資　料　３

内閣府食品安全委員会
平成 21 年度食品安全確保総合調査

# デオキシニバレノール･ニバレノール及び
# オクラトキシンAに係る食品健康影響評価に関する
# 調査報告書

## ～オクラトキシンA報告書部分　抜粋～

平成 22 年 3 月

財団法人　日本食品分析センター

# 目　　次


ページ

1　調査目的　1

2　調査方法　1
2.1　検討会の設置　1
2.2　デオキシニバレノール･ニバレノールに関する情報の整理　1
2.3　オクラトキシン A　1

3　調査結果の概要　2
3.1　デオキシニバレノール･ニバレノールに関する情報の整理　2
3.2　オクラトキシン A　3

4　調査結果
・第 1 部
デオキシニバレノール･ニバレノールの知見のまとめ(計 73 ページ)
・第 2 部
オクラトキシン A の知見のまとめ(計 101 ページ)

5　資料
・資料 1
デオキシニバレノール及びニバレノールにおける毒性に関する知見
(計 25 ページ)
・資料 2
[EFSA 評価書全訳]オクラトキシン A についての EC 委員会からの要請に対する「フードチェーン中の汚染物質に関する科学専門委員会(CONTAM パネル)」の意見書(翻訳文;計 40 ページ)
・資料 3
オクラトキシン A に関する文献リスト(計 29 ページ)

# デオキシニバレノール･ニバレノール及びオクラトキシン A に係る食品健康影響評価に関する調査

## 1　調査目的

デオキシニバレノール･ニバレノール及びオクラトキシン A に関する食品健康影響評価(以下「リスク評価」という。)に資するため、これまでに収集及び翻訳が行われた国際機関･諸外国のリスク評価書並びに文献等の情報の分析及び整理を行った。また、新規に明らかにされた国際機関･諸外国のリスク評価書、評価書引用文献及び最新の知見に関する文献等を収集、翻訳、分析、整理した。これらの分析及び整理等を行った文献等について、デオキシニバレノール･ニバレノールに関しては既存データベースの更新をするとともに、オクラトキシン A については新規にデータベースを作成した。

## 2　調査方法

### 2.1　検討会の設置

本調査の実施にあたり、下記の有識者による検討会を設置した。

| | |
|---|---|
| 石黒 瑛一 | 社団法人 日本科学飼料協会 |
| 宇田川 俊一 | 財団法人 日本食品分析センター顧問 |
| 小西 良子 | 国立医薬品衛生研究所 衛生微生物部部長 |
| 渋谷 淳 | 東京農工大学大学院准教授 |
| 芳澤 宅實(座長) | 愛媛大学監事 |

(五十音順、敬称略)

検討会を、平成 21 年 7 月 24 日、9 月 17 日、平成 22 年 3 月 9 日に開催し調査内容についての助言を頂いた。

### 2.2　デオキシニバレノール･ニバレノールに関する情報の整理

既に収集された知見について分析及び整理を行い、化合物についての一般情報、産生生物及び産生条件、各国の規制、生体内運命(吸収、分布、代謝、排泄)、実験動物に対する毒性、ヒトへの影響、国際機関等の評価、その他について項目ごとに整理した。

本調査期間で新たに追加収集した文献については、要旨を翻訳しデータベースを更新した。

### 2.3　オクラトキシン A

1) 文献の収集及び翻訳

IARC 評価書、JECFA 評価書に引用された文献、及び 2007 年以降に出版された文献のうち有用と思われる文献を収集し、要旨を翻訳した。

2) 国際機関評価書の翻訳

既に翻訳されていた JECFA 評価書および IARC 評価書以外の国際機関の評価書を検索した。その結果、欧州食品安全機関(EFSA)が 2006 年に公表した意見書が有用と考えられたため、これを全文翻訳した。

3) 文献等情報の分析及び整理

2)の翻訳文を中心に、情報を、化合物についての一般情報、産生生物及び産生条件、各国の規制、生体内運命(吸収、分布、代謝、排泄)、実験動物に対する毒性、ヒトへの影響、国際機関等の評価、その他について項目ごとに整理し、まとめた報告書を作成した。

4) 文献データベースの作成

収集文献を整理し、エクセルファイルに基づくデータベースを作成した。

## 3 調査結果の概要

### 3.1 デオキシニバレノール･ニバレノールに関する情報の整理

化合物についての一般情報、産生生物及び産生条件、各国の規制、生体内運命(吸収、分布、代謝、排泄)、実験動物に対する毒性、ヒトへの影響、国際機関等の評価、その他について項目ごとに整理した。なお、これらの内容を段階ごとに区切ってまとめた資料を作成し、その都度検討会を開催して議論のための資料として提出した。検討会の開催日程とその際提出した資料の概要を下記に示した。

- 平成 21 年 7 月 24 日：化合物の一般情報から生体内運命までの資料。
- 平成 21 年 9 月 17 日：実験動物の毒性までの資料。
- 平成 22 年 3 月 9 日：それまでの資料を修正してまとめた資料。

最終的にまとめた報告書を､｢デオキシニバレノール･ニバレノール知見のまとめ｣として添付した。さらに、毒性のデータをまとめたものを資料 1 として添付した。

さらに、本調査期間で新たに 56 文献を追加収集し、要旨を翻訳しデータベースを更新して提出した。

3.2　オクラトキシン A

1) 対象文献の収集及び抄録の作成

国際機関(IARC、JECFA)評価書の引用文献及び商用データベース(PubMed 等)により、表 I に示す 601 文献を収集し、和文抄録を作成した。

表 I　収集文献の内訳

| 文献の内容 | 数 |
|---|---|
| 評価書(JECFA、IARC、EFSA)引用文献 | 387 |
| 上記以外 | 214 |
| カビ毒の発生、特性、予防･低減 | 105 |
| ADME | 65 |
| 急性毒性 | 16 |
| 反復投与毒性 | 78 |
| 発がん | 39 |
| 生殖毒性 | 26 |
| 遺伝毒性 | 60 |
| 免疫毒性･血液毒性 | 23 |
| *in vitro* 試験 | 106 |
| その他(生体試料の分析、酵素) | 39 |
| ヒトへの影響 | 65 |
| 評価、総説 | 13 |

2) 国際機関等の評価書

EFSA 意見書(2006)を全文翻訳したものを、資料 2 に添付した。

3) 情報の分析及び整理

得られた情報を整理し、「オクラトキシン A に関する知見のまとめ」として添付した。

4) 文献データベースの作成

収集文献の原文(PDF ファイル)、要約ファイル(WORD ファイル)とリンクさせたデータベースを作成し、新規の文献追加及び修正が可能なものとした。

文献リストを資料 3 に示した。また、作成したデータベースは CD-R として提出した。

# 第 2 部

# オクラトキシン A の知見のまとめ

# オクラトキシンＡの知見のまとめ

## Ⅰ　現行規制等

### １.国内規制等

現在、我が国においては、オクラトキシンＡ(OTA)についての基準値の設定またはリスク管理等は、食品および動物用飼料ともに対して具体的な措置は行われていない。

### ２.諸外国等の規制またはガイドライン値

コーデックス委員会では、2008年にOTAに対し小麦、大麦、ライ麦について5 μg/kgの最大基準値が設定されている。また、コーデックスでは、実施規範(Code of Practice)として、「穀類のかび毒汚染の防止及び低減に関する実施規範(オクラトキシン A、ゼアラレノン、フモニシン及びトリコテセン類に関する付属書を含む)」(CAC RCP 51-2003)、ならびに「ワインのオクラトキシンＡによる汚染の防止・低減のための実施規範」(CAC63-2007)を定め、低減を呼びかけている。

食品中の基準値と穀類及び穀類製品に対する望ましい基準値を適用している国の数は、徐々に増加している(図-1)。穀類が、OTAの主要なヒト曝露源と考えられおり、多くの国々では、穀類及び穀類製品中のOTAに基準値を設定している(参照文献1)。

EUでは、穀類以外の食品についても基準値(EC規則No.1881-2006)が設定されている(表1.1及び1..2、参照文献2)。

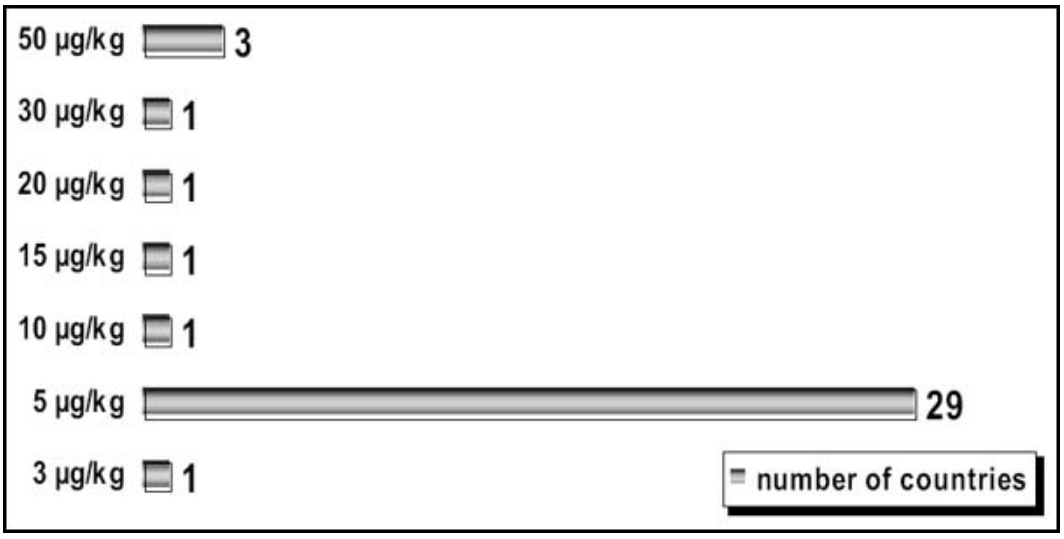



**図１ 各国の穀類及び穀類製品中オクラトキシンＡ基準値(2003)**

**表 1.1　EU の OTA 基準値(参照文献 2 ; EU Regulation No.1881/2006)**

| 食　品 | 最大基準値 (μg/kg) |
|---|---|
| 未加工穀類(コメおよびソバを含む) | 5 |
| 穀類加工品(ベビーフード及び幼小児向け穀類加工食品ならびに乳児向け医療用食品を除く) | 3 |
| 干しブドウ | 10 |
| 焙煎コーヒー豆(水溶性コーヒーを除く) | 5 |
| 水溶性コーヒー(インスタントコーヒー) | 10 |
| ワイン(15%以上のリキュール)、果実ワイン | 2 |
| アロマワイン、ワインベース飲料 | 2 |
| ブドウジュース | 2 |
| ベビーフードおよび幼小児向け穀類加工食品 | 0.50 |
| 乳児向け医療用食品 | 0.50 |

**表 1.2　EU の OTA 基準値(参照文献 3 ; EU Regulation No.105/2010)**

| 食　品 | 最大基準値 (μg/kg) |
|---|---|
| 香辛料 | |
| トウガラシ類<br>(chili, chili powder, cayenne, paprika)<br>コショウ類 | 30<br>(2010 年 7 月 1 日～<br>2012 年 6 月 30 日) |
| ナツメグ<br>ショウガ<br>ターメリック<br>上記香辛料混合物 | 15<br>(2012 年 7 月 1 日～) |
| 甘草 | |
| 甘草根(抽出成分) | 20 |
| 甘草抽出液(飲料及び菓子類用) | 80 |

2010 年 2 月 5 日追加改訂

## II. 評価対象物質の概要

### １．名称、分子式、分子量、構造式（参照文献 4）

OTA は、ジヒドロイソクマリンの基本骨格に、7 位のカルボキシル基を介してフェニルアラニン分子がアミド結合したものである(参照文献 5)。

#### （1）化学名

CAS(No.303-47-9)

和名：L - フェニルアラニン, - N - [(5 - クロロ - 3,4 - ジヒドロ - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1*H* - 2 - ベンゾピラン - 7 - イル) - カルボニル] - ,(*R*) -

英名： L-Phenylalanine,-N-[(5-chloro-3,4-dihydro-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-1*H*-2-benzopyran-7-yl)- carbonyl]-,(*R*)-

IUPAC

和名：*N*-{[(3*R*) - 5- クロロ - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - オキソ - 7 - イソクマリル]カルボニル} - 3 - フェニル - L - アラニン

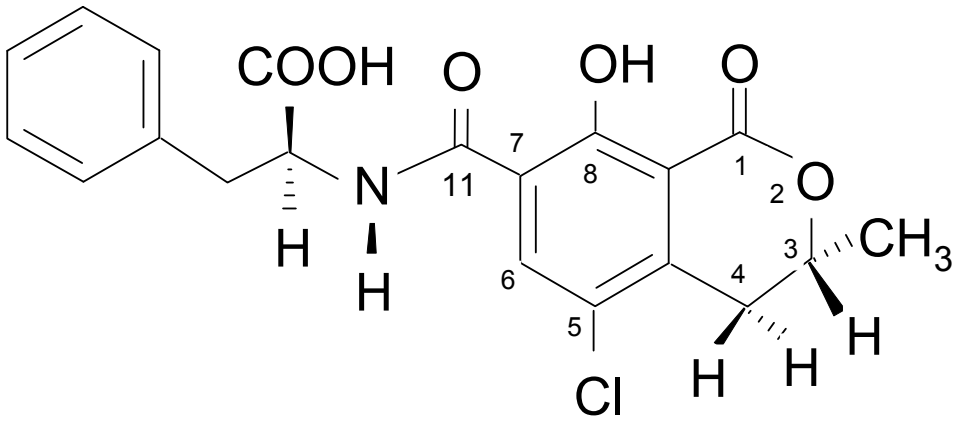
英名：

*N*-{[(3*R*)-5-Chloro-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-7-isochromanyl]carbonyl}-3-phenyl-L-alanine

#### （2）分子式：$C_{20}H_{18}ClNO_6$

#### （3）分子量：403.82

#### （4）構造式



## ２．物理化学的特性（参照文献 4）

(a) 性状：結晶構造、酸性溶液中では緑色蛍光。アルカリ溶液中では青色蛍光。
(b) 融点：169 ℃
(c) 比旋光度：$[\alpha]^{21}_{D}$ －46.8° [c=2.65mmol/L(1.07 g/L)クロロホルム溶液]
(d) 分光学データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトルおよび水素 NMR スペクトルの報告がある。
(e) 溶解性：クロロホルム、エタノール、メタノール、キシレンに可溶。
(f) 安定性：通常の調理条件下で一部分解する。溶液を過剰の次亜塩素酸ナトリウム溶液で処理すると完全に分解する。
(g) 液性：酸性化合物で pKa=7.1 である。

## ３．産生生物

各種の食品における OTA の自然汚染の原因となる主要糸状菌は、表 2 に示した *Aspergillus* 属の *Circumdati* 節 *A.ochraceus*、*A.westerdijkiae*、*A.steynii*、*Flavi* 節の *A.alliaceus*、*Nigri* 節の *A.carbonarius*、*A.niger* 種複合体(特に *A.niger* s.str.、*A.tubingensis*)、*Penicillium* 属の *P.verrucosum*、*P.nordicum* であり、それぞれ生態的な地位、加害する農作物の種類、地理的分布、環境条件(温度、湿度など)によって対応する食品の自然汚染への関与が大きく異なっている。また、これらの *Aspergillus*、*Penicillium* に属する OTA 産生菌の分類についても、それぞれ複雑な経緯を経て現在の種名に至っている。*Aspergillus* 属 *Circumdati* 節については、南アフリカで *A.ochraceus* に OTA 産生能が認められた後、1972 年に米国の Hesseltine ら(参照文献 6,#129)、Ciegler(参照文献 7,#548)によって当時知られていた *A.ochraceus* 菌群(*Circumdati* 節)の 9 種中 7 種、すなわち *A.ochraceus* のほかに *A.melleus*、*A.ostianus*、*A.petrakii*、*A.sclerotiorum*、*A.sulphureus*、*A.alliaceus* に OTA 産生能が報告されている。この中で *A.alliaceus* はその後に *A.flavus* などのアフラトキシン産生菌が所属する *Flavi* 節に移されている。また、*A.melleus*、*A.ostianus*、*A.petrakii* の 3 種は最近の検証で OTA 産生が確認されていない。*A.sclerotiorum*、*A.sulphureus* については、食品での検出頻度がやや低く産生量もわずかであるため、食品中の OTA 汚染濃度への寄与が少ないと考えられている。生コーヒー豆の OTA 汚染に関与する *A.westerdijkiae*、*A.steynii* はかって *A.ochraceus* の中に含まれていたもので、最近になって形態的な特徴のわずかな違いとともに、生育温度の差異によって、*A.ochraceus* と区別されるようになった(参照文献 8,#549)。従って、これまでの多くの OTA 自然汚染に関する報告では、*A.ochraceus* の種名の中に *A.westerdijkiae*、*A.steynii* が含まれている可能性がある。因みに、南アフリカから報告された OTA 産生菌は、再同定された結果 *A.westerdijkiae* と一致したといわれている。わが国では、Natori ら(参照文献 9,#550)によりアズキ、唐辛子粉から分離した *A.ochraceus* から最初に OTA 産生が報告され、次いで宮木ら(参照文献 10,#551)、Yamazaki ら(参照文献 11,#552)が国産米から分離した *A.ochraceus* について OTA 産生を認めている(参照文献 12,#553)。

*Penicillium* 属の OTA 産生菌は、カナダの Walbeek らが 1969 年にハムから分離した *P.virdicatum* の菌株に OTA 産生を発見したのが最初である(参照文献 13,#229)。その後、Ciegler ら(参照文献 14,#548)は、マイコトキシン産生 *P.viridicatum* について多数の菌株を検討し、生育速度、集落の色調などの形質と OTA およびシトリニンの産生、分離源(基質)から 3 群に分け、OTA とシトリニンを産生しない *P.viridicatum* Ⅰ型のほか、OTA とシトリニンの産生を主とし穀類、豆類、種実類を基質とする菌群を *P.viridicatum* Ⅱ型、OTA のみの産生を主としハムやソーセージを基質とする菌群を *P.viridicatum* Ⅲ型とした。

1979 年になり、Pitt は Ciegler らのⅢ型を *P.verrcosum* に移したが、Ⅱ型はそのまま *P.viridicatum* に残した(参照文献 15,#554)。その後、1987 年に Pitt は再度 Ciegler らのⅡ型を検討し、最終的に OTA 産生性 *Penicillium* について生育が遅く、青緑色の集落になる表現型の特徴によれば *P.viridicatum*(Ⅰ型)と明確に識別できることを認め、Ⅱ型についても *P.verrucosum* を正当名とした(参照文献 16,#191)。このような経緯から OTA を産生する *P.viridicatum* は一括して *P.verrucosum* の種名に落着した。ところが、2001 年になり Larsen らは、*P.verrucosum* の OTA 産生菌について二次代謝産物のプロフィールを分析して再検討した結果、Ciegler らのⅡ型に相当する OTA・シトリニン産生菌を *P.verrucosum* のままとし、Ⅲ型に相当する OTA のみを産生する菌を別種の *P.nordicum* へ移した(参照文献 17,#299)。両種は酵母エキス・スクロース寒天培地(YES)の集落裏面の色調の違いによって識別できるという。このような OTA 産生 *Penicillium* の分類をめぐる混乱から、2000 年以前の OTA 産生生物の調査に際しては、*A.ochraceus* の場合と同様に種名に十分留意する必要がある。現在では、生態的な違いを含めて、温帯地域の寒冷地で生産される穀類の OTA 自然汚染原因は *P.verrucosum* の生育によるとみなし、一方 *P.nordicum* は主として食肉加工品やチーズなどの OTA 汚染源とされている。

*Aspergillus* 属 *Nigri* 節の菌種は、いずれも生育が早く、暗黒褐色～黒色の集落を形成し、胞子の発芽や菌糸の成長と OTA 産生における高温と多湿環境の影響、紫外線に対する強い抵抗性など生理学的特性が共通しているため、しばしば実態調査では黒色コウジカビ菌群(black aspergilli)として扱われている。この中で、*A.carbonarius* は以前から明確に同定されていた種であるが、OTA 産生の報告は 1995 年が最初で(参照文献 18,#289)、その後ブドウ、ワイン用ブドウ液、干しブドウなどの乾燥果実、生コーヒー豆における重要な汚染原因菌として認識されるようになった。2000 年以降、ワイン用ブドウ液、ワインの OTA 自然汚染に関連してポルトガル、スペイン、フランス、イタリアを初めとする地中海沿岸諸国、オーストラリア、南米のワイン用ブドウ生産地における実態調査が実施され、分離された *A.carbonarius* 菌株がいずれも強力な OTA 産生能を示したためにわかに注目された(参照文献 19,#555；参照文献 20,#583,参照文献 21,#556；参照文献 22,#557；参照文献 23,#558；参照文献 24,#427)。一方、コーヒー作物では、南米、東南アジア、アフリカの海抜 800 m 以下の熱帯地域で栽培されるロブスタ種に *A.carbonarius* の感染が報告されている(参照文献 25,#559；参照文献 26,#560；参照文献 27,#561；参照文献 28,#562；参照文献 29,#563)。コーヒー果実での *A.carbonarius* 感染の気象条件は、高温と降雨による多湿にあり、同じ熱帯圏のコー

ヒー生産地でも海抜 1,000 m 以上の高地で栽培されるアラビカ種のコーヒーでは、*A.ochraceus*、*A.westerdijkiae*、*A.steynii* などの好乾性菌が OTA 汚染の主原因になっている。しかしながら、ブドウやコーヒー栽培で OTA 産生菌が発生する地域であっても、穀類、トウモロコシ、種実類などの農作物では *A.carbonarius* の検出率が低く、OTA 汚染への関与は低い。

*A.niger* 種複合体(*A.niger* aggregate)は、*A.carbonarius* とともに熱帯圏のブドウ、コーヒーに同時発生することが多いが、*A.carbonarius* よりも多様性があり、温帯にも広く分布し、しかも表 2 に示すように穀類、穀類加工品など多種類の食品および原材料に発生する。*A.niger* 種複合体には、*A.niger*(s.str.)のほか潜在的な OTA 産生菌として *A.awamori*、*A.foetidus*、*A.tubingensis* などが含まれる。これらの種は形態的特徴が非常に類似しているため、これまでの OTA 汚染関連報告では、*A.niger* 種複合体として一括されてきた。種複合体にまとめることは実用上差し支えないとする見解もあり、それについては遺伝子型の特徴からも支持されているが、最近ではワイン用ブドウからの分離株の同定において遺伝的多様性による系統解析が導入され、*A.niger*(s.str.)と *A.tubingensis* とを識別した調査結果が多数報告されている(参照文献 30,#564；参照文献 22,#557；参照文献 31,#565)。

OTA 自然汚染に関して、*A.carbonarius* と *A.niger* 種複合体あるいは *A.tubingensis* のいずれが最も OTA 汚染濃度に寄与しているかを判定することは難しい。地中海沿岸 6 ヵ国のブドウ栽培における black aspergilli の分布とブドウの OTA 汚染との関連性を調査した結果から、次のような点が明らかになっている(参照文献 21,#556；参照文献 24,#427)。

ⅰ) *A.niger* 種複合体は、ブドウ果実の成熟段階の全てにおいて主体となる菌群である。

ⅱ) *A.carbonarius* の発生率は、*A.niger* 種複合体より 2～3 倍低く、成熟期から収穫期にかけて増加する。

ⅲ) *A.carbonarius* の発生率は高温と降雨による湿度の増加といった条件に影響され、地理的分布を調べると、イスラエルからヨーロッパ南部のフランス、スペインに向かって発生が増加し、気象との相関がみられる。

ブドウから分離された *A.carbonarius*、*A.tubingensis*、*A.niger*(s.str.)の OTA 産生を比較するために培養試験を行った結果では、*A.carbonarius* の集団に短期間で大量の OTA を産生する菌株が非常に多く認められ、フィールドでの検出率は *A,niger* 種複合体よりも低いが、*A.carbonarius* をブドウにおける OTA 汚染の指標菌(key fungus)として差し支えない(参照文献 21,#556)。

この他に、*Nigri* 節には *A.aculeatus*、*A.japonicus*、*A.lacticoffeatus*、*A.sclerotioniger* などの OTA 産生菌が知られているが、ブドウや生コーヒー豆中の OTA 汚染への関与についての十分な情報が得られていない。

## 表2　食品におけるオクラトキシンA汚染に関与する主要な *Aspergillus* 属及び *Penicillium* 属かびの種類

| 菌種 | 主な汚染食品 | 地理的分布 | 生育特性 |
|---|---|---|---|
| *Aspergillus* 属 | | | |
| *Circumdati* 節 | | | |
| *A.ochraceus* | 穀類、穀類加工品、トウモロコシ、豆類、種実類、香辛料、オリーブ、ブドウ、乾燥果実、コーヒー豆、乾物類(カツオブシ等)、食肉加工品、 | 温帯～熱帯：日本、世界各地 | 37℃で生育 |
| *A.westerdijkiae* | コメ、コムギ、ソルガム、種実類、香辛料、ブドウ、コーヒー豆 | 米国、ヨーロッパ、南アフリカ、イスラエル、インド、タイ、ベトナム、中国、オーストラリア、ブラジル、ベネズエラ | 37℃で生育しない |
| *A.steynii* | コメ、ダイズ、ブドウ、コーヒー豆 | スペイン、インド、スリランカ、タイ、ベトナム、中国、オーストラリア、パナマ、アルゼンチン | 37℃で生育しない |
| *Flavi* 節 | | | |
| *A.alliaceus*[*1] | コムギ、種実類、イチジク、タマネギ、ニンニク | 米国、メキシコ、英国、イタリア、アルジェリア、中近東、インド、中国、オーストラリア、ペルー | 37℃で生育 |
| *Nigri* 節[*2] | | | |
| *A.niger* 種複合体[*3] | 穀類、穀類加工品、トウモロコシ、豆類，種実類、香辛料、生鮮果実・野菜(ブドウ、トマト、タマネギ、ニンニク等)、乾燥果実、コーヒー豆、カカオ豆、食肉、食肉加工品,チーズ | 温帯～熱帯：日本、世界各地 | 生育適温は35℃ |
| *A.carbonarius* | 穀類、トウモロコシ、種実類、香辛料、カンキツ、ブドウ、イチジク、乾燥果実、コーヒー豆(ロブスタ種)、カカオ豆 | 米国、ヨーロッパ(地中海沿岸)、チュニジア、ガーナ、ナイジェリア、中近東、インド、インドネシア、タイ、ベトナム、日本、オーストラリア、ブラジル、アルゼンチン | 生育適温は30℃ |

(表 2 の続き)

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Penicicillium* 属<br>*Viridicata* 節<br>*P.verrucosum* | 穀類、穀類加工品、トウモロコシ、ジャガイモ、タマネギ、豆類、種実類、チーズ、クリーム、ケーキ | 温帯(特に寒冷地)<br>米国、カナダ、ロシア、ヨーロッパ、日本、フィリピン | 37℃で生育しない、生育適温は 20℃ |
| *P.nordicum* | コムギ、タマネギ、食肉、食肉加工品、魚卵、塩魚、ジャム、チーズ | カナダ、グリーンランド、ヨーロッパ、インドネシア、日本、オーストラリア | 37℃で生育しない |

*1：完全時代は *Petromyses alliaceus*

*2：黒色コウジカビ菌群(black aspergilli)

*3：A.niger 種複合体には、*A.awamori*(*A.citricus*)，*A.foetidus*, *A.niger* s.str.，*A.tubingensis* などが含まれる。

## ４．発見の経緯

OTA は、1960 年代の初めに南アフリカにおいて、病因不明の疾患とカビの関連性を追究するために始められた調査研究が契機となって、穀類などの農産物から分離されたカビの毒性をスクリーニング中に、トウモロコシから分離した *Aspergillus ochraceus* (2004 年に *A.weterdijkiae* と再同定)の培養物がアヒルヒナに毒性を示したことからマイコトキシンとして発見された(参照文献 32,#566)。1965 年、ver Merwe らは培養から OTA を単離し、構造を決定した(参照文献 33,#174)。OTA による農産物の自然汚染は、1969 年に米国の Shotwell らが 1967 年産の市販トウモロコシから報告したのが最初で、283 検体中の 1 検体に 110～150 μg/kg の OTA を検出している(参照文献 34,#567,参照文献 35,#568)。1970 年になり、米国、カナダ、ヨーロッパ諸国からトウモロコシ、コムギ、エンバク、ライムギなどの麦類および豆類から自然汚染の報告が次々とあり、汚染地域が北米からヨーロッパのほぼ全域に及ぶことが明らかになった。穀類の自然汚染事例の中で菌学的検索が行われたコムギ、エンバク、ライムギ、豆類(以上カナダ)、オオムギ(デンマーク)の汚染試料から分離されたカビは、いずれも *Penicillium viridicatum*(1987 年に *P.verrucosum* と再同定)であった(参照文献 36,#569,参照文献 37,#570；参照文献 38,#571)。この間に *A.ochraceus* が起因菌となった事例は、1974 年に米国の Levi らにより報告された生コーヒー豆から初めて OTA 自然汚染が発見された 1 件のみであった(参照文献 39,#572)。

ヨーロッパ諸国で穀類や家畜飼料の OTA 自然汚染が注目された背景には、OTA がデンマークなどの北欧で発生しているブタの腎症やバルカン諸国で発生しているバルカン風土病腎症(BEN)の要因の一つであるとの疑いが強まったことにある(参照文献 40,#573；参照文献 41,#574)。BEN 流行地域のトウモロコシ、麦類、豆類、ジャガイモなどの農産物についての汚染実態から食肉･食肉加工品、飲料、食事内容に至るまで、

非流行地域との比較において徹底的な調査が進められた(参照文献 42,#575；参照文献 43,#576)。

飲料に関しては、Levi らの報告以後に生コーヒー豆の OTA 自然汚染に関心が高まり、ブラジルを初めとする生産菌からヨーロッパ諸国を中心とする消費地の国々まで広範な実態調査が行われた(参照文献 44,#577)。1990 年代には、OTA 汚染穀類を原料として発酵生産されたビールの汚染が注目され、世界各国の製品について OTA の検出が報告された(参照文献 45,#578；参照文献 46,#579)。1996 年に、スイスでワインおよびブドウ果汁の OTA 自然汚染が報告(参照文献 47,#580)される以前は、ブドウ果実とそれから加工される干しブドウ、ブドウ液を原料とするワインについては安全と考えられていた。OTA 発見当初はブドウの汚染に対応するカビが *P.verrucosum* および *A.ochraceus* であると信じられていたが、1988 年に OTA が検出された干しブドウから OTA 産生性 *Aspergillus carbonarius*、*A.niger* が多数分離され、その結果から黒色コウジカビ菌群(black aspergilli)によるブドウ果実の OTA 汚染への関与が疑われた(参照文献 48,#584)。1999～2003 年、フランス、イタリア、スペインなどのヨーロッパ南部地中海地域とアルゼンチン、ブラジルにおいてワイン用ブドウ生産地でのフィールド調査が実施され、ブドウ園で栽培されているブドウ果実の成熟期に黒色コウジカビ菌群が感染し、損傷した果皮から侵入するとプレハーベスト段階での OTA 産生と蓄積が起こることが実証された(参照文献 49,#556,参照文献 50,#585；参照文献 20,#583；参照文献 51,#582)。原因菌の究明と同時に 1996 年以後、EU 諸国、南アフリカ、米国、カナダ、ブラジル、アルゼンチン、ペルー、オーストラリア原産などワイン製品での OTA 汚染が報告された(参照文献 46,#579；参照文献 24,#427)。

現在では、OTA の自然汚染調査は世界中に広まり、穀類･穀類加工品を中心に多品目の食品･飲料が対象となっている。わが国における OTA 自然汚染の報告では、肝癌多発地域の疫学調査に関連して、長崎県福江市から収集した国産米 1 検体から 50 μg/kg の OTA 汚染を検出した 1976 年の速報が最初である(参照文献 52,#584)。しかし、この事例では原因カビは不明であった。次いで、杉本ら(参照文献 53,#585)は、北海道において、長期貯蔵中の変質玄米 2 検体から OTA(230、430 μg/kg)とシトリニンを検出し、これらの産生菌を *P.viridicatum*(*P.verrucosum*)と同定した。1980 年、矢崎らは食肉加工場の低温庫に保管されていた牛肉にカビの発生を認め、*P.verrucosum* を分離するとともに OTA を 360 μg/kg 検出した(参照文献 54,#586)。一方坪内らは市販生コーヒー豆 22 検体を検査して、4 検体から OTA を 9.9～46.0 μg/kg の範囲で、また焙煎コーヒー豆 68 検体について 5 検体から OTA を 3.2～17.0 μg/kg の範囲で、それぞれわが国で初めて検出した(参照文献 55,#587；参照文献 56,#588)。このときに生コーヒー豆から分離された *A.ochraceus* の菌株は、コーヒー豆に含まれているカフェインを分解して発育する特性があり、穀類由来の *A.ochraceus* 菌株が発育阻害を受けるような高濃度のカフェイン添加培地でもよく発育するばかりでなく、カフェイン存在下の条件でより多量の OTA を産生した(参照文献 57,#589)。Ueno(参照文献 58,#590)はヒトへの OTA 曝露調査に関連して、日本人を対象に ELISA 法によって血清中の OTA 濃度を測定した際、原因食品としてコーヒー、ワイン、ビール、ブドウ果汁、しょう油などの飲料や調味料における

OTA 陽性検体の存在を指摘した。

市販流通食品の OTA 汚染調査が 1980 年から東京都で開始され、1980～1982 年に穀類、穀類加工品、豆類、種実類、チーズなど 395 検体について分析した結果、ライムギ粉 21 検体中の 16 検体(76%)から 2.5～20 μg/kg の範囲で OTA を検出した(参照文献 59,#591)。また、同時に分離された *P.viridicatum*(*P.verrucosum*)について培養試験を行い、OTA とシトリニンの産生を検証している。特に注目された知見は、ライムギ粉由来の 3 菌株とも酵母エキス・スクロース培地(YES)を用いた培養条件では OTA の産生が少量であったのに比較してシトリニン産生量が極めて多く、OTA 産生量の 16～28.5 倍に達したのに対し、ライムギを基質として培養すると OTA 産生が著しく増加してシトリニン産生量とほぼ同程度の量になったことである。この差異は、ライムギ成分(タンパク質組成と推定)が OTA 産生に大きな影響を与えたものと解釈され、OTA 汚染の濃度が、基質となる食品の種類によって大きく左右される可能性を明らかにした。東京都では、2005 年に市販流通食品 157 試料の OTA 汚染実態調査を行い、コムギ、ソバ、ドライフルーツ、ココア製品、コーヒー豆、インスタントコーヒーなど 44 検体(検出率 28%)について 4.0 μg/kg 以下の OTA 陽性を報告した(参照文献 60,#592)。厚生労働科学研究事業として 2004 年から始められた食品中のカビ毒の毒性および曝露評価に関する研究は 3 年間の結果がまとめられ(参照文献 61,#593)、2009 年現在も継続されている。その中で、2004～2005 年の市販食品の OTA 汚染実態調査では、穀類加工品、コーヒー豆、干しブドウ、ビール、ワイン、チョコレートなどの市販品 192 検体中の 120 検体(62.5%)に、12.5 μg/kg 以下の OTA が検出された(参照文献 62,#594)。

## III. 安全性に係る知見の概要

公表文献及び FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA；参照文献 5;参照文献 63;参照文献 64)、欧州食品安全局(参照文献 65,#273)、国際がん研究機関(参照文献 4)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。

### １．実験動物等における体内動態

#### （１）吸収、分布、代謝、排泄

##### ① 吸収

OTA の酸性という性質(pKa=7.1)から、多くの生物において、OTA は胃から吸収されると推定されている(参照文献 66,#109；参照文献 67,#199)。しかしながら、胃腸連結ループを用いた研究から小腸が主要な吸収部位であることが判明し、中でも胃に最も近い空腸において最大の吸収があることがわかった。空腸からの OTA 吸収は、OTA の濃度勾配に逆らって起こり、空腸粘膜表面の pH に依存している。吸収された OTA は、その非極性構造により脂質に可溶である(参照文献 68,#156；参照文献 69,#155)。

挿管処置によりマウスに低用量の[$^{3}$H]-OTA を投与した試験において、その著者らは OTA が胃から急速に吸収されると解析したが、OTA が胃から腸へ迅速に移動することから OTA の腸管吸収が主要経路であるとの解釈もできると考えた。これらの著者らはまた、腸の内容物及び血清中に OTA の 2 番目の分布ピークを発見し、このことが OTA の胆汁からの排泄が非常に効率的であるため、腸肝循環の結果である可能性を示した(参照文献 67,#199；参照文献 70,#481)。

ブタ、ラット、ウサギ、トリにおける OTA 全体の吸収割合は、それぞれ 66%、56%、56%及び 40%である(参照文献 71,#112；参照文献 72,#220)。

雄 Wistar ラットに結晶 OTA(純度不明)を、50 ng/g･体重で単回気管内投与したとき、肺からの吸収が非常に効率的で、バイオアベイラビィリィティは 98%と算出された。OTA の生物学的半減期は、127 時間と推定された。OTA を気管内、経口、静脈投与したときの毒性動力学は類似していた(参照文献 73,#72)。

OTA と共に 10:1 のモル比でマウスにフェニルアラニンを強制投与した場合、胃と腸からの OTA の吸収が増加し、胃腸搬送が増加したと考えられた。これにより、最初の 12 時間で、血清および肝臓中の OTA 濃度がそれぞれ 8 倍と 4 倍高くなった(参照文献 67,#199)。

##### ② 分布

経口投与後の血清中濃度比較で推定される OTA のバイオアベイラビィリィティは、魚では非常に低いが、ラットおよびマウスではそれぞれ 44%と 97%であった(参照文献 74,#122)。いったん血液に達すると、OTA は容易に血清アルブミン(参照文献 75,#111)および他の血清内高分子と結合する。赤血球に、OTA が痕跡程度認められた(参照文献 66,#109)。

ブタ、ニワトリおよびラットの血清アルブミンに結合する OTA の相関定数は、

それぞれ $7.1\times10^4$/mol、$5.1\times10^4$/mol、および $4.0\times10^4$/mol であった。血清アルブミンおよび他の血清中の高分子に結合する OTA の割合は、長い期間で組織中へ放出され利用できるようになる OTA の流動的な蓄積量に相当する(参照文献 66,#109；参照文献 76,#135)。アルブミン欠損ラットの試験において、血清アルブミンと結合した OTA の主な作用は、血流から肝臓および腎臓細胞までの OTA の移動を制限することにより、OTA の排出を遅らせることであった(参照文献 77,#154)。

OTA とブタアルブミンとの結合の安定性に関する試験において、酸性薬剤のフェニルブタゾンにより OTA が置換され、多くの OTA が遊離し利用された。雄ラットにおいて、フェニルブタゾン存在下で OTA はより強い毒性を示し、$LD_{50}$ 値が 33 から 21 mg/kg へ有意に減少した(参照文献 75,#111)。

OTA は、ヒトおよびブタ血清において、未同定の血清中高分子(MW=2 万)とより強い親和性があり、結合定数は、それぞれ $2.3\times10^{10}$/mol と $0.59\times10^{10}$/mol であった。この特定の高分子への結合は、血清中 OTA 濃度 10～20 ng/ml で飽和した。有意な量の血清アルブミンが、もっと高濃度の OTA と結合し、血清中の OTA が数 100 µg/ml 以上で飽和した(参照文献 78,#210)。

2 つの同定された血漿タンパク質と結合せずに残った OTA の割合は、0.02%(ヒト、ラット)、0.08%(サル)、0.1%(マウス、ブタ)、22%(魚)であった(参照文献 74,#122)。

OTA が吸収された後の組織及び血清中の OTA および代謝物の残留濃度は、飼育期間、投与量、投与した OTA が自然汚染か純品使用か、投与経路、血清との結合度合、OTA 半減期、屠殺前の OTA 未投与期間などに依存する。これらの要素は、動物の組織における自然残留に関するデータを評価するとき重要である(参照文献 79,#153)。

単回経口投与の OTA の最大血中濃度は、ブタとラットにおいて、10～48 時間以内で認められ(参照文献 80,#482；参照文献 72,#220；参照文献 66,#109；参照文献 71,#112)、反芻動物の子ウシでは 2～4 時間(参照文献 81,#208)、ウサギやトリではさらに早く、それぞれ 1 と 0.33 時間であった(参照文献 71,#112)。また、ラットにおける組織中最大濃度は 48 時間以内に認められた。

血清中 OTA の半減期の生物種間差が大きいことが報告されている(表 3)。生物種による血清半減期の相違は、OTA の吸収の違いに一部関連している(参照文献 71,#112)。生物間差は、血漿中でのピーク値の違い(上記参照)、アルブミンなどの血清中高分子への結合度合の生物種による相違などによっている。

ブタにおいては、血液からの OTA の消失率は、腎臓、肝臓および他の組織より遅かった(参照文献 82,#484)。

**表 3　各種動物種におけるオクラトキシン A の半減期**

| 種 | 半減期(時間) | 参照文献 |
|---|---|---|
| サル | 510 | 参照文献 74,#122 |
| ブタ | 72～120 | 参照文献 71,#112；参照文献 80,#482 |
| 子ウシ | 77 | 参照文献 81,#208 |
| ラット | 55～120 | 参照文献 83,#11；参照文献 84,#483；参照文献 74,#122 |
| ウズラ | 6.7 | 参照文献 74,#122 |
| ニワトリ | 4.1 | 参照文献 71,#112 |

[$^{14}$C]-OTA をマウスに単回静脈投与し(約 200 µg/kg･体重)、全身でのオートラジオグラフィーの結果、OTA は血液中に長時間(4 日間以上)残留することが示された。このことは、この投与量では OTA は主に結合した状態で存在することを示すと解釈された(参照文献 70,#481)。ラットにおける同様の試験で、24 時間後の分布濃度は、肺が最も高く、以下高い順に、副腎髄質、皮膚、肝臓、心筋、腎臓、唾液腺、副腎皮質、筋肉、胃粘膜、骨髄であった(参照文献 85,#2)。ブタ、ラット、ニワトリ、ヤギにおける組織分布は、腎臓＞肝臓＞筋肉＞脂肪の順または、腎臓＞筋肉＞肝臓＞脂肪の順(参照文献 80,#482；参照文献 86,#166)であった。

飼料 1 kg あたり 0.3 および 1 mg の OTA を 341 日間給餌した雌トリには、卵中に何も認められなかった(参照文献 87,#151)。他の試験で、10 mg/kg･体重で投与したニワトリの卵中に OTA が検出された(参照文献 88,#544)日本の産卵ウズラによる[$^{13}$C]-OTA の研究で、卵中に環状に放射能残留が認められ、短期間に OTA が沈積する可能性が示唆された(参照文献 89,#104)。日本産卵ウズラに OTA を、0、1、5、20 mg/kg･体重で単回投与したところ、6 時間後の卵黄内の OTA 濃度は、5 mg/kg･体重投与で 13 µg/kg、20 mg/kg･体重投与で 34 µg/kg であった。OTA は、投与 4 日後の卵黄中になお存在し、平均濃度は全卵中より 10 倍高かった。1 mg/kg･体重投与の卵中に OTA は検出されなかった(参照文献 90,#188)。

授乳期に OTA を 10､50､250 µg/kg･体重の用量で単回経口投与したラットでは、乳中に OTA が排泄された。乳と血中の濃度比は 24 時間目に 0.4、72 時間目に 0.7 であった。72 時間目における母乳中の OTA 濃度と子の血液および腎臓中の OTA 濃度との間には、直線的相関が認められた。子の乳と血中濃度比は、72 時間目に約 1.7 で、乳子は、血液および腎臓中ともに母ラットより高濃度の OTA を含有していた(参照文献 91,#71)。

高用量の[$^{14}$C]-OTA をマウスに静脈投与した後の全身ラジオオートグラフィーで、[$^{14}$C]-OTA は、妊娠 10 日目よりも 8、9 日目に投与したときにより迅速に胎盤を通過し、子宮壁、胎盤、胎子組織に 20 分以内に放射能が認められた。妊娠 17 日目に OTA を投与した場合は、胎子にほんのわずかな放射能が認められた(参照文献 92,#55；参照文献 93,#56)。

妊娠時期の違いによる OTA の胎子吸収の差は、妊娠 9 日目までに完全に形成されると思われる胎盤における違いと推察された。OTA をマウスに妊娠 11 日目、13 日目に 5 mg/kg･体重の用量で腹腔内注射したとき、分布は緩やかで、投与 30～48 時間後に最大値に達した。胎盤中の濃度は、投与 2～6 時間後が高く、以後は他の組織より緩やかに減少した。OTA の血中半減期は、妊娠 11 日目投与で 29 時間、妊娠 13 日目投与で 24 時間であった(参照文献 94,#105)。

1 群 39 匹の雌 Sprague-Dawley ラットに OTA を 50 μg/kg･体重で、交尾 2 週間前、妊娠中に週 5 回投与し、その後授乳期に週 7 回投与した。OTA 処置した母獣から産まれた新生子は出生時に、媒体のみで処理されたコントロール母獣へ交叉哺育された。逆にコントロール母獣から産まれた新生子は OTA 処理をした母畜へ交叉哺育された。OTA 処置は、母ラットの体重に影響せず、子の体重及び発育にも変化はなかった。曝露した子の血液および腎臓中の OTA 濃度は、母ラットより 3～4 倍高かった。子宮内、授乳期または両時期の曝露期間における子の体重、肝臓重量に差はなかった。OTA の乳への移行は、非常に効率的(8 週目に血中濃度の 60%)であった。血中および腎臓中の最高濃度は、子宮内および授乳により曝露した子で認められ、最も有意であったのは乳を通しての曝露であった(参照文献 95,#124)。

[$^{3}$H]-OTA を妊娠 12 日目のラットに皮下投与したところ、胎子の取り込みは遅く、投与 48～72 時間後に最高濃度で投与量の約 0.1%であった(参照文献 84,#483)。

4 羽の授乳期 Blanc de Termonde ウサギに、自然汚染した OTA 飼料が 190 ng/g(16 μg/kg･体重相当)で授乳の 3～19 日目に投与された。OTA は効率よく血液から乳に移行し、最終的に子へ移行した。乳と子の血漿中の OTA 濃度には直線的相関が認められた。子における血漿と腎臓の濃度比は、成人ラットより高く、おそらく前者においては解毒が緩やかなことによると考えられた(参照文献 96,#98)。

妊娠したブタに OTA の 0.38 mg/kg･体重を、妊娠 21～28 日目に投与したところ、OTA は胎盤を通過しなかった(参照文献 97,#186)。同様に、妊娠期間中 OTA を 7～16 μg/kg･体重で給餌投与したブタの子に OTA 残留は認められなかった(参照文献 98,#485)。しかしながら、その後の試験において、雌ブタに自然汚染した飼料で OTA を投与したとき、子宮内の胎子に OTA は移行し、出産子の血中濃度は 0.075～0.12 ng/ml で、母ブタの血中濃度は 0.20 ng/ml であった(参照文献 99,#492)。

雄 Fischer ラットへの 12 mg/kg・体重の単回経口投与では、投与後 3 時間以内に血漿中濃度が最大になり、減少するまで 4 日間血漿中濃度を維持した。給餌による長期連日投与中(1～2 年)では血漿中濃度は安定していた。OTA 摂取中止後の半減期は 8～10 日間であった。成熟雄性ラットでは、100 μg(285 μg/kg・体重)の連日供与開始後、血漿中 OTA は 1 ヶ月間上昇した。比較として、雄性 Dark Aguti ラットでは、定常状態の血漿中濃度はより低く、血漿中 OTA 半減期はより短かった(2～3 日)。雄性(Sprague Dawley×Fischer)F1 に 100 μg(245 μg/kg・体重)の OTA を連日供与した場合、定常状態の血漿中濃度は雄性 Fischer ラットと同様に安定していたが、雌に同様の飼料を供与した場合は、血中 OTA はわずか 5 ヶ月間曝露した後でも雄の値の 2 倍蓄積した(参照文献 100,#424)。

F344 ラットへの OTA の単回経口投与後の毒物動態の性別と年齢に与える影響を調べた。若齢(10 週齢)および成熟(15 週齢)雌雄ラットに 0.5 mg/kg・体重の OTA を単回経口投与したところ、最高血中濃度(CMAXobs)は、成熟雌の群を除く全ての群で投与後 2 時間となった(成熟雌は投与後 6 時間)。成熟雌では、同じ週齢のオスより高い CMAXobs に達した。見かけの分布容積は体重とともに有意に上昇し、血漿半減期は、219(若齢雄)、264(成熟雄)、191(若齢雌)、205(成熟雌)時間であった(参照文献 101,#476)。

OTA を 28 羽の Hisex Brown 産卵鶏(47 週齢)に 3 週間混餌投与(2 mg OTA/kg・飼料)したところ、肝臓中 OTA が対照群(<0.05 µg/kg)と比較して非常に多かった(15.1 µg/kg)。分析した全ての卵で、OTA 残留量は検出限界以下(0.05 µg/kg)以下であった(参照文献 102,#394)。

### ③ 代謝

OTA の代謝が、[$^3$H] - OTA の細胞毒性を示さない $10^7$～$10^5$ mol/L の濃度で、8 時間培養したラット及びヒトの初代肝細胞で試験された。OTA は、少量の 3 生成物に代謝された。OTA の生体内代謝物として知られる 4-ヒドロキシ-OTA の他に、新たな 2 種の代謝物が認められ、OTA のヘキソースとペントースとの抱合体と推定された。*In vitro* において、3 - メチルコラントレンにより 4-ヒドロキシ-OTA 生成が増加したが、結合型代謝物の生成には変化がなかった(参照文献 103,#153)。

### ④ 排泄

ラットの血漿中における OTA のクリアランスでは、胆汁排泄と糸球体濾過の両方が重要な役割を担っている。これは、ラットの両経路が、分子量 350 と 450 の間の物質に使用されるため、OTA の分子量が 403.8 であることと関連づけられる。従って、ラットでは尿と便の排出経路が重要であり、それぞれの相対的分布は投与経路と投与量などに依存する(参照文献 79,#153)。

全ての生物種において、排出経路による相対分布は、OTA の血清中高分子への結合度合と腸肝再循環における程度の違いによっても影響される(参照文献 74,#122)。

ラットでは、主要な排出生成物は、オクラトキシン α (OTα)(尿と大便の両方)と、OTA および 4*R*-OH-OTA エピマーであり、尿では、これらはそれぞれ投与量の 25～27%、6%、1～1.5%を占める(参照文献 104,#493)。

経口投与した OTA の放射能活性の 33%までが、投与 6 時間後までに胆汁に排泄された。また、極微量の OTα が胆汁から検出された(参照文献 72,#220)。

フェノバルビタールであらかじめ処置したマウスでは、OTA の胆汁への排泄は増加し、OTα の尿中排泄は減少した(参照文献 105,#176)。

ラットに OTA を腹腔内投与した時、大便中に微量の OTA と OTα が検出されたのみであったが、経口投与した場合は、OTA と OTα がそれぞれ 12%と 9%大便中に検出された(参照文献 104,#493)。

反芻動物の子ウシでは、0.5 mg/kg･体重の用量で経口投与した OTA の 85～90%

が、OTα として排出され、大部分は尿中に認められた(参照文献 81,#208)。

霊長類における OTA の薬物動態についての試験として、3 匹の雌サバンナモンキー(*Cercopithecus aethiops*)に、OTA が 0.8、1.5、2 mg/kg･体重で単回静脈投与された。21 日間血液および尿試料が採取された。この結果、OTA の血液からのクリアランスが 2 コンパートメントモデルによることが示唆された。サルにおける OTA の消失半減期は、19～21 日で、平均の総体重あたりクリアランスは、0.22 ml/h/kg･体重であった。体循環コンパートメント(中心)と末梢組織コンパートメントの平均見かけ分布容量は、類似の値(59 ml/kg)であった(参照文献 106,#346)。

OTA の薬物動態プロファイルが、395 ng の $^{3}$H-OTA(0.14 MBq)をヒト志願者が摂取することにより調査された。そのデータから、2-コンパートメントオープンモデルであることが示唆された。この 2-コンパートメントモデルは、迅速な消失および分布期(半減期約 20 時間)とその後の緩やかな消失期(腎臓クリアランス 0.11 ml/分)と続き、血中半減期は 35 日と算出された。さらに、OTA の血中濃度の個体間変動が、8 人の志願者で 2 ヵ月間調査された。OTA の血中濃度は、0.2～0.9 ng/ml であった。ある数人の血中濃度は期間中ほぼ一定に推移し、別の数人は、観察期間中でかなり変動が認められた(3 日間で 0.4 ng/ml 上昇し、5 日間で 0.3 ng/ml 減少)。この著者らは、腎臓クリアランスを 0.093～0.109 ml/min の変動(およそ 0.13 L/日)と算出し、不定期の曝露(週 1 回または月 1 回の汚染食品の摂取)でさえも、永続的血中レベルをもたらすことが示された(参照文献 107,#352)。

ヒト血中の主な分析対象物質は親化合物 OTA であり、ごくわずかな濃度の代謝物または抱合体が検出された。対照的に、尿試料の分析では、尿中の 50%だけが親化合物の OTA であり(放射能分析)、OTA 代謝物(特に OTα)またはグルクロン酸抱合体の存在が示唆された(参照文献 107,#352)。

### (２)生体内変換

OTA は、体内の各部位で毒性のない OTα に加水分解される。ラットにおいて、OTα への加水分解による解毒は、ラット盲腸での細菌ミクロフローラの作用である(参照文献 66,#109)。OTα への加水分解に関与する酵素は、ウシとげっ歯動物の両方で、カルボキシペプチダーゼ A とキモトリプシンであり(参照文献 108,#189；参照文献 109,#190)、ペニシリン酸などの他のかび毒はこの反応を阻害する(参照文献 110,#185)。ネオマイシンは、ラット胃腸器官におけるミクロフローラの OTA から OTα への加水分解を阻害し、血中 OTA 濃度を増加させた(参照文献 111,#165)

ラットの組織ホモジネートを用いた試験において、十二指腸、回腸及び膵臓にも、この反応を実行する十分な能力があるが、肝臓と腎臓(参照文献 72,#220)では活性が低く、ラット肝細胞(参照文献 112,#125)、ウサギやラット肝臓(参照文献 113,#215；参照文献 114,#140)には活性が存在しない。

[$^{14}$C]-OTA を投与したラットおいて、最大の放射能を示したのは OTA によるものであり、OTA の効率的代謝が、小腸を除くほとんどの組織で欠如していることが示唆された(参照文献 83,#11)。

ウシの 4 つの胃内容物の培養試験において、反芻動物の原虫による OTA から OTα への効率的な加水分解が示唆された。*in vivo* でも同様の反応速度と仮定すると、飼料中で最大 12 mg/kg までの OTA が分解されうる(参照文献 115,#134；参照文献 116,#494)。したがって、ウシでは飼料中の OTA の作用に対して比較的抵抗性があると推定される。同様に、ヒツジにも血液に達する前に、OTA を解毒する優れた能力がある(参照文献 117,#144)。

マウスで行われた研究から、OTA は、肝臓から胆汁及び小腸へ循環し、OTα に加水分解されると推定された(参照文献 105,#176)。

ラットに腹腔内または経口投与した OTA の約 25～27%は、尿中に OTα として存在していた。このことは、腸からの再吸収で説明できる(参照文献 104,#493)。同様の OTα の腸での再吸収メカニズムは、反芻動物である子ウシでも示唆された(参照文献 81,#208)。

その他の少量の OTA 尿中代謝物として、ラットやウサギの肝臓(参照文献 118,#214)、ラット腎臓(参照文献 119,#209)において、チトクローム P-450(参照文献 118, #214；参照文献 113, #215)の作用により生成する 4-OH-(4R-,4S-)エピマーがある。OTA より毒性が低いと考えられる 4R-OH-OTA エピマーは、ヒトとラット肝臓のミクロソーム(参照文献 118,#214)系における主要な代謝物で、ブタの肝臓ミクロソームでは、4S-OH-OTA エピマーがより主要な代謝物である。なお、その毒性については利用できるデータはない(参照文献 105,#176)。

OTA の生体代謝はまた、各種ミクロソーム調製物、ヒト組換え体、ラット CYP 調製物でも検討された(参照文献 120,#281；参照文献 121,#364)。OTA をラットとマウスの肝臓ミクロソームと培養すると、4R-,4S-OH-OTA をごく少量生成し、これらの種の腎臓ミクロソームでは、OTA の酸化は認められなかった。4R-ヒドロキシ OTA は、ヒト組換え体の CYP 3A4(二つの試験)や CYP 1A1、CYP 2CP-1(単一の試験でも少量生成し、CYP 1A2 では生成しない結果が得られた。OTA 酸化は、ヒト組換え体 CYP 2E1、ラット CYP 1A2、雄ラット CYP 2C11(全て一つの研究)で認められなかった。プロスタグランジン H 合成酵素が、少量の非極性化合物を生成した。

10-OH 誘導体が、ウサギ肝臓のミクロソームで OTA から形成される(参照文献 113,#215)。反芻胃液で生成される OTA の代謝物であるオクラトキシン C(OTC)は、OTA と同じくらいの毒性がある(参照文献 71,#112)。OTA のジクロロ誘導体オクラトキシン B(OTB)は、穀物製品の中に OTA と共存するかもしれない。ラットでは、OTB は OTA より毒性は低く、4-OH-OTB とオクラトキシン β に代謝される(参照文献 122,#216)。

フェニルアラニル-tRNA 生成とタンパク質合成に対する影響に関して、OTB は OTA に対し拮抗しなかった(参照文献 123,#200)。

OTA の毒性が OTA 代謝物質の 1 つによるものと考えられたが、上記の引用知見から、既知の代謝物は OTA と同等かそれより毒性が低いといわれているため、上記代謝物よりむしろ OTA 自身が、ラットにおいて、活性のある毒性物質であることを示している。このことは、OTA を経口か腹腔内投与する前に、マウスにフェノバルビツ

ールを 500 mg/kg 加えた飼料を 1 週間投与した後で、OTA の $LD_{50}$ が、1.5～2 倍に増加したというマウスにおける知見からも裏付けられる(参照文献 105,#176)。

同様に、フェノバルビタール Na(80 mg/kg･体重、強制)を 5 日間、または 3-メチルコラントレン(20 mg/kg･体重、強制)を 2 日間事前投与したところ、OTA を強制経口投与した場合の $LD_{50}$ 値は増加した。フェノバルビタールを用いた試験で、OTA 投与 144 時間後では、48 時間後より $LD_{50}$ を比較したときの差は小さかった。ミクロソームのモノ-オキシゲナーゼ阻害剤であるピペロニルブトキシドを投与した場合、OTA の 144 時間後の $LD_{50}$ は 40 から 19 mg/kg･体重に減少した(参照文献 124,#80)。一方、マウスを用いた予備的な試験では、フェノバルビタールを同時に食餌投与すると、OTA 単独投与後にみられる肝臓腫瘍の発生頻度がわずかに増加し、そのマウスには、大きな複数の肝細胞癌が発生した(参照文献 125,#491)。

OTA のヒトにおける代謝について利用できるデータはほとんどない。ヒト血清中の高分子化合物との結合により、OTA は長い半減期を持つことが示唆されている(参照文献 74,#122)。

OTA をラットに経口投与した場合の生体内変換および毒性動力学の調査が実施された。1 群 18 匹の雌雄 F344 ラットに、OTA をコーン油中 0.5 mg/kg･体重で単回経口投与された。投与後 24～1,344 時間の間に、1 群 3 匹を屠殺し、尿、便、血液、肝臓および腎臓中の OTA および代謝物濃度が測定された。胃腸器官からの OTA の効率良い吸収が認められ、やや遅い消失とほんのわずかな生体変換が認められた。尿中の未変化 OTA 回収率は、96 時間で投与量に対する割合として、雄ラットで 2.1%、雌ラットで 5.2%であった。投与量の大部分は吸収され、96 時間目で体循環中または組織中に残存していた。大便中には、96 時間内で雄 5.5%、雌 1.5%(投与量の)が回収された。検出された主な代謝物は OTα であった。低濃度の OTA-グルコシド(ペントース、ヘキソース抱合体)も、初めて尿中での存在が報告された。OTA の最大血中濃度が、投与 24 時間と 48 時間の間に認められ、およそ雄で 4.6 µmoL/L、雌で 6.0 µmol/L であった。血液からの OTA の排泄は一次速度式に従い、半減期はおよそ 230 時間であった。雌雄ラット肝臓における OTA 濃度は、12 pmol/g･組織以下で、投与 24 時間後に最大であった。逆に、OTA は腎臓中に蓄積され、投与 24 時間後の雄で 480 pmol/g･組織の濃度に達した。OTα は肝臓及び腎臓中には認められず、血中濃度は低かった(10～15 nmol/L)。この著者らは、雄ラット腎臓中の高濃度に OTA が分布することが、OTA の器官特異性、性特異性についての部分的な説明になると結論している(参照文献 126,#365)。

EFSA の意見書(参照文献 65,#273)では、OTA の腎臓への細胞内取り込み(蓄積)には、特異的トランスポーターが関与しているとの仮説を議論している。OTA に対する種間および性間の感受性の顕著な差が、腎細胞への移送メカニズムおよび細胞内取り込みにおける違いによることが示唆された。培養細胞を用いた *in vitro* データでは、OTA は、有機アニオン移送(参照文献 127,#244)タンパク質に対する基質であることが示されている。ヒトにおいて、これらトランスポーターを最も象徴する SLC22A 遺伝子ファミリーでコード化された Organic Anion Transporter 1 (OAT1)は、広い基

質特異性を持っている。ヒトタンパク質に相当するげっ歯類タンパク質も、SLC22A 遺伝子ファミリーの一員によりコード化される。腎臓における OAT タンパク質の発現は、性間及び種間の差を示す(参照文献 128,#486)。OTA による毒性で認められた性間及び種間の差にトランスポーターが関与しているとの仮説を支持するものが、Buist(参照文献 129,#487)と Buist　Klaassen(参照文献 130,#488)の試験結果で認められ、彼らは、多くの OATs 発現レベルにおける大きな性依存性、年齢依存性、種依存性を実証した(参照文献 131,#261)。これらトランスポーターが、腎臓による OTA ーグルコシドの排泄に関与していると推定される。

