資料３

かび毒・自然毒等専門調査会における審議結果について

１．審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められた食品中のデオキシニバレノールの規格基準の設定に係る食品健康影響評価（平成 30 年 2 月 22 日付け厚生労働省発生食 0222 第 38 号）については、令和元年 3 月 25 日に開催された第 54 回かび毒・自然毒等専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

２．食品中のデオキシニバレノールの規格基準の設定に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

令和元年 8 月 27 日（火）開催の食品安全委員会（第 754 回会合）の翌日の令和元年 8 月 28 日（水）から令和元年 9 月 26 日（木）までの 30 日間。

２）受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、かび毒自然毒等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

資　　料

（案）

かび毒評価書

デオキシニバレノール
及び
ニバレノール
（第２版）

２０１９年８月〇日

食品安全委員会　かび毒・自然毒等専門調査会

目　次

頁
◎審議の経緯 4
◎食品安全委員会委員名簿 4
◎食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿 5

要　約 6

Ⅰ. 背景 8
１. 経緯 8
２. 現行規制等 8
（１）国内規制等 8
（２）諸外国等の規制又はガイドライン値 9
３. 2018 年の評価要請の内容 11

Ⅱ. 評価対象 11

Ⅲ. 評価対象物質の概要 12
１. 名称、分子式、分子量、構造式、物理化学的特性 12
（１）デオキシニバレノール（DON） 13
（２）３-アセチルデオキシニバレノール（3-Ac-DON） 14
（３）１５-アセチルデオキシニバレノール（15-Ac-DON） 14
（４）デオキシニバレノール-３-グルコシド（DON-3-Glucoside） 15
（５）ニバレノール（NIV） 16
２. 産生菌及び産生機序 17
３. DON 及び NIV の発見の経緯 19

Ⅳ. 安全性に係る知見の概要 20
１. 体内動態に関する知見（DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside） 20
（１）吸収、分布、代謝、排泄 20
（２）酵素及び他の生化学パラメータへの影響 27
（３）まとめ 29
２.体内動態に関する知見（NIV） 31
（１）吸収、分布、代謝、排泄 31
（２）酵素及び他の生化学パラメータへの影響 33
３. 実験動物等における毒性 34
（１）DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside 34

①急性毒性 34
②亜急性毒性 38
③慢性毒性・発がん性 42
④生殖発生毒性 43
⑤遺伝毒性 47
⑥免疫毒性 49
⑦血液毒性 62
⑧その他 62
（２）NIV 71
①急性毒性 71
②亜急性毒性 72
③慢性毒性・発がん性 75
④生殖発生毒性 77
⑤遺伝毒性 78
⑥免疫毒性 80
⑦血液毒性 83
⑧その他 83
（３）DON と NIV の複合毒性 84
①*in vitro* 試験 84
②*in vivo* 試験 85
４．ヒトにおける知見 85
（１）臨床的所見 85
（２）疫学研究等 86
５．国際機関、諸外国における評価 88
（１）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA） 88
（２）国際がん研究機関（IARC） 88
（３）欧州食品安全機関（EFSA） 89
６．ばく露状況 90
（１）DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside 90
①汚染実態 90
②製粉及び調理工程等における DON の減衰 94
③ばく露量の推定 97
（２）NIV 102
①汚染実態 102
②製粉及び調理工程等における NIV の減衰 105
③ばく露量の推定 106

Ⅴ．食品健康影響評価 108

１．DON ····· 108
２．NIV ····· 112
３．DON と NIV のグループ TDI の設定 ····· 114
４．今後の課題 ····· 114
別添１　大麦由来のＤＯＮ（総和）の推定ばく露量 ····· 115
＜別紙 1 代謝物名称＞ ····· 116
＜別紙 2 検査値等略語一覧＞ ····· 118
＜付表＞ ····· 121
＜参照文献＞ ····· 126

＜審議の経緯＞

第 1 版関係

2009 年	3 月	19 日	第 278 回食品安全委員会（自ら評価の実施を決定）
2009 年	5 月	1 日	第 12 回かび毒・自然毒等専門調査会
2009 年	9 月	17 日	第 13 回かび毒・自然毒等専門調査会
2009 年	12 月	4 日	第 14 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年	2 月	5 日	第 15 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年	3 月	15 日	第 16 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年	6 月	18 日	第 17 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年	9 月	16 日	第 348 回食品安全委員会（報告）
2010 年	9 月	17 日	から 10 月 16 日まで　国民からの意見・情報の募集
2010 年	10 月	26 日	第 19 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年	11 月	16 日	かび毒・自然毒等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2010 年	11 月	18 日	第 356 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知）

第 2 版関係

2018 年	2 月	22 日	厚生労働省から食品中のデオキシニバレノールの規格基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0222 第 38 号）
2018 年	2 月	27 日	第 686 回食品安全委員会（要請事項説明）
2018 年	3 月	9 日	第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会
2018 年	4 月	26 日	補足資料の提出依頼
2018 年	5 月	8 日	補足資料の接受
2018 年	6 月	14 日	第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
2018 年	6 月	18 日	補足資料の接受
2018 年	9 月	21 日	第 52 回かび毒・自然毒等専門調査会
2018 年	9 月	25 日	補足資料の提出依頼
2018 年	11 月	5 日	第 53 回かび毒・自然毒等専門調査会
2019 年	1 月	21 日	補足資料の接受
2019 年	3 月	25 日	第 54 回かび毒・自然毒等専門調査会
2019 年	8 月	27 日	第 754 回食品安全委員会（報告）
2019 年			から○月○日まで　国民からの意見・情報の募集
2019 年			かび毒・自然毒等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2019 年			第○○○回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009 年 6 月 30 日まで）	（2011 年 1 月 6 日まで）
見上　彪（委員長）	小泉　直子（委員長）
小泉　直子（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）
長尾　拓	長尾　拓
廣瀬　雅雄	廣瀬　雅雄
野村　一正	野村　一正
畑江　敬子	畑江　敬子
本間　清一	村田　容常

（2018 年 6 月 30 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本　茂貴
石井　克枝
堀口　逸子
村田　容常

（2018 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋　（委員長）
山本　茂貴（委員長代理）
川西　徹
吉田　緑
香西　みどり
堀口　逸子
吉田　充

＜食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿＞

（2009 年 9 月 30 日まで）	（2011 年 1 月 6 日まで）	（2017 年 10 月 1 日から）
佐竹　元吉（座長）	熊谷　進（座長）	宮﨑　茂（座長）
高鳥　浩介（座長代理）	高鳥　浩介（座長代理）	合田　幸広（座長代理）
荒川　修	荒川　修	荒川　修
大島　泰克	大島　泰克	大藤　さとこ
河合　賢一	川原　信夫	川原　信夫
熊谷　進	久米田　祐子	久城　真代
合田　幸広	合田　幸広	久米田　裕子
小西　良子	小西　良子	小西　良子
塩見　一雄	渋谷　淳	佐藤　順子
渋谷　淳	長島　裕二	渋谷　淳
豊田　正武	伏谷　伸宏	杉山　圭一
伏谷　伸宏	矢部　希見子	鈴木　敏之
矢部　希見子	山浦　由郎	豊福　肇
山浦　由郎	山崎　寛治	長島　裕二
芳澤　宅實	山田　雅巳	吉成　知也
	芳澤　宅實	渡辺　麻衣子

要　約

2010 年に食品安全委員会が自らの判断で行う食品健康影響評価として、デオキシニバレノール（DON）及びニバレノール（NIV）の評価を実施した。2018 年、食品中の DON の規格基準を設定するため厚生労働省から食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき食品健康影響評価が依頼されたことから、新たな知見の確認・整理を行い、第 2 版をとりまとめた。なお、第 2 版においては、DON に関する内容のみ改訂し、NIV に関する内容は改訂していない。

DON に汚染された穀類は、3-アセチルデオキシニバレノール（3-Ac-DON）、15-アセチルデオキシニバレノール（15-Ac-DON）及びデオキシニバレノール-3-グルコシド（DON-3-Glucoside）にも汚染されていることが推定され、また、経口摂取した 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside は、速やかに DON に代謝され、経口摂取した DON と同様に代謝・排泄されると考えた。これらのことから、かび毒・自然毒等専門調査会は、危害要因を DON に特定し、そのばく露については体内で DON に代謝される 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性を勘案せず、各々の濃度を DON 濃度に換算した値及び DON 濃度の合計である DON（総和）によって評価した。

DON 及び NIV の毒性評価に用いた試験成績は、体内動態試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性・発がん性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、免疫毒性試験等の成績である。

DON については、実験動物を用いた毒性試験では、主に嘔吐、摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量よりも高用量で、胎児毒性及び催
奇形性が認められた。遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではなかったことから、生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有する可能性は低いと考えた。そのため、現時点においては、遺伝毒性があるとは判断できず、TDI を設定することが可能と考えられた。
かび毒・自然毒等専門調査会は各種毒性試験を検討した結果、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験における体重増加抑制から無毒性量を 0.1 mg/kg 体重/日とし、不確実係数 100 を適用して、DON の耐容一日摂取量（TDI）を 1 μg/kg 体重/日と設定した。

DON（総和）の全年齢集団の平均推定ばく露量は 0.09 μg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 0.38 μg/kg 体重/日であった。
1～6 歳の集団の平均推定ばく露量は 0.22 μg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 0.94 μg/kg 体重/日、99 パーセンタイル値は 1.86 μg/kg 体重/日であった。

以上より、厚生労働省から食品健康影響評価が依頼された DON については、DON（総和）のばく露量の推定結果から、現状において、我が国におけるばく露量は TDI を下回っていると考えられた。また、1～6 歳の集団におけるばく露量が TDI に近い値であり喫食状況や DON の汚染状況によっては TDI を超える可能性がないとは言えないこと及び小麦以外の穀類からのばく露もあることを考慮すると、リスク管理機関において、引き続き低減対策に努める必要がある。加えて、使用したデータの不確実性、統計解析手法の特性等から、過小又は過大推定となっている可能性があることに留意が必要であり、不確実性を除くため、リスク管理機関は、より実態に近い DON（総和）の摂取量推定を行うことができる情報収集や調査等を行うことが必要である。

NIV については、実験動物を用いた毒性試験では、主に摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量よりも高用量で胚毒性が認められた。遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、既存のデータは限られており、現時点では遺伝毒性について評価することは困難と考えられた。一方、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験では発がん性は認められていない。IARC では、NIV を含むフザリウム属菌が産生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない（グループ 3）と評価している。以上のことから、現時点においては、2 年間の慢性毒性試験で発がん性が認められていないことから、TDI を設定することは可能と考えられた。

各種毒性試験を検討した結果、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験における白血球数の減少から最小毒性量を 0.4 mg/kg 体重/日とし、最小毒性量の採用に伴う係数 10 を追加した不確実係数 1,000 を適用して、NIV の TDI を 0.4 μg/kg 体重/日と設定した。

NIV については、現状においては、我が国におけるばく露量は TDI を下回っていると考えられた。したがって、一般的な日本人における食品からの NIV 摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

DON 及び NIV のグループ TDI の設定に関しては、複合影響について検討した試験は限られており、それら試験結果も一致した結果が得られていないこと及び各毒素の作用メカニズムにも不明な点が少なくないことから、現時点では困難と考えられた。

今後の課題としては、リスク管理機関において、データ（特に小麦粉及び最終製品に含まれる DON 等の濃度及び食品摂取量）が得られた際には、それらのデータを用いてより正確なばく露評価を行い、コーデックス基準の導入を含めた低減対策について検討すべきである。

Ⅰ. 背景

１．経緯

食品安全委員会は、リスク管理機関から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している（以下、このような評価を「自ら評価」という。）。

この「自ら評価」の候補案件については、健康被害の発生が確認されており、これに適切に対応するためには、食品健康影響評価の実施の必要性が高いと判断されるもの、健康被害の発生が明確に確認されていないが、今後、その発生のおそれがあり、これに適切に対応するためには、食品健康影響評価の実施の必要性が高いと判断されるものの中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画等専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集を行った上で、食品安全委員会が決定している。

2009 年 3 月に食品安全委員会では、デオキシニバレノール及びニバレノール等を「自ら評価」として決定し、かび毒・自然毒等専門調査会で調査審議を行うこととされた。

2009 年 5 月から同調査会で審議し、2010 年 11 月に開催された第 356　回食品安全委員会において、デオキシニバレノール（DON）の TDI（耐容一日摂取量）を 1 μg/kg 体重/日、ニバレノール（NIV）の TDI を 0.4 μg/kg 体重/日と設定した。また、ばく露量の推定結果からは、現状においては、我が国における DON 及び NIV のばく露量は、設定した TDI を下回っていると考えられ、一般的な日本人における食品からの DON 及び NIV 摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる審議結果が了承され、同日付けで厚生労働大臣及び農林水産大臣に通知した。

その後、厚生労働省では 2017 年 9 月 22 日の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食品規格部会において審議を行い、小麦（玄麦）に対して DON : 1.0 mg/kg 以下の規格基準を設定することを検討することとされた。食品安全委員会は、厚生労働省から食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品中のデオキシニバレノールの規格基準の設定について意見を求められたため、新たな知見の確認・整理を行い、第 2 版をとりまとめた。なお、第 2 版においては、DON に関する内容のみ改訂し、NIV に関する内容は改訂していない。

２．現行規制等

（１）国内規制等

2002 年 5 月、厚生労働省が小麦（玄麦）における DON について暫定的な基準値（1.1 mg/kg）を設定している（平成 14 年 5 月 21 日付け食発第 0521001 号厚生労働省医薬局食品保健部長通知）。これを受け、農林水産省は国家貿易

品である小麦[1]の検査項目に DON を追加し、検査の実施を義務付ける等の管理をしている（参照 1)。

国産麦類については、小麦及び大麦を対象としたかび毒含有実態調査を継続的に実施している（参照 2)。また、厚生労働省は、輸入食品監視指導計画に基づき輸入小麦に対する DON のモニタリング検査を実施している。

飼料については、4 mg/kg（生後 3 か月以上の牛に給与される飼料)、1 mg/kg（生後 3 か月以上の牛を除く家畜等に給与される飼料）の管理基準が設定されている（平成 27 年 6 月 25 日付け 27 消安第 1935 号農林水産省消費・安全局長通知)。

NIV については、現在規制値は設定されていない。

また、「麦類のデオキシニバレノール・ニバレノール汚染低減のための指針」（平成 20 年 12 月 17 日付け 20 消安第 8915 号、20 生産第 5731 号農林水産省消費・安全局長、生産局長連名通知）に基づき、汚染低減対策が進められている。

（２）諸外国等の規制又はガイドライン値

2003 年時点で各国が定めている食品中の DON の規制値又は指針値は図１のとおりである。一方、NIV については規制している国はない。1995 年には、DON はほとんど規制されていなかったが、ヨーロッパで穀類及び穀類製品中に mg/kg レベルの汚染が報告された 1990 年代後半以降、規制当局の高い関心事となった。750 μg/kg の規制値が EU 諸国で使用され、数年来、この DON 指針値が原料としての小麦粉に適用されている（参照 3)。

米国では、最終小麦製品中の DON について 1,000 μg/kg の基準値が設定されている。EU における DON の基準値を表１に示した（参照 4)。

[1] 主要食糧の需給及び価格の安定に関する法律（平成６年法律第 113 号）第 42 条及び第 43 条に基づき、政府が買い入れる品目

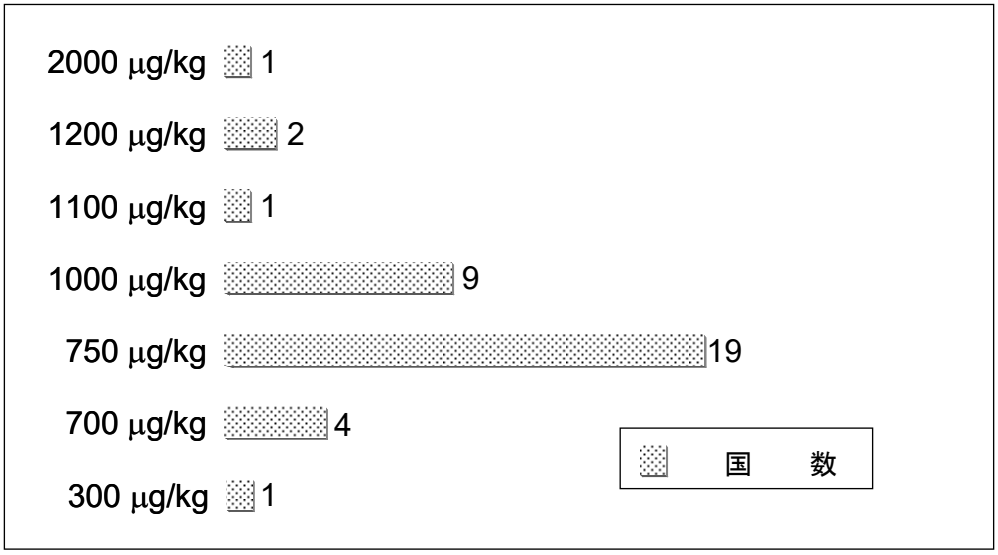


図１　各国における小麦（粉）又は穀類中の DON 規制値の分布

表１　EU の DON 基準値（EU Regulation No.1126/2007）

食　品	最大基準値（μg/kg）
未加工穀類（デュラム小麦、エン麦、トウモロコシを除く）	1,250
未加工デュラム小麦及びエン麦	1,750
未加工トウモロコシ（湿式製粉用を除く）	1,750
直接消費用の穀類及び穀類製粉（乳幼児用穀類加工品を除く）	750
パスタ（乾燥）	750
パン、ペストリー、ビスケット、穀類スナック、朝食シリアル	500
乳幼児用穀類加工品	200
直接消費用以外のトウモロコシ粉（径 500 μm 超）	750
直接消費用以外のトウモロコシ粉（径 500 μm 以下）	1,250

注）米及び米製品には基準値は設定されていない。

コーデックス委員会は、DON について、2016 年に表２に示した基準値を設定している。NIV の基準値は設定していない。

表２　コーデックス委員会による DON の基準値（2016）

対象	基準値（μg/kg）
加工向けの穀粒※1（小麦、大麦、トウモロコシ）	2,000
小麦、大麦、トウモロコシを原料とするフラワー、ミール、セモリナ及びフレーク	1,000
乳幼児用穀類加工品※2	200

※１ 加工向け穀粒：食品原材料用として使用される前、あるいは食用としての加工又は提供の前に DON 濃度を低減する追加の加工処理を受けることが意図されているもの。

※２ 乳児（12 ヶ月未満）及び幼児（36 ヶ月未満）向けの全ての穀類加工品。 乾物ベースで適用。

３．2018 年の評価要請の内容

（１）リスク管理機関（厚生労働省）の考え方

2016 年 7 月、コーデックス委員会において、小麦、大麦、　トウモロコシ、それらの粉製品及び乳幼児用穀類加工品についてDON の最大基準値が設定された。

小麦は、国民の主要食糧の 1 つであるとともに、需要量の約 9 割を海外から輸入している。日本において流通する小麦の汚染実態及びばく露評価等を踏まえ、消費者の健康リスクを可能な限り低減し、コーデックス委員会での食品中の汚染物質の基準値設定の原理原則である ALARA の原則に基づき、食品中の DON の規格基準の設定について以下のとおり考えた。

① 小麦の暫定基準値（1.1 mg/kg）では、長期毒性を評価する際の指標となる経口摂取量の 95 パーセンタイル値が、未就学児において、食品安全委員会が設定した TDI である 1 μg/kg 体重/日を僅かに超えていた。

② コーデックス委員会の小麦等を原料とするフラワー、ミール、セモリナ及びフレークの基準値（1000 μg/kg）を小麦（玄麦）の基準値として用いた場合、未就学児の経口摂取量 95 パーセンタイル値は、食品安全委員会が設定した TDI と同値であった。

③ 一方、ALARA の原則に基づき、合理的に達成可能な水準として、実態調査データに基づいて違反率が 2～3%となる濃度を検討した。

以上を考慮し、小麦（玄麦）に対して DON の規格基準を 1.0 mg/kg と設定することが適切であると結論付けた。

（２）評価要請の内容

厚生労働省からの諮問は、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、小麦（玄麦）に対し DON の規格基準を 1.0 mg/kg に設定することについて及びこの基準値を検討した際に用いた TDI における新たな知見を踏まえた変更の有無について、食品健康影響評価を依頼するものである。

Ⅱ．評価対象

評価要請のあった DON の前駆体として *Fusarium* 属菌が産生する 3-アセチルデオキシニバレノール（3-Ac-DON）及び 15-アセチルデオキシニバレノール（15-Ac-DON）が存在する。

日本では、1950 年代に赤かび病の被害を受けた米･麦を摂食した人や家畜の間に

急性赤かび中毒が多発し、その原因として *Fusarium graminearum* の産生する毒素（DON 及び NIV などのトリコテセン化合物）が発見された（参照 5~8）。2010 年 11 月、食品安全委員会は、DON 及び NIV の「自ら評価」を実施した。ここでは、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の毒性データが限られていたこと、3-Ac-DON は生体内で DON に速やかに代謝される報告があるものの 15-Ac-DON の代謝に関するデータを確認できなかったこと等、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の毒性を検討するための根拠となる知見が十分でなかったことから、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は評価対象外とし、DON の TDI を 1 μg/kg 体重/日とした。また、NIV の TDI を 0.4 μg/kg 体重/日とした。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、2011 年に DON を再評価し、3-Ac-DON は生体内で DON に代謝されることから、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の毒性を DON と同一とみなし、これまでの DON の PMTDI である 1 μg/kg 体重/日を、DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON のグループ PMTDI に変更した。一方、デオキシニバレノール-3-グルコシド（DON-3-Glucoside）は、十分な知見がないとしてグループ PMTDI に含めなかった。また、DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON のグループ ARfD を 8 μg/kg 体重と設定した（参照 9）。

欧州食品安全機関（EFSA）は、2017 年に DON について再評価し、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の大部分は体内で脱アセチル化されること及び経口摂取された DON-3-Glucoside は DON に変換されて排泄されることから、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性を DON と同一とみなし、DON の TDI 1 μg/kg 体重/日を DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside のグループ TDI に変更した。また、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside のグループ ARfD を 8 μg/kg 体重と設定した（参照 10）。

DON は、*Fusarium* 属菌が穀類内に菌糸を成長させる過程で 3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON から変換される。また、*Fusarium* 属菌が産生した DON を DON-3-Glucoside に変換して蓄積する穀類の機構が明らかとなった（参照 11）。このことから、DON に汚染された穀類は、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside にも汚染されていることが推定される。

以上を踏まえ、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、DON の再評価を行うに当たり、DON を摂取する際、同時に摂取すると考えられる 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside を評価対象物質に追加した。

Ⅲ．評価対象物質の概要

１．名称、分子式、分子量、構造式及び物理化学的特性

DON 及び NIV は、エポキシセスキテルペノイドである B 型トリコテセンに属する。大部分のトリコテセンは、トリコテカン（trichothecane）の 9,10 位に二重結合、12,13 位にエポキシ環並びに多くの水酸基及びアセチルオキシ基（アセトキシ基）を有し、そのうち 8 位にカルボニル基を持つものが B 型トリコテセン

である（参照 12)。

DON は 3α,7α,15 位に水酸基が、NIV は 3α,4β,7α,15 位に水酸基が結合した化合物である。

3-Ac-DON は、DON の 3-O 位にアセチル基が、15-Ac-DON は、DON の 15-O 位にアセチル基が結合した化合物である。

DON-3-Glucoside は、DON の 3-O 位にグルコースが結合した DON の配糖体である。

（１）デオキシニバレノール（DON）（参照 13）

① 化学名

IUPAC[2]

和名：12,13-エポキシ-3α,7α,15-トリヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：12,13-epoxy-3α,7α,15-trihydroxytrichothec-9-en-8-one

CAS（No.51481-10-8）

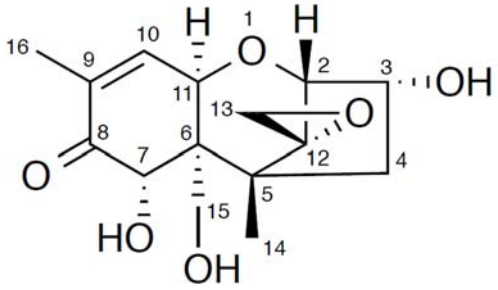
和名:(3α,7α)-12,13-エポキシ-3,7,15-トリヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名:trichothec-9-en-8-one,12,13-epoxy-3,7,15-trihydroxy,(3α,7α)-

② 分子式：$C_{15}H_{20}O_6$

③ 分子量：296.32

④ 構造式：



⑤ 物理化学的特性

(a) 性状：白色針状結晶

(b) 融点：151～153 ℃

(c) 比旋光度：$[\alpha]_D^{25}$+ 6.35° （c=0.07：エタノール溶液）

(d) 分光学データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトル及び NMR スペクトルの報告がある。

(e) 溶解性：エタノール、メタノール、酢酸エチル、水及びクロロホルムに溶ける。

[2] IUPAC は半体系的な命名法として天然物の名称をつけることを認めていることから、これに基づき命名した。

（２） ３-アセチルデオキシニバレノール（3-Ac-DON）

① 化学名：

IUPAC

和名：3α-アセチルオキシ-12,13-エポキシ-7α,15-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：3-α-acetyloxy-12,13-epoxy-7α,15-dihydroxytrichothec-9-en-8-one

CAS（No.50722-38-8）

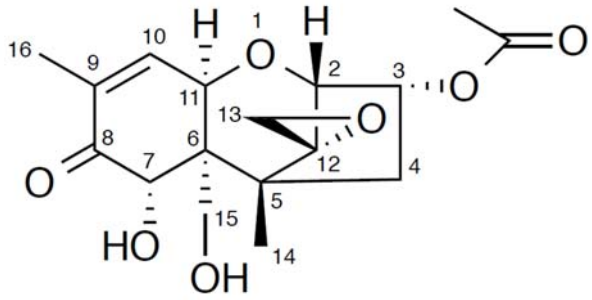
和名：(3α,7α)-3-(アセチルオキシ)-12,13-エポキシ-7,15-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：trichothec-9-en-8-one, 3-(acetyloxy)-12,13-epoxy-7,15-dihydroxy-, (3α,7α)-

② 分子式：$C_{17}H_{22}O_7$

③ 分子量：338.35

④ 構造式：



⑤ 物理化学的特性

(a) 性状：無色針状結晶（参照 14）

(b) 融点：185.5～186 ℃

(c) 比旋光度：$[\alpha]_D^{20}$ + 430° （c = 0.28：メタノール溶液）

(d) 分光学データ：

IR スペクトル：[ν_{max}] cm^{-1} ：3480, 3400, 1740, 1680

UV スペクトル：[λ_{max}] nm（ε）：219（5,900）

(e) 溶解性： －

（３） １５-アセチルデオキシニバレノール（15-Ac-DON）

① 化学名：

IUPAC

和名：15-アセチルオキシ-12,13-エポキシ-3α,7α-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：15-acetyloxy-12,13-epoxy-3α,7α-dihydroxytrichotec-9-en-8-

one

CAS（No.88337-96-6）

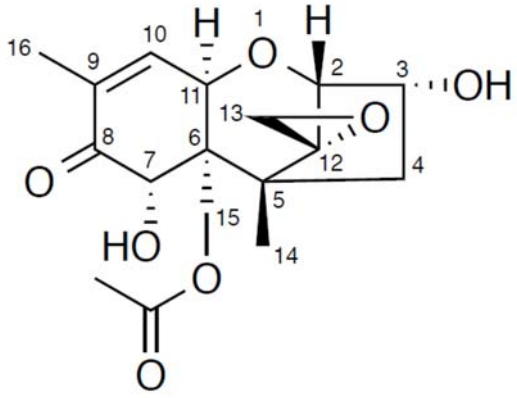
和名：(3α,7α)-15-(アセチルオキシ)-12,13-エポキシ-3,7-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：trichothec-9-en-8-one, 15-(acetyloxy)-12,13-epoxy-3,7-dihydroxy-,(3α,7α)-

② **分子式**：$C_{17}H_{22}O_7$

③ **分子量**：338.35

④ **構造式**：



⑤ **物理化学的特性**

（a）性状：　－

（b）融点：142-145℃

（c）比旋光度：$[\alpha]_D^{19}$ + 79°　（クロロホルム）

（d）分光学データ：　－

（e）溶解性：　－

（４）デオキシニバレノール-３-グルコシド（DON-3-Glucoside）

① **化学名**：

IUPAC

和名：12,13-エポキシ-3α-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-7α,15-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：12,13-epoxy-3α-(β-D-glucopyranosyloxy)-7α,15-dihydroxytrichothec-9-en-8-one

CAS（No.131180-21-7）

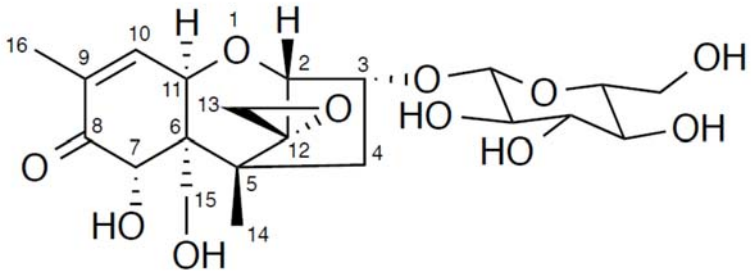
和名：(3α,7α)-12,13-エポキシ-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-7,15-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：trichothec-9-en-8-one, 12,13-epoxy-3-(β-D-glucopyranosyloxy)-7,15-dihydroxy-, (3α,7α)-

② **分子式**：$C_{21}H_{30}O_{11}$

③ **分子量**：458.46

④ **構造式**：



⑤ **物理化学的特性**

(a)　性状：　－

(b)　融点：　－

(c)　比旋光度：　－

(d)　分光学データ：　－

(e)　溶解性：　－

（５）ニバレノール（NIV）（参照 13）

① **化学名**：

IUPAC

和名：12,13-エポキシ-3α,4β,7α,15-テトラヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：12,13-epoxy-3α,4β,7α,15-tetrahydroxytrichothec-9-en-8-one

CAS（No.23282-20-4）

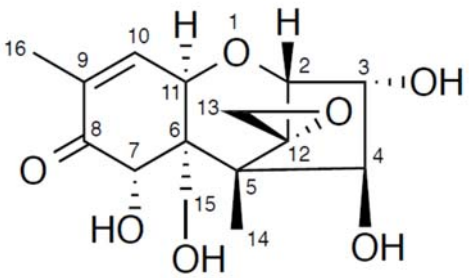
和名：(3α,4β,7α)-12,13-エポキシ-3,4,7,15-テトラヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：Trichothec-9-en-8-one, 12,13-epoxy-3,4,7,15-tetrahydroxy-, (3α,4β,7α)-

② **分子式**：$C_{15}H_{20}O_{7}$

③ **分子量**：　312.32

④ **構造式**：



⑤　物理化学的特性

（a）　性状：白色結晶

（b）　融点：222～223 ℃（五酸化二リン存在下で減圧乾燥したもの）

（c）　比旋光度：$[\alpha]_D^{24}$ ＋21.54°　（c=1.3：エタノール溶液）

（d）　分光学データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトル及び NMR スペクトルの報告がある。

（e）　溶解性：水に僅かに溶ける。極性有機溶媒に可溶（参照 15）。

２．産生菌及び産生機序

DON 及び NIV は、穀類（特に小麦、大麦及びトウモロコシ）の赤かび病の病原菌である *Gibberella zeae* の無性胞子を形成する不完全世代の *F. graminearum*、*Fusarium culmorum* 等により産生される（参照 16、17）。これらの菌は、土壌、農作物等自然界に広く分布する。これまで産生菌とされてきた *F. graminearum* は現在、種複合体として分類され、分子系統学的解析によって 16 種に細分されている（参照 18、19）。DON 及び NIV を産生する主要な菌の種類及び産生するかび毒について表 3 に示した（参照 20、21）。麦類の赤かび病は、感受性の高い栽培品種に発生しやすく、開花期に胞子が麦の穂に侵入し、雨が多いと病気が流行する（参照 22）。日本、韓国、中国等東アジアにおける調査では、DON 産生カビは主として、*F. graminearum*（第 7 系統）、NIV 産生カビは *Fusarium asiaticum*（第 6 系統）であり、それぞれ分布の中心は温帯地域であるが、地理的分布として、寒冷地域が *F. graminearum*、温暖地域が *F. asiaticum* となっている（参照 5、23、24）。日本国内の調査では、北海道では、DON 汚染原因菌は *F. graminearum* 及び *Fusarium vorosii*、NIV 汚染原因菌は *Fusarium crookwellense* 及び *Fusarium poae* である。一方、本州以南では、DON 汚染原因菌は *F. graminearum*、NIV 汚染原因菌は *F. asiaticum* であり、さらに西日本では NIV 汚染原因菌に *Fusarium kyushuense* も加えられている（参照 23、25、26）。

DON は、*Fusarium* 属菌が産生する 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON を前駆体として産生される。3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON を産生する *Fusarium* 属菌は、地理的に偏在していることが報告されている。（参照 11、19、27～33）（表４）これらのことから、*Fusarium* 属菌は、大きく 3-Ac-DON 型、15-Ac-DON 型又は NIV 型の 3 タイプに分けられ、地理的に偏在しており、また、DON に汚染した穀類は 3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON にも同時に汚染されていると考えられる。

DON-3-Glucoside は、*Fusarium* 属菌の産生した DON が穀類の UDP-glucosyltransferase によってグルコシド化されることによって生成し、穀類に蓄積される。このことから、DON に汚染された穀類は DON-3-Glucoside にも

同時に汚染されていると考えられる（参照 11）。

表３　食品における DON 及び NIV 汚染に関与する主要な *Fusarium* 属菌の種類

菌種	産生かび毒 DON[1)]	産生かび毒 NIV[2)]	主な汚染食品	地理的分布
F. graminearum[3)]	＋	－	麦類、米、トウモロコシ	温帯（特に北半球の寒冷地域）：日本（全土）、韓国、中国
F. asiaticum	－	＋	麦類、米	温帯（特に温暖地域）：日本（本州以南）、韓国、中国
F. vorosii	＋	－	小麦	日本（北海道）、ハンガリー
F. culmorum	＋	＋	麦類、トウモロコシ	温帯（特に寒冷地域）：欧州、アジア、アフリカ、南北アメリカ、オセアニア
F. crookwellense	－	＋	麦類、トウモロコシ	温帯（特に寒冷地域）：日本（北海道）
F. equiseti	－	＋	麦類、トウモロコシ	亜熱帯、温帯
F. kyushuense	－	＋	麦類、米	日本（西日本）、中国
F. poae	－	＋	麦類、トウモロコシ	温帯（特に寒冷地域）：日本（北海道）
F. pseudograminearum	＋	－	麦類	主にオーストラリア

1）DON：DON、3-Ac-DON[3]、15-Ac-DON[3] を含む。

2）NIV：NIV、4-アセチル化 NIV（フザレノンーX、4-Ac-NIV）[2] を含む。

3）*F. graminearum* s. str.（狭義）

表４　食品における 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON 汚染に関与する主要な *Fusarium* 属菌の種類

菌種	産生かび毒[1)] 3-Ac-DON	産生かび毒[1)] 15-Ac-DON	主な汚染食品	試料採取地	参照
F. acaciae-mearnsii	産生		アカシアの実	オーストラリア、南アフリカ	19
F. aethiopicum		産生	小麦	エチオピア	
F. asiaticum	産生	産生	大麦、小麦、トウモロコシ、エン麦、米	中国、ネパール、日本、韓国、ブラジル、米国	
F. austroamericanum	産生	産生	ぶどう、トウモロコシ	南アメリカ（ブラジル、ベネズエラ）	
F. boothii		産生	トウモロコシ	南アフリカ、メキシコ、グァテマラ、ネパール、韓国、米国	
F. brasilicum	産生		大麦、エン麦	ブラジル	
F. cortaderiae	産生		トウモロコシ、大麦、小麦	南アメリカ（アルゼンチン、ブラジル）、オセアニア（オーストラリア、ニュージーランド）	
F. graminearum	産生	産生	トウモロコシ、小麦、キビ、雑穀、	北アメリカ、南アメリカ、ヨーロッパ、アジア（日本、中国、韓国）、南アフリカ、米国	
F. mesoamericanum	産生		バナナ、ブドウ蔦	中央アメリカ（ホンジュラス）、米国	
F. nepalene		産生	米	ネパール	
F. ussurianum	産生		小麦、エン麦	極東ロシア	

[3] 菌株によって、産生されるかび毒の種類や量比が異なる。また、生成過程に関与する種々の遺伝子が報告されている。（参照 34、35）

F. vorosii	産生	産生	小麦	日本（北海道）、ハンガリー	
F. graminearum	3/8（37.5 %）	5/8（62.5 %）	小麦	米国（ニューヨーク州）	30
F. graminearum	20/87（23.0 %）	49/88（55.7 %）	シリアル	米国	33
	2/26（7.7%）	15/26（57.7 %）	シリアル	オーストラリア、中国、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド	
F. graminearum	4/93（4.3%）	2/93（2.2%）	小麦	ベルギー	31
	8/65（12.3 %）	10/65（15.4 %）	大麦		
	0/10（0%）	0/10（0%）	ライ麦		
	1/10（10.0 %）	2/10（20.0 %）	エン麦		
F. graminearum	74%	25%	春播小麦	日本（北海道）	28
	44%	8%	イネ		
Gibberella zeae[2)]	13/30（43.3 %）	17/30（56.7 %）	小麦	米国（ノースダコタ）	27
	0/4（0%）	4/4（100%）	大麦		
	2/5（40.0 %）	3/5（60.0 %）	ジャガイモ		
	3/6（50.0 %）	3/6（50.0 %）	砂糖ダイコン		
	8/8 (100%)	2/8 (25.0%)	イネから分離した菌株	日本（宮城県）	29
	0/8 (0%)	8/8 (100%)	イネから分離した菌株	日本（宮城県）	
	5/8 (62.5%)	7/8 (87.5%)	イネから分離した菌株	日本（青森県）	
	0/8 (0%)	8/8 (100%)	イネから分離した菌株	日本（青森県）	
	15.4%	84.1%	冬小麦	米国（ニューヨーク州）	32
	8.1%	91.9%	冬小麦	米国（ペンシルバニア州）	
	1.6%	98.4%	冬小麦	米国（メリーランド州）	
	2.0%	98.0%	冬小麦	米国（バージニア州）	
	0.6%	99.4%	冬小麦	米国（ケンタッキー州）	
	0.5%	95.4%	冬小麦	米国（ノースカロライナ州）	

1）産生：参照文献は有無のみ記載、x/y：陽性検体数／試験検体数、%：陽性率

2）*Fusarium* 属菌の完全世代

３．DON 及び NIV の発見の経緯

日本では、1950 年代に赤かび病の被害を受けた米･麦を摂食した人や家畜の間に急性赤カビ中毒症が多発した。原因となった *F. graminearum* の毒素を明らか

にするために、菌学･化学･毒性学の専門家を集めた共同研究が組織化された。これが端緒となって、NIV、DON などのトリコテセン化合物が発見された（参照 5~8)。

DON については、1970 年に香川県で発生した赤かび病の罹病大麦及び分離した *Fusarium roseum*（＝*F. graminearum*）の毒素を Rd-toxin として単離されたことが最初の報告である（参照 36)。この毒素は 1973 年に日本において最初に化学構造が決定され、「デオキシニバレノール」として報告された（参照 36)。米国でカビトウモロコシ中毒症の原因として別途発見され（参照 37)、嘔吐が特徴的な中毒症状であることから vomitoxin と命名されたものと同一物質であることが、後に明らかとなった（参照 38、39)。

DON の毒性については、一般毒性作用とともに、既知トリコテセンとの差異や、ブタに対する DON の拒食・嘔吐活性について、日本が中心となって研究が進められた。その後、DON の毒性研究は世界中で活発に進められ、慢性毒性、免疫抑制作用等の知見が明らかにされてきた（参照 8)。

NIV は、*Fusarium nivale* Fn2B から我が国において最初に単離され(参照 6)、1966～1969 年にフザレノン－X（4-アセチル化 NIV（4-Ac-NIV））とともに化学構造が決定された（参照 40～42)。本菌はその後、分子系統学的解析の結果、新種とみなされ、*F. kyushuense* と命名された（参照 43)。

NIV の毒性に関する研究は、我が国において、1970 年代から 90 年代にかけ分子毒性学的手法などの先進的な方法を用いて精力的に行われた。これにより、アポトーシス誘起など細胞毒性発現機構が証明され、その後の研究の方向性を決定づけた（参照 44)。

Ⅳ．安全性に係る知見の概要

公表文献並びに FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）(2001 年)（参照 12)、JECFA（2011 年）（参照 9)、欧州食品科学委員会（SCF）(1999、2000 及び 2002 年)（参照 45～47)、欧州食品安全機関（EFSA）(2017 年)（参照 10）及び国際がん研究機関（IARC）(1993 年)（参照 13）の資料等を基に、安全性に関する主な科学的知見を整理した。

なお、DON の分解あるいは代謝物の名称及び構造式は別紙 1 に示している。

１．体内動態に関する知見（DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside）

（１）吸収、分布、代謝、排泄

① 消化管内における脱エポキシ体への変換

ａ．実験動物等における知見

DON は最初ラットにおいて脱エポキシ体（脱エポキシ化デオキシニバレノール（DOM-1)）に変換されることが報告された（参照 48)。その後、脱エポキシ化は腸内細菌叢によって引き起こされることが明らかとなり、この

変換により毒性が低くなることが知られている。

DON と雄の Sprague-Dawley ラット盲腸内容物を 24 時間嫌気的に共培養した試験では、培養開始直後から DOM-1 が漸次生成され、24 時間後には 90%が DOM-1 に変換された（参照 49）。

ブタ十二指腸、空腸、盲腸、結腸及び直腸内容物を用いて、*in vitro* で腸内細菌叢による DON の変換を検討した試験においては、最も強い脱エポキシ化活性が認められたのは結腸内容物で、未変化の DON として回収された割合は適用量の僅か 1%であった（参照 50）。

別の試験において DON は、ブタ大腸内容物との 96 時間の嫌気的培養では DOM-1 に変換されなかったが、ニワトリの腸内容物ではほぼ 100%が、ウシ第一胃液では 35%が、DOM-1 に変換された（参照 51）。

なお、DON は、*Eubacterium* sp.によって脱エポキシ化されることが知られており、この知見を基に *Eubacterium* 属（BBSH 797）を含む飼料添加物が開発され、EU 以外のヨーロッパ諸国、中東、アジア及び南アメリカで用いられている（参照 52）。

ブタ胃内へ 0.60 mg/kg 体重の用量で ^{14}C-DON を投与した試験では、DON の脱エポキシ化はみられなかった（参照 53）。

DON を経口投与したブタの尿に排泄された DON 及び DOM-1 の合計量に対する DOM-1 の割合は 4.8%、糞便中に排泄された DON 及び DOM-1 の合計量に対する DOM-1 の割合は 97.4%であった（参照 54）。

3-Ac-DON をブタ糞便とともに *in vitro* で嫌気的に培養した結果、脱アセチル化され DON になり、更に脱エポキシ化された。また、脱エポキシ化能のないブタの豚房の床に脱エポキシ化能を有する糞便を散布すると、1 週間後には、このブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した。（参照 55）DON 及び雌ウシの第一胃液を *in vitro* で嫌気的に培養したところ、約 80%が脱エポキシ化された（参照 56）。

乾物 1 kg 当たり DON 8.21 mg を含む飼料を乳牛に給餌したところ、飼料の摂取量にかかわらず、DON は十二指腸に到達するまでに大部分（94%～99%）が DOM-1 に変換された（参照 57）。

ニワトリの腸内細菌叢によるトリコテセンの分解を *in vitro* で検討した結果、DON は脱エポキシ化され、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は主に脱アセチル化された（参照 58）。

b．ヒトにおける知見

スウェーデン人の尿（n=252）を LC-MS/MS 法で検査したところ、被検尿の 8%から DOM-1 が検出された（参照 59）。

イタリアの健常ボランティア 10 人（男=5、女=5）の尿を LC-MS/MS 法で検査した結果、DOM-1 が検出された（参照 60）。

フランスのノルマンディで農家に居住又は農業に従事している男性 76 人の尿を LC-MS 法で検査した結果、被検尿の 34%から DOM-1 が検出された。尿中 DOM-1 濃度は、尿中 DON 濃度と正の相関を示した。また、尿中から DOM-1 を検出した被験者の糞便と共培養した DON は、DOM-1 に変換された（参照 61）。

DON が DOM-1 に変換しなかった英国の 4 人の尿からは、DOM-1 は検出されなかった（参照 62）。

ヒトの糞便を 3-Ac-DON とともに *in vitro* で嫌気的に 48 時間培養した結果、DON に変換されたが、DOM-1 は認められなかった（参照 63）。

② 吸収

雄の PVG ラットに ^{14}C-DON を 10 mg/kg 体重の用量で経口投与した試験においては 96 時間後で投与量の 25%が尿から回収され、吸収率はヒツジやウシより高い可能性が示唆された（参照 64）。

去勢ブタに DON を混餌投与（4.2 mg/kg 飼料）した結果、胃及び小腸の近位部においてほとんどの DON が吸収された。投与 4.1 時間後に血清中濃度は最大に達し、5.8 時間で吸収された DON の半分が排泄された。DOM-1 は、小腸の遠位部において多くみられた（参照 65）。

ブタに ^{14}C-DON を 0.30 mg/kg 体重の用量で静脈内投与した試験では、代謝や抱合体の形成はほとんど認められなかった。^{14}C-DON を 0.60 mg/kg 体重の用量で胃内投与した試験では、バイオアベイラビリティー[4]が 55%と推定された（参照 53）。去勢ブタに DON を 5.7 mg/kg 飼料の濃度で単回及び 5～8 週間混餌投与した結果、バイオアベイラビリティーはそれぞれ 54 及び 89%であった（参照 66）。

4~5 週齢のブタに DON を 0.73 mg/頭（n=6）、3-Ac-DON を 0.99 mg/頭（n=3）又は 15-Ac-DON を 0.53 mg/頭（n=5）、単回経口投与し、経時的に採血して血中の DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON を調べた。いずれの投与群も投与 5 分後から血漿に DON が検出されたが、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は検出されず、アセチル化 DON は血中に入る前に脱アセチル化されていることが確認された。また、モル換算した Cmax /投与量及びモル換算した AUC/投与量は DON 投与群と 15-Ac-DON 投与群でほぼ同等であるのに対し、3-Ac-DON 投与群ではその 50%程度であった。これは、ブタでは 15-Ac-DON が DON と同等の吸収性があることを示している（参照 67）。

ヒツジに DON を 5.0 mg/kg 体重の用量で経口投与すると 30 分以内に血中で検出され、バイオアベイラビリティーは 7.5%であった。血中では遊離 DON

[4] 投与量に対する循環血液中における未変化体の総量の割合で示される。

が吸収量の平均 24.8%を占め、それ以外は DOM-1 又はグルクロン酸抱合体であった。血漿中に検出された DOM-1 は、経口投与では投与量の 0.3%未満、静脈内投与（0.5 mg/kg）では投与量の 2%未満であった。（参照 68）ヒツジにおいて 5.0 mg/kg 体重の用量で DON を経口投与したときの吸収率は約 7%であり、投与量の平均 6.9%が尿（うち 1.3%が DOM-1 又はその抱合体、5.7%が DON 又はその抱合体）から、0.11%が胆汁（DOM-1 のグルクロン酸抱合体）から回収された（参照 69）。

乳牛 1 頭につき 920 mg の DON を経口投与した試験では、具体的な数値は求められていないものの、バイオアベイラビリティーが低いことが示唆された（参照 70）。

健常ブタの消化管（胃、十二指腸、空腸及び回腸）の *in vitro* 実験モデルを用いて、DON の吸収を調べた結果、大半が空腸部分で吸収された（参照 71）。

③ 分布

雌の B6C3Fl マウスに DON を 5 mg/kg 体重で経口及び経鼻投与したところ、いずれの投与経路においても 15～30 分後に血漿、脾臓、肝臓、肺及び腎臓の DON 濃度は最高となり、120 分後には 75～90%減少した。また、経口投与よりも経鼻投与において、血漿及び組織への分布濃度が 1.5～3 倍高かった（参照 72）。

離乳期（3～4 週齢）及び若齢（8～10 週齢）の雌の B6C3F1 マウスに DON を 5 mg/kg 体重の用量で経口投与した試験では、DON の血漿中レベルは、若齢マウスでは投与 15 分後に最高濃度 1.0 μg/mL となり、離乳期マウスでは同じ時点で約 2 倍の濃度を示した。臓器への分布についても同様であった（参照 73）。

DON を 5 及び 25 mg/kg 体重の用量でマウスに経口摂取させたところ、検索したすべての組織において 30 分又は 1 時間後に最高濃度に達し、その後、2-コンパートメントモデルに従い急速に消失した（参照 74）。

ブタに DON を 1 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与したところ、各組織における分布は、投与 3 時間後では、血漿で 550 ng/g、腎臓で 930 ng/g、肝臓で 440 ng/g、腹部脂肪で 330 ng/g、背部脂肪で 130 ng/g、リンパ節で 140 ng/g、肺で 78 ng/g、副腎で 69 ng/g、脾臓で 74 ng/g、精巣で 54 ng/g、脳で 29 ng/g、心臓で 11 ng/g、筋肉で 19 ng/g、皮膚で 16 ng/g、腸で 5 ng/g、膵臓で 4 ng/g であった。投与 24 時間後では、血漿で 18 ng/g、腎臓で 10 ng/g、肝臓で 8.2 ng/g、腹部脂肪で 3.4 ng/g、背部脂肪で 12 ng/g、リンパ節で 0.8 ng/g、肺で 1 ng/g であり、それ以外の組織からは検出されなかった（参照 75）。