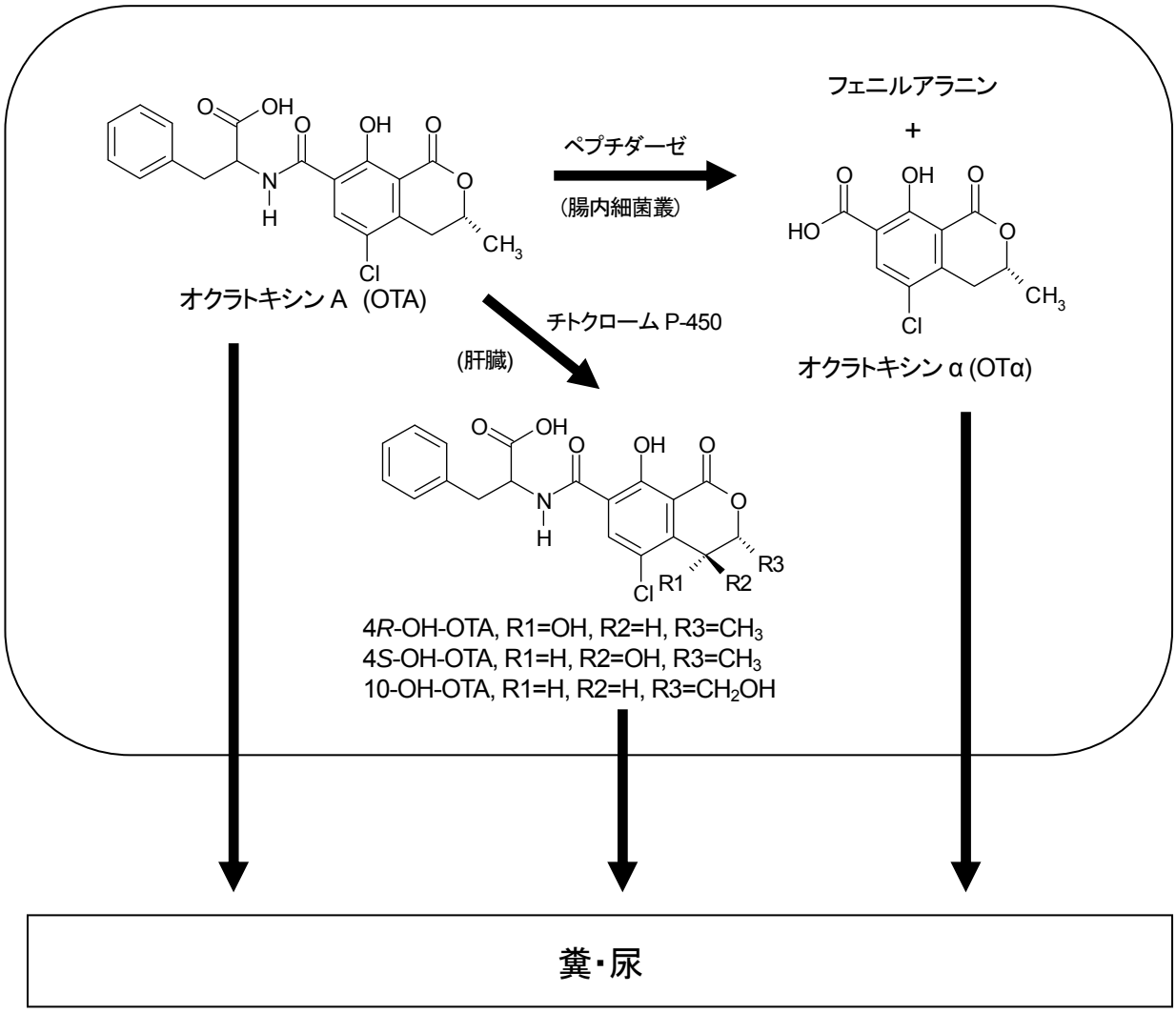



**図 2　オクラトキシン A の主な代謝経路**

### （３）酵素及び他の生化学的パラメータへの影響

OTA は、糖分解酵素の活性は低下させるが、糖新生酵素の活性は増加させた。OTA の糖尿病誘発作用は、膵臓細胞からのインシュリン合成または放出の阻害による糖分解と糖生成の抑制および糖新生とグリコーゲン分解の促進によると考えられる(参照

文献 132,#218)。

カルシウムのホメオスタシス(恒常性維持)を検討するために、OTA を 10 mg/kg･体重の単回または 0.5～2 mg/kg･体重で腹腔内投与したとき、腎臓の小胞体カルシウムポンプ活性に増加が認められ、このことは、OTA で誘発される細胞毒性に関係することを示唆していた(参照文献 133,495)。

ブタ腎臓皮質片を用いた試験で、OTA による高分子化合物(タンパク質、RNA、DNA)生合成の阻害が、細胞内呼吸の損傷によるものではないことが示された(参照文献 134,#68)。

原核生物と真核生物の両方における OTA の作用の生化学的または分子生物学的性質が、レビューされた(参照文献 135,#489)。実験モデルや操作に関わる違いおよび制約条件とともに阻害となる要因、特に複数生物種によって、すべての知見が一貫しているわけではない。原核生物(参照文献 136,#20)、真核微生物(参照文献 137,#490)、哺乳類の培養細胞 (参照文献138,#85;参照文献139,#88)および、*in vivo*の動物実験(参照文献 140,#86 ; 参照文献 141,#89)などの試験において、OTA の主な作用は、タンパク質の合成阻害であることが実証された。これに付随して、RNA や DNA の合成も阻害されると考えられる。

OTA のタンパク質合成阻害は特異的であり、後の転写レベルで起こり、OTA は、タンパク質合成の情報伝達に直接作用する。これは、フェニルアラニン-tRNAPhe 合成酵素の拮抗的阻害に関与して、アミノ-アシル化反応とペプチド伸張を停止させる。この反応はすべての生物にとって基本となるものである。酵母では、この反応の最初の部分であるフェニルアラニン依存性のピロリン酸塩変換が、2 番目の反応である tRNA への転移より 5 倍以上阻害された。この反応において、OTA はフェニルアラニンの同族体と見なされ、培養細胞では、拮抗阻害が、フェニルアラニンの濃度増加により回復した(参照文献 137,#490)。同様に、マウスにおいて、OTA 0.8 mg を単回腹腔内注射した場合の致死が、1 mg のフェニルアラニンの同時注射により、完全に防止された(参照文献 140,#86)。

酵母において、OTA の代謝物である rR-OH-OTA エピマーは、タンパク質合成において OTA と同様の作用を持つが、フェニルアラニンのを分子内に含まない OTα にはこの作用はなかった(参照文献 139,#88)。

フェニルアラニンがチロシンなどの他のアミノ酸に置き換えられた OTA の同族体は、同様に各アミノ酸の特異的 tRNA 合成酵素を阻害する(参照文献 142,#87)。

OTA のフェニルアラニン-tRNA 合成酵素との結合親和性は、フェニルアラニンに対するより弱く、酵母では 1/300(OTA では $K_M$=1.3 mmol/L、フェニルアラニンでは 3.3 µmol/L) (参照文献 142,#87)、ラットの肝臓では 1/20 程度である(OTA では $K_M$ =0.28 mmol/L、フェニルアラニンでは 6 µmol/L) (参照文献 135,#489)。これらの結合親和性の差にもかかわらず、OTA は、フェニルアラニンより容易に細胞内に濃縮されやすいため、OTA によるフェニルアラニン-tRNA 合成酵素阻害は、非常に効果的に作用する。肝臓癌細胞内の OTA 濃度は、培地中濃度の 200～300 倍であった(参照文献 142,#87)。

マウスに 1 mg/kg･体重かそれ以上を腹腔内投与した場合、投与量に依存したタンパク合成阻害があった。OTA を 1 mg/kg･体重で投与 5 時間後のタンパク合成阻害の程度は、肝臓、腎臓、脾臓で異なり、対照と比較してそれぞれ 26%、68%及び 75%であった(参照文献 141,#89)。

OTA はまた、フェニルアラニンを基質とする他の酵素にも作用する可能性はあるが、他の単離された酵素系の活性において、OTA の直接の影響証拠は認められなかった(参照文献 135,#489)。一方、OTA を 2 mg/kg･体重で給餌投与した 2 日後のラットの腎臓切片では、腎臓の糖新生経路の主要な酵素である腎臓のホスホエノールピルベートカルボキシキナーゼ活性が 50%まで低下した(参照文献 143,#170)。この阻害は、上記の酵素をコード化する mRNA の特異的分解による間接的なものであった。同様の作用はラットの肝臓では認められなかった(参照文献 144,#173)。

フェニルアラニン代謝における OTA の影響が、*in vivo* で処置ラットの肝細胞と肝臓ホモジネートで検討された。フェニルアラニンからチロシンへの加水分解およびその後のチロシン代謝物の加水分解の両方を、ホモジネートの酸化により測定したとき、OTA の 0.12～1.4 mmol/L を単離肝細胞と培養したときに阻害された(参照文献 145,#90)。

マロンジアルデヒド生成と酸素吸収により測定したとき、OTA は、ラット肝臓ミクロソームにおける NADPH またはアスコルビン酸による脂質過酸化、及び肝臓ミクロソームにおける NADPH による脂質過酸化を増長した。このことは、OTA が、$Fe^{3+}$ 錯体による脂質過酸化を刺激し、その還元を促進することを示している。酸素結合後の鉄ー酸素複合体は脂質過酸化の始まりである。遊離の活性酸素種であるチトクローム P450、及び遊離水酸基ラジカルが、$Fe^{3+}$と OTA で刺激される脂質過酸化に関与しているとは思えなかった。ラットに OTA を 6 mg/kg･体重で経口投与したとき、*in vivo* での脂質過酸化は増加し、エタン排出を 7 倍増加させた(参照文献 146,#195；参照文献 147,#182)。

ブタの腎臓皮質組織において、OTA とシトリニンを単独または両方を $10^{-6}$ または $10^{-3}$ mol/L 添加し、テトラエチルアンモニウムイオンおよび p-アミノ馬尿酸イオンの移動、または[$^{3}$H]-ロイシンによりタンパク質合成を測定したとき、単一の影響や相乗作用は認められなかった(参照文献 148,#69)。

OTA で誘発される腎毒性におけるスーパーオキシドジスムターゼとカタラーゼの作用が検討された。過酸化物は、過酸化水素に変換されることにより酸素を除去するが、この酵素はカタラーゼと結合し働き、細胞内の過酸化水素を除去する。ラットに各酵素を 20 mg/kg･体重で 48 時間おきに皮下注射し、1 時間後に OTA を 290 µg/kg･体重で 48 時間ごと 3 週間強制投与した。スーパーオキシドジスムターゼとカタラーゼは、酵素尿、蛋白尿、クレアチン尿など OTA で誘発される腎毒性影響のほとんどを防止し、OTA の尿中排泄を増加させた。この結果から、*in vivo* でスーパーオキシドラジカルと過酸化水素が、OTA の腎毒性影響に関与していることが考えられる(参照文献 149,#58)。

ラットへの OTA 短期間投与試験において、腎臓の近位尿細管が、主な腎毒性の標

的器官ではなかったようにみられたが、毒性を打ち消す能力の低下が自身の補強強化になったのかもしれない(参照文献 150,#113)。ラットにおける主な OTA の腎臓影響を、腎糸球体のろ過速度減少で測定したとき、分画水、Na+、K+、Cl-排泄の増加、及び尿における浸透圧クリアランス依存性の増加が、近位尿細管以降において認められた。さらに、OTA は、*in vitro* のイヌ腎臓細胞における細胞膜アニオン伝導を阻害した(参照文献 151,#114)。

以上をまとめると以下のようになる。

OTA は、胃腸器官特に小腸から効果的に吸収される。多くの種において、血液を経由して主に腎臓に分布され、肝臓、筋肉および脂肪には低濃度認められる。特異的トランスポーターが、OTA の腎臓への細胞内取り込みに関与し、腎臓に蓄積される。乳への移行が、ラット、ウサギおよびヒトで確認されたが、反芻動物においては、第一胃内のミクロフローラによりアミド結合が加水分解され、フェニルアラニンと OTα が生成される。しかし、牛乳へ移行するというデータはない。塩素化ジヒドロクマリンである OTα が、試験された全ての種において、OTA の最も多い代謝物である。確認されている OTα 及び少量の加水分解代謝物は、全て OTA 本体より毒性が低いと報告されている。OTA は、尿及び便中に排泄され、種間におけるこれら各経路の相対的寄与は、OTA の腸肝循環の程度や血清中タンパク質との結合の程度により影響される。これらの要因は、OTA の血中半減期を決定するのにも大きな意味を持ち、種間で大きく変動する。OTA は、反芻胃を持たない哺乳動物では半減期が長く、マウスで 1～1.5 日、ラットで 2～5 日、ブタで 3～5 日、マカクやサバンナモンキーでは 20 日にもなり、ヒトでは 35 日である。

## ２．実験動物等における毒性

毒性データのとりまとめにあたっては、OTA を投与したときに特異的な毒性兆候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た。また、今回の評価は食品中の OTA 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)急性毒性

各生物種と各曝露経路における $LD_{50}$ 値の比較を表 4 に示した。イヌおよびブタが、OTA に最も感受性のある種で、ラットやマウスが最も感受性の低い種であることを示している。マウスに対しフェニルアラニンを 100 mg/kg･体重同時に投与したところ、OTA の経口 $LD_{50}$ は 46 mg/kg･体重から 71 mg/kg･体重へ増加した(参照文献 105,#176)。多くの生体異物と同様にラットの新生子は、成熟ラットより影響を受けやすかった。

**表 4　各種動物種におけるオクラトキシン A の $LD_{50}$ 値(参照文献 152, #496)**

| 種 | $LD_{50}$ 値(mg/kg･体重) | | |
|---|---|---|---|
| | 経口投与 | 腹腔内注射 | 静脈注射 |
| マウス | 46～58 | 22～40 | 26～34 |
| ラット | 20～30 | 13 | 13 |
| ラット(新生) | 3.9 | | |
| イヌ | 0.2 | | |
| ブタ | 1 | | |
| ニワトリ | 3.3 | | |

組織病理的試験と電子顕微鏡による試験において、10 匹の Long Evans ラットと Sprague-Dawley ラットに、0.1 mol/L の炭酸水素ナトリウム溶液(ベンゼンを含まない)として OTA が 17、22 mg/kg･体重の用量で単回強制投与され、投与 48 時間後まで観察された。最も早期の変化は、多くの器官における多数の局所出血、脾臓、脳の脈絡叢、肝臓、腎臓および心臓における線維素血栓で、播種性血管内凝固症(DIC)であることを示していた。この影響は、内因性及び外因性の凝固活性化によるものと推定された。他の変化は、肝臓とリンパ系のネクローシス、絨毛の萎縮を伴う腸炎(最も重度な影響は空腸にあった)およびネフローゼであった。心筋の変化が、冠血栓とその後の虚血障害に関連すると考えられた(参照文献 153,#55)。

## （2）亜急性毒性試験

OTA の亜急性毒性試験の結果を表 5 に示した。

**表 5　オクラトキシン A の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 | NOAEL mg/kg 体重 | 備考 | 参照文献 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (mg/kg 飼料) | (mg/kg 体重/日) | | | | | |
| ブタ、雌、8-12 週齢 | 5-90 日 | 0.2,1,5 | 0.008,0.04,0.2 | 腎臓酵素の変化、腎臓機能の変化 | 0.008 | | | 参照文献 154,#150；参照文献 155,#95；参照文献 156,#96；参照文献 157,#97；参照文献 158,#152 |
| ブタ、雌雄 | 90 日 | 0.09,0.13,0.18(最初 3 ヶ月)、0.13,0.305,0.79(続く 2 ヶ月) | | すべての用量で、近位尿細管上皮細胞に顆粒状、空胞状変性などの退行性変性が主に認められ、後期には間質増殖変化 | | | 汚染飼料 | 参照文献 159,#350 |
| ブタ、雌雄 | 1 年 | 0.8 | | 軽度の腎症発生、組織学的には近位尿細管上皮細胞の退行性変性および間質の増殖性変化 | | | | 参照文献 160,#351 |
| マウス、Swiss、雌雄 | 45 日 | | 0.05,0.1/動物/日 | 肝臓および腎臓で濃度依存的に低用量から DNA および RNA 減少、総タンパク量、酸性、塩基性、中性タンパク質量の濃度依存的な減少、精巣への生化学的影響 | | | | 参照文献 161,#410; 参照文献 162,#402 |
| ラット、Wistar 、雄、離乳後 | 14 日 | 2.4,4.8,9.6,24 | 0.24,0.48,0.96,2.4 | 成育遅延、血清中尿素態窒素(BUN)の増加、腎臓重量の増加、尿量の減少、腎臓障害 | 0.96 | 0.24 | 指標: 腎臓重量の増加 | 参照文献 163 #179 |
| ラット、Wistar 雌雄、離乳後 | 90 日 | 0.2,1,5 | 0.015,0.075,0.37 | 体重増加抑制、腎臓重量の増加、BUN に変化なし、細胞の表皮落屑、平滑面小胞体(SER)の増加、粗面小胞体(RER)の変化、近位曲尿細管(PCT)細胞の基底膜肥厚、PCT 細胞中好酸球と巨大核の増加 | 0.37 | 0.015 | 指標:腎臓重量の増加 | 参照文献 163 #179 |
| ラット、Wistar 雄 | 3 日 | | 5 | p-アミン馬尿酸浄化の減少、基底膜肥厚 | | <5 | | 参照文献 164 #219 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット、Sprague Dawley、Wistar 、雌雄 | 5-7 日 | | 0.75,2 | 体重の減少、尿の勢い減少、尿オスモル濃度の減少、尿中タンパクの増加、尿中グルコースの増加、有機物の尿中移送経路の障害 | | <0.75 | 腹腔内注射(Sprague-Dawley ラットが Wistar より鋭敏、雌の感受性が雄より低い) | 参照文献 165 #64 |
| ラット、Wistar 雄 | 56-84 日 | | 0.14-2 | 腎臓酵素の減少、尿中酵素の増加 | | <0.14 | | 参照文献 166 #139 |
| ラット、Fischer 344/N 、雌雄､離乳後 | 16 日 (12 回投与) | | 1,4,16 | 腎臓、心臓、脳の相対重量の増加、胸腺の萎縮、前胃の細胞壊死、副腎腺出血、 | | 1 | | 参照文献 167 #318 |
| ラット、Fischer 344/N､雌雄､離乳後 | 91 日 | | 0.06,0.12,0.25,0.5,1 | 成育の遅延 | | 0.12(雄) | | 参照文献 167 #318 |
| ラット、Fischer 344/N 、雄 | 90 日 | | 0.021,0.070,0.21 | 髄質外層外帯の近位直尿細管の単細胞死、顕著な細胞核拡大 | | 0.021 | | 参照文献 168 #331 |
| ラット、Wistar 、雌 | 週 3 回、28 日 | | 0.25,0.5,1 | 腎臓に用量に依存したアポトーシスの増加が認められた。 | 0.25 | | 腹腔内投与 | 参照文献 166,#262 |
| ラット、Wistar 、雄 | 10, 30, 60 | | 0.12 | 近位と遠位両方の腎臓上皮細胞に、酸化ストレス(マロンジアルデヒド生成の増加)および用量/時間に関係したアポトーシス発生 | 0.12 | | 腹腔内投与 | 参照文献 167,#326 |
| ラット、Fischer 344/N 、雄 | 14 日 | | 0.25,0.5,1,2 | アポトーシスの増加<br>腎臓における細胞核抗原増殖発現の増加<br>ﾄﾘﾒﾁﾙｱﾐﾝｵｷｻｲﾄﾞの排泄増加 | | | 近位尿細管への毒性とは異なる変化 | 参照文献 169 #308 |
| ラット、Sprague-Dawley、雄 | 28 日 | 200 | | 腎臓および肝臓の非タンパク質チオール基(RSH)含量の有意な減少、すべての組織の、脂質ハイドロペルオキシド(LOOH)の有意な増加。腎臓および肝臓でのヘムオキシゲナーゼ-1 の有意な誘導。腎臓、肝臓および脳で DNA 損傷が起きた | | | | 参照文献 168,#458 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット、Wistar 、雄 | 15 日 | | 0.000005,0.05 | 肝で高用量群でマロンジアルデヒド(MDA)およびカルボニル化タンパク(PCS)濃度の有意な増加、腎における MDA および PCS 濃度は低濃度においても増悪。カタラーゼおよび SOD 活性には変化なし。 | 0.000005 | | 強制経口投与 | 参照文献 169,#452 |
| ウサギ、New Zeal White 、6-8 週齢 | 60 日 | 0.75 | | 腎近位曲尿細管上皮細胞において、ミトコンドリアにおける細胞退化および壊死的変化が認められ、刷子縁の消失、微繊毛の退化、細胞小器官の消失を伴う細胞質空洞形成、細胞核変性および核小体の消失が認められた | 0.75 | | | 参照文献 170,#297 |
| イヌ、Beagle 、雄、若年 | 14 日 | | 0.1,0.2 | 腎機能に変化なし | | >0.2 | | 参照文献 170, #146参照文献 171, #147参照文献 172 #145 |
| ニワトリ、ブロイラー | 60 日 | 4 | | 致死率は 42%であった。飼料に L-フェニルアラニンを 0.8 または 2.4%添加した場合、致死率はそれぞれ 12%と 15%に減少 | 4 | | | 参照文献 176,#119 |
| ニワトリ、ブロイラー | 14 日以上 | 2 | | 肝細胞の曇りガラス様腫大、単核細胞浸潤、クッパー細胞の過形成、凝固壊死、充出血。腎では、局所の出血、尿細管上皮変性、尿細管腫大、壊死、間質性腎炎、糸球体の萎縮。ファブリシウス嚢では、軽度の萎縮、髄質リンパ球の枯渇、間質結合組織の増加、脾臓や胸腺でもリンパ球が減少 | | | | 参照文献 177,#407) |
| ニワトリ、ブロイラー | 42 日 | 0.5,1 | | 腎臓と肝臓の相対重量増加、乳酸脱水素酵素(LDH)、γ-グルタミン酸転移酵素(γGT)およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の上昇、腎近位尿細管上皮の重篤な壊死 | | | | 参照文献 178,#396 |

**① ブタ**

ブタは、OTA による腎毒性影響に対し最も感受性のある種と考えられ、ブタ腎臓における LOAEL が暫定耐容一週間摂取量(PTWI)の根拠となっている。

3～6 頭の雌ブタに、約 0.008、0.04、0.2 mg/kg･体重/日に相当する OTA を 0.2、

1、5 mg/kg 添加した飼料を 5 日間、8、12 週間または 2 年間まで投与された。腎機能の低下、腎症および腎臓の酵素活性減少が報告された。1 mg/kg の OTA を 2 年間投与した雌ブタでは、進行性の腎症は認められたが、腎機能不全は認められなかった。LOAEL は 0.008 mg(8 µg)/kg･体重/日とされた。雄ブタにおける結果の報告はなかった(参照文献 154,#150；参照文献 155,#95；参照文献 156,#96；参照文献 157,#97；参照文献 158,#152)。

1 群 3 頭の雌雄ブタに OTA とペニシリン酸を産生する *Aspergillus ochraceus* 菌で汚染した飼料が投与された。その飼料には、OTA が 90、130、180 µg/kg 含まれていた。各群 2 頭のブタが 3 ヵ月後に試験に供された。顕微鏡で見える傷害および各種の血液学的、生化学的パラメータの変化が、全投与群で認められた。続く 2 ヵ月間、飼料中 OTA 濃度を 130、305、790 µg/kg に増やしたとき、曝露終期における組織観察(1 群 2 頭のブタ)から、初期の段階で近位尿細管上皮細胞に顆粒状、空胞状変性などの退行性変性が主に認められ、疾病の後期には間質における増殖変化が支配的であった(参照文献 159,#350)。その追加試験で、OTA を 1 年間 800 µg/kg の濃度で、3 頭ずつの雌雄ブタに混餌投与されたとき、軽度の腎症発生が報告された。組織検査の結果、2 種の変化が確認され、6 ヵ月後のブタ近位尿細管上皮細胞の退行性変性および間質の増殖性変化で、これらは OTA 曝露 1 年後にかなり多くみられた(参照文献 160,#351)。

### ② マウス

1 群 10 匹の雄性 Swiss マウスに OTA(50 および 100 µg OTA/0.2 mL オリーブ油/動物/日)を 45 日間経口投与した。その結果、OTA を投与したマウスの肝臓および腎臓で濃度依存的に低用量から DNA および RNA の有意な減少($p<0.05$)を示した。また、同様に総タンパク量、酸性、塩基性、中性タンパク質量も濃度依存的に有意な減少を示した(参照文献 161,#410)。

同条件の実験で、精巣への影響を調べたところ、脂質過酸化反応の増加が明らかであった。非酵素性の酸化防止剤であるグルタチオンおよび総アスコルビン酸、酵素性の酸化防止であるスーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオン・ペルオキシダーゼ、グルタチオン・レダクターゼおよびグルタチオン転移酵素は、精巣中で著しく減少した(参照文献 162,#402)。

### ③ ラット

0.24、0.48、0.96、2.4 mg/kg･体重/日に相当する 2.4、4.8、9.6、24 mg/kg の粗精製 OTA が、10 匹の離乳した雄 Wistar ラットに混餌投与された。2 つの高用量投与群で、成育遅延、飼料消費量の減少、血清中尿素態窒素(BUN)の増加が認められた。高用量投与群では、腎臓の相対重量が増加した。尿細管系全体における退化的な変化および尿量の減少などの腎臓傷害が、すべての投与群で認められた。近位曲尿細管の細胞における好酸球と巨大核の増加が、全ての投与群で認められた(参照文献 163,#179)。

OTA を 0.2、1、5 mg/kg･飼料/日(0.015、0.075、0.37 mg/kg･体重/日に相当)含む半精製飼料が、15 匹の離乳した雄雌 Wistar ラットに 90 日間投与された。この時点で各群 8 匹を屠殺し､残りのラットは引き続き対照飼料を 90 日間投与された｡BUN、尿または血液パラメータは、いずれの投与群においても変化が認められなかった。2 つの高用量投与群において 90 日後に、腎臓の相対重量が、雌雄両方で減少したが、90 日間の回復期間後には、最高用量投与群の雄を除いて、対照値に回復した。0.2 mg/kg より高い投与群の 90 日後おいて､近位尿細管における巨大核と好酸性変性の増加であった。近位尿細管細胞の脱落、自己融解、粗面小胞体(RER)、平滑面小胞体(SER)における変化および 4 μm までに肥厚した尿細管基底膜などが､最高用量投与群の処置 90 日後に特徴的に認められた。継続して 90 日間対照飼料を与えた最高用量投与群において、巨大核と尿細管基底膜肥厚が残存したが、それでも腎臓は外見上正常であった(参照文献 163,#179)。

Wistar 雄ラットへ 3 日間毎日 OTA を 5 または 15 mg/kg/day の用量で経口投与すると、腎皮質切片にけるパラアミノ馬尿酸参照文献 121の蓄積が減少した。5 mg/kg 投与では、PAH クリアランスはイヌリンクリアランスより低下した(参照文献 164,#219)。

OTA を 4～6 匹の成熟 Sprague-Dawley ラットと Wistar ラットに、0.75 及び 2 mg/kg･体重/日を 5～7 日間の腹腔内注射により投与した場合にも認められた。体重の減少、尿流量の増加、尿中タンパクの増加、尿中グルコースの増加および尿中の有機物の輸送障害が、すべての投与群で認められた。Sprague-Dawley ラットは、Wistar ラットより OTA 感受性が高く、また雄は雌より敏感であった。尿中タンパク質の増加は、曲尿細管細胞がタンパク質を再吸収することによる阻害を示すものと推察された(参照文献 165,#64)。

OTA を雄 Wistar 系ラット 1 群 3 匹に、8-12 週間、1 日あたり 145 μg/kg(飼料中 2 ppm 相当量)の少用量経口投与後の尿と尿細管の酵素活性が測定された。これらの投与量は、食品および飼料中に見られる自然汚染の範囲である。調べた酵素は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GT)と、アルカリ・ホスファターゼ(ALP)と、ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)と、乳酸脱水素酵素(LDH)と、N-アセチル β-D-グルコサミニダーゼ(NDG)であった。投与により 1 週間の摂取後に酵素尿症が増加し、尿細管の酵素活性が低下した。このことから尿細管が損傷されていることが示された。また、尿と尿細管における酵素活動の変化は周期的(変性と再生)に現れた(参照文献 166,#139)。

5 匹の離乳した雌雄の Fisher F344/N ラットに、1、4、16 mg/kg･体重となるようにコーン油に OTA を添加して 1 週間に 5 回、16 日間で 12 回強制経口投与した。OTA を 16 mg/kg･体重で投与した全てのラットは、下痢と鼻汁の漏出があり、試験終了前に死亡した。腎臓、心臓および脳の相対重量の増加、胸腺萎縮、前胃壊死または過形成および副腎の出血が、二つの高用量投与群で認められた。骨髄発育不全と腎症は、すべての投与群で認められ、腎臓尿細管の退化および再生の変化を伴っていた(参照文献 167,#318)。

10 匹の離乳した雄雌 Fisher F344/N ラットに、OTA をコーン油に 0.06、0.125、0.25、0.50、1 mg/kg･体重となるように添加した飼料を週 5 日で 91 日間強制経口投与した。成長遅延と腎臓の相対重量の減少が、雄の 2 つの高用量投与群で認められた。腎臓尿細管壊死の NOAEL 値は、0.062 mg/kg･体重であり、すべての投与群で用量に依存する巨大核が近位尿細管において認められた。尿細管萎縮による軽度の腎臓の変化が低用量投与群で認められた(参照文献 167,#318)。

雄 F344/N ラットに OTA が、21、70、210 µg/kg･体重/日の濃度で、14、28、90 日間 5 日/週で強制経口投与された。この処置法は、NTP(参照文献 167,#318)による 2 年間試験で用いられたものに相当し、ラットにおける低用量 OTA の腎臓発がん性を検証するものであった。腎臓皮質及び髄質外層の外帯における細胞増殖が観察された。組織病理検査において、中間用量および高用量投与群の腎臓に、OTA 誘発腫瘍の発生部位である髄質外層の外帯の近位直尿細管に単細胞死および顕著な巨大核などの変化が認められた。70 および 210 µg/kg･体重/日投与群では、顕著な用量および時間依存性の腎細胞増殖が認められ、その範囲は髄放線から髄質外層の外帯まで及んでいた。低用量群の腎臓と肝臓には明らかな影響はみられなかった。この試験の NOAEL は 21 µg/kg･体重/日であり、腎臓腫瘍を生成しなかった NTP の 2 年間試験における投与量と対応している。OTA で誘発される細胞の代謝回転の促進と腫瘍生成との間に明らかな相関があるということは、細胞増殖を刺激することが、OTA の発がん性に主要な役割を果たしていることを示している(参照文献 168,#331)。

腎臓における OTA 誘発性のアポトーシスについて、いくつかの報告がある。ラットに OTA の 0.25、0.50、1.00 mg/kg･体重を 4 週間週 3 回腹腔内投与したとき、腎臓に用量に依存したアポトーシスの増加が認められた(参照文献 173,#262)。

Wistar ラットに OTA を 120 µg/kg･体重/日で 10、30、60 日間腹腔内投与したとき、近位と遠位両方の腎臓上皮細胞に、酸化ストレスおよび用量/時間に関係したアポトーシスが発生した。腎臓中の OTA 濃度は、曝露時間に比例し 10、30、60 日後にそれぞれ腎臓あたり 547、753、930 ng/g であった。酸化ストレスは、腎細胞中のマロンジアルデヒド生成の増加を科学的証拠とした(参照文献 174,#326)。

OTA を 1 群 3 匹の雄 Fischer 344 ラットに 0.25、0.5、1、2 mg/kg･体重/日の用量で 2 週間強制経口投与したとき、アポトーシスなどの典型的な病理変化が、全ての投与群の腎臓に認められ、明らかに高用量群で重度であった。細胞増殖の徴候となる細胞核抗原(PCNA)の用量に依存した増加が、処置動物の腎臓で認められたが肝臓では認められなかった。OTA で誘発された尿の組成における最も顕著な変化は、トリメチルアミン-N-オキサイドの排泄増加であった。このパターンは、他の近位尿細管に毒性を示す物質にみられる代表的変化とは異なると考察され、特有のメカニズムが、OTA の腎毒性および発がん性に関与している可能性が示唆された(参照文献 169,#308)。

1 群 10 匹の雄性 Sprague-Dawley(SD)ラットに 200 ppb の OTA 添加飼料を 4 週間混餌投与した。OTA 群のラットは対照群に比較して、腎臓および肝臓の非タンパク質チオール基(RSH)含量が有意に減少し($p<0.001$)、すべての組織の、脂質ハイド

ロペルオキシド(LOOH)が有意に増加した($p<0.001$)。腎臓および肝臓でのヘムオキシゲナーゼ-1 の有意な誘導が明白であった($p<0.001$)。また、腎臓、肝臓および脳で DNA 損傷が起きた(参照文献 175,#458)。

雄性 Wistar ラットに OTA を 5 ng/kg 体重および 50 µg/kg 体重で 15 日間強制経口投与した。その結果、肝では高用量群でマロンジアルデヒド(MDA)およびカルボニル化タンパク(PCs)の濃度は有意に高く、腎における MDA および PCs 濃度は、低濃度の OTA においても増悪した($p<0.05$)。対照的にカタラーゼおよび SOD 活性には変化がなかった(参照文献 176,#452)。

**④ ウサギ**

1 群 4 匹の生後 6～8 週目のニュージーランド白ウサギに、OTA を 0.75 mg/kg 含む飼料が 60 日間投与された。これは、OTA をシトリニンと共存投与したときの影響を調査する試験の一部であった。腎臓の近位曲尿細管上皮細胞における超微細構造の変化が評価された。特にミトコンドリアにおける細胞退化および壊死的変化が認められ、刷子縁の消失、微繊毛の退化、細胞小器官の消失を伴う細胞質空洞形成、細胞核変性および核小体の消失が認められた(参照文献 177,#297)。

**⑤ イヌ**

3～6 匹の若いビーグル犬に、0.1、0.2 mg/kg･体重/日の OTA がカプセルで 14 日間投与された。これらの投与レベルでは、腎機能に変化は認められなかったが、尿細管壊死と近位尿細管における超微細構造の変化が、すべての投与群で認められた。胸腺と扁桃腺のリンパ系組織の壊死もすべての投与群で認められた(参照文献 170,#146；参照文献 171,#147；参照文献 172,#145)。

**⑥ ニワトリ**

ブロイラー用ニワトリに OTA を 4 mg/kg で 2 ヵ月間飼料投与したとき、致死率は 42%であった。飼料に L-フェニルアラニンを 0.8 または 2.4%添加した場合、致死率はそれぞれ 12%と 15%に減少した(参照文献 178,#119)。

1 群 44 羽のブロイラーに OTA を 2 mg/kg・飼料を 14 日以上混餌投与したところ、肝細胞の曇りガラス様腫大、単核細胞浸潤、クッパー細胞の過形成、凝固壊死、充出血が見られた。腎では、局所の出血、尿細管上皮変性、尿細管腫大、壊死、間質性腎炎が認められ、糸球体の萎縮も見られた。ファブリシウス嚢では、軽度の萎縮、髄質リンパ球の枯渇、間質結合組織の増加が見られ、脾臓や胸腺でもリンパ球が減少していた(参照文献 179,#407)。

1 群 30 羽のブロイラーに OTA を 0.5 および 1 mg/kg･飼料を 42 日間混餌投与した。その結果、腎臓と肝臓の相対重量増加は両群で認められたが、ファブリシウス嚢と脾臓の相対重量への著しい影響は見られなかった。血清酵素(LDH、γGT およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の上昇、腎近位尿細管上皮の重篤な壊死が認められた(参照文献 180,#396)。

OTA の亜急性毒性試験結果を要約すると、腎臓が OTA の主な標的器官であり、マウス、ラット、イヌ、ブタによる短期毒性試験において、用量依存性、時間依存性の進行性腎症発生が認められた。その後のほとんどの OTA 誘発性腎臓毒性の短期試験は、毒性作用のメカニズムに焦点が当てられており、これらについては、(6)その他に記述した。

### （3）慢性毒性・発がん性

OTA の慢性毒性、発がん性試験の結果を表 6 に示した。

**表 6　オクラトキシン A の慢性毒性・発がん性試験の結果**

| 動物種等 | 投与方法・期間 | 投与量 | | 所見 | LOAEL mg/kg 体重 | NOAEL mg/kg 体重 | 備考 | 参照文献 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (mg/kg 飼料) | (mg/kg 体重/日) | | | | | |
| マウス、ddY、雄(1 群 10 匹) | 混餌、44 週 | 40 | 5.6 | 生存した 9 匹のうち、5 匹に肝細胞癌、9 匹に腎臓の嚢胞性腺腫、2 匹に結節性腎臓腫瘍形成 | 5.6 | | | 参照文献 114,#140 |
| マウス、DDD、雄(1 群 20 匹) | 混餌、70 週 | 25 | 3.5 | 生存した 20 匹のうち、すべてに腎臓の嚢胞性腺腫、6 匹に腎臓腫瘍、8 匹に肝細胞癌形成 | 3.5 | | | 参照文献 181,#497 |
| マウス、ddY、雄(1 群 16 匹) | 混餌、5～30 週 | 50 | 7 | OTA 投与 10 週間以下のマウスでは腎および肝臓の腫瘍は発生なし<br>腎細胞腫瘍の発生頻度は、15,20,25,30 週間投与群で、それぞれ 3/15、1/14、2/15、4/17<br>肝臓腫瘍の投与 25 週間(5/15)と 30 週間(6/17)投与で増加 | 7 | | 投与後 40～65 週間を正常飼料を給餌 | 参照文献 181,#497 |
| マウス、B6C3F1、雌雄(1 群 50 匹) | 混餌、24 ヶ月 | 1,40 | | 高用量投与群の雄マウスにのみに腎臓の良性(発生率 53%)と悪性の腫瘍(29%)発生 | 40 | | ベンゼンを 9%含む飼料 | 参照文献 182,#63 |
| ラット、Fischer、雌雄(80 匹) | 強制経口、9 ヶ月、15 ヶ月、103 週 | | 0.021,0.07,0.21 | 103 週後の腎癌の発生率は、雄で 21,70, 210 μg/kg 群でそれぞれ 0/50,16/51,30/50、雌では 0/50,1/50,3/50。 | 0.07 | 0.021 | | 参照文献 167,#318 |

#### ① マウス

40 mg/kg の OTA を含む飼料(約 5.6 mg/kg･体重/日に相当)が、1 群 10 匹の雄の成熟 ddY マウスに 44 週間投与され、その後基礎食が 5 週間投与された。生存した 9 匹の OTA 投与マウスでは、5 匹に肝細胞癌があり、9 匹は腎臓に嚢胞性の腺腫が

認められ、2 匹には、結節性の腎臓腫瘍があった。肝臓や腎臓の腫瘍は、対照マウスでは認められず、この種のマウス対照群に関してのこれら腫瘍の発生頻度に関するデータは示されていなかった。肝臓腫瘍が良性か悪性であったかは、明確に示されていなかった(参照文献 114,#140)。

同じ研究室における 2 回目の試験において、OTA を 25 mg/kg を含む飼料(約 3.5 mg/kg･体重/日に相当)が、20 匹の 6 週齢雄 DDD マウスに 70 週間投与された。生存した 20 匹の OTA 処置マウス全てに、腎臓の嚢胞性腺腫が認められ、6 匹には、結節性の腎臓腫瘍が、8 匹には肝細胞癌が認められた。17 匹の対照マウスの 1 匹に、肝細胞癌が認められた(参照文献 181,#497)。

同じ研究室での 3 回目の試験は、生涯曝露研究ではなく 70 週間試験であった。50 mg/kg の OTA を含む飼料(約 7 mg/kg･体重/日に相当)が、16 匹の雄 ddY マウスに 5～30 週間投与され、その後の 40～65 週間は対照飼料が投与された。腎臓および肝臓の腫瘍は、対照マウスと OTA 投与 10 週間以下のマウスでは認められなかった。腎細胞腫瘍の発生頻度は、OTA を 15、20、25、30 週間投与した場合、それぞれ 3/15、1/14、2/15、4/17 であった。腎臓の嚢胞性腺腫の発生頻度は示されていなかった。肝臓腫瘍の発生頻度の有意な増加が、OTA 投与 25 週間(5/15)と 30 週間(6/17)投与後に認められた。これらの結果は、対照飼料の長期間の投与によっても、腎臓と肝臓に腫瘍が継続することを示していた(参照文献 181,#497)。

これらの試験において、2 つのタイプの腎臓腫瘍として、乳頭状の嚢胞腺腫(良性)と結節性の腎細胞腫瘍が識別されており、これらは、異型の細胞を含み浸潤性の増殖として顕れるため、JECFA により悪性であると解釈された。腫瘍前の腎傷害は、頻度高く複数部位に発生し、異型の上皮細胞を持つ拡張した尿細管から成っていた。腎臓または肝臓腫瘍に起因した転移は、認められなかった。

1、40 mg/kg の OTA を含む飼料が、50 匹の離乳した雌雄の B6C3F1 マウスに 24 ヵ月間投与された。試験に使用した化合物は約 84%の OTA、7%の OTB、および 9%のベンゼンを含むものであった。高用量投与群において、体重が雌 25%、雄で 33%減少した。これは、最大耐容投与量(MTD)を超えていることを示しているが、他の毒性兆候は観察されなかった。しばしば被覆上皮の過形成を伴う腎臓尿細管の嚢胞性拡張によって特徴づけられる腎症が、高用量OTA投与群マウスに認められ、雄のほうが雌より症状が重かった。対照群または 1 mg/kg 投与群では、雄雌ともに腎症は認められなかった。良性と悪性の腎臓腫瘍が、高用量投与群の雄マウスにのみ認められ、それらの発生頻度は、それぞれ 53%と 29%であった(あわせた発生頻度は 63%)。腎臓腫瘍からの転移は認められなかった。雄の腎臓腫瘍の存在が、生存率を減らすことはなかった。実際、対照群と 1 mg/kg の飼料を 18 ヵ月間投与した雄の生存率は、40 mg/kg の飼料を投与したグループの 98%と比較して、それぞれ 75%と 65%であった(参照文献 182,#63)。

並行した対照と比較したとき、肝細胞腺腫と癌の発生頻度を合わせると、高用量投与群の雄雌両方のマウスに統計的に有意な増加があった。しかしながら，雄の 20%の発生頻度は、このマウス種で過去から言われている対照群の発生率である 0

～22%(参照文献 183,#230)の範囲内であったが、雌では，過去の対照の発生率 0～3.9%より高い 14%であった。著者らは、試験に使用した OTA が既知の発がん物質であるベンゼンを 9%含んでいることを付記した。従って、その相乗作用の可能性を考慮しなければならない。雄の腎臓腫瘍が生存率を減らすことはなかった。実際、対照群と 1 mg/kg の飼料を 18 ヵ月間投与した雄の生存率は、40 mg/kg 投与群の 98%に対し、それぞれ 75%と 65%であった。これは、対照および 1 mg/kg 投与群において 4 ヵ月目という初期に症状が始まった致命的な閉塞性の泌尿器疾患の高い発生率のためであった(参照文献 182,#63)。OTA を 40 mg/kg 投与した群の見かけ上の防護的影響は、グラム陽性細菌の生育阻害効果、および OTA が誘発した近位腎臓尿細管損傷の結果としての多尿症によると推定された(参照文献 184,#62)。ケージ内のファイティングに関係する包皮/陰茎における障害が、慢性の尿路疾患に関与した可能性も指摘された(参照文献 185,#198)。

**② ラット**

80 匹の雄雌の Fischer 344/N ラットに、OTA がコーン油中 21、70、210 μg/kg･体重/日で、9 ヵ月、15 ヵ月、103 週間強制投与された。ラットは毎日 2 回観察され、体重と摂餌量が、最初の 13 週間は毎週、その後は毎月記録された。飼料と水は自由摂取であった。雌雄 15 匹のラット群が、9 および 15 ヵ月後に屠殺された。最高用量投与群において、雄ラットでは 18～77 週間の間に、雌のラットでは 6～89 週間の間に体重が 4～7%減少した。OTA に関係する臨床上の兆候は見られなかった。血液学的検査と血清の化学分析の結果、生物学的に有意な影響は全く示さなかった。尿検査において、尿を濃縮する能力にわずかな変化を示したが、腎臓機能の変化を伴わなかった。雄における腎臓腺腫および腎臓癌の発生頻度は、それぞれ 1/50、1/51、6/51、16/51 と 0/50、0/51、16/51、30/50 であった。腎尿細管細胞の腺腫と癌を合わせた発生頻度は、二つの高用量投与群で、それぞれ 36/50、20/51 であった。最高用量投与群では、多くの腎臓腺腫および腎臓癌が、複数あるいは両側に認められた。最終屠殺の前に死亡または瀕死の状態の雄の数は、投与量に依存して増加した(対照、21、70、210 μg/kg･体重投与に対し、それぞれ 7、19、23、26 匹)。2 つの高用量投与群において、生存数の減少が腎臓腫瘍の存在に起因していると報告された。死亡したラットは、23 匹中 15 匹および 26 匹中 18 匹が、腎臓腫瘍を有していた。さらに、屠殺前に死んだラットの多くは、最終日に屠殺されたラット(中間用量と高用量投与で、それぞれ 0/7 と 3/15)と比較して、転移性癌を有していた(中間用量と高用量投与で、それぞれ 3/8 と 11/15 であった)。一方で、低用量群の雄ラットでは、生存率の減少が 2 つの高用量投与群と同様であったにもかかわらず、1 匹にしか腎臓腫瘍が認められなかった。従って、低用量投与群における生存率の減少は、処置に関連した非腫瘍性の影響が関与していると考えられた。雌においては、腎臓腺腫と腎臓癌の合計頻度は、OTA を 21、70、210 μg 投与した群で、それぞれ 0/51、2/50、8/50 であった。ラットにおいて OTA により誘発された腎臓癌は、主に肺とリンパ節において腎細胞癌由来の高い転移頻度により有意に増加した。高用量投与

雌ラットでは、かなり多重度の乳腺線維腺腫も増加した(対照又は低用量投与群の 4～5/50 と比較し、14/50 であった)。非腫瘍性の傷害は主として腎臓に関係するものであった。老齢のラットに共通する慢性のびまん性腎症は、全ての雄雌の群で同じ発生頻度であったが、傷害の程度は報告されていなかった。2 つの高用量投与群において、巨大核または有核細胞肥大(巨大な倍数体の核と突起状の核小体を持つ大きな腎臓上皮細胞)が、すべての雌雄で認められ、13 週間の予備試験と同様に、9 および 15 ヵ月後の中間屠殺時にこれら投与群にほとんど一致して認められた(参照文献 167,#318)。

第 44 回 JECFA においてこの NTP 試験が評価され(参照文献 5)、雄ラットにおける腎臓癌が、70 μg/kg･体重投与群で 16/51、210 μg/kg･体重投与群で 30/50 認められ、それ以下の低用量投与群ではがんが認められなかったことに着目された。雌ラットにおいては、腎臓癌はあまり多くなく低用量、中間用量、高用量投与群でそれぞれ 0/50、1/50、3/50 であった。腎臓腺腫は、雄ラットの全ての投与群で認められ、投与量に応じて発生頻度が増加した。雌ラットにおける腎臓腺腫は二つの高用量投与群でのみ認められた。乳腺線維腺腫は、処置ラットの 45～46%で認められ、対照群より有意に高い発生頻度であった(参照文献 63)。

NTP の試験における腎臓標本が、その後レビューされた(参照文献 186,#547)。レビューによれば、傷害部位は、髄質外層の外帯にある近位尿細管 S3 の直状部であった。2 年間生物試験における傷害は、巨大核および細胞肥大の著しい発生による S3 尿細管の正常な直状の短縮と組織破壊で構成されていた。この変化は、両性において明らかな用量ー反応関係を示した。16 日間および 13 週間試験において、この反応は、主として髄質外層の外帯に認められる限局性の尿細管における好塩基性細胞増加症により促進され、単純な細胞死、有糸分裂活性の増加およびいくつかの単純な尿細管過形成を伴っていた。2 年間生物試験における他の髄質外層の外帯に関わる非腫瘍性の傷害は、拡張した異型尿細管、色素嫌性尿細管、嚢胞性尿細管であり、後者は雄より雌ラットのほうが顕著であった。レビューではまた、低濃度(μg)の OTA が、腎尿細管腫瘍を高頻度で誘発し(高用量群雄の 74%)、癌が腺腫より多く認められた。癌は比較的迅速に発症し、悪性かつ急速に進行し、腫瘍のいくつかは異常に未分化の表現型を有していた。比較的高頻度で転移し、いくつかは明らかに死亡の原因であった。これら OTA で誘発される腫瘍の各特徴は、d-リモネンやクロロホルムなどの非遺伝毒性の腎臓発がん物質モデルによる腎臓腫瘍とは異なっている。一方、未分化で活発な性質を持つ傾向は、フモニシン $B_1$ で誘発される腎尿細管腫瘍を彷彿させる。腎臓腫瘍の発生は、腫瘍前の異型尿細管過形成、腺腫、および非常に初期に髄質外層の外帯内に発生した癌において、OTA で誘発される尿細管損傷の部位に対し明らかに相関があった。しかしながら、可能性は示唆されたものの、単純な尿細管過形成を伴う継続性の細胞毒性およびそれを補う細胞再生の作用機序を、通例の組織学だけでは立証することができなかった。それでもなお、非常に高頻度の腎臓がんの発生、活発な未分化表現型へ向う傾向と死亡原因ともなる比較的迅速な発症とかなり悪性の挙動の全てを考えると、OTA で誘発される

腎臓腫瘍発生が、DNA との反応を経由して起こるという結論を導きたくなる(参照文献 63)。

JECFA は、長期間影響が、16 日間および 13 週間試験における腎毒性によって進行すると考察した。悪性で進行性の腫瘍の誘発メカニズムが、DNA との反応によるという確実に示しているかどうかは不明である。フモニシン $B_1$ で誘発される腫瘍と類似性はあるが、フモニシン誘発の腫瘍は、スフィンゴ脂質代謝の変化を介した間接的なものと推定されている(参照文献 63)。

NTP の試験結果をまとめ、表 7 および 8 に示した。

**表 7　雄のマウスとラットにおけるオクラトキシン A による巨大核および発がん性の LOAEL および NOAEL（参照文献 167, #318）**

| 動物種 | 影響 | 試験期間 | LOAEL (μg/kg･体重/日) | NOAEL (μg/kg･体重/日) |
|---|---|---|---|---|
| マウス(雄)[a] | 腎臓腫瘍 | 2 年間 | 4400 | 130 |
| ラット(雄)[b] | 近位尿細管細胞の | 90 日間 | 62.5 | 設定せず |
| | 核肥大 | 9 および 15 ヵ月間 | 70 | 21 |
| | 腎臓腫瘍 | 2 年間 | 70 | 21 |

a：OTA 混餌投与

b：OTA 5 日/週強制投与

**表 8　オクラトキシン A に曝露したラットにおける腎臓腫瘍と巨大核の発生頻度（参照文献 167, #318）**

| OTA 投与量(□g/kg･体重/日)[a] | 腺腫 | 癌 | 腺腫および癌 | 巨大核 |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1/50 | 0/50 | 1/50 | 0/50 |
| 21 | 1/50 | 0/50 | 1/50 | 1/50 |
| 70 | 6/51 | 16/50 | 20/51 | 51/51 |
| 210 | 10/50 | 30/50 | 36/50 | 50/50 |

a：5 日/週で 2 年間強制経口投与 NTP(1989)より

リスク評価のための追加情報を得るために、JECFA は、NTP で実施されたラットの OTA 発がん性試験データ(参照文献 167,#318)を用いて、ベンチマーク量(BMD)モデル化を行った。最も腎臓発がんに対する性および種感受性として、雄ラット腎臓における腫瘍と癌の組合せ発生頻度が(表 6)、モデリングの最も適当なデータとみなされた。BMD という手法は、用量－反応評価の最初の段階で、より定量的な別の出発点を与えることから、健康影響のため NOAEL と LOAEL 手法の代案として提唱された(国際化学物質安全性プログラム)。

注) BMD 手法は、対照群に対し 5%または 10%で代表的に選ばれた軽度であるが確認可能な反応(ベンチマーク反応)を引き起こす感知できる範囲および推定量を含む実験データに適合する数学モデルに基づいている。BMD の下限値(BMDL)は、BMD の 95%信頼区間片側に相当する下限を意味している。下限値を用いることは、

その試験の持つ不確かさを考慮に入れ、選択したベンチマーク反応が限度を超えないことを保証(95%信頼水準)することになる。

米国環境保護局(参照文献 187)の BMD ソフトウェア ver.1.4.1(参照文献 187;現在は ver.2.1.1)が、雄ラットにおける腎臓腫瘍の量ー反応のモデリングのために用いられ、対照群のバックグラウンド発生頻度と比較した腫瘍の追加 10%の増加に対しての $BMD_{10}$ と $BMDL_{10}$ の値が、250 回の繰り返し計算(イテレーション)を行うことにより推定された。使用したモデルの $BMD_{10}$ と $BMDL_{10}$ の値を、関係する統計量とともに表 9 に示した。

算出された OTA の $BMD_{10}$ 値は 18～33 μg/kg・体重/日で、最も信頼できる $BMD_{10}$ 値は 30 μg/kg・体重/日付近にあった。$BMDL_{10}$ 値は、最小の 15 μg/kg・体重/日から最も良好に適合したモデルにおける 25 μg/kg・体重/日の範囲であった。従って、$BMDL_{10}$ 値は、ブタにおける最小の腎臓毒性変化のための LOAEL 8 μg/kg・体重/日と比較し、PTWI を設定するためのより低い出発点を与えていないことが確認された(参照文献 64)。

**表 9　NTP の試験からの雄 F344 ラットにおける腎臓腫瘍発生頻度に基づく $BMD_{10}$ 及び $BMDL_{10}$ 算出**

| モデル | 対数(尤度) | p-値 | AIC | χ-2 乗 | p-値 | 許容 | $BMD_{10}$ μg/kg・体重/日 | $BMDL_{10}$ μg/kg・体重/日 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Full model | -71.61 | | | | | | | |
| Gamma multi-hit | -76.36 | 0.02 | 158.7 | 4.91 | 0.03 | ?? | 30 | 18 |
| Log-logistic | -75.57 | 0.05 | 157.1 | 3.46 | 0.06 | Yes?? | 32 | 21 |
| Multistage | -77.29 | 0.01 | 160.6 | 5.96 | 0.01 | ?? | 24 | 15 |
| Log-probit | -75.05 | 0.09 | 156.1 | 2.64 | 0.1 | Yes | 33 | 25 |
| Quantal-linear | -77.74 | 0.02 | 159.5 | 5.99 | 0.05 | ?? | 18 | 15 |
| Weibull | -76.68 | 0.01 | 159.4 | 5.27 | 0.02 | ?? | 28 | 17 |
| Reduced model | -120.77 | <0.001 | | | | | | |

AIC:赤池情報量規準の略でモデルの選択基準、一般に小さいほうが良いモデルとされる。

NTP(1989)のデータより。OTA を 5 日/週で 2 年間強制経口投与

## （4）生殖発生毒性

OTA の生殖毒性の試験で利用できる適当なものはない。いくつかの発生毒性影響についての試験では、OTA が胎盤を通過し、ラットおよびマウスに対する胎子毒性および催奇形性が示されている。OTA の発生毒性試験の主なものを表 10 にまとめた。

**表 10　オクラトキシン A の生殖発生毒性試験の結果**

| 動物種、系統、性、齢 | 試験 | 用量 | | 投与経路 | 作用 | LOAEL (mg/kg 体重/日) | NOAEL (mg/kg 体重/日) | 参照文献 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 飼料中の含有率 (mg/kg) | 1 日あたりの摂取量 (mg/kg 体重/日) | | | | | |
| マウス、CBA、妊娠 | 発生毒性、妊娠 8,9 日妊娠-2 日、妊娠 2～14 日 | | 1,2,4 (コーン油) | 強制経口 | 胎子の顔面上部構造の無形成と形成異常 | <4 | | 参照文献 188 #57 |
| マウス、CD-1、妊娠 | 発生毒性、妊娠 8 日目に投与し、18 日目に試験 | | 2, 3 [タンパク質(カゼイン)量を調整] | 飼料 | 胎子頭蓋顔面の奇形 | 2 | | 参照文献 189 #205 |
| マウス、ICR、妊娠 | 発生毒性、発生毒性、妊娠 8 日目に投与 | | 3 | 腹腔内 | 小脳症 | 3 | | 参照文献 190,#106 |
| マウス、遺伝的多指症/無嗅脳症マウス、妊娠 | 発生毒性、妊娠 7.5 日目に投与 | | 2 (NaHCO3 溶液) | 腹腔内 | 神経管欠損 | 2 | | 参照文献 191 #451 |
| ラット、Wistar、妊娠 | 発生毒性、妊娠 8 日目から投与 | | 4～5 (NaHCO3 溶液) | 腹腔内 | 数回の投与、妊娠初期に分けて投与された雌に最も影響 胎子の再吸収数の増加、平均胎子数、平均胎子体重、胎盤の平均重量減少 | 4 | | 参照文献 192,#498 |
| ラット、Wistar、妊娠 | 発生毒性、妊娠 8 ～ 15 日 | | 総量 5 ($NaHCO_3$ 溶液) | 強制経口 | 催奇形性、胎子数、胎子重量減少 | N/A | | 参照文献 193, #499 |
| ラット、Sprague-Dawley、妊娠 | 発生毒性、妊娠6～15 日 | | 1 | 強制経口 | 胎子の骨格、肺、腎臓奇形 | 1 | | 参照文献 194 #50 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット、Wistar、妊娠 | 発生毒性、妊娠6～15日 | | 0.125,0.25,0.50,0.75 | 強制経口 | 催奇形性、再吸収の増加、胎子数減少 | 0.25 | | 参照文献195,#361,参照文献196 #362 |
| ラット、Wistar、妊娠 | 発生毒性、妊娠6～15日 | | 2.0,2.5,2.75,3.0,3.5,4.0 | 強制経口 | 外水頭症、頭蓋骨不完全閉鎖、臍帯ヘルニア、内水頭症、小眼症、腎盂拡張、腎形成不全 | 2.75 | | 参照文献197,#325 |
| ウサギ New Zeal White、妊娠 | 発生毒性、妊娠6～18日 | | 0.025,0.05,0.10 | 強制経口 | 胎子体重と生存胎子数減少、催奇形性 | 0.10 | | 参照文献198,#500 |

**① マウス**

1 群 4～26 匹の妊娠した CBA マウスに OTA をコーン油に溶解して 1、2、4 mg/kg･体重で、妊娠の 8、9 日目(膣栓形成日を 1 日とする)、または交尾 1 日前、妊娠 2、4、6、7、10、14 日目に 4 mg/kg･体重を強制経口投与し 19 日間観察した。19 日目に、生存および死亡胎子数、再吸収部位の数を計測し、胎子体重と形態学的変化を観測した。母体への毒性はなかったものの、4 mg/kg･体重投与群の出生前胎子生存数が、妊娠 7 日目(24%死)、8 日目(17%死)、9 日目(22%死)に減少した。明らかな頭蓋顔面の異常が、処置 8 日目、9 日目に認められ、発生頻度、多重性および程度は投与量増とともに増加し、9 日目にピークの影響が認められた。生存子のうち奇形子の発生頻度は、妊娠 8 日目に OTA を 1、2、4 mg/kg･体重を投与した群でそれぞれ 0%、8.1%、16%で、妊娠 9 日目投与で 29%、42%、91%であった。胎子あたりの奇形の平均発生数は、4 mg/kg･体重投与群の 8 日目、9 日目で 0.3 と 2.3 であり、別の試験の 8 mg/kg･体重投与で各 1.7、3.9 であった。中枢神経系、眼および軸骨格が主な影響を受けた部位であった。最も重要な奇形は、頭蓋顔面構造に影響したもので、外脳症、小頭蓋症、尖っていない顎、無眼球症、小眼球症、中央に裂け目のある顔面などの、顔面上部構造の無形成と形成異常であった。4 mg/kg 投与群の妊娠 9 日目における主な異常の発生頻度は、外脳症(89.3%)、無眼球症(44.6%)、小眼球症(26.8%)、眼瞼開裂(16.1%)、外部鼻孔の非形成(21.4%)、口唇裂(7.1%)、中央の裂け目のある顔面(8.9%)および奇形の顎/舌のはみ出しを伴う短い上顎(41.1%)などであった。頭蓋顔面の異常は、頭蓋骨の骨格と側部壁の骨の位置及び大きさの配置異常による脳頭蓋の閉鎖の不具合から起こると考察された(参照文献 188,#57)。

OTA の催奇形性作用におけるタンパク質欠乏の影響が、飼料中に精製タンパク質(カゼイン)を 26%(対照)、16%、8%および 4%に維持して 10～13 匹の CD-1 マウスに投与し、交配中と妊娠中にも継続する試験で調査された。妊娠(膣栓形成を 1

日目とする)8 日目に、2、3 mg/kg･体重となるように 0.1N 炭酸水素ナトリウムに溶解した OTA を単回強制経口投与し、実験マウスは奇形の試験のため妊娠 18 日目に屠殺された。OTA 処置は、母動物の摂餌量に影響しなかったが、3 mg/kg･体重の OTA 投与群(26%と 4%のタンパク質)のいくつかにおいて、妊娠した雌の死亡が有意に高かった(対照の死亡が 0 であったのに対して、それぞれ 5 匹と 4 匹)。OTA を 2 mg/kg 投与した 4%のタンパク質投与群では、9 匹の妊娠した雌の死亡があった。4 つのタンパク食各投与群で、外見上奇形の胎子を持つ同腹子の割合と、奇形の胎子の割合(カッコ内に示す)は、26、16、8、4%のタンパク食について、それぞれ 3 mg/kg･体重の OTA 投与で 58(25)%、50(17)%、75(45)%、100(81.3)%、また 2 mg/kg･体重の OTA 投与で 25(5)%、50(21)%、30(12.6)、100 (77.7)、さらに 0 mg/kg･体重の OTA 投与で 0(0)%、0(0)%、18(3)、31(9.8)であった。胎子の体重は、OTA とタンパク質不足の結果として減少した。頭蓋顔面の奇形が最も一般的であったが、低タンパク質レベルでは、手足と尾にも外見の奇形が認められた(参照文献 189,#205)。

妊娠 10 日目に 3 mg/kg･体重の OTA を ICR マウスに腹腔内投与し、生まれた雄マウスに発生した小脳症について、6 週齢でニューロンとシナプスの定量的評価を行ったところ、処置マウスの体性感覚皮質において、対照群よりニューロンあたりシナプスが少なく、神経細胞樹状突起の発育不良を示していた(参照文献 190,#106)。

多指症/無嗅脳症(*Pdn/Pdn*)マウスの *Pdn/+*どうしの雌雄を交雑した後、妊娠 7.5 日に 2 mg/kg の OTA を腹腔内投与したところ、神経管欠損の発生率は 51.6 %に増加した(通常の危険率は 13.2 %)(参照文献 191,#451)。

### ② ラット

12～20 匹の妊娠 Wistar ラットの 5 群に、0.16 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液として、OTA を総量 5 mg/kg･体重で強制投与した。詳細は、妊娠(膣栓形成を 1 日目とする)8、9 日目に 2.5 mg/kg･体重の単回投与、妊娠 8～11 日目に 1.2 mg/kg･体重投与、妊娠 8～13 日目に 0.83 mg/kg･体重投与、妊娠 8～15 日目に 0.63 mg/kg･体重投与、および対照であった。同様の方法で、20 匹のラットの 3 つの群のそれぞれ妊娠 8、9 日目に OTA の 2.5 mg/kg･体重を単回投与、妊娠 8～10 日目に 1.67 mg/kg･体重単回投与した試験を行った。ラットを妊娠 20 日目に屠殺した。各群の雌 1 匹あたりの着床数に有意差はなかった。総量が同じ OTA であっても、数回の単回投与、および妊娠初期に分けて投与された雌が、最も影響を受けた。雌 1 匹あたり再吸収の数は、用量に依存する増加があり、雌 1 匹あたりの平均胎子数、平均胎子体重、および胎盤の平均重量の減少に用量依存性があった。高用量投与に関係する胎子の出血の発生頻度(1.2 mg/kg 投与の 2、2.5、4 倍認められた)および体腔に水腫があるものとないものがあったことは、奇形反応の影響と考えられた(参照文献 192,#498)。

同じ試験室での調査で、ラットの観察を生後 82 日後までとした以外、同様の試験計画で OTA 投与試験が行われた。新生ラットの平均数、4 日後に生存していた

ラットの平均数、および生存力指標に、用量に依存した減少が認められたが、授乳期指標には認められなかった。OTA を 2.5 mg/kg･体重で 2 回投与した群では、82 日目の雄と雌の子の平均体重が、それぞれ 12 及び 8%減少した。その群の雄の子の 26%において、水頭症が出生 15 日後に観察され、これらのラットの 40%は生後 20 日までに死亡した。OTA の母方または父方への残存影響を試験するため、追加の OTA を投与せずにさらに第二世代が飼育しされたが、詳細はほとんど示されていなかった(参照文献 193,#499)。

妊娠 6～15 日目に OTA を 1 mg/kg･体重で妊娠ラットに経口投与したとき、胎子体重の減少と再吸収数の増加が起こったが、母胎に明らかな悪影響は見られなかった。骨格または肺の奇形が胎子の最高 20%まで報告され、腎臓奇形の発生頻度は 40%であった。メチオニンを 43 mg/kg･体重で同時投与したとき、これらの悪影響は起こらなかった(参照文献 194,#50)。

1 群 10 匹の Wistar ラットに OTA を、妊娠 6～15 日目に 0.125、0.25、0.50、0.75 mg/kg･体重/日で強制経口投与する試験が実施された。OTA は、0.25 mg/kg･体重/日以上の投与群で、胎芽及び胎子の死を増加させ、完全な再吸収/流産の母親やいくつかの再吸収を持つ母親の出現頻度の増加、さらに生存胎子数の減少も認められた。これらの影響は用量に依存し、最高用量では統計的有意性があった。胎子体重と頭殿長も用量に依存して減少し、最高用量で減少が統計的に有意であった。外見の奇形、骨格および内面の異常が、全ての投与群において用量に依存して全て増加し、その増加は 0.5 及び 0.75 mg/kg･体重/日投与群で統計的有意であった。外見の奇形には、外脳症、頭蓋骨の閉鎖不全、小顎症、小肢症、曲がった尾、脊柱側湾症、後部矮小などがあった。骨格異常には、多数の骨の不完全骨化、融合し波状または枝分かれした肋骨などがあった。内面の異常には、水頭症、小眼症、膨張した腎盂、水腎症、停留睾丸などがあった。内臓検査を受けた胎子の肝臓、腎臓、脳、眼の組織学的検査において、0.25 mg/kg･体重/日以上の投与群の母親からの胎子に障害発生頻度の増加が認められた。その障害には、水腫、腎臓の線維症および上皮変質、肝細胞変質、胆管増殖、小脳の低形成、水晶体および網膜の欠陥があった(参照文献 195, #361；参照文献 196,#362)。同じグループが、Wistar ラットの妊娠 6～15 日目に単回経口投与したときの OTA の催奇形性誘発最小量が、2.75 mg/kg･体重/日であることを示した。催奇形性に対し最も感受性の高い日は、妊娠 6 日目と 7 日目(膣スメアに精子が確認された日を 0 日とした)であった(参照文献 197,#325)。

### ③ ウサギ

1 群 5 羽のニュージーランド白ウサギに OTA を妊娠 6～18 日目に、0.025、0.05、0.10 mg/kg･体重/日で経口投与したとき、最高用量群で、胎子体重および生存胎子数に有意な減少があった。奇形または異常(球節の突き出し、未発達または無発育の尾、波状の肋骨、水頭症、小眼症、腎臓の無形成、頭蓋骨の弱い骨化、背骨の骨化不良)を持つ胎子の発生頻度が増加した。肝臓、腎臓、脳、眼の組織学的検査により、胎子の肝臓および腎臓に用量依存性の障害増が認められた。腹子あたりの奇形、異

常または病理学的障害の増加は、投与群の腹子数が少ないため、統計的有意性はなかった(参照文献 198,#500)。

## （5）遺伝毒性

遺伝毒性試験の結果を表 11(*in vitro*)および表 12(*in vivo*)にまとめた。

**表 11　オクラトキシン A の *in vitro* 遺伝毒性試験結果**

| 評価項目 | 試験系 | 濃度 | 結果 | 参照文献 |
|---|---|---|---|---|
| バクテリア | | | | |
| 復帰突然変異 | *S.typhimurium* TA98, TA1535, TA1538 | 0～1200 μg/plate | 陽性 (ﾏｳｽ腎臓ﾐｸﾛｿｰﾑ代謝活性化) | 参照文献 199 #321 |
| 復帰突然変異 | *S.typhimurium* TA98, TA100 TA1535, TA1537,TA1538 | 1～100 μg/plate | 陽性 (OTA 曝露肝細胞由来培地活性化後) | 参照文献 200 ,#502 |
| 復帰突然変異 | *S. typhimurium* TA100,TA2638 | 0～200 μg/plate | 陰性 (ﾗｯﾄ肝臓,腎臓ﾐｸﾛｿｰﾑ代謝活性化) | 参照文献 121 ,#364 |
| 復帰突然変異 | *S.typhimurium* TA98, TA100 TA1535, TA1537,TA1538 | 50～600 μg/plate | 陰性 | 参照文献 127 #244 |
| 復帰突然変異 | *S.typhimurium* TA98, TA100 TA1535, TA1537,TA1538 | 0.4～400 μg/plate | 陰性 | 参照文献 201, #41 参照文献 202 ,#296 |
| 復帰突然変異 | *S. typhimurium* TA100,TA1538 | ～200 μg/plate (マウスとラット肝細胞代謝活性化) | 陰性 | 参照文献 203, #501 |
| 復帰突然変異 | *S.typhimurium* TA97,TA98, TA100,TA1535,TA1538, G46,G3076,D3052 | 0.1～100 μg/ml | 陰性 | 参照文献 127 #244 |
| 復帰突然変異 | *S.typhimurium* TA97,TA98,TA100,TA1535, | 1～100 μg/plate | 陰性 (代謝活性化) | 参照文献 167 #318 |
| 復帰突然変異 | *S. typhimurium* TA98,TA100 | 2.5～50 μg/plate | 陰性 (S9mix | 参照文献 204,#267 |
| 復帰突然変異 | *S.typhimurium* TA98,TA100,TA104,TA1535, TA1538 | 0.01～500 μmol/L | 陰性 (S9mix＋－) | 参照文献 205 ,#278 |
| 遺伝子突然変異 | *Saccharomyces cerevisiae* D3 | 75，200 μg/plate | 陰性 | 参照文献 201,#41 |
| 遺伝子突然変異 | *Bacillus subtilis* rec | 20～100 μg/disc | 陰性 | 参照文献 206,#357 |
| DNA 修復 | *E. coli* SOS | 1～2 mg/100 μL | 陰性 | 参照文献 207, #242 参照文献 208,#545 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| DNA 修復 | *E.coli* WP2 | 勾配 plate<br>(詳細なし) | 陰性 | 参照文献<br>127,#244 |

| 哺乳動物細胞 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 遺伝子突然変異<br>(lacZ on shuttle vector) | ヒトチトクローム P450 で形質移入した NIH/3T3 細胞 | 25 μg/ml | 陽性 | 参照文献<br>209,#258 |
| 遺伝子突然変異 | C3H マウス乳腺細胞 | 5～10 μg/mL | 陰性<br>(10μg/mL 細胞毒性) | 参照文献<br>210,#358 |
| 前方遺伝子突然変異 | マウスリンパ肉腫細胞, *tk* losus | 0.1～13 μg/mL | 陰性<br>(>10μg/mL 細胞毒性) | 参照文献<br>127,#244 |
| 前方遺伝子突然変異 | チャイニーズハムスターV79 繊維芽細胞 *Hprt* 遺伝子 | 0.1～100 μmol/L | 陰性<br>(S9mix+ - ) | 参照文献<br>205,#278 |
| 姉妹染色分体交換 | CHO 細胞、OTA と 2 時間 | 5～160 μg/mL | 陽性<br>(対照の 37%以上で弱い用量-反応関係) | 参照文献<br>167,#318 |
| 姉妹染色分体交換 | ヒトリンパ細胞 | 5～160 μg/mL | 陽性 | 参照文献<br>200,#502 |
| 姉妹染色分体交換 | ウシリンパ細胞 | 0.1～2 μmol/L | 陽性<br>(細胞の増殖と生存力の減少及びｱﾎﾟﾄｰｼｽの増加) | 参照文献<br>211,#305 |
| 姉妹染色分体交換 | ヒト末梢血リンパ細胞 | 5～10 μg/mL | 陰性<br>(10 □g/ml で有糸分裂阻害) | 参照文献<br>212,#83 |
| 姉妹染色分体交換 | CHO 細胞、OTA と 26 時間 | 0.5～5 μg/mL | 陰性 | 参照文献<br>167,#318 |
| 染色体異常 | ヒトリンパ細胞(OTA と 48 時間) | 4.5 μg/mL | 陽性(4.5～5 倍) | 参照文献<br>213,#313 |
| 染色体異常 | ウシリンパ細胞 | 0.1～2 μmol/L | 陽性<br>(細胞の増殖と生存力の減少及びｱﾎﾟﾄｰｼｽの増加) | 参照文献<br>211,#305 |
| 染色体異常、姉妹染色分体交換 | チャイニーズハムスターV79 細胞 | 24.8～2476.4 μM | 染色体異常、姉妹染色分体交換なし | 参照文献<br>214,#411 |
| 染色体異常 | CHO 細胞(OTA とともに 8～10 時間) | 30～160 μg/mL | 陰性 | 参照文献<br>167,#318 |
| 染色体異常 | CHO 細胞(OTA とともに 2 時間) | 100～300 μg/mL | 陰性 | 参照文献<br>167,#318 |
| 小核形成 | ヒツジ精嚢培養細胞 | 12～30 μmol/L | 陽性 a | 参照文献<br>215,#257 |
| 小核形成 | シリアハムスター胎芽線維芽細胞 | 5～20 μmol/L | 陽性 b | 参照文献<br>216,#263 |
| 小核形成 | ヒト肝細胞癌由来細胞系、HepG2 | 5～50 μg/mL | 陽性<br>(染色体切断作用経由) | 参照文献<br>204,#267 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| DNA 鎖切断、<br>アルカリ溶離 | CHO 細胞；ラット線維芽細胞 | 200 µg/mL | 陽性<br>(1.2 鎖切断/109Da) | 参照文献 217,#349 |
| DNA 損傷 | マウス脾臓、<br>phytohemagglutinin 刺激 | 1～10 µg/mL | 陽性<br>(濃度依存性) | 参照文献 218,#254 |
| 不定期 DNA 合成 | ACI ラット初代肝細胞 | 0.4, 4 µg/mL | 弱い陽性<br>(0.4µg/mL) | 参照文献 219,#175 |
| 不定期 DNA 合成 | C3H マウス初代肝細胞 | 4, 40 µg/mL | 弱い陽性<br>(0.4µg/mL) | 参照文献 219,#175 |
| 不定期 DNA 合成 | Fischer 344 ラット初代肝細胞 | 0.000025 ～ 500 µg/mL | 陰性<br>(>0.05µg/mL 細胞毒性) | 参照文献 127,#244 |
| 不定期 DNA 合成 | ラット肝細胞<br>ブタ膀胱上皮細胞 | 0.250～1 µmol/L | 陽性 | 参照文献 220,#264 |
| 不定期 DNA 合成 | ヒト尿路上皮培養細胞 | 0.005～0.05 µmol/L | 陽性 | 参照文献 221,#503 |
| 不定期 DNA 合成 | ヒト初代尿路上皮細胞 | 10～2000 nmol/L | 陽性 | 参照文献 222,#265 |
| DNA 損傷<br>comet assay | マウス線維芽細胞(ヒト酸化還元酵素を共発現するチトクローム P450 で形質移入したもの) | 10～200 µmol/L | 陰性<br>(CYP3A4 発現細胞)<br>陽性<br>(CYP2C9 発現細胞) | 参照文献 223,#345 |
| DNA 損傷<br>comet assay | CHO 細胞 | 0.2～1 mM | 陽性(倍数体増加) | 参照文献 224,#396 |
| DNA 損傷<br>comet assay | MDCK 細胞 | 5～30 µg/mL | 陽性<br>(濃度依存性；S9mix+-) | 参照文献 225,#300 |
| DNA 損傷<br>comet assay | ヒト肝細胞癌由来細胞系、HepG2 | 5～30 µg/mL | 陽性 | 参照文献 204,#267 |
| DNA 損傷<br>comet assay | ヒト腎臓近位尿細管細胞系, HK-2 | 50～600 µmol/L | 陰性<br>(非細胞毒性濃度;S9mix+-;2h)<br>陽性<br>(≥400µmol/L の細胞毒性濃度 6h および Fpg と EndoIII を含む全濃度) | 参照文献 226,#240<br>参照文献 227,#241 |
| DNA 損傷<br>comet assay | ヒト初代培養尿路上皮細胞 | 100 µmol/L | 変動のある結果、<br>GST 酵素の多型に関係する DNA 損傷 | 参照文献 228,#301 |

CHO：チャイニーズハムスター卵巣、CYP: チトクローム P450、Endo III：エンドヌクレアーゼ III、

Fpg：ホルムアミド-ピリミジン-DNA-グリコシラーゼ、GST：グルタミン S-トランスフェラーゼ

MDCK：Madin-Darby イヌ腎臓、S9：ラット肝臓 9000×g 上清

a；インドメタシンによる阻害なし。プロスタグランジン H 合成酵素活性の欠損を示している。

b；細胞内カルシウムに変化による染色体異常誘発効果

**表 12　オクラトキシン A の *in vivo* 遺伝毒性試験結果**

| 評価項目 | 試験系 | 濃度 | 結果 | 参照文献 |
|---|---|---|---|---|
| 染色体異常 | マウス骨髄細胞、精子細胞 | 1 μg/kg･体重/日<br>(15,45 日間混餌投与) | 陽性<br>(10mg/kg・体重ｱｽｺﾙﾋﾞﾝ酸により回復) | 参照文献 229,#246 |
| 染色体異常 | マウス | 1 μg/kg･体重/日<br>(14 日間混餌投与) | 陽性<br>(130 IU ビタミン A/kg･体重により回復) | 参照文献 230,#298 |
| 染色体異常 | ラット脾臓リンパ細胞<br>(*in vivo* 処置ラット) | 250～2,000 μg/kg･体重で5日/週で2週間強制投与 | わずかに異常が増加(主に欠失、統計的有意差なし) | 参照文献 231,#309 |
| 姉妹染色分体交換 | チャイニーズハムスター骨髄 | 25～400 mg/kg･体重<br>(強制投与) | 陰性<br>(>100mg/kg・体重で細胞毒性) | 参照文献 127,#244 |
| 小核形成 | 雄 Sprague-Dawley ラット骨髄 | 3 mg/kg･体重(強制経口投与)15 日間 | 陽性<br>(対照の 8 倍) | 参照文献 232,#244 |
| DNA 損傷<br>一本鎖切断 | Balb/c マウス | 2500 □g/kg･体重<br>(腹腔内注射) | | 参照文献 218,#254 |
| | 脾臓 処置 4,16,24 時間後 | | 陽性<br>(最大反応：24 時間後) | |
| | 腎臓 処置 24,48 時間後 | | 陽性<br>(最大反応：24 時間後) | |
| | 肝臓 処置 24,48,72 時間後 | | 陽性<br>(最大反応：48 時間後；72 時間で回復 | |
| DNA 損傷 | Wistar ラット 腎臓，肝臓 | 290 □g□kg･体重<br>(強制投与)で 48 時間ごと，6～12 週間 | 陽性<br>(処置中，回復は認められなかった) | 参照文献 233,#293 |
| DNA 損傷<br>comet assay | ラット肝臓,腎臓,脾臓 | 250～2000 □g/kg･体重で 5 日/週、2 週間強制投与 | 陽性<br>(Fpg glycosilase により促進、酸化的 DNA 損傷をらせん切断へ転化) | 参照文献 231,#309 |
| DNA 損傷<br>comet assay | ラット腎臓 | 500 □g/kg･体重/日<br>7,14,21 日間腹腔内投与 | 陽性<br>(血漿と腎臓の OTA 濃度の経時的増加とともに DNA 損傷が拡大) | 参照文献 234,#363 |

### ① 遺伝子突然変異

バクテリアにおける大部分の遺伝子変異誘発試験では、OTA 曝露の影響は認められなかったが、2 つの試験で陽性の結果が示された(表 11)。一つは、マウス腎臓ミクロソーム存在下で処置された *S.typhimurium* TA1535 と TA1538 菌株中(参照文献 199,#321)であり、もう一つは、OTA 曝露したラット肝細胞培地で処理した *S.typhimurium* の TA1535、TA1538、TA100 中であった(参照文献 200,#502)。両報告とも追加の調査が必要な予備的な結果であると述べられている。酸化ストレスに対し感受性のあることで知られる *Salmonella* 菌株 TA102、TA104、TA2638、*Escherichia coli*WP2 を使用した遺伝子変異の試験において、陰性であった(参照文献 121,#364；参照文献 127,#244)ことが注目される。

哺乳細胞において、遺伝子変異は 3 つの試験で誘発されなかったが、一つで陽性結果が認められた(参照文献 209,#258)

### ② 染色体異常および小核

姉妹染色分体交換が、*in vitro* の 5 試験中 3 試験で誘発されたが(参照文献 167,#318;参照文献 200,#502;参照文献 211,#305)、*in vivo* での強制投与後の試験では誘発されなかった。

*in vitro* の染色体異常試験において、陽性が 2 つあった(参照文献 213,#313；参照文献 211,#305)。*in vitro* の小核試験では、3 つの陽性結果があった(参照文献 215,#257；参照文献 216,#263；参照文献 204,#267)。*in vivo* では、マウスに染色体異常が誘発され(参照文献 229,#246；参照文献 230,#298)、ラットにおける結果は陰性(参照文献 231,#309)であった。

また、*in vitro* および *in vivo* 小核試験においては、いずれも陽性の結果が得られている。

### ③ DNA 損傷及び修復

バクテリアにおいて、DNA 損傷が起こった結果としての DNA 修復の証拠はなかったが(参照文献 207, #242；参照文献 208,#545；参照文献 127,#244)、DNA 一本鎖切断は培養哺乳類細胞では誘発され(参照文献 217,#349)、*in vivo* で OTA を静脈注射した後のマウス脾臓、肝臓、腎臓細胞でも認められた(参照文献 218,#254)。

不定期 DNA 合成として現れる DNA 修復は、ラット及びマウスの初代培養肝細胞、ブタ膀胱上皮細胞、ヒト尿路上皮細胞など多くの試験で認められた(参照文献 219,#175；参照文献 219,#175；参照文献 127,#244；参照文献 220,#264；参照文献 221,#503；参照文献 222,#265)。

その他に、*in vitro* のマウス線維芽細胞、チャイニーズハムスター卵巣、イヌ腎臓、ヒト肝臓、ヒト腎臓、ヒト尿路上皮細胞(参照文献 223,#345；参照文献 224,#396；参照文献 225,#300；参照文献 204,#267；参照文献 226, #240；参照文献 227,#241；参照文献 228,#301)、ならびに *in vivo* のラット肝臓、腎臓、脾臓(参照文献

231,#309；参照文献 234,#363)を用いたコメットアッセイにおいて、DNA 損傷についての追加の証拠が示された。これらのいくつかにおいて、DNA 損傷の量が酸化的損傷を強める薬剤により促進された。

**④ DNA 付加体**

OTA が腎臓内で DNA 付加体を形成するかどうかという疑問は、腎臓発がん物質としての OTA の遺伝毒性作用との関連性のため広範囲に検討された。初期およびその後の試験データが数箇所でレビューされた(参照文献 63；参照文献 235,#306；参照文献 236,#327；参照文献 237,#356；参照文献 65,#273；参照文献 238,#467)。

OTA 曝露後に $^{32}$P-ラベル化法により DNA 付加体が確認されたデータのほとんど全てが、一つの試験室からのもので、マウスとラット腎臓 DNA など、全て陽性の結果であった(参照文献 239,#504；参照文献 240,#505；参照文献 241,#283；参照文献 242,#284；参照文献 243,#248；参照文献 244,#328)。しかしながら、これらの試験では、非特異的なポストラベル化法が使用され、OTA 分子またはその代謝物分子を含まない付加体による可能性があり、少なくとも付加体のいくつかは、OTA で誘発され生成した活性酸素種(ROS)の細胞毒性影響によることが指摘されている(参照文献 64)。別の DNA およびモノヌクレオチドを用い、マウスとウサギの腎臓または肝臓ミクロソーム中で OTA と補助因子であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH)またはアラキドン酸と共培養した *in vitro* 試験の結果では、DNA の酸化的損傷が、仮想される付加体の唯一の形成源ではないことが示されている(参照文献 245,#320)。

これらの $^{32}$P-ラベル化法による結果に対し、*in vivo* のげっ歯類肝臓および腎臓、*in vitro* のラットまたはヒト肝細胞において、[$^{3}$H]-OTA やその代謝物と DNA との共有結合レベルは、放射能測定では検出限界以下だったという報告がある(参照文献 246,#333；参照文献 247,#201；参照文献 120,#281；参照文献 103,#285)。一方、$^{32}$P-ラベル化法を用いて、[$^{3}$H]-OTA を経口投与した Fischer344 雄ラットにおいて、DNA 付加体レベルが対照より少し増加したことを報告し、これらが、OTA による細胞毒性から派生した生成物による可能性が示唆された(参照文献 120,#281)。

ヌクレアーゼ P1 を添加し、$^{32}$P-ラベル化法と薄層クロマトグラフィー(TLC)分析を用いた試験で、高濃度の OTA(0.4～2.5 mg/kg･体重/日)に 2 年間長期曝露させたラットとマウスの肝臓および腎臓の DNA 分画にいくつかのスポットが認められた。付加体は 0.6 mg/kg･体重ではほとんど検出されず、1.2 mg/kg･体重では微量で、2.5 mg/kg･体重投与で 48 時間または 72 時間培養を続けたとき定量値が得られた。最も多数の TLC スポットが、雄 DA ラットの DNA から検出され、雄 DA ラットが、雌 DA ラット及び Lewis ラットより OTA 誘発腎臓癌生成に高い感受性を持つ種であることが確認された。雄マウス腎臓の付加体レベルが肝臓や雌腎臓に比べ高く、雄マウスが、腎臓発癌生成に対し雌より感受性が高いことを示していた(参照文献 248,#274；参照文献 249,#312；参照文献 236,#327)。これについて EFSA は、TLC クロマトグラム上に観察されるスポットの化学構造が不明であり、そのスポットが

真の OTA-DNA 付加体であるという証拠はないと指摘している(参照文献 65,#273)。

DNA 付加体形成における脂質過酸化(LPO)が関与する可能性が考察された。LPO 産物を生成する OTA 以外の物質に関し、*trans*-4-ヒドロキシ-2-ノネナールと DNA との反応により生成するエテノ塩基などの LPO 産物に由来する環外の DNA 付加体が数種同定された(参照文献 65,#273)。LPO に関係するもう一つの主要な DNA 傷害は、グアニンとマロンジアルデヒドの反応による付加体生成である。EFSA が指摘したように、$^{32}$P-ラベル化法を用いた OTA の試験でスポットとして認められた DNA 付加体が、OTA 自身によるものではなく、これらの付加体によるもので、別の間接的メカニズムにより生成したということがここでは考えられる。この仮説は、OTA 曝露の前に抗酸化剤で処置した試験で、処置により生成した DNA 断片の数と強度が減少したという試験結果により裏づけられる(参照文献 250,#329)。一方、OTA を 0.25、0.5、1、2 mg/kg・体重で、5 日/週、2 週間投与したラット腎臓において、$^{32}$P-ラベル化法により LPO 関連付加体を調査する試験を行ったとき、何も検出されず LPO のいかなる科学的証拠も見出せなかった(参照文献 169,#308)。

DNA 付加体が、OTA 由来のハイドロキノンと細胞内 DNA との間の反応から生成するとの仮定もされた。ハイドロキノンが、ラット尿中に確認された(参照文献 251,#307)。

この仮説を調査するために、*in vitro* で基質に[$^{3}$H]-OTA、ハイドロキノンを生成しやすい反応系として西洋ワサビパーオキシダーゼとプロスタグランジン H シンセターゼを用いた試験が行われた。放射能を測定したとき、DNA 付加体は検出されなかった(参照文献 120,#281)。

一方、C8 オクラトキシン A-3'-モノフォスフェートデオキシグアノシン(OTA-3'-dGMP)付加体が、光放射線照射により生成することが示された(参照文献 248,#274)。*in vivo* の酸化的脱塩素反応により、オクラトキシン A フェノキシラジカル、オクラトキシンキノン(OTQ)が生成し、このラジカルが DNA と反応し付加体を形成するとの仮説が立てられた。OTQ は、オクラトキシンハイドロキノン(OTHQ)に還元され、OTHQ は OTQ に自動酸化されて戻る(参照文献 252,#256)。*in vivo* で生成する OTA の DNA 付加体の化学構造は、完全には解明されていないが、亜急性曝露(0.20 mg/kg・体重)されたブタ腎臓、慢性曝露(週 3 回 2 年間、総投与量 100 mg/kg・体重)されたラットにおいて、$^{32}$P-ラベル化法を用いて検出する付加体の試験で、C-C8 と O-C8 の OTA-3'-dGMP として存在することが示唆されている(参照文献 248,#274；参照文献 236,#327)。しかしながら、唯一のクロマトグラフィー条件で実証されたものであり、確認が必要とされた(参照文献 65,#273)。

同じグループによる $^{32}$P-ラベル化法を用いた別の試験で、OTA 由来のキノン/ハイドロキノン酸化還元対が、OTA による遺伝毒性に役割を持つ可能性が示された。代謝活性系としてブタ腎臓ミクロソームの存在の有無において、OTA とハイドロキノンの付加体特性が、サケ精子 DNA で比較された。代謝活性化がない条件で、OTA は DNA 付加体を生成しなかったが、ハイドロキノンは付加体を生成した。これらは、前駆体ハイドロキノン OTHQ の自動酸化により生成したキノンによる共有

DNA 付加体であると考えられた。ハイドロキノンで認められたキノンに関係する付加体スポットが、OTA をブタ腎臓ミクロソームと NADPH とともに培養したときも認められ、OTA が、チトクローム P450 またはパーオキシダーゼ活性を持つ酵素により、キノンへの酸化的活性化を受けることが示唆された。代謝活性系でのヒト腎臓および気管支上皮(WI26)細胞系においても、付加体形成が比較された。DNA 付加体は、OTA とハイドロキノンの両方とも、用量および時間に依存して形成されたが、付加体形成速度はハイドロキノンが速く、おそらくハイドロキノンからキノンが迅速に生成することによると考えられた(参照文献 253,#506)。一方、キノン由来付加体は、C-C8 と O-C8 の OTA-3'-dGMP とともには移動せず、キノンの電子親和性が、OTA の光活性化により生成する C8-デオキシグアノシン(C8-dG)に関与しないことが示唆された。さらに、ハイドロキノン由来の DNA 付加体は、CYP2C9 酵素(エポキシゲナーゼ活性を持つ)による OTA の生体代謝後に主として形成され、一方で C8-dG 付加体は、ミクロソームのグルタチオン(GSH)酵素である 5-リポキシゲナーゼによる生体代謝後形成される(参照文献 238,#467)。

DNA 付加体生成において、GSH 経路を経た OTA 生体代謝の関与の可能性についての試験が、アメリカンオポッサムの近位尿細管由来腎臓(OK)細胞系を用いて行われた。細胞を OTA 単独、または、腎臓中で遊離のチオールを増加させることにより酸化ストレスを低減する 2-メルカプトエタンスルホン酸と N-アセチル-L-システイン、GSH シンセターゼ阻害剤であるブチオン-スルホキシイミン、γ-グルタミル-トランスペプチダーゼ阻害剤の α-アミノ-3-クロロ-4、5-ジヒドロ-5-イソキサゾール酢酸存在下で処置した。これらの薬剤のうち、OK 細胞において OTA で誘発される細胞毒性を抑制するものはなく、全てが OTA の生体代謝を促進した。これらの薬剤との培養中に生成した代謝物組成と DNA 付加体の種類のいずれも、薬剤により質的にも量的にも異なっていた。この知見から、OTA の DNA 付加体形成メカニズムが、キノン誘導体化及び GSH 抱合が関与する生体代謝経路と密接に関係していることが示唆された(参照文献 254,#275)。

その他に、予想される OTA 付加体の化学構造を解明することを目的とした試験がある。*in vitro* の試験で、各種の活性系存在下で OTA と DNA または dG と共培養したとき、$^{32}$P-ラベル化法でも LC/MS/MS 法でも付加体は検出されなかった。その後、[$^{14}$C]-OTA(0.5 mg/kg･体重)を単回投与した雄 Fischer ラットの肝臓と腎臓から単離した DNA を、$^{14}$C 加速質量分析で分析した。処置ラットから単離した DNA 中の $^{14}$C 活性に対照群と処置群に有意な差は認められず、特異的な OTA-DNA 付加体は検出されなかった(参照文献 94,#307)。EFSA は、これらの試験結果を解析する上での問題点として、他の試験では OTA 曝露の 24 時間後に、DNA が単離されているのに対し、この試験では比較的低濃度単回投与の 72 時間後に DNA が単離されているため、DNA 付加体が修復された可能性があることを指摘している(参照文献 65,#273)。

腎臓 DNA 中の OTA-dG 付加体(dGuoOTA)の分析に、安定同位体希釈 LC/MS/MS 法が開発された。雄 Fischer344 ラットに OTA を、210 µg/kg･体重/日(ラットの長

期間投与試験で腎臓腫瘍を誘発する量)で 90 日間経口投与し、腎臓から DNA を単離した。分析法の高感度にもかかわらず(検出限界は、3.5 dGuoOTA/$10^9$ ヌクレオチド)、dGuoOTA は、処置ラットの腎臓 DNA 中に検出されなかった(参照文献 255,#259)。

## （６）その他（神経毒性、免疫毒性、腎毒性）

### ① 神経毒性

#### マウス

マウスにおいて、OTA を 3～6 mg/kg･体重で単回腹腔内投与後、線条体のドーパミンが用量に依存して枯渇した。酸化ストレス、酸化的 DNA 損傷および酸化的 DNA 修復の一過性阻害もまた、小脳、大脳皮質、海馬、中脳、尾状核/被殻及び脳橋/髄質に認められた(参照文献 256,#339)。

#### ラット

4 匹の雄 Wistar ラットに OTA 290 µg/kg･体重が 48 時間ごと 1～6 週間経口投与された。4 週間後に処置ラットの体重がわずかに減少したが、飼料および水の消費量は対照と有意差はなかった。脳中の OTA は時間に比例して蓄積され、6 週間後におよそ脳中 100 ng/g となった。OTA が、チロシンとフェナントレンの濃度を変化させ、海馬組織を損傷させることが示された(参照文献 257,#61)。

成熟した 10 匹の雌 Fischer ラットに OTA を 120 µg/kg･体重/日で、10、20、35 日間強制経口投与された。全ての酵素活性が処置により変化した。3 つの脳領域において、γ-GT 活性の有意な増加が認められた。他の酵素活性変化に領域的な選択性があったが、ほとんどの活性が投与 35 日目までに回復した(参照文献 258,#236)。

1群10匹の若い(12週齢)個体と高齢(27～20月齢)の雌SPF Wagラットに、OTAを 70、340、1680 µg/kg･体重で 4 週間強制経口投与した。老若両群の高用量群で、有意な死亡率増加が起こった。脳白質(小脳髄質および脳幹の腹側部)の空胞形成が、全投与群で認められ、若ラットの 340、1680 µg/kg･体重/日群と老ラットの 70、340 µg/kg･体重/日投与群には、統計的有意性があった(参照文献 259,#266)。

1 群 8 匹のラットに 280 µg/kg･体重/日で OTA を、または同量の OTA＋メラトニン(10 mg/kg･体重/日)を飲水により 1 週間経口投与した。対照群と比較し処置ラットに、海馬の N-メチル-D-アスパルテート受容体サブユニット 2A および 2B(記憶及び学習に関与する)濃度に、有意な減少が認められた。メラトニンは、OTA により引き起こされる N-メチル-D-アスパルテート受容体サブユニット減少を部分的に保護した(参照文献 260,#260)。

### ② 免疫毒性

#### マウス

1 群 8 匹の BALB/c マウスに、OTA を 6、250、2600 µg/kg 含む飼料を 28 ま

たは 90 日間投与した(1、40、400 µg/kg･体重/日相当)。体重およびリンパ器官重量に処置による変化は生じなかった。二つの高用量投与群の 28 日目および最高用量群の 90 日目に、腎臓重量が減少した。腎臓中の OTA 濃度は、明らかに用量に相関していた。白血球数に差は認められなかったが、最高用量投与群 90 日目に、脾臓細胞の数に有意な減少(約 20%)が認められた。28 日目の血中または胸腺中の T リンパ球に変化はみられなかったが、二つの高用量投与群 90 日目に、成熟 $CD4^+$および $CD8^+$細胞の割合減少が、未分化の両陽性細胞における対応する増加とともに認められた。28 日後に、ヒツジ赤血球細胞への一次抗体反応(体液性)が、2 つの高用量投与群において用量に依存して有意に抑制された。他の T-細胞依存性抗原(ウィルス抗原 PR8)との抗体反応には影響はなく、OTA 曝露がマウスの特定の免疫機能を変化させ、脾臓が OTA にもっとも感受性の高い免疫組織であることが示唆された。分化及び未分化の $CD4^+$と $CD8^+$集団の割合の差は、OTA が T 細胞の後期の分化に影響している可能性を示唆している(参照文献 261,#223)。

雌の BALB/c マウスに OTA を交尾の 2 週間前に、平均で 5～30 µg/kg･体重/日の摂取量になるように混餌投与し、出生後の子を曝露していない母マウスに里子に出し、曝露および対照子マウスは生後 14、28 日目に屠殺した。OTA は、生殖の結果または子の体重に影響しなかった。14 日目の脾臓重量、胸腺重量、細胞数に差は認められなかったが、高用量投与群 28 日目の母マウスの子における胸腺重量(20%まで)と細胞数(67%まで)の両方に有意な増加が認められた。脾臓の $CD4^+$および $CD8^+$細胞の割合が高用量投与群の子で減少したが、絶対数に変化はなかった。脾臓または胸腺のリンパ球のマイトジェンに対する増殖反応やコンカナバリン A 刺激培養細胞のインターロイキン-2 の生成のいずれにも有意な差は認められなかった。ヒツジ赤血細胞やウィルス抗原 PR8 に対する体液性抗体反応に有意な差は認められなかった。28 日目のナチュラルキラー細胞活性は、OTA の妊娠中曝露により影響されなかった。従って、OTA 処置は免疫機能を抑制しないが、リンパ器官におけるリンパ球の部分母集団の絶対数および相対数を変化させる(参照文献 262,#222)。

**ラット**

OTA の分娩前後曝露における免疫毒性影響が、単回または反復投与された Sprague-Dawley ラットの子を用いて調査された。雌親の授乳期 11 日目に 10、50、250 µg/kg･体重を単回投与し 14 日目の子について試験された。OTA の用量に依存した吸収が、親と子の両方に認められた。OTA は、子のリンパ器官重量に特に変化を起こさなかった。50 µg/kg･体重を投与した母親の子の胸腺細胞の数に小さいが有意な増加を認めたが、用量依存性はなかった。250 µg/kg･体重を投与した母親の子において、脾臓細胞から T-細胞マイトジェンリポポリサッカライドへの増殖反応に小さいが有意な増加が認められた。一方、10～50 µg/kg･体重/日投与では、子の脾臓細胞と胸腺細胞の両方のコンカナバリン A への増殖反応に有意な増加をもたらした。これは高用量投与群では認められなかった。コンカナバ

リンAおよびリポポリサッカライドと反応したリンパ球の増殖したことに基づき、著者らは、乳を通しての乳児への短期間曝露が、免疫反応を刺激すると提案した(参照文献 263,#221)。

長期間試験において、雌ラットに交尾前 2 週間、妊娠中、離乳までの 7 日間、50 µg/kg･体重の OTA を反復経口投与(5 回/週)した。分娩時、産子数が母あたり 8 匹に減少し、それらを母親から離し、出生前、出生後、出生前後に曝露した群に分け里子に出した。OTA の血中濃度が最大になったのは、出生前後の両時期に曝露させた子で、乳からの曝露が含有のほとんどを占めているように考えられた。50 µg/kg･体重/日の長期間曝露では、子の体重、リンパ器官重量に特に変化を生じさせなかったが、出生前曝露は、14 週齢で B 細胞および T 細胞マイトジェンへのリンパ球反応を抑制させた。非刺激細胞のバックグラウンド増殖が、出生前曝露した子からの培養細胞で有意に抑制された。授乳期に曝露した子では、出生後に曝露させた子より血中の OTA 濃度が高かったが、これらの影響は認められなかった。出生前に曝露した子は、PR8 ウィルス抗原との一次抗体反応の有意な低下を示した(±0.36)。脾臓細胞のナチュラルキラー細胞活性において、曝露した 13 週齢の子では有意な差は認められなかった。乳からの出生後曝露ではなく、OTA の出生前長期曝露が免疫抑制を誘発し、一方、出生後短期曝露は、リンパ球のマイトジェンとの反応による増殖を刺激すると結論された(参照文献 263,#221)。

[JECFA は、この試験について、使用した OTA についての詳細がなかったことを指摘している。]

1 群 10 匹の若い(12 週齢)個体と高齢(27～20 月齢)の雌 SPF Wag ラットに、OTA を 70、340、1680 µg/kg･体重で 4 週間強制経口投与した。老若両群の高用量群で、有意な死亡率増が発生した。高用量の高齢群では、死亡のために免疫パラメータの試験ができなかった。両年齢群の 340 µg/kg･体重/日投与群で、イムノグロブリン G参照文献 264(参照文献 264,#250))濃度減少が認められ、若年齢の 1680 µg/kg･体重/日群でも認められた。OTA はまた、若ラットの脾臓 T 細胞分画に用量依存性の減少を誘発し、高用量群でのみ統計的有意であった(参照文献 259,#266)。

雄 Wistar ラット OTA を 50、150、450 µg/kg･体重/日で 28 日間経口投与し、処置の終わりにいくつかの免疫機能分析が行われた。この試験は、OECD ガイドライン 407(1995)に従って実施された。ナチュラルキラー細胞活性が強く影響を受け、標的細胞の溶解率が全処置群で有意に減少し、最高用量では、ナチュラルキラー細胞活性は完全に抑制された。ヒツジ赤血球細胞に対する脾臓細胞の反応は、明らかな用量依存的に減少したが、反応の減少に統計的有意性はなかった。細胞毒性による T-細胞活性は、50 µg/kg･体重/日投与群でのみ低下した。マクロファージの溶菌活性は、50 および 450 µg/kg･体重/日群で有意に減少したが、150 µg/kg･体重/日の中間用量では減少はなかった。胸腺および脾臓の組織病理観察では、対照と有意な差は認められなかった(参照文献 265,#238)。

骨髄低細胞性や胸腺サイズ減少が、Fischer ラットに OTA を 1、4 mg/kg･体重

/日で 16 日間投与したときに認められた(参照文献 167,#318)。脾臓およびリンパ節内の胚中枢壊死が、Wistar ラットに OTA を 5~50 mg/kg･体重単回投与で認められ(参照文献 266,#141)、OTA により誘発されるタンパク質合成阻害に対するこれら細胞の感受性を反映しており、OTA が免疫機能に影響を及ぼす可能性を示唆している。

**ニワトリ**

OTA を 2～4 mg/kg 濃度とした飼料で 20 日間投与したニワトリにおいて、OTA は、免疫器官のリンパ球細胞数を減少させた(参照文献 267,#91)。

OTA が体液性免疫および細胞を媒介とする免疫に作用することを示す試験がいくつかある。ニワトリに OTA を 5 mg/kg で、56 日間混餌投与した結果、血漿中の α1、α2、β、および γ-グロブリン量が減少した(参照文献 268,#546)。

ニワトリに OTA を 2～4 mg/kg 濃度で 20 日間混餌投与したところ、リンパ組織及び血清中の IgG、IgA、および IgM が減少し(参照文献 269,#92)、OTA を 2 mg/kg で 5～6 週間投与したとき、補体価がわずかに影響を受けた(参照文献 270,#78)。

OTA はまた、13 日目に 2.5 µg を注射したニワトリ胎子のファブリシウス嚢中 IgG を減少させ、IgM を増加させた。しかしながら、このことは、1、2 または 4 週齢の孵化したニワトリに大腸菌を接種後に認められたように、免疫適格性に影響せず、免疫グロブリンへの作用が一過性であることを示していた(参照文献 271,#127)。

免疫抑制は、OTA をニワトリに 0.5、2 mg/kg で 21 日間混餌投与したとき認められた。対照と比較し処置動物は、総血清タンパク、リンパ球数、胸腺重量、ファブリシウス嚢重量、脾臓重量が減少した(参照文献 272,#206)。

**③ 腎毒性(*in vivo*)**

OTA の高用量投与により、腎臓重量、尿容量、血中尿素窒素(BUN)の増加(参照文献 273,#507)、尿中のブドウ糖およびタンパク尿の増加(参照文献 165,#64)が起こるように、腎臓の機能や形態は OTA により大きく影響をうける。後者の 2 つの知見は、再吸収の部位、すなわち近位曲尿細管が損傷を受けることを示している。腎機能に変化を及ぼす NOAEL は、種や試験のパラメータに依存する。低用量の OTA では、雌雄ラットに 6～12 ヵ月間、210 µg/kg･体重/日で強制投与したとき、BUN、クレアチニンおよびグルコースの増加は認められなかったが、尿を濃縮する能力に少し減少が認められた。この影響の NOAEL 値は、雄ラットで 70 µg/kg･体重、雌ラットで 21 µg/kg･体重であった(参照文献 167,#318)。

別の研究者により、OTA の持つこの特異的な毒性作用は、OTA が近位尿細管細胞の刷子縁にある有機陰イオン移送メカニズム欠損を誘発することによって起こることが示された(参照文献 274,#508；参照文献 275,#207)。有機イオン輸送システムはまた、OTA が近位尿細管細胞内に入るメカニズムでもある(参照文献

276,#101；参照文献 275,#207)。

細胞内 ATP の有意な減少および用量に依存したミトコンドリア ATP の減少で示されるように、単離したネフロンセグメントの近位尿細管の中間(S2)及び末端(S3)セグメントが、OTA(0.05 mmol/L)の毒性影響に対し最も感受性が高いことが認められた(参照文献 277,#138)。

0.1～2 mg/kg･体重/日で OTA を経口投与した雄ラットにおいて、ホスフォエノールピルベートカルボキシキナーゼ (PEPCK)の活性が、最高用量 OTA 投与群で 50～70%減少した(参照文献 144,#173；参照文献 143,#170)。ラットにおける最小作用量(MEL)は、0.1 mg/kg･体重/日であった(参照文献 278,#171)。2 mg/kg･体重/日投与では、ピルビン酸カルボキシラーゼ、リンゴ酸脱水素酵素、ヘキソキナーゼ、γ-GT などの他の酵素には影響しなかった(参照文献 279,#172)。

ラットに OTA を 0.14 mg/kg･体重で 48 時間毎に 8～12 週間強制投与した(2 mg/kg･飼料に相当)場合、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、ロイシンアミノペプチターゼおよび γ-グルタミルトランスフェラーゼの活性が有意に減少した。後者の 3 つの酵素は、近位曲尿細管の刷子縁に存在しその部位に損傷があったことを示していた。腎臓における酵素活性の減少に付随して、尿中にこれらの酵素が出現した。それに遅れて、リソゾーム酵素である *N*-アセチル β-D-グルコシダーゼ活性の尿中増加が認められた。腎臓におけるこの酵素の活性は影響を受けなかった(参照文献 166,#139)。この酵素の遅れた出現は、リソゾーム酵素を放出する壊死した近位曲尿細管細胞の再生と剥脱が活発であったことを示している(参照文献 280,#211)。この検討において、*p*-アミノ馬尿酸クリアランスが、投与開始の 2 週間後で 56%まで減少し、12 週間で 8%まで減少し、損傷した後再生したことを示していた。

ブタは、腎臓の酵素活性における OTA の作用に対し非常に感受性が高い。0.2～1 mg/kg･飼料の OTA(約 0.008～0.041mg/kg･体重/日に相当)を混餌投与したブタの腎臓では、投与量に関連したホスフォエノールピルベートカルボキシキナーゼ(PEPCK)と γ-グルタミルトランスペプチダーゼ活性の減少が、用量に依存する腎機能低下に伴って起こり、このことは、イヌリンの単位排泄あたりの p-アミノ馬尿酸の最大尿細管排泄の減少およびブドウ糖排泄の増加によって示された。OTA により、サイトゾル内の PEPCK 活性のみが阻害され、ミトコンドリアの PEPCK 活性は阻害されなかった(参照文献 143,#170；参照文献 158,#152)。

雄性 Wistar ラットに OTA を 50、125、250 および 500 μg/kg・体重の用量で 2 日おきに計 5 回強制経口投与した。その結果、尿細管において、低用量(50~250 μg/kg)はすべてのラット有機アニオン輸送体(参照文献 127,#244)の量を増加させ、一方、高用量(500 μg/kg)は rOat1 の量を減少させた。低 OTA 用量では、すべての OAT の mRNA 発現は変化せず高用量では減少した。腎臓の rOat の発現変化は組織や尿の排出における OTA 蓄積量に関連していた。酸化ストレスの指標は変化させないか(マロンジアルデヒド、グルタチオン、8-ヒドロキシデオキシグアノシン)、もしくはかく乱した(微小管)。腎臓における OTA 蓄積と rOat の減少は、

高用量の OTA による腎臓 PAH 分泌障害という以前の報告と一致するが、低用量 OTA において転写後の rOat の上昇は OTA の蓄積とそれに続く腎毒性の一因となる可能性がある(参照文献 281,#368)。

OTA を 21、70 および 210 μg/kg・体重の用量で 14、28 または 90 日間強制経口投与した試験で得られた尿を解析したところ、Kim-1、Timp-1、リポカリン-2、オステオポンチン、クラステリン、ヴィメンチンの発現が用量と時間に依存して増加し、Kim-1 mRNA 発現の誘導が最も早期であった(参照文献 282,#421)。

雄性 Wistar ラットに OTA を 500 μg/kg・体重の用量で 7 および 14 日間強制経口投与したところ、組織病理学的検査では腎における変化(単細胞壊死や巨核)が認められた。遺伝子発現を調べたところ、酸化ストレス反応経路と代謝、輸送に関係する遺伝子はどの時間でも阻害された。カルシウムの恒常性に関わる遺伝子である *RGN* はどの時間でも強く阻害され、細胞生存と増殖に関係する遺伝子は 21 日で発現上昇した。さらに、転写因子とアネキシン遺伝子はどの時間でも発現上昇した。酸化ストレスに加えて、カルシウム恒常性と細胞骨格構造の変化が、OTA 毒性の初期事象である可能性が示唆された(参照文献 283,#416)。

### （7）腫瘍生成のメカニズム

OTA による腫瘍生成のメカニズムとして、OTA の代謝物による直接的な DNA 障害、DNA 付加体の形成、酸化ストレスなどが挙げられている。JECFA(参照文献 63)では、このうち酸化ストレス仮説が試験結果と一致しているとした。以下にそれらに関する要約を示した。

#### ① 代謝物

各種のチトクローム P450(CYPs)、パーオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼが、OTA の活性中間体への生体代謝を触媒することが示唆されている(参照文献 284,#509；参照文献 200,#502；参照文献 285,#234；参照文献 286,#167；参照文献 287,#100；参照文献 242,#284；参照文献 244,#328；参照文献 199,#321；参照文献 288,#94)が、反応性代謝物の構造を推定したものはない(参照文献 243,#248)。

OTA 由来の活性キノンは、特異的 CYPs の高い活性を持つ単離酵素およびミクロソームの使用では検出されず、4R-及び 4S-ヒドロキシ OTA だけが極めて少量生成した(参照文献 120,#281；参照文献 121,#364)。プロスタグランジン合成酵素活性または精製した CYP 酵素の多い細胞分画でも、活性 OTA 代謝物の生成を触媒しなかった(参照文献 120,#281)。

CYP の誘導により OTA の生体代謝率が増加し腎臓毒性が軽減されるという試験結果があり(参照文献 289,#183)、CYP 活性が非常に少ないかまたは活性がない細胞系において、OTA の典型的毒性作用が認められたことから、代謝活性化による毒性発現の可能性は低いとされる(参照文献 290,#204；参照文献 291,#130；参照文献 292,#235；参照文献 216,#263)。また、高分子化合物と相互作用する OTA

由来のラジカル生成も示されなかった。しかし、ヒドロキシラジカルの生成は示唆されている(参照文献 291,#130；参照文献 293,#131)。

### ② DNA 付加体

OTA 由来の DNA 付加体と考えられたスポット生成が、高感度の $^{32}$P-ポストラベル化分析により、げっ歯類の標的器官で認められた。OTA により引き起こされる DNA 損傷または変異の具体的内容は未解明である(参照文献 239,#504；参照文献 285,#234；参照文献 241,#283；参照文献 242,#284；参照文献 245,#320)。OTA による腫瘍発生メカニズムに関する多くの研究におけるエンドポイントは、DNA 付加体が生成するかどうかであった($^{32}$P-ポストラベル化のスポット)。一方、OTA と DNA 結合の役割は、前述に引用した生体代謝の結果またはラベル化した OTA と核酸との結合を試験した結果からは裏づけされていない(参照文献 120,#281)。[$^{3}$H]-OTA を用いた DNA 結合の検討では、*in vitro* の子牛胸腺 DNA または *in vivo* のラット肝臓および腎臓の DNA と、代謝的に活性のある OTA との結合は認められなかった。これらの試験の感度は、ポストラベル化試験と同様であった。OTA またはその代謝物と DNA との結合は、*in vivo* で[$^{3}$H]-OTA を単回投与したとき認められなかった(参照文献 246,#333)。

### ③ 酸化ストレス

異常に多数の DNA 付加体(最高 30 個)が OTA から生成された(参照文献 243,#248；参照文献 244 #328)。ポストラベル化法により認められた OTA の同様な変質パターンは、ニトリロ三酢酸鉄(III)に曝露されたげっ歯類腎臓 DNA にみられ(参照文献 294,#196)、酸化的ストレスを介しての腎臓腫瘍で、過酸化水素曝露の DNA でも認められた(参照文献 295,#197)。これらの結果のいくつかは、OTA の毒性において酸化的ストレスが主要な役割を持つことで一致している。例えば、抗酸化剤は、マウスにおいて OTA による DNA 損傷誘発を阻害した(参照文献 242,#284)。

OTA は、酸化的ストレスを誘発(参照文献 296,#52)し、過酸化水素の生成を誘発(参照文献 147,#182)することが知られている。さらに、長期間の腎臓毒性および酸化ストレスの結合したメカニズムが、ラット腎臓における腫瘍誘発に重要な役割を果たすことが知られている(参照文献 297,#510；参照文献 298,#511；参照文献 299,#126)。生体代謝反応を受けないいくつかの非遺伝毒性化学物質が、げっ歯類に腎臓腫瘍を誘発する。例を挙げると、酸化的ストレスによる DNA 損傷と細胞毒性が、げっ歯類において、ニトリロ三酢酸鉄(III)や臭化カリウムによる腎臓発がんに関与すると考えられている(参照文献 300,#161；参照文献 301,#233)。これらの化合物は腎臓発がん性物質で、短期間曝露でげっ歯類に高い発生頻度で腎臓腫瘍を誘発する(参照文献 302,#159；参照文献 303,#160；参照文献 304,#226)。

OTA を Fisher 344 ラットに 0.25、0.50、1.0、2.0 mg/kg･体重/日で 2 週間(5 日/週)投与したとき、コメットアッセイによる分析で、肝臓、腎臓、脾臓中で DNA

鎖切断を引き起こした。肝臓および腎臓において、DNA 損傷の程度が、酸化的 DNA 損傷を鎖切断に変換する修復酵素 Fpg 存在下で、用量に依存してさらに助長され、酸化的 DNA 損傷があることを示していた(参照文献 231,#309)。

酸化的 DNA 損傷の発生が、*in vivo* で雄 Fischer 344 ラットに OTA を 0.03、0.1、0.2 mg/kg･体重/日で 4 週間経口投与して調査された。投与量は、ラットの 2 年間試験で腎臓腫瘍を引き起こすことが知られている範囲であった。酸化的 DNA 損傷は、修復酵素 Fpg 使用の有無によるコメットアッセイにより評価された。塩基性 DNA 損傷には影響なかったが、酸化的 DNA 損傷は、全ての処置群の腎臓と肝臓の Fpg 処理で認められた(参照文献 305,#292)。

ラットにメラトニンを 10～20 mg/kg･体重/日で前処理あるいは共処理すると、OTA で誘発される肝臓及び腎臓毒性について予防効果があり(参照文献 306,#243)、そのことは、肝臓および腎臓 GSH パーオキシダーゼ、スーパーオキシドジムスターゼ、LPO などの酸化ストレスの指標について、OTA 処置 4 週間後のマロンジアルデヒド生成による測定で示された(参照文献 307,#317；参照文献 308,#324；参照文献 309,#237；参照文献 310,#353)。

赤ワインが、腎臓のリポパーオキサイドを測定したとき、GSH と腎臓スーパーオキサイドジムスターゼ活性の減少および酸化による酸化的損傷を制限することで、ラットにおける OTA の腎臓毒性に対する予防効果を発揮することが示された。赤ワイン中の予防効果成分は、抗酸化性フラボノイドと考えられる(参照文献 311,#245)。さらに、赤ワインが、線維症において間質細胞外マトリックスの沈着に関与する主要作用細胞である尿細管細胞の上皮表現型から筋線維芽細胞への転換の分子メカニズムを阻害することにより、初期発育段階のラットにおいて OTA で誘発される腎臓皮質線維症の発生を抑制することが示された。一方、赤ワインは、長期間の OTA 処置により主として後期に誘発される線維症に関与するメカニズムには影響しなかった(参照文献 312,#280)。逆に、*in vitro* の腸内 Caco-2/TC7 細胞を用いた他の試験で、培地で 10 倍希釈した脱アルコール赤ワインが、OTA と相乗作用し、細胞におけるアポトーシス段階反応(カスケード)のきっかけになることが示された(参照文献 313,#332)。

ラットの長期間試験において、腎臓中で遊離のチオールを増加させることにより酸化ストレスを抑制する 2-メルカプトエタンスルホン酸の予防効果が試験された。2-メルカプトエタンスルホン酸は、有意に巨大核を抑制したが、腎臓腫瘍の発生頻度減少には効果を示さなかった(参照文献 238,#467)。

**④ 遺伝子発現および細胞のシグナル伝達系の変化**

雄 Fischer 344 ラットに OTA を、初期体重 175 g のとき 300 µg/kg･体重/日を開始時摂取量として投与し、その後投与量を下げ、体重が 333 g に到達したとき投与量を 100 µg/kg･体重/日に固定した。試験の後半 6 ヵ月間に 25%のラットに腎臓腫瘍が現れた。肝臓および腎臓の遺伝子発現プロファイルが、7 および 21 日間隔で処置 4、7、12 ヵ月後に 1 群 5 匹で試験された。腎臓では、酸化ストレス

による誘導が予想される多くの遺伝子が、有意に下方制御された。これら遺伝子の多くは、核内赤血球因子 2 p45 関与因子(Nrf2)による転写制御下にあるプロモーター領域における抗酸化調節エレメントを共有する。脂肪酸代謝およびチトクローム P450 に関与する遺伝子も、腎臓中で選択的に下方制御される。これらの遺伝子の多くは、共通プロモーターの肝細胞核内因子 4α(HNF4α)を共有し、やはり HNF4α により転写制御される他の機能を持ついくつかの遺伝子も、HNF4α に特異的な mRNA 同様下方制御される。腎臓損傷と細胞再生のマーカーとなるいくつかの遺伝子が上方制御された。DNA 合成に関与する遺伝子または DNA 損傷の結果誘導される遺伝子の発現には、小さな変化が認められただけであった。アポトーシスに関与する遺伝子には、ほとんど変化はみられなかった。腎臓尿細管において細胞外カルシウム恒常性維持を制御するレギュカルシンには、強い下方制御があった。カルシウム恒常性維持の変化及び転写因子 HNF4α や Nrf2 による制御系の阻害などの後成的な遺伝子機能変化のメカニズムが、OTA の発がん性に関与していると結論した。特に、Nrf2 制御酵素の枯渇が酸化ストレスに対する細胞内防御を損傷していると考えられるが、直接的証拠はなかった(参照文献 314,#315)。

同じ OTA 処置動物における追跡調査において、前の試験(参照文献 314,#315)で認められた Nrf2 制御遺伝子の発現減少が、腎臓内の Nrf2 制御遺伝子群のマーカーであるタンパク質発現減少を伴うことが確認された。また、1.5～6 μmol/L の OTA をラット肝臓(初代肝細胞および RL-34)と腎臓細胞(NRK)に曝露させたとき、*in vitro* で、Nrf2 活性の阻害が認められた。DNA の脱塩基部位生成を測定したとき、Nrf2 遺伝子発現の下方制御が、*in vitro* と *in vivo* の両方で、酸化的 DNA 損傷を伴って認められた。*in vitro* では、OTA の作用は、培養細胞を Nrf2 活性誘発剤で処理したときに抑制された。著者らは、Nrf2 阻害による酸化ストレスに対する細胞内防御の抑制が、OTA による腎臓毒性と発がん性に関するメカニズムとして妥当と考えられると結論した(参照文献 264,#250)。

雄性 F344 ラットに週 5 日、90 日間にわたって 21、70 および 210 μg/kg・体重の OTA を強制経口投与した。腎における細胞周期制御や有糸分裂に関わる遺伝子の発現をリアルタイム PCR により調べたところ、染色体不安定性や悪性形質転換に関連する、有糸分裂の主要制御因子(PLK1、Aurora B、Cdk1$^{Cdc2}$、いくつかのサイクリン、CDK 阻害因子、トポイソメラーゼ II およびサバイビンを含む)が過剰に発現した(参照文献 315,#377)。

雄 Fischer 344 ラットに OTA の 300 μg/kg を、7 日間、21 日間、12 ヵ月間混餌投与した後、腎臓を採取し、腎臓発がんに関与するといわれている細胞シグナル伝達タンパク質の各種分析が行われた。この投与量は、2 年間混餌投与したとき腎臓腫瘍を誘発するといわれている量であった(参照文献 316,#314)。OTA は、全ての採取時において対照群と比較し、異型タンパク質キナーゼ(PKC)のリン酸化を増加させることが認められ、21 日目および 12 ヵ月目には統計的有意性が認められた。これは、MAPK 細胞外シグナル制御キナーゼアイソフォーム 1 と 2(ERK 1/2)、そ

れらの細胞核基質の ETS 領域タンパク質 1(ELK 1/2)およびサイトゾル基質のリボソーマル-S6 キナーゼ(p90RSK)の選択的な下流活性化と相関していた。PKC の上流で作用する因子の分析により、インシュリン生育因子-1 受容体(IGF-1r)とイノシトールリン脂質依存性キナーゼ-1 系(PDK1)の可動化の可能性が示された。ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)3 タンパク質発現に関連した HDAC 酵素活性の増加が認められた。このラットの試験で認められた変化と他の試験でヒト腎臓癌に関連した事例との間に、いくつかの相関がみられた。すなわち、IGF-1 とその後の MRPK 下流応答、MAPK-ERK カスケードの活性化が、IGF-1 レセプター(IGF-1r)を増加し、増加した異型の PKC 活性が、MARK の活性化をもたらす。これが、腫瘍抑制遺伝子である von Hippel-Lindau 遺伝子産物の不活化による腎臓細胞がん発生の重要な要因と考えられる。IGF-1r はまた、げっ歯類の腫瘍発生にも関与していると考えられ、PKC 活性および ERK 1/2 の選択的可動の活性化が、ラットにおける腎臓がんと関連付けられている。著者らは、これらの結果から、初期の *in vitro* 試験で示唆されたように、OTA の雄ラットへの長期間投与が、アポトーシスを誘導するというよりむしろ、増殖および酸化ストレスの選択的刺激と適合する MAPK 反応を起すことを示唆していると結論した(参照文献 317,#316)。

野生型ラット及び、結節性硬化症 2(*Tsc2*)腫瘍抑制遺伝子中に優性の生殖細胞系列変異に対し異型接合を持つ Eker ラットに、OTA の 210 μg/kg･体重/日が 1、3、7、14 日間強制経口投与された。腎細胞組織病理、細胞増殖および遺伝子発現プロファイルが、腎臓の皮質と髄質外層で調査された。OTA は、皮質に軽い病的症状(前腫瘍性病変)を誘発し、ラットの両種に有意に細胞増殖の増加を引き起こした。ラパマイシンシグナル伝達の哺乳類標的であるフォスファチジルイノシトール 3-キナーゼ-AKT-*Tsc2* の多数の遺伝子が下方制御された。Eker ラットは、全ての影響に対し、野生ラットより感受性が高かった。影響の全体傾向から、*Tsc2* が、OTA の毒性に関与している可能性が示唆された(参照文献 318,#348)。

**⑤ 細胞増殖増加、アポトーシス増加、細胞有糸分裂阻害など**

ラット腎臓近位尿細管細胞(NRK-52E)に OTA の 100、1000 nmol/L 濃度を曝露したとき、乳酸脱水素酵素(LDH)の分泌または DNA ラダー形成による測定で、上皮堅牢性の喪失、壊死による細胞数減少、および capsase-3 活性により測定したアポトーシス増加など、慢性の間質性腎症に特有の変化が生じた。OTA は、NFκB 活性(炎症活性のマーカー)、コラーゲン分泌および α-平滑筋アクチン(上皮間葉転換のマーカー)の生成を誘発した。また、3 つのマイトジェン(分裂促進因子)活性化タンパク質キナーゼ、細胞外シグナル制御キナーゼ 1 および 2 (ERK 1/2)(有糸分裂促進因子と考えられる)、c-jun N-末端キナーゼ(JNK)および細胞外シグナル制御キナーゼ 38(p38)(アポトーシス、線維症、炎症に関与すると考えられる)も誘導した。その 3 つ全てが用量依存的に誘導された(参照文献 319,#337)。

OK(オポッサム腎臓)および NRK-25E 細胞へ ERK 1/2 阻害剤の存在下、OTA を曝露させたところ、細胞数、タンパク質、上皮堅牢性、アポトーシス、ネクロー