^{14}C-DON を 1.3～1.7 mg/kg 体重の用量で単回経口投与したニワトリにお

ける分布は、投与 3 時間後で血液 416 dpm/g[5]、血漿 570 dpm/g、胆汁 4,345 dpm/g、皮下脂肪 19 dpm/g、腹部脂肪 10 dpm/g、胸筋 5 dpm/g、大腿筋 5.3 dpm/g、脾臓 91 dpm/g、肝臓 205 dpm/g、心臓 27 dpm/g、腎臓 733 dpm/g、脳 21 dpm/g、卵管 5 dpm/g であった。投与 72 時間後の平均分布は、血液 0 dpm/g、血漿 0 dpm/g、胆汁 661 dpm/g、皮下脂肪 10 dpm/g、腹部脂肪 9.8 dpm/g、胸筋 0.5 dpm/g、大腿筋 2 dpm/g、脾臓 8 dpm/g、肝臓 10 dpm/g、心臓 0 dpm/g、腎臓 18 dpm/g、脳 0 dpm/g、卵管 2 dpm/g であった。96 時間後には、放射標識体は皮下脂肪、腎臓、筋胃及び胆汁にしか認められなかった（参照 76）。

コペンハーゲン大学病院（デンマーク）で帝王切開後に摘出されたヒトの胎盤を用いた DON の *in vitro* の胎盤通過実験の結果、母体に添加した DON は、4 時間後に 21%が胎児に移行した（参照 77）。

④ 生体内における代謝

ウサギ又はラットの肝臓ミクロソーム分画を用いた試験では、DON の代謝は認められなかった（参照 78、79）。

In vitro の知見で、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の消化酵素による分解、ヒト株化細胞（A498 細胞、Caco-2 細胞、HepG-2 細胞及び T84 細胞）による代謝、消化管微生物による代謝を調べた。3-Ac-DON は、胃内条件（低 pH、ペプシン処理）、小腸内条件（パンクレアチン処理）、大腸内条件（腸内細菌叢）、小腸上皮細胞、大腸上皮細胞及び肝細胞でそれぞれ、3%、10%、2.6%、26%、16%及び 56%が DON に変換された。また、15-Ac-DON は、それぞれ 7%、26%、0.9%、13%、34%及び 52%が DON に変換された（参照 80）。

ヒトの口内、胃内及び十二指腸内の状態を試験管内で作製し、DON 及び DON-3-Glucoside に自然汚染された小麦から調製したパンを添加して分解率を調べた。DON は、口内及び胃内の条件に安定で、胃内から十二指腸内にかけて 43%減少した。一方、DON-3-Glucoside は十二指腸環境で 3 倍に増加した。これは、十二指腸液の作用で遊離したグルコース及び DON が反応して配糖体に変化したためと考えられると報告された（参照 81）。

ヒトの唾液と腸液及び胆汁を用いた消化管を想定した *in vitro* 実験モデルを用いて DON 及び DON-3-Glucoside の分解を調べた結果、DON は安定で、DON-3-Glucoside は僅か（5%未満）に DON に分解された。DON 及び DON-3-Glucoside は、DOM-1 に分解されなかった。これらのことから、ヒトにおける DON-3-Glucoside のバイオアベイラビリティーは、DON に比較して低いと報告された（参照 82）。

[5] dpm は、disintegration per minute の略で 1 分当たりの壊変数を示し、cpm/計測効率で求められる。

DON-3-Glucoside を 5 人の糞便と共培養すると DON に分解された。このことから、DON-3-Glucoside がヒトの大腸の微生物のβ-グルコシダーゼによって DON に分解されると報告された（参照 65）。

ウシにおいて DOM-1 の形成が明らかになっており（参照 83、84）、ヒツジでは DOM-1 及び硫酸抱合体の形成が認められている（参照 68、85）。

⑤ 排泄

ａ．実験動物等における知見

雄の PVG ラットに ^{14}C-DON を 10 mg/kg 体重の用量で経口投与した試験では、投与 96 時間後で 25%が尿から、64%が糞便から、0.11%が呼気から回収された。尿及び糞便を分析した結果、DON 及び DOM-1 が同定された（参照 64）。

^{14}C-DON を雄の Sprague-Dawley ラットに 5 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した結果、血漿中の ^{14}C-DON 濃度は 8 時間後に最大となり、9%が血漿タンパク質と結合していた。投与量の 37%が尿中に排泄され、グルクロン酸抱合体が主な尿中代謝物であった（参照 86）。

ラットに DON を 2 mg/kg 体重で単回経口投与した試験では、尿中にデオキシニバレノール-3-グルクロニド（DON-3-GlcA）、イソ-デオキシニバレノール-3-グルクロニド（iso-DON-3-GlcA）及び脱エポキシ化デオキシニバレノール-3-グルクロニド（DOM-3-GlcA）が検出された（参照 87）。

DON-3-Glucoside を雄の Sprague-Dawley ラットに 3.1 mg/kg 体重（6.8 μmol/kg 体重）で、1、 8 及び 15 日目に経口投与し、0～24 及び 24～48 時間の尿及び糞便を採取して調査した結果、尿中に DON-3-Glucoside が 0.3±0.1%が排泄された。また、投与された DON-3-Glucoside は、主に DON 及び DOM-1 として糞便中に排泄された（参照 88）。

ブタに DON を 0.074 mg/kg 体重で単回経口投与した試験では、尿中に DON-3-GlcA 及びデオキシニバレノール-15-グルクロニド（DON-15-GlcA）が検出された（参照 87）。

ブタに DON を 1 mg/kg 体重の用量で静脈内投与した試験では、血漿消失半減期は 3.9 時間であり、胆汁及び尿から DON が回収された（参照 75）。

去勢ブタに 4.2 mg/kg の DON を含む飼料を 7 日間摂取させた結果、DOM-1 の割合は小腸遠位部で増加し、直腸から収集された糞便では、DON 及び DOM-1 の合計量に対する DOM-1 の割合は約 80%であった（参照 65）。

ブタに ^{14}C-DON を静脈内投与（0.30 mg/kg : 0.35 μCi/kg）又は胃内投与（0.60 mg/kg : 0.60 μCi/kg）した結果、静脈内投与では 93.6%が尿中に、胃内投与では 68.2%が尿中に、20.3%が糞便中に排泄された（参照 53）。

糞便フローラがトリコテセンの脱エポキシ化能を持つことを確認したブタに 3-Ac-DON を添加（2.5 mg/kg 飼料）した飼料を 2.5 日間（5 回）給与

した。血漿、尿及び糞便からは、3-Ac-DON 及びその脱エポキシ体は検出されなかった。DON は最初の給与の 20 分後から血漿で検出され 3 時間後にピークに達した後減少し、8 時間後にはほぼ検出限界レベルまで低下した。摂取された 3-Ac-DON の 45±26%が DON 及び抱合体として尿に排泄された。3-Ac-DON 代謝物の糞便中への排泄は摂取量の 2±0.4%で、このうち 52±15%が DOM-1 だった（参照 89）。

^{14}C-DON 2.2 mg（1.3～1.7 mg/kg 体重の用量に相当）を単回経口投与したニワトリにおいては、DON は速やかに排泄された。24、48 及び 72 時間までの回収率は、投与量のそれぞれ 79、92 及び 98%であった（参照 76）。

雄のヒツジに DON を 5 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与した結果、DON 及び DOM-1 は 30 時間以内に血漿から完全に消失した（参照 68）。

DON を 5 mg/kg 体重の用量でヒツジに経口投与した試験では、投与量の 6.9%が尿から、0.11%が胆汁から、65%が糞便から DON 及び代謝物として回収された（参照 69）。

雌のヒツジに ^{14}C-DON を 4 mg/kg 体重の用量で静脈内投与した試験では、24 時間後までに 91%が尿から、6%が胆汁から回収された（参照 85）。

また、ヒトにおいて DON のグルクロン酸抱合体が尿中に排泄されることが確認されている（参照 86）。

b．ヒトにおける知見

2 日間シリアル摂取を制限した 20 人に、DON を 1 μg/kg 体重の割合で投与し、尿に排泄される DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-GlcA、DON-15-GlcA 及び DOM-1 を調べた。摂取した DON の 64.0±22.8%が DON 及び代謝物として尿中に検出された。その割合は、DON-15-GlcA（58.2±8.74%）、DON-3-GlcA（14.4±6.72%）及び DON（27.4±11.8%）であった。また、DON-3-Glucoside、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は検出限界以下であった。DOM-1 は、2 人にのみ検出された。

また、2 ヶ月後に同じ被験者に DON-3-Glucoside を 1 μg/kg 体重の割合で投与し、同様の分析を行ったところ、摂取した DON-3-Glucoside の 58.2±16.0%が代謝物として尿中に検出された。その割合は、DON-15-GlcA（49.1±5.7%）、DON-3-GlcA（15.7±4.2%）、DON-3-Glucoside （3.7±3.6%）、DOM-1（7.0±5.8%）及び DON（24.3±5.2%）であった。また、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、検出限界以下であった。尿中の DOM-1 量は、DON-3-Glucoside 投与時の方が DON 投与時よりも多かった。（参照 90）

⑥ 卵及び乳汁への移行

ニワトリに ^{14}C-DON 2.2 mg（1.3～1.7 mg/kg 体重の用量に相当）を単回経口投与した結果、投与から 24 時間以内の初回卵に含まれていた ^{14}C-DON

の最大量は投与量の 0.087%であった（卵 1 個当たり ^{14}C-DON 1.9 μg に相当）。6 日間の反復経口投与後の卵 1 個当たりの ^{14}C-DON の最大量は、1 日投与量の 0.19%であった（卵 1 個当たり ^{14}C-DON 4.2 μg に相当）（参照 91）。

ニワトリに ^{14}C-DON を 5.5 mg/kg 飼料の濃度で 65 日間混餌投与した試験では、卵に含まれる ^{14}C-DON 由来放射活性は投与 8 日目に最大に達し（60 g の卵 1 個当たり DON 又は代謝物 1.7 μg に相当）、その後減少して 30 日目にはピーク時の 25%まで低下した（参照 92）。

雌のヒツジに ^{14}C-DON を 4 mg/kg 体重の用量で静脈内投与し、48 時間にわたって乳汁中への移行を測定した結果、回収率は投与量の 0.25%未満であった。乳汁中の DON の最大濃度は 61 ng/mL（抱合体及び非抱合体の比は約 2：1）、DOM-1 の最大濃度は 1,220 ng/mL であった（抱合体及び非抱合体の比は約 3：1～5：1）（参照 85）。

DON 920 mg を単回経口投与したウシから 1 日 2 回採取された乳汁において、遊離型及び抱合体型の DON が低濃度で認められた（最大濃度 4 ng/mL）（参照 70）。

初産分娩後で泌乳 13～22 週のホルスタイン種雌牛について、飼料中の DON が乳量に及ぼす影響並びに DON 及び DOM-1 の乳汁中への移行が 10 週間にわたって調べられた。DON の投与（1 日当たりの摂取量がそれぞれ 0.001、0.085 及び 0.21 mg/kg 体重）は摂餌量及び総乳量に影響しなかったが、DON を投与した 2 群において乳脂肪の含有率及び総量が減少した。乳汁中への DON 及び DOM-1 の移行は認められなかった（検出限界 5 ng/mL）（参照 93）。

乳牛に DON を 8.21 mg/kg 乾燥重量及びゼアラレノン（ZEN）を 0.09 mg/kg 乾燥重量の濃度で混餌投与した試験では、DON 及び DOM-1 の乳汁中への移行率（投与量に対する乳汁中への排泄割合）はそれぞれ 0.0001～0.0002%及び 0.0004～0.0024%であった（参照 57）。

ホルスタイン種雌牛に、DON を 5.3 mg/kg 乾燥重量の濃度で 11 週間又は 4.4 若しくは 4.6 mg/kg 乾燥重量の濃度で 18 週間にわたり混餌投与した結果、乳汁中には DON は検出されなかったが、DOM-1 が乳 1 kg につき検出限界以下～3.2 μg 検出された。乳汁中への移行率は 0.0001～0.0011%と無視できるレベルであった（参照 94）。

（２）酵素及び他の生化学パラメータへの影響

雄の NMRI マウスへの 6 週間混餌投与試験において、DON 10 mg/kg 含有飼料給与群（1.4 mg/kg 体重に相当）で体重増加率が有意（$p<0.01$）に低下した。投与期間終了時の摘出灌流空腸を使った *in vitro* の吸収試験では、水、ロイシン、トリプトファン及び鉄の吸収への影響は認められなかったが、DON 10 mg/kg 含有飼料給与群においてグルコース移行率の僅かな減少が認められた（$p<0.05$）。更

に空腸における 5-メチルテトラヒドロ葉酸の移行率及び組織蓄積率が最大 50%減少した。DON 10 mg/kg 含有飼料摂取群における肝臓のマンガン及びモリブデン含有率が低かった（参照 95）。

8～10 週齢の雄のラットから摘出した脾臓の切片を用いた試験では、タンパク質及び DNA の合成阻害を引き起こす最小濃度が 1,000 ng/mL であった（阻害率はそれぞれ 72%及び 53%）。一方、同じ濃度で RNA 合成は促進された。（参照 96）

DON は、*in vivo* 及び *in vitro* の試験において、Na^+/D-グルコース共輸送体及び Na^+/アミノ酸共輸送体を阻害することにより、ニワトリ小腸でのグルコース及びアミノ酸の取り込みを抑制した（参照 97～99）。

雄の Wistar ラットに 1 mg/kg 体重で DON を 1 日 1 回、3 日間皮下投与した結果、血中インスリン、グルコース及び遊離脂肪酸が増加した。また、筋肉中のグリコーゲンの沈着が増加し、トリグリセリドが減少した（参照 100）。

ほとんどのトリコテセンがタンパク質の合成を阻害する。この阻害には、C-9 及び C-10 位の不飽和結合並びに 12,13-エポキシ環を必要とし、その阻害力価は置換基によって異なる。トリコテセンは真核細胞リボソームの 60S サブユニットに結合し、ペプチジルトランスフェラーゼ活性を阻害する。C-4 位に置換基を持たない DON はペプチド鎖伸長を阻害する（参照 101、102）。タンパク質合成の阻害は、DON を含むトリコテセンの主要な毒性作用と考えられる（参照 103）。

DON の *in vitro* での毒性は、T-2 トキシンの約 100 分の 1 である。脂溶性の違い等により、DON の *in vivo* での毒性は、*in vitro* でのタンパク質合成に対する作用に基づいて予想される毒性よりも強くなると考えられる（参照 103、104）。

培養細胞に対する DON の細胞毒性を、細胞の生存性や代謝活性の測定に用いる試薬である MTT を用いた試験によって比較した結果、CHO-K1 細胞（チャイニーズハムスター卵巣由来株化細胞）、V79 細胞（チャイニーズハムスター肺由来株化細胞）、C5-O 細胞（BALB/c マウスケラチノサイト由来株化細胞）、Caco-2 細胞（ヒト消化管由来株化細胞）、HepG2 細胞（ヒト肝臓由来株化細胞）の順に感受性が高く、48 時間ばく露後の 50%細胞増殖を阻害する濃度（Inhibition Concentration 50%, IC_{50}）はそれぞれ 0.27、0.49、0.54、1.02 及び 8.36 μg/mL であった（参照 105）。

ラット肝初代細胞を 10～2,500 ng/mL の DON に 24 時間ばく露した結果、50 ng/mL 以上で用量依存的に、培地中へ逸脱した乳酸デヒドロゲナーゼ、ALT 及び AST が増加した。また、MTT アッセイによる細胞生存率は 50 ng/mL 以上で用量依存的に減少した。細胞質内タンパク質量も用量依存的に減少し、1,250 ng/mL でほぼ半量となっていた（参照 106）。

HuH-6KK 細胞（ヒト肝臓由来株化細胞）を、DON、4-Ac-NIV 及び NIV を各 0.15 mg/L 含有する無血清培地で培養した結果、細胞増殖が抑制された。MTT アッセイにおける DON の IC_{50} 値は 1.1 mg/L であった（参照 107、108）。

DON 及び DON のグルクロン酸抱合体の K562 細胞（ヒト赤白血病由来株化

細胞）に対する細胞毒性を、methylthiazol tetrazolium 法で比較した結果、DON の IC_{50} は 1.31 μM であったが、グルクロン酸抱合された DON では 270 μMまで有意な細胞毒性は認められなかった（参照 109）。

3T3 細胞（マウス皮膚由来株化細胞）を用いて DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DOM-1 の細胞増殖への影響を 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン（BrdU）取り込みにより調べた結果、IC_{50} 値はそれぞれ 1.50±0.34 mM（444±101 ng/mL）、14.4±1.59 mM（4,890±537 ng/mL）、1.51±0.24 mM（510±80 ng/mL） 及び 83.0±8.77mM （23,300±2,460 ng/mL）であった（参照 110）。

DON（10～100 μM）は J774A.1 細胞（マウスマクロファージ様株化細胞）に濃度依存的にアポトーシスを誘導し、培養 72 時間における IC_{50} 値は、16.8±0.2 μM であった（参照 111）。

また、ブタ腎臓細胞を用いて DON 及びブタ腸内容物を培養して得られた DOM-1 の細胞毒性を MTT アッセイにより検討した結果、DON の脱エポキシ化は細胞毒性の減少と相関した（参照 50）。

（3）まとめ

経口摂取された DON の一部は、速やかに体内に吸収され、主にグルクロン酸抱合されて尿中に排泄されると推定した（参照 86、91）。

消化管を模した *in vitro* 試験で、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の脱アセチル化が消化管内ではなく、小腸粘膜上皮細胞又は肝細胞で行われることが示唆された（参照 80）。

3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON を経口投与すると、速やかに血中 DON 濃度が上昇した（参照 67、89）。

これらのことから、経口摂取された 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の一部が小腸で吸収されて粘膜上皮細胞又は肝細胞で DON になり、代謝・排泄されると推察した。

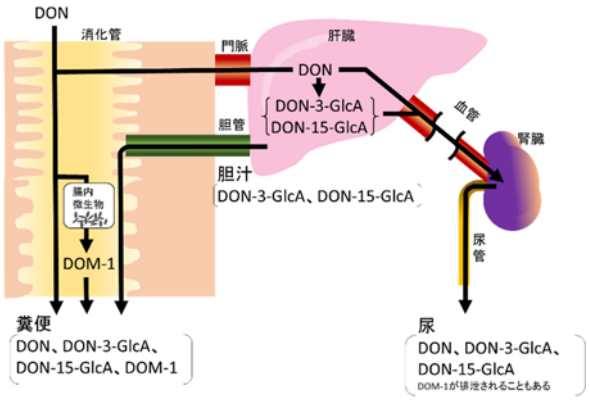
経口摂取された DON-3-Glucoside は、実験動物の消化管からの吸収率が低いと報告されている（参照 88）。

また、ヒトの消化管を模した *in vitro* 試験で、胃又は小腸における脱グルコシド率の低いことが報告されている（参照 82）。

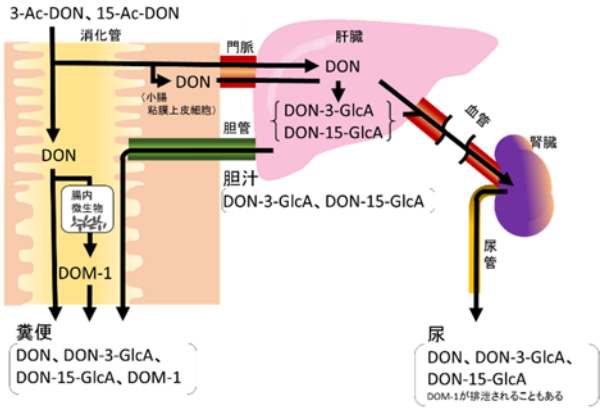
一方、DON-3-Glucoside を経口投与したヒトの尿から、DON 及び DON のグルクロン酸抱合体が検出されたが、DON-3-Glucoside も投与量の約 7%が尿に排泄されていた（参照 90）。この報告は、投与量が単一濃度であり吸収率を設定できず、一報のみであるために再現性等についても留意する必要があるが、ヒトでは、DON-3-Glucoside は低濃度域において比較的効率よく体内に取り込まれて、大部分は DON に変換すると考えられた。

また、DON-3-Glucoside はヒトの大腸の微生物のβ-グルコシダーゼによって DON に分解されることが報告されている（参照 86）。

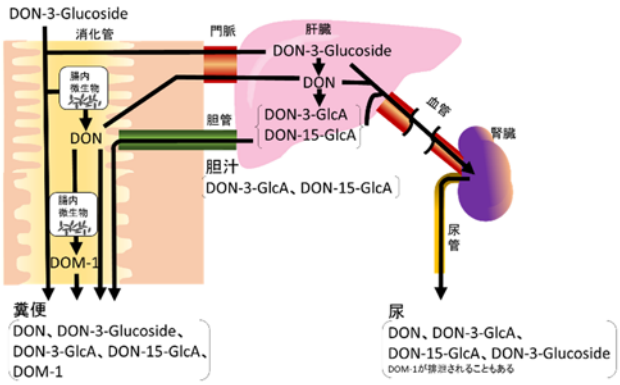
これらのことから、経口摂取した 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside は、速やかに DON に代謝され、経口摂取した DON と同様に代謝・排泄されると考えた（図２）。



ヒトにおける DON の主な吸収、分解、代謝及び排泄



ヒトにおける 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の主な吸収、分解、代謝及び排泄



ヒトにおける DON-3-Glucoside の主な吸収、分解、代謝及び排泄

図２　ヒトにおける主な DON の代謝並びに 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の DON への変換又は代謝

２．体内動態に関する知見（NIV）

（１）吸収、分布、代謝、排泄

①　消化管内における脱エポキシ体への変換

NIV は腸内細菌叢により脱エポキシ化され、毒性の低い誘導体に変換されることが知られている。

NIV をブタ糞便とともに *in vitro* で嫌気的に培養した結果、脱エポキシ~~化~~体に変換された。また、脱エポキシ化能のないブタの畜舎に脱エポキシ化能を有する糞便を散布すると、1 週間後にはブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した（参照 55）。

NIV を投与する前のブタの糞便を NIV とともに *in vitro* で嫌気培養したところ、NIV の脱エポキシ体は生成しなかった。一方、ブタに 2.5 又は 5.0 mg/kg 飼料の濃度で NIV を 1 週間にわたり混餌投与した結果、腸内細菌叢が NIV を脱エポキシ化する能力を獲得した。これらの動物の糞便を DON と培養したところ、*in vitro* で DON の脱エポキシ体を生成することができた。また、NIV とウシ第一胃液とを *in vitro* で嫌気培養した結果、約 80%が脱エポキシ化された（参照 56）。

ニワトリの腸内細菌叢によるトリコテセンの分解を *in vitro* で検討した試験において、NIV は脱エポキシ化され、4-Ac-NIV は主に脱アセチル化された（参照 58）。

②　吸収

健常ブタの消化管（胃、十二指腸、空腸及び回腸）の *in vitro* 実験モデルを用いて、NIV の吸収を調べたところ、大半が空腸部分で吸収された（参照 64）。

Caco-2 細胞を用いた *in vitro* の経腸管上皮輸送実験では、単層培養に　おいて NIV の基底側から先端側への輸送はエネルギー依存型であり、先端側から基底側への輸送は単純拡散であることが示された（参照 112）。

トリチウム標識した NIV と 4-Ac-NIV をそれぞれ 20 及び 18 μg/kg 体　重の用量で、雌の ICR マウスに強制経口投与したところ、NIV は 60 分後に、4-Ac-NIV は 30 分後に、血漿中濃度が最大に達した。4-Ac-NIV 投与群の血漿中最大濃度と AUC は、NIV 投与群と比較してそれぞれ 5 及び 10 倍量であった。4-Ac-NIV は吸収された後、肝臓や腎臓で速やかに NIV に代謝された（参照 113）。

ブタに 0.05 mg/kg 体重の用量で NIV を 1 日 2 回混餌投与し、肝門脈　及び腸間膜動脈末梢部のカテーテルを通じて血液検体を採取したところ、NIV は腸から吸収され、初回サンプリング時点の投与 20 分後から NIV が検出された。投与 7.5 時間後までに、投与量の 11～48%が吸収され、血漿中濃度は投与後 2.5～4.5 時間で最大に達した（参照 114）。

4-Ac-NIV を 2.2 mg/kg 体重の用量でブロイラー及びアヒルに静脈内又は経

口投与し血中濃度を測定したところ、静脈内投与では投与後直ちに NIV が認められ 20 分後まで高い値であった。また、経口投与では投与 10 分後に 4-Ac-NIV 及び NIV の血中濃度は最大に達し、大部分の 4-Ac-NIV は NIV に直ちに変換されていた。経口投与での 4-Ac-NIV のバイオアベイラビリティー[6]はブロイラーで 9.8%、アヒルで 19.5%であった（参照 115）。

③ 分布

トリチウム標識した NIV と 4-Ac-NIV を妊娠 17 日目の ICR マウスに、それぞれ 40 及び 43 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した後、6 及び 24 時間後に測定を行った。母動物では、投与 6 及び 24 時間後ともに、血漿、肝臓、腎臓、胎盤に分布が見られた。胎児マウスにおいては肝臓及び腎臓を含む全臓器に 6 時間後から放射活性が認められ、レベルは母動物と同程度であった（参照 116）。

④ 生体内における代謝、排泄

ウサギ又はラットの肝臓ミクロソーム分画を用いた試験では、NIV の代謝は認められなかった（参照 78）。

トリチウム標識した NIV と 4-Ac-NIV をそれぞれ 20 及び 18 μg/kg 体重の用量で、雌の ICR マウスに強制経口投与した試験では、投与 48 時間後で、4-Ac-NIV 投与マウスでは主に尿を介して放射性同位体が排泄されたが、NIV 投与マウスでは主に糞便を介しての排泄であった（参照 113）。

雄の Wistar ラットに 2～3 日の間隔で 5 mg/kg 体重の用量の NIV を計 12 回経口投与した結果、投与した NIV の 80%は脱エポキシ化 NIV として糞便中に排泄され、1%は尿中に排泄された。投与した NIV の 7%は糞便中に、1%は尿中に、未変化体として検出された（参照 117）。

ブタに 0.05 mg/kg 体重の用量で NIV を 1 日 2 回混餌投与した結果、NIV は主に糞便中に排泄された。血漿中、尿中及び糞便中において、NIV の代謝産物はグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、脱エポキシ化 NIV のいずれも認められなかった（参照 114）。

雌ニワトリに NIV を 1、3 及び 5 mg/kg 飼料の濃度で 50 日間混餌投与した結果、肝臓及び胆汁中に痕跡量の未変化体 NIV が認められた。また、糞便中に NIV 及び脱エポキシ化 NIV が摂取量の最大 10%排泄された（参照 118）。

⑤ 卵及び乳汁への移行

トリチウム標識した NIV と 4-Ac-NIV を授乳期の ICR マウスに、それ ぞれ 40 及び 43 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した後、6 及び 24 時間後に測

[6] 投与量に対する循環血液中における未変化体の総量の割合で示される。

定を行った結果、母動物の乳汁から放射活性が検出された。また、哺乳マウスの肝臓及び腎臓からも放射活性が検出された。非ラベル化物質の分析から、4-Ac-NIV は主に母動物の体内で NIV に変換された後、胎児及び哺乳マウスに移行するものと考えられた（参照 116）。

（２）酵素及び他の生化学パラメータへの影響

NIV は Hela 細胞（ヒト子宮由来株化細胞）の増殖を 0.5 μg/mL の濃度で完全に阻害した。また、NIV 5 μg/mL では、タンパク合成及び DNA 合成をほぼ完全に阻害したが、RNA 合成はほとんど阻害しなかった（参照 119）。

HeLa 細胞に、NIV を 15 μg/mL の用量で 1 分間作用させた結果、RNA 合成阻害は認められなかったが、ポリリボソームの分解を引き起こした（参照 120）。また、その他ヒト由来細胞（子宮癌、胎児腎臓及びリンパ球）に対しても増殖阻害が認められ、その IC_{50} 値は 0.3～1.0 μg/mL であった（参照 121）。

ウサギの網状赤血球に NIV を作用させた結果、タンパク質合成を阻害し、IC_{50} 値は 6 μg/mL であった。また、ポリフェニルアラニンの合成阻害での IC_{50} 値は 0.5 μg/mL であったことから、リボソームレベルでタンパク質合成を阻害することが考えられた。（参照 122）NIV はエールリッヒ腹水腫瘍細胞におけるタンパク質合成（IC_{50}、6 μg/mL）及び DNA 合成（IC_{50}＞10 μg/mL）を阻害した（参照 123）。

NIV（10～100 μM）は J774A.1 細胞に濃度依存的にアポトーシスを誘導し、培養 72 時間における IC_{50} 値は 11.2±0.8 μM であった（参照 111）。

3T3 細胞を用いて NIV、4-Ac-NIV 及び脱エポキシ化 NIV の細胞増殖へ　の影響を BrdU 取込みにより調べた結果、IC_{50} 値はそれぞれ 1.19±0.06 mM（373±20 ng/mL）、0.72±0.04 mM（255±13 ng/mL）、64.2±3.14 mM（19,030±930 ng/mL）であった（参照 110）。

NIV を 0.014、0.071、0.355、1.774 及び 8.87 mg/kg 体重の用量で週 3　回、4 週間にわたって雄の C57B16 マウスに経口投与した結果、ウエスタンブロット法による解析では P450 1a、2b、2c、3a 及び 4a のタンパク質発現レベルは変化しなかった（参照 124）。

以上より、NIV は、動物種及び用量によって差があるものの、主に腸内細菌叢による脱エポキシ化により、毒性が低い誘導体に変換される。この誘導体は、変換されていない元の NIV とともに、尿及び糞便中に排泄される。また、4-Ac-NIV は主に脱アセチル化されて NIV に変換・代謝される（図３）。

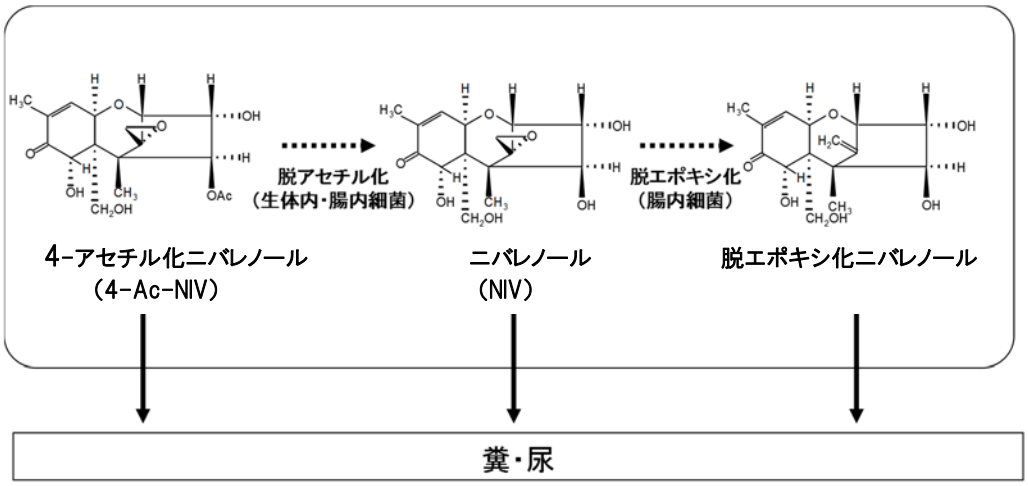


図３　主な NIV の変換・代謝の概要

３．実験動物等における毒性

毒性データのとりまとめに当たっては、DON 又は NIV それぞれを投与したときの特異的な毒性所見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、他の毒素が混入している可能性のある自然汚染飼料等を給与した実験については、必要に応じて参考とした。また、食品中の DON 及び NIV 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めた。

（１）DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside

3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside は DON に代謝されることから DON の毒性を中心にとりまとめた。

①　急性毒性

DON の経口投与による半数致死量（LD_{50}）を表５に示した。経口単回投与による DON の毒性所見としては、消化管及びリンパ組織への障害並びに嘔吐作用が特徴である。

表５　DON の急性経口毒性試験における LD_{50} 値

動物種及び系統	投与物質	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照
マウス、DDY、雄、6 週齢	精製 DON	46	125
マウス、B6C3F1、雌、離乳後	精製 DON	78	126
ニワトリ、雄、1 日齢	精製 DON	140	127

経口 LD_{50} 値は、マウスに精製 DON を投与したとき 46（参照 125）及び 78 mg/kg 体重（参照 126）と報告されており、消化管出血壊死、骨髄、腎臓の壊死等が顕著であった。

B6C3F1 マウス（1 群雌 3 匹）の単回経口投与の実験では、100 mg/kg 体重の用量で、消化管、骨髄とリンパ組織の広範な壊死が報告されており（参照 127）、DDY マウス（1 群雌 10 匹）を用いた実験では、32 mg/kg 体重以上の投与で、胃底部出血、くも膜下出血及び精巣充血が認められている（参照 125）。

ブタの単回投与の実験では、0.4 mg/kg 体重の DON 投与により、十二指腸（粘膜充血・水腫）、空腸（絨毛の充血、好酸球浸潤及びリンパろ胞腫大）、回腸（リンパろ胞腫大）及び肝臓（肝細胞空胞変性・壊死、充血）に影響がみられた（参照 128）。

実験動物における DON の投与による嘔吐を表 6 に示した。静脈内及び腹腔内投与であっても経口投与と同レベルの用量で嘔吐が見られることから、嘔吐作用は神経系を介したものと考えられる。

表 6　DON を投与した実験動物における嘔吐のまとめ

動物種等	投与方法（溶媒）、期間	投与物質	投与量	所見	ED_{50}（mg/kg 体重）	嘔吐が認められた最小投与量（mg/kg 体重）	嘔吐が認められなかった最大投与量（mg/kg 体重）	参照
ブタ、雑種、9～10 kg（1 群 3～6 頭）	強制経口（水）、単回	精製 DON	0 、0.075、0.1、0.2、0.4 mg/kg 体重	・0.1 mg/kg 体重では、6 頭中 1 頭が投与後 82 分で 1 回嘔吐 ・0.2 mg/kg 体重では 3 頭中 2 頭が投与後平均 68.5 分で嘔吐 ・0.4 mg/kg 体重では 3 頭全てが平均 59 分後に嘔吐		0.1	0.075	128
	腹腔内投与、単回	精製 DON	0 、0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐 ・0.075 mg/kg 体重以上では 3 頭全てが嘔吐		0.05	0.025	
ブタ、ヨークシャー、10～15 kg（1 群 3 頭）	強制経口（生理食塩水）、単回	精製 DON	0 、0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が投与後 56 分で嘔吐、14 分間継続 ・0.075、0.1 mg/kg 体重では嘔吐なし ・0.2 mg/kg 体重では 3 頭全てが平均 19.3 分後に嘔吐、平均 16.3 分間継続		0.05	0.025	129
	腹腔内投与（生理食塩水）、単回	精製 DON	0 、0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が嘔吐 ・0.075、0.1 mg/kg 体重で 3 頭すべてが嘔吐 ・0.2 mg/kg 体重で 3 頭中 2		0.05	0.025	

				頭が嘔吐				
	強制経口（生理食塩水）、単回	精製 15-Ac-DON	0 、0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.075 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が嘔吐 ・0.1 mg/kg 体重では嘔吐なし ・0.2 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐		0.075	0.05	
	腹腔内投与（生理食塩水）、単回	精製 15-Ac-DON	0 、0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.075 mg/kg 体重以上で 3 頭全てが嘔吐		0.075	0.05	
ブタ、ヨークシャー、6～8 週齢、15～20 kg（1 群 4～6 頭）	胃内投与）(DMSO）、絶食 4 時間後、単回	精製 DON			0.075			130
	静脈内投与、単回	精製 DON			0.02			
ブタ、ヨークシャー、去勢雄、8～12 週齢、15～20 kg（1 群 2～4 頭）	胃内投与（生理食塩水）、30 分おきに 6 回投与	精製 DON	0 、0.03 mg/kg 体重	・嘔吐なし			0.03	131
	静脈内投与（生理食塩水）、30 分おきに 6 回投与	精製 DON	0 、0.01 mg/kg 体重	・嘔吐なし			0.01	
ブタ、ヨークシャー、去勢雄、8～12 週齢、15～20 kg（1 群 2～4 頭）	胃内投与（生理食塩水）、単回	精製 DON	0 、0.03、0.3 mg/kg 体重	・0.3 mg/kg 体重で 4 頭全てが 15 分以内に嘔吐		0.3	0.03	132
	静脈内投与（生理食塩水）、単回	精製 DON	0 、0.01、0.1mg/kg 体重	・0.1 mg/kg 体重で 4 頭全てが 15 分以内に嘔吐		0.1	0.01	
ブタ、雑種、20 kg（1 群 4 頭）	混餌、4 日	精製 DON	0 、3.6、7.2、40 mg/kg 飼料	・嘔吐なし				133
ブタ、ヨークシャー、去勢雄、9～10 週齢、27.5 kg（1 群 3 頭）	混餌、49 日	精製 DON	0 、4.7 mg/kg 飼料（0.19 mg/kg 体重/日*）	・嘔吐なし			0.19*	134
ブタ、7.5 kg（1 群 4 頭）	混餌、4 日	人工汚染トウモロコシ	0 、44.4、97.2 、124.9 、227.5 mg/kg 飼料	・44.4 mg/kg 飼料で 4 頭中 2 頭が嘔吐 ・97.2 mg/kg 飼料で 4 頭中 1 頭が嘔吐 ・124.9 mg/kg 飼料で 4 頭中 4 頭が嘔吐 ・227.5 mg/kg 飼料で 4 頭中 3 頭が嘔吐				135

ブタ、8.4 kg（1 群 4 頭）	混餌、11 日	人工汚染トウモロコシ	0 、9.0、19.7、33.5、43.4 mg/kg 飼料	・19.7 mg/kg 飼料以上で 1 日目に嘔吐		0.8*		
ブタ、7.1 kg（1 群 3 頭）	混餌、21 日	人工汚染トウモロコシ	0 、1.34、2.55、5.12 、 6.39 、7.83、8.63、11.9 mg/kg 飼料	・嘔吐なし			0.6*	
ブタ、ヨークシャー、去勢雄及び未経産雌、 34～39 kg（1 群雌雄各 5 頭）	混餌、5 週	人工汚染トウモロコシ又は自然汚染小麦	0 、5.08、14.5 mg/kg 飼料（0 、0.2、0.42 mg/kg 体重/日）	・嘔吐なし			0.42	136
ブタ、74 kg（1 群雌 64 頭）	混餌、35 日	汚染小麦	0 、5 mg/kg 飼料	・嘔吐なし				137
ブタ、離乳後、7.7 kg（1 群雄雌各 8 頭）	混餌、3 週	汚染小麦	0 、0.9、2.0、2.8 mg/kg 飼料	・嘔吐なし				138
ブタ、23-27 kg（1 群 15 頭）	混餌、9 週	自然汚染トウモロコシ	1、5mg/kg 飼料	・5 mg/kg 飼料で嘔吐				139
イヌ、6 ヶ月、2～3 kg（1 群 5～7 頭）	皮下投与、単回	精製 DON	0 、0.025、0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、3.8 mg/kg 体重	・0.1～0.2 mg/kg 体重で投与十数分後に嘔吐 ・1～2 mg/kg 体重で投与数分後に嘔吐		0.10	0.025	125
イヌ、ビーグル又はブリタニー、1～7 歳 、 15 ～20 kg（1 群 2～14 頭）	混餌、14 日	自然汚染小麦	0 、1、2、4、6、8、10 mg/kg 飼料（0 、0.075、0.15、0.3、0.45、0.6、0.75 mg/kg 体重/日*）	・8 mg/kg 飼料以上で嘔吐		0.6*	0.45*	140
ネコ、アメリカンショートヘア、1～9 歳、2～4 kg（1 群 2～8 頭）	混餌、14 日	自然汚染小麦	0 、1、2、4、6、8、10 mg/kg 飼料（0 、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mg/kg 体重/日*）	・4 mg/kg 飼料で 2 頭中 1 頭が嘔吐 ・6、8 mg/kg 飼料では嘔吐なし ・10 mg/kg 飼料で 8 頭中 4 頭が嘔吐		0.2*	0.1*	140

*：JECFA による換算値

ブタへの単回強制経口投与の場合、最小嘔吐用量は 0.05～0.1 mg/kg 体重であった。一方、混餌投与では 0.19～0.6 mg/kg 体重/日の用量まで嘔吐は認められていない。また、イヌでは精製 DON の 0.1 mg/kg 体重の皮下投与で嘔吐が認められたが、混餌投与では 0.45 mg/kg 体重/日の用量まで嘔吐は認められていない（参照 125、140）。ヒツジ及びブタに 1.0 mg/kg 体重の用量を静脈内投与後、DON は、脳脊髄液中に検出された。ブタではヒツジの約 2.5 倍の毒素が脳脊髄液に達することが示された（参照 141）。セロトニン（$5HT_3$: 5-hydroxytryptamine, type3）受容体拮抗薬の投与により、DON によるブタにおける嘔吐が抑制されたという報告がある（参照 130）。

また、げっ歯類で $5HT_3$ 受容体を介した小腸運動の抑制作用が報告されており、胃の弛緩及び胃内容排出遅延が認められている（参照 142）。

② 亜急性毒性

DON の投与による亜急性毒性試験の結果を表 7 に示した。

表 7　精製 DON の経口又は混餌投与による亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与期間	投与量		所見	LOAEL（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	備考	参照
		（mg/kg 飼料）	（mg/kg 体重/日）					
マウス、BALB/c、4~6 週齢（1 群雄 4 匹）	7 日	0、2.5、5、10、20、50	0、0.35、0.67、1.3、2.7、6.5	・2.5 mg/kg 飼料以上で摂餌量減少 ・10 mg/kg 飼料以上で体重増加率、胸腺重量の減少	1.3	0.67	指標体重減少	143
	30 日	0、10~20		・2～3 週投与で 4 匹中 3 匹に石灰化を伴う心内膜炎病巣				
マウス、ICR、3 週齢（1 群雌雄各 10 匹）	14 日	0、2、4、8	（雄）0、0.37、0.76、1.49 （雌）0、0.41、0.81、1.59	・8 mg/kg 飼料で摂餌量減少 ・2 mg/kg 飼料以上で体重増加率の減少（雄）、赤血球数の減少	0.37			144
マウス、ICR、3 週齢（1 群雌 10～12 匹）	14 日	0、8、12、16	0、1.2、1.8、2.4	・体重増加率及び摂餌量の用量依存的な減少	1.2			145
		0、4、8	0、0.6、1.2	・4 mg/kg 飼料以上で体重増加抑制	0.6			
マウス、Swiss-Webstar、離乳後（1 群雄 24 匹）	35 日		0、0.75、2.5、7.5	・試験期間内に 7.5 mg/kg 体重/日投与群では 24 匹中 23 匹死亡 ・2.5 mg/kg 体重/日投与群では 24 匹中 12 匹死亡 ・2.5 mg/kg 体重/日以上で脾臓・胸腺・リンパ節・消化管の変化 ・0.75 mg/kg 体重/日以上で体重及び摂餌量減少	0.75			146
マウス、NMRI、18 g（1 群雄 10 匹）	42 日	0.1、1、10	0.014、0.14、1.4*	・10 mg/kg 飼料で体重増加抑制、栄養素取り込み障害	1.4*	0.14*		95
マウス、B6C3F、離乳後（1 群雌 8 匹）	56 日	0、0.5、2、5、10、25	0、0.07、0.28、0.7、1.4、3.5*	・2 mg/kg 飼料で体重増加抑制、肝臓重量、腎臓重量の減少	0.28*	0.07*		147

マウス、C57BL6	14 日	0, 1, 2.5, 10		・10 mg/kg の汚染飼料で 14 日間飼育した 22 か月齢のマウスの体重は、3 か月齢に比較して有意に減少				148
ラット、Sprague-Dawley、離乳後（1 群雌雄各 25 匹）	60 日		0、0.25、0.5、1	・雌 0.25 mg/kg 体重/日以上及び雄 1 mg/kg 体重/日で体重増加率及び摂餌量減少 ・1 mg/kg 体重/日で空腸及び脾臓のチミジン取り込み率減少	0.25			149
ブタ、ヨークシャー、10～13 kg（1 群去勢雄 6 頭）	32 日	0、1、3	0、0.08、0.24*	・3 mg/kg 飼料で摂餌量及び体重増加率の減少並びに血漿中α−グロブリン及びコルチゾール減少	0.24*	0.08*		150
ブタ、ヨークシャー、27.5 kg（1 群去勢雄 3 頭）	7 週	0、4.7	0、0.19*	・摂餌量減少（29%）、体重増加率減少（27%）	0.19*			134
ブタ、10 kg（1 群雌 9 頭）	8 週	0、0.3、0.6、1.2	0、0.012、0.024、0.048*	・体重増加率減少なし		0.048*		151
ブタ、60 kg（1 群 3～6 頭）	90 日	0、1	0、0.04*	・体重増加率減少なし ・臨床的影響なし ・腎臓にリンパ球浸潤、尿細管上皮の変性等あり（統計学的に有意でない）		0.04*		152
ブタ、ヨークシャー、12～15 週齢（1 群雄 5 頭）	2～3 週	0、6mg/kg DON +2mg/kg 15-Ac-DON 又は 3-Ac-DON		・6 mg/kg 飼料 DON で摂餌量及び体重増加率の減少 ・DON とその他のトリコテセン類との間に重大な複合作用は認められなかった			精製 DON と 15-Ac-DON 又は 3-Ac-DON との複合作用なし	153
ブタ、9.8 kg（1 群雌 9 頭）	8 週	0、0.3、0.6、1.2		・摂餌量及び体重増加率は影響なし ・ASAT の増加傾向				154
シチメンチョウのヒナ、1 日齢（1 群雌 24 羽）	21 日	0、20	0、1.6*	・摂餌量、体重増加率、血液学的、大部分の血清パラメータ、組織検査所見、心臓重量及び腎臓重量への影響なし ・血清中カルシウム減少	1.6*		トウモロコシで培養した半精製 DON	155
アカゲザル（1 群 1～2 頭）	14 日		1、5	・1 mg/kg 体重/日以上で血小板数の減少、血小板の付着能の減少、フィブリノゲン濃度減少	1			156

1 *: JECFA による換算値

2

a. マウス

BALB/c マウス（1 群雄 4 匹）に、0、2.5、5、10、20 又は 50 mg/kg 飼料（0、0.35、0.67、1.3、2.7 又は 6.5 mg/kg 体重/日に相当）の DON を 7 日間混餌投与した結果、全ての DON 投与群で摂餌量減少、10 mg/kg 飼料以上の投与群で体重減少及び胸腺重量減少が認められた。また、10～20 mg/kg 飼料の DON を 2～3 週投与した結果、4 匹中 3 匹に石灰化を伴う心外膜炎病巣が認められた。LOAEL は 10 mg/kg 飼料（1.3 mg/kg 体重/日）、NOAEL は 5 mg/kg 飼料（0.67 mg/kg 体重/日）であった（参照 143）。

ICR マウス（1 群雌雄各 10 匹）に 0、2、4 又は 8 mg/kg 飼料の DON を 14 日間投与したところ、8 mg/kg 飼料投与群で最初の 7 日間及び後半の 7 日間とも特に雄の摂餌量が有意に減少した。2 mg/kg 飼料以上の投与群の雄の体重増加率が初期に減少したが、後半の 2 週目では 8 mg/kg 飼料投与群のみが減少した。また、DON 投与群で赤血球数の有意な減少が認められた（参照 144）。

ICR マウス（1 群雌雄各 10～12 匹）に DON を 0、4、8、12 又は 16 mg/kg 飼料で 14 日間混餌投与した結果、8 mg/kg 飼料以上の投与群で摂餌量の減少が、全ての投与群で体重増加抑制が認められた（参照 145）。

離乳後の Swiss-Webstar マウス（1 群雄 24 匹）に、0、0.75、2.5 又は 7.5 mg/kg 体重/日の DON を 35 日間強制経口投与する反復投与毒性試験が実施された。高用量の 2 群では試験中にほとんどのマウスが死亡した。2.5 mg/kg 体重/日投与群で、胸腺細胞減少、脾臓におけるリンパ球及び髄外造血の減少、胃腺の拡張並びに小腸陰窩上皮壊死が認められ、骨髄（網状赤血球及び赤血球造血増加）及び血液学的パラメータ（赤血球数、ヘマトグリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球血色素濃度の減少）にも影響が認められた。全ての投与群において、摂餌量減少、体重減少、胸腺及び心臓の相対重量の減少並びに胃の相対重量の増加が認められた。LOAEL は 0.75 mg/kg 体重/日であった（参照 146）。

NMRI マウス（1 群雄 10 匹）に、0、0.1、1 又は 10 mg/kg 飼料の DON を 6 週間混餌投与した結果、体重増加は 10 mg/kg 飼料の DON を与えた群で有意に減少した（参照 95）。

B6C3F1 マウス（1 群雌 8 匹）に、0、0.5、2、5、10 又は 25 mg/kg 飼料の DON を 56 日間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。2 mg/kg 飼料以上の投与群で体重増加率の減少が認められた。胸腺、脾臓、肝臓、腎臓及び脳の重量が用量依存的に減少したが、組織学的変化はなかった。LOAEL は 2 mg/kg 飼料（0.28 mg/kg 体重/日）、NOAEL は 0.5 mg/kg 飼料（0.07 mg/kg 体重/日、いずれも JECFA による換算値）と考えられた（参照 147）。