シスを尺度にしたとき、OTA の毒性が増加した。炎症、線維症、上皮間葉転換のバイオマーカーもまた、OTA 単独と比べ、ERK 1/2 阻害剤の存在で増強された。著者らは、OTA の毒性が、線維性促進の ERK 1/2 と抗線維性の JNK および p38 との間の均衡により影響を受け、ERK 1/2 の阻害には影響されないと推測し、アントシアニジンのような天然に存在する ERK 1/2 阻害剤が OTA の作用を強化する可能性があると推測した(参照文献 320,#338)。

ヒト腎臓尿細管の初代培養細胞およびヒト肺線維芽細胞における OTA の作用が関連して調査された。細胞に OTA を 0.3～10 nmol/L で 2、5、14 日間曝露させた。capsase-3 活性と LDH 活性が、アポトーシスとネクローシス細胞死の指標として測定された。細胞内タンパク質含量、コラーゲン、フィブロネクチン分泌および転写因子 NF-κB 活性もまた測定された。試験された 2 つの細胞種で定量的に類似の影響が認められたが、腎臓細胞は、capsase-3 と LDH 放出の増加に関して、線維芽細胞より約 10 倍高い感受性を示した。非常に低濃度(0.3～10 nmol/L)の OTA が、14 日間曝露した腎臓細胞で肥大化をもたらした。線維性の反応が、腎臓細胞における NF-κB 活性、コラーゲン III 及びフィブロネクチン分泌の増加により確認され、線維芽細胞では認められなかった。著者らは、低 nmol/L 付近の濃度で 14 日間曝露された培養細胞で認められた変化が、ヒトにおける OTA 消費の影響を再評価する必要性を示しており、一般には 1 nmol/L 付近が平均血中濃度になるとした(参照文献 321,#342)。

コラーゲン分泌の誘発(線維症のマーカー)が、OTA に曝露した OK(オポッサム腎臓)近位尿細管細胞およびヒト腎臓近位尿細管細胞において認められた。コラーゲン分泌は時間と用量に依存し、細胞毒性の誘発も同様であった(参照文献 319,#337)。

## （8）毒性試験のまとめ

毒性試験をまとめると、2001 年の JECFA 評価において、LOAEL 8 μg/kg･体重/日のブタにおける最小の腎臓変化を PTWI 設定根拠としたリスク評価に以降で公表された腎臓毒性、発生毒性、神経毒性または免疫毒性の新たな試験で、JECFA 評価に影響を与えるものは特にない。

遺伝毒性作用機序に関して、OTA または OTA 代謝物を含む、DNA と共有結合した DNA 付加体生成について実証された遺伝毒性作用は確認されていない。一方、非遺伝毒性作用に関する多数の最近の研究において、酸化ストレスの指標、遺伝子発現および細胞のシグナル伝達系の変化、アポトーシスの増加、細胞有糸分裂の阻害、細胞増殖の増大など、*in vitro* と *in vivo* で、OTA に関係する初期の変化が報告されている。全体としては、腎臓腫瘍発生に関与していると考えられるのは，多数の非遺伝毒性作用であることを指し示している。

## ３．ヒトにおける知見

### （1）曝露のバイオマーカー

#### ① 血液

OTA は、ヒトでおよそ 35 日の半減期を有するため、血中濃度が、近い過去の曝露の簡便なバイオマーカーであるとみなされる。このバイオマーカーは、疫学的研究で幅広く使用されている。同じような曝露量推定が、食事調査と血液分析から求められ、後者が信頼できるバイオマーカーであることを示している(参照文献 63)。

JECFA の 2001 年の評価(参照文献 63)において、健常者(n=3,717)の血液中 OTA 濃度は、17 ヵ国の主に欧州諸国で実施された調査で 0.1～40 ng/ml(最大値 160 ng/ml を除く)であった。以後の調査結果を表 13 に要約した。その結果、初期の調査と比べ、極端に高い血中濃度は少なくなっていると推定された。1992 年～1996 年に調査された日本人の OTA 平均血中濃度は、0.068 ng/ml であった(参照文献 58,#589)。

**表 13　健常人の血液中オクラトキシン A の存在量に関する研究**

| 国名 | 採取期間 | 陽性数と割合(%) | 検出限界 (ng/ml) | 平均血中濃度 (ng/ml) | 引用文献 | 報告年 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| イタリア | 1995～1996 | 134/138( 97) | 0.1 | 0.56 | 参照文献 322,#512 | 1999 |
| クロアチア | 1997～1998 | 468/983( 48) | 0.2 | 0.30 | 参照文献 323,#513 | 2001 |
| ノルウェー,スウェーデン | 1997～1998 | 393/393(100) | 0.01 | 0.18～0.21 | 参照文献 324,#514 | 2001 |
| 日本 | 1992～1996 | 156/184(85) | 0.004～0.02 | 0.068 | 参照文献 58,#589) | 1998 |
| モロッコ | 2000 | 185/309( 60) | 0.1 | 0.29 | 参照文献 325,#515 | 2002 |
| レバノン | 2001～2002 | 82/250( 33) | 0.1 | 0.17 | 参照文献 326,#516 | 2004 |
| ポーランド | 1998～1999 | 30/30 (100) | 0.02 | 1.14 | 参照文献 327,#517 | 2006 |
| チリ | 2004 | 62/88 ( 70) | 0.1 | 0.42～0.88 | 参照文献 328,#518 | 2006 |
| アルゼンチン(2都市) | 2004 | 125/199( 63) | 0.012 | 0.15 | 参照文献 329,#519 | 2008 |
| | 2005 | 151/236( 64) | 0.43 | | | |

系統的データからではないが、バルカン諸国の風土病地域とそれ以外の地域における血中濃度を比較することにより、バルカン地方特有腎症の発生にOTA曝露が、どのように関係しているか考察された。その著者らは、いくつかの研究から、地方の風土病地域では、OTA による食品汚染がその他の地域より広がっているが、このことは、OTA の血中濃度の顕著な上昇を反映していないことを指摘した。さらに、風土病地域と同じ範囲の OTA の血中濃度が、風土病腎症のない国々で認められている。また、ヒトの OTA 血中濃度が、食事からの曝露の比較的高い地域でさえ、長期間試験で腎臓毒性及び腎臓腫瘍を誘発したといわれるラットの血中平均 OTA 濃度よりオーダーが低い(最低 2 オーダー)ことが注目される(参照文献 330,#311)。

### ② 尿

英国で 50 人に関して、トータルダイエットスタディが実施され、混合した 2 連の食事試料、血液および尿試料が 30 日間分析された。OTA 摂取量と尿中濃度の間に有意な相関が認められた。尿が、血漿よりも OTA 摂取量の良好な指標であることがわかり、OTA 曝露量の適当なバイオマーカーとしての尿が確認された。尿試料 50 検体中 46 検体から、<0.01～0.058 ng/ml 検出された(参照文献 331,#282)。イタリアでは、健常人の尿試料 38 検体中 22 検体から、0.012～0.046 ng/ml の範囲で OTA が検出された(参照文献 332,#520)。ハンガリーの 3 郡の 5 集落に住む健常者 88 人の尿中 OTA 含量が測定され、61%の試料から OTA が検出され、平均濃度 0.013 ng/ml(範囲:0.006～0.065 ng/ml)であった(参照文献 333,#521)。ポルトガル、コインブラの健常者から採取した尿 60 検体中、42 検体から OTA が検出された。濃度は、0.021～0.105 ng/ml の範囲で、平均 0.038 ng/ml(定量限界:0.02 ng/ml)であった(参照文献 334,#522)。

### ③ 母乳

OTA は、母乳中に広範囲の濃度で認められている(表 14)。

OTA のヒト乳への分泌が、乳癌耐性タンパク質(BCRP)により仲介されることが示唆されている。BCRP は、ATP 依存性の流出トランスポーターの一員で、ヒトなどの種において、授乳期に高度に発現し各種薬剤や生体異物の乳中への排泄に関与するといわれている(参照文献 335,#290;参照文献 336,#341;参照文献 337,#523)。この排泄は、母体の負荷を軽減するよう機能する一方で、母乳で育てた乳児が OTA に曝露することを意味している。

**表 14　母乳中のオクラトキシン A 存在量**

| 国名 | 陽性数と割合(%) | 乳中の濃度範囲 (ng/ml) | 引用文献 |
|---|---|---|---|
| ドイツ | 4/36 (11%) | 0.017～0.030 | 参照文献 338,#524 |
| イタリア | 9/50 (18%) | 1.2～6.6 | 参照文献 339,#525 |
| スウェーデン | 23/40 (57%) | 0.01～0.04 | 参照文献 340,#543 |
| スウェーデン | 39/39 (100%) | 0.09 (平均) | 参照文献 340,#543 |
| ハンガリー | 38/92 (41%) | 0.02～7.3 | 参照文献 341,#526 |
| シェラ・レオネ | 35/40 (87%) | 0.2～337 | 参照文献 342,#527 |
| オーストラリア | 2/100 (2%) | 3～3.6 | 参照文献 343,#528 |
| ノルウェー | 17/80 (21%) | 10～182 | 参照文献 344,#529 |
| イタリア | 198/231 (87%) | 6.01 (平均) | 参照文献 345,#355 |
| ブラジル | 2/50 (4%) | 0.01、0.2 | 参照文献 346,#530 |
| ポーランド | 5/13 (38%) | 0.005～0.17 | 参照文献 327,#517 |
| エジプト | 36/50 (72%) | 1.89 (平均) | 参照文献 347,#286 |

## （2）作用のバイオマーカー

OTA の腎臓毒性は尿中の分析で検知可能であるが、これは非特異的影響であり徴候が遅れる。貧血が初期の徴候であるが、やはり非特異的で初期診断は困難である(参

照文献 63)。

尿中 β2-マイクログロブリンレベルの上昇が、腎臓尿細管機能障害と関連して報告され、高濃度の OTA を含む食事からの曝露地域として知られるチュニジアに住む、慢性の間質性腎症患者における高レベルの OTA 曝露と相関がみられた(参照文献 348,#287)。

### （３）疫学研究

OTA がバルカン風土病腎症の決定要因である疑いが提案されて以来、OTA のヒト曝露と腎症発生率との間の相関を判断するためにかなりの労力がなされてきた。風土病腎症は致命的なヒトの腎臓病であり、特異的なものと認識され、バルカン半島中部の特定地域の主に農村人に蔓延している。これまで、ボスニア･ヘルツェゴビナ、ブルガリア、クロアチア、ルーマニア、ユーゴスラビア(現セルビア)でこの疾病が報告されている。この腎症は 1950 年代に最初に確認された(参照文献 349,#531)が、それ以前に発生したという証拠はない(参照文献 350,#532)。

この腎症は急性の症状がなしに始まる。発症はだいたい 30～50 歳で、10～19 歳の患者の報告もある(参照文献 351,#217)。進行は非常に遅く、非特異的な徴候や症状の発生後、腎臓傷害の異常な徴候が現れる(参照文献 352,#533)。主な尿細管への影響は、尿細管輸送の減少で特徴付けられ、タンパク尿により証拠付けられる。一般的に、タンパク尿は非常に緩く、特徴的に低分子量タンパク質の存在を伴う(参照文献 353,#123)。血色素性の貧血が病気の最初の徴候の中にあり、腎臓傷害の臨床的徴候の前兆れとなる(参照文献 352,#533)。腎臓の超音波での外観は疾病の最初の段階では正常であるが、進行につれて小さくなる(参照文献 354,#534)。特徴的臨床データも特徴的な試験指標もないため、風土病腎症の初期診断は難しく、タンパク尿、クレアチン尿、貧血、家族の発症履歴などの知見に依存する。

疾病の罹患率は 2～10%と報告されている。クロアチアの風土病地域において、1975～1990 年の間患者の系統的フィールド調査が実施され、0.5～4.4%の罹患率が示された。1957～1984 年の期間で平均致死率(公的統計と記録のある患者)は、1.5/1000/年であったが、調査の中には、致死率が、実際はその 2 倍以上高いことを示すものがある。この腎症は男性より女性に多く発症し、風土病腎症による死亡頻度は女性の方が高い(参照文献 355,#79)。

死後、顕著な腎臓サイズの縮小が認められ、ある極端な患者では、腎臓は 20 g しかなかった。ほとんど全ての進行した症例では、皮膚に特徴的なおぼろでくすんだ黄色の変色があるのが一般的で、脂肪組織に独特の黄色化がみられる。重量減は進行的で、器官は発症初期においては正常または少し小さい程度である。腎臓は、くすんだ灰色になり切除するのが困難になる(参照文献 356,#535)。病理形態学的には、この疾病は、尿細管上皮への重度の傷害と皮質における広範な間質線維症を伴う、間質性、両側性の非炎症性かつ非閉塞性腎症と定義される(参照文献 357,#227)。

尿路上部の上皮腫瘍の発生頻度が、疾病が流行していない地域より疾病流行地域においてずっと高かった(参照文献 358,#536;参照文献 359,#181;参照文献 360,#537)。

クロアチアの風土病地域において、腎盂と尿管の腫瘍罹患率は、非風土病地域の 11 倍であった(参照文献 361,#538)。悪性腫瘍のうち、転移性の細胞癌がもっとも高頻度(95%)で、扁平上皮癌は症例のわずか 5%であった。一般に、風土病地域とそうでない地域の間の尿路上皮腫瘍における違いは、腎盂と尿道が、風土病地域における腫瘍の通常の部位であり、非風土病地域で最も高頻度の部位は膀胱であった(参照文献 356,#539)。1970～1997 年にベオグラードの泌尿器科で、上部尿路腫瘍の治療を受けた 766 患者の検査結果において、これら腫瘍の発生頻度は、ユーゴスラビア(セルビア)の風土病地域とその可能性のある地域からの患者が 68%で、それ以外の地域が 32%であった。腫瘍は女性における発生頻度が高かった。両側性腫瘍の高い発生頻度が風土病地域の患者について(13%)報告され、非風土病地域では 2%であった(参照文献 362,#540；表 15)。

**表 15　風土病腎症の風土病地域と非風土病地域住民における尿路上皮腫瘍の剖検剖位ごとの発生頻度(参照文献 357, #227)**

| 剖検部位 | 風土病地域 | | 非風土病地域 | |
|---|---|---|---|---|
| | 10,094 住民数 | | 96,306 住民数 | |
| | 発生数 | 発生割合(%) | 発生数 | 発生割合(%) |
| 腎盂 | 29 | 0.286 | 20 | 0.021 |
| 尿管 | 9 | 0.089 | 13 | 0.013 |
| 膀胱 | 23 | 0.23 | 86 | 0.089 |
| 結合(腎盂-尿管) | 6 | 0.059 | 7 | 0.007 |
| 総計 | 67 | 0.66 | 126 | 0.13 |

風土病腎症で認められる腎臓の構造および機能変化と OTA で誘発されるブタ腎症の間の厳密な類似性が、共通の因果関係を示唆していた(参照文献 363,#541)。疫学的類似性、特に流行的発症(参照文献 87,#151)は、OTA が、ヒト流行性腎症の誘発剤であるとの仮説を支持している。

OTA は世界中で、食品および飼料中の汚染物質として認められている(参照文献 364,#149)が、風土病地域で採取した試料中に高濃度の汚染が認められた。1979 年にクロアチアの風土病地域で、食品の 9.4%から OTA が検出された。ブルガリアで 5 年間、風土病集落と対照からの食品 524 検体が分析され、風土病地域の陽性検体の検出頻度は、非風土病地域より数倍高かった(参照文献 365,#542)。

OTA は、風土病の村の住民の血液試料から最初に検出され(参照文献 366,#135)、非風土病地域よりかなり高濃度であった。罹患率は風土病の村で 17%、非風土病の村で 6.0%であり、血中からの検出率も同様で、ブルガリアにおいて風土病地域 18%、非風土病地域 7.7%であった(参照文献 367,#187)。

OTA 曝露は、バルカン風土病腎症に対する環境的病因についてのいくつかの仮説の一つである。風土病地域において小麦を汚染する雑草(*Aristolochia clematis*)の種子からのアリストロキア酸の曝露(漢方薬腎症の原因)、風土病地域における鮮新世石炭中の褐炭の存在から飲料水を経由しての発がん性有機化合物(多環芳香族炭化水素等)の摂取も、やはりバルカン風土病腎症および泌尿器系腫瘍の潜在的病因とみなさ

れてきた(参照文献 368,#347)。

風土病腎症に関係するアリストロキア酸病因説について、アリストロキア酸由来のアリストラクタム-DNA 付加体をヒト腎臓組織と尿路上皮腫瘍中に認めた(参照文献 369,#439)報告と、ヒト腎臓培養細胞中にアリストロキア酸-DNA 付加体が検出されなかった一方で、OTA-DNA 付加体を検出した(参照文献 370,#449)との２つの相反する科学的証拠があった。また、風土病腎症における微量元素(カドミウム、ヒ素、鉛、セレン等)の病因説については、2 年間のフォローアップ研究で有意な影響がないと報告された(参照文献 371,#418)。

以上のように、ヒトの食事を介した OTA 曝露とバルカン風土病腎症および関連する泌尿器系腫瘍との相関に関する多数のデータがある。しかしながら、げっ歯類における OTA で誘発される腎臓毒性および腎臓発がん性の明確な発生証拠(参照文献 63；参照文献 372,#322；参照文献 65,#273)に反して、ヒト健康に対する OTA の有意な毒性作用は、利用できる疫学的証拠からは、依然として不明のままである(参照文献 373,#277；参照文献 65,#273；参照文献 374,#456；参照文献 375,#417；参照文献 376,#372；参照文献 377,#393)。

最低 4 ヵ月間母乳で育てられた乳児の腎機能が、母親と乳児の血清中および母乳中の OTA 濃度に基づき評価された。試験した 50 人の母親中 36 人(72%)の血清および乳中から OTA が検出された。血清中に高濃度(2 ng/ml 以上)の OTA が検出された乳児は、血清中低濃度(2 ng/ml 未満)の乳児より、高レベルの尿中 β2-マイクログロブリンおよび微量アルブミン尿を有していた。両方の差は、一変量解析により統計的有意であった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、乳児血清中の高濃度 OTA と微量アルブミン尿の程度には有意な相関が認められたが、β2-ミクログロブリン尿には有意な相関は認められなかった(参照文献 347,#286)。

チュニジアの Jelma で、OTA による毒性の遺伝的素因の起こりうる役割が調査された。この地域は、OTA による高濃度の食事曝露があり、バルカン風土病腎症に似た原因不明の慢性間質性腎症がしばしば認められる地域である。全員が食事を介して OTA に曝露されている 4 家族 21 人について、血液、尿および食事中の β2-ミクログロブリン濃度と OTA 濃度、ならびにヒトの組織適合性白血球抗原(HLA)対立遺伝子群(ハプロタイプ)が試験された。OTA は、21 人中 19 人の血液および尿中から検出され、血中濃度は 8～1468 ng/ml であった。一家族の 3 人の兄弟が慢性の間質性腎症であった(腎機能の変化、組織観察により確認される β2 ミクログロブリン尿および巨大核)。ハプロタイプの試験では、慢性の間質性腎症である 3 人が、フェノタイプ(表現型)の A3、B27/35 および DR7 のエレメントを共有していた(参照文献 378,#255)。

バルカン風土病腎症の家族クラスター試験が、多くの他の遺伝的調査を促した。ブルガリアのバルカン風土病腎症患者とその健康な親族における生体異物代謝酵素の遺伝的多型性に関する制限のある研究では、CYP3A5*1 対立遺伝子を持つヒトにおいて、有意に高いバルカン風土病腎症に対するリスクが示されたが、バルカン風土病腎症発生に CYP3A5 活性の作用があることは知られていない。。グルタチオン S トランスフェラーゼ M1 (GSTM1)野生型対立遺伝子(GSH トランスフェラーゼの高い活

性を付与する)の高い発現頻度も、対照と比べ、バルカン風土病腎症患者に認められ、多剤耐性 1(MDR1)ハプロタイプ遺伝子群が、バルカン風土病腎症の低い発現頻度に相関していた(参照文献 368,#347)。

### （4）ヒトにおける知見のまとめ

ヒトにおける知見をまとめると、OTA のヒトへの曝露とバルカン風土病腎症および関連した泌尿器系腫瘍との間の相関に関して種々検討された。その結果からは、げっ歯類において OTA で誘発される腎臓毒性および腎臓発がんに明らかに原因となる科学的証拠があるのに対し、ヒトの健康における OTA の有意性については、利用できる疫学的証拠からは不明のままである。それでも OTA 曝露は、バルカン風土病腎症に対する環境的要因(他の要因としてアリストロキア酸、鮮新世石炭中の褐炭など)において、数ある仮説の中で唯一それらしいデータがあるものである。

OTA の血中濃度は、ヒトにおける曝露の信頼できるバイオマーカーであると考えられる。2001 年の JECFA 評価(参照文献 63)における、17 ヵ国(主に欧州)で実施された実態調査で得られた健常者からの血中濃度は、0.1～40 ng/ml であった(最大値 160 ng/ml を除く)。その後の 9 ヵ国(欧州 4 カ国)の調査で得られた OTA の血中濃度は、0.15～1.14 ng/ml であり、初期の調査と比較して、血中濃度の極大値が減少傾向にあることを示している。

## ４．諸外国における評価

### （1）FAO-WHO 食品添加物合同専門家会議(JECFA)モノグラフ

JECFA は、1991 年に OTA の評価を実施し、ブタおける 90 日間間混餌投与試験の結果(参照文献 154,#150)、腎機能低下が認められた最小作用量(LOAEL)0.008 mg/kg･体重/日および安全係数 500 を用いて、暫定耐容一週間摂取量(PTWI)を 112 ng/kg･体重/週に設定した。

注) 安全係数の計算は、種差 10×人種差 10 = 100 とし、LOAEL を NOAEL として計算するために 5 を乗じて 500 とされた。よって PTWI は、0.008 mg/kg･体重/日 ÷(10×10×5) × 7 = 112 ng/kg･体重/週と計算された。

1995 年に PTWI の数値を 100 ng/kg･体重/週に丸めた。JECFA は、2001 年に OTA を再評価し、いくつかの哺乳動物種における低用量での悪影響が腎毒性であり、これがヒトにも同様に起こりうると指摘した。OTA 作用機序について遺伝毒性によるものか、非遺伝毒性によるものか疑問があったため、PTWI を 100 ng/kg･体重/週のまま据え置いた。2007 年にもう一度 JECFA により評価された。そのとき、OTA の毒性作用機序が検討され、非遺伝毒性作用(酸化ストレス、細胞増殖)の科学的証拠が多く確認された。いくつかの新たな知見が考察され、これまで設定されている PTWI の 100 ng/kg･体重/週を変更する科学的証拠はないとされた。

## （２）IARC 国際がん研究機関モノグラフ(参照文献 4)

IARC では、1993 年に OTA の発がん性について評価を行っている。

OTA は、マウスの雌雄で肝細胞腫瘍の発生頻度を増加させ、雄マウスとラットの雌雄において、腎臓細胞の腺腫とがんの発生頻度を増加させた。OTA は、いくつかの動物種において、腎臓毒性、腎障害及び免疫抑制作用を誘発した。

ヒトにおける OTA の遺伝影響及び関連した影響については、利用できる適当なデータはなかった。

以上のデータから、グループ 2B(ヒトに対し発がん性の疑いがある)と評価された。

## （３）欧州食品科学専門委員会意見書(参照文献 65)

EFSA は、2006 年に EC 委員会の要請に対し、次のような意見書を提出した。

OTA は、*Penicillium* 属及び *Aspergillus* 属のカビ数種により産生されるカビ毒で、穀類、穀類製品、豆類、コーヒー、ビール、ブドウジュース、乾燥ブドウ果実、ワイン、カカオ製品、ナッツ類および香辛料などの食用作物の汚染が、世界中で報告されている。さらに OTA による動物飼料の汚染は、食用臓器及び血清中の残留をもたらし、肉、乳および卵中の OTA 汚染は無視できない。消費される食品中のこのカビ毒の量を低減する努力にもかかわらず、現在ある程度の汚染は避けられないように思われる。

いくつかの初期の疫学的データによれば、OTA は、特有の腎臓疾病、すなわち、バルカン半島の特定地域における固有の腎臓腫瘍に関与している可能性が示唆された。しかしながら、これらの疫学データは不完全であり、ヒト腎臓発がん物質としての OTA の分類は明らかではない。OTA は、試験された全ての動物種で潜在的腎毒性が認められた。OTA は、特徴的な巨大核及び進行性腎症を誘発する。腎臓損傷の程度は用量依存性があるばかりか、OTA が腎臓組織に蓄積するため、曝露器官とも相関している。以前の米国における NTP の研究では、OTA が、高い投与量でげっ歯類に腎臓腫瘍を誘発しうることが示された。

最近の科学的証拠によれば、OTA による DNA 損傷および遺伝影響ならびに部位特異的な腎毒性が、各種の *in vivo* と *in vitro* 試験で観察され、そのほとんどは、細胞の酸化的損傷に起因することが示されている。さらに、最新の化学分析手法では、特異的な OTA-DNA 付加体の存在が確認されていない。OTA-DNA 付加体の存在に関する科学的証拠がないことを考慮して、EFSA は、OTA のリスク評価において閾値に基づく手法を使用した。ブタにおける初期の腎毒性マーカーに対する LOAEL の 8 µg/kg･体重/日と、種間変動及び実験動物データをヒトへ外挿するときの複合不確かさ係数 450 を使用して、OTA に対する耐容週間摂取量(TWI) 120 ng/kg･体重が求められた。

注) 複合不確かさ係数の計算には、まず、初期係数 2.5 を毒性動力学的差に対して用い、動態データを考慮した動態の差(半減期の相違)に対し係数 6 が用いられた。平均的なヒトから感受性のあるヒト集団への外挿に対し標準不確か

さ係数 10 を使用し、この LOAEL を NOAEL の代わりに用いることを考慮するための係数を 3 とした。よって TWI は、8 μg/kg･体重/日 ÷(2.5×6×10×3) × 7 = 120 ng/kg･体重/週と計算された。

ヨーロッパ人消費者の OTA に対する食事からに曝露についての最近の分析では、OTA を含有食品の高摂取者を考慮しても、現在の OTA の週間曝露量は 15～60 ng/kg の範囲であることが示された。この曝露量は、EFSA が求めた上記 TWI 120 ng/kg を下回っている。一方、現在の EFSA 消費データベースは乳幼児が含まれていないため、食事の嗜好性を考慮して、消費者のこの区分の曝露比率を評価するために、より多くのデータが必要であると結んでいる。

## ５．ＯＴＡの自然汚染防止と加工による減衰

### （1）食料における自然汚染の防止

農産物における OTA 汚染の制御は、基本的に収穫後の適正な農業規範による迅速な作物の乾燥処理および貯蔵中の乾燥状態維持、輸送および加工システムにより、穀類等の作物が本質的に OTA を含まない状態を維持することで保証される(参照文献 64；参照文献 379,#431；参照文献 380,#595；参照文献 381,#605)。温帯地域で栽培されるムギ類等の穀類における OTA 自然汚染については、寒冷な気候の地域で収穫期に多雨による湿度の上昇という条件が要因となっている。EU プロジェクトではこの問題を詳細に検討している(参照文献 382,#606)。

Pitt ら(参照文献 383,#607；参照文献 384,#608；参照文献 385,#609)は、熱帯地域の主要な作物についてカビの微生物相を報告している。これらの中で、熱帯での OTA 汚染リスクの大きい作物はトウモロコシおよび種実類であり、これらを基質とした OTA 産生菌の発育条件と OTA 産生量の関係が検討されている(参照文献 386,#385；参照文献 387,#386)。その結果、ピーナッツ、トウモロコシの安全な貯蔵条件が推定され、15℃、Aw 0.951 以下で 21 日間は OTA 汚染を抑制できるとされた。また、ピーナッツでは温度条件が高くなったとしても Aw 0.910 以下で 21 日間の安全が期待できる。

ピーナッツミールでは天然由来のフェノール化合物(カフェイン酸などのフラボノイド)、フェノール系酸化防止剤プロピルパラベンの効果が報告された(参照文献 388,#610；参照文献 389,#611)。

例外は、収穫前のブドウへの *A.carbonarius* の侵入である(参照文献 390,#432；参照文献 391,#466；参照文献 392,#603)。ブドウ中の OTA を低濃度にする重要な点は、病原菌によるブドウ感染の予防、雨による果皮割れの場合の迅速な収穫、悪い品質の房の除去や収穫とブドウ液圧搾の期間を最小限にするなどの適正な農業規範を確実に行うことである。収穫前のコーヒー果実の取り扱いについてもほぼ同様なことが指摘されている(参照文献 26,#560)。

わが国におけるブドウ果樹園の *Nigri* についての初めての調査が 2007 年に行われた。その結果、山梨県のブドウ園土壌、ワイナリー施設での OTA 産生菌の検出は極めて低

いことが明らかにされた。すなわち、供試したブドウ園土壌、ワイン製造環境由来の *A. niger* 10 菌株、*A. japonicus* 8 菌株、*A. carbonarius* 3 菌株の中で、*A. carbonarius* 2 株、*A. niger* 1 株に OTA 産生性が認められた(参照文献 393,#604)。

### （2）加工･調理による影響と OTA の低減

ワイン、コーヒー、穀類において、加工･調理による OTA 濃度への影響が検討されている。

#### ① ワイン

ワイン醸造過程により、原料ブドウ液中の OTA 初期濃度とは無関係に、ワイン中の OTA 濃度が一貫して減少することが示されている(参照文献 394,#276；参照文献 380,#595；参照文献 395,#303)。*A.carbonarius* 胞子を木になっているブドウに接種し、果汁中に OTA を産生させた。

酵母(*Saccharomyces*)の 20 菌株がワイン醸造中に自然汚染 OTA を除去できるかどうかが調査された。菌株間にかなりの変動が認められたが、残留した OTA は 10～60%であった。果汁に OTA を追加で添加した場合に残留した OTA は, 17～34%であった。酵母細胞が OTA 低減に関与していることが実証された(参照文献 396,#247)。

ブドウ園からワイン醸造にいたる OTA リスク管理についての重要管理点(CCP)が示され，特にワインからの OTA 除去に対する活性炭，ベントナイトなど種々の吸着材の効果とともにワインの品質，ポリフェノール含量への影響が検討されている（参照文献 24,#427；参照文献 395,#303；参照文献 397,#420)。

これらの研究における低減率は文献によりかなり異なるが、ワイン醸造が、工程中に OTA を相当量減少させることが示されている。

#### ② コーヒー

コーヒー豆中の OTA 濃度に対する焙煎の影響について多くの研究がみられるが、焙煎工程が大きな影響を及ぼすという一般的な一致はあるものの、報告された減少率は大きく変動している。焙煎温度が、結果に影響する主要な因子と考えられる。450℃の焙煎温度を用いて、Romani ら(参照文献 398,#596)は、焙煎時間を 3 段階に設定してコーヒーの最終温度を 175℃、185℃、204℃とし試験し軽い焙煎(175℃)では、1 試料で OTA の減少は起きなかったが、他の 3 試料で 60～80%の減少がみられた。深い焙煎(204℃)では、全試料で 90%以上の減少がもたらされた。この工程は、代表的なエスプレッソコーヒーの淹れ方に相当する。

人工的に汚染させたコーヒー豆(OTA 30 μg/kg)を用いて、Nehad ら(参照文献 399,#319)は、焙煎で OTA が 31%まで減少し、ろ過で 72%まで減少、トルコ風コーヒーの調製により 88%まで減少したことを報告した。

Préz de Obanos ら(参照文献 400,#597)は、9 検体の自然汚染したベトナムコーヒー豆を供試した。260℃のエアーで 5 分間焙煎したとき、12～93%の範囲で減少

が起こった。この焙煎コーヒー豆からエスプレッソコーヒーを調製した場合、OTA にさらに 16～70%の減少が起き、モカコーヒーの調製では 17～55%の減少があり、ドリップコーヒーでは 1.2～25%の減少が認められた。

コーヒー豆の焙煎は，コーヒー中の OTA を低減するが，減少は変動しやすく，完全に予測できないという結論になる。

わが国では坪内らによって、コーヒー豆の選別による OTA の低減効果が検討されている(参照文献 401,#612)。

### ③ カカオ

最近、ココアやチョコレートなどカカオ豆の加工品について OTA 検出率が高いことが話題になっているが、Ma ら(参照文献 402,#598)はカカオ豆に OTA 産生菌を接種し、焙煎、脱殻、破砕、圧搾、添加物の添加といった加工段階を経て、OTA 濃度がどのように推移するかを調査し、加工処理後のチョコレート製品における OTA 減少率が平均 91%になり、製造段階での OTA 低減を明らかにした。

### ④ 穀類(製粉、加工･調理)

試験室の管理条件において *P.verrucosum* を接種して調製した OTA 汚染全粒小麦をを用いて、洗浄、粒外皮のすり落とし、製粉工程における OTA の消長が追跡された。全粒粉と精白小麦粉の両方を用いたパンを焼いた。外皮すり落としで、小麦に存在する OTA の 44%までが除去され、パン焼き工程では、少量の追加減少があったのみであった。洗浄、すり落としおよびヌカとフスマの除去を組み合わせることにより、全体で 75%の OTA 低減が白いパンで達成された(参照文献 403,#343)。

小麦粉に含まれる OTA の製パン工程での消長は Valle-Algarra ら(参照文献 404,#600)によっても試験され、OTA が平均低減率 33%になり、同時に行った DON, 3-AcDON，NIV の低減率(48～77%)と比較し、OTA の安定性が指摘された。すなわち、パン生地の発酵では OTA はかなり低減するものの、パンの焼成段階での低減率はトリコテセン類と比較したとき変化が少なかった。このことは、Raters と Matissek (参照文献 405,#600)の行った耐熱性試験で、アフラトキシン B1 が 160℃以上の加熱でほとんど分解されたにもかかわらず、OTA は 180℃まで安定していたことと関連しているように思われる。

OTA で汚染した全粒小麦の押し出し加工により，商業的手順で使用されるような最も苛酷な条件でさえ，40％のカビ毒減少しか得られなかった(参照文献 406,#344 ; 参照文献 407,#249)。この低減率は，以前フモニシン，アフラトキシン，ゼアラレノンで報告されたものよりずっと低かった(参照文献 407,#249)。

コメの調理による OTA の減少については，圧力炊飯の残存率が 60%で通常の炊飯の 71%に比較して効果的であることが報告されている(参照文献 408,#601)。

**< 参照文献 >**


1. FAO. Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003: FAO Food and Nutrition Paper 81. 1-165 (2003).
2. EC. Commision Regulation No.1126/2007., (2007). http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission_Regulation_EC_No_1126_2007.pdfEC
3. EC. Commision Regulation No.105/2010, (2010). http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:035:0007:0008:EN:PDF.
4. IARC. 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. 489-521 (1993).
5. JECFA. JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series, No.28, 1990. (1990).
6. Hesseltine, C.W., Vandegraft, E.E., Fennel, D.I., Smith, M.L. and Shortwell, O.L. *Aspergilli* as ochratoxin producers. Mycologia, 64, 539-550 (1972). (#129)
7. Cieger, A. Bioproduction of ochratoxin A and penicillic acid by members of the *Aspergillus ochraceus* group. Can. J. Microbiol., 18, 631-636 (1972). (#82)
8. Frisvad, J.C., Frank, J.M., Houbraken, J.A.M.P., Kuijepers, A.F.A. and Samson, R.A. New ochratoxin A producing apecies of *Aspergillus* section *Circumdati*. Stud. Mycol., 50, 23-43 (2004). (#549)
9. Natori, S., Sakaki, S., Kurata, H., Udagawa, S., Ichnoe, M., Saito, M. and Umeda, M. Chemical and cytotoxicity survey on the production of ochratoxins and penicillic acid by *Aspergillus ochraceus* Wilhelm. Chem.Pharm.Bull, 18, 2259-2268 (1970). (#550)
10. 宮木高明, 山崎幹夫, 堀江義一, 宇田川俊一. 米に着生する有害糸状菌の検索と分布について. 食衛誌, 11, 373-380 (1970). (#551)
11. Yamazaki, M., Maebayashi, Y. and Miyaki, K. Production of ochratoxin A by *Aspergillus ochraceus* isolated in Japan from moldy rice. Appl.Mycrobiol., 20, 452-454 (1970). (#552)
12. 堀江義一. オクラトキシン生産菌について. マイコトキシン, 18, 2-5 (1983). (#553)
13. van Walbeek, W., Scott, P.M., Harwig, J. and Lawrence, J.W. *Penicillium viridicatum* Westling: A new source of ochratoxin A. Can. J. Microbiol., 15, 1281-1285 (1969). (#229)
14. Ciegler, A., Fennell, D.I., Sansing, R.W., Detroy, R.W. and Bennett, G.A. Mycotoxin-producing strains of *Penicillium viridicatum*: Classification into subgroupes. Appl.Microbiol., 26, 271-278 (1973). (#548)
15. Pitt, J.I. The Genus Penicillium and its teleomorphic states Eupenicillium and Talaromyces. Academic Press, London, (1979). (#554)

16. Pitt, J.I. *Penicillium viridicatum*, *Penicillium verrucosum* and production of ochratoxin A. Appl. Environ. Microbiol., 53, 266-299 (1989). (#191)
17. Larsen, T.O., Svendsen, A. and Smedsgaard, J. Biochemical characterization of ochratoxin A-producing strains of the genus *Penicillium*. Appl. Environ. Microbiol., 67, 3630-3635 (2001). (#299)
18. 堀江義一. *Aspergillus carbonarius* (*Aspergillus* section *Nigri*)の ochratoxin A 生産性. 日菌報, 36, 73-76 (1995). (#289)
19. Sage, L., Garon, D. and Seigle-Murandi, F. Fungal flora and ochratoxin A risk in French vineyards. J. Agric. Food Chem., 52, 5764-5768 (2004). (#555)
20. Battilani, P., Giorni, P. and Pietri, A. Epidemiology of toxin-producing fungi and ochratoxin A occurence in grape. Eur.J.Pl.Pathol., 109, 715-722 (2003). (#583)
21. Battilani, P., Giorni, P., Bertuzzi, T., Formenti, S. and Pietri, A. Black aspergilli and ochratoxin A in grapes in Italy. Int.J.Food Microbiol., 111, S53-S60 (2006). (#556)
22. Perrone, G., Mule, G., Susca, A., Battilani, P., Pietri, A. and Logrleco, A. Ochratoxin A production and amprified fragment length polymorphism analysis of Aspergillus carbonarius, Aspergillus tubingensis and Aspergillus niger strains isolated from grapes in Italy. Appl. Environ. Microbiol., 72, 680-685 (2006). (#557)
23. Martinez-Culebras, P.V. and Ramon, D. An ITS-RFLP method to identify black Aspergillus isolates responsible for OTA cntamination in grapes and wine. Int.J.Food Microbiol., 113, 147-153 (2007). (#558)
24. Visconti, A., Perrone, G., Cozzi, G. and Solfrizzo, M. Managing ochratoxin A risk in the grape-wine food chain. Food Addit.Contam., 25, 193-202 (2008). (#427)
25. Joosten, H., Goetz, J., Pittet, A., Schellenberg, M. and Bucheli, P. Production of ochratoxin A by Aspergillus carbonarius on coffee cherries. Int.J.Food Microbiol., 65, 39-44 (2001). (#559)
26. Taniwaki, M.H., Pitt, J.I., Teixeira, A.A. and Iamanaka, B.T. The source of ochratoxin A in Brazilian coffee and its formation in relation to processing methods. Int.J.Food Microbiol., 82, 173-179 (2003). (#560)
27. Kouadio, A.I., Agbo, N.G., Lebrini, A., Mathieu, F. and Dosso, M. Effect of the frequency of the mixing of coffee cherries put out for drying on the kinetics of drying and the relationship to ochratoxin A production. Food Addit.Contam., 23, 295-304 (2006). (#561)
28. Leong, S.L., Hien, L.T., An, T.V., Trang, N.T., Hocking, A.D. and Scott, E.S. Ochratoxin A-producing Aspergilli in Vietnamese green coffee beans. Lett.Appl.Microbiol., 45, 301-306 (2007). (#562)
29. Perrone, G., Susca, A., Cozzi, G., Ehrlich, K., Varga, J., Frisvad, J.C., Meijer, M., Noonim, P., Mahakamchanaku, W. and Samson, R.A. Biodiversity of Aspergillus species in some important agricultural products. Stud. Mycol., 59, 53-66 (2007). (#563)

30. Medina, A., Maeto, R., López-Ocaňa, L., Vallw-Algarra, F.M. and Jiménez, M. Study of Spanish grape mycobiota and ochratoxin A production by isolates of *Aspergillus tubingensis* and other members of *Aspergillus* section *Nigri*. Appl. Environ. Microbiol., 71, 4696-4702 (2005). (#564)
31. Martinez-Culebras, P.V., Crespo-Sempere, A., Sanchez-Hervas, M., Elizaquivel, P., Aznar, R. and Ramón, D. Molecular characterization of a bleck *Aspergillus* isolates responsible for ochratoxin A contamination in grapes and wine in ration to taxonomy of *Aspergillus* section *Nigri*. Int.J.Food Microbiol., 132, 33-41 (2009). (#565)
32. Scott, D.B. Toxigenic fungi isolated from cereal and legeme products. Mycopathol.Mycol.Appl., 25, 213-222 (1965). (#566)
33. van der Merwe, K.J., Steyn, P.S., Fourie, L., Scott, D.B. and Theron, J.J. Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by *Aspergillus ochraceus* Wilh. Nature, 205, 1112-1113 (1965). (#174)
34. Shortwell, O.L., Hesseltine, C.W. and Goulden, M.L. Ochratoxin A: Occurence as natural contaminant of a corn sample. Appl.Mycrobiol., 17, 765-766 (1969). (#567)
35. Scotwell, O.L., Hesseltine, C.W., Goulden, M.L. and Vandegraft, E.E. Survey of corn for aflatoxin, zearalenone, and ochratoxin. Cereal Chem., 47, 700-707 (1970). (#568)
36. Scott, P.M., van Walbeek, W., Harwig, J. and Fennel, D.I. Occurrence of a mycotoxin, ochratoxin A, in wheat and isolation of ochratoxin A and citrinin producing strains of *Penicillium viridicatum*. . Can.J.Plant Sci., 50, 583-585 (1970). (#569)
37. Scott, P.M., van Walbeek, W., Kennedy, B. and Anyeti, D. Mycotoxins (ochratoxin A, citorinin and sterigmatocystin) and toxigenic fungi in grains and other agricultural products. J. Agric. Food Chem., 20, 1103-1109 (1972). (#570)
38. Krogh, P., Hald, B. and Pedersen, E.J. Occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals associated to mycotoxic porcine nephropathy. Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B, 81, 689-695 (1973). (#571)
39. Levi, C.P., Trenk, H.L. and Mohr, H.K. Study of the occurrence of ochratoxin A in green coffee beans. J.Assoc.Off.Anal.Chem., 57, 866-870 (1974). (#572)
40. Krogh, P. Causal association to mycotoxic nephropathy. Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A, Suppl 269, 1-28 (1978). (#573)
41. Pfhol-Leszkowicz, A., Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I.N. and Castegnaro, M. Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: A review on aetiological sauses and the potential role of mycotoxins. Food Addit.Contam., 19, 282-302 (2002). (#574)
42. Abouzied, M.M., Horvath, A.D., Poldlesny, P.M., Reina, N.P., Metodier, D., Kamenova-Tozeva, R.M., Niagolova, N.D., Stein, A.D., Petropoulos, E.A. and Ganev, V.S. Ochratoxin A cconcentrations in food and feed from a region with Balkan

Endemic Nephropathy. Food Addit.Contam., 19, 755-764 (2002). (#575)
43. Vrabcheva, T., Petkova-Bocharova, T., Grosso, F., Nikolov, I., Chernozemsky, I.N., Castegnaro, M. and Dragacci, S. Analysis of ochratoxin A in foods consumed by inhabitants from an area with Balkan Endemic Nephropathy: A 1 month follow-up study. J. Agric. Food Chem., 52, 2404-2410 (2004). (#576)
44. Taniwaki, M.H. An update on ochratoxigenic fungi and ochratoxin A in coffee. In: Hocking A.D., Pitt,J.I., Samson,R.A., Thrane,U. (eds.): Advences in Food Mycology. Sptringer. New York., pp. 189-202 (2006). (#577)
45. Nakajima, M., Tsubouchi, H., Miyabe, M. and Ueno, Y. Survey of aflatoxin B1 and ochratoxin A in commercial green coffee beans by high performance liquid chromatography linked immunoaffinity chromatography. Food Agric.Immun., 9, 77-86 (1997). (#578)
46. Mateo, R., Medina, A., Mateo, E.M., Mateo, F. and Jiménez, M. An overview of ochratoxin A in beer and wine. Int.J.Food Microbiol., 119, 79-83 (2007). (#579)
47. Zimmerli, B. and Dick, W. Ochratoxin A in table wine and grape-juice: Occurrence and risk assessment. Food Addit.Contam., 13, 655-668 (1996). (#580)
48. Abarca, M.L., Accensi, F., Bragulat, M.R. and Cabaňes, F.J. Current importance of ochratoxin A-producing *Aspergillus* spp. J.Food Prot., 64, 903-906 (2001). (#581)
49. Sage, L., Garon, D. and Seigle-Murandi, F. Fungal flora and ochratoxin A risk in French vineyards. J. Agric. Food Chem., 52, 5764-5768 (2002). (#556)
50. Sage, L., Garon, D. and Seigle-Murandi, F. Fungal microflora and ochratoxin A risk in French vineyards. J. Agric. Food Chem., 52, 5264-5768 (2004). (#585)
51. Da Rocha Rosa, C.A., Palacios, V., Combina, M., Fraga, M.E., De Oliveira Rekson, A., Magnoli, C.E. and Dalcero, A.M. Potential ochratoxin A producers from wine grapes in Argentina and Brazil. Food Addit.Contam., 19, 408-414 (2002). (#582)
52. Uchiyama, M., Isohata, E. and Takaeda, Y. A case report on the detection of ochratoxin A from rice. J.Food Hyg.Soc. Jpn., 17, 103-104 (1976). (#584)
53. 杉本貞三, 南沢正敏, 高野和子, 笹村靖子, 鶴田理. *Penicillium viridicatum* と *Aspergillus versicolor* による貯蔵米のオクラトキシン A、シトリニンおよびステリグマトシスチンの自然汚染について. 食衛誌, 18, 176-181 (1977). (#585)
54. 矢崎廣久, 高橋治男, 七山悠三. 貯蔵肉の *Penicillium verrucosum* var. *verrucosum* による自然汚染とマイコトキシン生産性について. マイコトキシン, 10, 29-31 (1980). (#586)
55. 坪内春夫, 山本勝彦, 久田和夫, 坂部美雄. 輸入コーヒー豆のマイコトキシン汚染調査と毒素産生菌について. マイコトキシン, 19, 16-21 (1984). (#587)
56. Tsubouchi, H., Terada, H., Yamamoto, K., Hisada, K. and Sakabe, Y. Ochratoxin A found in commercial roast coffee. J. Agric. Food Chem., 36, 540-542 (1988). (#588)
57. Tsubouchi, H., Terada, H., Yamamoto, K., Hisada, K. and Sabadie, N. Caffeine degradation and increased ochratoxin A production by toxigenic strains of Aspergillus

ochraceus isoleted from green coffee beans. Mycopathologia, 90, 181-186 (1985). (#589)
58. Ueno, Y. Residue and risk of ochratoxin A in human plasma and beverages in Japan. Mycotoxins, 47, 25-32 (1998). (#590)
59. 中里光男. 穀類およびその加工品のオクラトキシン汚染. マイコトキシン, 18, 6-11 (1983). (#591)
60. 田端節子, 飯田憲司, 木村圭介, 岩崎由美子, 中里光男, 鎌田国広, 広門雅子. 各種市販食品中のオクラトキシン A、B およびシトリニンの汚染実態調査. 食衛誌, 49, 111-115 (2008). (#592)
61. 小西良子, 熊谷進, 広瀬雅雄, 佐藤敏彦. 食品中のカビ毒の毒性および曝露評価に関する研究。平成 16 年度～18 年度総合研究報告書. 厚生労働科学研究事業, (2007). (#593)
62. Kumagai, S., Nakajima, M., Tabata, S., Ishikuro, E., Tanaka, T., Norizuki, H., Itoh, Y., Aoyama, K., Fujita, K., Kai, S., Sato, T., Saito, S., Yoshiike, N. and Sugita-Konishi, Y. Aflatoxin and ochratoxin A contamination of retail foods and intake of these mycotoxins in Japan. Food Addit.Contam., 25, 1101-1106 (2008). (#594)
63. JECFA. JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series, No.47. (2001).
64. JECFA. JECFA monograph: Ochratoxin A: WHO Food Additives Series No.59. 357-429 (2008).
65. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Cantaminants in the Food Chain on a request from the Comission related to ochratoxin A in food. the EFSA Journal, 365, 1-56 (2006). (#273)
66. Galitier, P. Contribution of pharmacokinetic studies to mycotoxicology - ochratoxin A. Vet. Sci. Commun., 1, 349-358 (1978). (#109)
67. Roth, A., Chakor, K., Creppy, E.E., Kane, A., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G. Evidence for an enterohepatic circulation of ochratoxin A in mice. Toxicology, 48, 293-308 (1988). (#199)
68. Kumagai, S. and Aibara, K. Intestinal absorption and secretion of ochratoxin A in the rat.. Toxicol. Appl. Pharmacol., 64, 94-102 (1982). (#156)
69. Kumagai, S. Effects of plasma ochratoxin A and Luminal pH on the jejunal absorption of ochratoxin A in rats. Food Chem. Toxicol., 26, 753-758 (1988). (#155)
70. Fuchs, R., Radić, B., Peraica, M., Hult, K. and Plestina, R. Enterohepatic circulation of ochratoxin A in rats. Period.Biol., 90, 69-42 (1988). (#481)
71. Galtier, P., Alvinerie, M. and Charpenteau, J.L. The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens. Food Cosmet. Toxicol, 19, 735-738 (1981). (#112)
72. Suzuki, S., Satoh, T. and Yamazaki, M. The pharmacokinetics of ochratoxin A in rats. Jpn.J. Pharmacol., 27, 735-744 (1977). (#220)

73. Breitholz-Emanuelsson, A., Fuchs, R. and Hult, K. Toxicokinetics of ochratoxin A in rat following intratracheal administration. Nat. Toxins., 3, 101-103 (1995). (#72)
74. Hagelberg, S., Hult, K. and Fuchs, R. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. J. Appl. Toxicol, 9, 91-96 (1989). (#122)
75. Galtier, P., Charpenteau, J.L. and Bodin, G. Evidence for in vitro and in vivo interaction between ochratoxin A and three acidic drugs. Food Cosmet. Toxicol., 18, 493-496 (1980). (#111)
76. Hult, K., Plestina,R., Habazin-Novak,V., Radic,B. and Ceovic,S. Ochratoxin A in human blood and Balkan endemic nephropathy. Arch. Toxicol., 51, 313-321 (1982). (#135)
77. Kumagai, S. Ochratoxin A: Plasma concentration and excretion into bile and urine in albumin-deficient rats. Food Chem. Toxicol., 23, 941-943 (1985). (#154)
78. Stojkovic, R., Hult, K., Gamulin, S. and Plestina, R. High affinity binding of ochratoxin A to plasma constituents. . Biochem.Int., 9, 33-38 (1984). (#210)
79. Kuiper-Goodman, T. and Scott, P.M. Risk Assessment of the Mycotoxin Ochratoxin A. Biomed. Environ. Sci., 2, 179-248 (1989). (#153)
80. Mortensen, H.P., Hald, B. and Madeson, A. Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. 5. Ochratoxin A in pig blood. Acta Agric.Scand., 33, 235-239 (1983). (#482)
81. Sreemannarayana, O., Frolich, A.A., Vitti, T.G., Marquardt, R.R. and Abramson, D. Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in young calves. J.Anim.Sci., 66, 1703-1711 (1988). (#208)
82. Hult, K., Hökby, E., Hägglund, U., Gatebeck, S., Rutqvst, L. and Sellyey, G. Ochratoxin A in pig blood: method of analysis and use as a tool for feed studies. Appl. Environ. Microbiol., 38, 772-776 (1979). (#484)
83. Galtier, P., Boneu, B., Charpenteau, J.-L., G., B., Alvinerie, M. and Moré, J. Physiopathology of haemorrhagic syndrome related to ochratoxin A intoxication in rats. Food Cosmet.Toxicol., 17, 49-53 (1979). (#11)
84. Ballinger, M.B., Phillips, T.D. and Kubena, L.F. Assessment of the distribution and elimination of ochratoxin A in the pregnant rat. J.Food Saf., 8, 11-24 (1986). (#483)
85. Breitholz-Emanuelsson, A., R., F., Hult, K. and Appelgren, L.E. Synthesis of 14C-ochratoin A and 14C-ochratoxin B and a comparative study of their distribution in rats using whole body autoradiography. Pharmacol.Toxicol., 70, 255-261 (1992). (#2)
86. Madsen, A., Mortensen, H.P. and Hald, B. Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. I. Influence on pig performance and residues. Acta Agric. Scand., 32, 225-239 (1982). (#166)
87. Krogh, P., Elling, F., Hald, B., Jylling, B., Petersen, V.E., Skadhauge, E. and Svendsen, C.K. Experimental arian nephropathy. Pathol.Microbiol.Scand.A, 84,

215-221 (1976). (#151)

88. Juskiewitcz, T., Piskorska-Pliszczynska, J. and Winsniewska, H. Ochratoxin A in laying hens.: Tissue deposition and passage into eggs. In: Mycotoxins and Phycotoxins. Proceedings of the V international IUPAC Symposium, Vienna, Technical University, 1-2 September., 122-125 (1982). (#544)
89. Fuchs, R., Appelgren, L.-E., Heegelberg, S. and Hult, K. Carbon-14-ochratoxin A distribution in the Japanese quail. (Coturnix japonica) monitored by whole body autoradiography. Poult. Sci., 67, 707-714 (1988). (#104)
90. Piskorsa-Pliszczynska, J. and Juszkiewicz, T. Tissue deposition and passage into eggs of ochratoxin A in Japanese quail. J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., 10, 8-10 (1990). (#188)
91. Breitholz-Emanuelsson, A., Palminger-Hallen, I., Wholin, P.O., Oskarsson, A., Hult, K. and Olsen, M. Transfer of ochratoxin A from lactating rats to their offspring: A short-term study. Nat.Toxins, 1, 347-352 (1993). (#71)
92. Appelgren, L.E. and Arora, R.G. Distribution of 14C-labelled ochratoxin A in pregnant mice. Food Chem. Toxicol., 21, 563-568 (1983). (#55)
93. Appelgren, L.E. and Arora, R.G. Distribution studies of 14C-labelled aflatoxin B1 and ochratoxin A in pregnant mice. Vet Res.Commun., 7, 141-144 (1983). (#56)
94. Fukui, Y., Hoshino, K., Kameyama, Y., Yasui, T., Toda, C. and Nagano, H. Placental transfer of ochratoxin A and its cytotoxic effect on the mouse embryonic brain. Food Chem. Toxicol., 25, 17-24 (1987). (#105)
95. Hallén, I.P., Breitholtz-Emanuelsson, A., Hult, K., Olsen, M. and Oskarsson, A. Placental and lactational transfer of ochratoxin A in rats. Nat.Toxins, 6, 43-49 (1998). (#124)
96. Ferrufino-Guardia, E.V., Tangni, E.K., Larondelle, Y. and Ponchaut, S. Transfer of ochratoxin A during lactation: Exposure of suckling via the milk of rabbit does fed a naturally contaminated feed. Food Addit.Contam., 17, 167-175 (2000). (#98)
97. Patterson, D.S.P., Roberts, B.A. and Small, B.J. Metabolism of ochratoxins A and B in the pig during early pregnancy and the accumulation in body tissue of ochratoxin A only. Food Cosmet.Toxicol., 14, 439-442 (1976). (#186)
98. Mortensen, H.P., Hald, B., Larsen, A.E. and Madeson, A. Ochratoxin A-contaminated barley for sows and piglets. Pig performance and residues in milk and pigs. Acta Agric.Scand., 33, 349-352 (1983). (#485)
99. Barnikol, H. and Thalmann, A. [Clinical observations in the pig in relation to the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone.]. Tierarztl. Umsch., 43, 74-82 (1988). (#492)
100. Mantle, P. Interpretation of the pharmacokinetics of ochratoxin A in blood plasma of rats, during and after acute or chronic ingestion. Food Chem. Toxicol., 46, 1808-16 (2008). (#424)

101. Vettorazzi, A., Conzalez-Penas, E., Troconiz, I., Arbillage, L., Corcuera, L., Gil, A. and de Cerain, A. A different kinetic profile of ochratoxin A in mature male rats. Food Chem. Toxicol., 47, 1921-1927 (2009). (#476)
102. Denli, M., Blandon, J.C., Guynot, M.E., Salado, S. and Perez, J.F. Efficacy of a new ochratoxin-binding agent (OcraTox) to counteract the deleterious effects of ochratoxin A in laying hens. Poult. Sci., 87, 2266-2272 (2008). (#394)
103. Gross-Steinmeyer, K., Weymann, J., Hege, H.G. and Metzler, M. Metabolism and lack of DNA reactivity of the mycotoxin ochratoxin A in cultured rat and human primary hepatocytes. Agric.Food Chem., 50, 938-945 (2002). (#285)
104. Storen, O., Helgerud, P., Holm, H. and Størmer, F.C. Formation of (4R)-4-hydroxyochratoxin A and ochratoxin B from ochratoxin A by rats. In: Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins, September l-3,1982, Vienna, Austria, Austrian Chem. Soc., Vienna, , 321-324 (1982). (#493)
105. Moroi, K., Suzuki, S., Kuga, T., Yamazaki, M. and Kanisawa, M. Reduction of ochratoxin A toxicity in mice treated with phenylalanine and phenobarbital. Toxicol.Lett., 25, 1-5 (1985). (#176)
106. Stander, M.A., Nieuwoudt, T.W., Steyn, P.S., Shephard, G.S., Creppy, E.E. and Sewram, V. Toxicokinetics of ochratoxin A in vervet monkeys (Cericopithecus aethiops). Arch. Toxicol., 75, 262-269 (2001). (#346)
107. Studer-Rohr, I., Schlatter, J. and Dietrich, D.R. Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans. Arch. Toxicol., 74, 499-510 (2000). (#352)
108. Pitout, M.J. The hydrolysis of ochratoxin A by some proteolytic enzymes. Biochem.Pharmacol., 18, 485-491 (1969). (#189)
109. Pitout, M.J. and Nel, W. The inhibitory effect of ochratoxin A on bovine carboxypeptidase A in vitro. Biochem.Pharmacol., 18, 1837-1843 (1969). (#190)
110. Paker, R.W., Phillips, T.D., Kubena, L.F., Russel, L.H. and Heidelbaugh, N.D. Inhibition of pancreatic carboxypeptidase A: A possible mechanism of interaction between penicillic acid and ochratoxin A. J. Environ. Sci. Health, B17, 77-91 (1982). (#185)
111. Madhyastha, M.S., Marquardt, R.R. and Frohlich, A.A. Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats. Arch.Environ.Contam.Toxicol., 23, 468-472 (1992). (#165)
112. Hansen, C.E., Dueland, S., Drevon, C.A. and Størmer, F.C. Metabolism of ochratoxin A by primary cultures of rat hepatocytes. Appl. Environ. Microbiol., 43, 1267-1271 (1982). (#125)
113. Stomer, F.C., Storen,O., Hansen,C.E., Pedersen,J.I. and Aasen,A.J. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxchratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A

by rabbit liver microsomes. Appl. Environ. Microbiol., 45, 1183-1187 (1983). (#215)

114. Kanisawa, M. and Suzuki, S. Induction of renal and hepatic tumors in mice by ochratoxin A; a mycotoxin. Gann, 69, 599-600 (1978). (#140)
115. Hult, K., Teiling, A. and Gatenbeck, S. Degradation of ochratoxin A by a ruminant. Appl. Environ. Microbiol. Appl. Environ. Microbiol., 32, 443-444 (1976). (#134)
116. Pettersson, H., Kiessling, K.H. and Ciszuk, P. Degradation of ochratoxin A in rumen. In: Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins, September 1-3, 1982, Vienna, Austrria., Austrian Chemical Society, 313-316 (1982). (#494)
117. Kiessling, K.H., Pettersson, H., Sandholm, K. and Olsen, M. Metabolism of aflatoxin, ochratoxin, zearalenone, and three trichothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria. Appl. Environ. Microbiol., 47, 1070-1073 (1984). (#144)
118. Stomer, F.C., Hansen,C.E., Pedersen,J.I., Hvistendhal,G. and Aasen,A.J. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A by liver microsomes from various species. Appl. Environ. Microbiol., 42, 1051-1056 (1981). (#214)
119. Stein, A.F., Phillips, T.D., Kubena, L.F. and Harvey, R.B. Renal tubular secretion and reabsorption as factors in ochratoxicosis: Effects of probenecid on nephrotoxicity. J. Toxicol. Environ. Health, 16, 593-605 (1985). (#209)
120. Galtier, J.C., Richoz, J., Welti, D.H., Markovic, J., Gremaud, E., Guengerich, F.P. and Turesky, R.J. Metabolism of ochratoxin A: Absence of formation of genotoxic derivatives by human and rat enzymes. Chem. Res. Toxicol., 14, 34-45 (2001). (#281)
121. Zepnik, H., Pahler, A., Schauer, U. and Dekant, W. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites? Toxicol.Sci., 59, 59-67 (2001). (#364)
122. Stomer, F.C., kolsaker,P., Holm,H., Rogstad,S. and Elling,F. Metabolism of ochratoxin B and its possible effects upon t he metabolism and toxicity of ochratoxin A in rats. Appl. Environ. Microbiol., 49, 1108-1112 (1985). (#216)
123. Roth, A., Creppy, E.E., Kane, A., Bacha, H., Steyn, P.S., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G. Influence of ochratoxin B on the ochratoxin A inhibition of phenylalanyl-tRNA formation in vitro and protein synthesis in hepatoma tissue culture cells. Toxicol.Lett., 45, 307-313 (1989). (#200)
124. Chakor, K., Creppy, E.E. and Dirheimer, G. In vitro studies on the relationship between hepatic metabolism and toxicity of ochratoxin A. Arch.Toxicol.Suppl., 12, 201-204 (1988). (#80)
125. Suzuki, S., Moroi, K., Kanisawa, M. and Satoh, T. Effects of drug metabolizing enzyme inducers on carcinogenesis and toxicity of ochratoxin A in mice (abstract).