3 か月齢又は 22 か月齢の C57BL6 マウス（1 群雌雄各 5 匹）に 0、1、

2.5 又は 10 mg/kg で DON を 14 日間混餌投与した結果、10 mg/kg 混餌投与したマウスの体重は、月齢によらず、他の群に比較して有意に減少した（参照 148）。

b. ラット

Sprague-Dawley ラット（1 群雌雄各 25 匹）に、精製 DON 含有飼料（0、0.25、0.5 又は 1 mg/kg 体重/日に相当）を 60 日間投与する反復投与毒性試験が実施された。全ての投与群の雌及び 1 mg/kg 体重/日投与群の雄で、摂餌量減少による体重増加抑制が認められた。また、1 mg/kg 体重/日投与群の雄において空腸及び脾臓におけるチミジン取り込み率が有意に減少した。血液学的及び骨髄パラメータ、臓器重量、並びに病理組織学的所見に有意な変化は認められなかった。雌では LOAEL は 0.25 mg/kg 体重/日と考えられた（参照 149）。

c. ブタ

精製 DON 又は自然汚染トウモロコシとして、DON を 0、1 又は 3 mg/kg 含む飼料を体重 10～13 kg の去勢ヨークシャーブタ（1 群雄 6 頭）に 32 日間投与する反復投与毒性試験が実施された。精製 DON の推定摂取量は 0、0.08 又は 0.24 mg/kg 体重/日、自然汚染 DON の推定摂取量は 0、0.09 又は 0.22 mg/kg 体重/日（いずれも JECFA による換算値）であった。汚染飼料には 3 mg/kg 飼料の 15-Ac-DON 及び 1.3 mg/kg 飼料の NIV も含まれていた。DON の 3 mg/kg 飼料投与群では、給餌開始後間もなく摂餌量及び体重増加率が有意に減少した。精製 DON 摂取群のブタの体重増加率が数日後に回復したのに対し、自然汚染 DON 摂取群のブタの値は試験を通じて減少し続けた。対照群と比較して DON 摂取群のブタにおける血清中α–グロブリン濃度が低値となり、高用量群でコルチゾール濃度が高かった（参照 150）。

去勢ヨークシャーブタ（1 群雄 9 頭）に精製 DON を 0 又は 4.7 mg/kg 飼料で添加し 7 週間与えたところ、DON 摂取群で摂餌量及び体重増加率が減少した。LOAEL は 4.7 mg/kg 飼料（0.19 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）であった（参照 134）。

0、0.3、0.6 又は 1.2 mg/kg の濃度で DON を含む飼料を 8 週間にわたってブタ（1 群雌 9 頭）に与えたところ、飼料中の DON により引き起こされる体重増加への有意な影響は見られなかった。NOAEL は本試験の最高用量である 1.2 mg/kg 飼料（0.048 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）であった（参照 151）。

DON を 0 又は 1 mg/kg 含む飼料を 90 日間ブタ（1 群 3～6 頭）に投与する反復投与毒性試験が実施された。病理組織学的検査では、1 mg/kg 飼料の DON により腎臓にリンパ球浸潤、尿細管上皮の変性等が少数例に見られたが、統計学的に有意な変化ではなかった（参照 152）。

ヨークシャーブタ（1 群雄 5 頭）に精製 DON を 0 又は 6 mg/kg 飼料で 2～3 週間混餌投与した結果、摂餌量及び体重増加率の減少傾向が認められた（参照 153）。

離乳子ブタ（1 群雌 9 頭）に精製 DON を 0、0.3、0.6 又は 1.2 mg/kg 飼料で添加し 8 週間投与した結果、摂餌量及び体重増加率には影響が見られなかった。血中の AST は、DON の用量に依存して増加傾向が認められたが、変化は軽微であり、正常の範囲内であった（参照 154）。

d. シチメンチョウ

シチメンチョウ雛に生後 1 日齢から 21 日間 DON を 0 又は 20 mg/kg 含む飼料を給餌した。摂餌量、体重増加率、血液学的パラメータ（平均赤血球容積、平均赤血球血色素量及び平均赤血球血色素濃度）、組織検査所見、心臓重量及び腎臓重量への影響はなかったものの、DON 摂取によって血清中カルシウムが減少した（参照 155）。

e. サル

アカゲザル（1 群 1～2 頭）に DON を 1、5、10、25 又は 50 mg/kg 体重で単回経口投与及び 1 又は 5 mg/kg 体重/日で 2 週間反復経口投与する試験が行われた。50 mg/kg 体重で単回投与された 2 頭のうち 1 頭について、投与 24 時間後に解剖した結果、胸膜及び心外膜での出血、脳血管の拡張、急性腸炎及びにリンパ組織での壊死が認められた。残った動物について経時的に観察した結果、投与 48 時間後から血液凝固能の低下傾向が認められ、これは投与 2 週間後も継続し、1.5～2 ヵ月後に凝固能の正常化傾向が認められた。反復投与試験では、1 mg/kg 体重/日以上で血小板数、血小板の付着能及びフィブリノゲン濃度の減少等の血液凝固能の減少が認められたが、血液凝固パラメータは 1.5～2 ヶ月後に正常化傾向が認められた。（参照 156）

③ 慢性毒性・発がん性

DON の慢性毒性試験の結果を表８に示した。

B6C3F1 マウスを用いた 2 年間の混餌投与による慢性毒性試験が行われた（表８）。雌雄各 50 匹からなる群に DON（純度 95%超；3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON を含まない）を 0、1、5 又は 10 mg/kg 含有する飼料（雄でそれぞれ 0、0.1、0.5 又は 1.1 mg/kg 体重/日、雌でそれぞれ 0、0.1、0.7 又は 1.6 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）が与えられた。雌の平均 1 日摂餌量に変化はなかったが、雄では高用量の 2 群における摂餌量が有意に減少（約 8%）した。5 及び 10mg 試料投与群の雌雄において体重が有意に減少した。5 及び 10 mg/kg 飼料投与群の雌で血清中の IgA の増加（56%）及び IgG の増加（10%未満）が認められた。5 及び 10 mg/kg 飼料投与群の雄において肝臓の相対重量

が減少し、10 mg/kg 飼料投与群では脾臓の相対重量が減少するとともに精巣の相対重量が有意に増加した。脳、脳下垂体、延髄、胸腺、眼、涙腺、ハーダー腺、鼻甲介、気管、肺、甲状腺、副腎、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、唾液腺、食道、胆のう、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節、骨髄、胸骨、尿管、前立腺、精嚢、精巣、乳腺、子宮、子宮頸部、卵巣、卵管、末梢神経、骨格筋及び平滑筋を組織学的に調べた結果、各臓器・組織における前腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生率増加は認められなかった。肝臓における前腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生率並びに膵ランゲルハンス島における非腫瘍性病変の発生率は用量依存的に減少し、この減少は統計学的に有意であった。肝臓における増殖性病変の減少は、この系統のマウスで知られている体重と肝細胞癌自然発生率との正の相関を反映した影響と考えられた。NOAEL は飼料中の含有率で 1 mg/kg 飼料（0.1 mg/kg 体重/日）であった（参照 157）。

また、$p53^{+/+}$マウス（1 群雄 10 匹）及び $p53^{+/-}$マウス（1 群雄 10 匹）に DON を 0、1、5 又は 10 mg/kg 含む飼料で 26 週間飼育した試験の結果、5 又は 10 mg/kg 投与群のマウスで体重増加率の有意な減少が観察された。両群のマウスの肝臓及び腎臓の遺伝子発現解析から、DON の長期投与は炎症性の反応を惹起しないことが確認された（参照 158）。

表８　DON の慢性毒性試験結果

動物種等	投与方法、期間	投与量		所見	LOAEL（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	備考	参照
		（mg/kg 飼料）	（mg/kg 体重/日）					
マウス、B6C3F1、22～28 日齢（1 群雌雄各 50 匹）	混餌、2 年	0、1、5、 10	（雄）0、0.1、0.5、1.1（雌）0、0.1、0.7、1.6*	・5 mg/kg 飼料以上で体重増加率減少 ・腫瘍発生率の用量依存的な低下	0.5*	0.1*		157
マウス、$p53^{+/+}$、$p53^{+/-}$、5-7 週齢（1 群雄 10 匹）	混餌、26 週	0、1、5、10		・5 又は 10 mg/kg 飼料群で体重増加率減少 ・5 又は 10mg/kg 飼料群の肝臓と腎臓の遺伝子変異に有意差なし				158

*: JECFA による換算値

④　生殖発生毒性

DON の生殖発生毒性試験の結果を表 9 に示した。

1

表９　DON の生殖発生毒性試験結果

動物種等	投与方法（溶媒）、期間	投与量		所見	LOAEL（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	備考	参照
		（mg/kg 飼料）	（mg/kg 体重/日）					
マウス、Swiss Webster、離乳後（1 群雄 7～15 匹、雌 10～20 匹）	混餌、30 日間投与後交配		0、0.375、0.75、1.5、2	・0.375 mg/kg 体重/日で親動物の摂餌量、飲水量減少 ・1.5 mg/kg 体重/日で母動物体重減少 ・2mg/kg 体重/日で胚毒性	0.375		繁殖毒性、1 世代	159
マウス、3 系統（1 群雄 3～6 匹）	混餌、90 日	0、10	0、1.5*	・体重増加抑制、精巣上体尾部の重量減少	1.5*		生殖器への影響	160
マウス、Swiss Webster、30 g（1 群 15～19 匹）	食道挿管投与（水溶液）、妊娠 8～11 日、		0、0.5、1、2.5、5、10、15	・5 mg/kg 体重/日以上で催奇形性、胎児吸収増加 ・1 mg/kg 体重/日以上で骨格異常	1	0.5	発生毒性	161
ラット、Sprague-Dawley、雄、325-350 g（1 群 12～15 匹）	強制経口投与、6-19 日		0、0.5、1.0、2.5、5.0	・2.5 mg/kg 体重/日より精巣上体及び精嚢の相対重量減少 ・5 mg/kg 体重/日で、前立腺相対重量、精子細胞数及び精巣上体尾部精子数の減少並びに精子尾部異常	2.5	1.0	生殖器への影響	162
ラット、Sprague-Dawley、雄 190～210g、雌 165 g（1 群雄 10 匹、雌 25 匹）	混餌、交配前雄 60 日、雌 15 日	0、20	0、2*	・妊娠率減少	2*		繁殖毒性	163
ラット、Sprague-Dawley、30 日齢（1 群雄雌各 15 匹）	混餌、6 週間投与後交配させ妊娠期間中も投与を継続		0、0.25、0.5、1	・1 mg/kg 体重/日で父動物の体重減少 ・0.25 mg/kg 体重/日より胎児の腎盂と膀胱拡張	0.25		繁殖毒性、1 世代	159
ラット、F344（1 群雌 23 匹）	混餌、20 日（妊娠期間中）	0、0.5、2、5	0、0.025、0.1、0.25*	・催奇形性なし、繁殖毒性なし ・母動物体重減少傾向（統計学的に有意でない）		0.25*	発生毒性	164
ラット	経口投与、妊		0、0.2、1、5、10	・胎児毒性 ・骨化遅延	1	0.2	発生毒性	165

	娠 7～15 日							
ラット、Sprague-Dawley、雌、201-225 g（1 群 24 匹）	強制経口投与、28 日		0、0.5、1.0、2.5、5.0	・1 mg/kg 体重/日から母動物の肝重量の用量依存的減少及び肝細胞の組織学的変化	1.0	0.5	母動物：肝重量の用量依存的減少を指標	166
				・2.5 mg/kg 体重/日以上で、胎児平均体重、頭殿長及び脊椎の骨化が低下	2.5	1.0	胎児：発育抑制を指標	
ニュージーランド白色ウサギ、3.2 kg（1 群 6～15 匹）	混餌、妊娠 0～30 日	0、7.5、15、30、60、120、240	0、0.3、0.6、1、1.6、1.8、2	・胎児吸収増加 ・母動物及び胎児の体重減少	1	0.6	発生毒性	167

*: JECFA による換算値

a. マウス

Swiss Webster マウス（1 群雄 7～15 匹、雌 10～20 匹）に、0、0.375、0.75、1.5 又は 2.0 mg/kg 体重/日の DON を混餌投与する生殖及び発生毒性試験が実施された。30 日間の投与後にマウス（F_0）を交尾、出産させ、児動物（F_1a）を 21 日齢まで検査した。F_0 マウスは飼育を続け、2 回目の妊娠雌は妊娠 19 日で安楽殺し、それらの胎児（F_1b）について肉眼観察並びに内臓及び骨格の奇形を検査した。F_0 雌雄マウスでは、0.375 mg/kg 体重/日以上の投与群で摂餌量及び飲水量の減少が、F_0 雌マウスでは 1.5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少が認められたが、妊娠率への影響は認められなかった。また、2.0 mg/kg 体重/日投与群の F_1a 児動物において、生存児数、生後生存数及び生後体重の減少が、F_1b で生存胎児数及び平均胎児重量の減少が認められたが、催奇形性はなかった（参照 159）。

3 種類の系統のマウス：IL-6KO [B6129-IL6*ftmiKopf*（IL-6 遺伝子欠損）]、WT [B6129F2（IL-6 遺伝子が正常な B6129-IL6 の野生型）]、B6C3F1 マウス（1 群雄各 3～6 匹）に DON を 0 又は 10 mg/kg 飼料で 90 日間混餌投与する生殖毒性試験が実施された。DON 投与群の体重は、対照群に比べて有意に減少したが、組織学的変化は認められなかった。DON 投与 IL-6KO 及び B6C3F1 マウスでは、精巣上体尾部の重量が有意に減少した（参照 160）。

妊娠第 8～11 日の Swiss Webster マウス（1 群雌 15～19 匹）に 0、0.5、1、2.5、5、10 又は 15 mg/kg 体重/日の DON を強制経口投与する発生毒性試験が実施された。10 及び 15 mg/kg 体重/日投与群における胎児吸収発生率は 100%、5 mg/kg 体重/日投与群では 80%だった。1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群では、胎児に内臓の異常が低頻度で認められた。外脳症（26%）、合指（19%）及び小脳形成不全（93%）等の異常は主に 5 mg/kg 体重/日投与群で

認められた。1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群で用量依存的な骨格異常が認められた。NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日であった（参照 161）。

b. ラット

Sprague-Dawley ラット（1 群雄 12～15 匹）に 0、0.5、1.0、2.5 又は 5.0 mg/kg 体重/日の精製 DON を 28 日間強制経口投与した。2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が有意に認められ、精巣上体及び精嚢の相対重量の有意な減少が認められた。5.0 mg/kg 体重/日投与群では、前立腺相対重量、精子細胞数及び精巣上体尾部精子数（絶対及び精巣上体尾部重量あたり）が有意に減少し、精子尾部異常（尾部破損）は対照群より有意に高かった。全ての DON 摂取群で血清卵胞刺激ホルモン（FSH）及び黄体刺激ホルモン（LH）濃度が用量依存性に増加し、血清テストステロン濃度は用量依存性に減少した。組織病理学的検査では、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で精上皮細胞変性、精子停留及び異常核形態の増加が観察された（参照 162）。

精製 DON を 0 又は 20 mg/kg 含む飼料（約 2 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）を、交配前の雄（1 群 10 匹）及び雌（1 群 25 匹）の Sprague-Dawley ラットにそれぞれ 60 日間及び 15 日間給与する生殖毒性試験が実施された。妊娠率は、対照群で 80%であるのに対し、DON 投与群では 50%に減少した。児動物の性別比、生存率又は同腹児の平均数及び体重は差がなかった。また、精巣及び卵巣の病理組織変化はなかった（参照 163）。

Sprague-Dawley ラット（1 群雌雄各 15 匹）に 0.25、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日の DON を混餌投与する生殖発生毒性試験が実施された。混餌飼料を 6 週間給与後、交尾させた雌に妊娠全期間中それぞれの飼料給与を継続し、妊娠最終日にと殺して胎児の発生に及ぼす影響を調べた。最低用量から胎児の腎盂及び膀胱の拡張が有意に認められた。そのほかの形態異常及び胎児生存数への影響はみられなかった（参照 159）。

Fischer 344（F344）ラット（1 群雌 23 匹）から成る群に、精製 DON 0、0.5、2.0 又は 5.0 mg/kg を添加した飼料（それぞれ 0、0.025、0.1 又は 0.25 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）を妊娠期間中に給餌する発生毒性試験が実施された。2.0 及び 5.0 mg/kg 飼料投与群では、妊娠期終了時の母動物は体重が軽い傾向があり、胎児及び子宮摘出後の母体体重では対照群に比べて有意に軽い結果ではあったが、いずれの投与群においても、肉眼的異常、骨格異常及び内臓異常の発生頻度については統計的に有意な影響は認められなかった（参照 164）。

妊娠第 7～15 日にかけて、DON 水溶液 0、0.2、1、5 又は 10 mg/kg 体重/日をラットに強制経口投与した結果、1 mg/kg 体重/日以上の用量の群で胎児毒性（骨化遅延等の骨格異常）が認められ、NOAEL は、0.2 mg/kg 体重/日であった（参照 165）。

妊娠第 6～19 日にかけて DON 水溶液 0、0.5、1.0、2.5 又は 5.0 mg/kg 体重/日を Sprague-Dawley ラット（1 群雌 24 匹）に強制経口投与した結果、5 mg/kg 体重/日投与群で母動物の摂餌量及び体重が有意に減少し、同腹児の 52%が完全に吸収され、同腹児当たりの早期・後期死亡数の平均値は有意に増加した。また、胎児の平均体重及び頭殿長の有意な減少、未熟児発生率の有意な増加並びに胎児胸骨分節、椎体、背弓、脊椎、中足骨及び中手骨の骨化の有意な低下が認められた。2.5 mg/kg 体重/日投与群では、胎児平均体重、頭殿長及び脊椎の骨化が有意に低下した。母動物の肝臓相対重量比は、1.0 mg/kg 体重/日以上の投与群で有意に増加し、肝細胞の組織学的変化と相関があると考えられた。NOAEL は母動物で 0.5 mg/kg 体重/日、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であった（参照 166）。

c. ウサギ

ニュージーランド白色ウサギ（1 群 6～15 匹）に、妊娠第 0～30 日にかけて 0、0.3、0.6、1、1.6、1.8 及び 2 mg/kg 体重/日の DON が混餌投与された。1.8 及び 2 mg/kg 体重/日投与群における胎児吸収率は 100%であり、1 及び 1.6 mg/kg 体重/日投与群では胎児体重が減少した。これは母動物の体重及び摂餌量減少の影響であると考えられた。催奇形性は認められなかった。NOAEL は 0.6 mg/kg 体重/日であった（参照 167）。

⑤ 遺伝毒性

DON の遺伝毒性試験の結果を表 10 に示した。

Salmonella typhimurium[7]を用いたエームス試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず DON は突然変異を誘発せず（参照 168、169、170）、ラット初代肝細胞を用いた *in vitro* の不定期 DNA 合成試験（UDS 試験）は陰性であった（参照 171）。また、DON は V79 細胞の *Hprt* 遺伝子座の遺伝子突然変異を誘導しなかった（参照 172）。

In vitro において、DON は染色体異常誘発作用をラット初代肝細胞（参照 170）及び V79 細胞（参照 173、174）で誘導し、ギャップ結合での細胞間伝達を阻害した（参照 175）。

DON はマウス BALB/3T3 細胞の形質転換を亢進した（参照 176）が、v-Ha-ras 導入 BALB/3T3 細胞を用いた短期形質転換アッセイ系ではイニシエーション及びプロモーション活性は認められなかった（参照 177）。

DON は、*S. typhimurium* TA98、TA100 及び TA102 を用いた復帰突然変異

[7] 食品安全委員会では、Ames 試験の使用菌株について記載する場合は、OECD のテストガイドライン等の慣例に従い、血清型を示す Typhimurium を小文字イタリック体で表記している。

試験、TK6 及び HepaRG 細胞を用いた小核形成試験並びにコメットアッセイで、遺伝毒性を認めなかった（参照 170）。

雄のブロイラー（10 羽）に 10 mg/kg 飼料の DON を 17 日間摂取させ、脾臓白血球を用いたコメットアッセイでは、軽微ではあるが有意な DNA 損傷を誘導した（参照 178）。

表 10　DON の遺伝毒性試験結果

	評価項目	試験系	濃度	結果	参照
In vitro	復帰突然変異	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537*	0.4～400 μg/plate	陰性	168
	復帰突然変異	*S. typhimurium* TA98, TA100 *	0.7～500 μg/plate	陰性	169
	復帰突然変異	*E. coli* PQ37 による SOS *	5～500 μg/assay	陰性	169
	復帰突然変異	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA102*	0.03～500 μg/plate	陰性	170
	遺伝子突然変異	チャイニーズハムスターV79 細胞 *Hprt* 遺伝子**	1～3 μg/mL ***	陰性	172
	不定期 DNA 合成	ラット初代肝細胞	0.1～1,000 μg/mL	陰性	171
	DNA 修復	*E. coli* K12（2 株）	0.7～500 μg/mL	陰性	169
	染色体異常	チャイニーズハムスターV79 細胞	0.1～1 μg/mL	陽性（5 倍）	173
	染色体異常	チャイニーズハムスターV79 細胞	0.03～0.3 μg/mL	陽性（5 倍）	174
	染色体異常	ラット初代肝細胞	0.001～100 μg/mL	陽性（6 倍）	169
	小核形成	ラット初代肝細胞	最高 100 μg/mL	陰性	169
	小核形成	TK6 細胞、HepaRG 細胞	0.4～50 μM	陰性	170
	ギャップ結合細胞間連絡	チャイニーズハムスターV79 細胞	0.1～0.5 μg/mL	阻害	175
	形質転換	BALB/3T3 マウス胚細胞	0.1～1.6 μg/mL	陽性	176
	形質転換	v-Ha-ras 導入 BALB/3T3 マウス胚細胞	0.01～0.2 μg/mL	陰性	177
	DNA 損傷（コメットアッセイ）	TK6 細胞、HepaRG 細胞	0.25～35 μM	陰性	170

In vivo	DNA 損傷（コメットアッセイ）	ブロイラー（雄）に DON（10mg/kg 飼料）を 17 日間投与した脾臓白血球		陽性	178

*: S9 活性化を伴う場合と伴わない場合あり
**: 肝細胞を用いた代謝活性化を伴う場合と伴わない場合あり
***: 1 μg/mL でコロニーサイズ縮小；10 μg/mL で細胞致死率 90%

⑥ 免疫毒性

a. 免疫応答及び感染抵抗性への影響

DON の免疫応答及び感染抵抗性への影響を表 11 に示した。DON の投与により、胸腺及び脾臓の重量減少、感染抵抗性の低下、白血球減少等が報告されている。

(a) マウス

Swiss Webster マウス（離乳後、1 群雄 12 匹）に、DON を 0、0.75、2.5 又は 7.5 mg/kg 体重/日の濃度で、5 週間強制経口投与する免疫毒性試験が実施された。7.5 mg/kg 体重/日投与群のマウスは、3 週間以内に全て死亡し、0.75 及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群においては、ヒツジ赤血球に対する抗体応答が抑制され、胸腺の重量が減少した。LOAEL は 0.75 mg/kg 体重/日であった（参照 179）。

同一研究グループによる追加試験として、Swiss Webster マウス（1 群雄各 6～10 匹）に、精製 DON を 0、0.25、0.5 又は 1 mg/kg 体重/日の濃度で混餌投与する免疫毒性試験が実施された。0.5 mg/kg 体重/日以上の投与群で血清中α2-グロブリン及びβ-グロブリンの有意な減少が認められ、リステリア（*Listeria monocytogenes*）感染から死亡までの時間が用量依存的に短縮した。NOAEL は 0.25 mg/kg 体重/日であった（参照 180）。

B6C3F1 マウス（1 群雌 8～11 匹）に、精製 DON を 0、5 又は 25 mg/kg 飼料で 2～3 週間混餌投与した結果、25 mg/kg 飼料投与群では、等量給餌対照群に比べてヒツジ赤血球に対するプラーク形成細胞応答が弱く、スカシガイヘモシアニンへの過敏症反応が遅延し、リステリア感染抵抗能が減少した。5 mg/kg 飼料（1 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）の摂取ではこれらのパラメータへの影響がなかった。NOAEL は 5 mg/kg 飼料（1 mg/kg 体重/日）であった（参照 181）。

B6C3F1 マウス（1 群雌 8 匹）に、0、0.5、2、5、10 又は 25 mg/kg 飼料（0、0.1、0.4、1、2 又は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）の精製 DON を 8 週間混餌投与した結果、10 mg/kg 飼料以上の投与群において白血球数が用量依存的に減少した。NOAEL は 5 mg/kg 飼料（1 mg/kg 体重/日）であった（参照 147）。

BALB/c マウス（1 群雄 4～17 匹）に、DON を 0、2.5、5、10、20 又は

50 mg/kg 飼料（0、0.37、0.75、1.5、3 又は 7.5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）で 1～2 週間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。10 mg/kg 飼料以上の投与群において、ヒツジ赤血球に対する応答、フィトヘマグルチニン （PHA）及びリポポリサッカライド（LPS）類に対する脾臓リンパ球応答並びに PHA に対する胸腺リンパ球応答の有意な減少及び萎縮を伴う胸腺重量の減少が認められた。NOAEL は 5 mg/kg 飼料 （0.75 mg/kg 体重/日）であった（参照 182）。

BALB/c マウス（1 群雄 10 匹）に、DON を 0、0.2、1 又は 3 mg/L（0、0.024、0.12 又は 0.36 mg/kg 体重/日相当）の濃度で 4 週間飲水投与することによる、*Salmonella* Enteritidis（以下「*S.* Enteritidis」とする）感染に対する抵抗性の検討が行われた。14 日目にサルモネラを胃内投与した結果、1 及び 3 mg/L 投与群において感染による生存率の減少が認められたが、0.2 mg/L 投与群では生存率は変わらなかった。また DON を 2 mg/L の濃度で 3 週間飲水投与したマウスで *S.* Enteritidis に対する免疫応答を検討したところ、*S.* Enteritidis に対する抵抗性が減少した。*S.* Enteritidis 特異的 IgM と遅延過敏反応の有意な減少が認められた。LOAEL は 1 mg/L（0.12 mg/kg 体重/日）であった（参照 183）。

BALB/c マウス（1 群雌 10 匹）に DON を 0、0.2、2 又は 6 mg/kg の濃度で 4 週間飲水投与した。14 日目に *S.* Enteritidis を感染させた結果、2 mg/kg 以上の投与群で *S.* Enteritidis 感染による生存率の減少及び TNF-α産生が増加した。0.2 mg/kg 投与では、TNF-α産生は減少した（参照 184）。

BALB/c マウス（1 群雌 6 匹）に 0、2、5、10 又は 25 mg/kg 体重の DON を単回強制経口投与し、2 時間後にレオウイルスを経鼻感染させた。3 日後の肺におけるレオウイルス L2RNA コピー数は、DON 投与群では非投与群に比べて高く、肺におけるインターフェロン（IFN）α、IFN-αβ-レセプター及び IFN-α-レセプターの mRNA 発現が低下した。また、気管支肺胞洗浄液において MCP-1、TNF-α産生の増加及び炎症細胞の集積がみられ、レオウイルス特異的 IgA の増加が認められた（参照 185）。

BALB/c マウス（1 群雄 4 匹）に、DON を 0、2.5、5、10、20 又は 50 mg/kg 飼料（0、0.35、0.67、1.3、2.7 又は 6.5 mg/kg 体重/日相当）で 1 週間混餌投与した結果、10 mg/kg 飼料以上の投与群で胸腺重量の有意な減少が認められた。胸腺重量の減少を指標とした NOAEL は、5 mg/kg 飼料（0.67 mg/kg 体重/日）であった（参照 143）。

BALB/c マウス（1 群雄 12 匹）に、DON を 0 又は 2 mg/kg 飼料（0.3 mg/kg 体体重/日）で 14 日間混餌投与した後、トレッドミル上で疲労するまで運動させた結果、コンカナバリン A（Con A）刺激に対して有意な脾細胞増殖抑制を認めたのは、運動に負荷をかけずに DON を投与したマウスのみであった（参照 186）。

BALB/c マウス（1 群雌各 5 匹）に 0、0.5 又は 2 mg/kg 体重で DON を 14 日間経口投与した試験の結果、いずれの投与群においても B 細胞及び T 細胞に相反する影響を与えた。脾臓及び腸間膜リンパ節の CD19 陽性細胞（B 細胞）及び CD11 陽性細胞（単球）並びに脾臓の F4/80 陽性細胞（マクロファージ）は有意に減少したが、脾臓の CD8 陽性細胞（細胞傷害性 T 細胞）及び CD4 陽性・CD25 陽性・Foxp3 陽性細胞（制御性 T 細胞）並びに腸間膜リンパ節の CD4 陽性細胞（いずれも T 細胞）数は有意に増加した。また、投与群で血清中 IgA が減少し IgE が増加したが、十二指腸粘膜の IgA は増加した。さらに、投与群の血清中の IFN-γ、IL-2、IL-4 及び IL-6 は増加した。これらの結果から、DON の経口ばく露は、腸内の免疫機能の環境を乱し、易感染性を導くものと考えられている（参照 187）。

BALB/c マウス（1 群雌雄各 10 匹）に 0、0.25、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重で DON を 14 又は 28 日間投与し、末梢血及び脾臓白血球のサブセット解析を行った。末梢血中の CD19 陽性細胞（B 細胞）は、1 又は 2 mg/kg の 14 日間処理群で減少した。一方で、28 日間処理群では、対照群と差がなかった。また、末梢血の単核細胞の割合は、1 又は 2 mg/kg の 14 日間処理群の雌で減少した。血中 CD11b 陽性細胞（単球）と CD11b 陽性脾臓白血球の割合は、1 又は 2 mg/kg 体重の 28 日間処理群の雌で減少した。（参照 188）

授乳中の同系交配 Han:NMRI マウス（1 群 5～10 匹）に、DON を 0 又は 12.5 mg/kg 体重で単回又は 6.25 mg/kg 体重/日で連続 7 日間強制経口投与した結果、DON によって乳房炎起炎菌の *Staphylococcus hyicus* 及び *Mycobterium avium* 感染による病状の緩和が認められた。この作用には、血清中の IgA、IgM 及び IgG の増加が関与することが示唆された（参照 189）。

（b）ニワトリ

1 日齢の雌性採卵鶏（白色レグホン）のヒナ 10 羽に、0 又は 18 mg/kg 飼料の DON を含有する自然汚染小麦飼料（2.25 mg/kg 体重/日）を 18 週間給餌した結果、DON によりニューカッスル病ワクチンに対する抗体応答が抑制された。また、1 日齢のブロイラー3 羽に、0 又は 50 mg/kg の DON を含有する飼料（6.25 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）を単回投与した結果、DON によるリンパ球幼若化現象の抑制が認められた（参照 190）。

（c）ブタ

ノルウェーランドレースブタ（1 群雌雄各 8 頭）に、DON を 0.6、1.8 又は 4.7 mg/kg 含有する自然汚染エン麦飼料（0.024、0.072 又は 0.2 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）を 9 週間混餌投与した結果、破傷風トキソイドに対する二次抗体応答が用量依存的に減少した（参照 191）。

ブタ（1 群雄 7 頭）に DON を 0 又は 0.5 mg/kg 体重/日で 1 週間、更に

1 mg/kg 体重/日で 5 週間経口投与した結果、DON によるリンパ球サブセット並びに血液学的及びリンパ組織の病理組織学的な変化は認められなかった（参照 192）。

ブタ（1 群去勢雄又は雌各 6 頭）に、DON 汚染飼料を 0、0.28、0.56 又は 0.84 mg/kg 飼料で 28 日間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。血液学的検査（白血球数、赤血球数、血小板数、好中球とリンパ球の相対数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度等）及び血液生化学検査（陽イオン濃度、グルコース濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度、ビリルビン濃度、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度、血漿酵素活性等）に変化は認められなかった。免疫応答（免疫グロブリンサブセット濃度、リンパ球増殖、サイトカイン産生）への作用も認められなかった（参照 193）。

表 11　DON の経口又は混餌投与における免疫応答及び感染抵抗性に対する影響

動物種等	投与方法（溶媒）、期間	投与量		所見	免疫毒性が認められた最小投与量（mg/kg 体重/日）	免疫毒性が認められなかった最大投与量（mg/kg 体重/日）	備考	参照
		（mg/kg 飼料）	（mg/kg 体重/日）					
マウス、Swiss Webster、離乳後（1 群雄 12 匹）	強制経口投与（溶媒：プロピレングリコール・エタノール・蒸留水）、5 週		0、0.75、2.5、7.5	・7.5 mg/kg 体重/日では死亡 ・0.75、2.5 mg/kg 体重/日でヒツジ赤血球に対する抗体応答の抑制及び胸腺の重量減少	0.75		抗体応答	179
マウス、Swiss Webster、21 日齢（1 群雄 6～10 匹）	混餌、5 週		0、0.25、0.50、1	・0.50 mg/kg 体重/日以上で血清中α2-グロブリン及びβ-グロブリンの減少及び *L. monocytogenes* 感染後死亡までの時間短縮	0.5	0.25	宿主抵抗性	180
マウス、B6C3F1、15～18 g（1 群雌 8～11 匹）	混餌、2～3 週	0、5、25	0、1、5*	・25 mg/kg 飼料でヒツジ赤血球に対するプラーク形成細胞応答低下、過敏症反応が遅延及び *L. monocytogenes* 感染抵抗能の低下	5*	1*	抗体応答、過敏症反応、宿主抵抗性	181
マウス、B6C3F1（1 群雌 8 匹）	混餌、8 週	0、0.5、2.0、5.0、10、25	0、0.1、0.4、1、2、5*	・10 mg/kg 飼料以上で白血球数の減少	2*	1*		147
マウス、BALB/c、4～6 週齢	混餌、1～2 週	0、2.5、5、 10、20、 50	0、0.37、0.75、	・10 mg/kg 飼料以上でヒツジ赤血球に対する応答低下、	1.5*	0.75*	抗体応答	182

（1 群雄 4～17 匹）			1.5、3、7.5*	マイトジェンに対する脾臓及び胸腺の白血球応答低下、胸腺重量減少				
マウス、BALB/c、7 週齢（1 群雄 10 匹）	飲料水、4 週	0、0.2、1、 3 mg/L	0、0.024、0.12、0.36	・1 及び 3 mg/L で *S.* Enteritidis 感染による生存率の減少	0.12	0.024	宿主抵抗性	183
マウス、BALB/c、7 週齢（1 群雌 10 匹）	飲料水、4 週	0、0.2、2、6		・2 mg/kg 以上で *S.* Enteritidis 感染による生存率の減少及び TNF-α産生の増加			宿主抵抗性	184
マウス、BALB/c、5 週齢（1 群雌 6 匹）	単回強制経口投与（溶媒：水）		0、2、5、10、25	・2 mg/kg 体重以上でレオウイルス感染症の悪化	2		宿主抵抗性	185
マウス、BALB/c、4～6 週齢（1 群雄 4 匹）	混餌、7 日	0、2.5、5、10、20、 50	0、0.35、0.67、1.3、2.7、6.5	・10 mg/kg 飼料以上で胸腺重量の減少	1.3	0.67		143
マウス、BALB/c、8 週齢（1 群雄 12 匹）	混餌、14 日	0、2	0、0.3**	・脾細胞増殖抑制	0.3**			186
マウス BALB/c 7 週齢（1 群雌 5 匹）	14 日間 強制経口投与		0、0.5、2	・投与群において脾臓及び腸間膜リンパ節の $CD19^+$細胞及び $CD11^+$細胞と脾臓の F4/80 陽性細胞の数は有意に減少 ・投与群で脾臓の $CD8^+$細胞及び $CD4^+CD25^+Foxp3^+$細胞、腸間膜リンパ節の $CD4^+$細胞数が有意に増加 ・血清中 IgA が減少し、IgE が増加 ・十二指腸粘膜の IgA は増加 ・投与群の血清中の IFN-γ、IL-2、IL-4 及び IL-6 は増加				187
マウス BALB/c 6-7 週齢（1 群雌雄各 10 匹）	14 日間 又は 28 日間		0、0.25、0.5、1、2	・$CD19^+$細胞は、1 又は 2 mg/kg を 14 日処理群で減少 ・ただし、28 日処理後では、対照と差が無し ・末梢血の単核細胞の割合は、1,又は 2 mg/kg 14 日間飼育後減少 ・血中と脾臓の $CD11b^+$細胞（単				188

				球）と CD11b+脾臓白血球の割合は、1 又は 2 mg/kg 体重で 28 日間飼育後減少				
マウス、Han：NMRI、8～10 週（1 群 5～10 匹）	強制経口投与（溶媒：2%エタノール）、1 週		0、6.25	・*S. hyicus* 及び *M. avium* への抵抗性増加、血清中 IgA、IgM 及び IgG の増加			宿主抵抗性	189
ニワトリ、ブロイラー（1 群雌 10 羽）	単回混餌投与（自然汚染飼料）	0、50	0、6.25*	・PHA に対する脾臓リンパ球幼若化現象の抑制	6.25*			190
ブタ、ノルウェーランドレース、25.3 kg（1 群雄雌各 8 頭）	混餌、9 週間（自然汚染飼料）	0.6、1.8、4.7	0.024、0.072、0.2*	・破傷風トキソイドに対する二次抗体応答が用量依存的に減少（毒素無投与対照群なし）			宿主抵抗性	191
ブタ、8 週齢（1 群雄 7 頭）	経口投与、6 週間		最初の 1 週間は 0、0.5、残りの 5 週間は 0、1	・血液組織・リンパ組織の病理組織学的な変化なし				192
ブタ、11.2 kg（1 群雌雄各 6 頭）	混餌、28 日（自然汚染飼料）	0、0.28、0.56、0.84		・免疫応答への影響なし				193

*: JECFA による換算値

**: 換算係数を用いて摂取量を推定

b. 血清中 IgA レベルの変化及び IgA 腎症

実験動物等を用いた試験において IgA に対する影響及びマウスでは腎糸球体メサンギウム細胞への IgA 沈着に伴う腎症が報告されており、その結果を表 12 に示した。

B6C3F1 マウス（1 群雌 8 匹）に、精製 DON を 0、0.5、2、5、10 又は 25 mg/kg 飼料（0、0.1、0.4、1、2 又は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）の濃度で 6 週間混餌投与した結果、2、5 及び 10 mg/kg 飼料投与群で血清 IgA が増加し、25 mg/kg 飼料投与群の動物の血清 IgM が減少した。NOAEL は 0.5 mg/kg 飼料（0.1 mg/kg 体重/日）であった（参照 147）。

B6C3F1 マウス（1 群雌 6～13 匹）に、精製 DON を 0、2、10、25 又は 50 mg/kg 飼料で 24 週間混餌投与した結果、25 mg/kg 飼料投与群（5 mg/kg 体重

/日、JECFA による換算値）で血清 IgA レベルが最大に上昇し、24 週間経過後の値は対照群の 17 倍となった。一方、血清 IgM 及び IgG のレベルは低下した。また、25 mg/kg 飼料投与群の脾細胞において IgA 産生の有意な増加及び腎臓の糸球体メサンギウム領域に IgA の沈着が認められた（参照 194）。

B6C3F1 マウス（1 群雌雄各 7～9 匹）に、DON を 0、2、10 又は 25 mg/kg 飼料（0、0.4、2 又は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）で 12 週間混餌投与し、血清 IgA 産生に及ぼす影響が調べられた。10 mg/kg 飼料以上の投与群の雄と 25 mg/kg 飼料投与群の雌の血清 IgA が 4 週目に増加した。8 週目には、最小用量である 2 mg/kg 飼料投与群の雄マウス及び 10 mg/kg 飼料投与群の雌マウスも血清 IgA が増加したが、12 週目では 10 mg/kg 飼料投与群のみ有意な増加が認められた。また、腎糸球体のメサンギウム細胞への IgA 沈着は、雌よりも雄でより強く用量依存的に増加した。雄では全ての DON 投与群で 4 週目から、雌では 10 mg/kg 飼料以上の用量で 12 週目にそれぞれ潜血尿が認められた（参照 195）。

B6C3F1 マウス（1 群雌雄各 50 匹）に、精製 DON を 0、1、5 又は 10 mg/kg 飼料（雄で 0、0.1、0.5 又は 1.1 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.1、0.7 又は 1.6 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）の濃度で 2 年間混餌投与した結果、10 mg/kg 飼料投与群の雌で血清 IgA が有意に増加した（参照 157）。

B6C3F1 マウス（1 群雌 5～6 匹）に、精製 DON を 0 又は 25 mg/kg 飼料（0 又は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）で 4、8 又は 12 週間混餌投与した結果、DON 摂取群で 4 週間目より血清中の IgA が経時的に増加した。また、パイエル板及び脾臓のリンパ球の IgA 産生能力が増加した（参照 196、197）。

B6C3F1 マウス（1 群雌 9 匹）に、精製 DON を 0 又は 25 mg/kg 飼料（5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）で 8 週間混餌投与した結果、DON 摂取群で血清中の IgA が増加した。また、パイエル板及び脾臓のリンパ球の IgA 産生能力が増加した（参照 198）。

B6C3F1 マウス（1 群雄 4 匹）に、精製 DON を 0、5 又は 25 mg/kg 体重/日で、単回強制経口投与した結果、DON 摂取群で 2 時間後にはパイエル板のリンパ球の IgA 産生能が有意に高値を示し、投与から 24 時間経過しても産生能亢進が認められた（参照 199）。

C57BL/6 マウス（1 群雄 10 匹）に DON を 0、0.071 又は 0.355 mg/kg 体重で単独で使用又は NIV と併用して、週 3 日で 4 週間強制経口投与（溶媒：5%アラビアゴム水溶液）した結果、個々の毒素のばく露により血漿中 IgA が増加した。肝臓において、CYP（シトクロム P450）依存酵素活性である ethoxyresorufin *O*-dealkylase 及び pentoxyresorufin *O*-depenthylase 活性並びに GST 活性は、CYP 1A 及び CYP 2B サブファミリーの発現に合わせて上昇した（参照 200）。

B6C3F1 マウス（1 群雄 6 匹）に、DON を 0、0.83、2.5 又は 7.5 mg/kg 体重で 8 日間連続強制経口投与する免疫毒性試験が実施された。血漿中 IgA は 7.5 mg/kg 体重/日投与群で減少したが、IgE 値は変化しなかった。ハプトグロビンは 2.5 mg/kg 体重/日投与群から増加し、IgG 及び IgM は 0.83 mg/体重/日投与群から用量依存的に減少した。LOAEL は 0.83 mg/kg 体重/日であった（参照 201）。

B6C3F1 マウス（1 群雌 12 匹）に、DON を 0 又は 25 mg/kg 飼料（0 又は 5 mg/kg 体重/日）で、24 週間投与した結果、DON 摂取群で血清 IgA レベルが上昇し、これによってヒト糸球体腎炎に類似した糸球体メサンギウム細胞への著明な IgA 沈着を引き起こした。IgA 沈着は、8 週間 DON 含有飼料摂取後に通常の飼料に戻した場合でも、少なくとも 16 週にわたって腎臓に認められた（参照 202）。

B6C3F1 マウス（1 群雌 8～9 匹）に、精製 DON を 0 又は 20 mg/kg 飼料の濃度で持続的に又は 1 週間おきに 13 週間断続投与した結果、DON 投与群の体重は持続群で低値が続き、断続群でも低値であったが休止期間に増加する傾向があった。断続群の血清 IgA レベルは対照群と差がなく持続群が高かった。断続群と持続群の血清 IgG と IgM は対照群と比べて減少した。腎臓のメサンギウム細胞への IgA 沈着は持続群に比べ断続群で少なく、無処置対照群と同等レベルであった（参照 203）。

IgA 産生及び腎臓のメサンギウム細胞への IgA 沈着における IL-6 の関与について、高感受性の B6C3F1 マウス（1 群雄 3 匹）、IL-6 ノックアウトマウス（B6126-IL6$^{tmi\ Kopf}$）とその野生型マウス（B6120F2、1 群雄各 6 匹）に 0 又は 10 mg/kg 飼料の DON を 12 週間混餌投与する試験が実施された。全ての DON 摂取群で摂餌量、体重が非摂取群と比べ低下した。DON 摂取により B6C3F1 及び野生型マウスに血清 IgA の有意な上昇と腎臓メザンギウム細胞への IgA 沈着がみられたが、IL-6 ノックアウトマウスでは血清 IgA の上昇は認められず、腎臓メサンギウム細胞への IgA 沈着は明らかに少なかった（参照 204）。

同じ研究グループは更に IgA 産生における COX-2 の関与を調べるため、B6C3F1 マウス、COX-2 ノックアウトマウス（B6、129P2-*Ptgs2* ^{tm1Smi}(002181-M;COX-2-knockout)）及びその野生型マウス（B6、129P2-*Ptgs2* ^{tm1Smi}(002181-W)）に 0、10 又は 25mg/kg 飼料の DON を 16 週間混餌投与した。DON 投与により COX-2 ノックアウトマウスでも野生型マウス同様、血清 IgA の上昇、IgA 免疫複合体（IC）の蓄積、腎臓への IgA 沈着及び脾臓の IgA 分泌の増加が認められ、COX-2 ノックアウトマウスでは DON による血清 IgA 上昇が促進された。COX-2 阻害剤を用いた試験でも同様の結果が認められ、COX-2 の作用を抑制すると DON による血清 IgA 上昇作用が促進された。（参照 205）

全身性エリテマトーデス[8]のモデルマウス（NZBW/F_1、MRL/lpr 及び BXSB の 3 系統）に、精製 DON を 0、5 又は 10 mg/kg 飼料 （0、0.75 又は 1.5 mg/kg 体重/日[9]）で 9～14 週間混餌投与した結果、血清中の IgA に変化は認められなかったが、BXSB マウスの 10 mg/kg 飼料投与群で腎臓のメザンギウム細胞への IgA の蓄積が増加した。また、これらの免疫異常系統のマウスが、他の一般的な近交系マウスより DON への感受性が高いとは考えられなかった（参照 206）。

Wistar ラット（1 群雄 6 匹）に 0 又は 7.5 mg/kg 体重で DON を 8 日間連続強制経口投与した結果、DON 投与群で血漿中のハプトグロビンの増加並びに IgG 及び IgA の減少が認められた（参照 201）。

ブタ（1 群 9～10 頭）に非汚染飼料又は自然汚染により 2.2～2.5 mg/kg 飼料の DON を含む飼料を 9 週間給与した。飼料中には DON 以外のトリコテセンは不検出であった。投与開始後 4 及び 15 日目にオボアルブミン（OVA）の皮下免疫を行った。DON 摂取群では血清 IgA 並びに OVA 特異的 IgA 及び IgG が増加した。腸間膜リンパ組織における TNF-α及び IFN-γの mRNA 発現は DON 摂取群で低下した。血液学的及び生化学的パラメータへの影響はなかった（参照 207）。

ブタ（1 群雌 8～9 頭）に、精製 DON を 0、0.3、0.6 又は 1.2 mg/kg 飼料で、8 週間混餌投与した結果、0.6 mg/kg 飼料投与群以上で血清中 IgA 値の増加傾向が認められた（参照 208）。

ノルウェーランドレースブタ（1 群雌及び去勢雄 7～11 頭）に、DON を 0、0.7、1.7 又は 3.5 mg/kg 飼料（0、0.04、0.1 又は 0.2 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）を含む自然汚染エン麦を投与した結果、血清 IgA の変化は認められなかった（参照 209）。

表 12　DON の経口又は混餌投与における IgA 産生への影響

動物種等	投与方法（溶媒）、期間	投与量		所見	IgA 産生への影響が認められた最小投与量（mg/kg 体重/日）	IgA 産生への影響が認められなかった最大投与量（mg/kg 体重/日）	参照
		（mg/kg 飼料）	（mg/kg 体重/日）				
マウス、離乳後、B6C3F1	混餌、6 週	0、0.5、2.0、	0、0.1、0.4、1、2、5*	・2.0 mg/kg 飼料以上で血清中 IgA が増加 ・25 mg/kg 飼料で血清	0.4*	0.1*	147

[8] 全身性紅斑性狼瘡のこと。全身の臓器に炎症が起きる原因不明の自己免疫疾患。

[9] 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 群雌 8 匹）		5.0、10、25		IgM レベルが低下			
マウス、B6C3F1、8～10 週齢（1 群雌 6～13 匹）	混餌、24 週	0、2、10、25、50	0、0.4、2、 5、10*	・25 mg/kg 飼料 DON 投与群で、血清 IgA レベルは最大上昇、IgG 及び IgM は減少、腎臓の糸球体メサンギウム領域における IgA の沈着が増加			194
マウス、B6C3F1、8 週齢（1 群雄雌各 7～9 匹）	混餌、12 週	0、2、10、25	0、0.4、2、 5*	・10 mg/kg 飼料で持続的な血清 IgA の増加、メサンギウム細胞への IgA 沈着が用量依存的に増加（特に雄で顕著）	2*	0.4*	195
マウス、B6C3F1（1 群雌雄各 50 匹）	混餌、2 年	0、1、5、10	（雄）0、0.1、0.5、1.1*（雌）0、0.1、0.7、1.6*	・10 mg/kg 飼料の雌で血清 IgA が有意に増加	1.6*	0.7*	157
マウス、B6C3F1、8～10 週齢（1 群雌 5～6 匹）	混餌、4、8、12 週	0、25	0、3.75**	・血清 IgA の経時的増加並びにパイエル版及び脾臓リンパ球の IgA 産生能が有意に増加	3.75**		196 197
マウス、B6C3F1、8～10 週齢（1 群雌 9 匹）	混餌、8 週間	0、25	0、3.75**	・血清 IgA の増加並びにパイエル版及び脾臓リンパ球の IgA 産生能が有意に増加	3.75**		198
マウス、B6C3F1、8～9 週齢（1 群雄 4 匹）	単回強制経口投与（炭酸緩衝液）		0、5、25	・5 mg/kg 体重/日以上のパイエル板細胞培養液中で IgA 産生の増加	5		199
マウス、C57BL/6、6 週齢（1 群雄 10 匹）	強制経口投与（5%アラビアゴム水溶液）週 3 日、4 週		0、0.071、0.355 mg/kg 体重を週 3 回投与	・血漿中 IgA の上昇	0.03***		200
マウス、B6C3F1、8 週齢（1 群雄 6 匹）	強制経口投与（水溶液）1 日 1 回、8 日		0、0.83、2.5、 7.5	・血清中の IgG 及び IgM は用量依存的に減少、 ・IgA は DON 7.5 mg/kg 体重で減少 ・IgE 値は変化なし	7.5	2.5	201

マウス、B6C3F1、8～9週齢（1群雌12匹）	混餌、24週	0、25	0、3.75**	・血清IgAの増加及び腎臓メザンギウム細胞へのIgA沈着	3.75**		202
マウス、B6C3F1、7～8週齢（1群雌8～9匹）	混餌、13週	0、20	0、3**	・血清IgAの増加及び腎臓メサンギウム細胞へのIgA沈着	3**		203
マウス、B6C3F1、B6129F2及びIL-6ノックアウトマウス、4週齢（1群雄3～6匹）	混餌、12週	0、10		・摂餌量、体重はすべてのDON摂取群で非摂取群と比べ低下 ・DON摂取群の血液中IgA及び腎臓メサンギウム細胞へのIgA沈着はIL-6KOマウスで低下			204
マウス、B6C3F1、B6129F2及びCOX-2ノックアウトマウス、7～8週齢（1群雌5～6匹）	混餌、16週	0、10、25		・DONは野生型マウスに血清IgAの上昇とIgA免役複合体（IC）の蓄積、腎臓へのIgA沈着及び脾臓のIgA分泌を誘導 ・COX-2ノックアウトマウスではDONによる血清IgA上昇を促進 ・COX-2阻害剤はDONによる血清IgA上昇を促進			205
マウス、雌NZBW/F1、雌MRL/lpr、雄BXSB、5～6週齢（1群各7匹）	混餌、9～14週	0、5、10	0、0.75、1.5**	・血清IgAレベルは変化なし ・BXSBマウスの10 mg/kg飼料群でのみ腎臓メザンギウム細胞へのIgA沈着の増加			206
ラット、Wistar、8週齢（1群雄6匹）	経口投与（水溶液）、8日		0、7.5	・血清中IgG、IgAの減少	7.5		201
ブタ（1群9～10頭）	混餌自然汚染小麦（DON以外のトリコテセンは不検	2.2～2.5		（4及び15日目にオボアルブミン（OVA）で皮下免疫） ・DON摂取群は血清IgA及びOVA特異的IgAが増加、並びに腸			207

	出）、9週			間膜リンパ組織でTNF-α及びIFN-γのmRNA発現低下			
ブタ、9.8 kg（1群雌8～9頭）	混餌、56日	0、0.3、0.6、1.2		・0.6 mg/kg飼料以上で血清中IgA値が増加傾向			208
ブタ、雌及び去勢雄、59日齢、21.3 kg（1群雌雄各7～11頭）	混餌、96日	0、0.7、1.7、3.5（自然汚染エン麦）	0、0.04、0.1、0.2	・血清IgAの変化なし		0.2	209

*: JECFAによる換算値

**:換算係数を用いて摂取量を推定

***:週3回投与を1日当たりに換算した値

c．サイトカイン発現

DONにより、インターロイキン等の炎症・免疫性サイトカインが遺伝子レベルで誘導されることが報告されている。

B6C3F1マウス（1群雄5匹）に2時間絶食後0又は25 mg/kg体重のDONを強制経口投与し、2時間後に脾臓における遺伝子発現の変化をマイクロアレイを用いて調べた結果、DON投与により、IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-11、MIP-2等の免疫、炎症及び走化性関連の遺伝子の発現が上昇した（参照210）。

マウスT細胞系におけるIL-2産生については、DON濃度100～250 ng/mLで、細胞内シグナル因子であるNF-κB及びAP-1の関与する転写活性の増加が認められた。（参照211、212）また、このT細胞ではIL-2 mRNAの安定化作用が確認されている（参照213）。IL-8産生については、DON濃度1 μg/mLでU937細胞（ヒト白血病由来株化細胞）においてNF-κB及びp65が転写活性の増加に関与することが示唆された（参照214）。

B6C3F1マウス（1群雌3匹）に、精製DONを0、0.1、0.5、1、5又は25 mg/kg体重の濃度で単回経口投与し、2時間後に脾臓及びパイエル板におけるサイトカインmRNA発現への影響が検討された。5及び25 mg/kg体重のDON投与は、炎症性サイトカインのIL-1β、IL-6及びTNF-α、Tヘルパー1型（Th1）サイトカインのIFN-γ及びIL-2並びにTヘルパー2（Th2）型サイトカインのIL-4及びIL-10のmRNAを有意に誘導した。IL-12p40 mRNAも誘導されたが、IL-12 p35 mRNAは誘導されなかった。これらの作用は、パイエル板よりも脾臓で顕著であった。NOAELは1 mg/kg体重/日であった（参照215）。

B6C3F1 マウス（1 群雄 3 匹）に、精製 DON を 0、0.5、2、5 mg/kg 体重/日で 2、4 又は 7 日間経口投与し、2 時間後の脾臓及びパイエル板におけるサイトカイン mRNA に与える影響が検討された。IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-12p35、IL-12p40、IL-2 及び IL-10 の mRNA が用量依存的に増加を示したが、IFN-α及び IL-4 への影響はなかった。NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日であった（参照 216）。

C57BL/6 マウス（1 群雌 3 匹）に、DON を 0、1、5、25 mg/kg 体重で経口投与したところ、25 mg/kg 体重投与におけるパイエル板及び脾臓の COX-2 mRNA 発現が 2 時間後にピークに達した。IL-6 mRNA 発現のピークは 2～4 時間後であった（参照 217）。

B6C3F1 マウス（1 群雄 15 匹）に、0、25 mg/kg 体重の DON を強制経口投与し、サイトカイン mRNA の発現に与える影響が検討された。DON 投与群では脾臓のサイトカイン（IL-1β、IL-1β、IL-6 及び IL-11）、ケモカイン（MCP-1、MCP-3、CINC-1 及び MIP-2）、AP-1 複合体の構成成分（c-Fos、Fra-2、c-Jun 及び JunB）及び 2 種類の脱リン酸化酵素（MKP1 及び CnAβ）の発現誘導が 2 時間後には認められたが、mRNA 発現誘導は一過性であり、2～4 時間以内にピークに達した後に減少した。IL-11 については 8 時間後も増加した（参照 218）。

B6C3F1 マウス（8～10 週）及び離乳 B6C3F1 マウス（3～4 週、雌各 5～8 匹）に、DON を 0 又は 5 mg/kg 体重で経口投与した結果、離乳マウスの最大血中 DON 濃度は成体マウスの 2 倍となり、脾臓の TNF-α、IL-1β及び IL-6 mRNA の発現量は成体マウスより 2～3 倍多かった（参照 73）。

B6C3F1 マウス（1 群雌 4～5 匹）に、0、0.1、0.5、1、5 又は 12.5 mg/kg 体重の DON を単回強制経口投与し、サイトカインシグナル及び成長ホルモンシグナルを抑制すると考えられている SOCS（supressors of cytokine signaling）1、SOCS2 及び SOCS3 の mRNA 発現を調べた結果、0.5 mg/kg 体重以上の投与群において、筋肉組織、脾臓及び肝臓における SOCS3 mRNA の用量依存的な増加が認められた。12.5 mg/kg 体重の DON 投与により血中 DON 濃度は 1 時間後には最大値となり、血中 TNF-α及び IL-6 濃度は 2 時間後に最大値となった。脾臓及び肝臓では TNF-α及び IL-6 mRNA の発現が 1～2 時間後に最大となり、SOCS3 mRNA の発現は 2 時間後に最大となった。肝臓の SOCS3 は免疫組織染色により 3 時間後から観察された。肝臓で成長ホルモンシグナルの下流分子である IGFALS（insulin-like growth factor acid labile subunit）mRNA の発現を調べた結果、DON 投与後に減少し、3～5 時間後には 75%減少した（参照 219）。

B6C3F1 マウス（1 群雌 6～8 匹、3～6 週齢）に、20mg/kg の DON を含む飼料を 8 週間給与した結果、非投与群と比較して体重の増加が抑制された。DON 投与群では DON 血中濃度が 2 週間後には 48 ng/mL となり、8 週まで

ほぼ同じ濃度（44～63 ng/mL）であった。DON 投与後、肝臓における IGFALS の mRNA 発現は 2 週間後には非投与群の 37%と低下し、8 週後まで低いレベルであった。DON 投与群の血中 IGF1（insulin-like growth factor1）及び IGFALS 濃度は 2～8 週において非投与群より低く、それぞれ 74～64%及び 34～40%であった。B6C3F1 マウス（1 群雌 5 匹）に 0、0.1、0.5、1、5 又は 12.5 mg/kg 体重の DON を単回投与した結果、2 時間後の肝臓における IGFALS の mRNA 発現は、0.5 mg/kg 体重投与以上で用量依存的に増加した（参照 220）。

d. リンパ系組織におけるアポトーシス

In vitro で DON（0.1～50 μg/mL）は、マウス胸腺、脾臓及びパイエル板由来 T 細胞におけるデキサメタゾン誘導性のアポトーシスを阻害した。また脾臓及びパイエル板由来 B 細胞では、低濃度の DON によりアポトーシスが抑制されるが、高濃度では僅かに亢進した（参照 221）。

In vitro で、J774A.1 細胞を DON（10～100 μM）存在下で培養した結果、濃度依存的にアポトーシスを誘導した（参照 111）。

⑦ 血液毒性

In vitro において、DON のラット赤血球に対する溶血作用が 130、200 又は 250 μg/mL の濃度で調べられた。200 及び 250 μg/mL では完全溶血したが、マンニトール、グルタチオン、アスコルビン酸、α–トコフェロール及びヒスチジンは溶血反応を阻害した。これらの結果から、DON の作用経路には脂質二重層の透過と細胞内レベルでの作用、細胞膜との相互作用及びフリーラジカル仲介リン脂質過酸化の 3 通りが考えられた（参照 222）。

ICR マウス（1 群雄雌各 10 匹）に、精製 DON を 0、2、4 又は 8 mg/kg 飼料で 14 日間混餌投与した結果、DON 摂取群で赤血球数の減少傾向が認められた（参照 143）。

Wistar 系ラット（1 群雄各 5 匹）に、DON を 0、0.83、2.5 又は 7.5 mg/kg 体重/日で 8 日間強制経口投与した結果、2.5 mg/kg 体重/日以上の投与群で血漿中のハプトグロビンが有意に増加し、IgG は 0.83 mg/kg 体重/日以上の投与群で、IgA は 7.5 mg/kg 体重/日投与群で減少した（参照 201）。

⑧ その他

a. リンパ球における DON の毒性

ヒトリンパ球を DON 0、30、60、400 ng/mL 存在下で最長 72 時間培養した。細胞増殖は DON 濃度によりそれぞれ 8%、19%、99%抑制された。又、リンパ球の活性化と関連する細胞表面抗原である CD69、CD25 及び CD71 の発現について測定した結果、CD69 は 6 時間後に減弱し、その後増加したこと

から CD69 が発現抑制を受けることが示された。CD25 発現は IC_{50} 値未満の濃度で観察されたが、400 ng/mL では逆に抑制された。CD71 発現への影響については、多くの点で CD25 と類似していた。したがって、DON は主にリンパ球が CD25 を発現する以前又は初期に増殖を抑制すると考えられた(参照 223)。

DON を 0、6.25、12.5、25、50、100、250 又は 500 ng/mL の濃度で添加した培地で 172 人（男女各 86 人）のヒト末梢血リンパ球を培養した。24 時間後の細胞生存率は、79.84%（6.25 ng/mL）から 12.11%（500 ng/mL）であった。DNA 損傷（コメットアッセイ）は、6.25 ng/mL 以上でテールが延長した。また、6.25 ng/mL 以上で染色体異常が観察された。さらに、酸化ストレスマーカー（酸化型グルタチオン、8-ヒドロキシデオキシグアノシン等）の上昇や DNA 修復関連酵素の発現増加も観察された（参照 224）。

b. 骨髄細胞における DON の毒性

ラット骨髄細胞より分離した造血前駆細胞に、0、3、30 又は 300 ng/mL で DON をばく露させ、顆粒球単球コロニー形成細胞（CFU-GM）のコロニー形成能を測定した結果、3 ng/mL では毒性が認められなかった（参照 225）。

ヒト臍帯血とラット骨髄由来の顆粒単球前駆細胞（GM）を DON（10^{-6}～10^{-8} M）の存在下で 14 日間培養し、コロニー形成能を測定した結果、DON はヒトとラットの CFU-GM を 1×10^{-6}～2.5×10^{-7} M の濃度範囲で濃度依存的に阻害した。7 日、10 日、14 日目の IC_{50} は、ヒト GM では 3×10^{-8}、2.9×10^{-8}、3.9×10^{-8} M で、ラットでは 2.6×10^{-7}、1.5×10^{-7}、1.6×10^{-7} M あった。ヒト GM に対する DON の毒性は T-2 トキシンや HT-2 トキシンの約 1/10、ラット GM では約 1/100 だった（参照 226）。

ヒト造血前駆細胞に 0、3、90 又は 300 ng/mL の DON をばく露し、CFU-GM のコロニー形成能への影響を測定した結果、90 ng/mL 以上で阻害が認められた。3 ng/mL では第 7 日にコロニー形成阻害が認められた。ヒト中毒の血液学的病変は造血前駆細胞の破壊による可能性が示唆された（参照 227）。

ヒト末梢血より分離した赤芽球前駆細胞のコロニー形成能において、DON 3～75 ng/mL は、ヒト CFU-GM と同程度の影響を示したことから、赤芽球前駆細胞は DON の標的細胞と考えられた（参照 228）。

c. 消化管上皮細胞における DON の毒性

Caco-2 及び T84 細胞（ヒト消化管由来株化細胞）の構造及び機能特性に対する低濃度 DON（0～200 ng/mL）の影響を検討した結果、Caco-2 細胞では、刷子縁の減少及び微絨毛が伸張又は短縮化する形態異常が認められた。また、Caco-2 及び T84 細胞の経上皮電気抵抗（TEER）は DON により減少し、色素（ルシファーイエロー）の細胞間隙からの透過性は増加した。Caco-2 細胞のアルカリフォスファターゼ、スクラーゼ-イソマルターゼ活性は減少した。これら

の結果は、DON が腸細胞分化に構造及び機能的な影響を及ぼす可能性を示している（参照 229）。

Caco-2 細胞及び IPEC-1（ブタ消化管由来株化細胞）において、DON は TEER を減少させ、4 kDa のデキストラン及び病原性大腸菌の透過性を増加させた。これらのバリア機能の変化は細胞間の接着分子である claudin タンパク質の特異的減少に関連し、claudin-4 タンパク質の減少は、2.85 mg/kg 飼料の DON に 5 週間ばく露された子ブタの空腸において *in vivo* でも認められた（参照 230）。

4～5 週齢のブタの腸に *ex vivo* で DON を 4 時間ばく露させ、短縮化及び癒着した絨毛、小腸細胞融解、浮腫等の有無を調べた結果、1 μM では影響を示さなかった（参照 231）。

d. DON の消化管ホルモン分泌への影響

水のみ与え 8 時間絶食させた B6C3F1 マウス（1 群雌各 5 匹）に DON を 0、2.5、5 又は 10 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、摂餌量や 6 時間までの血漿中の満腹ホルモンである消化管ホルモン CCK 及び PYY3-36 を測定したところ、全投与群で投与後 6 時間まで摂餌量が減少するとともに、CCK 及び PYY3-36 が増加した（参照 232）。

水のみ与え 8 時間絶食させた B6C3F1 マウス（1 群雌各 6 匹）に CCK 及び PYY3-36 の分泌を誘発するカルシウムセンシング受容体（CaSR）又は transient receptor potential ankyrin-1 (TRPA1)それぞれのアンタゴニストである NPS-2143（0、5、10、20 mg/kg 体重）又はルテニウムレッド（RR；0、0.5、1 及び 2 mg/kg 体重）を強制経口投与し、投与 30 分後に、更に DON を 2.5mg/kg 強制経口投与して摂餌量を測定した。NPS-2143 及び RR は DON による摂餌量の減少を抑制するとともに、DON を投与して 2 時間後の血漿中 CCK 及び PYY3-36 上昇を阻害した（参照 233）。

e. DON の毒性発現の増強と抑制

(a) LPS

RAW264 細胞（マウス単球性白血病由来株化細胞）を用いて LPS 刺激による一酸化窒素（NO）産生に及ぼす DON 及び NIV（各々0～1,000 ng/mL）の影響を *in vivo* で検討した。DON 及び NIV は用量依存的に誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）の産生及び IFN-β機能を抑制し、NO 産生が低下した（参照 234）。

8 から 10 週齢の雄マウス（B6C3F1）に DON（25 mg/kg 体重）および LPS（0.5 mg/kg 体重）を単独又は同時に経口投与し 12 時間後に胸腺、脾臓、パイエル板及び骨髄を摘出した。胸腺、脾臓及びパイエル板のリンパ球の DNA 断片化をゲル電気泳動法で調べた結果、DON はアポトーシスを誘

発し、DON 及び LPS の同時投与はアポトーシス誘発に相乗効果を示した（参照 235）。

7 週齢の雄マウス（B6C3F1）に LPS（0.1 mg/kg 体重）を腹腔内投与した 5 分後に DON（12.5 mg/kg 体重）を経口投与した。投与 12 時間後に胸腺、パイエル板及び骨髄を摘出してアポトーシスを示す細胞の割合を求めた。対照群、LPS 単独投与群、DON 単独投与群又は LPS 及び DON 同時投与群のアポトーシスの割合は、胸腺で 0.33、0.44、0.30 及び 4.52%、パイエル板で 1.92、1.64、1.21 及び 6.30%、骨髄で 0.14、1.16、0.18 及び 3.50%及び脾臓で 0.2、0.36、0.17 及び 0.6%だった。胸腺細胞のフローサイトメトリー解析により、LPS 単独投与群及び DON 同時投与群の未熟 T リンパ球（$CD4^-CD8^-$、$CD4^+CD8^+$）及び成熟 T リンパ球（$CD4^-CD8^+$）でアポトーシスの誘発が確認できた。また、グルココルチコイドアンタゴニストの RU486 は、$CD4^-CD8^-$、$CD4^+CD8^+$及び $CD4^-CD8^+$のアポトーシスを阻止した。LPS 及びDONの同時ばく露で、パイエル板の成熟Bリンパ球（$B220^+IgM^-IgD^+$）は、アポトーシスを示した。骨髄の pro/preB リンパ球（$B220^+IgM^-IgD^-$）と成熟 B リンパ球（$B220^+IgM^-IgD^+$）は、LPS 及び DON を同時投与した 12 時間後にアポトーシスを示した。RU486 は、LPS・DON 同時投与の 12 時間後におけるパイエル板及び骨髄のアポトーシスを抑制した。LPS 及び DON は、マウスのリンパ組織のアポトーシスによる細胞死に関連するグルココルチコイドを相乗的に誘発した（参照 236）。

8 から 10 週齢の雄マウス（B6C3F1）に DON を 1、5 又は 25 mg/kg 体重で強制経口投与した。また、LPS を 1 又は 5 mg/kg 体重で腹腔内投与した。DON 単独投与群（1、5 又は 25 mg/kg 体重）又は LPS（1 又は 5 mg/kg 体重）投与群は 3 時間後に TNF-α、IL-6 及び IL-1β の mRNA が増加した。TNF-αの mRNA の増加は、LPS 及び DON の同時投与によって相乗効果を示した。IL-6 及び IL-1βの mRNA の増加は、LPS 及び DON が相加効果を示した。LPS（1 mg/kg 体重）及び DON（5 mg/kg 体重）投与群で、TNF-α、IL-6 及び IL-1βの mRNA は、それぞれ 6，12，3 時間後まで有意に増加した。TNF-α は 1 時間後が最も高かった。血漿 IL-6 は LPS 投与群、DON 投与群及び LPS・DON 同時投与群で 3 時間後にピークを示し、相加効果を示した。血漿 IL-1βは、検出されなかった（参照 237）。

7 週齢の雄マウス（B6C3F1）に LPS（0.1~1.0 mg/kg 体重）を腹腔内投与した 5 分後に DON（12.5~25 mg/kg 体重）を経口投与した。投与 12 時間後に胸腺、パイエル板及び骨髄を摘出して各組織の DNA のフラグメント化をフローサイトメトリー法で分析しアポトーシス量を調査した。LPS・DON の同時投与群のアポトーシスは、LPS 又は DON の単独処理群及び対照群に比較して亢進した。また、LPS 及び DON の同時処理群の血漿 TNF-α及び IL-6 濃度が有意に増加した（参照 238）。

(b) ドコサヘキサエン酸（DHA）

魚油に含まれるDHAなどのn-3多価不飽和脂肪酸のDONの作用への影響が調べられた。腹腔マクロファージを250 ng/mLのDON存在下で培養すると、IL-6の発現が誘導され3時間で最高となった。転写因子cAMP反応因子結合タンパク質（CREB）をノックダウンした場合又はCREBのキナーゼであるAkt1/2、MSK1及びRSK1の阻害剤を添加した場合に、この発現が抑制された。二本鎖RNA活性化タンパク質キナーゼ（PKR）の阻害は、IL-6発現だけでなく、CREB並びにその上流のキナーゼであるAkt1、MSK1及びRSK1のリン酸化を抑制した。一方、6～8週間DHAを多量に含有する魚油を摂取したマウスから得られた腹腔内マクロファージでは、PKR、CREBキナーゼ及びCREBのリン酸化が著明に低下していた。また、DHA食を摂取したマウスにおいてプロテインフォスファターゼ1及び2Aが抑制されていた。これらの知見から、DONはPKR及びCREB依存的にIL-6発現を誘導し、これらの経路に必要なキナーゼ活性が、DHAを長期間摂取したマウスから得られたマクロファージでは抑制されると考えられた（参照239）。

PKRがDONによって誘導されるリボソーム毒性ストレス応答の上流伝達物質であるという仮説を検証するために、RAW 264.7細胞にDON（0～1,000 ng/mL）を作用させた。DONは培地に添加5分以内に濃度依存的にJNK1/2、ERK1/2及びp38のリン酸化を誘導し、1～5分以内にPKRを活性化した。また、DONによるアポトーシス誘導は、PKRノックダウン細胞において、ほぼ完全に阻止された（参照240）。

f. *In vitro*及び*ex vivo*におけるDON、3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-Glucosideの毒性比較

*In vitro*及び*ex vivo*におけるDON、3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-Glucosideの毒性を表13に示した。

3T3細胞（マウス線維芽細胞）を用いてBrdUバイオアッセイを行った結果、IC_{50}は、DONが1.50±0.34 μM、15-Ac-DONがDONと同等、3-Ac-DONが15-Ac-DON又はDONの9分の1、DOM-1がDONの54分の1であった（参照110）。

PVGラット又はヒト（健常）の洗浄白血球を用いてマイトジェン誘発芽球形成の50%抑制を比較した結果、DONの毒性は3-Ac-DONよりも有意に高かった（参照241）。

ブタ由来IPEC-1細胞又はヒト由来Caco-2細胞を0~100 μMのDONにばく露して腸管上皮への影響を調べたところ、タイトジャンクションによるバリア機能を評価するTEERの低下、4-kDaデキストラン及び病原性大腸菌に対する傍細胞透過性の経時的及び用量依存的な上昇並びにタイトジャンクショ

ンタンパク質（claudin）発現の低下が観察された。また、2.85 mg/kg 飼料で5 週間飼育したブタから摘出した空腸での透過性の亢進及び claudin の発現低下が観察された（参照 230）。

IPEC-1 細胞を 0~30 μM の DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON で 24 時間培養した結果、15-Ac-DON、DON、3-Ac-DON の順で細胞増殖を抑制した。また、30 μM の DON が TEER を 37%減少させた。10 μM の 15-Ac-DON は TEER を 75%減少させた。30 μM の 3-Ac-DON では TEER に変化はなかった。 30 μM の DON 及び 3-Ac-DON は、4-kDa のデキストランの透過を増強しなかった。10 μM の 15-Ac-DON は、claudin-3 及び claudin-4 の発現をそれぞれ 43%及び 34%減少させた。一方、10 μM の DON 及び 3-Ac-DON は、claudin の発現を減少させなかった。また、IPEC-1 細胞を 10 μM の 3-Ac-DON、DON 及び 15-Ac-DON で 1 時間培養した結果、ERK1/2 及び JNK がリン酸化された。0~10 μM の DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON で 4 時間培養して MAPK を測定したところ、それぞれ 50、46 又は 68%減少していた。また、10 μM の DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON で 1 時間培養したところ、15-Ac-DON 群でのみ MAPK がリン酸化されていた。

摘出したブタの空腸を 10 μM の DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON にばく露した結果、15-Ac-DON 処理群でのみ病理組織学的変化が観察された。いずれの群においても絨毛の短縮が観察された（参照 242）。

IPEC-1 細胞を 0.12~150 μM の DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV 及び 4-Ac-NIV の単独あるいは組合せで 24 時間培養し細胞活性を MTT アッセイで調べた。DON 及び 15-Ac-DON の Dm（IC_{50}）値は同等であった。一方、3-Ac-DON は、Dm 値が 10 倍高く、DON 及び 15-Ac-DON の 1/10 の毒性を示した。DON 及び 15-Ac-DON 並びに 15-Ac-DON 及び 3-Ac-DON の組合せは、相乗効果を示した。DON 及び 3-Ac-DON は、高用量で相乗効果を示したが、低用量では拮抗した（参照 243）。

Caco-2 細胞（ヒト腸上皮細胞）を 0~10 mM の DON 又は DON-3-Glucoside で処理した結果、DON-3-Glucoside 処理群は、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼの一つである JNK 及び p38 MAPKs を活性化しなかった。また、5 週齢のブタの空腸を摘出し、10 mM の DON 又は DON-3-Glucoside で 4 時間処理して定量 PCR 及びマイクロアレイ解析した結果、DON 処理群のみ炎症性サイトカインの発現が増加していた（参照 244）。

Caco-2 細胞を実際の消化管中濃度に近い 50、500 又は 5,000 ng/mL の DON に 24 時間ばく露した結果、総タンパク質量及びトリチウムラベルロイシンの取込みの低下、傍細胞透過性の上昇、TEER の低下並びにタイトジャンクションタンパク質（claudin-4）発現の低下が用量に依存して観察された。（参照 245）

Caco-2 細胞を 7.5 nM-6.67 μM の DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV 又は 4-Ac-NIV の単独又は組合せで培養し、細胞毒性を比較した。DON 及び 15-

Ac-DON の細胞毒性は同等で、3-Ac-DON の細胞毒性は低かった。これらの 2 種又は 3 種の組合せでは、低濃度では相乗的、高濃度では相加的な効果が見られた（参照 246）。

GES-1（ヒト胃上皮細胞）を 0、0.375、0.75、1.5、3 又は 6 ppm の DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 又は DON-3-Glucoside で、24 時間培養して生存率を比較したところ、DON、15-Ac-DON、3-Ac-DON、DON-3-Glucoside の順で生存率が低下していた（参照 247）。

真核細胞に対する DON の毒性は、リボソームの 60S サブユニットのペプチジル転移酵素中心への水素結合で発現するが、この結合にはエポキシ環構造と C3 位の立体構造が重要である（参照 248）。

表 13　*In vitro* 及び *ex vivo* における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性

被検物質	評価材料	試験方法	結果	参照
DON 3-Ac-DON 15-Ac-DON DOM-1	マウス線維芽細胞（3T3）	BrdU バイオアッセイ DON: 0.2-8.4 μM 3-Ac-DON: 0.9-29.6 μM 15-Ac-DON: 0.5-14.8 μM DOM-1: 13.2-446.0 μM	IC_{50} DON：　1.50±0.34 μM 15-Ac-DON：DON と同等 3-Ac-DON：DON の 1/9 DOM-1：　DON の 1/54	110
DON 3-Ac-DON	洗浄白血球 ・ラット（PVG） ・ヒト（健常ボランティア）	DON: 0,50,150,300 ng/mL 3-Ac-DON: 0,400,1600,2400 ng/mL	50%芽球形成抑制は、3-Ac-DON に比較して DON が有意に高かった。	241
DON	IPEC-1 細胞（ブタ） Caco-2 細胞（ヒト）	1）*in vitro* ・TEER ・4kDa デキストラン傍細胞透過性 ・病原大腸菌傍細胞透過性 ・タイトジャンクション蛋白発現 DON: 0-100 μM 2）*ex vivo* DON 2.85 mg/kg 飼料で 5 週間飼育したブタから摘出した空腸	1）*in vitro* TEER、4kDa デキストラン傍細胞透過性及び病原大腸菌傍細胞透過性は、経時的及び用量に依存して上昇 ・タイトジャンクション蛋白発現の経時的及び用量に依存して低下 2）*ex vivo* 透過性の亢進とタイトジャンクション蛋白発現低下	230
DON 3-Ac-DON 15-Ac-DON	・IPEC-1 細胞（ブタ） ・ブタ空腸（摘出）	・IPEC-1 細胞 ～4 時間培養 DON: 0-30 μM 3-Ac-DON: 0-30 μM 15-Ac-DON: 0-30 μM ・*ex vivo* ブタ空腸 DON: 10 μM 3-Ac-DON: 10 μM 15-Ac-DON: 10 μM ばく露後に組織観察	・細胞増殖抑制 15-Ac-DON > DON > 3-Ac-DON ・TEER DON: 30 μM で 37%減少 3-Ac-DON: 30 μM で変化なし 15-Ac-DON:10 μM で 75%減少 ・4-kDa デキストラン透過 DON: 30 μM で変化なし 3-Ac-DON: 30 μM で変化なし	242

			・claudin 3-Ac-DON: 10 μM で減少なし変化なし 15-Ac-DON:10 μM で減少なし 15-Ac-DON:10 μM で claudin-3 を 43%減少、claudin-4 を 34%減少 ・ERK1/2、JNK DON: 10 μM でリン酸化 3-Ac-DON: 10 μM でリン酸化 15-Ac-DON:10 μM でリン酸化 ・MAPK DON: 0-10 μM で 50%減少 3-Ac-DON: 0-10 μM で 46%減少 15-Ac-DON:0-10 μM で 68%減少 MAPK のリン酸化は 15-Ac-DON のみで誘導 ・摘出空腸 *ex vivo* 15-Ac-DON ばく露のみ組織病理学的変化を観察	
DON 3-Ac-DON 15-Ac-DON NIV 4-AC-NIV	IPEC-1 細胞（ブタ）	・MTT DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV、4-AC-NIV の 0.12-150 μM の単独あるいは組合で 24 時間培養	・DON、15-Ac-DON、NIV、4-AC-NIV 単独で同等 ・3-Ac-DON は、10 倍高値（毒性 1/10） ・DON・NIV、DON・15-Ac-DON、15-Ac-DON・3-Ac-DON の組合せは、相乗効果 ・DON・3-Ac-DON は、高用量で相乗効果、低用量で拮抗	243
DON DON-3-Glucoside	1）*in vitro* Caco-2 細胞（ヒト） 2）*ex vivo* 摘出空腸（ブタ）	1）*in vitro* JNK、p38MAPKs 活性 DON: 0-10 mM DON-3-Glucoside: 0-10 mM 2）*ex vivo* DON 又は DON-3-Glucoside 10mM で 4 時間処理	1）*in vitro* DON 及び DON-3-Glucoside は、JNK、p38MAPKs 活性しなかった 2）*ex vivo* DON 処理群のみで炎症サイトカイン発現増加	244
DON	Caco-2 細胞（ヒト）	DON: 50, 500, 5000 ng/mL で 24 時間培養	・総タンパク質量の低下 ・トリチウムラベルロイシン取込低下 ・傍細胞透過性上昇 ・TERR 低下 ・タイトジャンクションタンパク質発現低下	245
DON 3-Ac-DON 15-Ac-DON NIV 4-AC-NIV	Caco-2 細胞（ヒト）	DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV、4-AC-NIV の 7.5 nM-6.67 μM の単独あるいは組合で 24 時間培養して細胞増殖を観察	・DON 処理群と 15-Ac-DON 群で同等 ・3-Ac-DON 処理群で低下 ・DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON の 2 又は 3 種の組合せは、相加効果	246
DON 3-Ac-DON 15-Ac-DON DON-3-Glucoside	GES-1 細胞（ヒト）	DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 、DON-3-Glucoside の 0, 0.375, 0.75, 1.5, 3, 6 ppm で	・DON-3-Glucoside > 15-Ac-DON > 3-Ac-DON > DON の順で細胞が生存	247

		24 時間培養して細胞生存率を観察		
DON	真核細胞		・リボソームの 60S サブユニットにトリコテセン毒素の 3 位、14 位、エポキシ基が水素結合して毒性発現	248

3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、*in vitro* 試験で細胞毒性が確認されており、15-Ac-DON の毒性は DON よりも高い例が報告されているが、Ⅳ．１．（３）のまとめの通り、経口投与による体内動態の知見から、アセチル化 DON は吸収されると速やかに DON に変換され、DON として毒性を発現すると考えられた。

DON-3-Glucoside は、*in vitro* 試験で毒性の低いことが確認されているが、Ⅳ．１．（３）のまとめの通り経口投与した DON-3-Glucoside の一部は DON に変換され、DON として毒性発現すると考えられた。

g. *In vivo* における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性比較

水のみ与え 8 時間絶食させた B6C3F1 マウス（1 群雌各 8 匹）に複数用量の 3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON を単回強制経口投与（それぞれ 0、0.5、1、2.5 又は 5 mg/kg 体重）後 16 時間まで経時的に摂餌量を測定し、DON を用いた既報と比較した。その結果、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の 2.5 mg/kg 体重以上の投与群で投与後 2 時間以内の摂餌量の減少及びその後の回復が観察されたが、1 mg/kg 体重の投与群では影響は認められなかった。この結果は、既報と同様であると著者らは述べている（参照 249）。

同じく DON 及び DON-3-Glucoside の摂餌量減少に対する毒性に関しては、水のみ与え 8 時間絶食させた B6C3F1 マウス（1 群雌各 5 匹）に DON 又は DON-3-Glucoside を 0、2.5、5 又は 10 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、16 時間後までの摂餌量及び 6 時間までの血漿中 CCK 及び PYY 活性を測定した。その結果、全投与群で投与後 6 時間まで摂餌量が減少し、その後回復した。減少の程度は、DON 投与群で顕著であった。両群で CCK 及び PYY が増加した。

また嘔吐への影響を検討するため、水のみ与え 24 時間絶食させたミンクに 0、0.01、0.05、0.25 又は 0.5 mg/kg 体重の DON、0、0.05、0.25、0.5、1.0 又は 2.0 mg/kg 体重の DON-3-Glucoside を単回強制経口投与後 3 時間まで観察した。その結果、嘔吐に関する所見が DON 0.05 mg/kg 体重以上の投与群及び DON-3-Glucoside 2.0 mg/kg 体重投与群で増加し、DON 投与 0.01 mg/kg 体重の投与群及び DON-3-Glucoside 1.0 mg/kg 体重以下の投与群では観察されなかったことから、DON-3-Glucoside の嘔吐誘発作用は DON より弱いと考えられた（参照 232）。

ブタ（1 群雄各 5 頭）に DON（6 mg/kg 飼料）と 3-Ac-DON（2 mg/kg 飼料）又は 15-Ac-DON（2 mg/kg 飼料）を混餌して 3 週間投与し、飼料摂取量、

一日増体量及び飼料効率を観察した結果、3-Ac-DON 或いは 15-Ac-DON の添加による DON 毒性の増強は認められなかった（参照 153）。

離乳直後の去勢ブタ（1 群雄各 6～7 頭）に DON 単独（2290 μg/kg 飼料）添加飼料又は DON（1,240 μg/kg 飼料）及び 15-Ac-DON（935 μg/kg 飼料）の混合添加飼料を 4 週間給与した。その結果、両投与群ともに摂餌量及び体重増加量の減少が認められた。絨毛の高さは、混合投与群で有意に低下したが、いずれの投与においても陰窩の深さには差が認められなかった。空腸の病理組織学的検査において、毒性病変（粘膜萎縮、絨毛の扁平化、壊死性の残屑及び腸上皮の融解）両投与群で観察され、その数及び程度は混合投与群でより明らかであった。空腸上皮の MAPK リン酸化経路の遺伝子を解析した結果、混合投与群でリン酸化 ERK1/2 及び p38 が増加したが、JNK には単独飼料給与群、混合飼料給与群ともに変化は認められなかった（参照 242）。

DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性を同時に比較した試験はなく、実験条件も投与が単回であったり、単一用量であったり、検査項目が摂餌量のみであったりと限られた情報であったが、3-Ac-DON、15-Ac-DON 又は DON-3-Glucoside が DON より明らかに強い毒性を示す結果は得られていない。

(2) NIV

① 急性毒性

NIV の経口投与による半数致死量（LD_{50}）を表 14 に示した。

表 14　NIV の急性経口毒性試験における LD_{50} 値

動物種及び系統	LD_{50} (mg/kg 体重)	参照
マウス、ddY、雄、6 週齢	38.9	250
ラット、F344、雌雄、5 週齢	19.5	251

6 週齢の雄 ddY マウスに対する NIV の LD_{50} は、経口投与で 38.9 mg/kg 体重、腹腔内投与で 7.4 mg/kg 体重、皮下投与で 7.2 mg/kg 体重、静脈内投与で 7.3 mg/kg 体重であった。経口投与後の死亡は主に 3 日以内に起こり、腸に顕著なうっ血と出血が観察された（参照 250）。

F344 ラットにおける NIV の LD_{50} は、経口投与で 19.5 mg/kg 体重、皮下投与で 0.9 mg/kg 体重であり、下痢並びに肺及び消化管のうっ血が見られた（参照 251）。

アヒルに 1.0 mg/kg 体重の用量の NIV を皮下投与した結果、嘔吐が認められた。4-Ac-NIV の皮下投与では 0.4 mg/kg 体重で嘔吐が観察された。（参照 252）

ネコに 1.0 mg/kg 体重の用量の 4-Ac-NIV を皮下投与した結果、30 分後に嘔

吐が観察され、1 日後には死亡した（参照 253）。

イヌに 4-Ac-NIV を 0.1 mg/kg の用量で静脈内投与した結果、4 匹中 1 匹に嘔吐が認められた（参照 252）。

② 亜急性毒性

NIV 投与による亜急性毒性試験の結果を表 15 に示した。

表 15　精製 NIV の経口又は混餌投与における亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与方法（溶媒）、期間	投与量		所見	LOAEL（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	備考	参照
		（mg/kg 飼料）	（mg/kg 体重/日）					
マウス C57BL/6 6 週齢（1 群雌 6 匹）	混餌、24 日	0、5、10、 30	0、0.6、1.2、3.5*	・30 mg/kg 飼料で赤血球減少と白血球の減少傾向及び骨髄細胞のポリリボソームの損傷	3.5*	1.2*	かび米使用	254
マウス、C54B16、7 週齢（1 群雄 10 匹）	強制経口投与（溶媒：5% アラビアゴム水溶液）、週 3 回、28 日		0、0.014、0.071、0.355、1.774、8.870 mg/kg 体重を週 3 回投与	・8.870 mg/kg 体重/日で血漿中のリン酸増加、尿素の減少及びアルカリフォスファターゼ活性及び IgG の増加	3.8***	0.76***		124
マウス C57BL/6 7 週齢（1 群雌雄各 10 匹）	混餌、4 又は 12 週	0、6、12、30	0、0.7、1.4、3.5*	・摂餌量減少、体重増加抑制、血清アルカリフォスファターゼ活性が用量依存的増加、脂肪組織減少	0.7*		かび米使用	255
ラット、Sprague-Dawley、6 週齢（1 群雄 5 匹）	混餌、14 又は 28 日	0、6、12	0、0.6、1.2**	・6 mg/kg 飼料以上で摂取量減少（投与初期）、臓器重量の変化、肝ミクロソームの CYP2B1/2 の増加、CYP1A2 のわずかな誘導	0.6**			256
ラット、F344、5 週齢（1 群雌雄各 12 匹）	強制経口投与（溶媒:蒸留水）30 日		0、0.4、2.0	・血液学的及び血清生化学的検査では異常なし ・2.0 mg/kg 体重/日投与群で肝臓及び脾臓重量が有意に増加したが、病理組織学的検査では変化なし	2.0	0.4		251
ラット、F344、6 週齢（1 群雌雄各 10 匹）	混餌、90 日	0、6.25、25、100	0、0.4、1.5、 6.9	・1.5 mg/kg 体重以上で体重減少	1.5	0.4		257

ラット、F344、6 週齢（1 群雌雄各 10 匹）	混餌、90 日	0、6.25、25、100	0、0.4、1.5、 6.9	・100 mg/kg 飼料以上で体重減少、軟便、胸腺萎縮、骨髄細胞数減少、下垂体前葉去勢細胞の増加を伴う好塩基球びまん性肥大、卵巣閉鎖卵胞増加 ・25 mg/kg 飼料以上の雄で体重減少 ・6.25 mg/kg 飼料以上の雌で白血球数減少	0.4			258
ブタ、51 日齢（1 群雄 6 頭）	混餌、21 日	0、2.5、5		・一部で胃腸のびらんと腎症 ・5 mg/kg 飼料で脾細胞減少 ・2.5 mg/kg 飼料で IgA 産生量の時間依存的増加傾向				259
ニワトリ、7 日齢（1 群雄 6 羽）	混餌、20 日	試験 I: 0、0.5、2.5、5、試験 II: 0、3、 6、12		試験 I: ・2.5 及び 5 mg/kg 飼料で血漿中尿酸濃度が増加 試験 II: ・6 及び 12 mg/kg 飼料で体重増加率、摂餌量、飼料効率減少 ・3 mg/kg 飼料以上で筋胃びらん				260
産卵鶏（白色レグホン）、55 週（1 群雌 5 羽）	混餌、50 日	0、1、3、 5		・5 mg/kg 飼料で血漿中アルカリフォスファターゼ、全タンパク質量、グルコースが減少 ・3 及び 5 mg/kg 飼料で筋胃びらん、十二指腸内出血、排泄腔腫大及び未熟卵を有する輸卵管 ・1 mg/kg 飼料で肝臓の淡褐色化、肥大、脆弱化				118

*: SCF による換算値

**:換算係数を用いて摂取量を推定

***:週 3 回投与を 1 日当たりに換算した値

a. マウス

C57BL/6 マウス（1 群雌 6 匹）に NIV を 0、5、10 又は 30 mg/kg 含む飼料を 24 日間給与する亜急性毒性試験が実施された。30 mg/kg 飼料投与群において、赤血球数の有意な減少及び僅かな白血球数の減少が認められたが、他の血液パラメータ、摂取量、体重増加率、臓器重量に有意な影響はみられなかった。30 mg/kg 飼料投与群において電顕観察により骨髄細胞のポリリポソームの損傷が認められた。NOAEL は 10 mg/kg 飼料（1.2 mg/kg 体重/日、SCF による換算値）であった（参照 254）。

C54B16 マウス（1 群雄 10 匹）に 0、0.014、0.071、0.355、1.774 又は 8.870 mg/kg 体重/日の NIV を週 3 回 4 週間経口投与した結果、8.870 mg/kg 体重/日投与群において、血漿中リン酸の増加傾向、血漿中尿素の有意な減少並びに血漿中のアルカリフォスファターゼ活性及び IgG の有意な増加が認められた。

NOAEL は 0.76 mg/kg 体重/日（1 日当たりに換算した値）であった。（参照 124）

C57BL/6 マウス（1 群雌雄各 10 匹）に NIV を 0、6、12 又は 30 mg/kg 含む飼料を 4 又は 12 週間給与した。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセンを産生しないとされている。用量依存的な体重増加抑制がみられ、雄では 4 週間の 6、30 mg/kg 飼料投与群及び 12 週間の 12 mg/kg 飼料以上投与群で、雌では 4 及び 12 週間のいずれも 12 mg/kg 飼料以上の投与群で体重の有意な減少が認められた。血清アルカリフォスファターゼ活性は用量依存的に増加した。肉眼的及び組織学的な異常はみられなかったが脂肪組織の減少が認められた。LOAEL は 6 mg/kg 飼料（0.7 mg/kg 体重/日、SCF による換算値）であった（参照 255）。

b. ラット

Sprague-Dawley ラット（1 群雄 5 匹）に NIV を 0、6 又は 12 mg/kg 含有する飼料を 2 又は 4 週間摂取させた結果、6 mg/kg 飼料以上の投与群で 1 及び 2 週間後に摂餌量の明らかな減少が認められたが、4 週間後には回復した。2 週間の 12 mg/kg/日飼料投与群で肝臓及び脾臓の絶対及び相対臓器重量が有意に減少した。4 週間の 6 mg/kg 飼料以上の投与群では肝臓、腎臓の相対臓器重量が有意に増加し、12 mg/kg 飼料投与群では脾臓の絶対及び相対臓器重量の有意な減少が認められた。肝ミクロソームにおいては、CYP2B1/2 の一時的な増加とともに、CYP1A2 の僅かな誘導も認められた。臓器重量減少を指標とした LOAEL は 6 mg/kg 飼料（0.6 mg/kg 体重/日[10]）であった（参照 256）。

F344 ラット（1 群雌雄各 12 匹）に NIV を 0、0.4 又は 2.0 mg/kg 体重/日投与群で 30 日間強制経口投与する反復毒性試験が実施された。2.0 mg/kg 体重/日投与群で、体重の変化については、雄は減少傾向、雌は増加傾向がみられたが有意差はなかった。血液学的及び血清生化学的検査で異常は認められなかった。2.0 mg/kg 体重/日投与群で肝臓及び脾臓重量が有意に増加したが、病理組織学的には変化は見られなかった（参照 257）。

F344 ラット（1 群雌雄各 10 匹）に NIV を 0、0.4、1.5 又は 6.9 mg/kg 体重/日で 90 日混餌投与した結果、1.5 mg/kg 体重/日以上の投与群で体重が減少した。NK 活性の増加が 0.4 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められたが、体重減少を指標とすると LOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日であった（参照 257）。

F344 ラット（1 群雌雄各 10 匹）に NIV を 0、6.25、25 又は 100 mg/kg 含有する飼料を 90 日間摂取させる反復投与毒性試験が実施された。25 mg/kg 飼料以

[10] 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）
ラット	0.1	10	100

上投与群の雄及び 100 mg/kg 飼料投与群の雌で有意な体重減少が認められ、100 mg/kg 飼料投与群の雌雄では、脾臓、腎臓等の絶対重量の有意な減少が認められた。また、100 mg/kg 飼料投与群の雌では、胸腺の絶対重量及び相対重量が有意に減少した。白血球数の有意な減少が、雄では 100 mg/kg 飼料の投与群で、雌では 6.25 mg/kg 飼料以上の投与群で認められた。100 mg/kg 飼料投与群の雌雄で血小板数及び赤血球数が有意に減少し、100 mg/kg 飼料投与群の雌でヘモグロビン濃度の有意な減少がみられた。組織学的観察では 100 mg/kg 飼料投与群の雌雄で胸腺萎縮、骨髄細胞数減少、下垂体前葉の去勢細胞の増加を伴う塩基好性細胞のびまん性肥大、卵巣での閉鎖卵胞の増加等がみられた。LOAEL は 6.25 mg/kg 飼料（0.4 mg/kg 体重に相当）であった（参照 258）。

c. ブタ

ブタ（1 群雄 6 匹）に精製 NIV を 0、2.5 又は 5 mg/kg で添加した飼料を 21 日間摂取させた結果、摂食忌避、嘔吐及び一般状態の変化を示す徴候は認められず、体重及び臓器重量の変化もなかった。病理解剖検査では NIV 投与群の一部で胃腸のびらん及び腎症が認められた。脾細胞数の用量依存的な減少が認められた。2.5 mg/kg 飼料投与群において時間依存的な IgA 産生量の増加傾向及び IgG 産生量の減少傾向がみられた（参照 259）。

d. ニワトリ

ニワトリ（1 群雄 6 羽）に、NIV を 0、0.5、2.5 又は 5 mg/kg で添加した飼料を 20 日間摂取させた結果、血漿中の尿酸濃度が 2.5 及び 5 mg/kg 飼料摂取群で増加した。次に、NIV を 0、3、6 又は 12 mg/kg 飼料とし同様に試験を行った結果、6 及び 12 mg/kg 飼料摂取群において、体重増加率が減少し、摂餌量及び飼料効率が約 6 %減少した。また、3 mg/kg 飼料以上摂取群で筋胃びらんが認められた（参照 260）。

採卵鶏（白色レグホン、1 群雌 5 羽）に NIV を 0、1、3 又は 5 mg/kg で添加した飼料を 50 日間摂取させた。飼料摂取量は減少したが、体重、卵生産性及び卵品質に対する影響はなかった。血漿中のアルカリフォスファターゼ、全タンパク質量及びグルコースは 5 mg/kg 飼料摂取群で減少した。3 及び 5 mg/kg 飼料摂取群の 40～75%で筋胃びらん、十二指腸内出血及び排泄腔腫大並びに未熟卵を有する輸卵管が認められた。1 mg/kg 飼料摂取群の一部で肝臓の淡褐色化、肥大及び脆弱化が認められた（参照 118）。

③ 慢性毒性・発がん性

a. 慢性毒性試験

NIV 投与による慢性毒性試験の結果を表 16 に示した。

7 週齢の C57BL/6 マウス（1 群雌 6 匹）に NIV を 0、6、12 又は 30 mg/kg

（0、0.68、1.51 又は 3.84 mg/kg 体重/日相当）で混入させた飼料を 1 年間給与する反復投与毒性試験が実施された。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセンを産生しないとされており、4-Ac-NIV も不検出とされている。全ての投与群で体重及び飼料摂取量の用量依存的な減少が認められた。NIV 投与群では肝臓、腎臓及び胸腺の絶対臓器重量が減少し、肝臓、腎臓、胸腺及び脾臓の相対臓器重量が用量依存的に有意に増加した。肉眼的及び組織学的観察において、肝臓、胸腺、脾臓、腎臓、胃、副腎、下垂体、卵巣、胸骨、骨髄、リンパ節、脳及び小腸に異常は認められなかった。6 ヶ月後には 30 mg/kg 飼料投与群において、1 年後には 6 mg/kg 飼料以上の投与群において、それぞれ有意な白血球数の減少がみられた。LOAEL は 6 mg/kg 飼料（0.68 mg/kg 体重/日に相当）であった（参照 250）。