Toxicol.Lett., 31(suppl.), 206 (1986). (#491)

126. Zepnik, H., Volkel, W. and Dekant, W. Toxicokinetics of the mycotoxin ochratoxin A in F344 rats after oral administration. Toxicol.Appl.Pharmacol., 192, 36-44 (2003). (#365)
127. Bendele, A.M., Neal, S.B., Oberly, T.J., Thompson, C.Z., Bewsey, B.J., Hill, L.E., Rexroat, M.A., Carlton, W.W. and Probst, G.S. Evaluation of ochratoxin A for mutagenicity in a battery of bacterial and mammalian cell assays. Food Chem. Toxicol., 23, 911-918 (1985). (#244)
128. Russel, F.G.M., Masereeuw, R. and van Aubel, R.A.M.H. Molecular aspect of renal anionic drag transport. Annu.Rev.Physiol., 64, 563-594 (2002). (#486)
129. Buist, S.C.N., Cherrington, N.J., Dyran, S.C., Hartley, P. and Klaassen, C.D. Gender-specific and developmental influences on the expression of rat organic anion transporters. J.Pharmacol.Exp.Ther., 301, 145-151 (2002). (#487)
130. Buist, S.C.N. and Klaassen, C.D. Rat and mouse differences in gender-predominant expression of organic anion transporter (Oat1-3; Slc22a6-8) mRNA levels. Drug Metab.Dispos., 32(6), 620-625 (2004). (#488)
131. Dietrich, D.R., Heussner, A.H. and O'Blien, E. Ochratoxin A: comparative pharmacokinetics and toxicological implications (experimental and domestic animals and humans). Food Addit.Contam., 22, 45-52 (2005). (#261)
132. Subramanian, S., Kanthasamy, A., Balasubramanian, N., Sekar, N. and Govindasany, S. Ochratoxin A toxicity on carbohydrate metabolism in rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 43, 180-184 (1989). (#218)
133. Rahimtula, A. and Chong, X. Alterations in calcium homeostasis as a possible cause of ochratoxin A nephrotoxicity. In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours (IARC Scientific Publications No. 115) Lyon: IARCPress., 207-214 (1991). (#495)
134. Braunberg, R.C., Gantt, O., Barton, C. and Friedman, L. In vitro effects of the nephrotoxin ochratoxin A and citrinin upon biochemical function of porcine kidney. Arch.Environ.Contam.Toxicol., 22, 464-470 (1992). (#68)
135. Röschebthaler, R., Creppy, E.E. and Dirheimer, G. Ochratoxin A: On the mode of action of a ubiquitous mycotoxin. Toxin Reviews., 3, 53-86 (1984). (#489)
136. Konrad, I. and Röschenthaler, R. Inhibition of phenylalanine tRNA synthetase from Bacillus subtilis by ochratoxin A.. FEBS Lett., 83, 341-347 (1997). (#20)
137. Creppy, E.E., Lugnier, A.A.J., Fasiolo , F., Heller, K., Röschenthaler, R. and Dirheimer , G. In vitro inhibition of yeast phenylalanyl-tRNA synthetase by ochratoxin A. Chem.Biol.Interact., 24, 257-262 (1979). (#490)
138. Creppy, E.E., Lorkowski, G., Beck, G., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G. Combined action of citrinin and ochratoxin A on hepatoma tissue culture cells.

Toxicol.Lett., 5, 375-380 (1980). (#85)

139. Creppy, E.E., Kern, D., Steyn, P.S., Vleggaar, R., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G. Comparative study of the effect of ochratoxin A analogues on yeast aminoacyl-tRNA synthetases and on the growth and protein synthesis of hepatoma cells. Toxicol.Lett., 19, 217-224 (1983). (#88)
140. Creppy, E.E., Schlegel, M., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G. Phenylalanine prevents acute poisoning by ochratoxin A in mice. Toxicol.Lett., 6, 77-80 (1980). (#86)
141. Creppy, E.E., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G. Inhibition of protein synthesis in mice by ochratoxin A and its prevention by phenylalanine. Food Chem. Toxicol., 22, 883-886 (1984). (#89)
142. Creppy, E.E., Størmer, F.C., Kern, D., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G. Effect of ochratoxin A metabolites on yeast phenylalanyl-tRNA synthetases and on the growth and in vivo protein synthesis of hepatoma cells. Chem. Biol. Interactions, 47, 239-247 (1983). (#87)
143. Meisner, H. and Krogh, P. Phosphoenolpyruvate carboxykinase as a selective indicator of ochratoxin A induced nephropathy. Dev. Toxicol. Environ. Sci., 14, 199-206 (1986). (#170)
144. Meisner, H., Cimbala, M.A. and Hanson, R.W. Decrease of renal phospho-enolpyruvate carboxykinase RNA and poly(A) RNA level by ochratoxin A. Arch. Biochem. Biophys., 223, 264-270 (1983). (#173)
145. Creppy, E.E., Chakor, K., Fischer, M.J. and Dirheimer, G. The mycotoxin ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat hepatocytes and in vivo. Arch.Toxicol., 64, 279-284 (1990). (#90)
146. Rahimtula, A.D., Béreziat, J.C., Bussacchini-Griot, V. and Bartsch, H. Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. Biochem.Pharmacol., 37, 4469-4477 (1988). (#195)
147. Omar, R.F., Hasinoff, B.B., Mejilla, F. and Rahimtula, A.D. Mechanism of ochratoxin A-stimulated lipid peroxidation. Biochem.Pharmacol., 40, 1183-1191 (1990). (#182)
148. Braunberg, R.C., Barton, C., Gantt, O. and Friedman, L. Interaction of ctrinin and ochratoxin A. Nat.Toxins, 2, 124-131 (1994). (#69)
149. Baudrimont, I., Betbeder, A.M., Ghabi, A., Pfohl-Leszkowitz, A., Dirheimer, G. and Creppy, E.E. Effect of superoxide dimstase and catalase on the nephrotoxicity induced by subchronical administration of ochratoxin A in rats. Toxicology, 89, 101-111 (1994). (#58)
150. Gekle, M. and Silbernagal, S. The role of the proximal tubule in ochratoxin A nephrotoxicity in vivo: toxodynamic and toxokinetic aspects. Renal Physiol. Biochem., 17, 40-49 (1994). (#113)

151. Gekle, M., Oberleithner, H. and Silbernagl, S. Ochratoxin A impairs postproximal nephron function in vivo and blocks plasma membrane anion conductance in Madin-Darby canine kidney cells in vitro. Pflugers Arch., 425, 401-408 (1993). (#114)
152. Harwig, J., Kuiper-Goodman, T. and Scott, P.M. Microbial food toxicants: Ochratoxins. In: Rechcigl,M., ed., Handbook of Foodborne Diseases of Biological Origin, Boca Raton, FL: CRC Press, 193-238 (1983). (#496)
153. Albassam, M.A., Yong, S.I., Bhatnagar, R., Sharma, A.K. and Prior, M.G. Histologic and electron microscopic studies on the acute toxicity of ochratoxin A in rats. Vet. Pathol., 424, 427-435 (1987). (#55)
154. Krogh, P. and Elling, F. Mycotoxic nephropathy. Vet. Sci. Commun., 1, 51-63 (1977). (#150)
155. Elling, F. Ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy: alterations in enzyme activity in tubular cells. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 87, 237-243 (1979). (#95)
156. Elling, F. Feeding experiments with ochratoxin A-contaminated barley to bacon pigs. IV. Renal lesions. Acta.Agric.Scand., 33, 153-159 (1983). (#96)
157. Elling, F., Nielsen, J.P., Lillehoj, E.B., Thomassen, M.S. and Stømer, F.C. Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Enzyme and ultrastructure changes after short-term exposure. Toxicology, 23, 247-254 (1985). (#97)
158. Krogh, P., Gyrd-Hansen, N., Hald, B., Larsen, S., Neilsen, J.P., Smith, M., Ivanoff, C. and Meisner, H. Renal enzyme activities in experimental ochratoxin A-induced porcine nephropathy: diagnostic potential of phosphoenolpyruvate carboxykinase and gamma-glutamyl transpeptidase activity. J. Toxicol. Environ. Health, 23, 1-14 (1988). (#152)
159. Stoev, S.D., Vitanov, S., Anguelov, G., Petkova-Bocharova, T. and Creppy, E.E. Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet containing ochratoxin A and penixillic acid. Vet. Res. Commun., 25, 205-223 (2001). (#350)
160. Stoev, S.D., Paskalev, M., MacDonald, S. and Mantle, P. Experimental one year ochratoxin A toxicosis in pigs. Exp. Toxicol. Pathol., 53, 481-487 (2002). (#351)
161. Verma, R. and Chakraborty, D. Alterations in DNA, RNA and protein contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by Emblica officinalis aqueous extract. Acta Pol. Pharm., 65, 3-9 (2008). (#410)
162. Verma, R. and Chakraborty, D. Emblica officinalis aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. Acta Pol. Pharm., 65, 187-194 (2008). (#402)
163. Munro, I.C., Modie, C.A., Kuiper-Goodman, T., Scott, P.M. and Grice, H.C. Toxicologic changes in rats fed graded dietary levels of ochratoxin A. Toxicol.Appl.Pharmacol., 28, 180-188 (1974). (#179)

164. Suzuki, S., Kozuka, Y., Satoh, T. and Yamazaki, M. Studies on the nephrotoxicity of ochratoxin A in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. Toxicol.Appl.Pharmacol., 34, 479-490 (1975). (#219)
165. Berndt, W.O. and Hayes, A.W. In vivo and in vitro changes in renal function caused by ochratoxin A in the rat. Toxicology, 12, 5-17 (1979). (#64)
166. Kane, A., Creppy, E.E., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G. Changes in urinary and renal tubular enzymes caused by subchronic administration of ochratoxin A in rats. Toxicology, 42, 233-243 (1986). (#139)
167. NTP. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of ochratoxin A (CAS NO. 303-47-9) in F344/N rats (gavage studies). NIH Publication No. 88-2813 (G. Boorman, Ed.), Research Triangle Park, NC U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health., (1989). (#318)
168. Rached, E., Hard, G.C., Blumbach, K., Weber, K., Draheim, R., Ozden, S., Steger, U., Dekant, W. and Mally, A. Ochratoxin A: 13-week oral toxicity and cell proliferation in male F344/N rats. Toxicol.Sci., 97, 288-298 (2007). (#331)
169. Mally, A., Volkel, W., Amberg, A., Kurtz, M., Wanek, P., Eder, E., Hard, G. and Dekant, W. Functional, biochemical and pathological effects of repeated oral administration of ochratoxin A to rats. Chem.Res.Toxicol., 18, 1242-1252 (2005). (#308)
170. Kitchen, D.N., Carlton, W.W. and Tuite, J. Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs. I. Clinical and clinicopathological features. Vet. Pathol., 14, 154-172 (1977). (#146)
171. Kitchen, D.N., Carlton, W.W. and Tuite, J. Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs. II. Pathology. Vet. Pathol., 14, 261-272 (1977). (#147)
172. Kitchen, D.N., Carlton, W.W. and Hinsman, E.J. Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs III. Terminal renal ultrastructural alterations. Vet.Pathol., 14, 392-406 (1977). (#145)
173. Domijan, A.M., Peraica, M., Ferencic, Z., Cuzic, S., Fuchs, R., Lucic, A. and Radic, B. Ochratoxin A-induced apoptosis in rat kidney tissue. Arh. Hig. Rada Toksikol., 55, 243-248 (2004). (#262)
174. Petrik, J., Zanic-Grubisic, T., Barisic, K., Pepeljnjak, S., Radic, B., Ferenciz, Z. and Cepelak, I. Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin A in rat kidney. Arch. Toxicol., 77, 685-693 (2003). (#326)
175. Di Giacomo, C., Acquaviva, R., Piva, A., Sorrenti, V., Vanella, L., Piva, G., Casadei, G., L., L.F., Ritieni, A., Bognanno, M., Di Renzo, L., Barcellona, M.L., Morlacchini, M. and Galvano, F. Protective effect of cyanidin 3-O-beta-D-glucoside on ochratoxin A-mediated damage in the rat. Br. J. Nutr., 98, 937-943 (2007). (#458)
176. Domijan, A.M., Peraica, M., Vrdoljak, A.L., Radić, B., Zlender, V. and Fuchs, R. The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats.

Mol. Nutr. Food Res., 51, 1147-1151 (2007). (#452)

177. Kumar, M., Dwivedi, P.M., Sharma, A.K., Singh, N.D. and Patil, R.J. Ochratoxin A and citrinin nephrotoxicity in New Zealand White rabbits: an ultrastructual assessment. Mycopathologia, 163, 21-30 (2007). (#297)

178. Gibson, R., Bailey, C., Kuena, L., Huff, W. and Harvey, R. Impact of L-phenylalanine supplementation on the performance of three-week-old broilers fed diets cintaining ochratoxin A. 1. Effects on body weight, feed conversion, relative organ weight, and mortality. Poult. Sci., 69, 414-419 (1990). (#119)

179. Gupta, S., Jindal, N., Khokhar, R.S., Asrani, R.K., Ledoux, D.R. and Rottinghaus, G.E. Individual and combined effects of ochratoxin A and Salmonella enterica serovar Gallinarum infection on pathological changes in broiler chickens. Avian Pathol., 37, 265-272 (2008). (#407)

180. Hanif, N.Q., Muhammad, G., Siddique, M., Khanum, A., Ahmed, T., Gadahai, J.A. and Kaukab, G. Clinico-pathomorphological, serum biochemical and histological studies in broilers fed ochratoxin A and a toxin deactivator (Mycofix Plus). Br. Poult. Sci., 49, 632-642 (2008). (#396)

181. Kanisawa, M. Synergistic effect of citrinin on hepatorenal carcinogenesis of OA in mice. In: Kurata,H. and Ueno,Y., Toxigenic Fungi - Their Toxins and Health Hazard. Tokyo: Kodansha and Amsterdam: Elsevier, 245-254 (1984). (#497)

182. Bendele, A.M., Carlton, W.W., Krogh, P. and Likkehoj, E.B. Ochratoxin A carcinogenesis in the (C57BL/6J x C3H)F1 mouse. J.Natl.Cancer Inst., 23, 911-918 (1985). (#63)

183. Ward, J.M., Goodman, D.G., Squire, R.A., Chu, K.C. and Linhart, M.S. Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging (C57BL6N/ x C3H/HeN)F1 (B6C3F1) mice. J.Natl.Cancer Inst., 63, 849-854 (1979). (#230)

184. Bendele, A.M. and Carlton, W.W. Incidence of obstructive uropathy in male B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study and its apparent prevention by ochratoxin A. Lab. Anim. Sci., 36, 282-285 (1986). (#62)

185. Rao, C.N. Obstructive uropathy in group caged male B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study. (letter). Lab. Anim. Sci., 37, 8-9 (1987). (#198)

186. Hard, G.C. Histopathologic evaluation of rat kidney from toxicity and carcinogenicity studies with ochratoxin A. Expert report by International Life Science Institute, Washington DC,USA., (2000). (#547)

187. USEPA. Benchmark dose software (BMDS) version 1.4.1. http://www.epa.gov/ncea/bmds/about.html, (2007).

188. Arora, R.G. and Frölén, H. Interference of mycotoxins with prenatal development of the mouse. 2. Ochratoxin A induced teratogenic effects in relation to the dose and stage of gestation. Acta Vet. Scand., 22, 535-552 (1981). (#57)

189. Singh, J. and Hood, R.D. Maternal protein deprivation enhances the teratogenicity of

ochratoxin A in mice. Teratology, 32, 381-388 (1985). (#205)
190. Fukui, Y., Hayasaka, S., Itoh, M. and Tabenchi, Y. Development of neurons and synapses in ochratoxin A-induced microcephalic mice: A quantitative assessment of somatosensory cortex. Neurotox. Teratol., 14, 191-196 (1992). (#106)
191. Katagiri, R., Kurome, M., Teshima, Y., Ueta, E. and Naruse, I. Prevention of ochratoxin A-induced neural tube defects by folic acid in the genetic polydactyly/arhinencephaly mouse, Pdn/Pdn. Congenit. Anom. (Kyoto), 47, 90-96 (2007). (#451)
192. Moré, J. and Galtier, P. [Toxicity of ochratoxin A. I. Embryotoxic and teratogenic effect in rats.]. Ann. Rech.Vet., 5, 167-178 (1974). (#498)
193. Moré, J. and Galtier, P. [Toxicity of ochratoxin A. II. Effect of treatment on the progeny (F1 and F2) of intoxicated rats.]. Ann. Rech.Vet., 6, 379-389 (1975). (#499)
194. Abdel-Wahhab, M.A., Nada, S.A. and Arbid, M.S. Ochratoxicosis; Prevention of develpopmental toxicity by L-methionine in rats. J. Appl. Toxicol., 19, 7-12 (1999). (#50)
195. Wangikar, P.B., Dwivedi, P. and Sinha, N. Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. I. Maternal toxicity and fetal malformations. Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol., 71, 343-351 (2004). (#361)
196. Wangikar, P.B., Dwivedi, P., Sharma, A.K. and Sinha, N. Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. II. Histopathological features of teratological anomalies induced in fetuses. Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol., 71, 352-358 (2004). (#362)
197. Patil, R.D., Dwivedi, P. and Sharma, A.K. Critical period and minimum single oral dose of ochratoxin A for inducing developmental toxicity in pregnant Wistar rats. Reprod. Toxicol., 22, 679-687 (2006). (#325)
198. Wangikar, P.B., Dwivedi, P., Sinha, N., Sharma, A.K. and Telang, A.G. Teratogenic effect in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. with special reference to microscopic effects. Toxicology, 215, 37-47 (2005). (#500)
199. Obrecht-Pflumio, S., Chassat, T., Dirheimer, G. and Marzin, D. Genotoxicity of ochratoxin A by Salmonella mutagenicity test after bioactivation by mouse kidney microsomes. Mutat.Res., 446, 95-102 (1999). (#321)
200. Hennig, A., Fink-Gremmels, J. and Leistner, L. Mutagenicity and effects of ochratoxin A on the frequency of sister chromatid exchange after metabbolic activation. In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bastsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urrinary Tract Tumours, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.(IARC Scientific Publication No. 115), 255-260 (1991). (#502)
201. Kuczuk, M.H., Benson, P.M., Heath, H. and Hayes, W. Evaluation of the mutagenic

potential of mycotoxins using Salmonella typhimurium and Saccharomyces cerevisiae. Mutat.Res., 53, 11-20 (1978). (#41)

202. Wehner, F.C., Thiel, P.G., van Rensburg, S.J. and Demasius, I.P.C. Mutagenicity to Salmonella typhimurium of some Aspergillus and Penicillium mycotoxins. Mutat.Res., 58, 193-203 (1978). (#296)
203. Bartsch, H., Malavaille, C., Camus, A.M., Martel-Planche, G., Brun, G., Hautefeuille, A., Sabadie, N., Barbin, A., Kuoki, T., Drevon, C., Piccoli, A. and Montesano, R. Validation and comparative studies on 180 chemicals with S.typhimurium strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. Mutat.Res., 76, 1-50 (1980). (#501)
204. Ehrlich, V., Darroudi, F., Uhl, M., Steinkellner, H., Gann, M., Majer, B.J., Eisenbauer, M. and Knasmuller, S. Genotoxic effects of ochratoxin A in human-derived hepatoma (HepG2) cells. Food Chem. Toxicol., 40, 1085-1090 (2002). (#267)
205. Föllmann, W. and Lucas, S. Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a bacterial and a mammalian in vitro mutagenicity test system. Arch.Toxicol., 77, 298-304 (2003). (#278)
206. Ueno, Y. and Kubota, K. DNA-attacking ability of carcinogenic mycotoxins in recombination-deficient mutant cells of Bacillus subtillis. Cancer Res., 36, 445-451 (1976). (#357)
207. Auffray, Y. and Boutibonnes, P. Evaluation of the genotoxic activity of some mycotoxins using Escherichia coli, in the SOS spot test. Mutat.Res., 171, 79-82 (1986). (#242)
208. Reiss, J. Detection of genotoxic properties of mycotoxins with the SOS chromotest. Naturwissenschaftern, 73, 677-678 (1986). (#545)
209. De Groene, E.M., Hassing, I.G., Blonm, M.L., Seinen, W., Fink-Gremmels, J. and Horbach, G.J. Development of human cytochrome P450-expressing cell lines: Application in mutagenicity testing of ochratoxin A. Cancer Res., 56, 299-304 (1996). (#258)
210. Umeda, M., Tsutsui, T. and Saito, M. Mutagenicity and inducibility of DNA single-strand breaks and chromosome aberrations by various mycotoxins. Gann, 68, 619-625 (1977). (#358)
211. Lioi, M.B., Santoro, A., Barbieri, R., Salzano, S. and Ursini, M.V. Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes. Mutat.Res., 557, 19-27 (2004). (#305)
212. Cooray, R. Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis and SCE frequency in human lymphocytes. Food Chem. Toxicol., 22, 529-534 (1984). (#83)
213. Manolova, Y., Manolov, G., Parvanova, L., Petkova-Bocharova, T., Castegnaro, M. and Chernozemsky, I.N. Induction of characteristic chromosomal aberrations, particularly x-trisomy, in cultured human lynphocytes treated by ochratoxin A; a

mycotoxin implicated in Balkan endemic nephropathy. Mutat.Res., 231, 143-149 (1990). (#313)

214. Mosesso, P., Cinelli, S., Piñero, J., Bellacima, R. and Pepe, G. In vitro cytogenetic results supporting a DNA nonreactive mechanism for ochratoxin A, potentially relevant for its carcinogenicity. Chem. Res. Toxicol., 21, 1235-1243 (2008). (#411)
215. Degen, G.H., Gerber, M.M., Obrecht-Pflumio, S. and Dirheimer, G. Induction of micronuclei with ochratoxin A in ovene seminal vesicle cell cultures. Arch. Toxicol., 71, 365-371 (1997). (#257)
216. Dopp, E., Müller, J., Hahnel, C. and Schiffmann, D. Induction of genotoxic effects and nodulation of the intracellular calcium level in Syrian hamster embryo(SHE) fibroblasts caused by ochratoxin A. Food Chem. Toxicol., 37, 713-721 (1999). (#263)
217. Stetina, R. and Votava, M. Induction of DNA single-strand breaks and DNA synthesis inhibition by patulin, ochratoxin A, citrinin, and aflatoxin B, in cell lines CHO and AWRF. Folia Biol., 32, 128-144 (1986). (#349)
218. Creppy, E.E., Kane, A., Dirheimer, G., Lafarge-Frayssinet, C., Mousset, S. and Frayssinet, C. Genotoxicity of ochratoxin A in mice: DNA single-strand break evaluation in spleen, liver and kidney. Toxicol.Lett., 28, 29-35 (1985). (#254)
219. Mori, H., Kawai, K., Ohbayashi, F., Kuniyasu, T., Yamazaki, M., Hamasaki, T. and Williams, G.M. Genotoxicity of a variety of mycotoxins in the hepacyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepacyres. Cancer Res., 44, 2918-2923 (1984). (#175)
220. Dorrenhaus, A. and Föllmann, W. Effects of ochratoxin A on DNA repair in culturea of rat hepatocytes and porcine urinary bladder epithelial cells. Arch.Toxicol., 71, 709-713 (1997). (#264)
221. Flieger, A., Dorrenhaus, A., Golka, K., Schulze, H. and Föllmann, W. Genotoxic effect of the mycotoxin ochratoxin A in cultured human urothelial cells. Occup.Hyg., 4, 297-307 (1998). (#503)
222. Dorrenhaus, A., Flieger, A., Golka, K., Schlze, H., Albrecht, M., Degen, G.H. and Föllmann, W. Induction of unscheduled DNA synthesis in primary human urothelial cells by the mycotoxin ochratoxin A. Toxicol.Sci., 53, 271-277 (2000). (#265)
223. Simaro-Doorten, Y., Nijmeijer, S., de Nijs-Tjon, L. and Fink-Gremmels, J. Metabolism-mediated ochratoxin A genotoxicity in the single cell gel electrophoresis (comet assay). Food Chem. Toxicol., 44, 261-270 (2006). (#345)
224. Cosimi, S., Orta, L., Mateos, S. and Cortés, F. The mycotoxin ochratoxin A inhibits DNA topoisomerase II and induces polyploidy in cultured CHO cells. Toxicol. In Vitro, 23, 1110-1115 (2009). (#396)
225. Lebrun, S. and Föllmann, W. Detection of ochratoxin A-induced DNA damage in MDCK cells by alkaline single cell electrophoresi (comet assay). Arch.Toxicol., 75,

734-741 (2002). (#300)

226. Arbillaga, L., Azqueta, A., Ezpeleta, O. and de Cerain, A.D. Oxidative DNA damage induced by ochratoxin A in the HK-2 human kidney cell line: Evidence of the relationship with cytotoxity. Mutagenesis, 22, 35-42 (2007). (#240)
227. Arbillaga, L., Azqueta, A., van Delft, J.H.M. and de Cerain, A.D. In vitro gene expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for ochratoxin A. Toxicol.Appl.Pharmacol., 220, 216-224 (2007). (#241)
228. Lebrun, S., Golka, K., Schulze, H. and Föllmann, W. Glutathione S-transferase polymorphisms and ochratoxin A toxicity in primary human urothelial cells. Toxicology, 224, 81-90 (2006). (#301)
229. Bose, S. and Sinha, S.P. Modulation of ochratoxin-produced genotoxicity in mice by vitamin C. Food Chem. Toxicol., 32, 533-537 (1994). (#246)
230. Kumari, D. and Sinha, S.P. Effect of retinol on ochratoxin-produced genotoxicity in mice. Food Chem. Toxicol., 32, 471-475 (1994). (#298)
231. Mally, A., Pepe, G., Ravppri, S., Fiore, M., Gupta, R., Dekant, W. and Mosesso, P. Ochratoxin A causes DNA damge and cytogenetic effects but no DNA adducts in rats. Chem.Res.Toxicol., 18, 1253-1261 (2005). (#309)
232. Abdel-Wahhab, M.A., Abdel-Azim, S.H. and El-Nekeety, A.A. Inula crithmoides extract protects against ochratoxin A-induced oxidative stress, clastogenic and mutagenic alterations in male rats. Toxicon, 52, 566-573 (2008). (#400)
233. Kane, A., Creppy, E.E., Roth, A., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G. Distribution of the [3H]-label from low doses of radioactive ochratoxin A ingested by rats, and evidence for DNA single-strand breaks caused in liver and kidneys. Arch.Toxicol., 58, 219-224 (1986). (#293)
234. Zeijezic, D., Domijan, A.-M. and Peraica, M. DNA damage by ochratoxin A in rat kidney assessed by the alkaline comet assay. Braz.J. Med. Biol. Res., 39, 1563-1568 (2006). (#363)
235. Mally, A. and Dekant, W. DNA adduct formation by ochratoxin A: review of the available evidence. Food Addit.Contam., 22(1), 65-74 (2005). (#306)
236. Pfohl-Leszkowicz, A. and Castegnaro, M. Further arguments in flavour of direct covalent binding of ochratoxin A (OTA) after metabolic biotransformation. Food Addit.Contam., 22, 75-87 (2005). (#327)
237. Turesky, R.J. Perspective: ochratoxin A is not a genotoxic carcinogen. Chem.Res.Toxicol., 18, 1082-1090 (2005). (#356)
238. Pfohl-Leszkowicz , A. and Manderville, R.A. Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. Mol. Nutr. Food Res., 51(1), 61-99 (2007). (#467)
239. Pfohl-Leszkowicz, A., Chakor, K., Creppy, E. and Dirheimer, G. DNA adduct formation in mice treated with ochratoxin A. In: Castegnaro,M., Plestina,R.,

Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours. Lyon, France, Internationak Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications No. 115). 245-253 (1991). (#504)

240. Pfohl-Leszkowicz, A., Grosse, Y., Castegnaro, M., Nicolov, I.G., Chernozemsky, I.N., Bartsch, H., Betbeder, A.M., Creppy, E.E. and Dirheimer, G. Ochratoxin A-related DNA adducts in urinary tract tumours of Bulgarian subjects. In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract. Tumours, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publications No.124), 141-148 (1993). (#505)
241. Grosse, Y., Baudrimont, I., Castegnaro, M., Betbeder, A.M., Creppy, E.E., Dirheimer, G. and Pfohl-Leszkowicz, A. Formation of ochratoxin A metabplites and DNA adducts in monkey kidney cells. Chem. Biol. Interactions., 95, 175-187 (1995). (#283)
242. Grosse, Y., Chekir-Ghedira, L., Huc, A., Obrecht-Pflumio, S., Dirheimer, G., Bacha, H. and Pfohl-Leszkowicz, A. Retinol, ascorbic acid and alpha-tocopherol prevent DNA adduct formation in mice treated with the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone. Cancer Lett., 114, 225-229 (1997). (#284)
243. Castegnaro, M., Mohr, U., Pfohl-Leszkowitz, A., Esteve, J., Steinmann, J., Tillmann, T., Michelon, J. and Bartsch, H. Sex- and strain-specific induction of renal tumors by ochratoxin A in rats correlates with DNA adduction. Int.J.Cancer, 77, 70-75 (1998). (#248)
244. Pfohl-Leszkowicz, A., Pinelli, E., Barsch, H., Mohr, U. and Castegnaro, M. Sex- and strain-specific expression of cytochrome P450s in ochratoxin A-induced genotoxicity and carcigenocity in rats. Mol. Carcinog., 23, 76-85 (1998). (#328)
245. Obrecht-Pflumio, S. and Dirheimer, G. In vitro DNA and dGMP adducts formation caused by ochratoxin A. Chem. Biol. Interactions, 124, 29-44 (2000). (#320)
246. Rasonyi, T. Mechanistic Investigations in Ochratoxin A Induced Nephrotoxicity and Their Pelevance for the Sex Specific Renal Tumor Induction in Rats. Zurich, Switzerland, University of Zurich (Dissertation. ETH No. 11343), (1995). (#333)
247. Schlatter, C., Studer, R.J. and Rasonyi, T. Carcinogenicity and kinetic aspects of ochratoxin A. Food Addit.Contam., 13(suppl.), 43-44 (1996). (#201)
248. Faucet, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Dai, J., Castegnaro, M. and Manderville, R.A. Evidence for covalent DNA adduction by ochratoxin A folloeing chronic exposure to ratas and subacute exposure to pig. Chem.Res.Toxicol., 17, 1289-1296 (2004). (#274)
249. Manderville, R.A. A case for the genotoxicity of ochratoxin A by bioactivation and covalent DNA adduction. Chem.Res.Toxicol., 18, 1091-1097 (2005). (#312)
250. Pfohl-Leszkowicz, A., Bartsch, H., Azemar, B., Mohr, U., Esteve, J. and Castegnaro,

M. MESNA protects rats against nephrotoxicity but not carcinogenicity induced by ochratoxin A, implicating two separate pathways. Med. Biol., 9, 37-43 (2002). (#329)

251. Mally, A., Zepnik, H., Wanek, P., Eder, E., Kingley, K., Ihmels, H., Volkel, W. and Dekant, W. Ochratoxin A: lack of formation of covalent DNA adducts. Chem.Res.Toxicol., 17, 234-242 (2004). (#307)
252. Dai, J., Park, G., Perry, J.L., Il'ichev, Y.V., Bow, D.A., Pritchard, J.B., Faucet, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Manderville, R.A. and Simon, J.D. Molecular aspects of the transport and toxicity of ochratoxin A. Acc.Chem.Res., 37, 874-881 (2004). (#256)
253. Tozlovanu, M., Faucet-Marquis, V., Pfohl-Leszkowicz, A. and Mandeville, R.A. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A: Structure-activity relationship for covalent DNA adduction. Chem.Res.Toxicol., 18, 1241-1247 (2006). (#506)
254. Faucet-Marquis, V., Pont, F., Støtmer, F.C., Rizk, T., Castegnaro, M. and Pfohl-Leszkowicz, A. Evidence of a new dechlorinated ochratoxin A derivative formed in opossum kidney cell cultures after pretreatment by modulators of glutathione pathways: correlation with DNA adduct formation. Mol. Nutr. Food Res., 50, 530-542 (2006). (#275)
255. Delatour, T., Mally, A., Richoz, J., Ozden, S., Dekant, W., Ihmels, H., Otto, D., Gasparutto, D., Marin-Kuan, M., Schilter, B. and Cavin, C. Absence of 2'-deoxyguanosine-carbon 8-bound ochratoxin A adduct in rat kidney DNA monitored by isotope dilution LC-MS/MS. Mol.Nutr.Food Res., 52(4), 472-482 (2008). (#259)
256. Sava, V., Reunova, O., Velasquez, A., Harbision, R. and Sanchez-Ramos, J. Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin A. Neurotoxicology, 27, 82-92 (2006). (#339)
257. Belmadani, A., Taramu, G., Betbeder, A.M., Steyn, P.S. and Creppy, E.E. Subchronic effects of ochratoxin A on young adult rat and partial prevention by aspartame, a sweetner. Hum.Exp.Toxicol., 17, 380-386 (1998). (#61)
258. Zanic-Grubisic, T., Santini, A., Cepelak, I., Barisic, K., Juretic, D. and Pepeljnjak, S. Influence of ochratoxin A treatment on the activity of membrane bound enzymes in rat barain regions. Biol. Chem. Hoppe Seyler, 377, 121-127 (1996). (#236)
259. Dortant, P.M., Peters-Volleberg, G.W.M., Van Loveren, H., Marquardt, R.R. and Speijers, G.J.A. Age-related differences in the toxicity of ochratoxin A in female rats. Food Chem. Toxicol., 39, 55-65 (2001). (#266)
260. Delibas, N., Altunas, I., Yonden, Z. and Ozcelik, N. Ochratoxin A reduces NMDA receptor suunits 2A and 2B concentrations in rat hippocampus: partial protective effect of melatonin. Hum. Exp. Toxicol., 22, 335-339 (2003). (#260)
261. Thuvander, A., Breitholtz-Emanuelsson, A. and Olsen, F. Effects of ochratoxin A on the rat immune system after subchronic exposure. Food Chem. Toxicol., 33,

1005-1011 (1995). (#223)

262. Thuvander, A., Breitholtz-Emanuelsson, A., Brabencova, D. and Gadhasson, I. Prenatal exposure of Balb/c mice to ochratoxin A: Effects on the immune system in the offspring. Food Chem. Toxicol., 34, 547-554 (1996). (#222)
263. Thuvander, A., Funseth, E., Breitholtz-Emanuelsson, A., Hallen, I.P. and Oskarsson, A. Effects of ochratoxin A on the rat immune system after perinatal exposure. Nat.Toxins, 4, 141-147 (1996). (#221)
264. Cavin, C., Delatour, T., Marin-Kuan, M., Holzhauser, D., Higgins, L., Bezencon, C., Guignard, G., Junod, S., Richoz-Payot, J., Gremaud, E., Hayes, J.D., Nestler, S., Mantle, P. and Schilter, B. Reduction in antioxidant defence may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. Toxicol.Sci., 96, 30-39 (2007). (#250)
265. Alvarez, L., Gil, A.G., Ezpeleta, O., Garcia-Jalon, J.A. and De Cerain, A.L. Immunotoxic effects of ochratoxin A in Wistar rats after oral administration. Food Chem. Toxicol., 42, 825-834 (2004). (#238)
266. Kanisawa, M., Suzuki, S., Kozuka, Y. and Yamazaki, M. Histopathological studies on the toxicity of ochratoxin A in rats 1. Acute oral toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol., 41, 55-64 (1977). (#141)
267. Dwivedi, P. and Burns, R.B. Pathology of ochratoxicosis A in young broiler chicks. Res.Vet.Sci., 36, 92-103 (1984). (#91)
268. Rupic, V., Liker, B., Muzic, S., Bogdanic, I.C. and Balzer, I. The effects of ochratoxin A in feed on the blood content of lipids and proteins in chickens. [in Serbo-Croatian]. Arh. Hig. Rada. Toxsikol., 29, 139-145 (1978). (#546)
269. Dwivedi, P. and Burns, R.B. Effect of ochratoxin A on immunoglobulins in broiler chicks. Res.Vet.Sci., 36, 117-121 (1984). (#92)
270. Cambell, M.L., Jr, M., J.D., Huff, W.E. and Doerr, J.A. Evaluation of immunity of young broiler chickens during simultaneous aflatoxicosis and ochratoxicosis. Poult. Sci., 62, 2138-2144 (1983). (#78)
271. Harvey, R.B., Kubera, L.F., Naqi, S.A., Gyimah, J.E., Corrier, D.E., Paningrahy, B. and Philips, T.D. Immunologic effects of low levels of ochratoxin A in ovo: utilization of a chicken embryo model. Avian Dis., 31, 787-791 (1987). (#127)
272. Singh, G.S., Chauhan, H.V., Jha, G.J. and Singh, K.K. Immnosuppression due to chronic ochratoxicosis in broiler chicks. J.Comp.Pathol., 103, 399-410 (1990). (#206)
273. Hatey, F. and Galtier, P. [Short term toxicity of ochratoxin A in rats; some biochemical manifestations of intoxication .].[in French]. Ann. Rech. Vet., 8, 7-12 (1977). (#507)
274. Endou, H., Koseki, C., Yamada, H. and Obara, T. Evaluation of nephrotoxicity using isolated nephron segments. Dev. Toxicol. Environ. Sci., 14, 207-216 (1986). (#508)

275. Sokol, P.P., Ripich, G., Holohan, P.D. and Ross, C.R. Mechanism of ochratoxin A transport in kidney. J,Pharmacol.Exp.Ther., 246, 460-465 (1988). (#207)
276. Friis, C., Brinn, R. and Hald, B. Uptake of ochratoxin A by slices of pig kidney cortex. Toxicology, 52, 209-217 (1988). (#101)
277. Jung, K.Y. and Endou, H. Nephrotoxicity assessment by measuring cellular ATP content. II. Intranephron site of ochratoxin A nephrotoxicity. Toxicol.Appl.Pharmacol., 100, 383-390 (1989). (#138)
278. Meisner, H. and Polsinelli, L. Changes in renal mRNA species abundance by ochratoxin A. Biochem.Pharmacol., 35, 661-665 (1986). (#171)
279. Meisner, H. and Selanik, P. Inhibition of renal gluconeogenesis in rats by ochratoxin. Biochem. J., 180, 681-684 (1979). (#172)
280. Stonard, M.D., Gore, C.W., Oliver, G.J.A. and Smith, I.K. Urinary enzymes and protein patterns as indicators of injury to different regions of the kidney. Fund. Appl. Toxicol., 9, 339-351 (1987). (#211)
281. Zlender, V., Breljak, D., Ljubojević, M., Flajs, D., Balen, D., Brzica, H., Domijan, A.M., Peraica, M., Fuchs, R., Anzai, N. and Sabolić, I. Low doses of ochratoxin A upregulate the protein expression of organic anion transporters Oat1, Oat2, Oat3 and Oat5 in rat kidney cortex. Toxicol. Appl. Pharmacol., 239, 284-296 (2009). (#368)
282. Rached, E., Hoffmann, D., Blumbach, K., Weber, K., Dekant, W. and Mally, A. Evaluation of putative biomarkers of nephrotoxicity after exposure to ochratoxin a in vivo and in vitro. Toxicol. Sci., 103, 371-381 (2008). (#421)
283. Arbillaga, L., Vettorazzi, A., Gil, A.G., van Delft, J.H., García-Jalón, J.A. and López de Cerain, A. Gene expression changes induced by ochratoxin A in renal and hepatic tissues of male F344 rat after oral repeated administration. Toxicol. Appl. Pharmacol., 230, 197-207 (2008). (#416)
284. Hietanen, E., Bartsch, H., Béréziat, J.C., Castegnaro, M. and Michelon, J. Characterization of the cytochrome P450 isozyme that metabolizes ochratoxin A, using metabolic inducers, inhibitors, and antibodies. In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours . (IARC Scientific Publication No. 115), Lyon: IAPCPress, 297-304 (1991). (#509)
285. Wügler, F.E., Friedrich, U. and Schlatter, J. Lack of mutagenicity of ochratoxin A and B, citrinin, patulin and conestine in Salmonella typhimurium TA102. Mutat.Res., 261, 209-216 (1991). (#234)
286. Malaveille, C., Brun, G. and Bartsch, H. Dtructure-activity studies in E, coli strains on ochratoxin A and its analogues implicate a genotoxic free radical and a cytotoxic thiol derivative as reactive metabolites. Mutat.Res., 307, 141-147 (1994). (#167)
287. Fink-Gremmels, J., John, A. and Blom, M.J. Toxicity and metabolism of ochratoxin A. Nat.Toxins, 3, 214-220 (1995). (#100)

288. El Adlouni, C., Pinelli, E., Azemar, B., Zaoui, D., Beane, P. and Pfohl-Leszkowicz, A. Phenobarbital increases DNA adduct and metabolites formed by ochratoxin A: Role of CYP 2C9 and microsomal glutathione-S-transferase. Environ.Mol.Mutag., 35, 123-131 (2000). (#94)
289. Omar, R.F., Gelboin, H.V. and Rahimtula, A.D. Effect of cytochrome p450 induction on the metabolism and toxicity of ochratoxin A. Biochem.Pharmacol., 51, 207-216 (1996). (#183)
290. Seegers, J.C., Bohmer, L.H., Kruger, M.C., Lottering, M.L. and de Kock, M. A comparative study of ochratoxin A-induced apotosis in hamster kidney and HeLa cells. Toxicol.Appl.Pharmacol., 129, 1-11 (1994). (#204)
291. Hoehler, D., Marquardt, R.R., McIntosh, A.R. and Xiao, H. Free radical generation an induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (Batillus brevis). J,Biol.Chem., 271, 27388-27394 (1996). (#130)
292. Xiao, H., Madhyastha, S., Marquardt, R.R., Li, S., Vodela, J.K., Frohlich, A.A. and Kemppainen, B.W. Toxicity of ochratoxin A, its opened lactone form and several of its analog: Structure-activity relationship. Toxicol.Appl.Pharmacol., 137, 182-192 (1996). (#235)
293. Hoehler, D., Marquardt, R.R., McIntosh, A.R. and Hatch, G.M. Induction of free radicals in hepacytes, mitochobdria and microsomes of rats by ochratoxin A and its analogs. Biochim. Biophys. Acta, 1357, 225-233 (1997). (#131)
294. Randerath, E., Watson, W.P., Zhou, G.D., Chang, J. and Randerath, K. Intensification and depletion of specific bulky renal DNA adducts (I-compounds) following exposure of male F344 rats to the renal carcinogen ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA). Mutat.Res., 341, 265-279 (1995). (#196)
295. Randerath, K., Randerath, E., Smith, C.V. and Chang, J. Structural origins of bulky oxidative DNA adducts (type II I-compounds) as deduced by oxidation of oligonucleotides of known sequence. Chem.Res.Toxicol., 9, 247-254 (1996). (#197)
296. Aleo, M.D., Wyatt, R.D. and Scnellmann, R.G. Mitochondrial dysfunction is an early event in ochratoxin A but not oosporein toxicity to rats' renal proximal tubles. Toxicol.Appl.Pharmacol., 107, 73-80 (1991). (#52)
297. Swenberg, J.A. and Maronpot, R.R. Chemically induced cell proliferation as a criterion in selecting doses for long-term bioassays. In: Chemically Induced Cell Proliferation: Implications for Risk Assessment ,New York: Wiley-Liss, 245-251 (1991). (#510)
298. Dietrich, D.R. and Swenberg, J.A. Renal carcinogenesis. . In: Hook,J.B. and Goldstein,R.S., eds, Toxicology of the Kidney., New York: Raven Press, 495-537 (1993). (#511)
299. Hard, G.C. Mechanisms of chemically induced renal carcinogenesis in the laboratory rodent. Toxicol. Pathol., 26, 104-112 (1998). (#126)

300. Li, J.L., Okada, S., Hamazaki, S., Ebina, Y. and Midorikawa, O. Subacute nephrotoxicity and induction of renal cell carcinoma in mice treated with ferric nitrilotriacetate. Cancer Res., 47, 1867-1869 (1987). (#161)
301. Wolf, D.C., Crosby, L.M., george, M.H., Kilburn, S.R., Moore, T.M., Miller, R.T. and DeAngelo, A.B. Time and dose-dependent development of potassium bromate-induced tumors in male Fischer 344 rats. Toxicol.Pathol., 26, 724-729 (1998). (#233)
302. Kurokawa, Y., Hayashi, Y., Maekawa, A., Takahashi, M., Kokubo, T. and Odashima, S. Carcinogenicity of potassium bromate administered orally to F344 rats. J. Natl. Cancer Inst., 71, 965-971 (1983). (#159)
303. Kurokawa, Y., Maekawa, A., Takahashi, M. and Hayashi, Y. Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate – A new renal carcinogen. Environ. Health Perspectives, 87, 309-335 (1990). (#160)
304. Umemura, T., Takagi, A., Sai, K., Hasegawa, R. and Kurokawa, Y. Oxidative DNA damage and cell proliferation in kidneys of male and female rats during 13-weeks wxposure to potasium bromate (KBrO3). Arch. Toxicol., 72, 264-269 (1998). (#226)
305. Kamp, H.G., Eisenbrand, G., Janzowski, C., Kiossev, J., Latendresse, J.R., Schlatter, J. and Turesky, R.J. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. Mol.Nutr.Food Res., 49, 1160-1167 (2005). (#292)
306. Aydin, G., Ozcelik, N., Cicek, E. and Soyoz, M. Histopathologic changes in liver and renal tissues induced by ochratoxin A and melatonin in rats. Hum.Exp.Toxicol., 22, 383-391 (2003). (#243)
307. Meki, A.R. and Hussein, A.A. Meklatonin reduces oxidative stress induced by ochratoxin A in rat liver and kidney. Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Phaemacol., 130, 305-313 (2001). (#317)
308. Ozcelik, N., Soyoz, M. and Kilinc, I. Effects of ochratoxin A on oxidative damage in rat kidney: protective role of melatonin. J. Appl. Toxicol., 24, 211-215 (2004). (#324)
309. Abdel-Wahhab, M.A., Abdel-Galil, M.M. and El Lithey, M. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. J. Pineal Res., 38, 130-135 (2005). (#237)
310. Sutken, E., Aral, E., Ozdemir, F., Uslu, S., Alatas, O. and Colak, O. Protective role of melatonin and coenzyme Q in ochratoxin A toxicity in rat liver and kidney. Int.J.Toxicol., 26, 81-87 (2007). (#353)
311. Bertelli, A.A., Migliori, M., Filippi, C., Gagliano, N., Donetti, E., Panichi, V., Scalori, V., Colombo, R., Mannari, C., Tillement, J.P. and Giovannini, L. Effect of etanol and red wine on ochratoxin A-induced experimental acute nephrotoxicity. J.Agric.Food Chem., 53, 6924-6929 (2005). (#245)
312. Gagliano, N., Torri, C., Donetti, E., Grizzi, F., Costa, F., Bertelli, A.E., Migliori, M.,

Filippi, C., Bedoni, M., Panichi, V., Giovannini, L. and Gioia, M. Ochratoxin A-induced renal cortex fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition: moleculae mechanism of ochratoxin A injury and potential effects of red wine. Mol.Med., 11, 30-38 (2005). (#280)

313. Ranaldi, G., Mancini, E., Ferruzza, S., Sambuy, Y. and Perozzi, G. Effects of red wine on ochratoxin A toxicity in intestinal Caco-2/TC7 cells. Toxixol.In Vitro, 21, 204-210 (2007). (#332)
314. Marin-Kuan, M., Nestler, S., Verguet, C., Bezencon, C., Piguet, D., Mansourian, R., Holzwarth, J., Grigorov, M., Delatour, T., Mantle, P., Cavin, C. and Schilter, B. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin A carcinogenecitu in rat. Toxicol.Sci., 89, 120-134 (2006). (#315)
315. Adler, M., Müller, K., Rached, E., Dekant, W. and Mally, A. Modulation of key regulators of mitosis linked to chromosomal instability is an early event in ochratoxin A carcinogenicity. Carcinogenesis, 30, 711-719 (2009). (#377)
316. Mantle, P., Kulinskaya, E. and Nestler, S. Renal tumorigenesis in male rats in response to chronic dietary ochratoxin A. Food Addit.Contam., 22(suppl.1), 58-64 (2005). (#314)
317. Marin-Kuan, M., Nestler, S., Verguet, C., Bezencon, C., Piguet, D., Delatour, T., Mantle, P., Cavin, C. and Schilter, B. MAPK-ERK activation in kidney of male rats chronically fed ochratoxin A at a dose causing a significant incidence of ranal carcinoma. Toxicol. Appl. Pharmacol., 224, 174-181 (2007). (#316)
318. Stemmer, K., Ellinger-Ziegelbauer, H., Ahr, H.J. and Dietrich, D.R. Carcinogen-specific gene expression profiles in short-term treated Eker and wild*type rats indicative of pathways involved in renal tumorigenesis. Cancer Res., 67, 4052-4068 (2007). (#348)
319. Sauvant, C., Holzinger, H. and Gelke, M. The nephrotoxin ochratoxin A induces key parameters of chronic interstitial nephropathy in renal proximal tubulae cells. Cell physiol. Biochem., 15, 125-134 (2005). (#337)
320. Sauvant, C., Holzinger, H. and Gelke, M. Proximal tubular toxicity of ochratoxin A is amplified by simultaneous in hibition of the extracellular signal-regulated kinases 1/2. J.Pharmacol.Exp.Ther., 313, 234-241 (2005). (#338)
321. Schwerdt, G., Holzinger, H., Sauvant, C., Königs, M., Humpt, H.-U. and Gekle, M. Long-term effects of ochratoxin A on fibrosis and cell death in human proximal tubule of fibroblast cells in primary culture. Toxicology, 232, 57-67 (2007). (#342)
322. Palli, D., Miraglia, M., Saieva, C., Masala, G., Cava, E., Colatosti, M., Corsi, A.M., Russo, A. and Brera, C. Serum levels of ochratoxin A in healthy adults in Tuscany: correlation with individual characteristics and between repeat measurements. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 8, 265-269 (1999). (#512)
323. Peraica, M., Domijan, A.M., Matasin, M., Lucic, A., Radic, B., Delas, F., Horvat, M.,

Bosanac, I., Balija, M. and Grgicevic, D. Variation of ochratoxin A concentration in the blood of healthy populations in some Croatian cities. Arch.Toxicol., 75, 410-414 (2001). (#513)

324. Thuvander, A., Paulsen, J.E., Axberg, K., Johansson, N., Vidnes, A., Enghardt-Barbieri, H., Trygg, K., Lund-Larsen, K., Jahl, S., Widenfalk, A., Bosnes, V., Alexander, J., Hult, K. and Olsen, M. Levels of ochratoxin A in blood from Norwegian and Swedish blood donors and their possible correlation with food consumption. Food Chem. Toxicol., 39, 1145-1151 (2001). (#514)
325. Filali, A., Betbeder, A.M., Baudrimont, I., Benayad, A., Soulaymani, R. and Creppy, E.E. Ochratoxin A in human plasma in Morocco: a preliminary survey. . Hum.Exp.Toxicol., 21, 241-245 (2002). (#515)
326. Assaf, H., Beitbeder, A.M., Creppy, E.E., Pallardy, M. and Azouri, H. Ochratoxin A levels in human plasma and foods in Lebanon. Hum.Exp.Toxicol., 23, 495-501 (2004). (#516)
327. Postupolski, J., Karlowski, K. and Kubik, P. Ochratoxin A in maternal and foetal blood and in maternal milk. Rocz.Panstw.Zaki.Hig.. 57, 23-30 (2006). (#517)
328. Munoz, K., Vega, M., Rios, G., Munoz, S. and Madariaga, R. Preliminary study of ochratoxin A in human plasma in agricultural zones of Chile and its relation to food consumption. Food Chem. Toxicol., 44, 1884-1889 (2006). (#518)
329. Pacin, A.M., Ciancio, E.V., Motta, E., Resnik, S.L., Villa, D. and Olsen, M. Survey of Argentinean human plasma for ochratoxin A. . Food Addit.Contam., 25, 835-841 (2008). (#519)
330. Mally, A., Hard, G.C. and Dekant, W. Ochratoxin A as a potential etiologic factor in endemic nephropathy: lesions learned from toxicity studies in rats. Food Chem. Toxicol., 45, 2254-2260 (2007). (#311)
331. Gilbert, J., Brereton, P. and MacDonald, S. Assessment of dietary exposure to ochratoxin A in the UK using duplicate diet approach and analysis of urine and plasma samples. Food Addit.Contam., 18, 1008-1093 (2001). (#282)
332. Pascale, M. and Visconti, A. Rapid method for the determination of ochratoxin A in urine by immunoaffinity column clean-up and high-performance liquid chromatography. Mycopathologia, 152, 91-95 (2001). (#520)
333. Fazekas, B., Tar, A. and Kovacs, M. Ochratoxin A content of urine samples of healthy humans in Hungary. Acta Vet.Hung., 53, 35-44 (2005). (#521)
334. Pena, A., Seifrtová, M., Lino, C., Silveira, I. and Solich, P. Estimation of ochratoxin A in Portuguese population: new data on the occurrence in human urine by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. Food Chem. Toxicol., 44, 1449-1454 (2006). (#522)
335. Jonker, J.W., Merino, G., Musters, S., Van Herwaarden, E., Bolscher, E., Wagenaar, E., Messma, E., Dale, T.C. and Schinkel, A.H. The breast cancer resistance protein

BCRP (ABC G2) concentrates drugs and carcinogenic Xenotoxins into milk. Nat.Med., 11, 127-129 (2005). (#290)

336. Schrickx, J., Lektarau, Y. and Fink-Gremmels, J. Ochratoxin A secretion by ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells. Arch.Toxicol., 22, 1-7 (2005). (#341)
337. Van Herwaarden, A.E., Wagenaar, E., Kaenekamp, B., Merino, G., Jonker, J.W. and Schinkel, A.H. Breast cancer resistance protein (Brcp1/Abcg2) reduced systemic exposure of the dietary carcinogens aflatoxin A1, IQ and Trp-P-1 but also mediates their secretion into breast milk. Carcinogenesis, 27, 123-130 (2006). (#523)
338. Gareis, M., Martbauer, F., Bauer, J. and Gedek, B. Determination of ochratoxin A in breast milk. Z. Lebensm. Unters. Forsch., 186, 114-117 (1988). (#524)
339. Micco, C., Ambruzzi, M.A., Miraglia, M., Brera, C., Onori, R. and Benelli, L. Contamination of human milk with ochratoxin A. In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publication No. 115), 105-108 (1991). (#525)
340. Breitholz-Emanuelsson, A., Olsen, M., Oskarsson, A., Palminger, I. and Hult, K. Ochratoxin A in cow's milk and in human milk with corresponding human bloos samples. J.AOAC Int., 76, 842-846 (1993). (#543)
341. Kovacs, F., Sandor, G., Vanyl, A., Domany, S. and Zomborsky-Kovacs, M. Detection of ochratoxin A in human blood and colostrums. Acta Vet.Hung., 43, 393-400 (1995). (#526)
342. Jonsyn, F.E., Maxwell, S.M. and Hendrickse, R.G. Ochratoxin A and aflatoxins in breast milk samples from Sierra Leone. Mycopathologia, 131, 121-126 (1995). (#527)
343. Apostolou, E., El-Nezami, H.S., Ahokas, J.T. and Donohhue, D.C. The evaluation of ochratoxin A in human milk in Victria (Australia). Rev. Med. Vet., 149, 709-711 (1998). (#528)
344. Skaug, M.A., Helland, I., Solvoll, K. and Saugstad, O.D. Presence of ochratoxin A in human milk in relation to dietary intake. Food Addit.Contam., 18, 321-327 (2001). (#529)
345. Turconi, G., Guarcello, M., Livieri, C., Comizzoli, S., Maccarini, L., Castellazzi, A.M., Pietri, A., Piva, G. and Roggi, C. Evaluation of xenobiotics in human milk and ingestion by the newborn ? an epidemiological survey in Lombardy (northern Italy). Eur.J.Nutr., 43, 191-197 (2004). (#355)
346. Navas, S.A., Sabino, M. and Rodriguez-Amaya, D.B. Aflatoxin M1 and ochratoxin A in a human milk bank in the city of San Paulo, Brazil. Food Addit.Contam., 22, 457-462 (2005). (#530)
347. Hassan, A.M., Sheashaa, H.A., Abdel Fattah, M.F., Ibraham, A.Z., Gaber, O.A. and

Sobh, M.A. Study of ochratoxin A as an environmental risk assessment that causes renal injury in breast-fed Egyptian infants. Pediatr. Nephrol., 21, 102-105 (2006). (#286)

348. Hassen, W., Abid, S., Achour, A., Creppy, E. and Bacha, H. Ochratoxin A and beta2-microglobulinuria in healthy individuals and in chronic nephropathy patients in the sentre of Tunisia: a hot spot of ochratoxin A exposure. Toxicology, 199, 185-193 (2004). (#287)
349. Tancev, I., Evstatiev, P., Dorosiev, D., Panceva, Z. and Cvetkov, G. [Proucavanje na nefrite v Vracanska okolija.] (in bulgarian). Savremena Med., 7, 14-29 (1956). (#531)
350. Belicza, M., Radnic, M. and Radosevic, Z. [Pathoanatomical findings in kidneys of persons who died from endemic nephropathy.]. In: Danilovic,V., ed., Proceedings of the 2nd Symposium on Endemic Nephropathy, Belgrade: Serbian Academy of Science and Arts., 103-108 (1979). (#532)
351. Stoyanov, I.S., Chernozemsky, I.N., Nicolov, I.G., Stoichev, I.I. and Petkova-Boncharova, T.K. Epidemiological association between endemic nephropathy and urrinary system tumours in endemic region. J.Chron.Dis., 31, 721-724 (1978). (#217)
352. Radonic, M., Radosevic, Z. and Zupanic, V. Endemic nephropathy in Yugoslavia. In: The kidney, Baltimore: Williams & Wilkins, 503-522 (1966). (#533)
353. Hall, P. and Vasiljevic, M. alpha-microgloblin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy. J.Lab.Clin.Med., 81, 897-904 (1973). (#123)
354. Borso, G. Characteristecs of clinical data on endemic nephropathy. In: Cvorisec,D., Ceovic,S. and Stavljenic-Rucavina,A., eds, Endemic Nephropathy in Croatia, Zagreb: Academia Croatia Scientiarum Medicarum, 73-75 (1996). (#534)
355. Ceovic, S., Hrabar, A. and Saric, M. Epidemiology of Balkan endemic nephropathy. Food Chem. Toxicol., 30, 183-188 (1992). (#79)
356. Vukelic, M., Sostaric, B. and Fuchs, R. Some pathomorphological features of Balcan endemic nephropathy in Croatia. In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. & Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours . (IARC Scientific Publication No. 115), Lyon: IAPCPress, 37-42 (1991). (#535)
357. Vukelic, M., Sostaric, B. and Belicza, M. Pathomorphology of Balcan endemic nephropathy. Food Chem. Toxicol., 30, 193-200 (1992). (#227)
358. Chernozemsky, I.N., Stoyanov, I.S., Petkova-Bocharova, T.K., Nicolov, I.G., Draganov, I.V., Stoichev, I., Tanchev, Y., Naidenov, D. and Kalcheva, N.D. Geographic correlation between the occurrence of endemic nephropathy and urinary tract tumors in Vratza district, Bulgalia. J.Cancer, 19, 1-11 (1977). (#536)

359. Nicolov, I.G., Chernozemsky, I.N., Petkova-Bocharova, T., Stoyanov, I.S. and Stoichev, I.I. Epidemiological characteristics of urinary system tumours and Balkan nephropathy in an endemic region of Bulgaria. Eur.J.Cancer, 14, 1237-1242 (1978). (#181)
360. Ceovic, S. and Miletic-Medved, M. Epidemiological features of endemic nephropathy in tha focal area of Brodska Posavina, Croatia. In: Cvorisec,D., Ceovic,S. and Stavljenic-Rukavina,A., eds, Endemic Nephropathy in Croatia. Zagreb: Academia Croatia Scientiarum Medicarum., 7-21 (1996). (#537)
361. Vukelic, M., Belitza, M., Ceovic, S., Radonic, M., Sostaric, B. and Plestina, R. Urothelial tumours in the region of Balkan endemic nephropathy. In: Dirheimer,G. & Schlagel,M., eds, Abstrcts, 28th Congress of the European Society of Toxicology, 17-19 September 1987, Strasbourg, 58 (1987). (#538)
362. Djokic, M., Hadzi-Djokic, J., Nikolic, J., Dragicevic, D. and Radivojevic, D. [Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan endemic nephropathy with those in other Yugoslav regions.]. Prog. Urol., 9, 61-68 (1999). (#541)
363. Krogh, P. Mycotoxic porcine nephropathy: A possible model for Balkan endemic nephropathy. In: Puhlev,A., ed, Endemic Nephropathy, Sofia: Publishing House of the Bulgarian Academy of Science., 266-270 (1974). (#541)
364. Krogh, P. Role of ochratoxin A in disease causation. Food Chem. Toxicol., 30, 213-224 (1992). (#149)
365. Pavlovic, N., Plestina, R. and Krogh, P. Ochratoxin A contamination of foodstuffs in an area with Balkan (endemic) nephropathy. Acta Pathol. Microbiol. Scand. B, 87, 243-246 (1979). (#542)
366. Hult, K., Plestina, R., Habazin-Novak, V., Radic, B. and Ceović, S. Ochratoxin A in human blood and Balkan endemic nephropathy. Arch.Toxicol., 51, 313-321 (1982). (#135)
367. Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I.N. and Castegnaro, M. Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary system tumours in Bulgaria. Food Addit.Contam., 5, 293-301 (1988). (#187)
368. Stefanovic, V., Toncheva, D. and Atanasova, S. Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. Am.J.Nephrol., 26, 1-11 (2006). (#347)
369. Grollman, A. and Jelaković, B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. J.Am.Soc.Nephrol., 18, 2817-2823 (2007). (#439)
370. Pfohl-Leszkowicz, A., Tozlovanu, M., Manderville, R., Peraica, M., Castegnaro, M. and Stefanovic, V. New molecular and field evidences for the implication of mycotoxins but not aristolochic acid in human nephropathy and urinary tract tumor. Mol. Nutr. Food Res., 51, 1131-1136 (2007). (#449)