7 週齢の C57BL/6 マウス（1 群雌 42 匹）に、NIV を 0、6、12 又は 30 mg/kg（0、0.66、1.38 又は 3.49 mg/kg 体重/日相当）で混入させた飼料を 2 年間給与する反復投与毒性試験が実施された。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセンを産生しないとされており、4-Ac-NIV も不検出とされている。全ての投与群で体重増加が抑制され、飼料摂取量の用量依存的な減少が認められた。30 mg/kg 飼料投与群では肝臓絶対重量が減少し、12 mg/kg 飼料以上の投与群腎臓絶対重量が有意に減少した。血清中のアルカリフォスファターゼ及び非エステル化脂肪酸濃度が用量依存的に増加し、30 mg/kg 飼料投与群で有意であった。肉眼的及び組織学的観察においていずれの投与群においても NIV 投与に起因すると考えられる腫瘍の誘発は認められなかった。自然発生の腫瘍はほとんどがリンパ腫であり、発生率の群間差はみられなかった。30 mg/kg 飼料投与群ではリンパ腫の発現が遅く成長速度も遅かった。小腸にアミロイドーシスが散見されたが、発生率は 12 及び 30 mg/kg 飼料群で低かった。LOAEL は 6 mg/kg 飼料（0.66 mg/kg 体重/日に相当）であった（参照 261）。

表 16　NIV の慢性毒性試験結果

動物種等	投与方法（溶媒）、期間	投与量		所見	LOAEL（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	備考	参照
		（mg/kg 飼料）	（mg/kg 体重/日）					
マウス C57BL/6CrS1c（1 群雌 6 匹）	混餌、1 年	0、6、12、30	0、0.68、1.51、3.84	・6 ヶ月後には 30 mg/kg 飼料群、1 年後には全 NIV 投与群において、有意の白血球減少、肝臓、腎臓、胸腺の用量依存的絶対重量の減少並びに相対重量の増加 ・組織学的異常は認められなかった。	0.7		かび米使用	250

マウス C57BL/6CrS1c （1 群雌 42 匹）	混餌、2 年	0、6、12、30	0、0.66、1.38、3.49	・すべての投与群で体重増加減少 ・12 及び 30 mg/kg 飼料群で腎臓絶対重量減少 ・12 mg/kg 飼料群のみに腎臓重量の減少、アルカリフォスファターゼと非エステル化脂肪酸の血清中濃度は用量依存的に増加 ・NIV を原因とする腫瘍は認められなかった	0.7		かび米使用	261

b. その他

NIV のアフラトキシン Bl（AFB1）による肝細胞癌誘発への影響を検討するために、1 週齢の C57B1/6×C3HF1 マウス（1 群雌雄各 15～26 匹）に 6 mg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与し、6 週間後に NIV を 0、6 又は 12 mg/kg で混入させた飼料を 1 年間給与する試験が実施された。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセンを産生しないとされており、4-Ac-NIV も不検出とされている。3 群全ての雄で肝細胞癌及び腺腫が発生したが、雌の発生率は NIV 0、6、12mg/kg 飼料投与群でそれぞれ 31%、21%及び 0%であった（参照 262）。

F344 ラット（1 群雄 4～16 匹）にジエチルニトロソアミン（DEN）及び 2 週間後に AFB1 を単回腹腔内投与し、その後 6 週間にわたって NIV を 6 mg/kg（0.6 mg/kg 体重/日[11]）で混入させた飼料を給与する中期肝発がん試験が実施された。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセンを産生しないとされており、4-Ac-NIV も不検出とされている。試験開始後第 3 週目に肝の部分切除を行い、第 8 週目に前がん病変の指標である胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST-P、以下グルタチオン-S-トランスフェラーゼを GST と略す）陽性肝細胞巣の出現を調べた結果、NIV の単独投与群及び DEN との共投与群では顕著な変化は見られなかった。DEN と AFB1 投与群においては GST-P 陽性細胞が顕著に増加し、DEN、AFB1 及び NIV を投与したラットにおいては、GST-P 陽性細胞巣の面積の増加が認められた（参照 263）。

④ 生殖発生毒性

NIV 投与による生殖発生毒性試験の結果を表 17 に示した。

ddN マウス（1 群雄 3 匹以上）に、NIV を 0 又は 0.4～60 mg/kg 体重/日で皮下、腹腔内又は経口投与した結果、NIV 投与により精子形成細胞数の減少、

[11] 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）
ラット	0.1	10	100

精細胞の一部の壊死がみられ、多核巨細胞が精細管中に認められた（用量の記載なし。）（参照 264）。

妊娠 ICR マウス（1 群雌 10～11 匹）に妊娠 0～18 日の期間、NIV 含有カビ米を NIV が 0、6、12 又は 30 mg/kg となるよう混入させた飼料を妊娠 0～18 日の期間摂取させた。30 mg/kg 飼料群において母動物で有意な体重増加抑制が、胎児で生存率の有意な低下（82.6%）及び椎骨の骨化進度の遅れが認められた。12 mg/kg 飼料以上では、胎児の体重が有意に減少した。また、別の妊娠 ICR マウス（1 群雌 5～10 匹）に妊娠 7～15 日目にかけて、精製 NIV を 0、1、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日で強制経口投与した。10 mg/kg 体重/日以上強制経口投与群において、母動物の有意な体重増加抑制及び死産並びに胎児後期吸収の増加が認められた。5 mg/kg 体重/日以上を強制経口投与した群の胎児の子宮内体重増加遅延が認められた。催奇形性は認められなかった（参照 265）。

表 17　NIV の生殖発生毒性試験

動物種等	投与方法（溶媒）、期間	投与量		所見	LOAEL（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	備考	参照
		（mg/kg 飼料）	（mg/kg 体重/日）					
マウス、ICR（1 群雌 10～11 匹）	混餌、妊娠 0～18 日	0、6、12、30	0、0.7、1.4、3.5*	・30 mg/kg 飼料で母動物の体重増加抑制及び胚毒性 ・12 mg/kg 飼料以上で胎児成長抑制	1.4*	0.7*	かび米投与	265
マウス、ICR（1 群雌 5～10 匹）	胃内投与（生理食塩水）、妊娠 7～15 日		0、1、5、10、20	・10 mg/kg 体重/日以上で母動物の体重増加抑制及び胚毒性 ・5 mg/kg 体重/日以上で胎児成長抑制	5	1		265

*:SCF による換算値

⑤　遺伝毒性

NIV の遺伝毒性試験の結果を表 18 に示した。

NIV は V79-E 細胞（チャイニーズハムスター肺由来株化細胞）を用い た *in vitro* での試験において細胞周期遅延作用を示した。代謝活性化系の存在下（+S9mix）で染色体異常が僅かに見られた。姉妹染色分体交換（SCE）の頻度の僅かな増加が認められた。これら観察された影響は非特異的なものであり、タンパク質合成阻害に起因するものであることが示唆された（参照 266）。

V79 細胞を用いた染色体異常試験において、汚染トウモロコシから精製した NIV は、0.001～0.03 μg/mL で対照の 2～3 倍の数の染色体異常を誘発した（参照 173）。

V79 細胞を用いた染色体異常試験において、汚染小麦、大麦又はトウモロコシから精製した NIV は、各々0.03 μg/mL で対照の 2～3 倍の数の染色体異常を

誘発したが、出現頻度は5%以下であった（参照174）。

v-Ha-ras導入BALB/3T3細胞を用いた短期形質転換アッセイ系ではNIVのイニシエーション及びプロモーション活性は認められなかった（参照177）。

CHO細胞及びICRマウス（1群雄4匹）を用いて、NIVの単細胞ゲル電気泳動試験（コメットアッセイ）が行われた。50及び100 μg/mLのNIVは、代謝活性化系非存在下でCHO細胞のDNAを損傷した。*in vivo*でのコメットアッセイにおいては、NIV（20 mg/kg 体重）の経口投与によりDNA損傷が腎臓、骨髄、胃、空腸及び結腸に認められた。腹腔内投与では、結腸を除いてDNA損傷は認められなかった（参照267）。

トランスジェニック（Tg）マウス（MutaTMMouse）にNIVを投与し、多臓器における突然変異の誘発性を調べた結果、いずれも陰性であった。一方、コメットアッセイでは臓器特異性をもって陽性の結果が得られた[12]（参照268）。

表18　NIVの遺伝毒性試験結果

	評価項目	試験系	濃度	結果		参照
				代謝活性化系なし	代謝活性化系あり	
In vitro	姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスターV79-E細胞	5 ～ 50 μM/plate	弱陽性	弱陽性	266
	染色体異常	チャイニーズハムスターV79-E細胞	5 ～ 50 μM/plate	陰性	弱陽性*	266
	染色体異常	チャイニーズハムスターV79細胞	0.001～0.03 μg/mL	陽性（3倍）	－	173
	染色体異常	チャイニーズハムスターV79細胞	0.03 μg/mL	陽性（3倍）	－	174
	形質転換	v-Ha-ras導入BALB/3T3マウス胚細胞	0.01 ～ 0.2 μg/mL	陰性	－	177
	DNA損傷（コメットアッセイ）	CHO細胞	50、100 μg/mL	陽性	－	267
In vivo	DNA損傷（コメットアッセイ）	ICRマウス（雄）にNIV（20mg/kg 体重）		経口投与：陽性（腎臓、骨髄、胃、空腸及び結腸）		267
	突然変異の誘発生	トランスジェニックマウス（MutaTM Mouse）		陰性[11]		268
	DNA損傷（コメットアッセイ）	マウス		陽性[11]		268

[12] 試験担当者によると、NIVをマウスに0又は6 mg/kg 体重で1週おきに4回強制経口投与したところ、前胃、腎臓、膀胱、大腸、肺、肝臓、骨髄及び脾臓における突然変異の誘発性はいずれも陰性であった。また、コメットアッセイの陽性の結果は、肝臓及び胃に限って認められたとされている。

＊：すべて娘染色分体交換
－：未試験

⑥ 免疫毒性

a. 免疫応答への影響

BALB/c マウス（1 群雌 10 匹）に NIV を 0、0.2、2 又は 6 mg/kg の濃　度で 4 週間飲水投与した。14 日目にサルモネラ（*S.* Enteritidis）を感染させた結果、NIV は、マウスの生存率に影響を及ぼさなかった（参照 184）。

F344 ラット（1 群各 6 匹、雌雄）に、NIV を 0、6.25、25、100 mg/kg 試料（0、0.4、1.5 又は 6.9 mg/kg 体重/日に相当）で、90 日間混餌投与した結果、25mg/kg 飼料以上の投与群で脾臓の T リンパ球/B リンパ球（$CD3^+/B220^+$）比が投与量に依存して有意に減少し、100 mg/kg 飼料投与群において $CD4^+$T リンパ球（ヘルパーT リンパ球）/$CD8^+$リンパ球（細胞傷害性 T リンパ球）比が有意に増加した。すべての NIV 投与群で NK 活性の有意な増加が観測された（参照 257）　。

b. 血清中 IgA レベルの変化及び IgA 腎症

NIV は DON と同様に、IgA に対する影響に加え、マウスでの IgA 腎症が報告されており、その結果を表 19 に示した。

C57BL/6 マウス（1 群雄 10 匹）に 0、0.014、0.071、0.355、1.774 又は 8.870 mg/kg 体重の NIV を週 3 回 4 週間強制経口投与（溶媒：5%アラビアゴム水溶液）した結果、8.870 mg/kg 体重投与群において、血漿中の IgG が有意に増加したが、IgA に変化は認められなかった（参照 124）。

C57BL/6 マウス（1 群雄 10 匹）に NIV を 0、0.071 又は 0.355 mg/kg 体重で、週 3 日 4 週間強制経口投与（溶媒：5%アラビアゴム水溶液）した結果、血漿中 IgA は 0.071 mg/kg 体重から有意に増加した（参照 200）。

C3H/HeN、C3H/HeJ 及び BALB/C マウス（1 群雌 9～12 匹）に、精製 NIV を 0、6 又は 12 mg/kg（0、0.9 又は 1.8 mg/kg 体重/日[13]）含有する飼料を、4 又は 8 週間給与した結果、NIV 摂取群で糸球体への IgA 沈着及び血清 IgA の増加が認められ、特に 8 週間後の 12 mg/kg 飼料投与群で顕著であった（参照 269）。

BALB/c マウス（1 群雌 20 匹）に、NIV を 0 又は 15 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、24 時間までリンパ器官の細胞を観察する免疫毒性試験が実施された。パイエル板では投与後 9 時間以降 IgA+細胞数が有意に増加した。3 時間後に分離したパイエル板中では、pan-T 細胞及び pan-B 細胞並びに生細胞数の有

[13] 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

意な減少が認められた。9 時間後に分離したパイエル板中では全ての B 細胞亜集団、特に IgA^+B 細胞は有意に増加し、その後 IgA^+及び IgM^+B 細胞数は対照より高い値のままであった（参照 270）。

OVA-TCR Tg（OVA 特異的 T 細胞レセプタートランスジェニック）マウス（1 群雄各 4 匹）に、OVA 含有飼料及び NIV を 0 又は 6 mg/kg の濃度（0.9 mg/kg 体重/日）で含む飲料水を単独又は同時に与えた結果、OVA 単独では、血清中 OVA 特異的 IgE、IgG1 及び IgA レベル並びに総 IgE、IgG_1 及び IgA レベルが増加するが、OVA とともに NIV を投与すると、総 IgE 産生並びに OVA 特異的 IgE、IgG_1 及び IgA 産生が有意に阻害された（参照 271）。

F344 ラット（1 群雌雄各 10 匹）に、0、0.4、1.5 又は 6.9 mg/kg 体重/日の NIV を 90 日間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。6.9 mg/kg 体重/日投与群で IgM の有意な増加が観測されたが、IgG 及び IgA のレベルは変化しなかった（参照 257）。

ブタ（1 群雄 6 匹）に精製 NIV を 0、2.5 又は 5 mg/kg 含む飼料を 21 日間摂取させた結果、対照群と投与群の間に血漿中 IgA レベルの有意な差は認められなかった。2.5 mg/kg 飼料投与群において時間依存的な IgA 産生量の増加傾向及び IgG 産生量の減少傾向がみられた（参照 259）。

表 19　NIV の IgA 産生への影響

動物種等	投与方法（溶媒）、期間	投与量		所見	IgA 産生への影響が認められた最小投与量（mg/kg 体重/日）	IgA 産生への影響が認められなかった最大投与量（mg/kg 体重/日）	備考	参照
		（mg/kg 飼料）	（mg/kg 体重/日）					
マウス、C57BL/6、6 週齢（1 群雄 10 匹）	強制経口投与（5%アラビアゴム水溶液、週 3 回、4 週		0、0.014、0.071、0.355、1.774、8.870 mg/kg 体重を週 3 回投与	・8.870 mg/kg 体重投与群で血漿中の IgG 増加 ・IgA は変化なし		3.8**		124
マウス、C57BL/6、6 週齢（1 群雄 10 匹）	強制経口投与（5%アラビアゴム水溶液）、週 3 日、4 週		0、0.071、0.355 mg/kg 体重を週 3 回投与	・血漿中 IgA の増加	0.03**			200
マウス、C3H/HeN、C3H/HeJ、BALB/c、6～8 週齢（1 群雌 9～12 匹）	混餌、4 又は 8 週	0、6、12	0、0.9、1.8*	・血清 IgA の増加 ・（増加に伴い）IgA 腎障害に似た腎臓の免疫病理学的変化	0.9*		かび米使用	269

マウス、BALB/c、5 週齢（1 群雌 20 匹）	単回強制経口（10%DMSO）		0、15	・パイエル板中 IgA^+細胞の増加、リンパ器官における pan-T 細胞、pan-B 細胞の減少	15			270
卵白アルブミン（OVA）特異的 T 細胞受容体αβ-Tg マウス、BALB/c、8～13 週齢、雄	飲料水、2 又は 4 週	0、6	0、0.9*	・OVA による全体的な IgE 産生並びに OVA 特異的 IgE、IgG1 及び IgA 産生を有意に阻害、脾細胞の IL-4 産生阻害、IL-2 産生増大	0.9*			271
ラット、F344、5 週齢（1 群雌雄各 10 匹）	混餌、90 日	0、6.25、25、 100	0、0.4、1.5、 6.9	・6.9 mg/kg 体重/日投与群で IgM 増加 ・IgA、IgG は変化なし		6.9		257
ブタ、51 日齢（1 群雄 6 頭）	混餌、21 日	0、2.5、 5		・血漿中の IgA は対照と比較して有意差なし ・（2.5 mg/kg 飼料で IgA 産生量の時間依存的増加傾向）				259

*:換算係数を用いて摂取量を推定

**:週 3 回投与を 1 日当たりに換算した値

c. サイトカイン発現

OVA-TCR Tg マウス（1 群雄 4 匹）に OVA 含有飼料とともに NIV を 0 又は 6 mg/kg を含む飲料水を投与後、脾細胞におけるサイトカインを測定した結果、NIV 投与群では IL-4 産生の阻害及び IL-2 産生の増加が認められた（参照 271）。

雌の C3H/HeN マウスに、NIV を 0 又は 12 mg/kg（約 1.8 mg/kg 体重/日[14]）含む飼料を、8 週間給与した結果、NIV 投与群のパイエル板リンパ球において、IgA 産生細胞が有意に増加した。また、これらの細胞において IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 及び TGF-β（Th2 型サイトカイン）mRNA が増加した（参照 272）。

LPS で前刺激したマウス骨髄由来樹状細胞に、NIV 又は DON を 1～3 μM の濃度でそれぞれ単独又は同時刺激した結果、LPS 誘導による IL-12 と IL-10 産生を用量依存的に抑制したが、TNF-α産生は増加した（参照 273）。

d. リンパ系組織におけるアポトーシス

In vitro で、J774A.1 細胞を NIV（10～100 μM）存在下で培養した結果、濃度依存的にアポトーシスを誘導した（参照 111）。

BALB/c マウス（1 群雌 5 匹）に、NIV を 0 又は 15 mg/kg 体重/日で経口投

[14] 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

与した結果、NIV は投与後 3 時間にはパイエル板で有意にアポトーシスを誘導し、さらに胸腺では 6 時間後に最も強くアポトーシスを誘導した。胸腺、パイエル板及び腸間膜リンパ節中では、$CD4^+$及び $CD8^+$細胞にアポトーシスが誘導された（参照 270）。

ICR:CD-1 マウス（1 群雄 5 匹）に、0、5、10 及び 15 mg/kg 体重の NIV を経口投与し 12、24 及び 48 時間後に胸腺、脾臓、パイエル板におけるリンパ球のアポトーシスの進行を調べた結果、アポトーシスが誘導されたリンパ球数は、12 時間で用量依存的に胸腺及びパイエル板において増加した。脾臓では 24 時間後にピークとなった（参照 274）。

⑦ 血液毒性

C57BL/6CrSlc マウス（1 群雄 6 匹）に、NIV を 0、6、12 又は 30 mg/kg（0、0.68、1.51 又は 3.84 mg/kg 体重/日相当）含有する飼料を給与した結果、6 ヶ月後には 30 mg/kg 飼料投与群で、1 年後には 6 及び 30 mg/kg 飼料投与群でそれぞれ有意な白血球数の減少がみられた。LOAEL は 6 mg/kg 飼料（0.7 mg/kg 体重/日に相当）であった（参照 250）。

C57BL/6 マウス（1 群雌 6 匹）を用いて、NIV を 0、5、10 又は 30 mg/kg 含む飼料（人為的にカビを生えさせた米を添加。）を給餌する 24 日間の短期摂取試験が実施された。有意な赤血球減少及び軽微な白血球減少が 30 mg/kg 飼料投与群（約 3.5 mg/kg 体重/日、SCF による換算値）で認められたが、他の血液学的パラメータ、餌摂取量及び体重の増加並びに肝臓、脾臓及び胸腺の重量に顕著な変化は認められなかった（参照 254）。

F344 ラット（1 群雌雄各 12 匹）に、0、0.4 又は 2.0 mg/kg 体重/日の NIV を 30 日間強制経口投与した結果、血液学的及び生化学的パラメータに有意な変化は認められなかった（参照 251）。

⑧ その他

ヒト末梢血より分離したリンパ球の *in vitro* におけるマイトジェン誘発性の増殖における NIV の阻害作用を検討した。NIV は平均 72 ng/mL の濃度で増殖を 50%阻害した（参照 275）。

PHA（IC_{50}：350 nM）やポークウィードマイトジェン（PWM；IC_{50}：270 nM）によるヒト末梢血より分離したヒトリンパ球の増殖は、NIV により阻害された。また、NIV は PWM が誘発する免疫グロブリンの生成を阻害した。DON においても同程度の濃度範囲でその影響が認められた。NIV を T-2 トキシン、ジアセトキシスシルペノール又は DON と併用すると、免疫グロブリン生成阻害の相加作用が認められた（参照 276）。

RAW264 細胞を用いて、LPS 刺激による NO 産生に及ぼす DON 又は NIV の影響を *in vivo* で検討した。NIV は 125 μM/mL 以上で有意に iNOS の産生を

抑制した（参照 234）。

LPS で前刺激したマウス骨髄由来樹状細胞に、NIV 又は DON を 1～3 μM の濃度でそれぞれ単独又は同時で刺激した結果、NO 産生の減少並びに MHC クラス II 及び補体 CD11c 分子の発現減少が認められたが、補助刺激分子である CD86 発現への影響はなかった。また、NIV は有意に樹状細胞の壊死を引き起こした。この現象は DON では認められなかった。両毒素は LPS 誘導による IL-12 及び IL-10 の産生を用量依存的に抑制したが、TNF-α産生は増強した（参照 273）。

（３）DON と NIV の複合毒性

① *In vitro* 試験

DON と NIV の *in vitro* における複合作用の検討結果を表 20 に示した。

ヒト末梢リンパ球の *in vitro* における PHA 又は PWM による刺激誘導性増殖に及ぼす DON、NIV、ジアセトキシスシペルノール（DAS）及び T-2 トキシンの単独又は複合ばく露の抑制作用が検討された。いずれの毒素も単独でリンパ球増殖を抑制し、IC_{50} は、NIV（IC_{50} : 350、270 nM; PHA 及び PWM の順）、DON（IC_{50} : 430、380 nM）、DAS（IC_{50} : 4.1、4.0 nM）及び T-2 トキシン（IC_{50} : 1.4、1.1 nM）であった。NIV（1×10^{-7} M）及び DON（2×10^{-7} M）を組み合わせた場合の阻害作用は、相加的であり相乗的ではなかった。DON と T-2 トキシン又は DAS とを組み合わせた場合の阻害作用は、T-2 トキシン又は DAS 単独よりも同等以下に減弱したことから、DON が拮抗作用を有することが示唆された（参照 276）。

フモニシン B1（FB1）、α-ゼアラレノール（α-ZEA）、NIV 及び DON について、ブタ血液細胞の Con A によるマイトジェン誘導性細胞増殖に及ぼす抑制作用が検討された。α-ZEA（0.5～20 μM）、NIV 及び DON（0.065～2 μM）は用量依存的に増殖を抑制し、作用の強さは NIV、DON、α-ZEA の順だった。FB1（0.5～80 μM）は増殖に影響しなかった。FB1 とα-ZEA では相乗的に増殖抑制が認められたが、DON 及び NIV では相乗効果及び相加効果は認められなかった（参照 277）。

J774A.1 細胞を NIV（10～100 μM）又は DON（10～100 μM）存在下で単独又は混合培養した結果、72 時間における IC_{50} は、NIV、DON 並びに DON 及び NIV の複合で、それぞれ 11.2±0.8、16.8±0.2 及び 14.0±1.9 μM であり、相乗効果は認められなかった。また、濃度依存的にアポトーシスを誘導し、この作用は NIV でより強かったが、NIV と DON の同時ばく露による相互作用はなかった（参照 111）。

IPEC-1 細胞を 0.12~150 μM の DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV 及び 4-Ac-NIV を単独又はその組合せで 24 時間培養し、MTT アッセイで細胞活性を調べた。DON 及び NIV の Dm（IC_{50}）値は同等であった。DON 及び NIV の組

合せは相乗効果を示した（参照 243）。

Caco-2 細胞に DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV 及び 4-Ac-NIV を 7.5 nM-6.67 μM で単独あるいは組合せて 24 時間培養した結果、細胞増殖抑制は、NIV 処理群が DON 処理群より高かった。これらの 2 種の組合せは相乗的に細胞増殖抑制効果を示した（参照 246）。

T-2 トキシン及び HT-2 トキシン、T-2 トキシン及び T-2 テトラオール、DON 及び NIV、DON 及び T-2 トキシンでの組合せで各かび毒を混合したものをディスクに浸み込ませ、ペーパーディスク法により酵母（*Kluyveromyces marxianus*）に対する生育阻害を比較した。DON（ 5～50 μg/ディスク）と NIV（ 5～50 μg/ディスク）の組み合わせは、酵母の発育阻害に相乗的に作用したが、DON（ 5～40 μg/ディスク）と T-2 トキシン（ 0.01～0.04 μg/ディスク）の組合せでは、影響は拮抗的であった（参照 278）。

表 20　DON と NIV の *in vitro* における複合作用

試験系	濃度	結果	参照
ヒト末梢リンパ球	NIV :1 × 10^{-7} M 、DON :2×10^{-7} M	・PHA 又は PWM 刺激誘導細胞増殖の阻害作用は相加的であり相乗的ではなかった	276
ブタ血液細胞	各々0.065～2 μM	・Con A 刺激誘導性細胞増殖の抑制作用において、DON と NIV の併用は相加及び相乗効果が認められなかった	277
J774A.1 細胞	各々10～100 μM	・アポトーシスの誘導に関して、DON と NIV の相互作用は認められなかった	111
IPEC-1 細胞	DON: 0.12~150 μM NIV: 0.12~150 μM	DON 及び NIV の組合せは、MTT アッセイで相乗効果を示した	243
Caco-2 細胞	DON: 7.5 nM~6.67 μM NIV: 7.5 nM~6.67 μM	細胞増殖抑制は、DON よりも NIV が高く、DON と NIV の複合作用は相乗的であった	246
酵母（*Kluyveromyces marxianus*）	DON:5～10 μg/プレート、NIV:5～100 μg/プレート	・25 μg/プレート濃度以下では DON と NIV の組み合わせは相乗的に酵母の増殖を抑制した	278

②　*In vivo* 試験

C57BL/6 マウス（1 群雄 10 匹）に、DON を 0、0.071 又は 0.355 mg/kg 体重の用量で、単独又は同用量の NIV とともに、週 3 回 4 週間強制経口投与（溶媒：5%アラビアゴム水溶液）する複合毒性試験が実施された。併用投与により血漿中 IgA の増加及びジクロロニトロベンゼン（DCNB）を基質とした GST 活性の上昇に相加的な影響が、また血漿中尿酸値の増加に相乗的な影響がそれぞれ認められた（参照 200）。

4．　ヒトにおける知見

（1）臨床的所見

DON にばく露されると、30 分以内に悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまい

及び発熱といった急性症状が現れる（参照 279）。*Bacillus cereus* に由来する催吐性毒素の存在等、微生物に起因すると思われる胃腸疾患による症状とこのような症状とを見分けることは難しい（参照 12）。

（2）疫学研究等

DON 及び NIV に関する疫学研究等の報告を表 21 に示した。

表 21　DON 及び NIV に関する疫学研究等

国	年	原因	摂取量・汚染濃度	症状	参照
中国（シンタイ、河北省）	1984	かびの生えたトウモロコシ	・DON の汚染濃度は 0.34～3.75 mg/kg（GC-MS：2 検体）、5.10～92.8 mg/kg（RIA：3 検体） （T-2 は検査せず、NIV は不検出）	383 人中 362 人（94.5%）が発症 5-30 分後に、 悪心（89.8%）、 めまい（78.2%）、 嘔吐（61.16%）、 腹痛（6.1%）、 下痢（5.2%）、 発熱（5.5%）及び 動悸（0.9%）	1994 年の Luo による整理に基づく（参照 280）
中国（プーヤン、河南省）	1985	赤かび病麦	・DON の汚染濃度は 2.0～40.0 mg/kg（TLC：14 検体） （T-2 及び NIV は検査せず。）	217 人中 101 人（46.5%）が発症	
中国（ユリン市、広西チワン自治区）	1989	小麦粉	・DON の汚染濃度は、1.5～2.2 mg/kg（TLC：3 検体） （T-2 及び NIV は、TLC では検査せず。）	160 人中 40 人が発症	
中国（ペイシャン、河北省）	1988	トウモロコシ粉	・DON の汚染濃度は 20.0～50.0 mg/kg（TLC：3 検体）、2.1～57.9 mg/kg（GC：6 検体） （T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、GC では不検出。）	514 人中 270 人が発症（52.5%）	
中国（タイヨアン、山西省）	1988	トウモロコシ粉	・DON の汚染濃度は 3.0 mg/kg（TLC：1 検体） （T-2、NIV は不検出。）	209 人中 142 人が発症（67.9%）	
中国（ホンシェ	1989	トウモロコシ粉	・DON の汚染濃度は、4.0～36.0 mg/kg（TLC：5 検体） 59.3～66.8 mg/kg（GC：2 検体）	10 人中 10 人が発症	

ン、広西チワン自治区）			（T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、GC では不検出。）		
中国（安徽省）	1991	かびの生えた小麦	・DON の汚染濃度は、2.0-50 mg/kg（TLC：10 検体） （T-2 及び NIV は検査せず。）	130,141 人が発症	
中国	1990	食道癌と対照患者のトウモロコシ中の DON 摂取量を比較	・DON 平均含有率はそれぞれ 0.57 mg/kg 及び 0.099 mg/kg		281
中国	1995	食道癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒ばく露量を比較	・トウモロコシ中の DON 含有率（0.4 vs. 0.05 mg/kg）、15-Ac-DON 含有率（0.24 mg/kg vs. 検出せず）、NIV 含有率（0.086 mg/kg vs. 0.059 mg/kg）	DON 及び NIV ではなく、トリコテセン及び ZEN の含有率が食道癌発生頻度に相関	282
中国	1993	原発性肝癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒ばく露量を比較	・ハイリスク地域で平均含有率 0.89 mg/kg の DON を含んでおり、低リスク地域では 0.49 mg/kg であった		283
中国	1992	カシン・ベック病（風土性変形性関節症）の発生頻度に関連して調査	・DON 含有率は発生頻度の高いすべての地域（範囲 0.005～3.9 mg/kg）おいて発生頻度の低い地域（範囲 0.002～0.7 mg/kg）より有意に高かった ・15-Ac-DON 及び 3-Ac-DON の含有率も有意に高かった		284
中国	2004	食道癌及び胃噴門癌ハイリスク地域の汚染穀物中の NIV 量を測定し、米国と比較	・小麦、大麦、トウモロコシ中の NIV 及び DON 平均濃度は各々、830±927 μg/kg 及び 4281±6114 μg/kg であり、米国の平均濃度の 400～800 倍と推定された		174

インド	1987	雨の害を受けた小麦から作られたパンの摂取	・DON（24 試料中 11 試料において 0.34～8.4 mg/kg）、AcDON（24 試料中 4 試料において 0.6～2.4 mg/kg）、NIV（24 試料中 2 試料において 0.03～0.1 mg/kg）及び T-2 トキシン（24 試料中 5 試料において 0.55～4 mg/kg） ・LOAEL は 0.44 μg/kg 体重と推定されている（上記のとおり他の毒素も含有している点に注意）	下腹部痛、腹部膨満感、目眩、頭痛、のどの炎症、悪心、嘔吐、下痢及び血便	285 286

５．　国際機関、諸外国における評価

（１）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）

JECFA は、2000 年に DON の評価を実施し、マウス 2 年間混餌投与試験において発がん性が認められなかったこと及び最低用量群（100 μg/kg 体重/日）での動物の平均体重は対照群の平均体重より低かったが、この体重差は生物学的に重要であるとはせず、同用量では他の毒性学的変化は認められなかったことから、この試験における NOAEL 100 μg/kg 体重/日に安全係数 100 を用いて暫定最大耐容一日摂取量（PM-TDI）を 1 μg/kg 体重/日と設定した。このレベルの摂取量では免疫系、発育又は生殖毒性に対して影響を及ぼさないと結論している（参照 12）。

その後、2011 年に DON の再評価が公表された。JECFA では、3-Ac-DON は生体内で DON に代謝されることから、3- Ac-DON 及び 15-Ac-DON を含む Ac-DON は DON と同一の毒性を有するとし、これまでの DON の PM-TDI である 1 μg/kg 体重/日を、Ac-DON を含むグループ PM-TDI とすることとした。グループ PM-TDI を設定するに当たり、DON 及び Ac-DON の毒性を等価であるとした。DON-3-Glucoside は、グループ PM-TDI の対象とするには、知見不十分とした。また、ブタの嘔吐に関してベンチマークドーズ法を用いて $BMDL_{10}$ を 0.21 mg/kg 体重/日と算出し、これに安全係数 25 を適用し、グループ ARfD を 8 μg/kg 体重と設定した（参照 9）。

NIV については、JECFA では、これまでに評価は行われていない。

（２）国際がん研究機関（IARC）

IARC では、1993 年に *F. graminearum*、*F. culmorum* 及び *F. crookwellense* に由来する毒素（ZEN、DON、NIV 及び 4-Ac-NIV）の発がん性について評価を行っている（参照 13）。

その結果、ヒトにおいて、*F. graminearum* に由来する毒素の発がん性は、証拠が不十分であり、*F. culmorum* 及び *F. crookwellense* に由来する毒素のヒトに対する発がん性に関するデータは入手できなかったとされている。また、実験動物における DON、NIV 及び 4-Ac-NIV の発がん性については、証拠が不十分

であるとされている。

結論として *F. graminearum*、*F. culmorum* 及び *F. crookwellense* に由来する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できないとされている（IARC 発がん性分類のグループ 3)。

（３）欧州食品安全機関（EFSA）

EFSA の前身である欧州委員会（EC）の食品科学委員会（SCF）は、1999 年に DON、2000 年に NIV、2002 年に T-2 トキシン、HT-2 トキシン、NIV 及び DON のグループ評価に関する意見書を公表している（参照 45、46、47)。

DON については、発がん性及び変異原性は認められなかったことから、マウスを用いた長期混餌投与試験で得られた NOAEL 0.1 mg/kg 体重/日に、不確実係数 100 を用いて、暫定耐容一日摂取量（tTDI）を 1 μg/kg 体重/日と設定している。この tTDI 値を用いれば、DON の急性の嘔吐に対する影響だけでなく、亜慢性毒性及び生殖毒性に対する影響を防ぐことが可能としている。

NIV については、マウスを用いた長期混餌投与試験から LOAEL 0.7 mg/kg 体重/日が得られるものの、LOAEL を使用すること及び毒性データが限られていることから、不確実係数 1000 を適用し、t-TDI を 0.7 μg/kg 体重/日と設定している。

T-2 トキシン、HT-2 トキシン、NIV 及び DON のグループ評価については、入手可能なデータが限られており、評価した全てのトリコテセンに対するグループ TDI を設定する裏付けにはならなかったことから、グループ TDI の設定は保留とされている。

その後、2017 年に DON の再評価が公表され、経口摂取された 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside が DON に代謝､吸収されると仮定された(参照 87)。また、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、DON と同様の毒性を示すと判断された。(参照 243、244、246、249）さらに、DON-3-Glucoside を評価対象物質から除外できないとした。これらのことから､3-Ac-DON､15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性を DON と同等として、DON のグループ TDI を 1 μg/kg 体重/日を設定した。また、1982 年に中国で発生した赤かび病の小麦を原因とした DON による食中毒事例の調査結果を基に、ヒトの食後 30 分以内の嘔吐の NOAEL 26 μg/kg 体重を算出し、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside のグループ ARfD 8 μg/kg 体重を設定した（参照 10)。

６．ばく露状況

DON 及び NIV は主に小麦、大麦及びトウモロコシなどの穀類を汚染することが知られている。穀類のうち、米については、我が国において主食であり摂取量が多いが、その汚染の程度は非常に低いことが明らかにされている。（参照 287）従って、米と並んで摂取量の多い小麦が、我が国における DON 及び NIV の主たるばく露源と考えられることから、我が国の汚染実態調査やばく露状況に関する研究も小麦を中心に行われている。

食糧用小麦の国内流通量の約 85%がアメリカ、カナダ及びオーストラリアからの輸入であり、国産は約 15%となっている。小麦の輸入量及び国内生産量を表 22 に示した。

表 22　小麦の国別輸入量及び国内生産量（単位：万トン、%）

		2008 年度	2009 年度	2010 年度	2011 年度	2012 年度	2013 年度	2014 年度
輸入	アメリカ	287.9	299.7	289.1	325.7	304.6	224.2	287.7
	カナダ	107.2	87.4	97.0	132.2	120.8	144.1	148.4
	オーストラリア	77.5	96.8	109.5	103.3	97.1	84.4	87.7
	その他	0.5	0.3	0.2	0.4	0.4	0.6	0.7
輸入計(%)		473.1(85)	484.1 (88)	495.8 (90)	561.6(88)	522.9 (86)	453.2 (85)	524.5 (86)
国産(%)		84.1 (15)	67.4 (12)	57.1 (10)	74.6(12)	85.8 (14)	81.2 (15)	85.2 (14)
合計		574.3	551.5	552.9	636.2	608.7	534.4	609.7

		2015 年度	2016 年度
輸入	アメリカ	232.7	227.6
	カナダ	174.7	174.2
	オーストラリア	84.8	83.3
	その他	0.7	0.8
輸入計(%)		492.9 (83)	485.8 (86)
国産(%)		100.4 (17)	79.1 (14)
合計		593.3	564.9

・平成 22、27 及び 30 年度「麦の需給に関する見通し」（参照 288、289、290）を基に作成

（１）DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside

①　汚染実態

a.農林水産省による調査結果

国産小麦の DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の含有実態調査の結果を表 23 に示した。

各年度の DON 濃度について、定量限界（以下「LOQ」という。）未満の試料の割合は 9～40%、平均値 UB[15]は 0.015～0.067 mg/kg、最大値は 0.14～0.79

[15] 定量限界（Limit of Quantitation: LOQ）未満の数値の取扱いの違いにより、２種類の平均値を算出している。検出限界（Limit of Detection: LOD）未満の濃度を LOD 値とし、LOD 以上 LOQ 未満

mg/kg であった。

各年度の 3-Ac-DON 濃度について、LOQ 未満の試料の割合は 69～98%、平均値 UB は 0.0021～0.0045 mg/kg、最大値は 0.006～0.033 mg/kg であった。各年度の 15-Ac-DON 濃度について、LOQ 未満の試料の割合は 93～100%、平均値 UB は 0.00074～0.0019 mg/kg、最大値は＜0.002～0.0063 mg/kg であった。3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の濃度は、DON 濃度と比較して 10^{-1}～10^{-2} 程度と低く、15-Ac-DON 濃度は 3-Ac-DON 濃度よりも低かった。

の濃度を LOQ 値として算出した平均値を「平均値 UB」（Upper Bound：上限）、LOQ 未満の濃度を 0 として算出した平均値は「平均値 LB」（Lower Bound:：下限）と表す。

表 23　国産小麦の DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON 含有実態調査の結果（2008～2015 年度）

年度	対象	調査点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数		最大値 (mg/kg)	平均値LB (mg/kg)	平均値UB (mg/kg)	中央値 (mg/kg)
					割合				
2008	DON	120	0.004～0.013	39	33%	0.46	0.031	0.034	0.014
	3-Ac-DON	120	0.005～0.016	114	95%	0.018	0.00050	0.0045	–
	15-Ac-DON	120	0.0025～0.008	120	100%	< 0.008	0	0.0019	–
2009	DON	120	0.0018～0.007	37	31%	0.49	0.045	0.046	0.0094
	3-Ac-DON	120	0.0020～0.007	100	83%	0.018	0.0011	0.0028	–
	15-Ac-DON	120	0.0012～0.008	113	94%	0.0044	0.00013	0.0018	–
2010	DON	120	0.0020～0.005	16	13%	0.54	0.059	0.059	0.031
	3-Ac-DON	120	0.0015～0.007	95	79%	0.019	0.0015	0.0034	–
	15-Ac-DON	120	0.0010～0.005	111	93%	0.0043	0.00013	0.0012	–
2011	DON	120	0.003	16	13%	0.53	0.059	0.06	0.033
	3-Ac-DON	120	0.003～0.004	83	69%	0.017	0.0021	0.0034	–
	15-Ac-DON	120	0.0024	118	98%	0.0027	0.000043	0.00096	–
2012	DON	120	0.0022～0.008	11	9%	0.79	0.067	0.067	0.017
	3-Ac-DON	120	0.005～0.006	104	87%	0.033	0.0020	0.0045	–
	15-Ac-DON	120	0.0021～0.003	118	98%	0.0063	0.000077	0.00095	–
2013	DON	120	0.0021	34	28%	0.48	0.015	0.015	0.0056
	3-Ac-DON	120	0.003	109	91%	0.025	0.00079	0.0021	–
	15-Ac-DON	120	0.002	120	100%	< 0.0020	0	0.00074	–
2014	DON	120	0.003	42	35%	0.14	0.014	0.015	0.006
	3-Ac-DON	120	0.005	117	98%	0.006	0.00013	0.0024	–
	15-Ac-DON	120	0.004～0.014	120	100%	< 0.003	0	0.0010	–
2015	DON	120	0.005～0.017	48	40%	0.33	0.035	0.036	0.005
	3-Ac-DON	120	0.0025～0.009	107	89%	0.017	0.0011	0.0033	–
	15-Ac-DON	120	0.0018～0.008	120	100%	< 0.003	0	0.0010	–

・参照 2 を基に作成

b. 厚生労働省による調査結果

国産小麦の DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の汚染実態調査の結果を表 24 に示した。

各年度の DON 濃度について、LOQ 未満の試料の割合は 5～15%、平均値 UB は 0.033～0.10 mg/kg、最大値は 0.14～0.64 mg/kg であった。

各年度の 3-Ac-DON 濃度について、LOQ 未満の試料の割合は 63～85%、平均値 UB は 0.0013～0.0048 mg/kg、最大値は 0.0056～0.026mg/kg であった。

各年度の 15-Ac-DON 濃度について、LOQ 未満の試料の割合は 95～100%、平均値 UB は 0.00091～0.005 mg/kg、最大値は 0.0025～0.005mg/kg であった。3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の濃度は、DON 濃度と比較して 10^{-1}～10^{-2} 程度と低かった。

表 24　国産小麦の DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON 汚染実態調査の結果（2010～2013 年度）

年度	対象	調査点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数		最大値 (mg/kg)	平均値 LB (mg/kg)	平均値 UB (mg/kg)	中央値 UB (mg/kg)
					割合				
2010	DON	40	0.0017～0.010	6	15%	0.64	0.10	0.10	0.025
	3-Ac-DON	40	0.0015～0.010	29	73%	0.026	0.0032	0.0048	0.0015
	15-Ac-DON	40	0.0008～0.010	39	98%	0.0025	0*	0.003**	0.0026
2011	DON	40	0.002	4	10%	0.50	0.061	0.061	0.026
	3-Ac-DON	40	0.002	28	70%	0.022	0.0019	0.0029	0.002
	15-Ac-DON	40	0.005	40	100%	< 0.0050	0*	0.005	< 0.0050
2012	DON	40	0.001	2	5%	0.14	0.033	0.033	0.018
	3-Ac-DON	40	0.001	25	63%	0.0056	0.00087	0.0013	< 0.0010
	15-Ac-DON	40	0.002	38	95%	0.0036	0.00014	0.00091	< 0.00050
2013	DON	40	0.001	3	8%	0.48	0.044	0.044	0.011
	3-Ac-DON	40	0.001	34	85%	0.095	0.00081	0.0017	< 0.0010
	15-Ac-DON	40	0.003	40	100%	< 0.0030	0*	0.0010	< 0.0010

・参照 291 を基に作成

・＊：検出限界値未満を示す

・＊＊：定量限界値が高いため、平均値（UB）が実測最大値を超えた

海外産小麦の DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の汚染実態調査の結果[16]を表 25 に示した。

各年度の DON 濃度について、LOQ 未満の試料の割合は 8～26%、平均値 UB は 0.066～0.31 mg/kg、最大値は 0.57～3.1 mg/kg であった。

各年度の 3-Ac-DON 濃度について、LOQ 未満の試料の割合は 58～75%、平均値 UB は 0.0012～0.041 mg/kg、最大値は 0.0081～0.048 mg/kg であった。各年

16 厚生労働省によるかび毒汚染実態調査において試料とされた小麦は農林水産省から提供されたものであり、我が国が小麦の輸入を行っている米国、カナダ、豪州、フランスにおいて、輸出に向けられる一般的な小麦から採取されたものであって、日本に輸入された小麦から採取されたものではない。

従って、表 25 中において、厚生労働省の通知（平成 14 年厚生労働省食安第 0521001 号）に基づく現行の暫定基準値（1.1　mg/kg）を超過している例が複数あるが、実際に輸入された小麦から検出されたものではない。

なお、農林水産省において国家貿易の観点から輸入した小麦については、2006 年～2015 年に 2831 検体分析しており、全て現行の暫定基準を超過していないことを確認している。

度の 15-Ac-DON 濃度について、LOQ 未満の試料の割合は 69～86%、平均値 UB は 0.0019～0.0037 mg/kg、最大値は 0.0075～0.060 mg/kg であった。

各年度の DON-3-Glucoside 濃度について、LOQ 未満の試料の割合は 3～31%、平均値 UB は 0.0078～0.030 mg/kg、最大値は 0.064～0.24 mg/kg であった。

3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の濃度は、DON 濃度と比較して 10^{-1}～10^{-2} 程度と低かった。DON-3-Glucoside 濃度は、DON 濃度と比較して 10^{-1} 程度と低かったが、アセチル化体よりは高かった。

表 25　海外産小麦の DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside 汚染実態調査の結果（2012～2017 年度）

年度	対象	調査点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数		最大値 (mg/kg)	平均値 LB (mg/kg)	平均値 UB (mg/kg)	中央値 UB (mg/kg)
					割合				
2012	DON	110	0.0010	15	14%	0.57	0.066	0.066	0.017
	3-Ac-DON	110	0.0010	83	75%	0.0081	0.00092	0.0012	< 0.00030
	15-Ac-DON	110	0.0020	77	70%	0.018	0.0017	0.0023	< 0.00050
	DON-3-Glucoside	110	0.0020	34	31%	0.064	0.0074	0.0078	0.0037
2013	DON	110	0.0010	9	8%	2.0	0.14	0.14	0.057
	3-Ac-DON	110	0.0020	64	58%	0.0088	0.0013	0.0021	< 0.0010
	15-Ac-DON	110	0.0030	76	69%	0.033	0.0022	0.0032	< 0.0010
	DON-3-Glucoside	110	0.0010	14	13%	0.24	0.022	0.022	0.011
2014	DON	115	0.0020	21	18%	1.1	0.21	0.21	0.13
	3-Ac-DON	115	0.0020	76	66%	0.017	0.0018	0.0026	< 0.0010
	15-Ac-DON	115	0.0030	88	77%	0.013	0.0013	0.0026	< 0.0010
	DON-3-Glucoside	115	0.0010	14	12%	0.11	0.027	0.028	0.019
2015	DON	120	0.0020	22	18%	1.0	0.21	0.21	0.071
	3-Ac-DON	120	0.0020	83	69%	0.018	0.0018	0.0026	< 0.0010
	15-Ac-DON	120	0.0030	97	81%	0.029	0.0029	0.0037	< 0.0010
	DON-3-Glucoside	120	0.0010	7	6%	0.12	0.024	0.024	0.01
2016	DON	120	0.0020	26	22%	3.1	0.31	0.31	0.038
	3-Ac-DON	120	0.0020	86	72%	0.048	0.034	0.041	< 0.0010
	15-Ac-DON	120	0.0030	103	86%	0.060	0.0026	0.0036	< 0.0010
	DON-3-Glucoside	120	0.0010	3	3%	0.24	0.029	0.03	0.0066
2017	DON	120	0.0020	31	26%	1.2	0.12	0.12	0.026
	3-Ac-DON	120	0.0020	86	72%	0.011	0.0013	0.0022	< 0.0010
	15-Ac-DON	120	0.0030	100	83%	0.0075	0.0008	0.0019	< 0.0010
	DON-3-Glucoside	120	0.0010	25	21%	0.18	0.015	0.016	0.0046

・参照 291 を基に作成

②　製粉及び調理工程等における DON の減衰

製粉及び調理工程での DON の減衰に関する研究が実施されており、その結果を表 26 に示した。

汚染小麦（玄麦）を製粉した後 DON 濃度を測定した。次に、それぞれ用意した DON に汚染された強力粉からパン及び蒸しパンを製造し、DON に汚染されたうどん用小麦粉からうどんを製造及び調理し、製造・調理後の DON 濃度を測定した。製粉工程での減衰率は、DON 濃度が 0.50 mg/kg 程度の玄麦では平均

61.3%、0.20 mg/kg 程度の玄麦では平均 49.5%であり、全体の平均減衰率は55.4%（平均残存率：44.6%）であった。製造及び調理工程では、パンでは 0.12%、蒸しパンでは 17.9%、うどんでは 71.1%減衰した。DON は水溶性のため、うどんでは DON がゆで汁に移行することで効果的に減衰すると考えられた（参照292）。

表 26　製粉及び家庭用調理機器を用いた製造及び調理工程での DON の減衰

	測定した食品	減衰率
製粉工程減衰率(%)	玄麦（DON濃度：0.50 mg/kg程度）	61.3%
	玄麦（DON濃度：0.20 mg/kg程度）	49.5%
		平均減衰率　55.4% （平均残存率　44.6%）
調理工程減衰率(%)	パン	0.12
	蒸しパン	17.9
	うどん	71

・参照 292 を基に作成

DON の前駆体である 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は穀粒内で DON と同じ分布をすることが想定され（参照 11）、製粉工程において DON と同程度に除去されると推定される。このことから、「（３）ばく露量の推定」においては、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、製粉工程で DON と同等に減衰すると仮定することとした。

DON-3-Glucoside は、植物細胞内において DON がグルコシド化されることによって生成する（参照 11）。そのため穀粒の内部にも存在し、製粉工程での除去効率が DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON よりも低い可能性がある。

家庭用の機器を用いた小麦粉からうどん及びパンの製造及び調理による DON の減衰について、HPLC 法及び生物活性測定法により比較した結果を表 27 に示した。生物活性による測定は、3T3 細胞を用いた WST-8 法及び BrdU 法を用いた。

うどんでは、HPLC 法及び生物活性測定法とも調理により DON は約 7 割の減衰を示し、HPLC による定量値と生物活性では有意な差は認められなかった。一方パンでは、HPLC 法では製造による DON の減衰は認められなかったが、生物活性測定法では有意な減衰が認められた。この理由として、製パン工程で DON とタンパク質或いは炭水化物等との複合体が形成され、生物活性が低下した可能性があると考察している（参照 293）。

表 27　家庭用調理機器を用いて製造及び調理したうどん及びパンの DON の残存（HPLC 法及び生物活性測定法による測定）

A.うどん（家庭用製麺機を使用）

	HPLC 法(残存率・%)	生物活性測定法	
		WST-8 (残存率・%)	BrdU (残存率・%)
小麦粉	100.29±3.65	100.29±3.65	100.29±8.78
茹でる前のうどん	98.55±4.08	98.55±4.08	98.84±6.78
茹でた後のうどん	30.52±4.08	34.53±1.29	28.88±5.02
ゆで汁	41.28±3.89	64.97±3.99	42.89±4.58

B.パン（家庭用製パン機を使用）

	HPLC 法（残存率・%)	生物活性測定法	
		WST-8 (残存率・%)	BrdU (残存率・%)
小麦粉	100.00±7.04	100.00±4.10	100.00±1.53
パン	108.42±8.45	84.05±4.34*	92.30±1.03*

＊：HPLC 法に対して $p<0.05$ で有意差

・参照 293 から引用（一部改変及び和訳）

日本国内 9 地域の工場で製造したパン製品とその原料となった小麦粉を対象として、事業規模の製パン工程での DON の減衰について調査された。各 35 試料（合計 70 試料）の DON 汚染量を検査した結果、事業規模の製パンでの平均減衰率は 25.6%であった（参照 294)。なお、製パン工程における DON の減衰について、イースト発酵工程、焼成工程及び添加物の影響が検討されている。イースト発酵工程では、DON が減少する（参照 295)、ほとんど影響しない又は増加する（参照 296～303）との報告がある。DON が増加するとの報告では、イースト発酵中に DON 前駆体が酵素反応によって DON に変換されることにより、DON 濃度が増加する可能性が指摘されている（参照 302)。焼成工程については、焼成温度で安定な DON は減少しないが、DON-3-Glucoside は増加し、3-Ac-DON は減少したという報告がある（参照 304)。添加物については、還元剤の亜硫酸ナトリウム、L-システイン及びリン酸アンモニウムをパン生地に添加すると DON が減少したという報告（参照 297)、キシラーゼ又はαアミラーゼを添加したパン生地を発酵させた際に 45℃では DON が減少し 30℃では DON が増加したという報告、キシラーゼ、αアミラーゼ又はリパーゼを添加したパン生地を 30℃で醗酵させると DON-3-Glucoside が増加したという報告がある(参照 295、305)。これらのことから、前述の家庭用製パン機を用いて製造されたパンにおける DON の減衰率が大きく異なる理由として、製パン工程におけるイースト発酵、焼成の工程等の条件の違いが関与している可能性が考えられた。

デュラム小麦を用いて製粉工程からスパゲッティーの調理工程における DON の減衰が調査された。DON 残存率は、玄麦を 100%とした場合、製粉工程後の小麦粉で 36.5±12.9%に減衰した。DON の残存率は製麺工程後のスパゲッティー（調理前）で 32.6±12.3%、煮沸調理工程後のスパゲッティーで 19.5±

7.8%であった。従って、スパゲッティーの煮沸調理工程による減衰率は約 40%となる（参照 306）。

これらのほか、製粉、製造及び調理工程による DON の減衰については多くの研究が行われている。これらの研究では、DON は製粉工程で減衰するが、耐熱性を持つため通常の調理工程では完全には除去できないとされている。しかし、DON は水溶性のため、煮沸調理では容易に沸騰水中に移行するとされている（参照 307）。

③　ばく露量の推定

DON の汚染が知られている主な穀類のうち、我が国での摂取量が多いものとしては米及び小麦が考えられる。このうち米については、平均汚染濃度及び平均摂取量を基にばく露量を試算した結果、成人で 0.0029 μg/kg 体重/日、1～6 歳についても 0.0052 μg/kg 体重/日と非常に低い程度であると報告がある（参照 287）。

また、小麦と同様に DON の汚染が知られている大麦について、平均汚染濃度及び平均摂取量を基にばく露量を試算した結果、全年齢で 0.02 μg/kg 体重/日、1～6 歳で 0.01 μg/kg 体重/日となり、小麦からの推定ばく露量の 1 割程度であった（別添 1 参照）。なお、この試算は「①　平均値を用いた推定」と同じ方法で行った。

従って、我が国では小麦が DON の摂取に寄与する主要な食品と考えられ、小麦を含有する食品の摂取量のデータに基づき、DON のばく露量の推定を行った。

【推定に使用したデータ】

食品の摂取量データとして、2005～2007 年度厚生労働省委託事業「食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務」における 4,503 人（うち 1～6 歳児が 227 人、4 季節×3 日間の最大 12 日間/人）のデータセット（人ごとに一日平均の摂取量を算出）を使用した。（参照 308）

なお、上記のデータは食品毎の摂取量を示しているため、それらの原材料である小麦粉摂取量に換算する必要がある。この換算には、「国産麦類中のかび毒（フザリウム毒素）の実態調査」（参照 2 の別添 3）で採用されている換算係数を用いた。

小麦中の DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の濃度については、リスク管理機関から国産小麦及び輸入小麦の汚染実態調査結果の提供がなかったことから、厚生労働省による 2012～2017 年度の海外産小麦の汚染実態調査の結果（n=695）（表 25）のみを使用した。なお、LOD 未満の値は LOD に、LOD 以上 LOQ 未満の値は LOQ とした。

また、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside が体内で DON に代謝されることから、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の各濃度

を、本評価においてその毒性影響を考慮する物質とした DON の濃度に換算[17]した値及び DON 濃度の合計（以下「DON（総和）濃度」[18]という。）を算出し、各試料の汚染濃度とした。

なお、食品の摂取量データとして、国民健康・栄養調査（(2014～2016 年の 3 年分）における 32,456 人（うち 1～6 歳児が 1,503 人））のデータセットを使用できるか検討した。

国民健康・栄養調査は、特定の 1 日における調査であることから、個人の習慣的な摂取量の分布を知ることはできず、長期健康影響に関わるばく露評価を行うデータとして利用するには偶然によるばらつきが大きいと考えた。

また、同調査の食品群別表「小分類」のうち、「小麦粉類」、「パン類」、「菓子パン類」、「うどん，中華めん類」、「即席中華めん」、「パスタ類」、「その他の小麦加工品」、「そば・加工品」、「でんぷん加工品」、「和菓子類」、「ケーキ・ペストリー類」、「ビスケット類」、「しょうゆ」、「味噌」、「その他の調味料」が小麦を含む食品として摂取量の集計対象となる。しかし、これらのうち「でんぷん加工品」、「和菓子類」、「その他の調味料」等には小麦を含まない食品も含まれるため、同調査のデータセットを用いると、摂取量が過大に算出される可能性がある。

これらのことを総合的に考え、本評価においては「食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務」のデータセットを用いる方が適していると判断した。

【製粉及び調理工程等における DON の減衰の影響】

「（２）製粉及び調理工程等における DON の減衰」で取りまとめた情報に基づき、製粉及び調理工程等において DON（総和）濃度が以下のとおり減衰すると仮定した。

・ 製粉によって DON が減衰する（残存率 44.6%）（参照 292）。3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON についても、製粉工程において DON と同程度に除去されると推定されることから、DON と同様に減衰するとした（残存率 44.6%）。DON-3-Glucoside は、穀粒の内部にも存在し、製粉工程で除去されにくい可能性があることから、減衰しないこととした。

---

[17] DON 濃度への換算は分子量比によって行い、3-Ac-DON（分子量 338.35）、15-Ac-DON（分子量 338.35）及び DON-3-Glucoside（分子量 458.46）が DON（分子量 296.32）に 100%代謝されると仮定し、1 mg の 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON から 0.88 mg（0.88=296.32÷338.35）の DON、1 mg の DON-3-Glucoside から 0.65 mg（0.65=296.32÷458.46）の DON が生成するとした。

[18] 本評価書では、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside についてはその毒性を勘案せず、代謝産物である DON としての毒性影響のみを考慮している。同様の毒性をもつ異なる物質の合計である「グループ TDI」や「トータル TDI」とは意味が異なるため、「グループ」や「トータル」を使用しないこととした。

・　「めん類」[19]は調理によってDONがゆで汁に流出し、減衰する（残存率28.9%）（参照 292）。3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-Glucosideの水溶性に関する具体的データはないが、HPLC分析における挙動から類推して（参照 309）DONと同様の水溶性があると判断できることから、DONと同様に減衰するとした（残存率28.9%）。

a. 平均値を用いた推定

食品の摂取量データから、「めん類」におけるDON（総和）濃度の減衰を考慮し、小麦粉摂取量（平均）を算出した。また、海外産小麦の汚染実態調査の結果から、製粉工程における減衰を考慮し、小麦粉中のDON（総和）濃度（平均）を算出し、その結果を表28に示した。

表28　平均値を用いたDON（総和）の推定ばく露量

摂取量データ	年齢区分	小麦粉摂取量（平均）（g/kg 体重/日）	小麦粉中DON（総和）濃度（平均）（μg/kg）	推定ばく露量（μg/kg 体重/日）
食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務（2005～2007）	全年齢（n=4,503）	0.9	94.9	0.09
	1～6歳（n=227）	2.3		0.22

b. 確率論的手法（モンテカルロ・シミュレーション法）を用いた推定

（a）小麦（玄麦）の摂取量分布のモデル化

食品摂取量データのうち「食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務」のデータから、第1版で使用した知見で用いられていたものと同シリーズのリスク分析ソフトウェア「Oracle Crystal Ball 11.1.2.4.000（米国Oracle社製）」を使用し、「めん類」におけるDON（総和）濃度の減衰を考慮して調査対象者毎に算出した1日当たりの小麦粉摂取量のデータセットから、摂取量分布のモデル式を推定した。アンダーソン・ダーリング検定、χ２乗検定並びにヒストグラム及び分布曲線の形状の一致等を参考に対数正規分布、ガンマ分布、極値分布等の分布モデルの適合性を評価した結果、対数正規分布モデルの適合性が最も高いと判断した（全年齢の分布がχ二乗検定でp>0.05、１～６歳の分布がアンダーソン・ダーリング検定でp>0.05）。（図４、図５）

[19]　本評価書では、小麦粉を含む食品のうち、小麦粉等の原材料を練り合わせ成形した後、茹でる工程を経る食品を「めん類」と定義した。

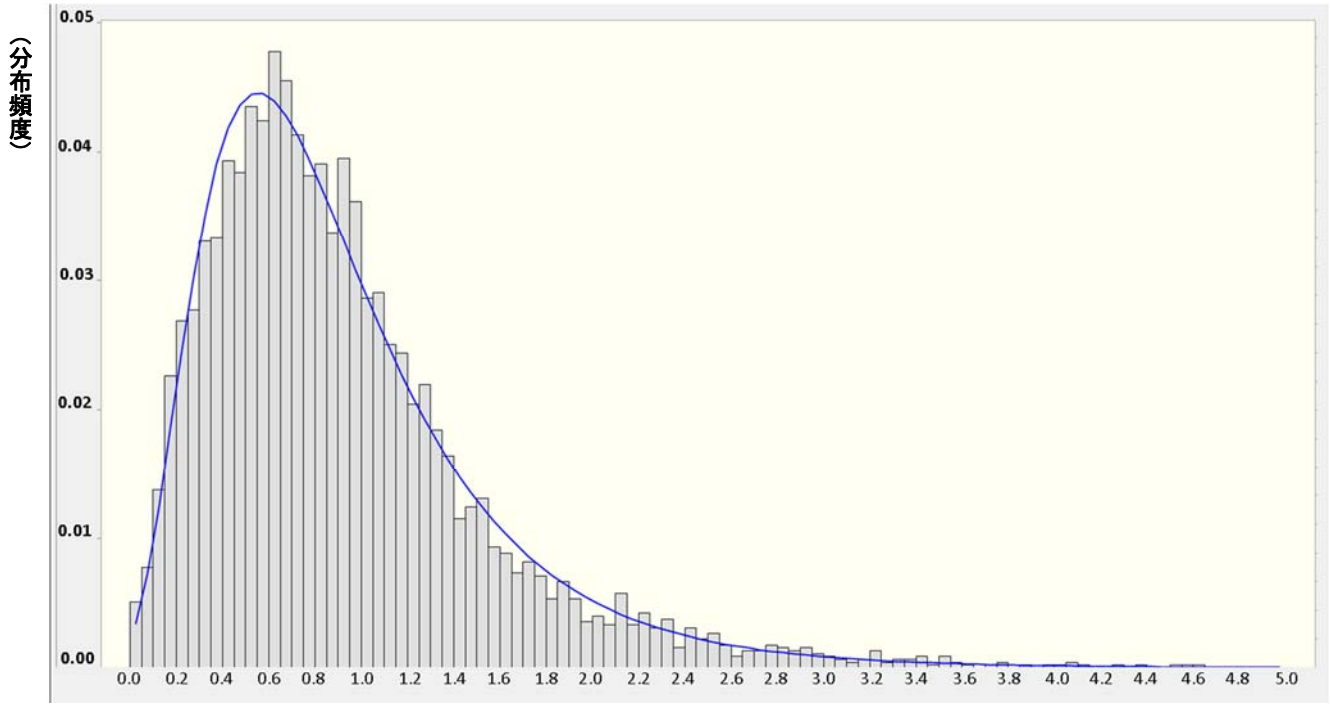


図４　小麦粉摂取量の分布図（全年齢）

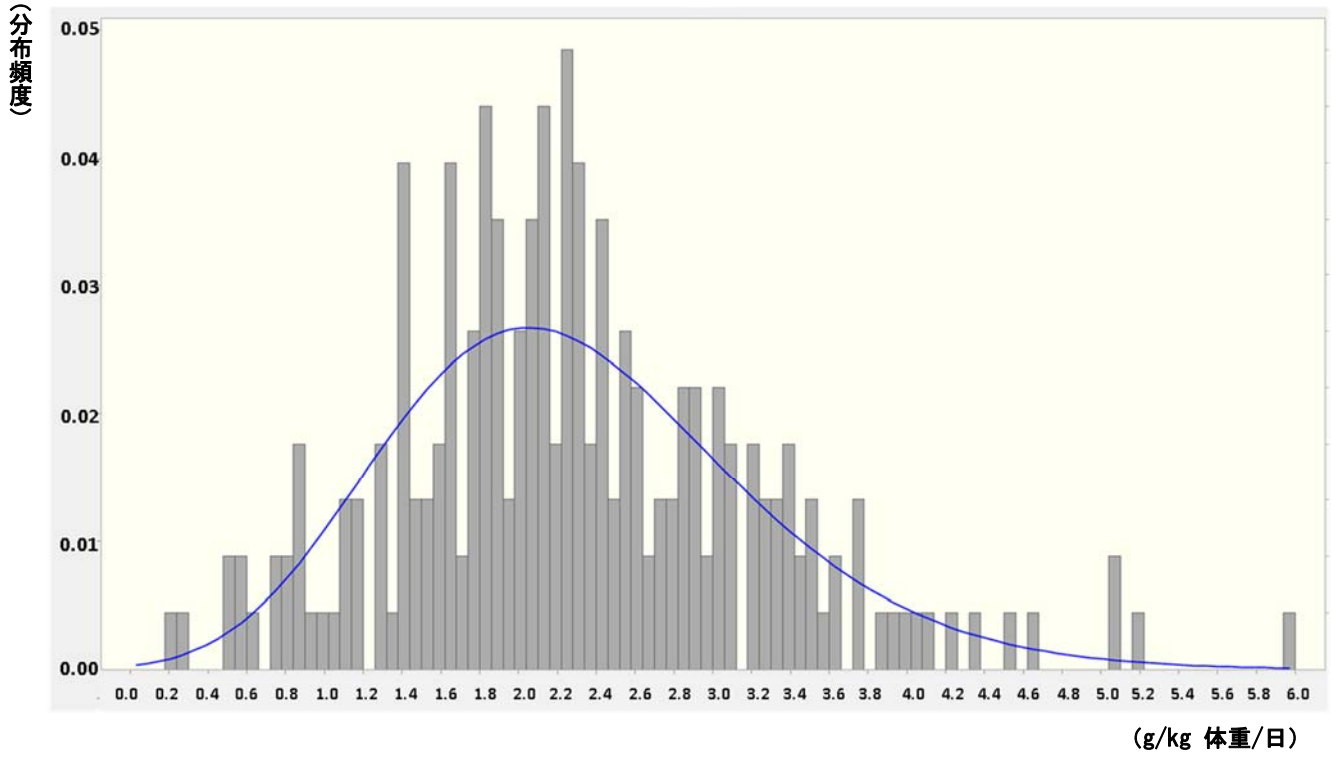


図５　小麦粉摂取量の分布図（1～6 歳）

（b）DON（総和）濃度分布のモデル化

海外産小麦の汚染実態調査結果を用い、製粉工程における減衰を考慮して試料毎に算出した小麦粉中の DON（総和）濃度のデータセットから濃度分布のモデル式を推定した。その結果、ガンマ分布の適合性が最も高いと判断した（アンダーソン・ダーリング検定で p>0.05）（図６）。

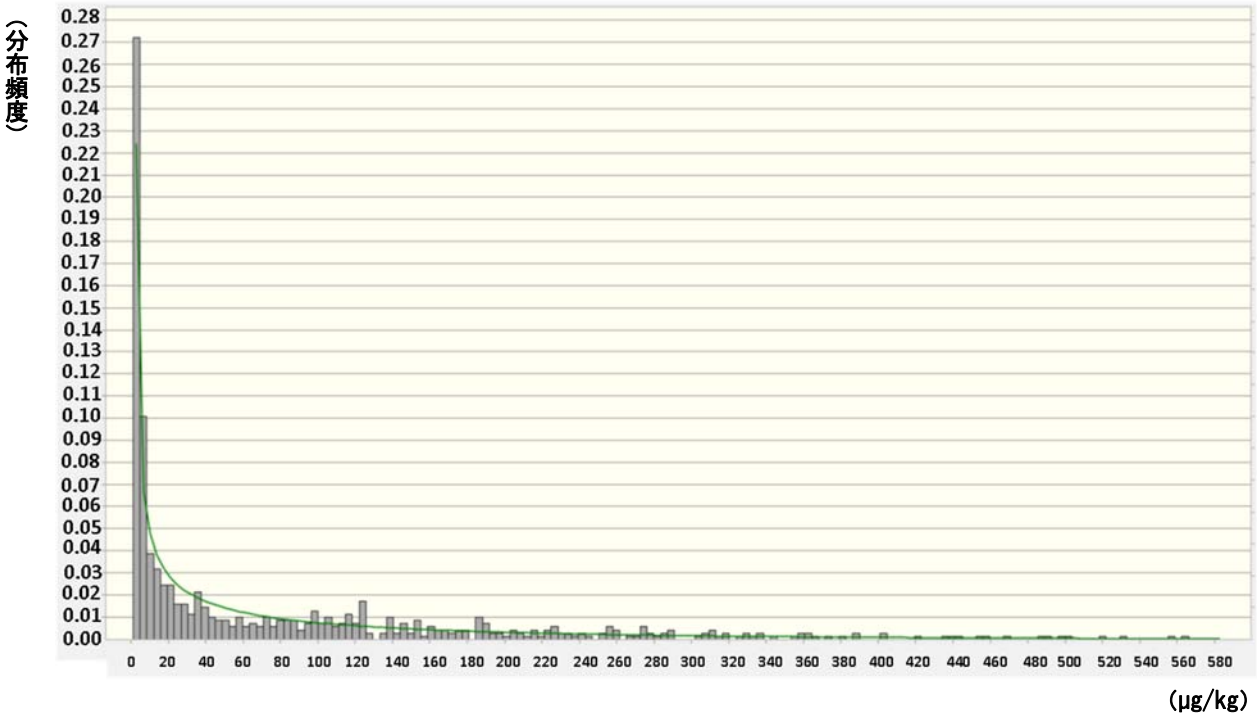


図６　小麦粉中の DON（総和）濃度の分布図

（c）ばく露量の推定

小麦（玄麦）の摂取量分布のモデルから無作為に選んだ１日当たりの小麦粉摂取量と DON（総和）濃度分布のモデルから無作為に選んだ小麦粉中の DON（総和）濃度を掛ける操作を 10 万回繰り返し、ばく露量を推定した。その結果を表 29、図７及び図８に示した。

表 29　モンテカルロ法を用いた DON（総和）の推定ばく露量

摂取量データ	年齢区分	推定ばく露量　（μg/kg 体重/日）				
		パーセンタイル値				平均値
		50	90	95	99	
食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務（2005～2007）	全年齢（n=4,503）	0.02	0.24	0.38	0.86	0.09
	1～6 歳（n=227）	0.07	0.61	0.94	1.86	0.22

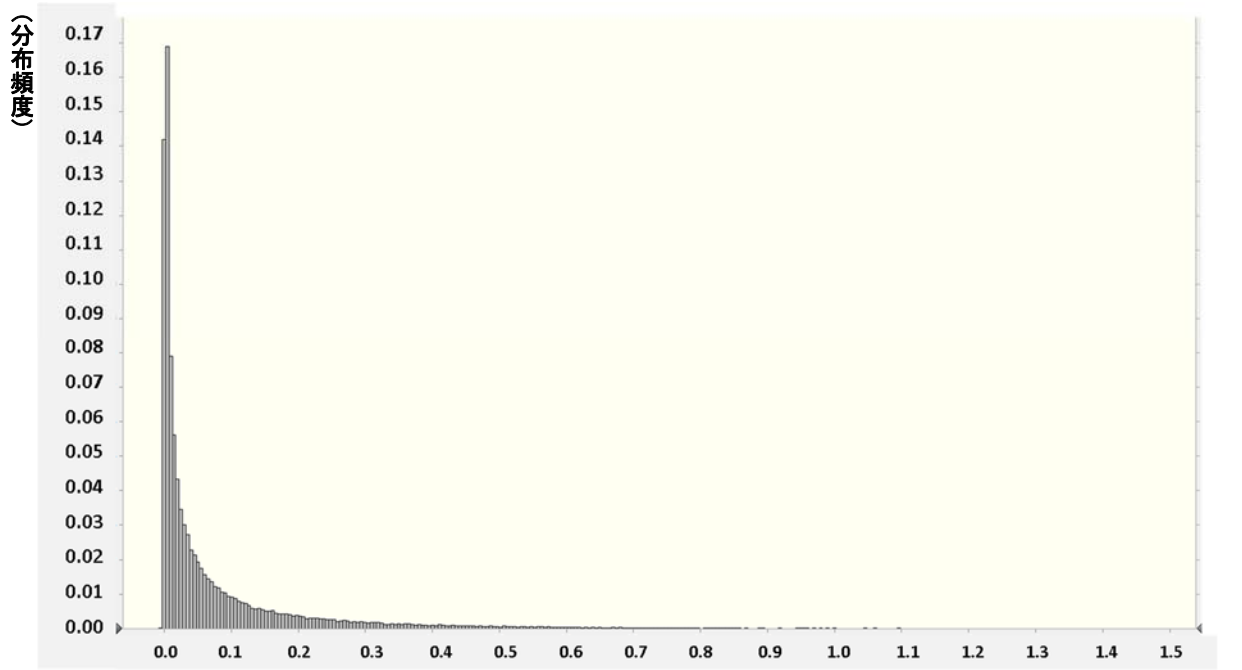


図７　DON（総和）のばく露量の分布図（全年齢）

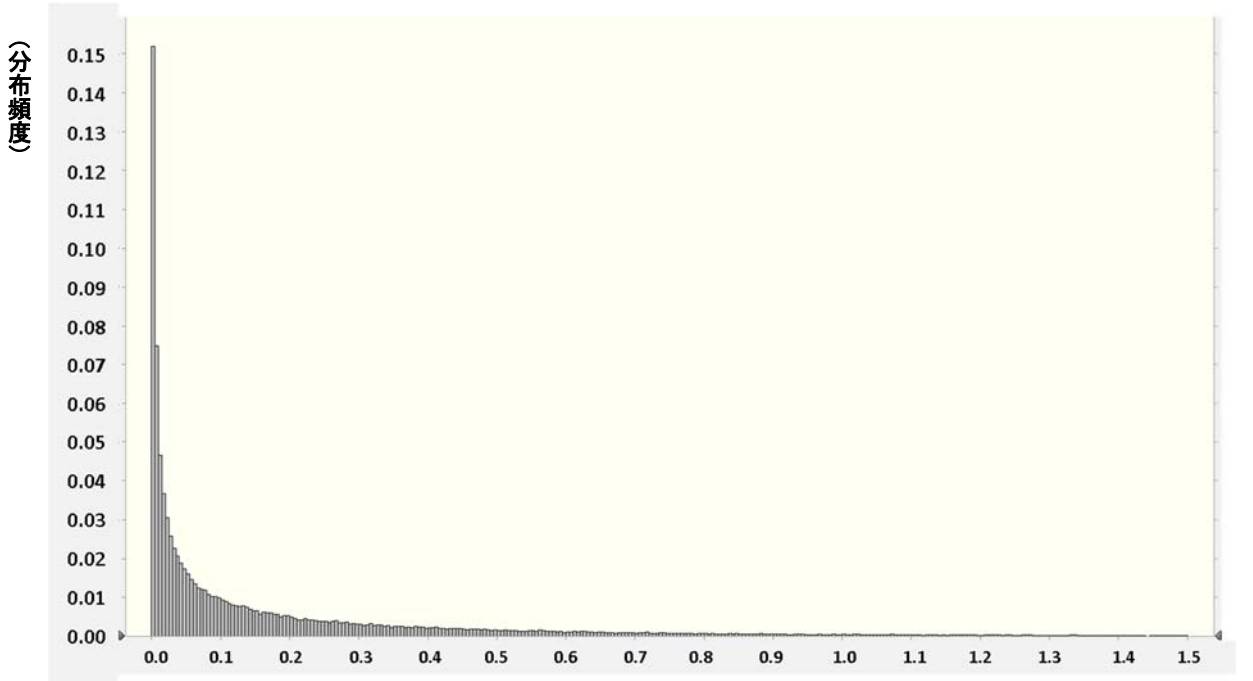


図８　DON（総和）のばく露量の分布図（1～６歳）

（２）NIV

①　汚染実態

農林水産省では、国産小麦を対象としたかび毒含有実態調査が継続的に実施されており、DON とともに NIV についても調査が行われている（参照 2）。ま

た、厚生労働省においても、DON 及び NIV の汚染実態調査が行われた。

a. 農林水産省による調査結果

国産小麦における NIV の含有実態調査の結果を表 30 に示した。NIV については、国産小麦のかび毒の含有実態調査の中で、DON とともに実施されており、小麦では、LOQ 以上の割合が 32～70%、平均値が 0.010～0.087 mg/kg であり、大麦では、定量限界以上の割合が 56～90%、平均値が 0.042～0.58 mg/kg であった。このように、国産小麦における NIV の含有実態は年度によってばらつきが認められている（参照 2）。

表 30　国産麦類の NIV 含有実態調査の結果（2002～2007 年度）

品目	年度	調査点数	定量限界(mg/kg)	定量限界未満の点数		最高値(mg/kg)	平均値(mg/kg)①	平均値(mg/kg)②	平均値(mg/kg)③
					割合				
小麦	2002	199	0.05	130	65%	0.64	0.059	－	－
	2003	213	0.05	144	68%	0.55	0.040	－	－
	2004	226	0.024	118	52%	0.55	0.033	－	－
	2005	200	0.006	111	56%	0.20	－	－	0.010
	2006	100	0.007	30	30%	1.0	－	－	0.087
	2007	100	0.006	60	60%	0.21	－	－	0.013
	2008	120	0.005-0.013	66	55%	0.34			0.021
大麦	2002	50	0.05	22	44%	1.2		－	－
	2003	54	0.05	23	43%	0.95		－	－
	2004	56	0.024	14	25%	1.2		－	－
	2005	50	0.006	16	32%	0.38	－	－	0.042
	2006	10	0.007	1	10%	3.0	－	－	0.58
	2007	10	0.004	3	30%	0.33	－	－	0.051
	2008	100	0.009-0.014	45	45%	0.58	－	－	0.045

注 1：参照 310 を基に作成（一部改変）。

注 2：平均値は、2002-2004 年度は平均値①により算出した。

2005 年度以降は、GEMS/Food が示す方法に従い、定量限界未満の試料数が 60%を超えていたものについては平均値①及び②を、定量限界未満の試料数が 60%以下であったものについては平均値③を、以下によりそれぞれ算出した。

平均値①：定量限界未満の濃度を「0」として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

（参考 - 表）　国産麦類の DON 含有実態調査の結果（2002～2007 年度）

品目	年度	調査点数	定量限界(mg/kg)	定量限界未満の点数		最高値(mg/kg)	平均値(mg/kg)①	平均値(mg/kg)②	平均値(mg/kg)③
					割合				
小麦	2002	199	0.05	118	59%	2.1	0.16	－	－
	2003	213	0.05	136	64%	0.58	0.067	－	－
	2004	226	0.024	145	64%	0.93	0.044	－	－
	2005	200	0.010	128	64%	0.23	0.015	0.019	－
	2006	100	0.010	16	16%	0.88	－	－	0.13
	2007	100	0.009	43	43%	0.29	－	－	0.023
	2008	120	0.004-0.013	39	33%	0.46	－		0.033
大麦	2002	50	0.05	28	56%	4.8	0.26	－	－
	2003	54	0.05	34	63%	3.7	0.29	－	－
	2004	56	0.05	23	41%	1.8	0.24	－	－
	2005	50	0.010	23	46%	0.46	－	－	0.060
	2006	10	0.010	0	0%	2.5	－	－	0.55
	2007	10	0.007	3	30%	0.32	－	－	0.064
	2008	100	0.006-0.007	22	22%	0.56	－	－	0.032

注 1：参照 311 を基に作成（一部改変）。

注 2：平均値は、2002-2004 年度は平均値①により算出した。

2005 年度以降は、GEMS/Food が示す方法に従い、定量限界未満の試料数が 60%を超えていたものについては、平均値①及び②を、定量限界未満の試料数が 60%以下であったものについては、平均値③を、以下によりそれぞれ算出した。

平均値①：定量限界未満の濃度を「0」として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

NIV 及び DON の国内での汚染実態調査からは、汚染濃度の相関性について特に傾向は認められなかった。

b. 厚生労働省による調査結果

2001 年度に輸入小麦 21 試料、国産小麦 36 試料、輸入大麦 3 試料及び国産はだか麦（大麦）22 試料の合計 82 試料を検査した（検出限界 0.01 mg/kg）。全試料中の NIV 汚染試料の平均値及びその範囲は、0.010 mg/kg 及び 0.001～0.110 mg/kg であった。全体の 74%で DON との共汚染が認められた(参照 312)。

2002 年度に、国産玄米 124 試料を用いた汚染実態調査が実施された。NIV 汚染は 15 試料（0.0020～0.0174 mg/kg、汚染試料の平均：0.0050 mg/kg、全試料の平均：0.0067 mg/kg（加重平均：0.0006 mg/kg））に認められ、DON と NIV の同時汚染は 1 試料で認められた。汚染玄米を精米した場合、玄米中の NIV の約 40%が精白米中に残存することが示された（参照 287）。

2003 年度に、北海道、関東、大阪、九州で購入した家庭用小麦粉（市販薄力粉、強力粉、てんぷら粉等）84 試料で NIV に関する汚染実態調査が実施された。家庭用小麦粉の NIV 検出率は 31%であり、平均値は 0.081 mg/kg（0.005～0.247 mg/kg）であった。NIV 及び DON の汚染の相関性については、九州で購入された小麦粉（21 試料中 14 試料が地元産）では認められたが、全国平均では認められなかった（参照 313）。

2007 年度に、北海道産を除く国内産小麦 59 試料を用いた汚染実態調査が実施された。その結果、NIV 及び DON の汚染濃度の相関性は比較的高いと考えられた。また、LOD 以下の割合は、DON のみが 6 検体（10.2%）、NIV のみが 23 検体（39.0%）、いずれも LOD 以下のものが 5 検体（8.5%）であった（参照 314）。

② 製粉及び調理工程等での NIV の減衰

小麦（玄麦：家庭用、菓子用、麺用及びパン用）とその玄麦から製粉した対となる小麦粉（用途は上記と同一）について、それぞれ 20 試料（合計 160 試料）を用いて、製粉時の NIV の減衰率が調査された。その結果、玄麦の平均値は 0.023 mg/kg（0.007～0.174 mg /kg）であった。一方、小麦粉の平均値は、0.00341 mg /kg（0.004～0.020 mg /kg）であった。製粉段階での減衰率を表 31 に示した。NIV では平均 57.7%の減衰が認められた（参照 292）。

表 31　小麦玄麦の製粉時における NIV の減衰

	全体	小麦粉種類			
		家庭用	菓子用	麺用	パン用
NIV 平均減衰率(%)　平均値±SE	57.7±4.30	63.8±5.28	47.0±12.9	59.9±10.8	38.3±13.2
減衰率範囲(%)	0-91	31－91	21－77	0－84	13－57
製粉後検出数／製粉前検出数	24/73	16/20	4/20	8/14	3/19

注：小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究(参照 292)を基に食品安全委員会にて作表

なお、本結果では、製粉後検出限界以下となった検体については検出率を算出せず集計を行っていない。NIV では、製粉後検出限界以下となる割合が高く、また、製粉前の汚染量が比較的低くなっている点に留意する必要がある。

日本国内 9 地域の工場で製造されたパン製品とその原料となった小麦粉を対象として、事業規模の製パン工程での NIV の減衰について調査された。各 35 試料（合計 70 試料）の NIV 汚染量を検査した結果、事業規模での製パンでの平均減衰率は 34.2%であった。

焙煎による自然汚染大麦中の NIV の分解について、GC-MS 法又はモノクローナル抗体を用いた ELISA 法で検討された。その結果、NIV が加熱温度と加熱時間に依存して分解されることが GC-MS 法で確認された。しかし、150℃

で 5 分あるいは 30 分の加熱条件では、GC-MS 分析では僅かな減少が認められる一方で、ELISA 法では逆に増加が認められた。この結果は、NIV の加熱生成物がモノクローナル抗体に対して高い交差反応性を示すことを示唆している（参照 315）。

③ ばく露量の推定

NIV の汚染が知られている主な穀類のうち、我が国での食品摂取量が多いものとしては米及び小麦が考えられる。このうち米については、平均汚染濃度及び平均摂取量を基にばく露量を試算した結果、成人では 0.0032 μg/kg 体重/日、1～6 歳の幼児についても 0.0056 μg/kg 体重/日と非常に低い程度であるという報告がある（参照 287）。したがって、我が国では小麦が NIV の摂取に寄与する主要な食品と考えられることから、小麦を含有する食品を対象に、食品摂取量及びかび毒の含有実態調査等のデータに基づき、NIV のばく露量の推定が行われている。

【確率的手法を用いた推定】

2004 年度の「食品摂取頻度・摂取量調査」より小麦を含有する食品を抽出し、食品を 5 種類（a. 粉もの、b. パン類、c. 麺類、d. 中華、e. 菓子類）に区分した。また、小麦の摂取量分布を求めるために、同調査等に基づきそれぞれの区分ごとに小麦の含有率を設定し、年齢階層別（1～6 歳、7～14 歳、15～19 歳、20 歳以上の 4 層）に、対数正規分布を仮定したシミュレーションデータセットを作成した。

次に、先に示した厚生労働科学研究による、2007 年度に実施された北海道を除く国内産小麦での汚染実態の調査結果から、小麦の DON の暫定基準値（小麦（玄麦）：1.1 mg/kg）において、NIV の規制値を次の 4 種類のシナリオを想定し、摂取量分布に関するシミュレーションデータセットを用いて、NIV のばく露量を推定した結果を表 32 に示した（製粉段階での減衰率を 50%と仮定）（参照 314）。

DON 現行規制下（小麦（玄麦）：1.1 mg/kg）において、NIV の暴露量を推定

シナリオ①：NIV の規制なし
シナリオ②：NIV について小麦(玄麦)として 0.2 mg/kg
シナリオ③：NIV について小麦(玄麦)として 0.5 mg/kg
シナリオ④：NIV について小麦(玄麦)として 1.0 mg/kg

年齢階層別では、1～6 歳が最も高く、年齢階層が高くなるに従ってばく露量が小さくなる傾向が認められた。NIV の暴露量の推定値としては、95 パーセンタイルにおいて 0.4 μg/kg 体重/日を超えるものはないが、99 パーセンタイルにおいては 1～6 歳で NIV 単独 0.2 mg/kg 規制のほかは 0.7 μg/kg 体重/日

以上となった（参照 314）。

なお、本結果については、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、最大値を設定せずに、現実には考え難い大量の小麦摂取量が分布データセットに組み入れられている。したがって、特に高いパーセンタイルにおいて、この影響が大きくなることを考慮する必要がある。また、摂取する小麦が国内産小麦のみと仮定されていること、汚染実態調査において、比較的 NIV の汚染が少なく生産量が多い北海道産小麦を試料として用いておらず DON と NIV の汚染の相関性が高くなる可能性があること、DON・NIV の汚染は収穫された年の気候等に影響さればらつきが大きいこと等について留意する必要がある。

表 32　モンテカルロ法によるニバレノール(NIV)の年齢別暴露量

1～6歳

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.52	0.85	1.17	1.71	2.20
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.26	0.39	0.61	0.81	1.13	1.42
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.51	0.83	1.13	1.63	2.09
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.52	0.85	1.17	1.70	2.21

7～14歳

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.36	0.58	0.79	1.13	1.44
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.06	0.11	0.19	0.27	0.41	0.53	0.72	0.89
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.35	0.56	0.76	1.07	1.35
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.36	0.58	0.79	1.12	1.44

15～19歳

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.28	0.44	0.59	0.83	1.04
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.01	0.01	0.02	0.05	0.09	0.15	0.21	0.31	0.39	0.52	0.63
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.27	0.43	0.57	0.79	0.98
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.28	0.44	0.59	0.83	1.04

20歳～

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.28	0.37	0.53	0.67
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.06	0.09	0.13	0.19	0.25	0.34	0.41
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.27	0.36	0.50	0.63
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.28	0.37	0.53	0.67

Ⅴ．食品健康影響評価

１．DON

（１）危害要因特定

2010 年 11 月の評価では、DON のみを評価対象物質としたが、その後、*Fusarium* 属菌が DON の前駆体である 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON を産生すること並びに穀類が *Fusarium* 属菌が産生した DON を DON-3-Glucoside に変換して蓄積する機構が明らかになった。このことから、DON に汚染された穀類は、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside にも汚染されていることが推定され、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、今回の DON の評価を行うに当たり、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside を評価対象物質とした。

経口摂取された 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の一部は小腸で吸収されて粘膜上皮細胞又は肝細胞で DON になって代謝・排泄されると推察した。また、DON-3-Glucoside は、低濃度域において比較的効率よく体内に取り込まれてその一部は DON に変換すると考えられるほか、ヒトの大腸の微生物のβ-グルコシダーゼによって DON に分解されることが報告されている。そのため、経口摂取した 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside は、速やかに DON に代謝され、経口摂取した DON と同様に代謝・排泄されると考えた。

これらのことから、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、危害要因を DON に特定し、そのばく露については体内で DON に代謝される 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性を勘案せず、それぞれの濃度を DON 濃度に換算した値及び DON 濃度の合計である DON（総和）によって評価した。

（２）危害要因判定

実験動物を用いた毒性試験では、主に嘔吐、摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量よりも高用量で胎児毒性及び催奇形性が認められた。

遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではなく、生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有する可能性は低いと考えた。

以上のことから、現時点においては、遺伝毒性があるとは判断できず、TDI を設定することが可能と考えられた。

TDI の設定に当たっては、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験における体重増加抑制から無毒性量を 0.1 mg/kg 体重/日とし、これを根拠に TDI を設定することにより、安全性は十分確保されるものと考えられた。

各種毒性試験については、以下の点を考慮した。

各種毒性試験で認められた所見のうち、嘔吐については、ブタの単回経口投与試験において、かなり低い用量（0.05～0.1 mg/kg 体重）で認められた。ただし、

これは強制経口投与（溶媒：水又は生理食塩水）の結果であり、混餌投与ではこれよりも高い用量（0.19～0.6 mg/kg 体重/日）でも嘔吐は認められていない。強制経口投与よりも混餌投与の方が、ヒトが食品から摂取する実態に即していると考えた。

免疫系に対する影響のうち、感染抵抗性については、マウスを用いた試験において *S.* Enteritidis 感染による生存率の減少が 0.12 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められたが、影響が認められた用量はマウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験の NOAEL よりも高い用量であること及びこの試験系においては病原菌の影響も加わった反応を指標としていることから、本試験結果を TDI の設定根拠にすることは妥当ではないと考えられた。

また、ブタを用いた試験において、破傷風トキソイドに対する二次抗体応答の用量依存的な低下が認められたが、精製 DON ではなく自然汚染飼料を用いていること及び毒素無投与対照群を設けておらず、影響が認められない用量を特定できないことから、本試験結果を TDI の設定根拠にすることは妥当ではないと考えられた。

血中 IgA への影響については、マウスを用いた試験において、週 3 日、4 週間強制経口投与した結果、0.071 mg/kg 体重の用量で血中 IgA の増加が認められたが、用量相関性はなく増加の程度も軽微であること、また、他のマウスを用いた混餌投与試験においてはこのような低用量では影響が認められておらず、更に 2 年間のマウス慢性毒性試験で腎臓のメザンギウム細胞への IgA の沈着及び腎症が認められていないことを考慮し、TDI の設定根拠としては用いないこととした。

以上より、かび毒・自然毒等専門調査会は、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験における体重増加抑制か無毒性量を 0.1 mg/kg 体重/日とし、不確実係数 100 を適用して、DON の TDI を 1 μg/kg 体重/日と設定した。

＜デオキシニバレノール（DON）＞

TDI　1 μg/kg 体重/日

（TDI 設定根拠）	慢性毒性試験
（動物種）	マウス
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量の設定根拠所見）	体重増加抑制
（無毒性量）	0.1 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

（３）ばく露評価

DON（総和）の全年齢集団の平均推定ばく露量は 0.09 μg/kg 体重/日、95 パ

ーセンタイル値は 0.38 μg/kg 体重/日であった。

1～6 歳の集団の平均推定ばく露量は 0.22 μg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 0.94 μg/kg 体重/日、99 パーセンタイル値は 1.86 μg/kg 体重/日であった。

（4）リスク判定

① DON（総和）のばく露量は、全年齢集団の平均値及び 95 パーセンタイル値は食品安全委員会が設定した TDI（1 μg/kg 体重/日）より低いことから、日本人の通常の食生活において、小麦由来食品からの DON（総和）の経口ばく露により、健康影響が生じる可能性は低いと考えた。

② DON（総和）のばく露量は、1～6 歳の集団の平均値及び 95 パーセンタイル値は食品安全委員会が設定した TDI より低いが、後者は TDI に近く、99 パーセンタイル値は TDI を超えていた。したがって、小麦の摂取量が多い日のばく露量が TDI を超える可能性はあるものの、継続して TDI を超える量の DON（総和）を摂取し続ける可能性は低く、全年齢集団と同様に、1～6 歳の集団の通常の食生活において、小麦由来食品からの DON（総和）の経口ばく露により、健康影響が生じる可能性は低いと考えた。一方で、喫食状況や DON の汚染状況によっては TDI を超える可能性がないとは言えないこと、小麦以外の穀類からのばく露もあることを考慮すると、リスク管理機関において、引き続き合理的に達成可能な範囲で、できる限りの低減に努める必要がある。

③ ばく露評価で使用したデータの不確実性、統計解析手法の特性等から、以下のとおり、DON（総和）のばく露量が過小又は過大推定となっている可能性があることに留意が必要である。これらの不確実性を除くため、リスク管理機関は、より実態に近い DON（総和）の摂取量推定を行うことができる情報収集や調査等を行うことが必要である。

【食品中の DON（総和）濃度データの不確実性】

・ 小麦中の DON（総和）濃度は年によって異なるため、濃度が高い年には短期ばく露量は増加する可能性がある。

・ 国産小麦及び輸入小麦の DON（総和）濃度については、リスク管理機関からの提供がなかった。そのため、リスク管理機関から提供された海外産小麦の汚染実態調査（表 25）の数値と同程度と仮定してばく露評価を行った。実際の国産小麦、輸入小麦中の DON（総和）濃度が海外産小麦と有意に異なる場合には、今回のばく露評価は過小又は過大推定となる。

・ 過小推定にならないよう、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の各濃度データが LOD 未満の場合には LOD 値、LOD 以上 LOQ 未満の場合には LOQ 値として、DON（総和）の濃度分布を推定した。LOQ 未満の値をどのように取り扱うのかによって、DON（総和）濃度の分布モデルが変わり、これによりばく露量が変化しうる。特に今回使用した汚染濃度の調査結

果のように LOQ 未満のデータが多い場合は、ばく露量に大きな違いが出る可能性がある。

・ 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside は、ヒトの体内で 100% DON に変換されると仮定したことから過大推定している可能性がある。

・ 小麦（玄麦）から小麦粉への製粉による減衰について、DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON においては残存率を 44.6%、DON-3-Glucoside においては残存率を 100%とした。製粉による減衰は、実際にはロットごとに異なることから、ばく露量に違いが出る可能性がある。

・ 小麦粉を含む食品の製造・調理工程における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside 濃度の減衰について、めん類において残存率を 28.9%、それ以外の食品においては残存率を 100%とした。製造・調理工程における減衰は、実際には製造・調理工程ごとに異なることから、ばく露量に違いが出る可能性がある。

【食品摂取量データの不確実性】

・ 加工食品等の実際のレシピは多様であることから、小麦加工品の摂取量を小麦粉摂取量へ換算する際の換算係数も実際には多様である。このため、小麦粉使用量を過小又は過大に換算している可能性がある。

・ 食品摂取量調査の対象となった 1～6 歳児は 227 人と少ない。このため、日本の 1～6 歳児の食品摂取パターンを適切に反映していない可能性がある。

・ 今回、ばく露量の推定に用いた摂取量のデータは、2005～2007 年度という 10 年以上過去のデータであることから、現在の小麦の摂取量とは異なっている可能性がある。国民健康・栄養調査によると、2005～2007 年の 3 か年平均の小麦・加工品摂取量は 98.0 g/人/日、2015～2017 年の 3 か年平均の小麦・加工品摂取量は 102.3 g/人/日であり、この 10 年間で小麦・加工品の摂取量は 4.4%増加している。このため、今回のばく露推定は過小評価になっている可能性がある。

【統計解析手法の不確実性】

・ 小麦粉摂取量及び DON（総和）濃度に適用する分布モデルによって、推定されるばく露量の分布は異なる。

・ 現在、国内に流通する小麦については食品衛生法に基づく DON の暫定基準値によって管理されていることから、DON 濃度の上限を設定してばく露推定すべきであるが、今回は上限を設定していない。このため、過大推定になっている可能性がある。

・ 食品の摂取量には、一般的には上限があると考えられる。対数正規分布を用いたばく露量の推定では、上限を設定していないことから通常では考えられない摂取量が選ばれた場合がある可能性がある。

２．NIV

経口投与されたNIVは、主に消化管内において腸内細菌叢による脱エポキシ化を受け、より毒性が低い誘導体に変換され、元のNIV とともに、尿及び糞便中に排泄される。

実験動物を用いた毒性試験では、主に摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量よりも高用量で胚毒性が認められた。

遺伝毒性試験では、染色体異常試験の一部において陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではないと考えられた。また、コメットアッセイで一部陽性の結果が得られているが、トランスジェニックマウスにおいて突然変異の誘発性を調べた結果は陰性であったことから、遺伝子に初期損傷を引き起こすものの修復がなされ、変異としては固定されにくいことが示唆された。ただし、既存のデータは限られており、現時点では遺伝毒性について評価することは困難と考えられた。一方、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験では発がん性は認められていない。また、ラットを用いた中期肝発がん試験において、NIVの単独投与群並びにDEN及びNIVを投与した群ではGST-P陽性細胞巣の変化は認められなかった。ただし、DENによるイニシエーションの後にAFB1を投与し、その後NIVを投与した群は、DENによるイニシエーション後にAFB1のみを投与した群と比較してGST-P陽性細胞巣の面積が増加し、NIVはDENによるイニシエーション後のAFB1の肝臓がん誘導を増強したことが示されている。なお、IARCでは、NIVを含む*Fusarium*属菌が産生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない（グループ3）と評価している。

以上のことから、NIVはラットの肝臓において、DENによるイニシエーション後のAFB1の肝臓がん誘導を増強するものの、DENによるイニシエーション後にNIVのみ投与した試験の結果からは発がんプロモーション作用は認められず、マウスの2年間の慢性毒性試験で発がん性が認められていないことから、TDIを設定することが可能と考えられた。

TDIの設定に当たっては、以下の点を考慮した。

各種毒性試験のうち、免疫系への影響として、マウスを用いた試験において、週3日4週間強制経口投与した結果、0.071 mg/kg 体重の用量で血中IgAの増加が認められたが、用量相関性はなく増加の程度も軽微であること、並びに他のマウスを用いた混餌投与試験においてはこのような低用量では影響が認められておらず、更に1年間及び2年間のマウス慢性毒性試験で腎臓に組織学的変化や腎症が認められていないことを考慮し、TDIの設定根拠としては用いないこととした。

したがって、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験における白血球数の減少から、最小毒性量を0.4 mg/kg 体重/日とし、これを根拠にTDIを設定することにより、安全性は十分確保されるものと考えられた。

以上より、この最小毒性量 0.4 mg/kg 体重/日に、最小毒性量の採用に伴う係数

10 を追加した不確実係数 1,000 を適用して、NIV の TDI を 0.4 μg/kg 体重/日と設定した。

＜ばく露状況＞

我が国における NIV のばく露に対する食品別の寄与度についての詳細な分析は行われていないが、汚染実態及び食品摂取量を踏まえれば、小麦を含有する食品が主要なばく露源と推定される。