371. Karmaus, W., Dimitrov, P., Simeonov, V., Tsolova, S., Bonev, A. and Georgieva, R. Metals and kidney markers in adult offspring of endemic nephropathy patients and controls: a two-year follow-up study. Environ.Health., 7:11, (2008). (#418)
372. O'Brien, E. and Dietrich, D.R. Ochratoxin A: the continuing enigma. Crit.Rev.Toxicol., 35, 33-60 (2005). (#322)
373. Fink-Gremmels, J. Conclusion from the workshops on ochratoxin A in food: recent developments and significance. Organized by ILSI Europe in Baden (Austria), 29 June-1 July 2005. Food Addit.Contam., 22(suppl.1), 1-5 (2005). (#277)
374. Long, D.T. and Voice, T.C. Role of exposure analysis in solving the mystery of Balkan endemic nephropathy. Croat. Med. J., 48, 300-311 (2007). (#456)
375. Peraica, M., Domijan, A.M. and Sarić, M. Mycotoxic and aristolochic acid theories of the development of endemic nephropathy. Arh. Hig. Rada Toksikol., 59, 59-65 (2008). (#417)
376. Stefanović, V. and Polenaković, M. Fifty years of research in balkan endemic nephropathy: where are we now? Nephron Clin. Pract., 112, c51-56 (2009). (#372)
377. Schiller, A., Gusbeth-Tatomir, P., Pavlovic, N., Ferluga, D., Spasovski, G. and Covic, A. Balkan endemic nephropathy: a still unsolved puzzle. J.Nephrol., 21, 673-680 (2008). (#393)
378. Creppy, E.E., Moukha, S., Bacha, H. and Carratu, M.R. How much should we involve genetic and environmental factors in the risk assessment of mycotoxins in humans? Int.J.Environ.Res. Public Health, 2, 186-193 (2005). (#255)
379. Medina, A., Mateo, E.M., Valle-Algarra, F.M., Mateo, F., Mateo, R. and Jiménez, M. Influence of nitrogen and carbon sources on the production of ochratoxin A by ochratoxigenic strains of *Aspergillus* spp. isolated from grapes. Int J Food Microbiol., 122, 93-99 (2008). (#431)
380. Leong, S.-L., Hocking, A.D. and Scott, E.S. Effect of temperature and water activity on growth and ochratoxin A production by Australian *Aspergillus carbonarius* and *A.niger* isolates on a simulated grape juice medium. Int.J.Food Microbiol., 110, 209-216 (2006). (#595)
381. Bucheli, P. and Taniwaki, M.H. Research on the origin, and on the impact of post-harvest handling and manufacturing on the presence of ochratoxin A in coffee. Food Addit.Contam., 19, 655-665 (2002). (#605)
382. Olsen, M., Jonsson, N., Magen, N., Banks, J., Fanelli, C., Rizzo, A., Haikara, A., Dobson, A., Frisvad, J., Holmes, S., Olkku, J., Persson, S. and Börjesson, T. Prevention of ochratoxin A in cereals in Europe. Advance in Experimental Medicine and Biology., Section 4: pp.317-342 (2006). (#606)
383. Pitt, J.I., Hocking, A.D., Bhudhasamai, K., Miscamble, B.F., Wheeler, K.A. and Tanboon-Ek.P. The normal mycoflora of commodities from Thailand. 1. Nuts and oilseeds. Int.J.Food Microbiol., 20, 211-226 (1993). (#607)

384. Pitt, J.I., Hocking, A.D., Bhudhasamai, K., Miscamble, B.F., Wheeler, K.A. and Tanboon-Ek.P. The normal mycoflora of commodities from Thailand. 2.Beans, rice, small grains and other commodities. Int J Food Microbiol., 23, 35-53 (1994). (#608)
385. Pitt, J.I., Hocking, A.D., Miscamble, B.F., Bhudhasamai, K., Kuswanto, K.R., Rahayu, E.S. and Sardjono. The mycoflora of food commodities from Indonesia. J.Food Mycol., 1, 41-60 (1998). (#609)
386. Astoreca, A., Barberis, C., Magnoli, C., Combina, M. and Dalcero, A. Ecophysiological factor effect on growth rate, lag phase and ochratoxin A production by *Aspergillus niger* aggregate strains on irradiated peanut seeds. Int J Food Microbiol., 129, 131-135 (2009). (#385)
387. Astoreca, A., Barberis, C., Magnoli, C., Combina, M. and Dalcero, A. Influence of ecophysiological factors on growth, lag phase and ochratoxin A production by *Aspergillus niger* aggregate strains in irradiated corn grains. Int J Food Microbiol., 129, 174-179 (2009). (#386)
388. Romeo, S.M., Alberto, M.R., Manca de Nadra, M.C. and Vaamonde, G. Inhibition of growth and ochratoxin A biosynthesis in *Aspergillus carbonarius* by flavonoid and non flabonoid compounds. Mycotoxin Res., 25, 165-170 (2009). (#610)
389. Barberis, C., Astoreca, A., Fernandez-Juri, G., Chlze, S., Dalcero, A. and Magnoli, C. Use of propyl paraben to control growth and ochratoxin A production by *Aspergillus* section *Nigri* species on peanut meal extract agar. Int.J.Food Microbiol., 136, 133-136 (2009). (#611)
390. Tassou, C.C., Natskoulis, P.I., Panagou, E.Z., Spiropoulos, A.E. and Magan, N. Impact of water activity and temperature on growth and ochratoxin A production of two *Aspergillus carbonarius* isolates from wine grapes in Greece. J. Food Prot., 70, 2884-2888 (2007). (#432)
391. Bellí, N., Marín, S., Argilés, E., Ramos, A.J. and Sanchis, V. Effect of chemical treatments on ochratoxigenic fungi and common mycobiota of grapes (*Vitis vinifera*). J. Food Prot., 70, 157-163 (2007). (#466)
392. Leong, S.-L., Hocking, A.D. and Pitt, J.I. Occrrence of fruit rot fungi (*Aspergillus* section *Nigri*) on some drying varieties of irrigated grapes. Aust. J. Grape Wine Res., 10, 83-88 (2004). (#603)
393. 横山耕治, 川上裕司, 陰地義樹, 久米田裕子 and 高橋治男. ぶどう園等における section *Nigri* の分布と分離株のオクラトキシン産生性. マイコトキシン, 58, 143-149 (2008). (#604)
394. Fernandes, A., Ratola, N., Cerdeira, A., Alves, A. and Venancio, A. Changes in ochratoxin A concentration during winemaking. Am. J. Enol. Viticult., 58, 92-96 (2007). (#276)
395. Leong, S.-L., Hocking, A.D. and Scott, E.S. The effect of juice clarification, static or rotary fermentation and fining on ochratoxin A in wine. Aust. J. Grape Wine Res.,

12, 245-251 (2006). (#303)
396. Caridi, A., Galvano, F., Tafuri, A. and Ritieni, A. Ochratoxin A removal during winemaking. Enzyme Microb. Technol., 40, 122-126 (2006). (#247)
397. Kurtbay, H.M., Bekçi, Z., Merdivan, M. and Yurdakoç, K. Reduction of ochratoxin A levels in red wine by bentonite, modified bentonites, and chitosan. J. Agric. Food Chem., 56, 2541-2545 (2008). (#420)
398. Romani, S., Pinnavaia, G.G. and Rosa, M.D. Influence of roasting levels on ochratoxin A content in coffee. J. Agric. Food Chem., 51, 5168-5171 (2003). (#596)
399. Nehad, E.A., Farag, M.M., Kawther, M.S. and Abdel-Samed, A.K.M. Stability of ochratoxin A during processing and decaffeination in commercial roasted coffee beans. Food Addit.Contam., 22, 761-767 (2005). (#319)
400. Pérez de Obanos, A., González-Peňas, E. and López de Cerain, A. Infuluence of roasting and brew preparation on the ochratoxin A content in coffee infusion. Food Addit.Contam., 22, 463-471 (2005). (#597)
401. 坪内春夫. コーヒーのカビ毒汚染と選別による除去. 日本食品微生物学会雑誌, 11, 23 (1994). (#612)
402. Manda, P., Dano, D.S., Kouadio, J.H., Diakite, A., Sangae-Tigori, B., Ezoulin, M.J.M., Soumahoro, A., Dembele, A. and Fourny, G. Impact of industrial treatments on ochratoxin A content in artificially contaminated cocoa beans. Food Addit.Contam., 26, 1081-14088 (2009). (#598)
403. Scudamore, K.A., Banks, J. and MacDonald, S.J. Fate of ochratoxin A in the processing of whole wheat grains during milling and bread production . Food Addit.Contam., 20, 1153-1163 (2003). (#343)
404. Valle-Algarra, M., Mateo, E.M., Medina, A., Mateo, F., Gimeno-Adelantado, J.V. and Jiménez, M. Changes in ochratoxin A and type B trichothecenes contained in wheat flour during dough fermentation and bread-baking. . Food Addit.Contam., 26, 896-906 (2009). (#599)
405. Raters, M. and Matissek, R. Thermal stability of aflatoxin B1 and ochratoxin A. Mycotoxin Res., 24, 130-134 (2008). (#600)
406. Scudamore, K.A., Banks, J.N. and Guy, R.C.E. Fate of ochratoxin A in the processing of whole wheat grain during extrusion. Food Addit.Contam., 21, 488-497 (2004). (#344)
407. Castells, M., Marin, S., Sanchis, V. and Ramos, A.J. Fate of mycotoxins in cereals during extrusion cooking: a review. Food Addit.Contam., 22, 150-157 (2005). (#249)
408. Park, J.W., Choi, S.-Y., Hwang, H.-C. and Kim, Y.-B. Fungal mycoflora and mycotoxins in Korean polished rice destined for humans. Int.J.Food Microbiol., 103, 305-314 (2005). (#601)

資料 2

# EFSA 評価書全訳

# オクラトキシンAについてのEC委員会からの要請に対する「フードチェーン中の汚染物質に関する科学専門委員会(CONTAM パネル)」の意見書

資料 2
The EFSA (2006) 365, 1-56

# オクラトキシン A についての EC 委員会からの要請に対する「フードチェーン中の汚染物質に関する科学専門委員会(CONTAM パネル)」の意見書

質問 No・ EFSA-Q*2005-154
2006 年 4 月 4 日採択

## 要約

オクラトキシン A(OTA)は，*Penicillium* 属及び *Aspergillus* 属のいくつかのカビ種により産生されるカビ毒である。穀類，穀類製品，豆類，コーヒー，ビール，ブドウジュース，乾燥ブドウ果実，ワイン，カカオ製品，ナッツ類及び香辛料などの食用作物の汚染が，世界中で報告されている。さらに OTA による動物飼料の汚染は，食用臓器及び血清中の残留をもたらし，肉，乳及び卵中の OTA 汚染は無視できない。消費される食品中のこのカビ毒の量を低減する努力にもかかわらず，現在ある程度の汚染は避けられないように思われる。

いくつかの初期の疫学的データによれば，OTA は，特有の腎臓疾病，言い換えれば，バルカン半島の特定地域における固有の腎臓腫瘍に関与している可能性が示唆された。しかしながら，これらの疫学データは不完全であり，ヒト腎臓がんとしての OTA の分類は明らかではない。OTA は，試験された全ての動物種で潜在的腎毒性が認められた。OTA は，特徴的な巨大核及び進行性腎症を誘発する。腎臓損傷の程度は用量依存性があるばかりか，OTA が腎臓組織に蓄積するため，暴露器官とも相関している。以前の米国における国家毒性プログラム(NTP)の研究では，OTA が，高い投与量でげっ歯類に腎臓腫瘍を誘発しうることが示された。

最近の科学的証拠によれば，OTA による DNA 損傷及び遺伝影響並びに部位特異的な腎毒性が，各種の *in vivo* と *in vitro* 試験で測定され，ほとんどが細胞の酸化的損傷に起因することが示されている。さらに，最新の化学分析手法では，特異的な OTA-DNA 付加体の存在は証明されていない。OTA-DNA 付加体の存在に関する科学的証拠がないことを考慮して，パネルは，OTA のリスク評価において，閾値に基づく手法を使用した。ブタにおける初期の腎毒性マーカーに対する最小毒性作用量(LOAEL)の 8 μg/kg･体重/日と，種間変動及び実験動物データをヒトへ外挿するときの複合不確かさ係数 450 を使用して，OTA に対する耐容週間摂取量(TWI) 120 ng/kg･体重が求められた。

ヨーロッパ人消費者の OTA に対する食事からに曝露についての最近の分析では，OTA を含有食品の高摂取者を含み，現在の OTA の週間曝露量は 15～60 ng/kg の範囲であることが示された。この曝露割合は，パネルにより求められた TWI 120 ng/kg を下回っている。一方，現在の EFSA 消費データベースは乳幼児を含んでいないため，CONTAM パネルは，食事の嗜好性を考慮して，消費者のこの区分の曝露比率を評価するために，より多くのデータが必要であると結論した。

キーワード
オクラトキシン A，バルカン風土症腎症，腎毒性，巨大核，腎臓腫瘍，食品，リスク評価

**背景**

オクラトキシン A(OTA)は, 数種のカビ(*Penicillium* 種, *Aspergillus* 種)により産生されるカビ毒で, 世界中の穀類, コーヒー豆, 豆類, マメ科植物及び乾燥果実など各種の作物製品に天然に存在する。コーヒー, ワイン, ビール, グレープジュースなどの製品中にも認められている。動物用飼料からの移行により家畜の腎臓, 肝臓及び血液中に存在している(EFSA,2004)。

OTA は, これまでに, 食品科学委員会(SCF)と FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)により評価された。これらの結論を以下に要約した。

食品中の特定汚染物質の最大基準値を設定した EC 規制 No. 466/2001(2004 年 3 月 8 日)は, EC 規制 123/2005(2005 年 1 月 26 日)で改正され, 穀類及び穀類加工品, 乾燥ブドウ果実, 焙煎コーヒー, インスタントコーヒー, ワイン, グレープジュース, ベビーフード及び乳幼児用穀類加工食品について, OTA の最大基準値が設定されている。この規制では, EC 委員会が, EFSA による OTA の最新リスク評価に基づき, OTA 含量を低減するための予防措置を考慮し, この 2006 年 6 月 30 日までに, OTA に関する条項を見直すことになっている。

Official journal, L 77, 16.3.2001, p.1

Official journal, L 25, 28.1.2005, p.3

食品科学委員会(SCF)

SCF は, 1994 年 9 月 23 日に, 食品中のアフラトキシン, OTA 及びパツリンについての意見を発表した(EC,1996)。SCF は, OTA が潜在的腎毒性物質で, 遺伝毒性作用を持つ発がん性物質であると結論した。委員会は, 日常曝露の許容できる安産レベルが, 数 ng/kg･体重/日の範囲にあるとの結論を暫定的に支持した。さらに新たな情報に照らして, この意見を再考すると提案した。

SCF は, OTA に関する毒性をレビューし, 1998 年 9 月 17 日付けの OTA に関する意見(EC,1998a)の中で, OTA の遺伝毒性の疑い及び, 発がん性物質としての作用メカニズムについての懸念が増大していると結論した。委員会は,OTA 発がん性に関与するメカニズムを評価するために, 追加の研究が進行中であると指摘した。そこで, 委員会は, 曝露量が, 他の団体で推定している 1.2～14 ng/kg･体重/日の耐容一日摂取量の範囲の下限の方向, 例えば 5 ng/kg･体重/日以下を保証する OTA 曝露を可能な限り低減するよう配慮することを提言した。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)

OTA は, 1991 年の第 37 回 JECFA で評価(FAO/WHO,1991)され, 暫定耐容週間摂取量(PTWI)の 112 ng/kg･体重が設定された。

OTA は, 1995 年の第 44 回 JECFA で再評価(FAO/WHO,1996)され, PTWI を 100 ng/kg･体重に丸めて再確認され, OTA に関する追加研究が再度要望された。

JECFA は, 2001 年 2 月の第 56 回会合で, OTA の最後の評価以来利用可能となったいくつかの新たな研究を考察した(FAO/WHO,2001)。JECFA は, 遺伝毒性と非遺伝毒性の両方の作用モードが提案されているが, OTA の発がん性メカニズムは, 不明であると結論した。JECFA は, OTA の誘発する腎毒性及び発がん性メカニズムを解明するための研究を行うべきことを推奨し, これらの議論を解決する研究が進行中であると言明した。JECFA は, これまでの PTWI 100 ng/kg･体重/週を保持し, これらの研究結果を待つこととした。

OTA の発がん性メカニズムに関する研究

EC は, リスク評価を改善するために, OTA 発がん性メカニズムに関する第 5 回作業計画を立ち上げた(OTA リスク評価-QLK1-2001-01614)。

委託条件

EC 指令 No.178/2002 の 29(1)(a)項により，食品中の OTA に関する 1998 年 9 月 17 日付け SCF 意見の以下の点について，再考するよう EFSA に要求している。

1) その時点以来公表された毒性試験の結果，特に，OTA 発がん性メカニズムに関し利用可能になった EU 研究プロジェクトの結果。
2) 食品中の OTA の存在量に関する最近の分析結果及び曝露評価
3) 他のヒト健康に対する OTA のリスク評価に相当する科学的情報

EFSA はまた，食習慣の結果としての平均より OTA に高レベル曝露されている特定の消費者群と同様に，集団の弱者層の曝露をその意見に反映するよう要求された。

評価

1．緒言

オクラトキシン A(OTA)は，*Penicillium* 属及び *Aspergillus* 属の数種のカビ種，特に *Penicillium verrucosum*, *Aspergillus ochraceus*, 及び *Aspergilli* の *Nigri* 節の *A.carbonarius* により産生されるカビ毒である。*A.carbonarius* は，ブドウ，ワイン，ブドウ果実の OTA 汚染に関与する重要な種として確認されてきた。*A.ochraceus* は，穀類，コーヒー，カカオ及び食用ナッツ類に感染する。一方，一般に主張されてはいるが，穀類からのオクラトキシンを産生する *Aspergillus* 単離菌の存在を十分に確認したものは，文献中にはまだ報告されていない。*P.verrucosum* は，北部ヨーロッパの寒冷地域における穀類汚染の特に重要な汚染源である(Olsen ら,2003)。オクラトキシン産生カビ種による感染は，世界中で報告され，その結果，OTA が，穀類製品，豆類，コーヒー，ビール，グレープジュース，レーズン，ワイン，カカオ製品，ナッツ類及び香辛料で検出されている。動物飼料の汚染は，食用動物組織及び肉製品中の残留をもたらし，ブタ血清で調製されたブラットソーセージ(黒ソーセージ, 米国ではブラッドプディング)など特定の地方特産品中に高濃度存在している。

OTA は，安定な化合物で，通常の食品加工処理では分解されず，濃度を減少させるためには，250℃以上の温度が数分間必要となる(Boudra ら,1995)。従って，生及び加工食品は OTA で汚染する可能性がある。

OTA は，Figure 1 に示すように，ジヒドロクマリン分子が L-β-フェニルアラニン分子とアミド結合を介して結合したものである。OTA の系統化学名は，(R)-N-[5-クロロ-3,4-ジヒドロ-8-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソ-1H-2-ベンゾピラン-7-イル)-カルボニル]-L-フェニルアラニン(CAS No. 303-47-9)である。

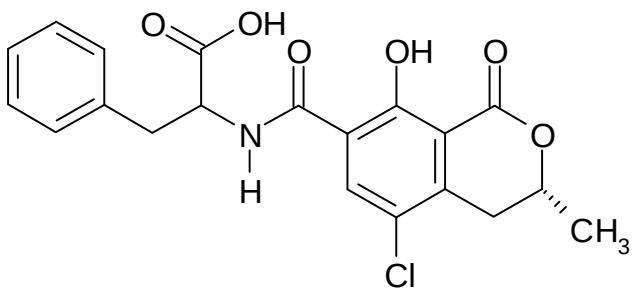



Figure 1. Chemical structure of ochratoxin A.

食品及び飼料中のオクラトキシン A は，時々塩素のない同族体オクラトキシン B(Figure 2 参

照)と混在する(WHO-IPCS,1990)。オクラトキシン B の系統的化学名は， N-[8-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-7-イル)-カルボニル]-(R)-L-フェニルアラニン(CAS No. 4825-86-9)である。

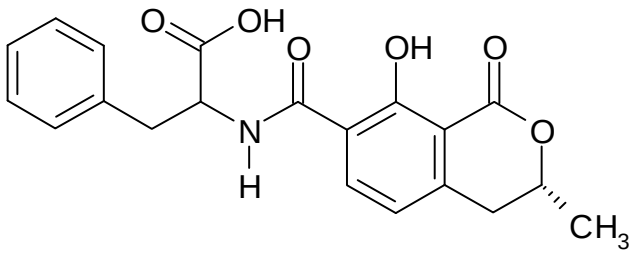



Figure 2. Chemical structure of ochratoxin B.

オクラトキシン B は，動物実験で試験された自然汚染材料のいくつかで共存しているかもしけないが，濃度は概して低く，*in vivo* でオクラトキシン A よりかなり毒性は低いように思われる(Mally ら,2005a)。

オクラトキシン A の 暴露は，バルカン風土病腎症(BEN)として知られるバルカン地方固有の腎臓疾病及び泌尿器系腫瘍(UTT)と相関するといわれてきた。しかしながら，これら疾病の発生率と曝露を結び付ける確実な疫学データは，各種の報告が，風土病の村の集団において，OTA の血中レベルが高いと示しているにもかかわらず，まだ不足している。国際がん研究機関(IARC)は，1993 年にオクラトキシン A を評価し，動物実験における発がん性の科学的証拠及びヒトにおける不確実な証拠に基づき，ヒトに対し発がん性の疑いがある(グループ 2B)物質に分類した(IARC,1993)。

OTA は，1998 年に食品科学委員会(SCF)による評価が最新で，その評価において OTA は，発がん性，腎毒性，催奇形性，免疫毒性及びおそらくは神経毒性を有すると結論した。その際，委員会は，OTA の遺伝毒性及び発がん作用のメカニズムの疑いについて問題点を提起した(EC,1998a)。一日曝露量は，5ng/kg･体重以下であるべきと考察された。そのとき以来，JECFA は OTA の追加評価を実施(FAO/WHO,2001)し，以前設定した PTWI 100 ng/kg･体重/週は，神経毒性及び発がん性メカニズムについての追加研究の結果が出るまで保留すべきと結論した。この PTWI は，最も感受性のある種であるブタの神経毒性の症状に基づいていた。JECFA は 2004 年の追加のレビューで推奨し，ブタの腎毒性に対する NOEL に大きな安全係数を適用し，その係数は，この毒性エンドポイントに対し最も感受性の高い種及び性である雄ラット(21 μg/kg･体重/日)における発がん性 NOEL に適用する 1,300 という係数に相当すると指摘した。実際，長期のブタ試験における腎毒性の NOEL として報告された量は，亜急性試験における LOEL として報告されたものであった。

EFSA のフードチェーン内の汚染物質に関する科学専門委員会(CONTAM パネル)は，2004 年に動物飼料中の OTA の存在についての結果を評価した(EFSA,2004)。パネルは， OTA が潜在的神経毒性物質で，げっ歯類において発がん性があるとの初期の評価に合意し，同時に，腎臓発がんメカニズムは未解明のままであると指摘した。げっ歯類において，腫瘍は概して神経毒性を示す用量を超える投与レベルでのみ認められていることを強調した。雄ラットにおける最少の腎毒性用量(近位尿細管細胞の巨大核)は 15 μg/kg･体重/日で，2 年間投与試験で，腎臓腫瘍は 70 μg/kg･体重/日の投与量で起こった。一方，その時点で，遺伝毒性メカニズムは，はっきりとは解明することはできなかった。パネルは，ブタが，一般的に OTA の腎毒性に対し最も敏感な

家畜動物種とみなされ，0.2 mg/kg の飼料濃度(8 μg/kg･体重に相当)が LOAEL とみなされると注記した。

これらの評価以後，OTA の発がんメカニズムに専心した EC 研究プロジェクトが完結し，後の 2005 年の ILSI ワークショップで精査された(Hazel & Walker,2005)。

Ochratoxin A-risk assessment. Project No.: QLK1-2001-01614.

http://www.uni-wuerzburg.de/toxikologie/EU-OTA/OchratoxinA.html.

OTA の毒性評価を受けて，各種作物(穀類，穀類製品，乾燥ブドウ果実，コーヒー，ワイン，グレープジュース，ベビーフード及び特定医療用補助食品)中の OTA 濃度の上限を導入する EC 規制が公布された。本曝露評価は，これらの規制執行後数年内に行われ，この予防手法の影響を反映しているかもしれない。

Commission Regulation EC No. 466/2001 (8 March 2001). OJL 77, 16.3.2001, p.1. and Commission Regulation EC No. 123/2006 (26 January 2005) (amending EC No. 466/2001 as regards ochratoxin A). OJL 23, 28.1.2005, p.3.

## 2. 食品中のオクラトキシン A の存在量：サンプリング及び化学分析

### 2.1. サンプリング法及び調査データの信頼性

生原材料(穀類，果実，コーヒー)におけるカビ汚染のランダムな性向及びそれによる OTA 汚染の不均一な分布は，サンプリングが主要な問題点であることを意味している。特にバルクとして扱われる穀類の代表的試料を得ることは非常に困難である(Gilbert,1996)。カビ毒のための統計的なサンプリング計画は利用可能で，一般に総量 20～30 kg で構成される数トン(10～15 トン)のバルク荷から，複数の縮分試料(100 以上)をとることを必要とする(Whitaker,2006)。その後この一つの検体を，微細な粉末(穀類やコーヒー)，ミンチ(乾燥果実)及び懸濁状態に十分粉砕し，さらに分析試料とする前に，均一性を得るために合理的時間混合する必要がある(Spanjer ら,2006)。この工程は集約的な作業で，試験規模の処理機器を必要とするため始めるのに費用がかかる。

穀類及び他の汚染した可能性のある作物が，最終食品製品へ加工される場合，食品加工中に混合及び均一化の工程がある。従って，市販食品のサンプリングにはあまり問題はないが，たくさんの個別のサンプル(ビスケット，ケーキ)を集めて一つにする必要はあるものの，市販品調査において常にあることではない。消費用のワイン，ビール及びコーヒーのような飲料では，大きなサンプルサイズによる採取は不必要で，地域を変えた多数のサンプルを分析することにより最良の代表的データが得られる。動物製品中の OTA についてのデータは，それ自体で問題が生じることはないが，やはり合理的に多数のデータ点数が代表的状況を確認するためには必要になる。一般に，OTA の存在についての文献データは，サンプルの選択に関して，しばしば十分な詳細を提供していないことが多く，ターゲット試料，例えば疑わしいサンプルだけが分析されているような場合，データの偏りに注意する必要がある。

以前の調査に見られるこれらの欠点は，主要な食品種中の OTA 存在に関する広範囲なデータベースが，各 EU 加盟国からのデータを集積する SCOOP 作業により奨励されたため，この汚染頻度を評価するのにさほど重大ではない(3 章参照)。

### 2.2. 分析法

ほとんどの食品中の OTA の分析は，比較的正しく，一般に，技能試験の結果で証明されているように信頼できる結果が得られている。食品から酸またはアルカリで抽出する必要があり，多くの試料でアルカリ抽出により概して良好な回収率が示されている(Senyuva ら,2005)。従来型の液々抽出及び固相精製が，蛍光検出 HPLC の前に用いられている。一方，この 10 年で，

多くの試験室が，抗体を含むアフィニティーカラム精製を使用する傾向にあり，それは比較的操作が簡便で，一般に妨害のない抽出液を供給する。良好な分析法が，乾燥果実(MacDnald ら,1999)，ビール(Legarda & Burdaspal,1998)，コーヒー(Leoni ら,2000 ; Stegen ら,1997)，乾燥イチジク(Senyuva ら,2005)，牛乳(Valenta & Goll,1996)，ワイン(Zinnerli & Dick,1996)に対し利用可能である。焙煎コーヒーは OTA 分析に対し最も問題のある食品で，いくつかの分析法において，追加の精製操作が，アフィニティ - カラム処理の前に推奨される(Entwistle ら,2001)。同様の分析手法が，血液及び尿中の OTA 分析に用いられ，このバイオマーカー手法が曝露評価に適用された(Gilbert ら,2001)。穀類，焙煎コーヒー，ワイン，ビール中の OTA 定量の CEN 標準法があり，定量限界(LOQ)は，大麦(Entwistle ら,2001)及びコーヒー(Entwistle ら,2001)の 1.3 ng/g からワイン(Zimmerli & Dick,1996)の 5 pg/ml の範囲である。ベビーフード中の OTA を LOD 0.05 ng/g，LOQ 0.22 ng/g での分析法をバリデートするのに特別な注意が払われ，サンプル採取量を増やして抽出し，ポストカラムでアンモニアを加える蛍光強度増感により感度が増加した(Burdaspal ら,2001)。結果を確実にするためにアフィニティ - カラムは必須ではなく，結果の検証は，OTA をメチル化し保持時間の変化を確認することや，あるいは LC/MS により行われる(Senyuva ら,2005)。

## 3. ヒト曝露評価

すでに述べた通り，最新の国際的な曝露評価は，SCF(EC,1998a)と JECFA(FAO/WHO,2001)により行われた。SCF は，平均一日摂取量を 0.7～4.6 ng/kg･体重/日と推定した。平均汚染濃度と 95 パーセンタイル食品消費量を組合せ，JECFA は，約 13 ng/kg･体重/日に相当するおよそ 90 ng/kg･体重/週という日常曝露量を推定した。曝露は，主に植物由来製品の消費に関係しているとみられ，動物由来食品には小さな程度でしかないと思われる(EFSA,2004)。しかしながら，無視できない量のブタ血液を含むスウェーデンの黒ソーセージなどの特定の地域特産品の定期的な消費が，特に成人より体重が小さく体重あたり曝露量が高くなる子供において曝露レベルに相当量寄与することを排除することはできない(Thuvander ら,2001a)。

### 3.1. 曝露評価の方法

これまでの曝露評価は，決定論的手法(点推定)または毒性参照値を超える消費者についての経験的確率の推定に基づいてきた。どちらの場合も，色々な消費レベルが，相当する食品群中の平均 OTA 濃度と組合わされた。この意見書では，これまでのリスク評価と同じ手法を用いてこれらのデータの改訂を示し，一方で，存在量の平均濃度についてのより最新で正確なデータを，特定食品群の平均及び高レベル消費と結合させた。

詳細には，SCOOP 及び JECFA 報告書により確認されている OTA 曝露への主な寄与因子を示す 7 食品群を最新の改訂に考慮した。これらの食品群は，穀類及び穀類製品，ワイン，ビール，グレープジュース，浸出コーヒー，カカオ及びカカオ製品，豚肉である。豆類及び果実ジュース(グレープジュース以外)など OTA を分析された他の食品群は，報告された OTA 汚染レベルが低い(それぞれ 0.1，0.01 µg/kg)ため，この評価では考慮していない(EC,2002)。同様に，SCOOP 報告では，分析された鶏肉 41 検体のうち LOD 以上の OTA を含むものはなかったことにも留意された。乾燥果実及び香辛料は，消費量がそれぞれ 2.9 g/日，0.5 g/日と低いため考慮していない(WHO-GEMS/Food,2003)。コーヒー生豆とカカオ豆は，そのままでは消費されないこと，及びその製品の日常曝露が，すでに相当する加工品に考慮されていることから考慮されていない。

3.2. 存在量データ

OTA の存在データに関して，JECFA は，上記の 7 食品群から約 10,000 のデータ点数を集約した。それらのデータには，最初の欧州 SCOOP task No.3.2.2(EC,1995)からの結果を含むが，2002 年 1 月に公表された SCOOP task No.3.2.7(EC,2002)からのデータは含んでいない。後者のうち，EU 加盟 13 ヵ国からの 18,599 の分析結果を編集した。この最新の SCOOP task からの平均濃度を，JECFA 報告書の報告値とともに Table 1 に集約した。概して，カカオを除き(SCOOP;0.24 mg/kg，JECFA ; 0.55 mg/kg)，SCOOP 2002 と JECFA のデータの間に明らかな差は認められない。この食品群について，SCOOP からの結果は，分析点数が多い(n=547)ため，より信頼性があるとみなされる。

さらに，2002 年以降報告された科学文献中の新しい情報が，この改訂に考慮された。例えば，スウェーデン食品局の最近の提出(Möller,2005,私信)で，192 の穀類及び穀類製品中の OTA 存在についての分析結果は，平均濃度 0.12 µg/kg が示されている。このレベルは，JECFA 及び SCOOP 報告値のおよそ半分である。ワインについては，5 つの調査で 550 分析値が報告された(Pietri ら,2001 ; Stefanaki ら,2003 ; Soufleros ら,2003 ; Shephard ら,2003 ; Blesa ら,2004)。平均汚染濃度は，0.2～0.4 µg/L の範囲で最高濃度は 4 µg/L 以下であった。各国間で系統的差違は認められなかった。これらの結果は, JECFA と SCOOP で一致していた。ビールでは, 平均濃度 0.033 µg/L，最高濃度 0.18 µg/L であった(Tangni ら,2002)。同様に，ビール中の OTA は，JECFA と SCOOP の報告と同様であった。他の出版物もレビューされたが，分析点数が少ないため，平均汚染濃度の推定のための使用には考慮されなかった。さらに，これら全ての報告において，分析結果は，国際的報告書の範囲内にあった。結果として，SCOOP 報告書が最も多く最も最新のデータセットを供給しているため，曝露評価に使用された。

平均濃度が，EU の全市場に流通している多数のサンプルに由来していることに留意すべきである。このことは，特定の国または地域の気候または保管条件により，食品汚染の平均値が高くなることを意味する。最後に，SCOOP 報告書は OTA の存在量に関係するデータのみを収集したものであることを付記したい。食品中の OTB の存在に関する同等の調査は存在しない。

Table 1　平均値を算出した関連食品群の OTA 平均濃度及び検体数

| 食品 | JECFA(FEO/WHO,2001) | | SCOOP(EC,2002) | |
|---|---|---|---|---|
| | 検体数 | 平均濃度(µg/kg) | 検体数 | 平均濃度(µg/kg) |
| 穀類及びその製品 | 1,538 | 0.20[a] | 5,180 | 0.29 |
| ビール | 975 | 0.02 | 496 | 0.03 |
| ワイン | 1,828 | 0.32 | 1,470 | 0.36 |
| グレープジュース | 87 | 0.39 | 146 | 0.55 |
| カカオ | 171 | 0.55 | 547 | 0.24 |
| 豚肉(食用バラ肉) | 3,603 | 0.17 | 1,860 | 0.20 |
| 焙煎コーヒー[b] | 2,085 | 0.62 | 1,184 | 0.72 |
| インスタントコーヒー[c] | 767 | 0.76 | - | - |

a ; JECFA の生原材料中平均濃度は 1.02 mg/kg であった。

b ; 生豆は乾燥物換算

c ; 乾燥物換算

3.3. 食品の消費量データ

この目的のために，約 20 の主要食品群についての消費量データを集約した暫定の EFSA 簡

易食品消費量データベースが使用された。このデータベースの様式は，EFSA の科学委員会の曝露評価に関する意見書(EFSA,2005)の付表にある。このデータベースは，現在構築中のもので，イタリア，フランス，スウェーデンの 3 ヵ国のデータだけが含まれている。全集団と消費者だけに対する成人による消費量が含まれ，g/人/日で表わされている。一つの食品群の消費者は，少なくとも調査期間中一回この食品を消費した人である。

穀類及び穀類製品，菓子類(カカオ及びカカオ製品の代表として採用，Table 2 の b 参照)，液体ホット飲料(コーヒーを代表するものとして採用，Table 2 の b 参照)，ビール，ワイン，食用臓器肉(主に，肝臓と腎臓)及び果実ジュース(グレープジュースを代表するものとして採用，Table 2 の b 参照)が，イタリア(Turrini ら,2001)，フランス(Volatier,2000)，スウェーデン(Becker & Peason,2002)の国家食品消費量調査から採用された。それらの調査は，個人被験者の 7 日間の記録に基づいていた(Table 2 及び 3)。

Table 2　調査した 3 ヵ国における 7 食品群(b)の消費者数(a)：
データは消費パターンの地域差を反映している。

| | EFSA コード | フランス | イタリア | スウェーデン |
|---|---|---|---|---|
| 総被験者数 | | 1,875 | 1,425 | 1,214 |
| 穀類製品 | 1 | 1,870 | 1,425 | 1,214 |
| カカオ | 2 | 1,856 | 1,345 | 114 |
| コーヒー | 8 | 1,788 | 1,250 | 1,184 |
| ビール | 9A | 380 | 432 | 798 |
| ワイン | 9B | 1,175 | 882 | 536 |
| 臓器肉 | 10A | 308 | 148 | 586 |
| 果実ジュース | 7A | 966 | 538 | 715 |

a) Table 2 の数は，各調査の総被験者数と高摂取に基づく各食品群の消費者数。

b) 果実ジュース，ホット飲料及び菓子類は，グレープジュース，コーヒー，チョコレート製品中の OTA 濃度算出適用モデルに相当する。これは，分類ごとの消費者数の過剰見積りと総集団内の平均曝露濃度の過剰見積りになるかもしれない。しかしながら，多くの場合，単一食品の高摂取者が，同一分類内の他の食品の高摂取者ではないため，高摂取者の曝露の過剰見積りにはならない。例えば，グレープジュースの高摂取者は，同時に多量に他の果実ジュースを消費することはない。

c) 固体コーヒーを液体コーヒーに変換するのに，18 という係数を仮定した。

Table 3　3 ヵ国(フランス，イタリア，スウェーデン)における 7 食品群の消費量(g/人/日)

| | 平均消費量 | | | 97.5%タイル | | | 99%タイル | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ﾌﾗﾝｽ | ｲﾀﾘｱ | ｽｳｪｰﾃﾞﾝ | ﾌﾗﾝｽ | ｲﾀﾘｱ | ｽｳｪｰﾃﾞﾝ | ﾌﾗﾝｽ | ｲﾀﾘｱ | ｽｳｪｰﾃﾞﾝ |
| | 集団全体(g/日) | | | 消費者のみ(g/日) | | | 消費者のみ(g/日) | | |
| 穀類製品 | 218 | 270 | 292 | 501 | 483 | 568 | 601 | 525 | 718 |
| 砂糖及び菓子類(a) | 38 | 20 | 28 | 116 | 72 | 93 | 135 | 98 | 111 |
| ホット飲料(a,b) | 277 | 118 | 592 | 970 | 381 | 1,309 | 1,172 | 481 | 1,663 |
| ビール | 30 | 34 | 140 | 797 | 487 | 714 | 1,049 | 693 | 972 |
| ワイン | 107 | 91 | 39 | 652 | 531 | 257 | 868 | 700 | 352 |
| 食用臓器肉 | 3 | 3 | 6 | 47 | 75 | 43 | 60 | 79 | 48 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 果実ジュース(a) | 46 | 17 | 87 | 314 | 216 | 486 | 429 | 299 | 596 |

a) 果実ジュース，ホット飲料及び菓子類は，グレープジュース，コーヒー，チョコレート製品中の OTA 濃度算出適用モデルに相当する。これは，分類ごとの消費者数の過剰見積りと総集団内の平均暴露濃度の過剰見積りになるかもしれない。しかしながら，多くの場合，単一食品の高摂取者が，同一分類内の他の食品の高摂取者ではないため，高摂取者曝露率の過剰見積りにはならない。例えば，グレープジュースの高摂取者は，同時に多量に他の果実ジュースを消費することはない。

b) 固体コーヒーを液体コーヒーに変換するのに，18 という係数を仮定した。

3.4. 曝露評価

最初に，各食品群の食事からの曝露分布を，最新の SCOOP 報告書からの個々の食品群中の平均 OTA 濃度，並びに EFSA の暫定食品消費量データベースからの平均及び高消費データを用いて推定した(Table 4)。

Table 4　EFSA 簡易データベースを用いた対応食品群からの平均的消費者(総集団における平均消費量)及び高消費者(消費者のみにおける 97.5%タイル消費量)に対する食事曝露量

| | EFSA コード | OTA 濃度 | 平均食事曝露量 | | | 97.5%タイル曝露量 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (a) | (b) | ﾌﾗﾝｽ | ｲﾀﾘｱ | ｽｳｪｰﾃﾞﾝ | ﾌﾗﾝｽ | ｲﾀﾘｱ | ｽｳｪｰﾃﾞﾝ |
| | | µg/kg | ng/日/人 | | | ng/日/人 | | |
| 穀類製品 | 1 | 0.29 | 63 | 78 | 85 | 145 | 140 | 165 |
| 砂糖及び菓子類(c) | 2 | 0.24 | 9 | 5 | 7 | 28 | 17 | 22 |
| ホット飲料(c) | 8 | 0.72(c) | 11 | 5 | 24 | 39 | 15 | 52 |
| ビール | 9A | 0.028 | 1 | 1 | 4 | 22 | 14 | 20 |
| ワイン | 9B | 0.36 | 39 | 33 | 14 | 235 | 191 | 93 |
| 食用臓器肉 | 10A | 0.2 | 1 | 1 | 1 | 9 | 15 | 9 |
| 果実ジュース(c) | 7A | 0.55 | 21 | 9 | 48 | 173 | 119 | 267 |

a) EFSA の曝露評価に関する意見書(EFSA,2005)

b) SCOOP 3.27.7(EC,2002)からの平均濃度

c) 果実ジュース，ホット飲料及び菓子類は，グレープジュース，コーヒー，チョコレート製品中の OTA 濃度算出適用モデルに相当する。これは，分類ごとの消費者数の過剰見積りと総集団内の平均曝露濃度の過剰見積りになるかもしれない。しかしながら，多くの場合，単一食品の高摂取者が，同一分類内の他の食品の高摂取者ではないため，高摂取者の曝露率の過剰見積りにはならない。例えば，グレープジュースの高摂取者は，同時に多量に他の果実ジュースを消費することはない。

第二段階として，平均的消費者に対する総曝露量が，全食品群における平均食事曝露量を用いて推定された。体重を 60 kg と仮定し ng/kg･体重/日で表わされた結果を Table 5 にまとめた。これらのデータによれば，平均的成人消費者の食事からの曝露量は，2～3 ng/kg･体重/日で，約 15～20 ng/kg/週に相当する。この結果は，SCF の前回の評価(0.7～4.6 ng/kg･体重/日)と一致していた。

Table 5　平均的消費者の食事からの曝露量(体重 60 kg)

| | EFSA コード (a) | 検体数 | OTA 濃度 (b) | 平均曝露量 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | フランス | イタリア | スウェーデン |
| | | | μg/kg | ng/kg･体重/日 | | |
| 穀類製品 | 1 | 5,180 | 0.29 | 1.05 | 1.31 | 1.41 |
| 砂糖及び菓子類(c) | 2 | 547 | 0.24 | 0.15 | 0.08 | 0.11 |
| ホット飲料(c,d)) | 8 | 1,184 | 0.72(a) | 0.189 | 0.08 | 0.39 |
| ビール | 9A | 496 | 0.028 | 0.01 | 0.02 | 0.07 |
| ワイン | 9B | 1,470 | 0.36 | 0.64 | 0.55 | 0.23 |
| 食用臓器肉 | 10A | 1,860 | 0.2 | 0.01 | 0.015 | 0.02 |
| 果実ジュース(c) | 7A | 146 | 0.55 | 0.42 | 0.16 | 0.80 |
| 総計 | | | | 2.5 | 2.2 | 3.0 |

a) EFSA の曝露評価に関する意見書(EFSA,2005)

b) SCOOP 3.27.7(EC,2002)からの平均濃度

c) 果実ジュース，ホット飲料及び菓子類は，グレープジュース，コーヒー，チョコレート製品中の OTA 濃度算出適用モデルに相当する。これは，分類ごとの消費者数の過剰見積りと総集団内の平均曝露濃度の過剰見積りになるかもしれない。しかしながら，多くの場合，単一食品の高摂取者が，同一分類内の他の食品の高摂取者ではないため，高摂取者の曝露率の過剰見積りにはならない。例えば，グレープジュースの高摂取者は，同時に多量に他の果実ジュースを消費することはない。

d) 固体コーヒーを液体コーヒーに変換するのに，18 という係数を仮定した。

適用試算[上述の食品添加物による食事からの曝露に関係する EU 科学委員会の結論(EC,1998b)から導かれる]における第三段階は, 2 つの主に寄与する食品群の消費者のみの 97.5%タイルでの暴露データを用いて高摂取者の曝露を推計するモデル食事の適用で構成される(他の食品群からの平均的食事曝露が同時にあると仮定して)。

この手法によれば，3 ヵ国特有のシナリオが，穀類とワイン(イタリアの主要寄与因子)，ワインと果実ジュース(フランスの主要寄与因子)，穀類と果実ジュース(スウェーデンの主要寄与因子)を考慮して説明される。これらのシナリオを Table 6 に示した。

Table 6　主要な曝露寄与因子と認められた 2 つの食品群に関係する 97.5%タイル曝露，及び他の食品群の平均曝露との和により総曝露量を表わすと仮定した 3 つのシナリオに基づく高摂取者のモデル食事

| | EFSA コード (a) | 検体数 | OTA 濃度 (b) | シナリオ 1 フランス | シナリオ 2 イタリア | シナリオ 3 スウェーデン |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | μg/kg | ng/kg･体重/日 | | |
| 穀類製品 | 1 | 5,180 | 0.29 | 1.05 | 2.33 | 2.75 |
| 砂糖及び菓子類(c) | 2 | 547 | 0.24 | 0.15 | 0.08 | 0.11 |
| ホット飲料(c,d)) | 8 | 1,184 | 0.72(a) | 0.18 | 0.08 | 0.39 |
| ビール | 9A | 496 | 0.03 | 0.01 | 0.02 | 0.07 |
| ワイン | 9B | 1,470 | 0.36 | 3.92 | 3.18 | 0.23 |
| 食用臓器肉 | 10A | 1,860 | 0.20 | 0.01 | 0.01 | 0.02 |
| 果実ジュース(c) | 7A | 146 | 0.55 | 2.88 | 0.16 | 4.45 |
| 総計 | | | | 8.2 | 5.9 | 8.0 |

a) EFSA の曝露評価に関する意見書(EFSA,2005)

b) SCOOP 3.27.7(EC,2002)からの平均濃度

c) 果実ジュース，ホット飲料及び菓子類は，グレープジュース，コーヒー，チョコレート製品中の OTA 濃度算出適用モデルに相当する。これは，分類ごとの消費者数の過剰見積りと総集団内の平均曝露濃度の過剰見積りになるかもしれない。しかしながら，多くの場合，単一食品の高摂取者が，同一分類内の他の食品の高摂取者ではないため，高摂取者の曝露率の過剰見積りにはならない。例えば，グレープジュースの高摂取者は，同時に多量に他の果実ジュースを消費することはない。

d) 固体コーヒーを液体コーヒーに変換するのに，18 という係数を仮定した。

これらのデータから，高摂取者の食事曝露量は，6～8 ng/kg･体重/日で，40～60 ng/kg･体重/週に相当することを示している。

現在の EFSA 食事消費量データベースでは，子供の食事からの正確な曝露評価はできない。パネルは，子供が一般に，ワイン，ビール，コーヒーを消費しないという事実を考慮しても，比較的体重が小さいために，他の OTA で汚染した食品からの OTA の高い暴露をうけるかもしれないと指摘した。さらに，母乳からの曝露とともに，子供の食事嗜好性が全体の曝露評価において，しばしばなおざりにされる。子供は，例外的に追加の曝露率を与える特定の地域特産品(スウェーデンの黒ソーセージ等)の高摂取者である可能性がある。

結論として，より最近の正確なデータの使用(EU3 ヵ国からの個別食事消費データ及び 15,000 以上の分析結果)により，高消費者の曝露量は，40～60 ngOTA/kg･体重/週となり，前回の JECFA 評価(90 ng/kg･体重/週)で考察された曝露量より低くなる。現在の欧州成人集団の曝露量について示された推定値は，幅広い食品群が 3 種の計算に使われたため，なお低めになっていると考えられる。それでも，ある場合において，子供や異なる地域的食品，または異なる特産品を消費する群は，より高い暴露をうけるかもしれないことは強調されなければならない。

4．OTA の毒物動態学

経口摂取された後，OTA は，迅速に吸収され，体内循環に達し，血漿タンパク質と広範囲に結合する。実験動物において，吸収の程度は，ニワトリで 40%，ブタで 66%の間で変動する(Galter

ら,1981)。吸収された後, OTA は, 血清アルブミンや他の高分子と容易に結合する(Galter ら,1981 ; Hult & Fuchs,1986)。結合していない分画は，ヒトでは 0.02%と低く，99.98%がタンパク質と結合していることが示された(Hagelberg ら,1989)。ほとんどの動物種において，OTA の動力学的挙動は，2 コンパートメントオープンモデルとして説明されるが，最近の腎臓における蓄積データでは，これらのモデルが単純すぎて，データは，マルチコンパートメントモデルを用いて再解析すべきである。サルやヒトを含む多くの種において，主要排泄経路は腎臓排泄であり，げっ歯類では，胆汁排泄が主流と思われる。OTA グルクロン酸抱合体の胆汁排泄及び腸肝再循環は，各種動力学研究で認められた動力学パラメータの個体間及び種間変動を説明しているかもしれない。Wistar ラット及びブタにおける OTA の消失半減期は，それぞれ 5 日，6 日と報告されている(Dietrich ら,2005 のレビュー参照)。OTA は，肝臓で少量のみ加水分解され，4-OH-OTA の R-及び S-エピマーになる。動物種によっては，10-OH-OTA 生成も報告されている。最近のデータからは，OTA のペントース及びヘキソース結合体生成が示され，OTA 処置ラットの尿中にも検出されている(Gross-Steinmeyer ら,2002 ; Zepnik ら,2003)。肝臓代謝の他に，バクテリアの胃腸器官代謝では，開裂した生成物オクラトキシン α を生成し，胃腸器官の後方で吸収される。

腎細胞吸収に関与するメカニズム

以前の *in vivo* 試験からのデータでは，OTA が，腎臓に蓄積することが示された。その後，OTA に対する種間及び性間の相対感受性の顕著な差が, 腎細胞における輸送メカニズム及び細胞内吸収の違いによることが示された。培養細胞を用いた *in vitro* データでは，OTA が，有機アニオン移送タンパク質群に対する基質であることが示された。ヒトにおいて，この最も良く解明されているトランスポーターは，広い基質特異性を持つ SLC22A(以前の OAT1)である。ヒトタンパク質のげっ歯類における相当物は，slc22a(以前の OATS)グループの一員である(Russel ら,2002)。OTA 輸送にどの特異的トランスポーターが関与しているかは，議論の余地が残っている。いくつかの研究者は，輸送が p-アミノ馬尿酸輸送経路単独で起こる報告しており，別の研究者は，吸収が，受動拡散または非特異的結合やキャリヤ媒介工程により起こると推定している(Dietrich ら,2005)。

OTA 媒介毒性において認められる性及び種間差に, トランスポーターが関与するとの仮説を支持するものとして, 多数の有機アニオン移送体(トランスポーター)の発現レベルに大きな性間差, 年代間差及び種間差を実証した Buist と Klaassen の試験結果がある(Buist,2002 ; Buist & Klaassen,2003)。

上述のように，OTA は，細胞外へ化合物を排泄する ATP 依存性トランスポーター群のトランスポーターに対する基質でもある(Schrickx ら,2005)。これらトランスポーターは，肝細胞及び腎臓における OTA グルクロン酸抱合体排泄に機能していると推定される。OTA が各種流出トランスポーターに対する基質であるという事実は，(授乳期の)雌に認められる乳による一般的排泄をも説明しているように思われる(Jonker ら,2005 ; Skaug ら,2001)。

最後に，腎臓排泄及び腎臓蓄積とそれによる毒性は，腎臓機能を損傷する他の腎臓疾病により影響されるかもしれない。各種の研究で，OTA 血中濃度が，透析処理された慢性腎機能不全患者において高いということが示された(Fuchs & Peraica,2005 のレビュー参照)。

4.1. 霊長類における OTA の毒物動態

ヒトでない霊長類が，他の動物種よりもヒトに類似すると思われるため，OTA の毒物動態が, サバンナモンキー*Cercopithecus aethiops* で調査された(Stander ら,2001)。3 匹の雌ザルが OTA の 0.8，1.5，2 mg/kg･体重の投与量で静脈処置された。血液及び尿サンプルが 21 日間採取された。血漿及び尿抽出液が，蛍光 HPLC または ESI-LC/MS により分析された。得られた結果は，

血漿からの OTA クリアランスが 2 コンパートメントモデルに従うことを示していた。サルにおける OTA の消失半減期は，19～21 日と決定され，平均の全身クラランスが 0.22 ml/hour/kg・体重であった。中枢分画と末梢分画における平均の見かけの分布容積は，同じ値(59 ml/kg)であった。

4.2. ヒトにおける OTA の毒物動態

OTA の毒物動態プロファイルが，ボランティアのヒトに 395 ng の $^{3}H$ ラベル化 OTA(3.8 μCi)摂取後に試験された(Studer-Rohr ら,2000)。In vivo のデータを説明する 2 コンパートメントオープンモデルが認められた。この 2 コンパートメントモデルは，迅速な消失及び分布相($t_{1/2}$ 約 20 時間)とその後の緩やかな消失相(腎臓クリアランス約 0.11 ml/分)からなり，算出した血漿半減期は 35 日であった。

さらに，血漿中 OTA レベルの個体間変動が，8 人のボランティアで 2 ヵ月間調査された。血漿中 OTA 濃度は，0.2～0.9 ng/ml の範囲であった。数人の血漿中濃度は，この間ほとんど一定のままであったが，別の者は観察期間中かなり変動(3 日間で 0.4 ng/ml 増加し，5 日以内に 0.3 ng/ml に減少)した。著者らは，腎臓クリアランスを 0.093 ml/分～0.109 ml/分(約 0.13 L/日)と算出し，不定期の曝露(週一回または月一回の汚染食品の摂取)でさえ，血中に残留が起こることが示された。

血液血清中の主要な分析対象物質は親化合物で，ごく少量の OTA 代謝物または結合体が測定される(Studer-Rohr ら,2000)。対照的に，尿の分析では，尿中の放射能活性の約 50%のみが親化合物の OTA で，OTA 代謝物(特にオクラトキシンα)または OTA グルクロン酸抱合体の存在が示唆された。

結論として，これまで試験された全ての種(げっ歯類，ブタ，ウサギ，魚，鳥)において，OTA 動力学は，オープンの 2 コンパートメントモデルで特徴付けられる。哺乳動物では，毒物動態は，一般に緩やかな血漿クリアランスとして現れ，結果として長い半減期を持つ。限られたデータからは，最も長い消失半減期は，ヒト(一人による 35 日)及びヒト以外の霊長類(19～21 日)と予想されることを示している。これらの種による相違は，血清タンパク質結合の程度と腎臓クリアランスにおけるその影響，及び腸肝再循環の結合率とその程度における差に大きく影響されるように思われる。

4.3. ヒトにおける体内用量及び曝露バイオマーカー

4.3.1. 血液の分析

OTA の長い血清中半減期と腎臓排泄が認められたため，曝露マーカーとして，血清/血漿または尿中の分析についての色々な研究がある。健常者の血液中 OTA 存在量についてのこれまでの知見をまとめたものは，JECFA 報告書にある(FAO/WHO,2001)。陽性サンプル存在率の大きな変動は，曝露率の差だけでなく，分析感度の差からも生じる。全ての報告データ(3,717 検体)を比較して，血中濃度は 0.1～10 ng/ml の範囲に認められた(例外的に 160 ng/ml の最高濃度)。最近の調査で，これら以前の知見が確認されている(Table 7)。

例えば，スカンジナビアにおいて，OTA の血中濃度が，406 人の提供血液(ノルウェーのオスロ 206 検体，スウェーデンゴットランド島のヴィスビー200 検体)で，HPLC を用いて測定された(Thuvander ら,2001b)。血液採取と合わせて，被験者に，個人の OTA 曝露に関係する食事情報を得る目的で，食品アンケートに記入するよう依頼した。オスロの血漿中 OTA 平均濃度は 0.18 ng/ml で，ヴィスビーでは少し高かった(0.21 ng/ml, p=0.046)。穀類製品，ワイン，ビール，豚肉など数種食品の消費量は，OTA の高い血漿レベルと少し相関があった。

消費傾向と血中濃度との間の最も強い相関は，ビールまたは中間焼きのパンを消費している女性に認められた。

イタリアでは，OTA の血清中レベルが，フローレンス地方に住む 138 人の健常者で測定された(Palli ら,1999)。OTA 濃度は 0.12～2.84 ng/ml であった。平均濃度は，有意に女性より男性が高く(0.64 vs 0.50 ng/ml)，強い相関が，血液サンプルが採取された季節に認められ，夏のほうが秋より高い値であった。

クロアチアのオジェック市，リエカ市，スプリット市，バラジン市，ザグレブ市において，ヒト血液サンプルが，1997 年の 6 月，9 月，10 月及び 1998 年 3 月に提供者から任意に採取された(Peraica ら,2001)。全てのサンプル中の OTA が，蛍光 HPLC で測定された。検出限界(血漿で 0.2 ng/ml) 以上の OTA を含むサンプルが，全採取期間で全てのクロアチアの市の集団中に認められた。検出限界以上の OTA を含むサンプルの最も高い頻度(59%)及び最高平均濃度(0.39 ng/ml)は，6 月に認められた。検出頻度と平均濃度ともに，12 月に採取した全サンプルが最低であった(36%，0.19 ng/ml)。オジェック市が，OTA 陽性サンプルの最高検出頻度(81%)で，最高平均濃度(0.56 ng/ml)であった。

モロッコにおいて，309 人の健常者ボランティア(男性 213 人，女性 96 人)の血液サンプルが分析された(Filali ら,2002)。ヒト血漿の 60%が OTA 陽性(男性 61.5%，女性 56%)で，平均濃度は 0.29 ng/ml(男性 0.31 ng/ml，女性 0.26 ng･ml)であった。最高濃度は 6.59 ng/ml であった。著者らは，モロッコ人は OTA に曝露されているが，血漿中濃度は，以前報告のあった北アフリカの国よりは低いと結論した。

レバノンにおいて，OTA の集団曝露が調査された(Assaf ら,2004)。健常者の血漿サンプルがレバノン各地域から採集された。OTA は，試験した血漿サンプルの 33%で検出され，濃度は 0.1～0.87 ng/ml であった。血漿中濃度に性及び年代による差は認められなかった。南レバノン(50%)及びベカー渓谷(47%)からの OTA 陽性血漿の検出頻度は，ベイルート/マウントレバノン地域(19%)の血漿より有意に高かった。

Table 7　健常者血液中の OTA 存在量に関する最近の研究

| 国名 | 採取期間 | 陽性検体数／陽性率(%) | 検出限界 (ng/ml) | 平均濃度 (ng/ml) | 引用 |
|---|---|---|---|---|---|
| イタリア | 1995～1996 | 134/138 (97) | 0.1 | 0.56 | Palli ら,1999 |
| クロアチア | 1997 | 148/249 (59) | 0.2 | 0.39 | Peraica ら,1999 |
| クロアチア | 1997～1998 | 468/983 (48) | 0.2 | 0.30 | Peraica ら,2001 |
| ノルウェー，スウェーデン | 1997～1998 | 393/393 (100) | 0.01 | 0.18～0.21 | Thuvander ら,2001b |
| モロッコ | 2000 | 185/309 (60) | 0.1 | 0.29 | Filali ら,2002 |
| レバノン | 2001～2002 | 82/250 (33) | 0.1 | 0.17 | Assaf ら,2004 |

これらのデータとこれまでの知見を比較した場合，近年，ヒト集団における OTA の血液血清中濃度は減少傾向がみられる(FAO/WHO,2001)。さらに，極端に高いレベルはもう報告されていない。これらの進展は，カビ毒の悪性健康影響に対する注意が増加し，全 EU 加盟国内で適用される共通規制など，各国で採用されている予防手段(食用作物中の最大許容基準の設定)にその多くが起因していると考えられる。

結論として，JECFA(FAO/WHO,2001)及びいくつかの最近の分析データで示された多数のヒト血液の分析結果を考慮すると，近年血清中濃度に減少傾向が認められる。

4.3.2. 尿中の分析

ヒト血液中の OTA 測定値は，食事からの OTA 曝露の指標として用いられてきた(Breitholz ら,1991；Zimmerli & Dick,1995；Ruprich & Ostry,1993；Maaroufi ら,1995)。しかしながら，その評価は，常に，動物実験による OTA の生体利用能及びクリアランス率に関する仮定と外挿に基づいてきた(Breitholz ら,1991；Schlatter ら,1996)。ヒト血中の OTA 分析は，OTA の長い半減期により制約を受け，頻繁な食事曝露によって一定の濃度になる(Table 7)。このことは，最近の 50 検体のトータルダイエットスタディにより確認され，混合した 2 連の食事試料，血漿及び尿試料が 30 日間分析された。分析法はアフィニティ - カラムを用い，感度は，混合食事で 0.001 ng/g，血漿 0.1 ng/ml，尿 0.01 ng/ml であった(Gilbert ら,2001)。これらの高感度分析を用いて，OTA 消費量と尿中 OTA 濃度の間に有意な相関が認められた(Gilbert ら,2001)。そこで，後者の手法が，OTA 曝露を推定するための適切なバイオマーカーと考えられる。

ハンガリーにおいて，3 州の 5 居住区に住む 88 人の健常者からの尿サンプル中の OTA 含量が,イムノアフィニティ - カラム精製 HPLC 法で測定された(Fazekas ら,2005)。OTA は 61％で検出され，平均濃度が 0.013 ng/ml(範囲：0.006～0.065 ng/ml)であった。ヘベス州から採取したサンプル中の OTA 濃度が，Hajsu-Bihar 州，Somogy 州のものより有意に高かかった。

4.3.3. 母乳の分析

ヒト(胃が一つの動物とともに)において，OTA は母乳中に分泌される。最近の科学的証拠では，ATP 依存性の流出トランスポーター系統群の一員で，各種生体異物の乳への排泄に関与すると知られている BCRP(乳がん同族タンパク質)により，この排泄が後押しされることが示唆されている(Jonker ら,2005；Schrickx ら,2005)。イタリアの過去のデータでは，母乳中での OTA の高い移行率がすでに示され，濃度は乳中 1.2～6.6 ng/L であった(Micco ら,1991)。さらにその後，ロンバルディの 7 つの病因で 231 人の授乳中女性について二番目の調査が実施された(Turconi ら,2004)。出産後 3 日目または 4 日目の母乳中の OTA が測定された。OTA は，198 検体(85.7%)から平均値 6.01 ng/L で検出された。

80 人のノルウェー女性から採取された母乳のデータでは，21%が OTA を 10～182 ng/L の範囲で含有していた(Skaug ら,2001)。母乳の汚染は，喫煙，年齢，出産歴，及び体重以外の人体測定データと相関していなかった。

そこで，ヒト母乳サンプルの分析は，曝露マーカーとしての機能を満たすかもしれない。同時に，ヒト母乳中の OTA 濃度は，リスク全体のキャラクタリゼーションを考慮するのに必要な新生乳児の曝露の指標になる。

4.3.4. ヒトにおける OTA 毒性バイオマーカー

実験による科学的証拠(in vitro)は，OTA が，ヒトリンパ細胞に小核を誘発することが示されているが，有意な影響を起こすのに要する濃度は，*in vivo* のヒト血液サンプル中で測定可能なレベルよりほぼ 1,000 倍高い(Donmes-Altuntas ら,2003)。同様のことが，*in vitro* の OTA 影響の代表的マーカー(非特異的ではあるが)として知られるコメットアッセイによる DNA 損傷の転位分析にも適用される。

OTA 曝露に関係する近位尿細管損傷のマーカーとしての尿サンプルの分析も，非特異的とみなされる。タンパク尿や尿細管酵素分泌が，OTA による管理された実験で報告されているが，これらのパラメータは，一般に使用される非ステロイド抗炎症薬などの各種の他の腎毒性化合物により，同等の変化が誘発されるため，疫学調査に使用することはできない

(Dietrich,2005)。

対照的に，バルカン腎症が流行している地域の患者の遺伝子分析から，染色体異常(3q25位)(Toncheva & Dimitov,1996)，及び染色体 3 の他の病巣(Toncheva ら,2002)などの典型的な細胞遺伝的変化を示した。一方，これらの知見と OTA との間の相関は，未だ確認されていない。

## 5．OTA の毒性

OTA の毒性は, JECFA(FAO/WHO,2001)により広範囲にレビューされ, 詳細が入手可能である。そこで，最も関連性のある最近の知見を以下に要約する。