TDS 法による NIV の摂取量調査の結果、NIV については、全ての検体について不検出であったことから、ばく露量を推計することはできなかった。

国内産小麦の汚染実態調査結果及び小麦を含有する食品の摂取量から、確率論的手法を用いて NIV のばく露量の推定を行った結果では、NIV については、いずれの年齢群においても 95 パーセンタイル値は 0.4 μg/kg 体重/日以下であった。ただし、これらの推計では、玄麦から製粉段階における NIV の減衰率については実験に基づいて 50%と仮定しているが、その他加工・調理工程による減衰を考慮していないことから、実際のばく露量はこの推定値よりも低くなると考えられる。また、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、最大値を設定せずに、現実には考え難い大量の小麦摂取量が分布データセットに組み入れられているため、特に高いパーセンタイルにおいて、この影響が大きくなることを考慮する必要がある。さらに、国内産小麦の汚染実態調査結果のみを用いた試算であり、海外産小麦の汚染実態は考慮されていないことや、かび毒の汚染は収穫された年の気候等に影響さればらつきが大きいという不確実性を含んでいることに留意する必要がある。

＜ニバレノール（NIV）＞

TDI　0.4 μg/kg 体重/日

（TDI 設定根拠）	亜急性毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	90 日間
（投与方法）	混餌
（最小毒性量の設定根拠所見）	白血球数の減少（雌）
（最小毒性量）	0.4 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	1,000

現状においては、我が国における NIV のばく露量は今回設定した TDI を下回っていると考えられることから、一般的な日本人における食品からの NIV 摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

なお、小麦（玄麦）を対象に DON について 1.1 mg/kg の暫定基準が設定され、生産段階における NIV の汚染低減対策が実施されているところではあるが、確率論的手法を用いたばく露量の推定を行った結果において、特に小児で TDI と比較的近い

推定値が得られていること及びかび毒の汚染は収穫された年の気候等に影響さればらつきが大きいことを考慮すると、NIV について、現在行われている生産段階における汚染低減対策を着実に進めるとともに、規格基準の必要性について検討することが望ましいと考える。

３．DON 及び NIV のグループ TDI の設定

DON 及び NIV の複合影響について検討した試験は限られており、それら試験結果も一致した結果が得られていないこと、並びにそれぞれの作用メカニズムにも不明な点が少なくないことから、現時点では、グループ TDI の設定は困難と考えられた。しかしながら、DON と NIV はその化学構造が非常に類似しており、同様な毒性作用を有する可能性が高いと推察されることから、今後、関連する知見が集積されれば、グループ TDI 設定の必要性について検討することが望ましいと考える。

４．今後の課題

今後、更にリスク評価を向上させるために必要なデータ等として、以下の項目が挙げられた。

- DON 及び NIV の類縁体（アセチル化体、グルコシド体等）の安全性に関する知見
- 遺伝毒性に関する知見（特に NIV）
- マウス以外の動物種における慢性毒性・発がん性に関する知見
- DON 及び NIV を含むトリコテセンの複合影響に関する知見
- ヒトの疫学データ
- NIV（アセチル化体、グルコシド体などの類縁体を含む。）の汚染実態に関するデータ
- TDI の設定におけるベンチマークドーズ法の活用の検討
- 国内に流通する玄麦の DON（総和）濃度
- 小麦粉や最終製品に含まれる DON 及びその類縁体の濃度に関するデータ（製粉、調理工程等における減衰に関するデータも含む。）
- 年齢（特に乳幼児）や季節変動、個人の習慣的な摂取量の分布等を考慮に入れた、より詳細で実態に近い食品摂取量に関するデータ

リスク管理機関において、上記のデータ（特に小麦粉及び最終製品に含まれる DON 等の濃度及び食品摂取量）が得られた際には、それらのデータを用いてより正確なばく露評価を行い、コーデックス基準の導入を含めた低減対策について検討すべきである。

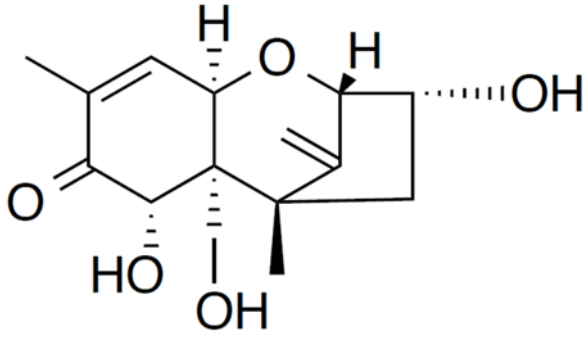
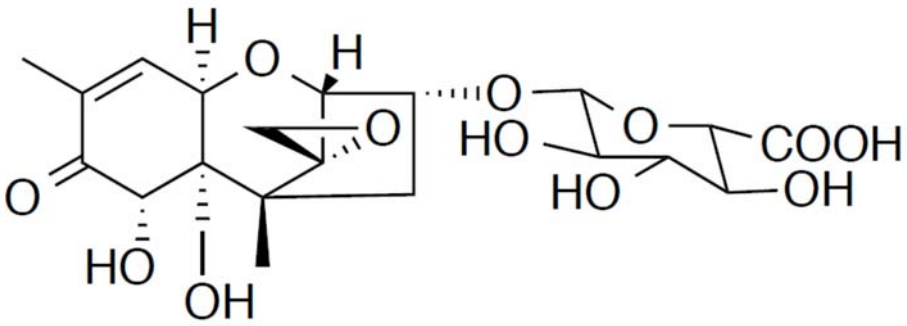
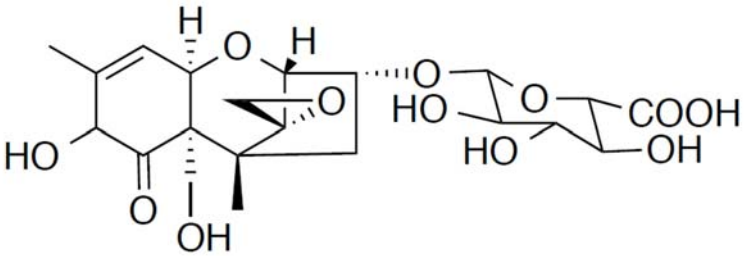
別添１　大麦由来のＤＯＮ（総和）の推定ばく露量

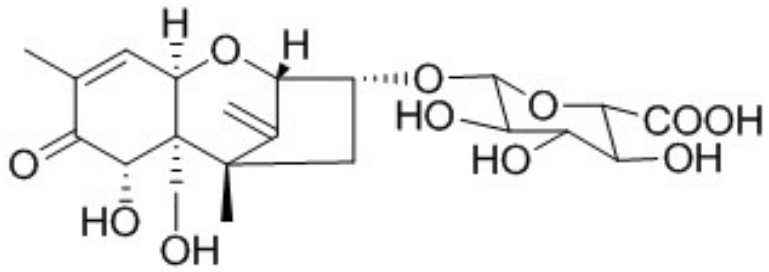
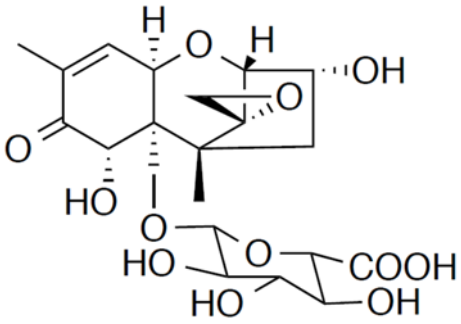
麦の種類	年齢区分	推定ばく露量（μg/kg 体重/日）	
		LB	UB
小麦	全年齢	0.08	0.08
	1～6 歳	0.22	0.22
大麦	全年齢	0.01	0.01
	1～6 歳	0.01	0.01
大麦／小麦（%）*	全年齢	10.57	10.66
	1～6 歳	5.19	5.24

＊　小数点第 3 位以下四捨五入を行う前の小麦と大麦の推定ばく露量から算出しているため、本表中の推定ばく露量の結果（小数点第 3 位以下四捨五入済み）からの算出結果とは異なる。

1 **＜別紙１：代謝物名称＞**

2

略称	名称・構造式
DOM-1	脱エポキシ化デオキシニバレノール 
DON-3-GlcA	デオキシニバレノール-3-グルクロニド 
iso-DON-3-GlcA	イソデオキシニバレノール-3-グルクロニド 

DOM-3-GlcA	脱エポキシ化デオキシニバレノール-3-グルクロニド 
DON-15-GlcA	デオキシニバレノール-15-グルクロニド 

1

1 **＜別紙 2：検査値等略語一覧＞**

略称	名称
15-Ac-DON	15-アセチル化デオキシニバレノール
15-Ac-DON-3-GlcA	15-アセチル化デオキシニバレノール-3-グルクロニド
3-Ac-DON	3-アセチル化デオキシニバレノール
3-Ac-DON-15-GlcA	3-アセチルデオキシニバレノール-15-グルクロニド
4-Ac-NIV	4-アセチル化ニバレノール（フザレノン-X）
$5HT_3$	5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）
AFB1	アフラトキシン B_1
Akt	セリン/スレオニンプロテインキナーゼ
ALT	アラニントランスアミナーゼ
AP-1	アクチベータータンパク質 1
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度曲線下面積
Bax	Bcl2 結合 X タンパク質
BMD	ベンチマーク用量
BrdU	5-ブロモ-2’-デオキシウリジン
cAMP	環状アデノシン一リン酸
CaSR	カルシウム感知受容体
CCK	コレシストキニン
CD	分化クラスター、分化抗原群（CD の後ろに数値を用いることで、個々の細胞表面抗原名として用いられる。各 CD 抗原発現の組合せ、その他の解析等によって、細胞の分類や機能等解析等が行われる。）
CFU-GM	顆粒球単球コロニー形成細胞
CINC	好中球走化因子
CnAβ	ガルモデュリン依存性脱リン酸化酵素 Aβ
COX-2	シクロオキシゲナーゼ-2
CREB	cAMP 応答配列結合タンパク質
CYP	シトクロム P450
DCNB	ジクロロニトロベンゼン
DAS	ジアセトキシスシペルノール
DEN	ジエチルニトロソアミン
DHA	ドコサヘキサエン酸
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
DOM-1	脱エポキシ化デオキシニバレノール
DOM-3-GlcA	脱エポキシ化デオキシニバレノール-3-グルクロニド
DON	デオキシニバレノール

DON-3-Glucoside	デオキシニバレノール-３-グルコシド
DON-3-GlcA	デオキシニバレノール-３-グルクロニド
DON-15-GlcA	デオキシニバレノール-１５-グルクロニド
ED_{50}	50%効果用量
ELISA	酵素免疫測定法
EPK	細胞外シグナルキナーゼ
FB1	フモニシン B_1
Fra-2	Fos 関連抗原 2
FSH	卵胞刺激ホルモン
GC	ガスクロマトグラフィー法
GEMS/Food	地球環境監視システム/食物汚染監視計画
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP））
GM	顆粒球単球
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPRT	ヒポキサンチンーグアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IC_{50}	50%阻害濃度
IFN	インターフェロン
Ig	免疫グロブリン
IGF1	インシュリン様成長因子
IGFALS	インシュリン様成長因子三不安定性サブユニット
IL	インターロイキン
iNOS	誘導型一酸化窒素合成酵素
iso-DON-3-GlcA	イソデオキシニバレノール-3-グルクロニド
JNK	c-Jun N 末端キナーゼ
LD_{50}	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
LPS	リポポリサッカライド
MCP	単球走化性因子
MHC	主要組織適合性複合体
MIP	マクロファージ阻止タンパク質
MKP1	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 1
mRNA	メッセンジャーRNA（リボ核酸）
MS	質量分析法
Msk1	マイトジェン及びストレス活性化タンパク質キナーゼ 1

MTS	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide
NF-κB	核内因子 κB
NIV	ニバレノール
NK	ナチュラルキラー
NO	一酸化窒素
OVA	卵白アルブミン
PARP	ポリ ADP リボースポリメラーゼ
PHA	フィトヘマグルチニン
PKR	ポリケチド還元酵素
PM-TDI	暫定最大耐容一日摂取量
PWM	ポークウィードマイトジェン
PYY	ペプチド YY
TRRIA	放射免疫測定法
RNA	リボ核酸
RR	ルテニウムレッド
RSK1	p90 リボゾーマル S6 キナーゼ 1
SCE	姉妹染色分体交換
SCF	欧州食品科学委員会
SOCS	サイトカインシグナル抑制因子
TDI	耐容一日摂取量
TDS	トータルダイエットスタディ
TEER	経上皮電気抵抗
TLC	薄層クロマトグラフィー
TNF	腫瘍壊死因子
TRPA1	一時的受容体電位アンキリン-1
tTDI	暫定耐容一日摂取量
UDS	不定期 DNA 合成
WST-8	2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt
ZEN	ゼアラレノン
α-ZEA	α-ゼアラレノール

1

2

1 **＜付表＞**

2 **付表１　精製していない DON を用いた毒性試験の結果**

動物種等	投与法	投与材料	投与期間	投与量（mg/kg 飼料）	投与量（mg/kg 体重/日）	所見	LOAEL（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	参照
ラット、Wistar、139 g（1 群雌 5 匹）	混餌	汚染トウモロコシ	8 日	0 、40	0、2*	・摂餌量・体重増加率の減少、肝・胸腺の絶対重量減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清パラメータ値の増加	2*		316
	混餌	亜硫酸水素ナトリウム及びオートクレーブで無毒化した汚染トウモロコシ	8 日	0 、40	0、2*	・血清アルカリフォスファターゼ活性の減少	2*		
ラット、Sprague-Dawley、雄 190～210 g、雌 165 g（1 群雄 10、雌 25 匹）	混餌	人工汚染トウモロコシ（*F. graminearum NRRL 58839*、96% DON、残り 4% は 3,15-dihydroxy-12,13-epoxytrichothec-9-ene-8-one、他のトリコテセン類、ZEN は検出せず）	交配前雄 60 日、雌 15 日	0 、20	0、2*	・摂餌量及び体重増加率減少、繁殖力低下	2*		163
ブタ、若齢、7.1～8.4 kg（1 群 2~4 頭）	混餌	人工汚染トウモロコシ（875 mg/kg の DON 、3.9 mg/kg のゼアラレノンを含む、T-2 トキシン、ジアセトキシスシペルノール、4-AcNIV は不検出）	21 日	0 、1.3 、12 、2050	0 、0.06、0.6 、0.8 、1.6*	・摂餌量、体重増加率減少	0.06*		135
ブタ、8 kg（1 群雄雌各 4 頭）	混餌	汚染小麦（DON のみ定量）	21 日	0 、0.9 、2.0 、2.8	0 、0.09、0.18、0.25*	・摂餌量、体重増加率の減少	0.18*	0.09*	138
ブタ、60.5 kg	混	汚染小麦	42 日	0 、	0 、	・摂餌量、体重増加率	0.09*	0.04*	

（1 群雄雌各 2 頭）	餌	（DON のみ定量）		0.9、2.2、2.8、4.2	0.04、0.09、0.11、0.17*	の減少			
ブタ、7 週齢、13.6 kg（1 群去勢雄 6 頭）	混餌	汚染小麦（27 mg/kg の DON を含む）	28 日	0、4.5	0、0.2*	・腎病変：FB1 との同時投与で摂餌量及び体重増加率の減少	0.2*		317
ブタ、ヨークシャー、6～7 週、13 kg（1 群去勢雄 6～8 頭）、	混餌	自然汚染トウモロコシ（28.7 mg/kg の DON, 8.6 mg/kg の 15-Ac-DON、1.1 mg/kg の ZEN を含む）	28 日	0、0.95、1.78、2.85	0、0.08、0.13、0.18*	・体重増加率減少 ・甲状腺重量減少 ・チロキシン、血清中アルブミン及び A/G 比増加 ・α-グロブリン減少	0.13*	0.08*	318
ブタ、ヨークシャー、10～13 kg（1 群去勢雄 6 頭）、	混餌	DON 汚染トウモロコシ（38.5 mg/kg の DON、3.0 mg/kg の 15-Ac-DON、1.3 mg/kg の NIV を含む）	32 日	0、1, 3	0、0.09、0.22*	・体重増加抑制 ・血清中α-グロブリン減少 ・コルチゾールの増加	0.22*	0.09*	150
ブタ、12～13 週齢、38 kg（1 群 6 頭）	混餌	人工汚染トウモロコシ（2.5 mg/kg の DON を含む、*F. graminearum Schwabe DAOM180377* を感染）	35 日	0、2.5	0、0.1*	・摂餌量、体重増加率の減少	0.1*		319
ブタ、ヨークシャー、18 kg（1 群去勢雄 8 頭）	混餌	自然汚染トウモロコシ（28.7 mg/kg の DON, 8.6 mg/kg の 15-Ac-DON、1.1 mg/kg の ZEN を含む）	42 日	0、4	開始時 0.26 終了時 0.16*	・体重増加率、摂餌量の減少 ・しわの多い胃 ・血清中タンパク質減少	0.26*		320
ブタ、ノルウェーランドレース、59 日齢、21 kg（1 群雌及び去勢雄各 7~11 頭）	混餌	自然汚染エン麦（12.4 mg/kg の DON, 1.5 mg/kg の 3-Ac-DON, 痕跡量の NIV と FUS-X, 0.75 mg/kg の ZEN を含む）	95 日	0、0.7、1.7、3.5	0、0.04、0.1、0.2*	・摂餌量、体重増加率の減少、肝重量増加、血清中アルブミン減少	0.1*	0.04*	209
ブタ、ノルウェー	混餌	自然汚染エン麦（14.6	100 日	0、0.5、	0、0.02、	・体重増加率及び摂餌量の減少	0.16*	0.08*	321

ランドレース、25 kg（1 群雌 5〜9 頭、去勢雄 2~8 頭）		mg/kg の DON, 1.76 mg/kg の 3-Ac-DON, 痕跡量の NIV と ZEN を含む）		1、2、4	0.04、0.08、0.16*				
ブタ（1 群 6 頭）	混餌	自然汚染	5〜11 週	0、3.5 〜 4.4	0 、0.083 〜 0.213	・単離した単球由来マクロファージの貪食能は DON 摂取群で低下 ・T 細胞刺激能は変化なし。			322
ウマ、12.5 歳、444 kg（1 群雌雄 5 頭）	混餌	自然汚染大麦（ 36 〜 44 mg/kg の DON を含む）	40 日		0.11*	・摂餌量、体重増加率 ・血清評価項目への影響なし		0.11*	323
ウシ、ホルスタイン、泌乳期初期（1 群雌 2 頭）	混餌	汚染大麦（ 24 mg/kg の DON を含む）	21 日	0 、2.1 、6.3 、8.5	0 、0.075 、0.22、0.3	・摂餌量、体重増加率、第一胃 pH、乳量への影響なし		0.3	324
ウシ、去勢子ウシ、293 kg（1 群雄 18 頭）	混餌	人工汚染大麦（ 22.2 mg/kg の DON を含む）	84 日	0.9 、3.7 、6.4 、9.2	0.01、0.05、0.07、0.1*	・摂餌量、体重増加率、血清評価項目への影響なし		0.1*	325
子ヒツジ、3〜6 ヵ月齢、18 kg（1 群雌雄各 3〜4 頭）	混餌	自然汚染小麦（26 mg/kg の DON を含む､ZEN は不検出）	28 日	0 、15.6	0 、0.94*	・摂餌量、体重増加率､血液学的､血清及び組織学的評価項目への影響なし		0.94*	326
ブロイラーのヒナ､1 日齢（1 群雄 36 羽）	混餌	自然汚染小麦（27 mg/kg の DON を含む､アフラトキシン、ZEN､オクラトキシン、シクロピアゾン酸、モニリホルミン、フモニシンは検出限界以下）	21 日	0、16	0 、1.5*	・摂餌量、体重増加率､血液学的､血清及び組織学的パラメータへの影響なし		1.5*	327
ブロイラーのヒナ､1 日齢（1 群雄 60 羽）	混餌	自然汚染小麦（26 mg/kg の DON を含む、ゼ ZEN、T-2 トキシン、ジアセトキシスシペ	21 日	0、16	0 、1.3*	・飼料効率減少	1.3*		328

		ルノール、アフラトキシン、オクラトキシンは不検出）							
ブロイラーのヒナ、1日齢（1群雄36羽）	混餌	自然汚染小麦（27 mg/kgのDONを含む、ゼZENは不検出）	21日	0、15	0、1.3*	・摂餌量、体重増加率、血液学的及び血清パラメータへの影響なし ・心臓、ファブリキュウス嚢、筋胃の相対重量増加	1.3*		329
ブロイラーのヒナ、1日齢（1群雌雄240羽）	混餌	自然汚染エン麦（12.1 mg/kgのDON、1.8 mg/kgの3-Ac-DON、1.4 mg/kgのZENを含む）	35日	0.1、1.0、2.1、3.4（それぞれ0、0.18、0.3、0.53の3-Ac-DON及び0、0.15、0.26、0.5のZENを含む）	0.01、0.1、0.21、0.34*	・摂餌量、体重増加率、屠体重量、心臓及び組織学的パラメータへの影響なし		0.34*	330
ブロイラーのヒナ、1日齢（1群45羽）	混餌	汚染トウモロコシ（9.8 mg/kgのDON、1.24 mg/kgの15-Ac-DON、0.725 mg/kgのNIV、1.15 mg/kgのZEN、1.04 mg/kgのモニリホルミン、1.43 mg/kgのボーベリシン、0.105 mg/kgのFB1を含む）	37日	1.8、3.6、5.3 + 50%の他のマイコトキシン	0.14、0.3、0.46*	・体重増加率、飼料変換率及び血清パラメータへの影響なし ・心重量が最高用量で有意に増加	0.46*	0.3*	331
マガモ、1歳（1群雌雄各10羽）	混餌	自然汚染小麦	14日	0、5.8	0、1.5*	・血清、血液学的及び組織学的パラメータへの影響なし		1.5*	332
イヌ、ビーグル又はブリタ	混餌	自然汚染小麦（37 mg/kgのDON、	14日	0、1、2、4、6、8、10	0、0.075、0.15、	・嘔吐、摂餌量減少	0.45*	0.3*	140

ニー、1～7 歳、15～20 kg（1 群 2～14 頭）		1 mg/kg の 15-Ac-DON を含む）			0.3 、0.45、0.6 、0.75*				
ネコ、アメリカンショートヘア、1～9 歳、1～4 kg（1 群 2～8 頭）	混餌	自然汚染小麦（37 mg/kg の DON 、1 mg/kg の 15-Ac-DON を含む）	14 日	0、1、2、4、6、8、10	0 、0.05、0.1 、0.2 、0.3 、0.4 、0.5*	・嘔吐、摂餌量減少	0.4*	0.3*	110

1 *: JECFA による換算値

2

1 **＜参照＞**

1 農林水産省:政府が買い付けた輸入外国産米麦の残留農薬等の分析結果のとりまとめ　平成 16 年（2004 年）～平成 20 年（2008 年）

2 農林水産省：国産麦類中のかび毒（フザリウム毒素）の実態調査結果
平成 15 年（2003 年）～平成 20 年（2008 年）・平成 28 年（2016 年）

3 Egmond H P V and Jonker M A: Worldwaide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003. Summary of study, carried out for the Food and Agriculture Organization (FAO), published by FAO as Food and Nutrition Paper No.81 2005; 1-9

4 EC Commission Regulation (EC) No.1126/2007 of 28 September 2007 Amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards *Fusarium* toxins in maize and maize products (http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission_Regulation_EC_No_1126_2007.pdf)

5 Zhang J-B, Li H-P, Dang F-J, Qu B, Xu Y-B, Zhao C-S and Liao Y-C: Determination of the trichothecene mycotoxin chemotypes and associated geographical distribution and phylogenetic species of the *Fusarium graminearum* clade from China. Mycol Res 2007; 111: 967-975

6 芳澤宅實: トリコテセン系マイコトキシンによるヒトの中毒事例。マイコトキシン 2003; 53: 113-118

7 宇田川俊一, 辰野高司: 米穀の安全性とカビ毒(マイコトキシン) －黄変米研究史から－。薬史学雑誌 2004; 39: 321-342

8 芳澤宅實: DON 研究 30 年の軌跡。マイコトキシン 2006; 56: 11-16

9 Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA): Deoxynivalenol. Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food additives series: 63 FAO JECFA Monographs 8 2011; 321-342

10 EFSA panel on contaminants in the Food Chain(CONTAM), Knutsen H K, Alexander J, Barregard L, Bigami M, Brüschweiler B, Ceccatelli S, Cottrill B, Dinovi M, Grasi-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom (Ron) L, Nebbia C S, Oswald I P, Petersen A, Rose M, Roudot A-C, Schwerdtle T, Vleminckx C, Vollmer G, Wallace H, Saeger S D, Eriksen G S, Farmer P, Fremy J-M, Gong Y Y, Meyer K, Naegeil H, Parent-Massin D, Rietjens I, Egmond H V, Altieri A, Eskola M, Gergelova P, Bordajandi L R, Benkova B, Dörr B, Gkrillas A, Gustavsson N, Manen M V and Edler L: Risks to human and animal health related to the presence of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed 2017; Efsa Journal doi: 10.2903/j.efsa.2017.4718

11 Schmeitzl C, Warth B, Fruhmann P, Michlmayr H, Malachovà A, Berthiller F, Schuhmacher R, Krska R and Adam G: The metabolic fate of deoxynivalenol and its acetylated derivatives in a wheat suspension culture: Identification and detection of DON-15-*O*-glucoside, 15-acetyl-DON-3-*O*-glucoside and 15-acetyl-DON-3-sulfate. Toxins 2015; 7: 3112-3126

12 Canady R A, Coker R D, Egan S K, Krska R, Kuiper-Goodman T, Olsen M, Pestka J, Resnik S and Schlatter J: Deoxynivalenol. JECFA 47 2001; http://www/inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je05.htm

13 IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Vol.56: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins, 1993, 397-444

14 Greenhalgh R, Hanson A W, Miller J D and Taylor A: Production and X-ray crystal structure of 3α-acetoxy-7α,15-dihydroxy-12,13-epoxytrichothec-9-en-8-one. J.Agric. Food Chem 1984; 32: 945-948

15 The merck index Anencyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals 13 edition ; 2001 (NJ, USA): 1192

16 Mirocha C J, Xie W and Filho E R: Chemistry and detection of *Fusarium* mycotoxins. In Leonard K J and Bushnell WR(ed.), *Fusarium* Head Blight of Wheat and Barley, The American Phytopathological Society, St. Paul, Minn, USA. 2003; 144-164

17 Miller J D: Mycotoxins in small grains and maize: old problems, new challenges. Food Addit Contam 2008; 25: 219-230

18 須賀晴久: 主要な植物病原性 *Fusarium* 菌の種分類の現状と簡易菌種同定法の利用例。植物防疫 2014; 68(5): 269-273

19 Aoki T, Ward T J, Kister H C and O'Donnell K: Systematics, phylogeny and trichothecene mycotoxin potential of *Fusarium* head blight cereal pathogens. Mycotoxins 2012; 62(2): 91-102

20 Leslie J F and Summerell B A: The *Fusarium* laboratory manual 2007; (Iowa, USA)

21 青木孝之: *Fusarium* 属の分類法。MicrobiolCult Coll 2009; 25:1-12

22 Bushnell W R, Hazen B E and Pritsch C: Histology and physiology of *Fusarium* head blight. In Leonard K J and Bushnell WR(ed.), *Fusarium* Head Blight of Wheat and Barley, The American Phytopathological Society, St. Paul, Minn, USA. 2003; 44-91

23 Suga H, Karugia G W, Ward T, Gale L R, Tomimura K, Nakajima T, Miyasaka A, Koizumi S, Kageyama K and Hyakumachi M: Molecular Characterization of the *Fusarium graminearum* species complex in Japan. Population Biology; 2008; 98(2): 159-166

24 Lee J, Chang I-Y, Kim H, Yun S-H, Leslie J F and Lee Y-W: Genetic diversity and fitness of *Fusarium gramenearum* populations from rice in Korea. Appl Environ Microbiol 2009; 75: 3289-3295

25 辰野　高: 赤かび中毒とニバレノールの発見。Mycotoxins 1997; 45: 11-12

26 オドネル K.: マイコトキシン産生株 Fn-2、Fn-3、Fn-2B が *Fusarium* の新種であることを示す系統発生学的根拠。Mycotoxins 1997; 45: 1-10

27 Burlakoti R R, Ali S, Secor G A, Neate S M, McMullen M P and Adhikari T B: Copmarative mycotoxin profiles of *Gibberella zeae* populations from barley, wheat, potatoes, and sugar beets. Applied and Environmental Microbiology 2008; 74(21): 6513-6520

28 Souma J: Recent progress in research and control of *Fusarium* head blight in wheat in Hokkaido. JSM Mycotoxins 2015; 65, 1: 31-38

29 Sugiura Y, Watanabe Y, Tanaka T, Yamamoto S and Ueno Y: Occurrence of *Gibberella zeae* strains that produce both nivalenol and deoxynivalenol. Applied and environmental microbiology 1990; 56(10): 3047-3051

30 Kuhnem P R, Ponte E M D, Dong Y and Bergstrom G C: *Fusarium graminearum* isolates from wheat and maize in New York show similar range of aggressivess and toxigenicity in cross-species pathogenicity tests. Ecology and Epidemiology 2015; 105(4): 441-448

31 Vanheule A, Audenaert K, Boevre M D, Landschoot S, Bekaert B, Munaut F, Eckhout M, Höfte M, Saeger S D and Haesaert G: The compositional mosaic of *Fusarium* species and their mycotoxins in unprocessed cereals, food and feed products in Belgium. International Journal of Food Microbiology 2014; 181: 28-36

32 Schmale D G, Wood-Joness A K, Cowger C, Bergstrom G C and Arellano C: Trichothecene genotypes of *Gibberella zeae* from winter wheat fields in the eastern USA. Plant Pathology 2011; Doi: 10.1111/j.1365-3059.2011.02443.x

33 Mirocha C J, Abbas H K, Windels C E and Xie W: Variation in Deoxynivalenol, 15-acetyldeoxynivalenol, 3-acetyldeoxinivalenol, and zearalenone production by *Fusarium graminearum* isolates. Applied and Enviroonmental Microbiology 1989; 55(5): 1315-1316

34 Kimura M, Tokai T, Takahashi-Ando N, Ohsato S and Fujimura M: Molecular and genetic studies of *Fusarium* trichothecene biosynthesis: pathways, genes, and evolution. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 2007; 71(9): 2105-2123

35 須賀晴久: ムギ類赤かび病菌における近年の研究動向。日本植物病理学会報 2006; 72(3): 121-134

36 Yoshizawa T and Morooka N: Deoxynivalenol and its monoacetate: new mycotoxins from *Fusarium roseum* and moldy barley. Agric. Biol. Chem. 1973; 37(12): 2933-2934

37 Vesonder R F, Ciegler A and Jensen A H: Isolation of the emetic principle from *Fusarium*-infected corn. Appl Environ Mycrobiol 1973; 26: 1008-1010

38 Miller J D, Taylor A and Greenhalgh R: Production of deoxynivalenol and related compounds in liquid culture by *Fusarium graminearum*. Can J Microbiol 1983; 29: 1171-1178

39 Greenhalgh R, Levandier D, Adams W, Miller J D, Blackwell B A, McAlees A J and Taylor A: Production and characterization of deoxynivalenol and other secondary metabolites of *Fusarium culmorum* (CMI 14764; HLX 1503). J Agric Food Chem 1986; 34: 98-102

40 Tatsuno T, Saito M, Enomoto M and Tsunoda H: Nivalenol, a toxic principle of *Fusarium nivale*. Chem Pharm Bull 1968; 16: 2519-2520

41 Tatsuno T, Fujimoto Y and Morita Y: Toxicological research on substances from *Fusarium nivale* III. The structure of nivalenol and its monoacetate. Tetrahedron Lett 1969; 33: 2823-2826

42 Ueno Y, Ishikawa Y, Saito-Amakai K and Tsunoda H: Environmental factors influencing the production of fusarenon-X, a cytotoxic mycotoxin of *Fusarium nivale* Fn2B. Chem Pharm Bull 1970; 18: 304-312

43 Aoki T and O'Donnell K: *Fusarium kyusyuense* sp. nov. from Japan. Mycoscience 1998; 39: 1-6

44 上野芳夫: マイコトキシン研究会―その方向性とリスク予知（学術賞）。Mycotoxins 2003; 53(1): 33-41

45 Opinion on *Fusarium* toxins part I: Deoxynivalenol (DON), Scientific Committee on Food, Health & Consumer Protection Directorate-general, European Commission 1999

46 Opinion of the scientific committee on food on *fusarium* toxin PART 4: Nivalenol European Commission 2000

47 Opinion of the scientific counnrittee on food on *fusarium* toxins Part 6: Group evaluation of T-2 toxin, HT-2 toxin, nivalenol and deoxynivalenol, Committee on Food, Health and Consumer Protection Directorate-general, European Commission 2002

48 Yoshizawa T, Takeda H and Ohi T: Structure of a novel metabolite from deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, in animals. Agric Biol Chem 1983; 47(9): 2133-2135

49 Worrell N R, Mallett A K, Cook W M, Baldwin N C P and Shepherd M J: The role of gut microorganisms in the metabolism of deoxynivalenol administered to rats. Xenobiotica 1989; 19: 25-32

50 Kollarczik B, Gareis M and Hanelt M: *In vitro* transformation of the *fusarium* mycotoxins deoxynivalenol and zearalenone by the normal gut microflora of pigs. NatToxins 1994; 2: 105-110

51 He P, Young L G and Forsberg C: Microbial transformation of deoxynivalenol (vomitoxin). Appl Environ Microbiol 1992; 58: 3857-3863

52 Schatzmayr G, Moll W-D, Hofstetter U, Vekiru E, Schatzmayr D and Cheng Y H; Mycotoxin deactivating feed additives in animal nutrition. In Ettle T(ed.),Tagungsband: 5-BOKU-Symposium TIERERNÄHRUNG, Wien, Austria, 2006; 47-52

53 Prelusky D B, Hartin K E, Trenholm H L and Miller J D: Pharmacokinetic fate of carbon-14-labeled deoxynivalenol in swine. Fundam ApplToxicol 1988; 10: 276-286

54 Dänicke S, Goyarts T, Valenta H, Razzazi E and Böhm J: On the effects of deoxynivalenol (DON) in pig feed on growth performance, nutrients utilization and DON methabolism. Journal of Animal and Feed Sciences 2004; 13: 539-556

55 Eriksen G S, Pettersson H, Johnsen K and Lindberg J E: Transformation of trichothecenes in ileal digesta and faeces from pigs. Arch Tierernahr 2002; 56: 263-274

56 Hedman R and Pettersson H: Transformation of nivalenol by gastrointestinal microbes. Archives of animal nutritionArchiv fur Tierernahrung 1997; 50: 321-329

57 Seeling K, Dänicke S, Valenta H, Egmond H P V, Schothorst R C, Jekel A A, Lebzien P, Schollenberger M, Razzazi-Fazeli E and Flachowsky G: Effects of *Fusarium* toxin-contaminated wheat and feed intake level on the biotransformation and carry-over of deoxynivalenol in dairy cows. Food Addit Contam 2006; 23: 1008-1020

58 Young J C, Zhou T, Yu H, Zhu H and Gong J: Degradation of trichothecene mycotoxins by chicken intestinal microbes. Food ChemToxicol 2007; 45: 136-143

59 Wallin S, Gambacorta L, Kotova N, Lemming E W, Nälsén C, Solfrizzo M and Olsen M: Biomonitoring of concurrent mycotoxin exposure among adults in Sweden through urinary multi-biomarker analysis. Food and Chemical Toxicology 2015; 83: 133-139

60 Solfrizzo M, Gambacorta L, Lattanzio V M T, Powers S and Visconti A: Simultaneous LC-MS/MS determination of aflatoxin M_1, ochratoxin A, deoxynivalenol, de-epoxydeoxynivalenol, α and β-zearalenols and fumonisin B_1 in urine as a multi-biomarker method to assess exposure to mycotoxins. Anal Bioanal Chem 2011; 401: 2831-2841

61 Turner P C, Hopton R P, Lecluse Y, Whtee K L M, Fisher J and Lebailly P: Determinants of urinary deoxynivalenol and de-epoxy deoxynivalenol in male farmers from Normandy, France. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2010; 58: 5206-5212

62 Gratz S W, Duncan G and Richardson A J: The human fecal microbiota metabolizes deoxynivalenol and deoxynivalenol-3-glucoside and may be responsible for urinary deepoxy-deoxynivalenol. Applied and Environmental Microbiology 2013; 79(6): 1821-1825

63 Eriksen G S and Pettersson H: Lack of de-epoxidation of type B trichothecenes in incubates with human faeces. Food Addit Contam 2003; 20: 579-582

64 Lake B G, Phillips J C, Walters D G, Bayley D L, Cook M W, Thomas L V, Gilbert J, Startin J R, Baldwin N C P, Bycroft B W and Dewick P M: Studies on the metabolism of deoxynivalenol in the rat. Food Chem Toxicol 1987; 25: 589-592

65 Dänicke S, Valenta H and Döll S: On the toxicokinetics and the metabolism of deoxynivalenol (DON) in the pig. Arch Anim Nutr 2004; 58: 169-180

66 Goyarts T and Dänicke S: Bioavailability of the *Fusarium* toxin deoxynivalenol (DON) from naturally contaminated wheat for the pig. Toxicol Lett 2006; 163: 171-182

67 内山陽介、戸谷香央里、伊東正吾、門田智之、岩沼有沙、小西良子: 豚に対するデオキシニバレノールのアセチル化誘導体のリスク評価。Jpn J Animal Hyg 2017; 42: 181-189

68 Prelusky D B, Veira D M and Trenholm H L: Plasma pharmacokinetics of the mycotoxin deoxynivalenol following oral and intravenous administration to sheep. J Environ SciHealth B 1985; 20: 603-624

69 Prelusky D B, Veira D M, Trenholm H L and Hartin K E: Excretion profiles of the mycotoxin deoxynivalenol following oral and intravenous administration to sheep. Fundam Appl Toxicol 1986; 6: 356-363

70 Prelusky D B, Trenholm H L, Lawrence G A and Scott P M: Nontransmission of deoxynivalenol (vomitoxin) to milk following oral administration to dairy cows. J Environ Sci Health B 1984; 19: 593-609

71 Avantaggiato G, Havenaar R and Visconti A: Evaluation of the intestinal absorption of deoxynivalenol and nivalenol by an *in vitro* gastrointestinal model, and the binding efficacy of activated carbon and other adsorbent

materials. Food ChemToxicol 2004; 42: 817-824

72 Amuzie C J, Harkema J R and Pestka J J: Tissue distribution and proinflammatory cytokine induction by the trichothecene deoxynivalenol in the mouse: comparison of nasal vs. oral exposure. Toxicology 2008; 248: 39-44

73 Pestka J J and Amuzie C J: Tissue distribution and proinflammatory cytokine gene expression following acute oral exposure to deoxynivalenol: comparison of weanling and adult mice. Food Chem Toxicol 2008; 46: 2826-2831

74 Azcona-Olivera J I, Ouyang Y, Murtha J, Chu F S and Pestka J J: Induction of cytokine mRNAs in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): Relationship to toxin distribution and protein synthesis inhibition. ToxicolAppl Pharmacol 1995; 133: 109-120

75 Prelusky D B and Trenholm H L: Tissue distribution of deoxynivalenol in swine dosed intravenously. J Agric Food Chem 1991: 748-751

76 Prelusky D B, Hamilton R M G, Trenholm H L and Miller J D: Tissue distribution and excretion of radioactivity following administration of carbon-14-labeled deoxynivalenol to white leghorn hens. Fundam Appl Toxicol 1986; 7: 635-645

77 Nielsen J K S, Vikström A C, Turner P and Knudsen L E: Deoxynivalenol transport across the human placental barrier. Food and Chemical Toxicology 2011; 49: 2046-2052

78 Ohta M, Matsumot H, Ishii K and Ueno Y: Metabolism of trichothecene mycotoxins. Part 2: Substrate specificity of microsomal deacetylation of trichothecenes. J Biochem 1978; 84: 697-706

79 Côté L M, Buck W and Jeffrey E: Lack of hepatic microsomal metabolism of deoxynivalenol and its metabolite DOM-1. Food Chem Toxico 1987; 25(4): 291-295

80 Ajandouz E H, Berdah S, Moutardier V, Bege T, Birnbaum D J, Perrier J, Pasquqle E D and Maresca M: Hydrolytic fate of 3/15-acetyldeoxynivalenol in humans: specific deacetylation by the small intestine and liver revealed using *in vitro* and *ex vivo* approaches. Toxins 2016; 8: 232-250

81 Angelis E D, Monaci L and Visconti A: Investigation on the stability of deoxynivalenol and DON-3 glucoside during gastro-duodenal *in vitro* digestion of a naturally contaminated bread model food. Food Control 2014; 43: 270-275

82 Nijs M D, Top H V D, Portier L, Oegema G, Kramer E, Egmond H V and Hoogenboom R: Digestibility and absorption of deoxynivalenol-3-β-glucoside *in vitro* models. Rikilt Awgeningenur 2012

83 Côté L -M, Dahlem A M, Yoshizawa T, Swanson S P and Buck W B: Excretion of deoxynivalenol and its metabolite in milk, urine and feces of lactating dairy cows. J Dairy Sci 1986; 69: 2416-2423

84 Yoshizawa T, Cote L-M, Swanson S P and Buck W B: Confirmation of DOM-1, a deepoxidation metabolite of deoxynivalenol, in biological fluids of lactating cows. Agric Biol Chem 1986; 50: 227-229

85 Prelusky D B, Veira D M, Trenholm H L and Foster B C: Metabolic fate and elimination in milk, urine and bile of deoxynivalenol following administration to lactating sheep. J Environ Sci Health B 1987; 22: 125-148

86 Meky F A, Turner P C, Ashcroft A E, Miller J D, Qiao Y -L, Roth M J and Wild C P: Development of a urinary biomarker of human exposure to deoxynivalenol. Food ChemToxicol 2003; 41: 265-273

87 Schwartz-Zimmermann H E, Hametner C, Nagl V, Fiby I, Macheiner L, Winkler J, Dänicke S, Clark E, Pestka J J and Berthiller F: Glucuronideation of deoxynivalenol (DON) by different animal species: identification of iso-DON glucuronides and iso-deepoxy-DON glucuronides as novel DON metabolites in pigs, rats, mice, and cows. Arch Toxicol 2017; 91: 3857-3872

88 Nagl V, Schwartz H, Krska R, Moll W-D, Knasmüller S, Ritzmann M, Adam G and Berthiller F: Metabolism of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3-glucoside in rats. Toxicology Letters 2012; 213: 367-373

89 Eriksen G S, Pettersson H and Lindberg J E: Absorption, metabolism and excretion of 3-acetyl DON in pigs. Arch Tierernahr 2003; 57: 335-345

90 Vidal A, Claeys L, Mengelers M, Vanhoorne V, Vervaet C, Huybrechts B, Saeger S D and Boevre M D: Humans significantly metabolize and excrete the mycotoxin deoxynivalenol and its modified form deoxynivalenol-3-glucoside within 24 hours. Scientific Reports 2018; 8: 5255-5265

91 Prelusky D B, Trenholm H L, Hamilton R M G and Miller J D: Transmission of carbon-14 deoxynivalenol to eggs following oral administration to laying hens. J Agric Food Chem 1987; 35: 182-186

92 Prelusky D B, Hamilton R M G and Trenholm H L: Transmission of residues to eggs following long-term administration of carbon-14 labelled deoxynivalenol to laying hens. Poultry Sci 1989; 68: 744-748

93 Charmley E, Trenholm H L, Thompson B K, Vudathala D, Nicholson J W G, Prelusky D B and Charmley L L: Influence of level of deoxynivalenol in the diet of dairy cows on feed intake, milk production, and its composition. J Dairy Sci 1993; 76: 3580-3587

94 Keese C, Meyer U, Valenta H, Schollenberger M, Starke A, Weber I-A, Rehage J, Breves G and Dänicke S: No carry over of unmetabolised deoxynivalenol in milk of dairycows fed high concentrate proportions. Mol Nutr Food Res 2008; 52: 1514-1529

95 Hunder G, Schümann K, Strugala G, Gropp J, Fichtl B and Forth W: Influence of subchronic exposure to low dietary deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, on intestinal absorption of nutrients in mice. Food Chem Toxicol 1991; 29: 809-814

96 Friedman L, Gaines D W, Eppley R, Smith M C, Chi R K and Braunberg R C: Effects of T-2 toxin (T2), deoxynivalenol (DON), zearalenone (Z) and DON+Z on macromolecular synthesis by male rat spleen slices. FASEB J 1996; 10: A458

97 Awad W A, Rehman H, Böhm J, Razzazi-Fazeli E and Zentek J: Effects of luminal deoxynivalenol and L-proline on electrophysiological parameters in the jejunums of laying hens. PoultSci 2005; 84: 928-932

98 Awad W A, Razzazi-Fazeli E, Böhm J and Zentek J: Influence of deoxynivalenol on the D-glucose transport across the isolated epithelium of different intestinal segments of laying hens. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2007; 91: 175-180

99 Awad W A, Razzazi-Fazeli E, Böhm J and Zentek J: Effects of B-trichothecenes on luminal glucose transport across the isolated jejunal epithelium of broiler chickens.J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2008; 92: 225-230

100 Szkudelska K, Szkudelski T and Nogowski L: Short-time deoxynivalenoltreatment induces metabolic disturbances in the rat. Toxicol Lett 2002; 136: 25-31

101 Ehrlich K C and Daigle K W: Protein synthesis inhibition by 8-oxo-12,13-epoxytrichothecenes. BiochemBiophys Acta 1987; 923: 206-213

102 Betina V: Structure-activity relations among mycotoxins. Chem Biol Interactions 1989; 71: 105-146

103 Sato N and Ueno Y: Comparative toxicities of trichothecenes. In Rodricks J V, Hesseltine C W and Mehlman M A(ed.): Mycotoxins in animal and human health, Park Forest South, Ilinois, USA. 1977; 295-307

104 Thompson W L and Wannemacher R W Jr: Structure-function relationships of 12,13-epoxytrichothecene mycotoxins in cell culture: Comparison to whole animal lethality. Toxicon 1986; 24: 985-994

105 Cetin Y and Bullerman L B: Cytotoxicity of *Fusarium* mycotoxins to mammalian cell cultures as determined by the MTT bioassay. Food Chem Toxicol 2005; 43: 755-764

106 Tseng H-H: Cytotoxicity of food mycotoxins, natural food additives and natural aromas in primary cultured rat hepatocytes. Shipin Kexue (食品科学台北) 1998; 25: 799-812

107 Isshiki K, Mine H and Shinohara K: Effects of some food additives and mycotoxins on the growth of HuH-6KK cells. Animal Cell Technology 1992; 559-563

108 Isshiki K, Asano M and Yamashoji S: Cytotoxicity testing for food safety evaluation. In Beuvery E C, Griffiths J B andZeijlemaker W P(ed.), Animal Cell Technology: Developments for the 21st Century, Kluwer,Amsterdam, Netherlands 1995; 999-1003

109 Wu X, Murphy P, Cunnick J and Hendrich S: Synthesis and characterization of deoxynivalenol glucuronide: its comparative immunotoxicity with deoxynivalenol. Food Chem Toxicol 2007; 45: 1846-1855

110 Eriksen G S, Pettersson H and Lundh T. Comparative cytotoxicity of deoxynivalenol, nivalenol, their acetylated derivatives and de-epoxy metabolites. Food Chem Toxicol 2004; 42(4): 619-624

111 Marzocco S, Russo R, Bianco G, Autore G and Severino L: Pro-apoptotic effects of nivalenol and deoxynivalenol trichothecenes in J774A.1 murine macrophagas. Toxicol Lett 2009; 189: 21-26

112 Tep J, Videmann B, Mazallon M, Balleydier S, Cavret S and Lecoeur S: Transepithelial transport of fusariotoxin nivalenol: mediation of secretion by ABC transporters. ToxicolLett 2007; 170: 248-258

113 Poapolathep A, Sugita-Konishi Y, Doi K and Kumagai S: The fates of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice. Toxicon 2003; 41: 1047-1054

114 Hedman R, Pettersson H and Lindberg J E: Absorption and metabolism of nivalenol in pigs. Archives of animal nutrition Archiv fur Tierernahrung 1997; 50: 13-24

115 Poapolathep A, Poapolathep S, Sugita-Konishi Y, Imsilp K, Tassanawat T, Sinthusing C, Itoh Y and Kumagai S: Fate of fusarenon-X in broilers and ducks. Poult Sci 2008; 87: 1510-1515

116 Poapolathep A, Sugita-Konishi Y, Phitsanu T, Doi K and Kumagai S: Placental and milk transmission of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice. Toxicon 2004; 44: 111-113

117 Onji Y, Dohi Y, Aoki Y, MoriyamaT, Nagami H, Uno M, Tanaka T and Yamazoe Y: Deepoxynivalenol: a new metabolite of nivalenol found in the excreta of orally administered rats. J Agric Food Chem, 1989; 37: 478-481

118 Garaleviciene D, Pettersson H and Elwinger K: Effects on health and blood plasma parameters of laying hens by pure nivalenol in the diet. J Anim Physiol AnimNutr (Berl) 2002; 86: 389-398

119 Ohtsubo K, Yamad M and Saito M: Inhibitory effect of nivalenol, a toxic metabolite of *Fusarium nivale* on the growth cycle and biopolymer synthesis of HeLa cells. Jpn J med Sci Biol 1968; 21: 185-194

120 Cundliffe E, Cannon M and Davies J: Mechanism of inhibition of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 30-34

121 Tanaka T, Matsuda Y, Toyasaki N, Ogawa K, Matsuki Y and Ueno Y: Screening of trichothecene-producing *Fusarium* species from river sediments by mammalian cell culture techniques. Proc Jap Assoc Mycotoxicol 1978; 5/6: 50-53

122 Ueno Y, Hosoya M, Morita Y, Ueno I and Tatsuno T: Inhibition of the protein synthesis in rabbit reticulocyte by nivalenol, a toxic principle isolated from *Fusarium nivale* growing rice. J Biochem 1968; 64: 479-485

123 Ueno Y, Nakajima M, Sakai K, Ishii K, Sato N and Shimada N: Comparative toxicology of trichothec mycotoxins: inhibition of protein synthesis in animal cells. J Biochem 1973; 74: 285-296

124 Gouze M-E, Laffitte J, Pinton P, Dedieux G, Galinier A, Thouvenot J-P, Loiseau N, Oswald I P and Galtier P: Effect of subacute oral doses of nivalenol on immune and metabolic defence systems in mice. Vet Res 2007; 38: 635-646

125 芳沢宅実, 諸岡信一: 自然罹病穀類中の毒性物質に関する研究(第 3 報)新赤カビ毒：Deoxynivalenol および Deoxynivalenol Monoacetate の急性毒性作用。食品衛生学雑誌 1974; 15: 261-269

126 Forsell J H, Jensen R, Tai J-H, Witt M, Lin W S and Pestka J J: Comparison of acute toxicities of deoxynivalenol (vomitoxin) and 15-acetyldeoxynivalenol in the B6C3F_1 mouse. Food Chem Toxicol 1987; 25: 155-162

127 Huff W E, Doerr J A, Hamilton P B and Vesonder R F: Acute toxicity of vomitoxin (deoxynivalenol) in broiler chickens. Poultry Sci 1981; 60: 1412-1414

128 Zielonka Ł, Wisniewska M, Gajęcka M, Obremski K and Gajęcki M: Influence of low doses of deoxynivalenol on histopathology of selected organs of pigs. Pol J Vet Sci 2009; 12: 89-95

129 Pestka J J, Lin W -S and Miller E R: Emetic activity of the trichothecene 15-acetyldeoxynivalenol in swine. Food Chem Toxicol 1987; 25: 855-858

130 Prelusky D B and Trenholm H L; The efficacy of various classes of anti-emetics in preventing deoxynivalenol-induced vomiting in swine. Nat Toxins 1993; 1: 296-302

131 Prelusky D B: The effect of low-level deoxynivalenol on neurotransmitter levels measured in pig cerebral spinal fluid. J Environ SciHealth B 1993; 28: 731-761

132 Prelusky D B; The effect of deoxynivalenol on serotoninergic neurotransmitter levels in pig blood. J Environ Sci Health B 1994; 29: 1203-1218

133 Forsyth D M, Yoshizawa T, Morooka N and Tuite J: Emetic and refusal activity of deoxynivalenol to swine. Appl Environ Microbiol 1977; 34: 547-552

134 Foster B C, Trenholm H L, Friend D W, Thompson B K and Hartin K E: Evaluation of different sources of deoxynivalenol (vomitoxin) fed to swine. Can J Anim Sci 1986; 66: 1149-1154

135 Young L G, McGirr L, Valli V E, Lumsden J H and Lun A: Vomitoxin in corn fed to young pigs. J Anim Sci 1983; 57: 655-664

136 Friend D W, Trenholm H L, Young J C, Thompson B K and Hartin K E: Effects of adding potential vomitoxin (deoxynivalenol) detoxicants or a *F. graminearum* inoculated corn supplement to wheat diets to pigs. Can J Anim Sci 1984; 64(3): 733-741

137 Trenholm H L, Hamilton R M G, Friend D W, Thompson B K and Hartin K E: Feeding trials with vomitoxin (deoxynivalenol)-contaminated wheat: Effects on swine, poultry, and dairy cattle. J Am Vet Med Assoc 1984; 185: 527-531

138 Pollmann D S, Koch B A, Seitz L M, Mohr H E and Kennedy G A: Deoxynivalenol-contaminated wheat in swine diets. J Anim Sci 1985; 60: 239-247

139 Schuh M, Leibetsede J and Glawischnig E: Chronic effects of different levels of deoxynivaleriol (vomitoxin) on weight gain, feed consumption, blood parameters, pathological as well as histopathological changes in fattening pigs. In Pfannhauser W and Czedik-Eysenberg P B (ed), Proceedings of theInternational IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Vienna, 1982, Vienna, Austrian Chemical Society 5th 1982; 273-276

140 Hughes D M, Gahl M J, Graham C H and Grieb S L: Overt signs of toxicity to dogs and cats of dietary deoxynivalenol. J AnimSci 1999; 77: 693-700

141 Prelusky D B, Yeung J M, Thompson B K and Trenholm H L: Effect of deoxynivalenol on neurotransmitters in discrete regions of swine brain. Arch Environ ContamToxicol 1992; 22: 36-40

142 Fioramonti J, Dupuy C, Dupuy J and Bueno L: The mycotoxin, deoxynivalenol, delays gastric emptying through serotonin-3 receptors in rodents. J Pharmacol Exp Ther 1993; 266: 1255-1260

143 Robbana-Barnat S, Loridon-Rosa B, Cohen H, Lafarge-Frayssinet C, Neish G A and Frayssinet C: Protein synthesis inhibition and cardiac lesions associated with deoxynivalenol ingestion in mice. Food Addit Contam 1987; 4: 49-56

144 Rotter B A, Thompson B K and Rotter R G: Optimization of the mouse bioassay for deoxynivalenol as an alternative to large animal studies. BullEnviron Contam Toxicol 1994; 53: 642-647

145 Rotter B A, Rotter R G, Thompson B K and Trenholm H L: Investigations in the use of mice exposed to mycotoxins as a model for growing pigs. J Toxicol Environ Health1992; 37: 329-339

146 Arnold D L, McGuire P F, Nera E A, Karpinski K F, Bickis M G, Zawidzka Z Z, Fernie S and Vesonder R F: The toxicity of orally administered deoxynivalenol (vomitoxin) in rats and mice. Food Chem Toxicol 1986; 24: 935-937, 939-941

147 Forsell J H, Witt M F, Tai J -H, Jensen R and Pestka J J: Effects of 8-week exposure of the B6C3F1 mouse to dietary deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. Food Chem Toxicol 1986; 24: 213-219

148 Clark E S, Flannery B M, Gardner E M and Pestka J J: High sensitivity of aged mice to deoxynivalenol (Vomitoxin)-induced anorexia corresponds to elevated proinflammatory cytokine and satiety hormone responses. Toxins 2015; 7: 4199-4215

149 Arnold D L, Karpinski K F, McGuire P F, Nera E A, Zawidzka Z Z, Lok E, Campbell J S, Tryphonas L and Scott P M: A short-term feeding study with deoxynivalenol (vomitoxin) using rats. Fundam Appl Toxicol 1986; 6: 691-696

150 Prelusky D B, Gerdes R G, Underhill K L, Rotter B A, Jui P Y and Trenholm H L: Effects of low-level dietary deoxynivalenol on haematological and clinical parameters of the pig. Nat Toxins1994; 2: 97-104

151 Götz-Schrom S, Schollenberger M, Lauber U, Müller H-M and Drochner W: Effect of purified deoxynivalenol in growing pigs-results. Proceedings of the 20th Workshop on Mycotoxins, Bundesanstalt fur Getreide-, Kartoffel-und Fettforschung Detmold.Germany, 1998; 171-175 (in German)

152 Lusky K, Göbel R, Tesch D, Tenner G, Haider W, Krüger M and Lippert A: Studies on the effects of ochratoxin A and deoxynivalenol toxicity on the health of pigs and tissue residue concentrations. Tierarztl Umsch1998; 53: 623-630 (in German)

153 Rotter R G, Thompson B K, Trenholm H L, Prelusky D B, Hartin K E and Miller J D: A preliminary examination of potential interactions between deoxynivalenol (DON) and other selected Fusarium metabolites in growing pigs. Can J Anim Sci 1992; 72: 107-116

154 Drochner W, Schollenberger M, Götz S, Lauber U, Tafaj M, and Piepho H -P: Subacute effects of moderate feed loads of isolated *Fusarium* toxin deoxynivalenol on selected parameters of metabolism in weaned growing piglets. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2006; 90: 421-428

155 Morris C M, Li Y C, Ledoux D R, Bermudez A J and Rottinghaus G E: The individual and combined effects of feeding moniliformin, supplied by *Fusarium fujikuroi* culture material, and deoxynivalenol in young turkey poults. Poultry Sci 1999; 78: 1110-1115

156 Fomenko V N, Adzhigitov F I, Shariya M I and Belova E G: Changes in hemostasis system after administration of mycotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) to Macaca-rhesus monkeys. Gematol Transfuziol 1991; 36: 17-19 (in Russian)

157 Iverson F, Armstrong C, Nera E, Truelove J, Fernie S, Scott P, Stapley R, Hayward S and Gunner S: Chronic feeding study of deoxynivalenol in B6C3F1 male and female mice. Terat Carcinog Mutagen 1995; 15: 283-306

158 Bondy G S, Coady L, Caldwell I C D, Armstrong C, Aziz S A, Nunnikhoven A, Gannon A M, Liston V, Shenton J and Mehta R: Effects of chronic deoxynivalenol exposure on p53 heterozygous and p53 homozygous mice. Food and Chemical Toxicology 2016; 96: 24-34
159 Khera K S, Arnold D L, Whalen C, Angers G and Scott P M: Vomitoxin (4-deoxynivalenol): Effects on reproduction of mice and rats. Toxicol Appl Pharmacol 1984; 74: 345-356
160 Sprando R L, Pestka J, Collins T F X, Rorie J, O'Donnell M, Hinton D and Chirtel S: The effect of vomitoxin (deoxnivalenol) on testicular morphology, testicular spermatid counts and epididymal sperm counts in Il-6ko [B6129-Il6 (Tmlkopf) (Il-6 gene deficient)] and WT [B6129f2 (wild type to B6129-Il6 with an intact Il-6 gene)] mice. Food Chem Toxicol 1999; 37: 1073-1079
161 Khera K S, Whalen C, Angers G, Vesonder R F and Kuiper-Goodman T: Embryotoxicity of 4-deoxynivalenol (vomitoxin) in mice. Bull Environ Contam Toxicol 1982; 29: 487-491
162 Sprando R L, Collins T F X, Black T N, Olejnik N, Rorie J I, Eppley R M and Ruggles D I: Characterization of the effect of deoxynivalenol on selected male reproductive endpoints. Food Chem Toxicol 2005; 43: 623-635
163 Morrissey R E and Vesonder R F: Effect of deoxynivalenol (vomitoxin) on fertility, pregnancy, and postnatal development of Sprague-Dawley rats. Appl Environ Microbiol 1985; 49: 1062-1066
164 Morrissey R E: Teratological study of Fischer rats fed diet containing added vomitoxin. Food Chem Toxicol 1984; 22: 453-457
165 Tutel'ian V A, Krinitskaia N A, Avreneva L I, Kuzmina E E, Levitskaia A B and Kravchenko L V: Embryotoxic effects of deoxynivalenol mycotoxin (vomitoxin) in rats. Gig Sanit 1991; 10: 49-51 (in Russian)
166 Collins T F X, Sprando R L, Black T N, Olejnik N, Eppley R M, Hines F A, Rorie J and Ruggles D I: Effects of deoxynivalenol (DON, vomitoxin) on in utero development in rats. Food Chem Toxicol 2006; 44: 747-757
167 Khera K S, Whalen C and Angers G: A teratology study on vomitoxin (4-deoxynivalenol) in rabbits. Food Chem Toxicol 1986; 24: 421-424
168 Wehner F C, Marasas W F O and Thiel P G: Lack of mutagenicity to *Salmonella typhimurium* of some *Fusarium* mycotoxins. Appl Environ Microbiol 1978; 35: 659-662
169 Knasmüller S, Bresgen N, Kassie F, Mersch-Sundermann V, Gelderblom W, Zöhrer E and Eckl P M: Genotoxic effects of three *Fusarium* mycotoxins, fumonisin B1, moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat hepatocytes. Mutat Res 1997; 391: 39-48
170 Takakura N, Nesslany F, Fessard V and Hegarat L L: Absence of *in vitro* genotoxicity potential of the mycotoxin deoxynivalenol in bacteria and in human TK6 and HepaRG cell lines. Food and Chemical Toxicology 2014; 66: 113-121
171 Bradlaw J A, Swentzel K C, Alterman E and Hauswirth J W: Evaluation of purified 4-deoxynivalenol (vomitoxin) for unscheduled DNA synthesis in the primary rat hepatocyte-DNA repair assay. Food Chem Toxicol 1985; 23: 1063-1067

172 Rogers C G and Héroux-Metcalf C: Cytotoxicity and absence of mutagenic activity of vomitoxin (4-deoxynivalenol) in a hepatocyte-mediated mutation assay with V79 Chinese hamster lung cells. Cancer Lett 1983; 20: 29-35

173 Hsia C C, Wu J L, Lu X Q and Li Y S: Natural occurrence and clastogenic effects of nivalenol, deoxynivalenol, 3-acetyl-deoxinivalenol, 15-acetyl-deoxynivalenol, and zearalenone in corn from a highrisk area of esophageal cencer. Cancer Detection and Prevention 1988; 13: 79-86

174 Hsia C C, Wu Z Y, Li Y S, Zhang F and Sun Z T: Nivalenol, a main *Fusarium* toxin in dietary foods from high-risk areas of cancer of esophagus and gastric cardia in China, induced benign and malignant tumors in mice. Oncol Rep 2004; 12: 449-456

175 Jone C, Erickson L, Trosko J E and Chang C C: Effect of biological toxins on gap-junctional intercellular communication in Chinese hamster V79 cells. Cell Biol Toxicol 1987; 3: 1-15

176 Sheu C W, Moreland F M, Lee J K and Dunkel V C: Morphological transformation of BALB/3T3 mouse embryo cells *in vitro* by vomitoxin. Food Chem Toxicol 1988; 26: 243-245

177 Sakai A, Suzuki C, Masui Y, Kuramashi A, Takatori K and Tanaka N: The activities of mycotoxins derived from *Fusarium* and related substances in a short-term transformation assay using v-Ha-ras-transfected BALB/3T3 cells (Bhas 42 cells). Mutat Res 2007; 630: 103-111

178 Frankic T, Pajk T, Rezar V, Levart A and Salobir J: The role of dietary nucleotides in reduction of DNA damage induced by T-2 toxin and deoxynivalenol in chicken leukocytes. Food Chem Toxicol 2006; 44: 1838-1844

179 Tryphonas H, O'Grady L, Arnold D L, McGuire P F, Karpinski K and Vesonder R F: Effect of deoxynivalenol (vomitoxin) on the humoral immunity of mice. Toxicol Lett 1984; 23: 17-24

180 Tryphonas H, Iverson F, So Y, Nera E A, McGuire P F, O'Grady L, Clayson D B and Scott P M: Effects of deoxynivalenol (vomitoxin) on the humoral and cellular immunity of mice. Toxicol Lett 1986; 30: 137-150

181 Pestka J J, Tai J -H, Witt M F, Dixon D E and Forsell J H: Suppression of immune response in the $B6C3F_1$ mouse after dietary exposure to the *Fusarium* mycotoxins deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. Food Chem Toxicol 1987; 25: 297-304

182 Robbana-Barnat S, Lafarge-Frayssinet C, Cohen H, Neish G A and Frayssinet C: Immunosuppressive properties of deoxynivalenol. Toxicology 1988; 48: 155-166

183 Sugita-Konishi Y, Hara-Kudo Y, Kasuga F and Kumagai S: The effects of trichothecenes on host defense against infectious diseases. Mycotoxins 1998; 47: 19-23

184 Sugita-Konishi Y: Effect of trichothecenes on host resistance to bacterial infection. Mycotoxins 2003; 53(2):141-147

185 Li M, Harkema J R, Cuff C F and Pestka J J: Deoxynivalenol Exacerbates Viral Bronchopneumonia Induced by Respiratory Reovirus Infection. Toxicological Sciences 2007; 95(2): 412-426

186 Landgren C A, Hendrich S and Kohut M L: Low-level dietary deoxynivalenol and acute exercise stress result in immunotoxicity in BALB/c mice. J Immunotoxicol 2006; 3: 173-178

187 Islam M R, Roh Y S, Kim J, Lim C W and Kim B: Differential immune modulation by deoxynivalenol (vomitoxin) in mice. Toxicology Letters 2013; 221: 152-163

188 Wu X, Kohut M, Cunnick J, Bailey T and Hendrich S: Deoxynivalenol suppresses circulating and splenic leukocyte subpopulations in BALB/c mice: dose response, time course and sex differences. Food Additives and contaminants 2009; 26(7): 1070-1080

189 Atroshi F, Rizzo A F, Veijalainen P, Lindberg L A, Honkanen-Buzalski T, Andersson K, Hirvi T and Saloniemi H: The effect of dietary exposure to DON and T-2 toxin on host resistance and serum immunoglobulins of normal and mastitic mice. J Anim Physiol Anim Nutr 1994; 71: 223-233

190 Harvey R B, Kubena L F, Huff W E, Elissalde M H and Phillips T D: Hematologic and immunologic toxicity of deoxynivalenol (DON)-contaminated diets to growing chickens. Bull Environ ContamToxicol 1991; 46: 410-416

191 Øvernes G, Matre T, Sivertsen T, Larsen H J S, Langseth W, Reitan L J and Jansen J H: Effects of diets with graded levels of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on immune response in growing pigs. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 1997; 44: 539-550

192 Ferrari L, Cantoni A M, Borghetti P, Angelis E D and Corradi A: Cellular immune response and immunotoxicity induced by DON (deoxynivalenol) in piglets. Vet Res Commun 2009; 33: S133-S135

193 Accensi F, Pinton P, Callu P, Abella-Bourges N, Guelfi J -F, Grosjean F and Oswald I P: Ingestion of low doses of deoxynivalenol does not affect hematological, biochemical, or immune responses of piglets. J Anim Sci 2006; 84: 1935-1942

194 Pestka J J, Moorman M A and Warner R L: Dysregulation of IgA production and IgA nephropathy induced by the trichothecene vomitoxin. Food Chem Toxicol 1989; 27: 361-368

195 Greene D M, Azcona-Olivera J I and Pestka J J: Vomitoxin (deoxynivalenol) induced IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse: Dose-response and male predilection. Toxicology 1994; 92: 245-260

196 Pestka J J, Dong W, Warner R L, Rasooly L and Bondy G S: Effect of dietary administration of the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) on IgA and IgG secretion by Peyer's patch and splenic lymphocytes. Food Chem Toxicol 1990; 28: 693-699

197 Pestka J J, Dong W, Warner R L, Rasooly L, Bondy G S and Brooks K H: Elevated membrane IgA positive and CD4 positive (T helper) populations in murine Peyer's patch and splenic lymphocytes during dietary administration of the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol). Food Chem Toxicol 1990; 28:409-415, 417-420

198 Bondy G S and Pestka J J: Dietary exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) stimulates terminal differentiation of Peyer's patch B cells to IgA secreting plasma cells. Toxicol Appl Pharmacol 1991; 108: 520-530

199 Yan D, Zhou H-R, Brooks K H and Pestka J J: Potential role for IL-5 and IL-6 in enhanced IgA secretion by Peyer's patch cells isolated from mice acutely exposed to vomitoxin. Toxicology 1997; 122: 145-158

200 Gouze M E, Laffitte J, Dedieu G, Galinier A, Thouvenot J P, Oswald I P and Galtier P: Individual and combined effects of low oral doses of deoxynivalenol and nivalenol in mice. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2005; 51: OL809-OL817

201 Kim E-J, Jeong S-H, Cho J-H, Ku H-O, Pyo H-M, Kang H-G and Choi K-H: Plasma haptoglobin and immunoglobulins as diagnostic indicators of deoxynivalenol intoxication. J Vet Sci 2008; 9: 257-266

202 Dong W and Pestka J J: Persistent dysregulation of IgA production and IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse following withdrawal of dietary vomitoxin (deoxynivalenol).Fundam Appl Toxicol 1993; 20, 38-47

203 Banotai C, Greene-McDowelle D M, Azcona-Olivera J I and Pestka J J: Effects of intermittent vomitoxin exposure on body weight, immunoglobulin levels and haematuria in the B6C3F$_1$ mouse. Food Chem Toxicol 1999; 37: 343-350

204 Pestka J J and Zhou H -R: Interleukin-6-deficient mice refractory to IgA dysregulation but not anorexia induction by vomitoxin (deoxynivalenol) ingestion. Food Chem Toxicol 2000; 38(7): 565-575

205 Jia Q and Pestka J J: Role of cyclooxygenase-2 in deoxynivalenol-induced immunoglobulin a nephropathy. Food Chem Toxicol 2005; 43: 721-728

206 Banotai C, Azcona-Olivera J I, Greene-McDowelle D M and Pestka J J: Effects of vomitoxin ingestion on murine models for systemic lupus erythematosus. Food Chem Toxicol 1999; 37: 533-543

207 Pinton P, Accensi F, Beauchamp E, Cossalter A-M, Callu P, Grosjean F, and Oswald I P: Ingestion of deoxynivalenol (DON) contaminated feed alters the pig vaccinal immune responses. Toxicol Lett 2008; 177: 215-222

208 Drochner W, Schollenberger M, Piepho H-P, Götz S, Lauber U, Tafaj M, Klobasa F, Weiler U, Claus R and Steffl M: Serum IgA-promoting effects induced by feed loads containing isolated deoxynivalenol (DON) in growing piglets. J Toxicol EnvironHealth 2004; A 67: 1051-1067

209 Bergsjø B, Langseth W, Nafstad I, Jansen J H and Larsen H J S: The effects of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on the clinical condition, blood parameters, performance and carcass composition of growing pigs. Vet Res Commun 1993; 17: 283-294

210 Kinser S, Jia Q, Li M, Laughter A, Cornwell P D, Corton J C and Pestka J J: Gene expression profiling in spleens of deoxynivalenol-exposed mice: immediate early genes as primary targets. J Toxicol Environ Health A 2004; 67: 1423-1441

211 Ouyang Y L, Azcona-Olivera J I, Murtha J and Pestka J J; Vomitoxin-mediated IL-2, IL-4, and IL-5 superinduction in murine CD4 positive T cells stimulated with phorbol ester calcium ionophore: Relation to kinetics of proliferation. ToxicolAppl Pharmacol 1996; 138: 324-334

212 Li S, Ouyang Y, Yang G-H and Pestka J J: Modulation of transcription factor Ap-1 activity in murine El-4 thymoma cells by vomitoxin (Deoxynivalenol). Toxicol Appl Pharmacol 2000; 163: 17-25

213 Li S, Ouyang Y L, Dong W, and Pestka J J and Dong W M: Superinduction of IL-2 gene expression by vomitoxin (deoxynivalenol) involves increased mRNA stability. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 147: 331-342

214 Gray J S and Pestka J J: Transcriptional regulation of deoxynivalenol-induced IL-8 expression in human monocytes. Toxicol Sci 2007; 99: 502-511

215 Zhou H-R, Yan D and Pestka J J: Differential cytokine mRNA expression in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): dose response and time course. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 144: 294-305

216 Zhou H-R, Yan D and Pestka J J: Induction of cytokine gene expression in mice after repeated and subchronic oral exposure to vomitoxin (Deoxynivalenol): differential toxin-induced hyporesponsiveness and recovery. ToxicolAppl Pharmacol 1998; 151: 347-358

217 Moon Y and Pestka J J: Cyclooxygenase-2 mediates interleukin-6 upregulation by vomitoxin (deoxynivalenol) *in vitro* and *in vivo*. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 187: 80-88

218 Kinser S, Li M, Jia Q and Pestka J J: Truncated deoxynivalenol-induced splenic immediate early gene response in mice consuming (n-3) polyunsaturated fatty acids. J Nutr Biochem 2005; 16: 88-95

219 Amuzie C J, Shinozuka J and Pestka J J: Induction of suppressors of cytokine signaling by the trichothecene deoxynivalenol in the mouse. Toxicol Sci 2009; 111(2): 277-287

220 Amuzie C J and Pestka J J: Suppression of insulin-like growth factor acid-labile subunit expressiona novel mechanism for deoxynivalenol-induced growth retardation. Toxicol Sci 2010; 113(2): 412-421

221 Pestka J J, Yan D and King L E: Flow cytometric analysisof the effects of *in vitro* exposure to vomitoxin (deoxynivalenol) on apoptosis in murine T, B and IgA^+ cells. Food Chem Toxicol 1994; 32: 1125-1129, 1131-1136

222 Rizzo A F, Atroshi F, Hirvi T and Saloniemi H: The hemolytic activity of deoxynivalenol and T-2 toxin. NatToxins1992; 1: 106-110

223 Johannisson A, Björkhag B, Hansson W, Gadhasson I -L and Thuvander A: Effects of four trichothecene mycotoxins on activation marker expression and cell proliferation of human lymphocytes in culture. Cell Biol Toxicol 1999; 15: 203-215

224 Yang W, Yu M, Fu J, Bao W, Wang D, Hao L, Yao P, Nüssler A K, Yan H and Liu L: Deoxynivalenol induced oxidative stress and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes. Food and Chemical Toxicology 2014; 64: 383-396

225 Parent-Massin D and Thouvenot D: *In vitro* toxicity of trichothecenes on rat haematopoietic progenitors. Food Addit Contam1995; 12: 41-49

226 Lautraite S, Parent-Massin D, Rio B and Hoellinger H: *In vitro* toxicity induced by deoxynivalenol (DON) on human and rat granulomonocytic progenitors. Cell Biol Toxicol 1997; 13: 175-183

227 Parent-Massin D, Fuselier R and Thouvenot D: *In vitro* toxicity of trichothecenes on human haematopoietic progenitors. Food Addit Contam 1994; 11: 441-447

228 Rio B, Lautraite S and Parent-Massin D: *In vitro* toxicity of trichoethecenes on human erythroblastic progenitors. Human Exp Toxicol 1997; 16: 673-679

229 Kasuga F, Hara-Kudo Y, Saito N, Kumagai S and Sugita-Konishi Y: *In vitro* effect of deoxynivalenol on the differentiation of human colonic cell lines Caco-2 and T84. Mycopathologia 1998; 142: 161-167

230 Pinton P, Nougayréde J-P, Rio J-C D, Moreno C, Marin D E, Ferrier L, Bracarense A-P, Kolf-Clauw M and Oswald I P: The food contaminant deoxynivalenol, decreases intestinal barrier permeability and reduces claudin expression. Toxicol Appl Pharmacol 2009; 237: 41-48

231 Kolf-Clauw M, Castellote J, Joly B, Bourges-Abella N, Raymond-Letron I, Pinton P and Oswald I P: Development of a pig jejunal explant culture for studyingthe gastrointestinal toxicity of the mycotoxin deoxynivalenol: histopathological analysis. Toxicol In Vitro 2009; 23(8): 1580-1584

232 Wu W, Zhou H-R, Bursian S J, Pan X, Link J E, Berthiller F, Adam G, Krantis A, Dust T and Pestka J J: Comparison of anorectic and emetic potencies of deoxynivalenol (vomitoxin) to the plant metabolite deoxynivalenol-3-glucoside and synthetic deoxynivalenol derivatives EN139528 and EN139544. Toxicological Sciences 2014; 167-181

233 Wu W, Zhou H-R and Pestika J J: Potential roles for calcium-sensing receptor (CaSR) and transient receptor potential ankyrin-1 (TRPA1) in murine anorectic reseponse to deoxynivalenol (vomitoxin). Arch Toxicol 2017; 91: 495-507

234 Sugiyama K, Muroi M, Tanamoto K, Nishijima M and Sugita-Konishi Y: Deoxynivalenol and nivalenol inhibit lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by mouse macrophage cells. Toxicology Letters 2009; 192(2): 150-154

235 Zhou H-R, Harkema J R, Hotchkiss J A, Yan D, Roth R A and Pestka J J: Lipopolysaccharide and the Trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) synergistically induce apoptosis in murine lymphoid organs. Toxicological sciences 2000; 53: 253-263

236 Islam Z, King L E, Fraker P J and Pestka J J: Differential induction of glucocorticoide-dependent apoptosis in murine lymphoid subpopulations *in vivo* following coexposure to lipopolysaccharide and vomitoxin (deoxynivalenol). Toxycology and Applied Pharmacology 2003; 187: 69-79

237 Zhou H-R, Harkema J R, Yan D and Pestka J J: Amplified proinflammatory cytokine expression and toxicity in mice coexposed to lipopolysaccharide and the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol). Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A 1999; 56: 115-136

238 Islam Z, Moon Y S, Zhou H-R, King L E, Fraker P J and Pestka J J: Endotoxin potentiation of trichothecene-Induced lymphocyte apoptosis is mediated by up-regulation of glucocorticoids. Toxicology and Applied Pharmacology 2002; 180: 43-55

239 Shi Y and Pestka J J: Mechanisms for suppression of interleukin-6 expression in peritoneal macrophages from docosahexaenoic acid-fed mice. J Nutr Biochem 2009; 20: 358-368

240 Zhou H-R, Lau A S and Pestka J J: Role of double-stranded RNA-activated protein kinase R (PKR) in deoxynivalenol-induced ribotoxic stress response. Toxicol Sci 2003; 74: 335-344

241 Atkinson H A C and Miller K: Inhibitory effect of deoxynivalenol, 3-acetyldeoxynivalenol and zearalenone on induction of rat and human lymphocyte proliferation. Toxicol Lett 1984; 23(2): 215-221

242 Pinton P, Tsybulskyy D, Lucioli J, Laffitte J, Callu P, Lyazhri F, Grosjean F, Bracarense A P, Kolf-Clauw M and Oswald I P: Toxicity of deoxynivalenol and its acetylated derivatives on the intestine: differential effects on morphology, barrier Function, tight junction proteins, and mitogen-Activated protein kinases. Toxicological sciences 2012; 130(1): 180-190

243 Alassane-Kpembi I, Puel O and Oswald I P: Toxicological interactions between the mycotoxins deoxynivalenol, nivalenol and their acetylated derivatives in intestinal epithelial cells Arch Toxicol 2015; 89: 1337-1346

244 Pierron A, Mimoun S, Murate L S, Loiseau N, Lippi Y, Bracarense A-P F L, Liaubet L, Schatzmay G, Berthiller F, Moll W-D and Oswald I P: Intestinal toxicity of the masked mycotoxin deoxynavalenol-3-β-D-glucoside. Arch Toxicol 2016; 90: 2037-2046

245 Walle J V D, Sergent T, Piront N, Toussaint O, Schneider Y-J and Larondelle Y: Deoxynivalenol affects *in vitro* intestinal epithelial cell barrier integrity through in hibition of protein synthesis. Toxicology and Applied Pharmacology 2010; 245: 291-298

246 Alassane-Kpembi I, Kolf-Clauw M, Gauthier T, Abrami R, Abiola F A, Oswald I P and Puel O: New insights into mycotoxin mixtures: The toxicity of low doses of Type B trichothecenes on intestinal epithelial cells is synergistic. Toxicology and Applied Pharmacology 2013; 272: 191-198

247 Yang Y, Yu S, Tan Y, Liu N and Wu A: Individual and combined cytotoxic effects of co-occurring deoxynivalenol family mycotoxins on human gastric epithelial cells. Toxins 2017; 9: 96-105

248 Pierron A, Mimoun S, Murate L S, Loiseau N, Lippi Y, Bracarense A-P F L, Schatzmayr G, He J W, Zhou T, Moll W-D and Oswald I P: Microbial biotransformation of DON: molecular basis for reduced toxicity. Scientific Reports 2016; DOI: 10.1038/srep29105

249 Wu W, Flannery B M, Sugita-Konishi Y, Watanabe M, Zhang H and Pestka J J: Coparison of murine anorectic responses to the 8-ketotrichothecenes 3-acetyldeoxynivalenol, 15-acetyldeoxinivalenol, fusarenon X and nivalenol. Food and Chemical Toxicology 2012; 50: 2056-2061

250 Ryu J-C, Ohtsubo K, Izumiyama N, Nakamura K, Tanaka T, Yamamura H and Ueno Y: The acute and chronic toxicities of nivalenol in mice. Fundam Appl Toxicol 1988; 11: 38-47

251 川崎　靖，内田雄幸，関田清司，松本清司，落合敏秋，臼井章夫，中路幸男，降矢　強，黒川雄二，戸部満寿夫:　F344 ラットによる Nivaleno1 の単回及び反復経口投与毒性試験。食品衛生学雑誌 1990; 31: 144-154

252 Ueno Y: Developments in Food Science. IV Trichothecenes. In UenoY(ed.), Chemical, Biological and Toxicological Aspects, Amsterdam, Elsevier, General toxicology 1983; 135-146

253 Ueno Y, Ueno I, Iitoi Y, Tsunoda H, Enomoto M and Ohtsubo K: Toxicological approaches to the metabolites of *Fusaria*. III. Acute toxicity of fusarenon-X. Jpn JpnJ exp Med 1971; 41(6): 521-539

254 Ryu J-C, Ohtsubo K, Izumiyarna N, Mori M, Tanaka T and Ueno Y: Effects of nivalenol on the bone marrow in mice. J Toxicol Sci 1987; 12: 11-21

255 Yamamura H, Kobayashi T, Ryu J-C and Ueno Y: Subchronic feeding studies with nivalenol in C57BL/6 mice. Food Chem Toxicol 1989; 27: 585-590

256 Yabe T, Hashimota H, Sekijima M, Degawa M, Hashimoto Y, Tashiro F and Ueno Y: Effects of nivalenol on hepatic drug-metabolizing activirty in rats. Food Chem Toxicol 1993; 31: 573-577, 579-581

257 Kubosaki A, Aihara M, Park B J, Sugiura Y, Shibutani M, Hirose M, Suzuki Y, Takatori K and Sugita-Konishi Y: Immunotoxicity of nivalenol after subchronic dietary exposure to rats. Food Chem Toxicol 2008; 46: 253-258

258 Takahashi M, Shibutani M, Sugita-Konishi Y, Aihara M, Inoue K, Woo G-H, Fujimoto H and Hirose M: A 90-day subchronic toxicity study of nivalenol, a trichothecene mycotoxin, in F344 rats. Food Chem Toxicol 2008; 46:125-135

259 Hedman R, Thuvander A, Gadhasson I, Reverter M and Pettersson H: Influence of dietary nivalenol exposure on gross pathology and selected immunological parameters in young pigs. Nat Toxins 1997; 5: 238-246

260 Hedman R, Pettersson H, Engström B, Elwinger K and Fossum O: Effects of feeding nivalenol-contaminated diets to male broiler chickens. Poult Sci 1995; 74: 620-625

261 Ohtsubo K, Ryu J-C, Nakamura K, Izumiyama N, Tanaka T, Yamamura H, Kobayashi T and Ueno Y: Chronic toxicity of nivalenol in female mice: a 2-year feeding study with Fusarium nivaleFn 2B-moulded rice. Food Chem Toxicol 1989; 27: 591-598

262 Ueno Y, Kobayashi T, Yamamura H, Kato T, Tashiro F, Nakamura K and Ohtsubo K: Effect of long-term feeding of nivalenol on aflatoxin-B_1-initiated hepatocarcinogenesis in mice. InO'Neill IK, Chen JandBartsch H(ed).Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins (IARC Scientific Publications No. 105), Lyon, IARC1991; 105: 420-423

263 Ueno Y, Yabe T, Hashimoto H, Sekijima M, Masuda T, Kim D J, Hasegawa R and Ito N: Enhancement of GST-P-positive liver cell foci development by nivalenol, a trichothecene mycotoxin. Carcinogenesis 1992; 13: 787-791

264 Saito M, Enomoto M and Tatsuno T: Radiomimetic biological properties of the new scirpene metabolites of Fusarium nivale. Gann 1969; 60: 599-603

265 伊藤美武, 上野芳夫, 田中敏嗣, 仲村賢一, 大坪浩一郎: ニバレノールのマウス胎仔毒性。マイコトキシン 1988; 27: 33-36

266 Thust R, Kneist S and Hühne V: Genotoxicity of Fusarium mycotoxins (nivalenol, fusarenon-X, T-2 toxin, and zearalenone) in Chinese hamster V79-E cells *in vitro*. Arch Geschwulstforsch 1983; 53: 9-15

267 Tsuda S, Kosaka Y, Murakami M, Matsuo H, Matsusaka N, Taniguchi K and Sasaki Y F: Detection of nivalenol genotoxicity in cultured cells and multiple mouse organs by the alkaline single-cell gel electrophoresis assay. Mut Res 1998; 415: 191-200

268 林　真：トランスジェニックマウスを用いた突然変異の解析手法の応用。平成１３年度厚生労働省がん研究(指定研究), 動物による発がん性評価のための新手法の確立とその意義に関する研究(主任研究者：黒川雄二)分担研究報告書, 厚生労働省 2002; 557-563

269 Hinoshita F, Suzuki Y, Yokoyama K, Hara S, Yamada A, Ogura Y, Hashimoto H, Tomura S, Marumo F and Ueno Y: Experimental IgA nephropathy induced by a low-dose environmental mycotoxin, nivalenol. Nephron 1997; 75: 469-478

270 Poapolathep A, NagataT, Suzuki H, Kumagai S and Doi K: Development of early apopotosis and changes in lymphocyte subsets in lymphoid organs of mice orally inoculated with nivalenol. Exp Mol Pathol 2003; 75: 74-79

271 Choi C-Y, Nakajima-Adachi H, Kaminogowa S and Sugita-Konishi Y: Nivalenol inhibits total and antigen-specific IgE production in mice. Toxicol Appl Pharmacol 2000; 165: 94-98

272 日ノ下文彦，小椋陽介，原　茂子，山田　明，丸茂文昭，上野芳夫，廣井隆親，清野　宏: Nivalenol(NIV)によって惹起される IgA 腎症モデルにおける gut-associated lymphoid tissue(GALT)の関与について。消化器と免疫 1996; 33: 30-33

273 Luongo D, Severino L, Bergamo P, D'Arienzo R and Rossi M: Trichothecenes NIV and DON modulate the maturation of murine dendritic cells. Toxicon 2010; 55(1): 73-80

274 Poapolathep A, Ohtsuka R, Kiatipattanasakul W, Ishigami N, Nakayama H and Doi K: Nivalenol--induced apoptosis in thymus, spleen and Peyer's patches of mice. Exp Toxicol Pathol 2002; 53: 441-446

275 Forsell J H and Pestka J J: Relation of 8-ketotrichothecene and zearalenone analog structure to inhibition of mitogen-induced human lymphocyte blastogenesis. Appl Environ Microbiol 1985; 50: 1304-1307

276 Thuvander A, Wikman C and Gadhasson I: *In vitro* exposure of human lymphocytes to trichothecenes: individual variation in sensitivity and effects of combined exposure on lymphocyte function. Food Chem Toxicol 1999; 37: 639-648

277 Luongo D, Luna R D, Russo R and Severino L: Effects of four *Fusarium* toxins (fumonisin B (1), alpha-zearalenol, nivalenol and deoxynivalenol) on porcine whole-blood cellular proliferation. Toxicon 2008; 52: 156-162

278 Madhyastha M S, Marquardt R R and Abramson D: Structure-activity relationships and interactions among trichothecene mycotoxinsas assessed by yeast bioassay. Toxicon 1994; 32: 1147-1152

279 Creppy E E: Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. Toxicol Lett 2002; 127: 19-28

280 Luo X: Food poisoning caused by *Fusarium* toxins. In Proceedings of the Second Asian Conference on Food Safety, ILSI, Thailand, 1994; 129–136

281 Luo Y, Yoshizawa T and Katayama T: Comparative study on the natural occurrence of *Fusarium* mycotoxins (trichothecenes and zearalenone) in corn and wheat from high-and low-risk areas for human esophageal cancer in China. Appl Environ Microbiol 1990; 56: 3723-3726

282 Gao H-P and Yoshizawa T: Further study on *fusarium* mycotoxins in corn and wheat from a high-risk area for human esophageal cancer in China. Mycotoxins 1997; 45: 51-55

283 Wang D -S, Liang Y -X, Iijima K, Sugiura Y, Tanaka T, Chen G, Yu S -Z and Ueno Y: Co-contamination of mycotoxins in corn harvested in Haimen, a high risk area of primary liver cancer in China. Mycotoxins 1995; 41: 67-70

284 Luo Y, Yoshizawa T, Yang J-S, Zhang S-Y and Zhang B-J: A survey of *Fusarium* mycotoxins (trichothecenes, zearalenone and fusarochromanone) in corn and wheat samples from Shaanxi and Shanxi Provinces, China. Mycotoxin Res 1992; 8: 85-91

285 Bhat R V, Beedu S R, Ramakrishna Y and Munshi K L: Outbreak of trichothecene mycotoxicosis associated with consumption of mould-damaged wheat production in Kashmir Valley, India. Lancet 1989; 1: 35-37

286 Bhat R V, Ramakrishna Y and Beedu S R: Outbreak of mycotoxicosis in Kashmir Valley, India. Nutr News Natl Inst Nutr 1989; 10: 14-20

287 芳澤宅實：わが国における玄米中のデオキシニバレノール及びニバレノール汚染の実態。平成 14 年度厚生労働科学特別研究(主任研究者：熊谷進)小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究分担研究報告書，厚生労働省 2003; 49-63

288 農林水産省：麦の需要に関する見通し　平成 22 年度（2010 年）

289 農林水産省：麦の需要に関する見通し　平成 27 年度（2015 年）

290 農林水産省：麦の需要に関する見通し　平成 30 年度（2018 年）

291 厚生労働省：厚生労働省によるデオキシニバレノール、３－アセチルデオキシニバレノール、１５－アセチルデオキシニバレノール、デオキシニバレノール－３－グルコシドの汚染実態調査結果における個別データ

292 熊谷　進：平成 14 年度厚生労働科学特別研究　小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究

293 Sugita-Konishi Y, Park B J, Kobayashi-Hattori K, Tanaka T, Chonan T, Yoshikawa K and Kumagai S: Effect of cooking process on the deoxynivalenol content and its subsequent cytotoxicity in wheatproducts. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 2006; 70(7): 1764-1768

294 Sugiyama K, Tnanaka H, Kamata Y, Tanaka T and Sugita-Konishi Y: A reduced rate deoxynivalenol and nivalenol during bread production from wheat flour in Japan. Mycotoxins 2009; 59(1): 1-6

295 Vidal A, Ambrosio A, Sanchis V, Ramos A J, Marín S: Enzyme bread improvers affect the stability of deoxynivalenol and deoxynivalenol-3-glucoside during breadmaking. Food Chemistry 2016; 208: 288-296

296 Scott P M, Kanhere S R, Dexter J E, Brennan P W and Trenholm H L: Distribution of the trichothecene mycotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) during the milling of naturally contaminated hard red spring wheat and its fate in baked products. Food Addit Contam 1984; 1(4): 313-323

297 Boyacio^{v}glu D, Hettiarachchy N S and D'Appolonia B L: Additives affect deoxynivalenol (vomitoxin) flour during breadbaking.Journal of Food Science 1993; 58 (2): 416-418

298 Scott P M, Kanhere S R, Lau P -Y, Dexter J E and Greenhalgh R: Effects of experimental flour milling and breadmaking on retention of deoxynivalenol (vomitoxin) in hard red spring wheat. Cereal Chem 1983; 60: 421-424

299 El-Banna A A, Lau P -Y and Scott P M: Fate of mycotoxins during processing offoodstuffs. II. Deoxynivalenol. (vomitoxin) during making of Egyptian bread. JFood Prot 1983; 46: 484-486

300 Seitz L M and Bechtel D B: Chemical, physical, and microscopal studies of scab-infected hard red winter wheat. J Agric Food Chem1985; 33: 373-377

301 Generotti S, Cirlini M, Malachova A, Sulyok M, Berthiller F, Dall'Asta C and Suman M: Deoxynivalenol and deoxynivalenol-3-glucoside mitigation through bakery production strategies: effective experimental design within industrial rusk-making technology. Toxins 2015; 7: 2773-2790
302 Young J C, Fulcher R G, Hayhoe J H, Scott P M and Dexter J E: Effect of milling and baking on deoxynivalenol (vomitoxin) content of eastern Canadian wheats. J Agric Food Chem 1984; 32: 659-664
303 Samar M M, Neira M S, Resnik S L and Pacin A: Effect of fermentation on naturally occurring deoxynivalenol (DON) in Argentinean bread processing technology. Food Addit Contam 2001; 18(11): 1004-1010
304 Vidal A, Sanchis V, Ramos A J and Marín S: Thermal stability and kinetics of degradation of deoxynivalenol, deoxynivalenol conjugates and ochratoxin A during baking of wheat bakery products. Food Chemistry 2015; 178: 276-286
305 Vidal A, Sanchis V, Ramos A J and Marín S: Effect of xylanase and α-amylase on DON and its conjugates during the breadmaking process. Food Research International 2017; 101: 139-147
306 Visconti A, Haidukowski E M, Pascal M and Silvestri M: Reduction of deoxynivalenol during durum wheat processing and spaghetti cooking. Toxicology Letters 2004; 153: 181-189
307 Kushiro M: Effects of Milling and Cooking Processes on the Deoxynivalenol Content in Wheat. Int J Mol Sci 2008; 9: 2127-2145
308 厚生労働省：食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務　平成 22 年度（2010 年）
309 Yoshinari T, Sakuda S, Furihata K, Furusawa H, Ohnishi T, Sugita-Konishi Y, Ishizaki N and Terajima J: Structural determination of a nivalenol glucoside and development of an analytical method for the simultaneous determination of nivalenol and deoxynivalenol, and their glucosides, in wheat. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2014; 62: 1174-1180
310 農林水産省：食品安全移管するリスクプロファイルシート（検討会用）（ニバレノール）2009 年　抜粋
311 農林水産省：食品安全移管するリスクプロファイルシート（検討会用）（デオキシニバレノール）　2009 年　抜粋
312 熊谷進：我が国における牛乳中アフラトキシン M1 汚染と麦類中デオキシニバレノール汚染の実態について。平成１３年度厚生科学特別研究食品中のかび毒のリスクアセスメントに関する調査研究(主任研究者：熊谷進)分担研究報告書，厚生労働省 2002; 1-10
313 小西良子：食品を汚染するカビ毒の現状と対応。生活衛生 2010; 54, 4: 285-297
314 佐藤敏彦：日本人の小麦摂取によるニバレノール曝露量の推定，平成１９年度厚生労働科学研究カビ毒を含む食品の安全性に関する研究(主任研究者：小西良子)分担研究報告書，厚生労働省 2008; 83-94
315 Yumbe-Guevara B E, Imoto T and Yoshizawa T: Effects of heating procedures on deoxynivalenol, nivalenol and zearalenone levels in naturally contaminated barley and wheat. Food Addit Contam 2003; 20(12): 1132-1140

316 Basilico M Z, Sartore A L and Basilico J C: Detoxification of corn contaminated with deoxynivalenol (vomitoxin) using sodium bisulfite. Effect on Wistar rats. Inf Technol 1997; 8: 57-63

317 Harvey R B, Edrington T S, Kubena L F, Elissalde M H, Casper H H, Rottinghaus G E and Turk J R: Effects of dietary fumonisin B1-containing culture material, deoxynivalenol-contaminated wheat, or their combination on growing barrows. Am J Vet Res 1996; 57: 1790-1794

318 Rotter B A, Thompson B K, Lessard M, Trenholm H L and Tryphonas H: Influence of low-level exposure to *fusarium* mycotoxins on selected immunological and hematological parameters in young swine. Fundam Appl Toxicol 1994; 23: 117-124

319 Friend D W, Thompson B K, Trenholm H L, Boermans H J, Hartin K E and Panich P L: Toxicity of T-2 toxin and its interaction with deoxynivalenol when fed to young pigs. Can J Anim Sci 1992; 72: 703-711

320 Rotter B A, Thompson B K and Lessard M: Effects of deoxynivalenol-contaminated diet on performance and blood parameters in growing swine. CanJ Anim Sci 1995; 75: 297-302

321 Bergsjø B, Matre T and Nafstad I: Effects of diets with graded levels of deoxynivalenol on performance in growing pigs. Zentralbl Veterinarmed A 1992; 39: 752-758

322 Bimczok D, Döll S, Rau H, Goyarts T, Wundrack N, Naumann M, Dänicke S and Rothkötter H J: The *Fusarium* toxin deoxynivalenol disrupts phenotype and function of monocyte-derived dendritic cells *in vivo* and *in vitro*. Immunobiology 2007; 212,8: 655-666

323 Johnson P J, Casteel S W and Messer N T: Effect of feeding deoxynivalenol (vomitoxin)-contaminated barley to horses. J Vet Diagn Invest 1997; 9: 219-221

324 Ingalls J R: Influence of deoxynivalenol on feed consumption by dairy cows. Anim Feed Sci Technol 1996; 60: 297-300

325 Anderson V L, Boland E W and Casper H H: Effects of vomitoxin (DON) from scab infested barley on performance of feedlot and breeding beef cattle. J Anim Sci 1996; 74: 208

326 Harvey R B, Kubena L F, Corrier D E, Witzel D A, Phillips T D and Heidelbaugh N D: Effects of deoxynivalenol in a wheat ration fed to growing lambs. Am J Vet Res 1986; 47: 1630-1632

327 Harvey R B, Kubena L F, Rottinghaus G E, Turk J R, Casper H H and Buckley S A: Moniliformin from *Fusarium fujikuroi* culture material and deoxynivalenol from naturally contaminated wheat incorporated into diets of broiler chicks. Avian Dis 1997; 41: 957-963

328 Kubena L F, Huff W E, Harvey R B, Phillips T D and Rottinghaus G E: Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler chicks. Poultry Sci 1989; 68: 622-626

329 Kubena L F, Edrington T S, Harvey R B, Buckley S A, Phillips T D, Rottinghaus G E and Casper H H: Individual and combined effects of fumonisin B1 present in *Fusarium* moniliforme culture material and T-2 toxin or deoxynivalenol in broiler chicks. Poultry Sci 1997; 76: 1239-1247

330 Bergsjø B and Kaldhusdal M: No association found between the ascites syndrome in broilers and feeding of oats contaminated with deoxynivalenol up to thirty-five days of age. Poultry Sci 1994;73: 1758-1762

331 Leitgeb R, Lew H, Wetscherek W, Böhm J and Quinz A: Influence of fusariotoxins on growing and slaughtering perfomance of broilers. Bodenkultur 1999; 50: 57-66

332 Boston S, Wobeser G and Gillespie M: Consumption of deoxynivalenol-contaminated wheat by mallard ducks under experimental conditions. J Wildl Dis 1996; 32: 17-22

1

2