### 5.1．腎毒性

腎臓は，OTA の影響に対する主要な標的器官とみなされ，OTA は，試験された全ての哺乳動物種で腎毒性を誘発する。マウス，ラット，イヌ，ブタの短期毒性試験から，用量依存性及び時間依存性の進行性腎症の発生が示された。OTA による腎毒性作用への感受性には，有意な性間差及び種間差が認められている。

#### 5.1.1．ラットにおける試験

ラットにおいて，OTA の腎機能及び形態に及ぼす影響は，相対腎臓重量の増加，尿容量の増加，血中尿窒素の増加，尿中グルコースの増加，タンパク尿の増加，及び有機物質の尿輸送の損傷により示される。腎臓損傷は，組織学的に，巨大核(巨大な倍数体核及び突出核を持つ大きな腎臓上皮細胞)，尿細管細胞の壊死，尿細管基底膜の肥厚化により特徴づけられる。標的部位は特異的で，髄質外層の外帯にある近位尿細管 S3 の直状部である。雄ラットは，雌より感受性が高いことが認められた(Munno ら,1974；Berndt & Hayes,1979)。Munro らの研究(1974)では，1 群 15 匹の雌雄 Wistar ラットに，OTA を 0，15，75，370 μg/kg･体重/日に相当する濃度で含む半精製した食餌を 90 日間投与した。90 日後，各群 8 匹が屠殺され，残りのラットにはさらに 90 日間対照食餌が投与された。全ての群に，近位曲尿細管細胞中に巨大核及び好酸球増加などの用量に依存した変化が，処置 90 日後の腎臓に認められた。高用量群では, 対照食餌を与えた追加の 90 日間でも傷害が残存していた。低用量群においては，変化は穏やかで可逆的であった。これらの結果から，Wistar ラット(敏感な)に対する LOAEL 値 15 μg/kg･体重/日が求められた。

ラットにおける OTA に関し最も包括的な研究が，米国国家毒性プログラム(NTP)で行われた(US-NTP,1989)。これらの研究において，1 群 80 匹の雌雄 Fischer F344 ラットに，トウモロコシ油で，OTA の 0，21，70，210 μg/kg･体重/日を週 5 回 103 週間強制投与した。この研究で腎臓損傷の特異的部位と性による感受性の差が確認された。腎臓傷害は，巨大核及び細胞肥大の顕著な発生による S3 尿細管の正常な直状の収縮及び組織崩壊からなっていた。この研究から求められた全体の NOAEL は，週 5 回に対し 21 μg/kg･体重/日で，15 μg/kg･体重/日に相当するものであった'US-NTP,1989；FAO/WHO,2001)。

Dortant ら(2001)は，尿細管の巨大核及び空胞形成/壊死に関して，老齢の雌ラット(27～30 月齢)が，若齢の成人ラット(12 週齢)より OTA に対する感受性が高いと報告した。

Petrik ら(2003)は，Wistar ラットに 10，30，60 日間，OTA を 120 mg/kg･体重/日で投与したとき，近位及び遠位の腎臓上皮細胞の両方に，酸化的ストレス及び用量/時間依存性の壊死を発生することを示した。腎臓中の OTA 濃度は，曝露時間に比例し，10 日後，30 日後，60 日後でそれぞれ腎臓中 547，753，930 ng/g であった。同様に，Domijan ら(2004)は，ラットに

投与した OTA(0.25，0.50，1.00 mg/kg 体重で週 3 回 4 週間腹腔内投与)が，腎臓において，時間及び用量に依存した細胞壊死の増加を起こすことを報告した。最近の研究では，1 群 3 匹の雄 F344 ラットに，OTA を 0，0.25，0.5，1，2 mg/kg･体重/日で 2 週間強制投与した。細胞壊死などの一般的な病理変化が，全投与群で腎臓に認められ，高用量群では明らかな重度の増加がみられた。増殖細胞核抗原(PCNA)の用量に依存した発現増加が，腎臓において認められたが，処置動物の肝臓には認められなかった。OTA により誘発される尿組成における最も支配的な変化は，トリメチルアミン-N-オキサイドの大きな排泄増加であった($^1$H-NMR 及び主成分分析による)。このパターンは，他の近位尿細管毒物により認められる一般的変化にはみられない別種のものと言われている(Mally ら,2005b)。

ラットにおける試験では，OTA で誘発される肝臓及び腎臓毒性のパラメータ(Aydin ら,2003)，並びに肝臓及び腎臓のグルタチオンパーオキシダーゼ，スーパーオキシドジムスターゼ，マロンジアルデヒドなどの OTA で誘発される酸化ストレス(Meki & Hussein,2001；Abdel-Wahhab ら,2005)に関して，メラトニン(10～20 mg/kg･体重/日)による処置前または処置後の処理で予防効果が示された。加えて，アスパルテーム(L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル；25 mg/kg･体重/日)が，OTA(289 μg/kg･体重/日)により誘発されるほとんどの腎毒性作用に対し予防効果を与えることが示された(Baudrimont ら,2001)。Bertelli ら(2005)は，赤ワイン中のフラボノイドが，ラットにおける OTA の腎毒性に対し，腎臓リポハイドロパーオキサイド，還元型及び酸化型グルタチオン，及びスーパーオキシドジスムターゼ活性で測定したとき，酸化的損傷を抑制することにより予防効果を及ぼすことを報告した。

5.1.2. ブタにおける試験

ブタは，OTA の腎毒性に対し最も感受性の高い動物種と考えられている。一連の試験において，1 群 3～6 頭の雌ブタに，OTA を 0，0.0，1，5 mg/kg(0，8，40，200 mg/kg･体重/日相当)含む飼料を 5 日間，5 または 12～16 週間，あるいは 2 年間投与された。3 ヵ月試験では，腎臓において，フォスホエノールピルベート カルボキシキナーゼ活性及びγ-グルタミル トランスペプチダーゼ活性の用量に依存した減少が，p-アミノ馬尿酸の最大の尿細管排泄及びイヌリンのクリアランスの減少，並びにグルコース排泄の増加で示されるような腎機能の用量に依存する低下に伴って認められた。ミトコンドリアではなくサイトゾルでのみ，フォスホエノールピルベート カルボキシラーゼ活性が減少した。腎臓損傷ではない進行性腎症が，OTA を 1 mg/kg(40 μg/kg･体重/日)含む飼料を 2 年間投与された雌ブタで認められ，腎症は，0.2 mg/kg(8 μg/kg･体重/日)を 2 年間投与後には認められなかった(Krogh & Elling,1977；Elling,1979a,b,1983；Elling ら,1985；Meister & Krogh,1986；Krogh ら,1988；FAO/WHO,2001)。ブタにおけるこれらの研究から，腎臓に対する影響(酵素及び機能への影響)の最小作用量(LOEL)は，JECFA によって，90 日間飼育試験における 8 μg/kg･体重/日に設定された(FAO/WHO,2001)。

その後の試験で，1 群 3 頭の雌雄ブタに，OTA 及びペニシリン酸(PA)を産生する *Aspergillus ochraceus* の菌株で汚染し，OTA を 90，130，180 μg/kg 含む食餌で曝露させた。3 ヵ月後に各群 2 頭のブタを検査した。各種の血液学的パラメータ及び生化学パラメータとともに，剖検による傷害が全投与群で認められた。その後の 2 ヵ月間，食餌中の OTA レベルを 130, 305, 790 μg/kg に上げた。暴露期間終了時の組織学的試験(1 群 2 頭)では，主に疾患の初期に多い近位尿細管の上皮細胞に影響する退化的変化が認められ，疾病の後期には，間質における増殖性の変化が支配的に認められた(Stoev ら,2001)。その後，Stoev ら(2002)は，雌雄 3 頭のブタに OTA の 800 mg/kg を 1 年間食餌投与したとき，穏やかな腎症の発生しか報告しなかった。

組織学的試験の結果，二種の変化が認められた。それは，OTA 暴露 6 ヵ月後のブタにみられたいくつかの近位尿細管の上皮細胞に影響した退化的変化，及び 1 年後に支配的であった間質の増殖性変化であった。

5.1.3．オクラトキシン B の腎毒性

一般に OTB は，OTA より毒性が低いと思われるが，利用できるデータはほんの少ししかない(Bondy & Armstrong,1998；Harris & Mantle,2001)。例えば，雄 F344 ラットに，OTB を単回投与(10 mg/kg･体重)または反復投与(2 mg/kg･体重で週 5 日，2 週間)した試験がある。ラットは，投与終了 72 時間後に安楽死させた。組織病理的調査では，OTB を単回高用量処置したラットの近位尿細管細胞中の有糸分裂形態にわずかな増加がみられたが，反復投与後に，臨床化学的変化，腎機能変化，組織病理的変化のいずれも処置に関係する変化はなかった。尿及び便中の OTB 及び代謝物の排泄が，蛍光検出 HPLC 及び LC-MS/MS の両方を用いて分析された。ペプチド結合の開裂により生成するオクラトキシンαが，主な尿中に排泄される代謝物で，加えて少量の 4-ハイドロキシ-OTB が認められた。トータルで，投与量の 19%が，単回投与 72 時間以内に尿及び便中に OTB 及びオクラトキシンαとして検出された。OTA とは対照的に，単回投与及び反復投与後に，OTB の組織特異的な残留は明確ではなかった(Mally ら,2005a)。

これらの研究では，OTA と OTB は，*in vitro* で細胞毒性を誘発する同様の作用能を有しているが，げっ歯類に腎毒性を誘発する作用においては大きく異なる。OTB は，OTA より広範に代謝されやすく，迅速に消失しやすい。腎臓での OTB の特異的残留がないこと，及び毒物動態の違いは，結果として，*in vivo* の毒性が低いことの説明になっている(Mally ら,2005a)。

結論として，この OTA の腎毒性の評価に特化した研究の要約から，近位尿細管細胞の巨大核及び進行性の細胞壊死は，OTA で誘発される腎毒性の代表的マーカーであることを示している。示されたデータでは，ブタが一般的に最も感受性の強い動物種とみなされることも示している。ブタにおいて，OTA の 3 ヵ月暴露試験によって，8 μg/kg･体重/日の LOEL が求められた。このレベルにおいて，腎臓特異的酵素及び腎臓の排泄機能における一時的ではあるが測定可能な変化が認められた。OTB についての数少ないデータによれば，OTB は *in vivo* での毒性は低く，腎臓での蓄積作用は低い。

5.2．神経毒性

OTA は，JECFA(FAO/WHO,2001)による要約の通り，0.12～0.29 mg/kg･体重/日で 1～6 週間経口投与されたラットの *in vitro* 及び *in vivo* で神経毒性を示した。そのとき以降報告された新たなデータを以下に要約した。

5.2.1．*in vitro* 試験

ラット脳細胞において，10～20 nM の OTA は，脳炎症系(ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの mRNA，ヘム オキシゲナーゼ-1，誘導性一酸化窒素シンターゼ)に関与する遺伝子発現を増加させ，星状膠細胞中の中間径フィラメント構成成分であるグリア線維酸性タンパク質の発現を減少させることが示された(Zurich ら,2005)。ラット胎児中脳細胞において，0.5 及び 1 μg/ml の OTA は，生存細胞数の減少，転写因子活性化タンパク質-1(AP-1)及び核内転写因子κB(NF-κB)活性の誘導，並びに高濃度で神経突起伸張の阻害を引き起こした(Hong ら,2002)。

5.2.2. *in vivo* 試験

最近の研究では，マウス(Sava ら,2006)，ラット(Wangikar ら,2004b ; Dortant ら,2001)及びウサギ(Wangikar ら,2005)でも神経毒性が示された。マウスにおいて，3 mg/kg･体重または 6 mg/kg･体重の OTA 単回腹腔内投与で，線条体ドーパミンが，用量に依存して減少した(Sava ら,2006)。さらに，これらのマウスの異なる脳領域(小脳，皮質，海馬，中脳，尾状核/被殻，脳橋/髄質)に，酸化ストレス，酸化的 DNA 損傷，酸化的 DNA 修復の一時的阻害が認められた。経口の催奇形性試験において，妊娠期間中に母親を OTA の 500 μg/kg･体重/日以上(ラット)，50 μg/kg･体重/日(ウサギ)で処置したとき，脳傷害が，ラット(Wangikar ら,2004b)及びウサギ(Wangikar ら,2005)の胎児に認められた。別のラットの試験では，脳内白質(小脳髄質，脳幹の腹部)の空胞形成が，OTA の 70 μg/kg･体重/日以上を 280 日間強制投与(最高 1,680 μg/kg･体重/日)した雌 SPF Wag ラットで有意に増加した(Dortant ら,2001)。OTA289 mg/kg･体重/日を 4 週間飲水投与した Delibas ら(2003)の試験において，海馬の N-メチル-D-アスパルテート(NMDA)レセプターサブユニット 2A 及び 2B 濃度の減少が報告された。

結論として，OTA 暴露に関係する神経毒性は，ラット及びウサギの 0.05～0.07 mg/kg･体重/日の経口投与, 並びにマウスにおける 3 mg/kg･体重/日の投与試験で報告された。そこで，OTA の最小の神経毒性用量は，前述のブタの 90 日間試験で最小の腎臓における変化を起こす用量より約 6 倍高いものである。

5.3. 免疫毒性

OTA の免疫毒性は，2001 年に JECFA でレビューされた(FAO/WHO,2001)。JECFA 評価後に報告された *in vitro* と *in vivo* のデータを以下にまとめる。

5.3.1. *in vitro* 試験

ラットリンパ細胞と 0，0.5，2，20 μM(0，0.2，0.8，8 mg/L)の OTA を用いた Alvarez-Erviti ら(2005)による *in vitro* 試験において, ナチュラルキラー細胞の細胞毒性への活性が用量に依存して減少し，細胞毒性 T リンパ球活性が，最小濃度でのみ有意に減少した。マクロファージの溶菌活性が，ごくわずか変動し，コンカナバリン A 及びリポポリサッカライドに対するリンパ球の増殖反応には影響を及ぼさなかった。非常に高濃度での Keblys ら(2004)による試験において，OTA は，子豚由来の精製リンパ球におけるマイトジェン(Con A)誘発のリンパ球増殖を阻害した(IC50 1.3 μmol/L=0.52 mg/L で，これは，ヒトで認められる最大の血漿レベルより数オーダー高いものであった)。

5.3.2. *in vivo* 試験

OECD 試験ガイドライン 407 に従って実施された経口毒性試験において，雄 Wistar ラットに OTA を 0，50，150，450 μg/kg･体重/日で 28 日間強制投与した(Alvarez ら,2004)。処置後にいくつかの免疫機能分析が行われた。ナチュラルキラー細胞の活性が，全投与群で津用句影響を受けた。ヒツジ赤血球細胞(SRBC)と脾細胞との反応が, 用量依存的に減少したが，影響に統計的有意性はなかった。細胞毒性 T リンパ球活性は，50 μg/kg･体重/日投与群でのみ低下し, マクロファージの溶菌能が, 50 及び 450 μg/kg。体重/日投与群で有意に減少した。胸腺及び脾臓は，対照と有意差はなかった。

別の 28 日間経口投与試験で，若齢(12 週齢)と老齢(27～30 週齢)の雌 SPF Wag ラットに，OTA の 0，70，340，1,680 μg/kg･体重/日を強制投与した(Dortant ら,2001)。致死が老齢の最高用量投与群で起こった。IgG レベルの減少が，両年齢群の 340 μg/kg･体重/日以上の投与群

で認められた。さらに，OTA は，脾臓 T-細胞分画において用量の関係した減少を誘発し，若齢の最高用量群でのみ統計的有意であった。

ブタにおいて免疫毒性作用が示された研究もある。Harvey ら(1992)による試験で，0，2.5 mg/kg の OTA(飼料消費量と体重から計算すると，約 100 μg/kg･体重/日)が，成長期のブタに 35 日間食餌投与された。OTA 処置ブタにおいて，細胞分裂促進因子フィトヘマグルチニン(PHA)注射後に，皮膚の好塩基性過敏症が誘発されるとともに，遅延型過敏症反応が減少し，マクロファージ活性及び貪食された赤血球数が減少し，リンパ球と PHA との刺激指数(リンパ球芽球化)が減少し，コンカナバリン刺激後のインターロイキン-2 生成が減少した。

その後の Stoev ら(2000)の研究において，成長期のブタに，OTA の 0，1，3 mg/kg(0，6，200 μg/kg･体重/日相当)を食餌投与した。最高用量投与群でいくつかの免疫毒性影響が認められたが，同時に起きた自然発生の最高用量群の全動物及び低用量群のいくつかで死に至ったサルモネラ症により，結果の解析が困難であった。

結論として，免疫毒性の症状は，OTA を 0.05～0.1 mg/kg･体重/日で 28～35 日間経口投与後のラット及びブタにおける研究でのみ認められた。OTA による最小の免疫毒性用量は，ブタの 90 日間試験において腎臓に変化をもたらす用量よりも，少なくとも 6 倍高いものであった。

5.4. 生殖毒性

OTA の生殖毒性に関して利用できる適当な試験はないが，発生毒性を扱ったいくつかの試験が，これまでの評価(FAO/WHO,1991,1996,2001；EC,1998a)で要約され，OTA が胎盤を通過し，ラット及びマウスに胎児毒性及び催奇形性を示すことが報告されている(Wangikar ら,2004a,b)。この研究において，妊娠 Wistar ラット(1 群 10 匹)に，OTA が 0，0.125，0.50，0.75 mg/kg･体重/日の用量で，妊娠 6～15 日に強制投与された。OTA は，胎児に骨格及び内臓の各種異常において用量に依存する増加を誘発し，2 つの高用量投与群では統計的有意性があった。主な異常は，頭蓋，肋骨，胸骨，脊髄骨における骨格不良(主に機能不全または不完全な骨化)，外脳症，頭蓋の不完全な閉鎖，小顎症，小肢症，脊椎側弯症，小さな後半身，水頭症，小眼球症，拡張した腎盂，水腎症，潜伏睾丸などの軟組織不良などであった。さらに，組織学的検査で，肝臓，腎臓，脳，眼における傷害発生頻度の増加，及び胆管増殖，新規の胆管形成，頭蓋骨の不完全な骨化，小脳発育不全，網膜障害が認められた。

OTA の催奇形性試験が，ニュージーランド白ウサギ(1 群 5 匹)に，OTA の 0，0.025，0.05，0.10 mg/kg･体重/日を，妊娠 6～18 日に胃挿管経口投与にすることにより実施された(Wangitar ら,2005)。最高用量群において，胎児重量，生胎児数の有意な減少，及び奇形胎児(骨格及び内臓の異常，例えば，球節の突き出し，尾の発育不全または尾の非形成，曲がった肋骨，水頭症，小眼球症，腎臓の非形成)の発生頻度の有意な増加が認められた。

結論として，JECFA(FAO/WHO,1991,1996,2001)，SCF(EC,1998a)の以前の評価，及び最近の報告データによれば，OTA は，マウス，ラット及びウサギにおいて，妊娠期に OTA を 0.1～1 mg/kg･体重/日の範囲で経口投与した場合催奇形性を示す。OTA による最小の催奇形性用量は，ブタの 90 日間試験において腎臓に最小の変化をもたらす用量より約 12 倍高い高いものであった。

5.5. 発がん性

5.5.1. げっ歯類における実験

SCF(EC,1998a)及び JECFA(FAO/WHO,2001)による以前のレビューで述べられたように，

OTA は，ラット及びマウスに腎臓腫瘍を発生させ，それは顕著な種特異性及び性特異性がある(US-NTP,1989)。雄は雌よりも感受性が高く，ラットはマウスよりかなり感受性が高い(Table 8 参照)。NTP の研究で認められた雄ラットにおける腎臓腫瘍発生頻度の用量依存性を，Table 9 に示した。

Table 8　雌雄ラットにおける OTA による巨大核及び発がん性に対する LOELs 及び NOELs(US-NTP,1989)

| 試験種 | 影響 | 試験期間 | LOEL (μg/kg･体重/日) | NOEL (μg/kg･体重/日) |
|---|---|---|---|---|
| マウス(雄) | 腎臓腫瘍 | 2 年間 | 4,400 | 130 |
| ラット(雄) | 近位尿細管細胞の巨大核 | 90 日間 | 15 | 設定せず |
| | 腎臓腫瘍 | 2 年間 | 70 [(a)] | 21 [(a)] |

a) マウスは食餌投与で，ラットは強制投与で週 5 回 2 年間

Table 9　NTP 試験において OTA 暴露した雄ラットにおける腎臓腫瘍及び巨大核(US-NTP,1989)

| OTA 投与量 (μg/kg･体重/日)[(a)] | 腺腫 | がん | 腺腫及びがん | 巨大核 |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 1/50 | 0/50 | 1/50 | 0/50 |
| 21 | 1/50 | 0/50 | 1/50 | 1/50 |
| 70 | 6/51 | 16/50 | 20/51 | 51/51 |
| 210 | 10/50 | 30/50 | 36/50 | 50/50 |

a) 強制投与で週 5 回 2 年間

ラットに強制投与した NTP の試験以降，OTA の発がん性に関する少しのデータが，OTA の食餌投与によるオクラトキシン A リスク評価プロジェクト(注)の枠組みで報告された(Mantle ら,2005)。これらの著者は，試験におけるがんの総発生頻度を NTP のデータと統計的に比較し，OTA が，経口投与によるよりも食餌投与したとき，有意に低い作用を示すと推定している。しかしながら，Mantle ら(2005)の報告では，ただ一つの投与レベル(約 300 μg/kg･体重/日)だけが用いられ，詳細が記されていない。従って，この研究の詳細な情報がないことを考慮し，定量的リスク評価のための基礎資料として適当とみなされない。

家畜動物について，腎毒性，腎症及び免疫抑制がいくつかの種で報告されているが，OTA の発がん性に関する実験データは存在しない。疫学データがないことは，家畜動物の短い生涯を反映していると思われる。

注) Ochratoxin A-risk assessment. Project No.: QLK1-2001-01614.
http://www.uni-wuerzburg.de/toxikologie/EU-OTA/OchratoxinA.html.

5.5.2. ヒト疫学データ

いくつかの報告で，オクラトキシン A が，バルカン風土病腎症及び関連する泌尿器系腫瘍(UTT)などの，バルカン地方特有の疾病の発病に関与している可能性が以前より示唆されてきた。利用できるデータに基づき，国際がん研究機関(1ARC,1993)は，動物実験において発がん性の十分な科学的証拠はあるが，ヒトでは不十分な証拠であるとして，OTA をヒト発がんの可能性のある物質(グループ 2B)に分類した。その後の JECFA のレビュー

(FAO/WHO,2001)においても，利用できるデータからは，ヒトの発がん作用を算出できる根拠を提供しているものはないと結論された。この結論は，OTA が発がんを引き起こすメカニズムが解明されていないことを考慮に入れたものであるが，遺伝毒性と非遺伝毒性の両方の作用モードが提案されている(5.6 及び 5.7 参照)。バルカン風土病腎症(BEN)及び関連する泌尿器系腫瘍(UTT)に関する疫学データは，結論が出ておらず，そのため，他の腎毒性物質が BEN の病因に関与しているということも排除できないとも述べられている。2001 年以降，利用できるようになった追加の疫学データはない。

5.5.3．遺伝毒性

OTA の遺伝毒性は，数回レビューされた(IARC,1993 ; EC,1998a ; FAO/WHO,2001)。非常に多数の研究がこれまで行われているが，OTA の遺伝毒性，特にその作用モードについては，なお議論されている問題である。

5.5.3.1．*in vitro* 試験

この前の SCF 意見書(EC,1998a)の時点では，追加の証拠が利用でき，遺伝子及び染色体レベルの簡易試験，すなわち，*Salmonella typhimurium* や *Escherichia coli* WP2 における遺伝子変異試験，マウスリンパ細胞試験，及びチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞における染色体異常試験において，OTA は陰性であった。論議の的となる結果が，不定期 DNA 合成(UDS)及び姉妹染色分体交換(SCEs)の試験で得られた。OTA は，*Saccharomyces cerevesiae* D3 における有糸分裂交差の誘導に対しても陰性であった。

遺伝子変異の誘発は, OTA 暴露されたラット一次肝細胞由来の調製培地の存在する培養でのみ，*S.typhimurium* TA1535, TA1538, TA100 菌株で報告された。同様に肝細胞媒介による SCEs 誘発が，ヒト末梢リンパ細胞で報告された。遺伝子変異の誘発(多くは，多数の遺伝子欠失)が，変異試験のツールとしてのシャトルベクターを持つ各種ヒト P450 酵素を発現するハツカネズミの NIH/3T3 細胞系で認められた。変異スペクトルは，DNA 一本鎖切断及び酸化的 DNA 損傷の誘発と同じであると考えられた。モノオキシゲナーゼ活性がないのに高レベルのプロスタグランジン H 合成酵素(PGHS)を発現するヒツジ精嚢(OSV)細胞における小核形成誘発も報告された。OTA で誘発される小核は，染色体異常誘発(支配的)及び異数体生成作用モードの組合せにより起こっていた。OTA は，CHO 細胞やマウス及びラットの肝細胞，腎細胞，脾臓細胞において，DNA 一本鎖切断を誘発した(詳細 FAO/WHO,2001 参照)。

SCF 意見書以後報告された試験では，OTA は，マウス腎臓による代謝活性化された *S.typhimurium* TA1535, TA1538, TA100 において，遺伝子変異を誘発したが，補助因子としてアラキドン酸または NADPH を添加した肝臓ミクロソームでは誘発しなかった。これらの知見から，OTA が，腎臓中のプロスタグランジン H 合成酵素(PGHS)及び CYP450 アイソフォームの両方により生体変換を受けるという結論が導かれた(Obrecht-Pflumio ら,1999)。

Zepnik ら(2001)は，ラット肝臓ミクロソームと代謝活性のための他の酵素を用いて，*S.typhimurium* TA98, TA100 菌株で変異原性作用を認めることができなかった。遺伝子変異は，Föllmann & Lucas(2003)により，*S.typhimurium* TA98, TA1535, TA1538, TA100, TA102 を用いた試験及びチャイニーズハムスターV79 繊維芽細胞を用いた HPRT 試験において，ラット肝臓 S9 酵素ミックスの有無においても検出されなかった。OTA は，HepG2 由来酵素ホモジネート(S9 ミックス)添加後，*S.typhimurium* TA98, TA100 で遺伝子変異を誘発しなかった(Knasmüller ら,2004)。構造的な染色体異常及び分裂指数の減少に関係する SCEs が，

ウシ培養リンパ細胞による試験で報告された(Lioi ら,2004)。細胞壊死増加により仲介される細胞生存率における明らかな OTA の影響もまた認められた。UDS の誘発が，ラット肝細胞，ブタ膀胱上皮細胞及びヒト一次尿路上皮細胞で報告された(Dorrenhaus ら,2000)。Dopp ら(1999)は，培養 Syrian Hamster 胎児(SHE)細胞において小核を誘発する作用があることを示した。動原体(キネトコア)分析の結果から，主に染色体異常誘発の症例が OTA 遺伝毒性に関与していることが明らかにされた。OTA は，ヒト肝がん由来細胞系 HepG2 におけるコメットアッセイにより認められた小核及び DNA 損傷の濃度に依存して誘発を引き起こした(Knasmüller ら,2004)。DNA セントロメアプローブを用いて，OTA による小核誘発に染色体切断作用が関与している(55～60%)が認められた。

OTA は，外因性の代謝活性化がなくても，数種の細胞系におけるコメットアッセイにより検出される DNA 一本鎖切断を誘発する作用があると報告された(Lebrum & Föllmann,2002；Ehrlich ら,2002)。

最近の Mosesso ら(注 2)による結果では，OTA が，染色体異常及び SCEs を誘発しないが，ラット肝臓 S9 画分の存在，非存在の両方で，チャイニーズハムスターV79 細胞において，核内倍加細胞及び倍数体細胞の増加を誘発することを示した。代謝能力を維持しているチャイニーズハムスター肝臓上皮細胞系(CHEL)におけると同様，数種の CYP450 のアイソザイム(CYP1A2，2A6，2B6，2C9，2D6，2E1，3A4)を発現するヒト腎臓細胞系(ACHN)及び気管支細胞系(W126)において，染色体異常及び SCEs を誘発しなかった。OTA は，ラット腎臓画分の存在,非存在の両方において，サイトカラシン B で阻害されるヒトリンパ細胞において小核を誘発しなかった。

Dogliotti ら(注 2)は，ラット腎臓由来の S9 画分の存在の有無にかかわらず，チャイニーズハムスターV79 細胞における遺伝子変異発生頻度をわずかではあるが有意な増加を引き起こした。変異作用は，狭い濃度範囲においてのみ発生した。HPRT 遺伝子座における OTA で誘発される変異の分子的特徴は，A>C 塩基変換の過剰及びおそらく多数の欠失を伴う自然発生的スペクトルとの類似性を示していた。同様な変異影響は，S9 肝臓分画の存在下，または非存在下で *tk* マウスリンパ腫分析においても証拠が示された。両方の事象は，変異生成を誘発する酸化ストレスとも適合性があるとみなされた。V79 細胞で実施された予備的な変異試験の結果，抗酸化剤 N-アセチル-L-システイン(NAC)の存在において，変異発生頻度が，NAC がないときより減少することが示された。これらの知見は，遺伝子変異が酸化的 DNA 損傷により媒介されるという仮説を支持するものである。

オクラトキシン B は，確認されている条件では遺伝毒性作用はないが，顕著な細胞分裂の阻害を引き起こした。コメットアッセイにより測定したとき，DNA 一本鎖切断の発生頻度に有意な用量依存性の増加，及び雄ラットと両性のヒト由来の一次腎臓細胞において，毒性水準以下の濃度で小核形成頻度の増加が認められた(Robbiano ら,2004)。

5.5.3.2. DNA 付加体形成

特異的な OTA-DNA 付加体生成に科学的証拠は，この問題を扱った多数の研究にもかかわらず，議論の余地が残ったままである(Mally & Dekant,2005 のレビュー；Pfohl-Leszkowicz & Castegnaro,2005 参照)。単回投与(1 mg/kg･体重)後，あるいは，in vitro のミクロソーム調製液またはヒト及びラット培養肝細胞との共培養($10^{-5}$～$10^{-7}$M)後に，放射科学分析($^{3}$H 及び $^{14}$C)では，ラット腎臓 DNA に OTA の特異的付加体を検出する感度がなかった(Guitier ら,2001；Gross-Steinmeyer ら,2002)。ヌクレア－ゼ P1 添加による非特異的な $^{32}$P-ポストラベル化分析を用いて，高濃度の OTA(0.4～2.5 mg/kg･体重)で 2 年間暴露させたラット及び

マウスの肝臓及び腎臓の DNA 分画の TLC 上に数個のスポットが認められた。TLC スポットの大部分は，OTA の腎臓がん生成に強い感受性のある雄 DA ラットからの DNA クロマトグラムに認められ，少ないスポットが雌 DA ラット及び Lewis ラットで認められた。雄マウスの腎臓に肝臓や雌の腎臓と比べ高い相対付加体レベル(RAL)は，雄マウスが，雌よりも腎臓のがん生成に高い感受性があるという結果と一致している(Faucet ら,2004；Pfhol-Leszkowicz & Castegnaro,2005)。TLC クロマトグラムで確認されるこれらのスポットの化学構造は，まだ同定されておらず，スポットが，真の OTA-DNA 付加体を表わすという証拠はない。

最近の試験で，OTA 付加体の化学構造を同定する試みがされた。In vitro における試験で，各種の活性系の存在下で OTA と DNA または dG を反応させたとき，$^{32}$P ポストラベル化法でも LC/MS/MS 法でも付加体を確認できなかった。その後，$^{14}$C-OTA(0.5 mg/kg･体重)を単回投与された雄 Fischer ラットの肝臓及び腎臓から DNA が単離され，$^{14}$C-加速質量分析(AMS)により分析された。処置ラットから単離された DNA 中の $^{14}$C 活性において，対照群と処置群の間に有意な差は認められず, AMS では特異的な OTA-DNA 付加体は検出されなかった(Mally ら,2004)。これらの結果の解析における問題点は，DNA が，OTA 曝露後 24 時間以内に DNA が単離された他の試験と比べ，比較的低用量の単回投与の 72 時間後に単離されたため，DNA 付加体が修復された可能性があることである。

以前，OTA-DNA 付加体は，OTA から派生するハイドロキノンと細胞内 DNA との反応により生成するとも推定された。これらの試験において，付加体生成は，基質として 3H-OTA を，活性系としてハイドロキノンを生成しやすい HRP 及び PGHS を用いて検討された。DNA 付加体は，シンチレーションカウンターにより測定された(Gautier ら,2001)。さらに，Faucet ら(2004)は，OTA-3'-dGMP が光照射により生成しうることを示した。この反応により，酸化的脱塩素化で生成した OTA フェノキシラジカルが，さらに OTA ハイドロキノンへ代謝されるとの仮説が立てられた(Dai ら,2004)。OTA-DNA 付加体の化学構造は，完全に解明されているわけではないが，これらが，C-C8 及び O-C8 OTA-dGMP であることが示唆されている。これらの合成付加体は，亜急性暴露(0.20 mg/kg･体重)後のブタ腎臓及び慢性暴露(週 3 回 2 年間；総用量 100 mg/kg･体重)後のラットにおいて分析されたとき，32P-ポストラベル化法で最初に説明された付加体とクロマト分離だれると思われる(Faucet ら,2004 ; Pfhol-Leszkowicz & Castegnaro,2005)。しかしながら，コクロマトグラフィーでは，一つのクロマトグラフィー条件が示されのみで，確認されなかった。暴露と TLC スポットの間，及び TLC スポットと発がん性との間の明確な相関は，動物実験のいずれでも示されていない。

結論として，DNA 付加体生成に関するデータは，色々な条件での 32-P ポストラベル化法により付加体検出の各種報告にもかかわらず，疑問が残るままである。これら付加体が，非特異的な酸化的 DNA 付加体であることを排除できない。これまでのところ，AMS のような進んだ分析法でさえ，化学分析では，オクラトキシン A または OTA 分子の一部を含む DNA 付加体を検出することはできていない。

5.5.3.3．酸化的 DNA 損傷

*in vitro* 試験

OTA は細胞に酸化ストレスを誘発し，脂質過酸化によるエテノ-DNA 付加体，またはグアニンの 8-位における DNA の直接酸化のいずれかを引き起こす。酸化された DNA 塩基は，ED-HPLC または免疫学的手法により直接測定できる。別に，コメットアッセイから，酸化

DNA を鎖切断へ変えることで知られるホルムアミド-ピリミジン グリコシラーゼ(Fpg)と細胞を共培養した後，OTA 処置により起こる酸化的損傷が確認された。OTA は，V79 及び CV-1 細胞系並びにラット腎臓一次細胞において，低い無毒性の濃度で，コメットアッセイにより測定したとき，DNA に酸化的損傷を誘発することが示された(Kamp ら,2005a)。さらに，0，0.25，0.50，1.0，2.0 mg/kg･体重/日で 2 週間(週 5 回)投与された F344 ラットの肝臓，腎臓及び脾臓におけるコメットアッセイにより，OTA が，DNA 鎖切断を誘発することが示された(Mally ら,2005b)。肝臓及び腎臓において，DNA 損傷の程度は，Fpg 存在下で用量に依存してさらに助長され，酸化的 DNA 損傷があることを示唆していた。同じ実験で，OTB が，OTA より低い細胞毒性ではあるが，ラット腎臓及び脾臓に，DNA 損傷を誘発した(Mally ら,2005a)。

先ごろ，trans-4-ヒドロキシ-2-ノネナールと DNA の反応により生成するエテノ塩基などの，脂質過酸化(LPO)生成物由来のいくつかの環外 DNA 付加体が確認された。LPO に関係する別の重要な DNA 傷害は，マロンジアルデヒドとグアニンの反応により生成する付加体である。従って，32P-ポストラベル化法で認められたスポットが，これらの付加体によるもので，OTA 自体には関係なく間接的メカニズムで生成したということも排除できない。この推論は，OTA 暴露前に抗酸化剤で動物を処置すると，TLC プレート上の DNA 断片の数及び強度が減少したという試験結果で支持される(Pfhol-Leszkowicz ら,2002)。高レベルの外因性 DNA 損傷が，ヒト組織で認められ，この損傷は，LPO により生成した物質に関係していた(Barbin,2003)。

最近の知見では，*in vitro* の腎臓細胞において，分裂促進因子活性化タンパク質(MAP)キナーゼ，細胞外シグナル制御(ERK1･2)キナーゼ及び C-jun アミノ末端(JNK1/2)キナーゼなどのいくつかのシグナル伝達系に，OTA が影響を及ぼすという証拠が提供されている(Schilter ら,2005)。さらに，OTA に暴露された(約 300 μg/kg･体重相当濃度で 2 年間)ラットの遺伝子発現プロファイルによる新たな毒性遺伝学データにより，OTA 暴露が，細胞内カルシウムホメオスタシスに関与する遺伝子発現の変化，及び転写因子 HNF4α(肝細胞核内転写因子 4α)と Nrf2(核内転写因子赤血球-2 に関連因子 2)による制御経路の阻害を引き起こすことが示された。これまでのデータからすでに，HNF4α経路の低下が，腎臓発がんに関係し，Nrf2 制御酵素(他のグルタチオンの中で)の減少が，酸化ストレスに対する細胞の防御能力に修復に関係していることが示されている(Marin-Kuan ら,2006)。

*in vivo* 及び *ex vivi* 試験

SCF 意見書(EC,1998a)において，OTA が，*in vivo* のチャイニーズハムスター骨髄細胞で SCEs を誘発し，マウス及びラットの腎臓，肝臓及び脾臓に DNA 一本鎖切断を誘発することが報告された。その後の報告で，Mally ら(2005b)は，OTA が，コメットアッセイにより，F344 ラット(投与量：0，0.25，0.50，1.0，2.0 mg/kg･体重で 2 週間，週 5 回)の肝臓，腎臓及び脾臓に DNA 一本鎖切断を起こすことを報告した。肝臓及び腎臓において，DNA 損傷の程度は，Fpg の存在下で増長され，酸化的 DNA[損傷の存在を示唆していた。同様の DNA 損傷は，OTA より低い細胞毒性ではあるが，オクラトキシン B(OTB)により誘発された(Kamp ら,2005a,b)。染色体損傷を示すために in vitro で培養したこれらのラットの脾臓細胞において，少なく有意的でない染色体異常(主に染色分体及び染色体種の欠失)発生頻度増加が認められた。これらの異常は，酸化的 DNA 傷害であるとみなされ，DNA と共有結合する遺伝毒性物質に代表的なものではない。

結論として，分析法の検出感度範囲内では，特異的な OTA を含む付加体生成の明確な

証拠は認められていない。OTA 暴露は，外因性の付加体生成をもたらし，いくつかは，脂質過酸化生成物により，直接または間接的に起こる活性酸素種のよるものであるかもしれない。まとめると，これらのデータは，OTA が関与する腎臓病変における酸化ストレスの役割に関する証拠を示唆している。

6. リスク評価

6.1. ハザードの性質

OTA に関するハザードの特質についての最近の知見を考察し，パネルは，OTA の最も鋭敏で枢要な影響が，ラット及びブタの腎臓における影響であると結論した。従って，OTA が DNA と結合するという根拠となる証拠がなく，ハザードの特質は，腎毒性に基づくべきである。定量的評価に利用できるデータを以下に要約した。

- Fischer 344/N ラットにおける 2 年間強制投与試験において，腎症の LOAEL は，70 μg/kg･体重/週(50 μg/kg･体重/日相当)で，NOAEL は，70 μg/kg･体重/週(50 μg/kg･体重/日相当)であった。一方，Wistar ラットを用いた 90 日間試験では，15 μg/kg･体重/日の強制投与で，穏やかで可逆的な腎臓変化を発生した。
- 雌ブタにおける進行性腎症の LOAEL は，2 年間の食餌投与で 40 μg/kg･体重/日で，NOAEL は，8 μg/kg･体重/日であった。一方，雌ブタにおける 90 日間食餌投与試験において，8 μg/kg･体重/日投与で，腎臓酵素及び腎機能試験に影響を発生することが報告された。

これらの試験に基づき，パネルは，8 μg/kg･体重/日が，実験動物(すなわち雌ブタ)における初期の腎臓毒性のマーカーを表わす LOAEL であり，観測された生化学的パラメータにおける変化が腎臓における一時的変化を示していることから，NOAEL にほぼ近いものと結論した。

各種の試験では，腎臓傷害の程度が用量依存的であり，OTA が腎臓に蓄積する曝露期間に相関していることが示された。パネルは，OTA の毒物動態における種間の有意な差，特にタンパク質との結合度合に関する差があると注記した。ヒト血漿中半減期($t_{1/2\beta}$)は，35 日，サルでは約 20 日，Wistar ラットでは 5 日，ブタで 6 日と報告された。

OTA の食事からの日常摂取によって，標的器官(腎臓)に時間とともに蓄積される OTA 総量は，定常状態が得られる総体内負荷量に依存すると推定するには注意が必要である。定常状態の体内負荷量は，化合物の一日摂取量，生体利用能(吸収)及び当該種における生物学的半減期の関数である。OTA の経口生体利用能が，ヒトとブタで同じであると仮定すれば，ブタより 6 倍低いヒトにおける日常用量が，定常状態で同じ体内負荷になるとみなされるかもしれない。ヒトにおける毒物動態に関する個体差に関して，利用できるデータは非常に少ない。半減期は，予想される食事暴露より少し高い量を単回摂取したただ一人のデータから求められるが，その被験者の腎臓クリアランスは，2 ヵ月間試験された 1 群 8 被験者で報告されたクリアランスと類似していた。

これらの知見を考慮して，パネルは，不確かさ係数を掛けてヒトの耐容摂取量を求めるために，ブタにおける腎毒性の初期のマーカーを表わす 8 mg/kg･体重/日の LOAEL を用いた。種間差(ブタからヒトへの外挿)を考慮し，初期係数 2.5 を毒性動力学的差(WHO-IPCS,1999；WHO,2005 [注7])に対して用い，上記に述べた動態データを考慮した動態の差(半減期)に対し係数 6 を使用した。平均的なヒトから感受性のあるヒト集団への外挿に対し，標準不確かさ係数 10 を使用した(WHO-IPCS,1999；WHO,2005 [注7])。さらに，この LOAEL を NOAEL の代わりに用

いることを考慮するために，係数 3 を掛けた。追加の不確かさ係数は，NOAEL が求められないが，LOAEL が十分信頼性がある場合，LOAEL をリスク評価の根拠とすべきであると述べられた WHO-IPCS(1999)に従っている。

注 7) WHO,2005；Harmonization Project No.2:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf

結局，結合不確かさ係数 450 が LOAEL 8,000 ng/kg･体重/日に掛けられ，耐容一日摂取量は，約 18 µg/kg･体重/日となった。

ヒトにおける OTA の比較的長い半減期を考慮して，パネルは，耐容週間摂取量がより適当出圧と判断した。こうして，耐容一週間摂取量(TWI)の 120 ng/kg･体重が設定された。

6.2. リスクの特質

平均的成人消費者(最大 21 ng/kg･体重/週に相当する 2～3 ng/kg･体重/日)及び高消費者(40 及び 60 ng/kg･体重/週の相当する 6～8 ng/kg･体重/日)に対する暴露レベルは，全加盟国からの最新の SCOOP データと代表的な EU3 ヵ国の EFSA の食品消費量に関する簡易データベースを用いて設定された。パネルは，これらの推定値が，EFSA データベースで用いられる幅広い食品群により控えめなものとみなされるが，パネルにより求められた TWI 120 ng/kg 以下であると述べた。一方で，特定の地域で製造される特産食品の高摂取集団の区画とともに，乳幼児が高い割合の OTA 暴露をうけることを排除できない。そこで，OTA による食品汚染を防止する努力の継続は推奨される必要があり，継続的なモニタリング計画により，既知及び新たな高濃度汚染した食用作物を見つけるべきである。

**結論**

1) オクラトキシン A(OTA)は，収穫前または通常それより多い貯蔵中に食用作物を汚染する数数種の *Penicillium* 属及び *Aspergillus* 属カビにより産生される。これらカビ種の多くは，OTA のみならずオクラトキシン B(OTB)など他のオクラトキシンも産生する。OTB は，検出されるのは稀で作物中濃度はかなり低く，また最近の in vivo 試験では，OTA に比べ毒性も低い。穀類，豆類，コーヒー，ワイン，グレープジュース，乾燥果実及び香辛料が，OTA に高頻度で汚染されていることが認められている。ヒトの曝露が，任意の採取した健常者の生物学的サンプル(血液，尿，乳)の化学分析により確認された。

2) この意見書において示した曝露評価は，食品中の分析データと EU 加盟 3 ヵ国(フランス，イタリア，スウェーデン)に関する EFSA の「簡易食品消費量データベース」を用いた食品消費データを組合わせている。平均的消費者の推定曝露レベル(2～3 ng/kg･体重/日)と高消費者の推定曝露レベル(6～8 ng/kg･体重/日)は，OTA 曝露は，低摂取者で 15～20 ng/kg･体重/週，高摂取者で 40～60 ng/kg･体重/週の間で変動することを示している。これらの推定量は，幅広い食品群が消費量評価に使用されているため，成人 EU 集団に対して控えめなものとみなされる。一方で，特定の地域で製造される特産食品の高摂取集団の区画とともに，乳幼児が高い割合の OTA 暴露をうけることを排除できない。

3) ヒトにおける色々な研究で，バルカン地方に認められる風土性の腎臓疾患(バルカン風土病腎症及び泌尿器系腫瘍)に OTA が関係しているが，OTA 暴露と関係しているという確実な証拠は現在不足している。

4) OTA は，試験された全ての動物種で腎毒性があり，高用量で免疫毒性，神経毒性及び催奇形性作用を有する。腎臓傷害は，尿細管細胞の巨大核及び細胞壊死，さらに尿細管基底膜の肥厚化で特徴付けられる。認められる影響には，用量依存性がある。OTA により引き起こされる腎毒性は，細胞内の酸化ストレスと関係している。

5) OTA は腎臓に蓄積し，OTA の毒性に関する実験データは，最も感受性のある標的器官として腎臓を明確に示している。長期暴露後，OTA は，齧歯類に腎臓及び肝臓腫瘍を誘発するが，腎毒性を示す用量においてのみである。

6) OTA の遺伝毒性に関する研究は，簡易的な変異原性試験では陰性結果を与えているが，$^{32}$P ポストラベル化法で，DNA 付加体の存在を示す結果が得られているため，疑問の余地が残っている。遺伝子変異または姉妹染色分体交換が，活性系の副次細胞及び一次細胞を用いた改良試験系のいくつかで実証されているものもあるが，他の試験ではこれらの影響は実証されなかった。*in vitro* 及び *in vivo* 試験で認められる各種の遺伝的影響が，OTA が直接細胞内の DNA との相互反応(付加体生成)を示すものというよりは，むしろ酸化ストレスにより誘発される DNA 損傷との仮説と一致している。さらに，OTA または代謝物の特異的 DNA 付加体は，化学分析で確認されてなかった。

7) 全ての毒性及びそのメカニズムデータを考慮して，パネルは，耐容一週間摂取量(TWI)を 120 ng/kg･体重に設定した。

推奨事項(勧告)

1) 食品中の OTA 汚染を低減する努力は続けるべきことが推奨される。既知の曝露源を評価し，新たな潜在的曝露源を確認するためのモニタリング計画が，OTA の再評価が，乳幼児や特定地域で製造される特産食品の高摂取を示す集団が，高い割合の OTA 曝露をうける可能性があるため，推奨される。

2) OTA の母胎曝露とその結果の母乳濃度との間の相関に関するより多くのデータが必要である。

3) 生殖毒性及び発生毒性に関する適切な試験が必要である。

4) 腎臓, 特に腎臓尿細管における OTA の種特異的な蓄積に関するより多くのデータも必要である。

参考文献

1. Abdel-Wahhab, M.A., Abdel-Galil, M.M. and El Lithey, M. 2005. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. J Pineal Res 38(2): 130-135.

2. Alvarez, L., Gil, A.G., Ezpeleta, O., Garcia-Jalon, J.A., and De Cerain, A.L. 2004. Immunotoxic effects of ochratoxin A in Wistar rats after oral administration. Food Chem Toxicol 42 (5): 825-834.

3. Alvarez-Erviti, L., Leache, C., Gonzalez-Penas, E., and De Cerain, A.L. 2005. Alterations induced in vitro by ochratoxin A in rat lymphoid cells. Hum Exp Toxicol 24 (9): 459-466.

4. Assaf, H., Betbeder, A.M., Creppy, E.E., Pallardy, M. and Azouri, H. 2004. Ochratoxin A levels in human plasma and foods in Lebanon. Hum Exp Toxicol 23: 495-501.

5. Aydin, G., Ozcelik, N., Cicek, E. and Soyoz, M. 2003. Histopathologic changes in liver and renal tissues induced by Ochratoxin A and melatonin in rats. Hum Exp Toxicol 22(7): 383-391.

6. Barbin, A., Ohgaki, H., Nakamura, J., Kurrer, M., Kleihues, P., Swenberg, J.A. 2003. Endogenous deoxyribonucleic acid (DNA) damage in human tissues: A comparison of ethenobasees with aldehydic DNA lesions. Cancer Epi Biomarkers Prevention 12: 1241-1247.

7. Baudrimont, I., Sostaric, B., Yenot, C., Betbeder, A.M., Dano-Djedje, S., Sanni, A., Steyn, P.S. and Creppy, E.E. 2001. Aspartame prevents the karyomegaly induced by ochratoxin A in rat kidney. Arch Toxicol 75(3): 176-183.

8. Becker, W. and Pearson, M. 2002. Riksmaten 1997-98. Dietary habits and nutrient intake in Sweden 1997-98, in Swedish. National Food Administration, Uppsala, Sweden.

9. Berndt, W.O. and Hayes, A.W. 1979. In vivo and in vitro changes in renal function caused by ochratoxin A in the rat. Toxicology 12: 5.17.

10. Bertelli, A.A., Migliori, M., Filippi, C., Gagliano, N., Donetti, E., Panichi, V., Scalori, V., Colombo, R., Mannari, C., Tillement, J.P. and Giovannini, L. 2005. Effect of ethanol and red wine on ochratoxin a-induced experimental acute nephrotoxicity. J Agric Food Chem 53(17): 6924-6929.

11. Blesa, J., Soriano, J.M., Molto, J.C. and Manes, J. 2004. Concentration of ochratoxin A in wines from supermarkets and stores of Valencian Community (Spain). J Chromatogr A 1054(1-2): 397-401.

12. Bondy, G.S. and Armstrong, C.L. 1998. Cytotoxicity of nephrotoxic fungal toxins to kidney-derived LLC-PK1 and OK cell lines. Cell Biol Toxicol 14(5): 323-32.

13. Boudra, H., Le Bars, P. and Le Bars, J. 1995. Thermostability of ochratoxin A in wheat under two moisture conditions. Appl Environ Microbiol 61: 1156.1158.

14. Breitholtz, A., Olsen, M., Dahlback, A. and Hult, K. 1991. Plasma ochratoxin A levels in three Swedish populations surveyed using an ion-pair HPLC technique. Food Additives and Contaminants 8: 183-192.

15. Buist, S.C.N. 2002. Gender-specific and developmental influences on the expression of rat organic anion transporters. J Pharmacol Exp Ther 301: 145.151.

16. Buist, S.C.N. and Klaassen, C.D. 2003. Species and gender differences in organic anion transporter (OAT) mRNA. Toxicol Sci 72(S-1): 259.

17. Burdaspal, P., Legarda, T.M. and Gilbert, J. 2001. Determination of ochratoxin A in baby food by immunoaffinity column cleanup with liquid chromatography: Interlaboratory study. J Assoc Offic Anal Chem Int 84: 1445-1452.

18. Dai, J., Park, G., Perry, J.L., Il'ichev, Y.V., Bow, D.A., Pritchard, J.B., Faucet, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Manderville, R.A. and Simon, J.D. 2004. Molecular aspects of the transport and toxicity of ochratoxin A. Acc Chem Res 37(11): 874-81.

19. Delibas, N., Altunas, I., Yonden, Z. and Ozcelik N. 2003. Ochratoxin A reduces NMDA receptor subunits 2A and 2B concentrations in rat hippocampus: partial protective effect of melatonin. Hum Exp Toxicol 22(6): 335-339.

20. Dietrich, D.R., Heussner, A.H. and O'Brien, E. 2005. Ochratoxin A: Comparative pharmacokinetics and toxicological implications (experimental and domestic animals and humans). Food Add Contam 22(1): 45-52.

21. Domijan, A.M., Peraica, M., Ferencic, Z., Cuzic, S., Fuchs, R., Lucic, A. and Radic, B. 2004. Ochratoxin A-induced apoptosis in rat kidney tissue. Arh Hig Rada Toksikol 55(4): 243-248.

22. Donmez-Altuntas, H., Hamurcu, Z., Imamoglu, N., Liman, B.C. 2003. Effects of ochratoxin A on micronucleus frequency in human lymphocytes. Nahrung 47(1): 33-5.

23. Dopp, E., Muller, J., Hahnel, C. and Schiffmann, D. 1999. Induction of genotoxic effects and modulation of the intracellular calcium level in syrian hamster embryo (SHE) fibroblasts caused by ochratoxin. Food Chem Toxicol 37(7): 713-21.

24. Dorrenhaus, A., Flieger, A., Golka, K., Schulze, H., Albrecht, M., Degen, G.H. and Follmann, W. 2000. Induction of unscheduled DNA synthesis in primary human urothelial cells by the mycotoxin ochratoxin A. Toxicol Sci 53(2): 271-7.

25. Dortant, P.M., Peters-Volleberg, G.W.M., VanLoveren, H., Marquardt, R.R. and Speijers, G.J.A. 2001. Age-related differences in the toxicity of ochratoxin A in female rats. Food Chem Toxicol 39(1): 55-65.

26. EC (European Community), 1995. Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU

Member States. Reports on tasks for scientific co-operation. Report of the Scientific Cooperation, Task 3.2.2. Report EUR 17523. Directorate-General Health and Consumer Protection, European Commission.

27. EC (European Community), 1996. Opinion of the Scientific Committee for Food on aflatoxins, OTA and patulin, expressed on 23 September 1994, Food Science and techniques, 1996, European Commission, Directorate General Industry, p 45-50.

28. EC (European Community), 1998a. Opinion on of the Scientific Committee on Food (SCF) on ochratoxin A. Expressed on 17 September 1998. Available at URL: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out14_en.html.

29. EC (European Community), 1998b. The scientific co-operation report on development of methodologies for the monitoring of food additive intake across the European Union Report of the Scientific Cooperation, Task 4.2 scoop/int/report/2. Directorate General III, European Commission.

30. EC (European Community), 2002. Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU Member States. Report of the Scientific Cooperation, Task 3.2.7. Directorate-General Health and Consumer Protection, European Commission.
Available at URL: http://europa.eu.int/comm/food/fs/scoop/3.2.7_en.pdf.

31. EFSA (European Food Safety Authority), 2004. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to ochratoxin A (OTA) as undesirable substance in animal feed. Adopted on 22 September 2004. The EFSA Journal (2004) 101, 1-36.
Available at URL: http://www.efsa.eu.int/science/contam/contam_opinions/645/opinion_contam09_ej101_ochratoxina_en1.pdf.

32. EFSA (European Food Safety Authority), 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to Exposure Assessments. Adopted on 22 June 2005. The EFSA Journal (2005) 249, 1-26. Available at URL http://www.efsa.eu.int/science/sc_commitee/sc_opinions/1028/sc_op_ej249_exposure_en1.pdf.

33. Ehrlich, V., Darroudi, F., Uhl, M., Steinkellner, H., Gann, M., Majer, B.J., Eisenbauer, M. and Knasmuller, S. 2002. Genotoxic effects of ochratoxin A in human-derived hepatoma (HepG2) cells. Food Chem Toxicol 40(8): 1085-90.

34. Elling, F. 1979a. Ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy: Alterations in enzyme activity in tubular cells. Acta Pathol Microbiol Scand 87: 237.243.

35. Elling, F. 1979b. Enzyme histochemical studies of ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy (abstract). In: 6th International Symposium Animal, Plant Microbial Toxins Volume 17.

36. Elling, F. 1983. Feeding experiments with ochratoxin A-contaminated barley to bacon pigs. IV. Renal

lesions. Acta Agric Scand 33: 153.159.

37. Elling, F., Nielsen, J.P., Lillehoj, E.B., Thomassen, M.S. and Stormer, F.C. 1985. Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Enzyme and ultrastructure changes after short-term exposure. Toxicology 23: 247.254.

38. Entwistle, C.A., Williams, A.C., Mann, P.J., Slack, P. and Gilbert, J. 2000. Liquid chromatographic method with immunoaffinity column cleanup chromatography for determination of ochratoxin A in barley: Collaborative study. J Assoc Offic Anal Chem Int 83: 1377-1383.

39. Entwistle, C.A., Williams, A.C., Mann, P.J., Russell, J., Slack, P. and Gilbert, J. 2001. Combined phenyl silane and immunoaffinity column cleanup with liquid chromatography for determination of ochratoxin A in roasted coffee; Collaborative study. J Assoc Offic Anal Chem Int 84: 444-450.

40. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization), 1991. Evaluation of certain food additives and contaminants (Thirty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No 806, 1991, and corrigenda. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

41. FAO/WHO (Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation), 1996. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additive Series 35. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.

42. FAO/WHO (Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation), 2001. Ochratoxin A. In: Safety evaluation of certain mycotoxins in food, Prepared by the 56th Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 47, pp 281.387. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.

43. Faucet, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Dai, J., Castegnaro, M. and Manderville, R.A. 2004. Evidence for covalent DNA adduction by ochratoxin A following chronic exposure to rats and subacute exposure to pig. Chem Res Toxicol 17: 1289-1296.

44. Fazekas. B., Tar, A. and Kovacs, M. 2005. Ochratoxin A content of urine samples of healthy humans in Hungary. Acta Vet Hung 53: 35-44.

45. Filali, A., Betbeder, A.M., Baudrimont, I., Benayad, A., Soulaymani, R. and Creppy, E.E. 2002. Ochratoxin Ain human plasma in Morocco: a preliminary survey. Hum Exp Toxicol 21: 241-245.

46. Follmann, W. and Lucas, S. 2003. Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a bacterial and a mammalian in vitro mutagenicity test system. Arch Toxicol 77(5): 298-304.

47. Fuchs, R. and Peraica, M. 2005. Ochratoxin A in human kidney diseases. Food Addit Contam 22(1): 53-57.

48. Galtier, P., Alvinerie, M. and Charpenteau, J.L. 1981. The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens. Food Cosmet Toxicol 19(6): 735-8.

49. Gautier, J., Richoz, J., Welti, D.H., Markovic, J., Gremaud, E., Guengerich, F.P. and Turesky, R.J. 2001. Metabolism of ochratoxin A: absence of formation of genotoxic derivatives by human and rat. Chem Res Toxicol 14: 34-45.

50. Gilbert, J. 1996. Sampling and analysis for ochratoxin A in foods. Food Additives and Contaminants 13 (Supplement): 17-18.

51. Gilbert, J., Brereton, P. and MacDonald, S. 2001. Assessment of dietary exposure to ochratoxin A in the UK using duplicate diet approach and analysis of urine and plasma samples. Food Additives and Contaminants 18: 1008-1093.

52. Gross-Steinmeyer, K., Weymann, J., Hege, H.G. and Metzler, M. 2002. Metabolism and lack of DNA reactivity of the mycotoxin ochratoxin A in cultured rat and human primary hepatocytes. J Agric Food Chem 50(4): 938-45.

53. Hagelberg, S., Hult, K. and Fuchs, R. 1989. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. J Appl Toxicol 9(2): 91-6.

54. Harris, J.P. and Mantle, P.G. 2001. Biosynthesis of ochratoxins by Aspergillus ochraceus. Phytochemistry 58(5): 709-16.

55. Harvey, R.B., Elissalde, M.H., Kubena, L.F., Weaver, E.A., Corrier, D.E. and Clement, B.A. 1992. Immunotoxicity of ochratoxin A to growing gilts. Am J Vet Res 53(10): 1966-1970.

56. Hazel, C. and Walker, R. 2005. Guest eds. Ochratoxin A in Food : Recent Developments and Significance. Food Additives and Contaminants 22(1): 1-107.

57. Hong, J.T., Lee, M.K., Park, K.S., Jung, K.M., Lee, R.D., Jung, H.K., Park, K.L., Yang, K.J. and Chung Y.S. 2002. Inhibitory effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist on ochratoxin A-induced cytotoxicity and activation of transcription factors in cultured rat embryonic midbrain cells. J Toxicol Environ Health A 65(5-6): 407-418.

58. Hult, K. and Fuchs, R. 1986. Analysis and dynamics of ochratoxin A in biological systems. In: Mycotoxins and Phycotoxins. Sixth International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins. Pretoria, Rep. of South Africa, July 22-25, 1985. (Steyn, P.S. and Vleggaar, R. Eds.), pp. 365-376. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam.

59. IARC (International Agency for Research on Cancer), 1993. Ochratoxin A (Group 2B). Summaries and Evaluations 56: 489. Lyon, France. Available at URL:
http://www.inchem.org/documents/iarc/vol56/13-ochra.html.

60. Jonker, J.W., Merino, G., Musters, S., Van Herwaarden, E., Bolscher, E., Wagenaar, E., Messma, E., Dale. T.C., and Schinkel, A.H. 2005. The breast cancer resistance protein BCRP (ABC G2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. Nature Medicine 11:127-129.

61. Kamp, H.G., Eisenbrand, G., Schlatter, J., Wurth, K. and Janzowski, C. 2005a. Ochratoxin A: induction of oxidative DNA damage, cytotoxicity and apoptosis in mammalian cell lines and primary cells, Toxicology 206: 413-425.

62. Kamp, H.G., Eisenbrand, G., Janzowski, C., Kiossev, J., Latendresse, J.R., Schlatter, J. and Turesky, R.J. 2005b. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. Mol Nutr Food Res 49: 1160-1167.

63. Keblys, M., Bernhoft, A., Hofer, C.C., Morrison, E., Larsen, H.J. and Flaoyen, A. 2004. The effects of the Penicillium mycotoxins citrinin, cyclopiazonic acid, ochratoxin A, patulin, penicillic acid, and roquefortine C on in vitro proliferation of porcine lymphocytes. Mycopathologia 158(3): 317-324.

64. Knasmuller, S., Cavin, C., Chakraborty, A., Darroudi, F., Majer, B.J., Huber, W.W. and Ehrlich, V.A. 2004. Structurally related mycotoxins ochratoxin A, ochratoxin B, and citrinin differ in their genotoxic activities and in their mode of action in human-derived liver (HepG2) cells: implications for risk assessment. Nutr Cancer 50(2): 190-7.

65. Krogh, P. and Elling, F. 1977. Mycotoxic nephropathy. Vet SciCommun 1: 51.63.

66. Krogh, P., Gyrd-Hansen, N., Hald, B., Larsen, S., Neilsen, J.P., Smith, M., Ivanoff, C. and Meisner, H. 1988. Renal enzyme activities in experimental ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Diagnostic potential of phosphoenolpyruvate carboxykinase and gamma-glutamyl transpeptidase activity. J Toxicol Environ Health 23: 1.14.

67. Lebrun, S. and Follmann, W. 2002. Detection of ochratoxin A-induced DNA damage in MDCK cells by alkaline single cell gel electrophoresis (comet assay). Arch Toxicol 75(11-12): 734-41.

68. Legarda, T.M. and Burdaspal, P.A. 1998, Ochratoxin A in beers brewed in Spain and other European countries. In Spanish. Alimentaria 291: 115-122.

69. Leoni, L.A.B., Soares, L.M.V. and Oliverira, P.L.C. 2000. Ochratoxin A in Brazilian roasted and instant coffees, Food Additives and Contaminants 17: 867-870.

70. Lioi, M.B., Santoro, A., Barbieri, R., Salzano, S. and Ursini, M.V. 2004. Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes. Mutat Res 557(1): 19-27.

71. Maaroufi, K., Achour, A., Hammami, M., El May, M., Betbeder, A.M., Ellouz, F., Creppy, E.E. and Bacha,

H. 1995. Ochratoxin A in human blood in relation to nephropathy in Tunisia. Human and Experimental Toxicology 14: 609-615.

72. MacDonald, S., Wilson, P., Barnes, K., Damant, A., Massey, R, Mortby, E and Shepherd, M.J. 1999. ochratoxin A in dried vine fruit: method development and survey. Food Additives and Contaminants 16: 253-260.

73. Mally, A., Zepnik, H., Wanek, P., Eder, E., Kingley, K., Ihmels, H., Volkel, W. and Dekant, W. 2004. Ochratoxin A: Lack of formation of covalent DNA adducts. Chem Res Toxicol 17: 234-242.

74. Mally, A. and Dekant, W. 2005. DNA adduct formation by ochratoxin A: Review of the available evidence. Food Additives and Contaminants 22(1): 65-74.

75. Mally, A., Keim-Heusler, H., Amberg, A., Kurtz, M. Zepnik, H., Mantle, P. Volkel, W., Hard, G.C. and Dekant, W. 2005a. Biotransformation and nephrotoxicity of ochratoxin B in rats. Toxicol Appl Pharmacol 206(1): 43-53.

76. Mally, A., Volkel, W., Amberg, A., Kurtz, M., Wanek, P., Eder, E., Hard, G. and Dekant, W. 2005b. Functional, biochemical, and pathological effects of repeated oral administration of ochratoxin A to rats. Chem Res Toxicol 18(8): 1242-52

77. Mantle, P., Kulinskaya, E. and Nestler, S. 2005. Renal tumourigenesis in male rats in response to chronic dietary ochratoxin A. Food Additives and Contaminants 22(1): 58-64.

78. Marin-Kuan, M., Nestler, S., Verguet, C., Bezencon, C., Piguet, D., Mansourian, R., Holzwarth, J., Grigorov, M., Delatour, T., Mantle, P., Cavin, C. and Schilter, B. 2006. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin a carcinogenicity in rat. Toxicol Sci 89(1): 120-34.

79. Meisner, H. and Krogh, P. 1986. Phosphoenolpyruvate carboxykinase as a selective indicator of ochratoxin A induced nephropathy. Dev Toxicol Environ Sci 14: 199-206.

80. Meki, A.R. and Hussein, A.A. 2001. Melatonin reduces oxidative stress induced by ochratoxin A in rat liver and kidney. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 130(3): 305-313.

81. Micco, C., Ambruzzi, M.A., Miraglia, M., Brera, C., Onori, R. and Benelli, L. 1991. Contamination of human milk with ochratoxin A. IARC Sci Publ 115: 105-108.

82. Munro, I.C., Moodie, C.A., Kuiper-Goodman, T., Scott, P.M. and Grice, H.C. 1974. Toxicologic changes in rats fed graded dietary levels of ochratoxin A. Toxicol Appl Pharmacol 28: 180-188.

83. Obrecht-Pflumio, S., Chassat, T., Dirheimer, G. and Marzin, D. 1999. Genotoxicity of ochratoxin A by Salmonella mutagenicity test after bioactivation by mouse kidney microsomes. Mutat Res 446(1): 95-102.

84. Olsen, M., Jonsson, N., Magan, N., Banks, J., Fanelli, C., Rizzo, A., Haikara, A., Dobson, A., Frisvad, J., Holmes, S., Olkku, J., Persson, S.J. and Borjesson, T. 2003. Prevention of Ochratoxin A in cereals. Final report to project OTA PREV . QLK1CT-1999-00433 from 1 February 2000 to 31 October 2003. Available at URL http://www.slv.se/upload/dokument/fou/MIB/FINAL%20REPORT.pdf

85. Palli, D., Miraglia, M..Saieva, C., Masala, G., Cava, E., Colatosti, M., Corsi, A.M., Russo, A. and Brera, C. 1999. Serum levels of ochratoxin A in healthy adults in Tuscany: Correlation with individual characteristics and between repeat measurements. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8: 265-269.

86. Peraica, M., Domijan, A.M., Fuchs, R., Lucic, A. and Radic, B. 1999. The occurrence of ochratoxin A in blood in general population of Croatia. Toxicol Lett 110(1-2): 105-112.

87. Peraica, M., Domijan, A.M., Matasin, M., Lucic, A., Radic, B., Delas, F., Horvat, M., Bosanac, I., Balija, M. and Grgicevic, D. 2001. Variations of ochratoxin A concentration in the blood of healthy populations in some Croatian cities. Arch Toxicol 75: 410-414.

88. Petrik, J., Zanic-Grubisic, T., Barisic, K., Pepeljnjak, S., Radic, B., Ferencic, Z. and Cepelak, I. 2003. Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin A in rat kidney. Arch Toxicol 77(12): 685-693.

89. Pfohl-Leszkowicz, A., Bartsch, H., Azemar, B., Mohr, U., Esteve, J. and Castegnaro, M. 2002. MESNA protects rats against nephrotoxicity but not carcinogenicity induced by ochratoxin A, implicating two separate pathways. Facta Universitatis 9: 37-43.

90. Pfohl-Leszkowicz, A. and Castegnaro, M. 2005. Further arguments in favour of direct covalent binding of Ochratoxin A (OTA) after metabolic biotransformation. Food Addit Contam 22 (1): 75-87.

91. Pietri, A., Bertuzzi, T., Pallaroni, L. and Piva, G. 2001. Occurrence of ochratoxin A in Italian wines. Food Addit Contam 18(7): 647-54.

92. Robbiano, L., Baroni, D., Carrozzino, R., Mereto, E. and Brambilla, G. 2004. DNA damage and micronuclei induced in rat and human kidney cells by six chemicals carcinogenic to the rat kidney. Toxicology 204(2-3): 187-95.

93. Ruprich, J. and Ostry, V. 1993. Study of human exposure to ochratoxin A and assessment of possible sources. Central European Journal of Public Health 1: 46-48.

94. Russel, F.G.M., Masereeuw, R. and van Aubel, R.A.M.H. 2002. Molecular aspects of renal anionic drug transport. Ann Rev Physiol 64: 563.594.

95. Sava, V., Reunova, O., Velasquez, A., Harbison, R. and Sanchez-Ramos, J. 2006. Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin-A. Neurotoxicology 27(1): 82-92.

96. Schilter, B., Marin-Kuan, M., Delatour, T., Nestler, S., Mantle, P. and Cavin, C. 2005. Ochratoxin A:

potential epigenetic mechanisms of toxicity and carcinogenicity. Food Addit Contam 22(1): 88-93.

97. Schlatter, C., Studer-Rohr, J. and Rasonyi, T. 1996. Carcinogenicity and kinetic aspects of ochratoxin A. Food Additives and Contaminants 13 Supplement: 43-44.

98. Schrickx, J., Lektarau, Y. and Fink-Gremmels, J. 2005. Ochratoxin A secretion by ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells. Arch Toxicol 22: 1-7.

99. Senyuva, H.Z., Gilbert, J., Ozcan, S. and Ulken, U. 2005. Survey of ochratoxin A and afaltoxin B1 in dried figs in Turkey using a single laboratory validated alkaline extraction method for ochratoxin A. J Food Protect 68: 1512-1515.

100. Shephard, G.S., Fabiani, A., Stockenstrom, S., Mshicileli, N. and Sewram, V. 2003. Quantitation of ochratoxin A in South African wines. J Agric and Food Chem 51(4): 1102-1106.

101. Skaug, M.A., Helland, I., Solvoll, K. and Saugstad, O.D. 2001. Presence of ochratoxin A in human milk in relation to dietary intake. Food Addit Contam 18: 321-327.

102. Soufleros, E.H., Tricard, C. and Bouloumpasi, E.C. 2003. Occurrence of ochratoxin A in Greek wines. J Sci Food and Agriculture 83(3): 173-179.

103. Spanjer, M.C., Scholten, J.M., Kastrup, S., Jorissen, U., Schatzki, T.F. and Toyofuku, N. 2006. Sample comminution for mycotoxin analysis: dry milling or slurry mixing? Food Addit Contam 23(1):73-83.

104. Stander, M.A., Nieuwoudt, T.W., Steyn, P.S., Shephard, G.S., Creppy, E.E. and Sewram, V. 2001. Toxicokinetics of ochratoxin A in vervet monkeys (Cercopithecus aethiops). Arch Toxicol 75: 262-269.

105. Stefanaki, I., Foufa, E., Tsatsou-Dritsa, A. and Dais, P. 2003. Ochratoxin A concentrations in Greek domestic wines and dried vine fruits. Food Additives and Contaminants 20(1): 74-83 2003.

106. Stegen, G,V.D., Jorissen, U., Pittet, A., Saccon, M., Steiner, W., Vincenzi, M., Winkler, M., Japp, J. and Schlatter, Ch. 1997. Screening of European coffee final products for occurrence of ochratoxin A (OTA). Food Additives and Contaminants 14: 211-216.

107. Stoev, S.D., Goundasheva, D., Mirtcheva, T. and Mantle, P.G. 2000. Susceptibility to secondary bacterial infections in growing pigs as an early response in ochratoxicosis. ExpToxicol Pathol 52(4): 287-296.

108. Stoev, S.D., Vitanov, S., Anguelov, G., Petkova-Bocharova, T. and Creppy, E.E. 2001. Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet containing ochratoxin A and penicillic acid. Vet Res Commun 25(3): 205-23.

109. Stoev, S.D., Paskalev, M., MacDonald, S. and Mantle, P. 2002. Experimental one year ochratoxin A toxicosis in pigs. Exp Toxicol Pathol 53(6): 481-7.

110. Studer-Rohr, I., Schlatter, J. and Dietrich, D.R. 2000. Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans. Arch Toxicol 74: 499-510.

111. Tangni, E.K., Ponchaut, S., Maudoux, M., Rozenberg, R. and Larondelle, Y. 2002. Ochratoxin A in domestic and imported beers in Belgium: occurrence and exposure assessment. Food Addit Contam 19(12): 1169-79.

112. Thuvander, A., Moller, T., Enghart-Barbieri, H., Jansson, A., Salomonsson, A.-C. and Olsen, M. 2001a. Dietary intake of some important mycotoxins by the Swedish population. Food Additives and Contaminants 18: 696-706.

113. Thuvander, A., Paulsen, J.E., Axberg, K., Johansson, N., Vidnes, A., Enghardt-Barbieri, H., Trygg, K., Lund-Larsen, K., Jahrl, S., Widenfalk, A., Bosnes, V., Alexander, J., Hult, K. and Olsen, M. 2001b. Levels of ochratoxin A in blood from Norwegian and Swedish blood donors and their possible correlation with food consumption. Food Chem Toxicol 39: 1145-1151.

114. Toncheva, D. and Dimitrov, T. 1996. Genetic predisposition to Balkan endemic nephropathy. Nephron 72(4): 564-9.

115. Toncheva, D.I., Atanasova1, S.J., Todorovska, E.G., Dimitrov, T.G., Fink-Gremmels, J. and Zaharieva, B.M. 2002. Association study of 3Q microsattelite loci in Bulgarian patients with Balkan endemic nephropathy. Abstracts of the meeting: Balkan endemic nephropathy: an update. Facta Universitatis Series: Medicine and Biology 9(1): 123-130.
Available at URL: http://facta.junis.ni.ac.yu/facta/ mab/mab2002/mab2002BENabs. pdf.

116. Turconi, G., Guarcello, M., Livieri, C., Comizzoli, S., Maccarini, L., Castellazzi, A.M., Pietri, A., Piva, G. and Roggi, C. 2004. Evaluation of xenobiotics in human milk and ingestion by the newborn--an epidemiological survey in Lombardy (Northern Italy). Eur J Nutr 43: 191-197.

117. Turrini, A., Saba, A., Perrone, D., Cialfa, E. and D'Amicis, A. 2001. Specific elaboration of the data derived from the food survey INN-CA96-98 : Food consumption patterns in Italy: the INN-CA Study 1994-1996. Eur J Clin Nutr 55 (7): 571-88.

118. US-NTP (United States-National Toxicology Program), 1989. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ochratoxin A (CAS No. 303-47-9) in F344/N Rats (Gavage Studies). Technical Report Series No 358. NTIS Publication No. PB90219478/AS. Research Triangle Park, NC and Bethesda, MD: National Toxicology Program. 142 pp.

119. Valenta, H. and Goll, M. 1996. Determination of ochratoxin A in regional samples of cow's milk from Germany. Food Additives and Contaminants 13: 669-676.

120. Volatier, J.-L. 2000. Enquete INCA (enquete individuelle et nationale sur les consommations alimentaires,

Collection AFSSA). Eds. TEC and DOC, Lavoisier, France. 158 pages.

121. Wangikar, P.B., Dwivedi, P. and Sinha, N. 2004a. Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. I. Maternal toxicity and fetal malformations. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 71(6): 343-351.

122. Wangikar, P.B., Dwivedi, P., Sharma, A.K., and Sinha, N. 2004b. Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. II. Histopathological features of teratological anomalies induced in fetuses. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 71(6):352-358.

123. Wangikar, P.B., Dwivedi, P., Sinha, N., Sharma, A.K. and Telang, A.G. 2005. Teratogenic effects in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B(1) with special reference to microscopic effects. Toxicology 215 (1-2): 37-47.

124. Whitaker, T.B. 2006. Sampling foods for mycotoxins. Food Addit Contam 23(1): 50-61.

125. WHO-GEMS/Food (World Health Organization-Global Environment Monitoring System/Food Contamination Monitoring and Assessment Programme), 2003. Food regional diets. Regional per Capita Consumption of Raw and Semi-processed Agricultural Commodities, revision September 2003. ISBN 92 4 159108 0. World Health Organization, Geneve, Switzerland.

126. WHO-IPCS (World Health Organisation - International Programme on Chemical Safety), 1990. Selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, ergot. Environmental Health Criteria No. 105. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.

127. WHO-IPCS (World Health Organisation - International Programme on Chemical Safety), 1999. Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Environmental Health Criteria No. 210. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.

128. Zepnik, H., Pahler, A., Schauer, U. and Dekant, W. 2001. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites? Toxicol Sci 59: 59-67.

129. Zepnik, H., Volkel, W. and Dekant, W. 2003. Toxicokinetics of the mycotoxin ochratoxin A in F 344 rats after oral administration. Toxicol Appl Pharmacol 192(1): 36-44.

130. Zimmerli, B. and Dick, R. 1995. Determination of ochratoxin A at the ppt level in human blood, serum, milk and some foodstuffs by HPLC with enhanced fluorescence detection and immunoaffinity column cleanup: methodology and Swiss data. Journal of Chromatography B 666: 85-99.

131. Zimmerli, B. and Dick, R. 1996. Ochratoxin A in table wine and grape juice: occurrence and risk assessment Food Additives and Contaminants 13: 655-18.

132. Zurich, M.G., Lengacher, S., Braissant, O., Monnet-Tschudi, F., Pellerin, L. and Honegger, P. 2005.

Unusual astrocyte reactivity caused by the food mycotoxin ochratoxin A in aggregating rat brain cell cultures. Neuroscience 134(3): 771-782.

SCIENTIFIC PANEL MEMBERS

Jan Alexander, Herman Autrup, Denis Bard, Diane Benford, Angelo Carere, Lucio Guido Costa; Jean-Pierre Cravedi, Alessandro Di Domenico, Roberto Fanelli, Johanna Fink-Gremmels, John Gilbert, Philippe Grandjean, Niklas Johansson, Agneta Oskarsson, Jiri Ruprich, Josef Schlatter, Greet Schoeters, Dieter Schrenk, Rolaf van Leeuwen, Philippe Verger.

ACKNOWLEDGEMENT

The Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain wishes to thank the working group members Herman Autrup, Angelo Carere, Pierre Galtier, John Gilbert, Johanna Fink-Gremmels, John Christian Larsen, Monica Olsen, Andy Renwick, Josef Schlatter, Philippe Verger, Ron Walker.

資料 3

# オクラトキシン A に関する文献リスト

# かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Inhibition of ochratoxin A teratogenesis by zearalenone and diethylstilboestrol. | Arora. R.G., Frölén, H. and Fellner-Feldegg. H. | Food Chem. Toxicol. | 1983 | 21, 779-783 | JECFA | |
| 2 | Synthesis of 14C-ochratoin A and 14C-ochratoxin B and a comparative study of their distribution in rats using whole body autoradiography. | Breitholz-Emanuelsson, A., Fuchs. R., Hult, K and Appelgren, L.E. | Pharmacol. Toxicol. | 1992 | 70, 255-261 | JECFA | |
| 3 | Teratogenic and toxic effects of ochratoxin A in rats. | Brown, M.H., Szczech. G.M. and Purmalis, B.P. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1976 | 37, 331-338 | JECFA | |
| 4 | In vivo and in vitro inhibition of protein synthesis in Bacillus stearothermophilus by ochratoxin A. | Bunge, I., Dirheimer, G. and Rö schenthaler, R. | Biochem. Biophys. Res. Commun. | 1978 | 83, 398-405 | JECFA | |
| 5 | Polymorphic ochratoxin A hydroxylation in rat strains phenotyped as poor and extensive metabolizers of debrisbquine. | Castegnaro, M., Bartsch, H., Bereziat, J.C., Arvela, P., Michelon, J. and Broussolle, L. | Xenobiotica | 1989 | 19, 225-230 | JECFA | |
| 6 | The fate of ochratoxin A in rats. | Chang, F.C. and Chu, F.S. | Food Cosmet. Toxicol. | 1977 | 15, 199-204 | JECFA | |
| 7 | Interaction of ochratoxin A with bovine serum albumin. | Chu, F.S. | Arch. Biochem. Biophys. | 1971 | 147, 359-366 | JECFA | |
| 8 | Effect of ochratoxin A on enzyme activities and macromole9ules synthesis in MDCK cells. | Creppy, E.E., Kane. A., Giessen-Crouse, E., Roth, A., Röschenthaler, R. and Dirheimer, G. | Arch. Toxicol. Suppl. | 1986 | 9, 310-314 | JECFA | |
| 9 | Spontaneous toxic nephropathy in poultry associated with ochratoxin A. | Elling, F., Hald, B., Jacobsen, C. and Krogh, P. | Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A | 1975 | 83, 739-741 | JECFA | |
| 10 | Distribution of 14C-ochratoxin A in the mouse monitored by whole-body autoradiography. | Fuchs, R., Appelgren, L.-E. and Hult, K. | Pharmacol. Toxicol. | 1988 | 63, 355-360 | JECFA | |
| 11 | Physiopathology of haemorrhagic syndrome related to ochratoxin A intoxication in rats. | Galtier, P., Boneu, B., Charpenteau, J.-L., Bodin. G., Alvinerie, M. and Moré, J. | Food Cosmet. Toxicol. | 1979 | 17, 49-53 | JECFA | |
| 12 | Hematological changes produced in mice by ochratoxin A and citrinin. | Gupta, M., Sasmal, D., Bandyopadhyay. S., Bagchi. G.. Chatterjee. T. and Dey. S. | Toxicology | 1983 | 26, 55-62 | JECFA | |
| 13 | Teratogenic effects of ochratoxin A in mice | Hayes. A.W., Hood, k.D. and Lee, H.L. | Teratology | 1974 | 9, 93-98 | JECFA | |
| 14 | Interstrain comparison of hepatic and renal microsomal carcinogen metabolism and liver S9-mediated mutagenicity in DA and Lewis rats phenotyped as poor and extensive metabolizers of debrisoquine. | Hietanen, E.. Malaveille. C., Camus, A.-M.. Béréziat, J.-C., Brun, G.. Castegnaro, M., Michelon J., Idle, J.R. and Bartsch, H. | Drug Metabol. Dispos. | 1986 | 14, 118-126 | JECFA | |
| 15 | Prenatal effects of ochratoxin A in hamsters. | Hood, R.D., Naughton. M.J. and Hay | Teratology | 1976 | 13, 11-14 | JECFA | |
| 16 | Effects in mice of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and T-2 toxin. | Hood, R.D., Kucauk, M.H. and Szczech, G.M. | Teratology | 1978 | 17, 25-30 | JECFA | |
| 17 | Developmental disturbance of the cerebral cortex of mouse offspring from dams treated with ochratoxin A during pregnancy. | Hoshino, K., Fukui, Y., Hayasaka, I. and Kameyama, Y. | Congenital Anomalies | 1988 | 28, 287-294 | JECFA | |
| 18 | IARC Monographes on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity | IARC | An Updating of IARC Monographs Volumes I to 42. Lyon | 1987 | pp. 121-122 | JECFA | |
| 19 | Quantitative analysis of initiating and promoting activities of five mycotoxins in liver carcinogenesis in rats. | Imaida, K., Hirose, M., Ogiso, T., Kurata. Y. and Ito, N. | Cancer Lett. | 1982 | 16, 137-143 | JECFA | |
| 20 | Inhibition of phenylalanine tRNA synthetase from Bacillus subtilis by ochratoxin A. | Konrad, I. and Röschenthaler, R. | FEBS Lett. | 1977 | 83, 341-347 | JECFA | |
| 21 | Study of the genotoxic potential of 17 mycotoxins with the SOS chromostest. | Krivobok, S., Olivier. Ph., Marzin, D.R., SeigleMurandi, F. and Steiman, R. | Mutagenesis | 1987 | 2, 433-439 | JECFA | |
| 22 | Mycotoxic nephropathy. | Krogh, P. and Elling, F. | Vet. Sci. Commun. | 1977 | 1, 51-63 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 23 | Effect of different cereal and oilseed substrates on the growth and production of toxihs by.Aspergillus alutaceus and Penicdlium verrucosum. | Madhyastha. S.M., Marquardt, R.R., Frohlich. A.A.. Platford, G. and Abramson, D. | J. Agric. Food Chem. | 1990 | 38, 1506-1510 | JECFA | |
| 24 | Embryocidal, fetotoxic and teratogenic effects of ochratoxin A in rats. | Mayura. K., Reddy, R.V, Hayes, A.W. and Berndt, W.O. | Toxicology | 1982 | 25, 175-185 | JECFA | |
| 25 | Effects of dietary protein on teratogenicity of ochratoxin A in rats. | Mayura. K., Hayes, A.W. and Bemdt, W.O. | Toxicology | 1983 | 27, 147-157 | JECFA | |
| 26 | Effect of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and citrinin in the rat. | Mayura, K. Parker, R., Berndt. W.O. and Phillips. TD. | J. Toxicol. Environ. Health | 1984 | 13, 553-561 | JECFA | |
| 27 | Teratogenic effects of ochratoxin A in rats with impaired renal function. | Mayura, K.. Stein, A.F., Berndt, W.O. and Phillips, TD. | Toxicology | 1984 | 32, 277-285 | JECFA | |
| 28 | Ochratoxin A-induced teratogenesis in rats: partial protection by phenylalanine. | Mayura, K.. Parker. R.. Berndt. W.O. and Phillips. T.D. | Appl. Environ. Microbiol. | 1984 | 48, 1186-1188 | JECFA | |
| 29 | Ochratoxin A, an inhibitor of mitochondrial transport system. | Meisner. H. and Chan, S. | Biochemistry | 1974 | 13, 2795-2800 | JECFA | |
| 30 | Ochratoxin A, an in vivo inhibitor of renal phosphoenolpyruvate carboxykinase. | Meisner, H. and Meisner, P. | Arch. Biochem. Biophys. | 1981 | 208, 146-153 | JECFA | |
| 31 | Ochratoxin A: inhibition of mitochondrial respiration. | Moore, J.H. and Truelove, B. | Science | 1970 | 168, 1102-1103 | JECFA | |
| 32 | Characterization of pig liver purified cytochrome P-450 isoenzymes for ochratoxin A metabolism studies. | Ozter, T.. Jayyosi, Z., Creppy, E.E., E1 Amri. H.S. and Batt, A.-M. | Toxicol. Lett. | 1991 | 57, 203-214 | JECFA | |
| 33 | Human exposure to ochratoxin A in areas of Yugoslavia with endemic nephropathy | Pleština, R.. Čeović. S., Gatenbeck, S., Habazin-Novak, V, Hult. K., Hö kby, E., Krogh, P. and Radić, B. | J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. | 1990 | 10, 145-148 | JECFA | |
| 34 | Physicochemical data for same selected mycotoxins. | Pohland. A.E., Schuller, P.L., Steyn, P.S. and van Egnond, H.P. | Pure appl. Chem. | 1982 | 54, 2219-2284 | JECFA | |
| 35 | Postnatal behavioral effects of ochratoxin A in offspring of treated mice. | Poppe, S.M., Stuckhardt. J.L. and Szczech, G.M. | Teratology | 1983 | 27, 293-300 | JECFA | |
| 36 | The Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumors. | Radovanović, Z. and Krajinović, S. | Arch. Geschwulstforsch. | 1979 | 49, 444-447 | JECFA | |
| 37 | The toxicity of ochratoxin to ruminants. | Ribelin, W.E., Fukushima, K. and Still, P.E. | Can. J. Comp. Med. | 1978 | 42, 172-176 | JECFA | |
| 38 | Synergistic toxic effects of citrinin, ochratoxin A and penicillic acid in mice. | Sansing, G.A., Lillehoj, E.B., Detroy, R.W. and Miller, M.A. | Toxicon | 1976 | 14, 213-220 | JECFA | |
| 39 | The synthesis of ochratoxins A and B, metabolites of Aspergillus ochraceus Wilh. | Steyn, P,S. and Holzapfel, C.W. | Tetrahedron | 1967 | 23, 4449-4461 | JECFA | |
| 40 | Brain necrosis in mouse fetuses transplacentally exposed to the mycotoxin ochratoxin A. | Szcezech, G.M. and Hood, R.D. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1981 | 57, 127-137 | JECFA | |
| 41 | Mutagenicity to Salmonella typhimurium of some Aspergillus and Penicillium mycotoxins.. | Wehner, F.C., Thiel. P.G., van Rensburg, S.J. and Demasius, I.P.C. | Mutat. Res. | 1978 | 58, 193-203 | JECFA | |
| 42 | Interference of mycotoxins with prenatal development of the mouse. 1. Influence of aflatoxin B1, ochratoxin A, and zearalenone. | Arora, R.G., Frören, H. and Nilsson, A. | Acta Vet. Scand. | 1981 | 22, 524-534 | JECFA | |
| 43 | Endemic nephropathy and urinary tract tumors in the Balkans. | Castegnaro, M. and Chernozemsky, I. | Cancer Res. | 1987 | 47, 3608-3609 | JECFA | |
| 44 | Effects of two metabolites of ochratoxin A, (43)-4-hydroxy ochratoxin A and ochratoxin-alpha, on immune response in mice. | Creppy, E.E., Stormer, F.C., Rö schenthaler, R. and Dirheimer, G. | Infect. Immun. | 1983 | 39, 1015-1018 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 45 | Immunosuppression by ochratoxin A and its prevention by phenylalanine. | Haubeck, H.D., Lorkowsky, G., Kolsh, E. and Röschenthaler, R. | Appl. Environ. Microbiol. | 1981 | 41, 1040-1042. | JECFA | |
| 46 | Ochratoxin A as a suppressor of mitogen-induced blastogenesis of porcine blood lymphocytes. | Holmberg, T., Thuvander, A. and Hult, K. | Acta Vet. Scand. | 1988 | 29, 219-223. | JECFA | |
| 47 | Mechanism of Ochratoxin A induced immunosuppression. | Lea, T., Steien, K. and Størmer, F.C. | Mycopathologia | 1989 | 107, 153-160 | JECFA | |
| 48 | Selective immunosuppression in mice of natural killer cell activity by ochratoxin A | Luster, M.I., Germolec, D.R., Burleson, G.R., Jameson, C.W., Ackermann, M.F., Lamm, K.R. and Hayes, H.T. | Cancer Res. | 1987 | 47, 2259-2263 | JECFA | |
| 49 | Ochratoxin A production by strain of Aspergillus niger var. niger. | Abarca,M.L, Bragulat,M.R., Castelia,G. and Cabanes,F.J. | Appl. Environ. Microbiol. | 1994 | 60, 2650-2652 | JECFA | |
| 50 | Ochratoxicosis; Prevention of develpopmental toxicity by L-methionine in rats. | Abdel-Wahhab,M.A. Nada,S.A. and Arbid,M.S. | J. Appl. Toxicol. | 1999 | 19, 7-12. | JECFA | |
| 51 | Histopathologic and electron microscopic studies on the acute toxicity of ochratoxin A in rats. | Albassam,M.A., Yong,S.I., Bhatnagar,R., Sharma,A.K. and Prior,M.G. | Vet. Pathol. | 1987 | 424, 427-435 | JECFA | |
| 52 | Mitochondrial dysfunction is an early event in ochratoxin A but not oosporein toxicity to rats'renal proximal tubules. | Aleo,M.D., Wyatt,R.D. and Scnellmann,R.G. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1991 | 107, 73-80 | JECFA | |
| 53 | Sealed storage of bag stacks: Status of the technology. | Annis,P. | In: Champ,B.R., Highly,E. and Banks,H.J., eds, Fumigation and Controlled Atmosphere Strage of Grain, Canberra, ACT, Australian, Centre for International Agricultura | 1990 | pp. 203-210 | JECFA | 未入手 |
| 54 | Requirement for fumigation and controlled atmospheres as options for pest and quality control in stored grain. | Annis,P. | In: Champ,B.R., Highly,E. and Banks,H.J., eds, Fumigation and Controlled Atmosphere Strage of Grain, Canberra, ACT, Australian Centre for International Agricultura | 1990 | pp. 20-28 | JECFA | 未入手 |
| 55 | Distribution of 14C-labelled ochratoxin A in pregnant mice. | Appelgren, L.E. and Arora,R.G. | Food Chem. Toxicol. | 1983 | 21, 563-568 | JECFA | |
| 56 | Distribution studies of 14C-labelled aflatoxin B1 and ochratoxin A in pregnant mice. | Appelgren, L.E. and Arora, R.G. | Vet. Res. Commun. | 1983 | 7, 141-144 | JECFA | |
| 57 | Interference of mycotoxins with prenatal development of the mouse. 2. Ochratoxin A induced teratogenic effects in relation to the dose and stage of gestation. | Arora,R.G. and Frölen,H. | Acta Vet. Scand. | 1981 | 22, 535-552 | JECFA | |
| 58 | Effect of superoxide dimstase and catalase on the nephrotoxicity induced by subchronical administration of ochratoxin A in rats. | Baudrimont,I., Betbeder,A.M. Ghabi,A., Pfohl-Leszkowitz,A., Dirheimer,G. and Creppy,E.E. | Toxicology | 1994 | 89, 101-111 | JECFA | |
| 59 | Reduction of the ochratoxin A-induced cytotoxicity in Vero cells by aspartame. | Baudrimont,I., Betbeder,A., and Creppy,E.E. | Arch. Toxicol. | 1997 | 71, 290-298 | JECFA | |
| 60 | Regional selectivity to ochratoxin A, distribution and cytotoxicity in rat brain. | Belmadani,A, Taramu,G. Betbeder,A.M., Steyn,P.S. and Creppy,E.E. | Arch. Toxicol. | 1998 | 72, 656-662 | JECFA | |
| 61 | Subchronic effects of ochratoxin A on young adult rat and partial prevention by aspartame, a sweetner. | Belmadani,A, Taramu,G. Betbeder,A.M., Steyn,P.S. and Creppy,E.E. | Hum. Exp. Toxicol. | 1998 | 17, 380-386. | JECFA | |
| 62 | Incidence of obstructive uropathy in male B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study and its apparent prevention by ochratoxin A. | Bendele,A.M. and Carlton,W.W. | Lab. Anim. Sci. | 1986 | 36, 282-285 | JECFA | |
| 63 | Ochratoxin A carcinogenesis in the (C57BL/6J x C3H)F1 mouse. | Bendele,A.M., Carlton,W.W., Krogh,P. and Likkehoj,E.B. | J. Natl. Cancer Inst. | 1985 | 75, 733-742 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 64 | In vivo and in vitro changes in renal function caused by ochratoxin A in the rat. | Berndt,W.O. and Hayes,A.W. | Toxicology | 1979 | 12, 5-17 | JECFA | |
| 65 | Behavior of ochratoxin A during green coffee roasting and soluble coffee manufacture. | Blanc,M., Pittet,A., Muñoz-Box,R. and Viani,R. | J. Agric. Food Chem. | 1998 | 46, 673-675 | JECFA | |
| 66 | Myelotoxicity and macrophage alteration in mice exposed to ochratoxin A. | Boorman,G.A., Hong,H.L., Dieter,M.P., Hayes,H.T., Pohland,A.E., Stack,M. and Luster,M.I. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1984 | 72, 304-312. | JECFA | |
| 67 | Thermostability of ochratoxin A in wheat under two moisture conditions. | Boudra,H., Le Bars,P and Le Bars,J. | Appl. Environ. Microbiol. | 1995 | 61, 1156-1158 | JECFA | |
| 68 | In vitro effects of the nephrotoxin ochratoxin A and citrinin upon biochemical function of porcine kidney. | Brunberg,R.C., Gantt,O., Barton,C. and Friedman,L. | Arch. Environ. Contam. Toxicol. | 1992 | 22, 464-470 | JECFA | |
| 69 | Interaction of ctrinin and ochratoxin A. | Braunberg,R.C., Barton,C., Gantt,O. and Friedman,L. | Nat. Toxins | 1994 | 2, 124-131 | JECFA | |
| 70 | Synthesis of 14C-ochratoxin A and 14C-ochratoxin B and a conparative study of their distribution in rats using whole body autoradiography. | Breitholz-Emanuelsson,A., Fuchs,R, Hult,K. and Appelgren,L-E. | Pharmacol. Toxicol. | 1992 | 70, 255-261 | JECFA | 未入手 |
| 71 | Transfer of ochratoxin A from lactating rats to their offspring: A short-term study. | Breitholz-Emanuelsson,A., Palminger-Hallen,I, Wholin,P.O., Oskarsson,A., Hult,K. and Olsen,M. | Nat. Toxins | 1993 | 1, 347-352. | JECFA | |
| 72 | Toxicokinetics of ochratoxin A in rat following intratracheal administration. | Breitholz-Emanuelsson,A., Fuchs,R and Hult,K. | Nat. Toxins | 1995 | 3, 101-103 | JECFA | |
| 73 | The neurotoxic effects of ochratoxin A are induced by protein binding but are not affected by l-phenylalanine. | Bruinink,A. and Sidler,C. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1997 | 146, 173-179 | JECFA | |
| 74 | Reduction of ochratoxin A toxicity by heat-induced epimerisation. In vitro effects of ochratoxins on embryonic chick meningeal and other cell cultures. | Bruinink,A., Rasonyi,T. and Sidler,C. | Toxicology | 1997 | 118, 205-210 | JECFA | |
| 75 | Differences in neurotoxic effects of ochratoxin A, ochracin and ochratoxin-alpha in vitro. | Bruinink,A., Rasonyi,T and Sidler,C. | Nat. Toxins | 1998 | 6, 173-177 | JECFA | |
| 76 | Industrial storage of green robusta coffee under tropical conditions and its impact on raw material quality and ochratoxin A content. | Bucheli,P., Meyer,I., Pittet,A., Vutaz,G. and Viani,R. | J. Agric. Food Chem. | 1998 | 46, 4507-4511 | JECFA | |
| 77 | Development of ochratoxin A during robusta (Coffea canephora) coffee cherry drying. | Bucheli,P., Kanchanomai,C., Meyer,I and Pittet,A. | J. Agric. Food Chem. | 2000 | 48, 1358-1362 | JECFA | |
| 78 | Evaluation of immunity of young broiler chickens during simultaneous aflatoxicosis and ochratoxicosis. | Cambell,M.L.,Jr,May,J.D., Huff,W.E. and Doerr,J.A. | Poult. Sci. | 1983 | 62, 2138-2144 | JECFA | |
| 79 | Epidemiology of Balkan endemic nephropathy. | Ceovic,S., Hrabar,A. and Saric,M. | Food Chem. Toxicol. | 1992 | 30, 183-188 | JECFA | |
| 80 | In vitro studies on the relationship between hepatic metabolism and toxicity of ochratoxin A. | Chakor,K., Creppy,E.E. and Dirheimer,G. | Arch. Toxicol. Suppl. | 1988 | 12, 201-204 | JECFA | |
| 81 | The effects of four mycotoxins on the mitogen stimulated proliferation of bovine peripheral blood mononuclear cells in vitro. | Charoenpornsook,K., Fitzpatrick,J.L. and Smith,J.E. | Mycopathologia | 1998 | 143, 105-111 | JECFA | |
| 82 | Bioproduction of ochratoxin A and oenicillic acid by members of the Aspergillus ochraceus group. | Cieger,A. | Can. J. Microbiol. | 1972 | 18, 631-636 | JECFA | |
| 83 | Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis and SCE frequency in human lymphocytes. | Cooray,R. | Food Chem. Toxicol. | 1984 | 22, 529-534 | JECFA | |
| 84 | Action of ochratoxin A on cultured hepatoma cells reversion of inhibition by phenylalanine. | Creppy,E.E., Lugnier,A.A.J., Beck,G., Röschenthaler,R. and Dirheimer,G. | FEBS Lett. | 1979 | 104, 287-290. | JECFA | |
| 85 | Combined action of citrinin and ochratoxin A on hepatoma tissue culture cells. | Creppy,E.E., Lorkowski,G., Beck,G., Röschenthaler,R. and Dirheimer,G. | Toxicol. Lett. | 1980 | 5, 375-380 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 86 | Phenylalanine prevents acute poisoning by ochratoxin A in mice. | Creppy,E.E., Schlegel,M., Rö schenthaler,R. and Dirheimer,G. | Toxicol. Lett. | 1980 | 6, 77-80 | JECFA | |
| 87 | Effect of ochratoxin A metabolites on yeast phenylalanyl-tRNA synthetases and on the growth and in vivo protein synthesis of hepatoma cells. | Creppy,E.E., Størmer,F.C., Kern,D., Röschenthaler,R. and Dirheimer,G. | Chem. Biol. Intera. | 1983 | 47, 239-247 | JECFA | |
| 88 | Comparative study of the effect of ochratoxin A analogues on yeast aminoacyl-tRNA synthetases and on the growth and protein synthesis of hepatoma cells. | Creppy,E.E., Kern,D., Steyn,P.S., Vleggaar,R., Röschenthaler,R. and Dirheimer,G. | Toxicol. Lett. | 1983 | 19, 217-224 | JECFA | |
| 89 | Inhibition of protein synthesis in mice by ochratoxin A and its prevention by phenylalanine. | Creppy,E.E., Röschenthaler,R. and Dirheimer,G. | Food Chem. Toxicol. | 1984 | 22, 883-886 | JECFA | |
| 90 | The mycotoxin ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat hepatocytes and in vivo. | Creppy,E.E., Chakor,K., Fischer,M.J. and Dirheimer,G. | Arch. Toxicol. | 1990 | 64, 279-284. | JECFA | |
| 91 | Pathology of ochratoxicosis A in young broiler chicks. | Dwivedi,P. and Burns,R.B. | Res. Vet. Sci. | 1984 | 36, 92-103 | JECFA | |
| 92 | Effect of ochratoxin A on immunoglobulins in broiler chicks. | Dwivedi,P. and Burns,R.B. | Res. Vet. Sci. | 1984 | 36, 117-121 | JECFA | |
| 93 | Toxic effects of aflatoxin B1 and ochratoxin a, alone and in combination, on chicken embryos. | Edrington,T.S., Harvey,R.B. and Kubena,L.F. | Bull. Environ. Contam. Toxicol. | 1995 | 54, 331-336 | JECFA | |
| 94 | Phenobarbital increases DNA adduct and metabolites formed by ochratoxin A: Role of CYP 2C9 and microsomal glutathione-S-transferase. | El Adlouni,C., Pinelli,E., Azemar,B., Zaoui,D., Beane,P. and Pfohl-Leszkowicz,A. | Environ. Mol. Mutag. | 2000 | 35, 123-131 | JECFA | |
| 95 | Ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy: alterations in enzyme activity in tubular cells. | Elling,F. | Acta Pathol. Microbiol. Scand. | 1979 | 87, 237-243 | JECFA | |
| 96 | Feeding experiments with ochratoxin A-contaminated barley to bacon pigs. IV. Renal lesions. | Elling,F. | Acta. Agric. Scand. | 1983 | 33, 153-159 | JECFA | |
| 97 | Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Enzyme and ultrastructure changes after short-term exposure. | Elling,F., Nielsen,J.P., Lillehoj,E.B., Thomassen,M.S. and Størmer,F.C. | Toxicology | 1985 | 23, 247-254 | JECFA | |
| 98 | Transfer of ochratoxin A during lactation: Exposure of suckling via the milk of rabbit does fed a naturally contaminated feed. | Ferrufino-Guardia,E.V., Tangni,E.K., Larondelle,Y. and Ponchaut,S. | Food Addit. Contam. | 2000 | 17, 167-175 | JECFA | |
| 99 | Effects of fungal metabolites on testosterone secretion in vitro. | Fenske,M. and Fink Gremmels,J. | Arch. Toxicol. | 1990 | 64, 72-75 | JECFA | |
| 100 | Toxicity and metabolism of ochratoxin A. | Fink-Gremmels,J. John,A. and Blom,M.J. | Nat. Toxins | 1995 | 3, 214-220 | JECFA | |
| 101 | Uptake of ochratoxin A by slices of pig kidney cortex. | Friis,C., Brinn,R. and Hald,B. | Toxicology | 1988 | 52, 209-217 | JECFA | |
| 102 | The connection between the Penicillia and Aspergilli and mycotoxins with special emphasis on misidentified isolates. | Frisvad,J.C. | Arch. Environ. Contam. Toxicol. | 1989 | 18, 452-467 | JECFA | |
| 103 | Terverticillate Penicillia : Chemo taxonomy and mycotoxin production. | Frisvad,J.C. and Filtenborg,O. | Mycologia | 1989 | 81, 837-861 | JECFA | |
| 104 | Carbon-14-ochratoxin A distribution in the Japanese quail. (Coturnix coturnix japonica) monitored by whole body autoradiography. | Fuchs,R., Appelgren,L., Hagelberg,S. and Hult,K. | Poult. Sci. | 1988 | 67, 707-714 | JECFA | |
| 105 | Placental transfer of ochratoxin A and its cytotoxic effect on the mouse embryonic brain. | Fukui,Y., Hoshino,K., Kameyama,Y., Yasui,T., Toda,C. and Nagano,H. | Food Chem. Toxicol. | 1987 | 25, 17-24 | JECFA | |
| 106 | Development of neurons and synapses in ochratoxin A-induced microcephalic mice: A quantitative assessment of somatosensory cortex. | Fukui,Y., Hayasaka,S., Itoh,M. and Tabenchi,Y. | Neurotox. Teratol. | 1992 | 14, 191-196 | JECFA | |
| 107 | Mycotoxins and fungi in wheat harvested during 1990 in test plots in the state of San Paulo, Brazil. | Furlong,E.B., Soares,L.M.V., Lasca,C.C. and Kohara,E.Y. | Mycopathologia | 1995 | 131, 185-190 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 108 | Mycotoxins and fungi in wheat stored in elevators in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. | Furlong,E.B., Soares,L.M.V., Lasca,C.C. and Kohara,E.Y. | Food Addit. Contam. | 1995 | 12, 683-688 | JECFA | |
| 109 | Contribution of pharmacokinetic studies to mycotoxicology - ochratoxin A. | Galitier,P. | Vet. Sci. Commun. | 1978 | 1, 349-358 | JECFA | |
| 110 | The pharmacokinetic profile of ochratoxin A in the rat after oral and intravenous administration. | Galtier,P., Charpenteau,J.L., Alvinerie,M. and Labouche,C. | Drug Metabol. Dispos. | 1979 | 7,  429-434 | JECFA | |
| 111 | Evidence for in vitro and in vivo interaction between ochratoxin A and three acidic drugs. | Galtier,P., Charpenteau,J.L., and Bodin,G. | Food Cosmet. Toxicol. | 1980 | 18, 493-496 | JECFA | |
| 112 | The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens. | Galtier,P., Alvinerie,M. and Charpenteau,J.L. | Food Cosmet. Toxicol. | 1981 | 19, 735-738 | JECFA | |
| 113 | The role of the proximal tubule in ochratoxin A nephrotoxicity in vivo: toxodynamic and toxokinetic aspects. | Gekle,M. and Silbernagal,S. | Renal Physiol. Biochem. | 1994 | 17, 40-49 | JECFA | |
| 114 | Ochratoxin A impairs 'postproximal' nephron function in vivo and blocks plasma membrane anion conductance in Madin-Darby canine kidney cells in vitro. | Gekle,M., Oberleithner,H. and Silbernagl,S. | Pflügers Arch. | 1993 | 425, 401-408 | JECFA | |
| 115 | Time- and concentration-dependent biphasic effect of ochratoxin A on grouth of proximal tubular cells in primary culture. | Gekle,M., Pollock,C.A. and Silbernagl,S. | J. Pharmacol. Exp. Ther. | 1995 | 275, 397-404 | JECFA | |
| 116 | Ochratoxin A induces JNK activation and apotosis in MDCK-C7 cells at nanomolar concrntrations. | Gekle,M., Schwerdt,G., Freudinger,R., Mildenberger,S., Wilflingseder,D., Pollack,V., Dander,M. and Schramek,H. | J. Pharmacol. Exp. Ther. | 2000 | 293, 837-844 | JECFA | |
| 117 | Toxicological evaluations of cyclopiazonic acid and ochratoxin A in broilers. | Gentles,A., Smith,E.E., Kubena,L.F., Duffus,E., Johnson,P., Thompson,J., Harvey,R.B. and Edrington,T.S. | Poult. Sci. | 1999 | 78, 1380-1384 | JECFA | |
| 118 | Some effects of ochratoxin A, a mycotoxin contaminating feeds and food, on rat testis. | Gharbi,A., Trillon,O., Betbeder,A.M., Counord,J., Gauret,M.F., Pfohl-Leszkowicz,A., Dirheimer,G. and Creppy,E.E. | Toxicology | 1993 | 83, 9-18 | JECFA | |
| 119 | Impact of L-phenylalanine supplementation on the performance of three-week-old broilers fed diets cintaining ochratoxin A. 1. Effects on body weight, feed conversion, relative organ weight, and mortality. | Gibson,R., Bailey,C., Kuena,L., Huff,W. and Harvey,R. | Poult. Sci. | 1990 | 69, 414-419 | JECFA | |
| 120 | Oxidation of ochratoxin A by an Fe-porphyrin system: Model for enzymatic activation and DNA cleavage. | Gillman,I.G., Clark,T.N. and Manderville,R.A. | Chem. Res. Toxicol. | 1999 | 12, 1066-1076 | JECFA | |
| 121 | Peritubular transport of ochratoxin A in rabbit renal proximal tubules. | Groves,C.E., Morales,M. and Wright,S.H. | J. Pharmacol. Exp. Ther. | 1998 | 284, 943-948 | JECFA | |
| 122 | Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. | Hagelberg,S., Hult,K. and Fuchs,R. | J. Appl. Toxicol. | 1989 | 9, 91-96 | JECFA | |
| 123 | Beta2-microgloblin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy. | Hall,P. and Vasiljevic,M. | J. Lab. Clin. Med. | 1973 | 81, 897-904 | JECFA | |
| 124 | Placental and lactational transfer of ochratoxin A in rats. | Hallén,I.P., Breitholtz-Emanuelsson,A., Hult,K., Olsen,M. and Oskarsson,A. | Nat. Toxins | 1998 | 6, 43-49 | JECFA | |
| 125 | Metabolism of ochratoxin A by primary cultures of rat hepatocytes. | Hansen,C.E., Dueland,S., Drevon,C.A. and Størmer,F.C. | Appl. Environ. Microbiol. | 1982 | 43, 1267-1271 | JECFA | |
| 126 | Mechanisms of chemically induced renal carcinogenesis in the laboratory rodent. | Hard,G.C. | Toxicol. Pathol. | 1998 | 26, 104-112 | JECFA | |
| 127 | Immunologic effects of low levels of ochratoxin A in ovo: utilization of a chicken embryo model. | Haevey,R.B., Kubera,L.F., Naqi,S.A., Gyimah,J.E., Corrier,D.E., Paningrahy,B. and Philips,T.D. | Avian Dis. | 1987 | 31, 787-791 | JECFA | |
| 128 | Behaviour and reduction of ochratoxin A in green coffee beans in response to various processing methods. | Heilmann,W., Rehfeldt,A.G. and Rotzoll,F. | Eur. Food Res. Technol. | 1999 | 209, 297-300 | JECFA | |
| 129 | Aspergilli as ochratoxin producers. | Hesseltine,C.W., Vandegraft,E.E., Fennel,D.I., Smith,M.L. and Shortwell,O.L. | Mycologia | 1972 | 64, 539-550 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 130 | Free radical generation an induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (Batillus brevis). | Hoehler,D., Marquardt,R.R., McIntosh,A.R. and Xiao,H. | J. Biol. Chem. | 1996 | 271, 27388-27394 | JECFA | |
| 131 | Induction of free radicals in hepacytes, mitochobdria and microsomes of rats by ochratoxin A and its analogs. | Hoehler,D., Marquardt,R.R., McIntosh,A.R. and Hatch,G.M. | Biochim. Biophys. Acta | 1997 | 1357, 225-233 | JECFA | |
| 132 | Penicillium verrucosum in feed of ochratoxin A positive swine herds. | Holmberg,T., Breitholtz-Emanuelsson,A., Haggblom,P., Schwan,O. and Hult,K. | Mycopathologia | 1991 | 116, 169-176 | JECFA | |
| 133 | Residual haematopoietic effect in mice exposed to ochratoxin A prior to irradiation. | Hong,H.H.L., Jameson,C.W. and Boorman,G.A. | Toxicology | 1988 | 53, 57-67 | JECFA | |
| 134 | Degradation of ochratoxin A by a ruminant. | Hult,K., Teiling,A. and Gatenbeck,S. | Appl. Environ. Microbiol. | 1976 | 32, 443-444 | JECFA | |
| 135 | Ochratoxin A in human blood and Balkan endemic nephropathy. | Hult,K., Plestina,R., Habazin-Novak,V., Radic,B. and Ceovic,S. | Arch. Toxicol. | 1982 | 51, 313-321 | JECFA | |
| 136 | Ochratoxin A. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 56 | IARC | Lyon: IARCpress | 1993 | pp. 489-521 | JECFA | |
| 137 | Exposure to ochratoxin A in Europe: Comparison with a region of northen Spain. | Jimenez,A.M., Lopez de Cerain,A., Gonzalez Penas, E., Bello,J., Betbeder,A.M. and Creppy,E.E. | J. Toxicol. Toxin Rev. | 1998 | 17, 479-491 | JECFA | |
| 138 | Nephrotoxicity assessment by measuring cellular ATP content. II. Intranephron site of ochratoxin A nephrotoxicity. | Jung,K.Y., and Endou,H. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1989 | 100, 383-390 | JECFA | |
| 139 | Changes in urinary and renal tubular enzymes caused by subchronic administration of ochratoxin A in rats. | Kane,A., Creppy,E.E., Rö schenthaler,R. and Dirheimer,G. | Toxicology | 1986 | 42, 233-243. | JECFA | |
| 140 | Induction of renal and hepatic tumors in mice by ochratoxin A; a mycotoxin. | Kanisawa,M. and Suzuki,S. | Gann | 1978 | 69, 599-600 | JECFA | |
| 141 | Histopathological studies on the toxicity of ochratoxin A in rats 1. Acute oral toxicity. | Kanisawa,M., Suzuki,S., Kozuka,Y. and Yamazaki,M. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1977 | 41, 55-64 | JECFA | |
| 142 | Dietary cholestyramine protection against ochratoxin A-induced nephrotoxicity in the rat by decreasing plasma levels and enhancing fecal excretion of the toxin. | Kerkadi,A., Barriault,C., Tuchweber,B., Frohlich,A.A., Marquardt,R.R., Bouchard,G. and Yousef,I.M. | J. Toxicol. Environ. Health | 1998 | 53, 231-250 | JECFA | |
| 143 | Cholestyramine protection against ochratoxin A toxicity: Role of ochratoxin A sorption by the resin and bile acid enterohepatic circulation. | Kerkadi,A., Barriault,C., Marquardt,R.R., Frohlich,A.A., Yousef,I.M., Zhu,X.X. and Tuchweber,B. | J. Food Prot. | 1999 | 62, 1461-1465 | JECFA | |
| 144 | Metabolism of aflatoxin, ochratoxin, zearalenone, and three trichothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria. | Kiessling,K.H., Pettersson,H., Sandholm,K. and Olsen,M. | Appl. Environ. Microbiol. | 1984 | 47, 1070-1073 | JECFA | |
| 145 | Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs III. Terminal renal ultrastructural alterations. | Kitchen,D.N., Carlton,W.W. and Hinsman,E.J. | Vet. Pathol. | 1977 | 14, 392-406 | JECFA | |
| 146 | Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs. I. Clinical and clinicopathological features. | Kitchen,D.N., Carlton,W.W. and Tuite,J. | Vet. Pathol. | 1977 | 14, 154-172 | JECFA | |
| 147 | Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs. II. Pathology. | Kitchen,D.N., Carlton,W.W. and Tuite,J. | Vet. Pathol. | 1977 | 14, 261-272 | JECFA | |
| 148 | Epidemionology of mycotoxic porcine nephropathy. | Krogh,P. | Nord Veterinaemedicin | 1976 | 28, 452-458 | JECFA | |
| 149 | Role of ochratoxin A in disease causation. | Krogh,P. | Food Chem. Toxicol. | 1992 | 30, 213-224 | JECFA | |
| 150 | Mycotoxic nephropathy. | Krogh,P. and Elling,F. | Vet. Sci. Commun. | 1977 | 1, 51-63 | JECFA | #22と重複 |
| 151 | Experimental arian nephropathy. | Krogh,P., Elling,F., Hald,B., Jylling,B., Petersen,V.E., Skadhauge,E. and Svendsen,C.K. | Acta Pathol. Microbiol. Scand. A. | 1976 | 84, 215-221 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 152 | Renal enzyme activities in experimental ochratoxin A-induced porcine nephropathy: diagnostic potential of phosphoenolpyruvate carboxykinase and gamma-glutamyl transpeptidase activity. | Krogh,P., Gyrd-Hansen,N., Hald,B., Larsen,S., Neilsen,J.P., Smith,M., Ivanoff,C. and Meisner,H. | J. Toxicol. Environ. Health | 1988 | 23, 1-14 | JECFA | |
| 153 | Risk Assessment of the Mycotoxin Ochratoxin A. | Kuiper-Goodman,T. and Scott,P.M. | Biomed. Environ. Sci. | 1989 | 2, 179-248 | JECFA | |
| 154 | Ochratoxin A: Plasma concentration and excretion into bile and urine in albumin-deficient rats. | Kumagai,S. | Food Chem. Toxicol. | 1985 | 23, 941-943 | JECFA | |
| 155 | Effects of plasma ochratoxin A and Luminal pH on the jejunal absorption of ochratoxin A in rats. | Kumagai,S. | Food Chem. Toxicol. | 1988 | 26, 753-758 | JECFA | |
| 156 | Intestinal absorption and secretion of ochratoxin A in the rat. | Kumagai,S. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1982 | 64, 94-102 | JECFA | |
| 157 | Derangement of pH homeostasis in the renal papilla: Ochratoxin A increases pH in vasa recta blood. | Kuramochi,G., Gekle,M. and Silbernagl,S. | Nephron | 1997 | 76, 472-476 | JECFA | |
| 158 | Ochratoxin A disturbs pH homeostasis in the kidney: Increases in pH and HCO3- in the Tubules and vasa recta. | Kuramochi,G., Gekle,M. and Silbernagl,S. | Pflüngers Arch. Eur. J. Physiol. | 1997 | 434, 392-397 | JECFA | |
| 159 | Carcinogenicity of potassium bromate administered orally to F344 rats. | Kurokawa,Y., Hayashi,Y., Maekawa,A., Takahashi,M., Kokubo,T. and Odashima,S. | J. Natl. Cancer Inst. | 1983 | 71, 965-971 | JECFA | |
| 160 | Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate – A new renal carcinogen. | Kurokawa,Y., Maekawa,A., Takahashi,M. and Hayashi,Y. | Environ. Health Perspectives | 1990 | 87, 309-335 | JECFA | |
| 161 | Subacute nephrotoxicity and induction of renal cell carcinoma in mice treated with ferric nitrilotriacetate. | Li,J.L., Okada,S., Hamazaki,S., Ebina,Y. and Midorikawa,O. | Cancer Res. | 1987 | 47, 1867-1869 | JECFA | |
| 162 | Ochratoxin A in human blood in relation to nephropathy in Tunisia. | Maaroufi,K., Achour,A., Hammami,N., Betbeder,A.M., Ellouz,F., Creppy,E.E. and Bacha,H. | Hum. Exp. Toxicol. | 1995 | 14, 609-614 | JECFA | |
| 163 | Foodstuffs and human blood contamination by the mycotoxin ochratoxin A: Correlation with chronic interstitial nephropathy in Tunisia. | Maaroufi,K., Achour,A., Betbeder,A.M., Hammami,N., Ellouz,F., Creppy,E.E. and Bacha,H. | Arch. Toxicol. | 1995 | 69, 552-558 | JECFA | |
| 164 | Karyomegaly of tubular cells as an early stage marker of nephrotoxicity induced by ochratoxin A in rats. | Maaroufi,K., Zakhama,A., Baudrimont,I., Achour,A.,, Abid,S., Ellouz,F., Dhouib,S., Creppy,E.E. and Bacha,H. | Hum. Exp. Toxicol. | 1999 | 18, 410-415 | JECFA | |
| 165 | Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats. | Madhyastha,M.S., Marquardt,R,R, and Frohlich,A.A. | Arch. Environ. Contam. Toxicol. | 1992 | 23, 468-472. | JECFA | |
| 166 | Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. I. Influence on pig performance and residues. | Madsen,A., Mortensen,H.P. and Hald,B. | Acta Agric. Scand. | 1982 | 32, 225-239 | JECFA | |
| 167 | Structure-activity studies in E, coli strains on ochratoxin A and its analogues implicate a genotoxic free radical and a cytotoxic thiol derivative as reactive metabolites. | Malaveille,C., Brun,G. and Bartsch,H. | Mutat. Res. | 1994 | 307, 141-147 | JECFA | |
| 168 | Does apoptosis cause renal atrophy in Balkan endemic nephropathy? | Mantle,P.G., Miljkovic,A., Udupa,V. and Dobrota,M. | Lancet | 1998 | 352, 1118-1119 | JECFA | |
| 169 | The effects of ochratoxin A on postimplantation rat embryos in culture. | Mayura,K., Edwards,J.F., Maull,E.A. and Phillips,D.T. | Arch. Environ. Contam. Toxicol. | 1989 | 18, 411-415 | JECFA | |
| 170 | Phosphoenolpyruvate carboxykinase as a selective indicator of ochratoxin A induced nephropathy. | Meisner,H. and Krogh,P. | Dev. Toxicol. Environ. Sci. | 1986 | 14, 199-206 | JECFA | |
| 171 | Changes in renal mRNA species abundance by ochratoxin A. | Meisner,H. and Polsinelli,L. | Biochem. Pharmacol. | 1986 | 35, 661-665 | JECFA | |
| 172 | Inhibition of renal gluconeogenesis in rats by ochratoxin. | Meisner,H. and Selanik,P. | Biochem. J. | 1979 | 180, 681-684 | JECFA | |
| 173 | Decrease of renal phospho-enolpyruvate carboxykinase RNA and poly(A) RNA level by ochratoxin A. | Meisner,H., Cimbala,M.A. and Hanson,R.W. | Arch. Biochem. Biophys. | 1983 | 223, 264-270 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 174 | Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by Aspergillus ochraceus Wilh. | van der Merwe,K.J., Steyn,P.S., Fourie,L., Scott,D.B. and Theron,J.J. | Nature | 1965 | 205, 1112-1113 | JECFA | |
| 175 | Genotoxicity of a variety of mycotoxins in the hepatocyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepatocytes. | Mori,H., Kawai,K., Ohbayashi,F., Kuniyasu,T., Yamazaki,M., HamasakiI,T. and Williams,G.M. | Cancer Res. | 1984 | 44, 2918-2923 | JECFA | |
| 176 | Reduction of ochratoxin A toxicity in mice treated with phenylalanine and phenobarbital. | Moroi,K., Suzuki,S., Kuga,T., Yamazaki,M. and Kanisawa,M. | Toxicol. Lett. | 1985 | 25, 1-5 | JECFA | |
| 177 | Studies of the influence of ochratoxin A on immune and defence reactions in the mouse model. | Muller,G., Kielstein,P., RosnerH., Kohler,H., Berndt, A. and Rosner,H. | Mycoses | 1995 | 38, 85-91 | JECFA | |
| 178 | Studies of the influence of ochratoxin A on immune and defence reactions in weaners. | Muller,G., Kielstein,P., Rosner,H., Berndt, A., Heller,M and Rosner,H. | Mycoses | 1999 | 42, 495-505 | JECFA | |
| 179 | Toxicologic changes in rats fed graded dietary levels of ochratoxin A. | Munro,I.C., Modie,C.A., Kuiper-Goodman,T., Scott,P.M. and Grice,H.C. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1974 | 28, 180-188 | JECFA | |
| 180 | Biochemical changes in the rat during experimentally induced acute ochratoxicosis. | Ngaha,E.O. | Enzyme | 1985 | 33, 1-8 | JECFA | |
| 181 | Epidemiological characteristics of urinary system tumours and Balkan nephropathy in an endemic region of Bulgaria. | Nicolov,I.G., Chernozemsky,I.N., Petkova-Bocharova,T., Stoyanov,I.S. and Stoichev,I.I. | Eur. J. Cancer | 1978 | 14, 1237-1242 | JECFA | |
| 182 | Mechanism of ochratoxin Astimulated lipid peroxidation. | Omar,R.F., Hasinoff,B.B., Mejilla,F. and Rahimtula,A.D. | Biochem. Pharmacol. | 1990 | 40, 1183-1191 | JECFA | |
| 183 | Effect of cytochrome p450 induction on the metabolism and toxicity of ochratoxin A. | Omar,R.F., Gelboin,H.V. and Rahimtula,A.D. | Biochem. Pharmacol. | 1996 | 51, 207-216 | JECFA | |
| 184 | The effects of milling and processinf on wheat contaminated with ochratoxin A. | Osborne,B.G., Ibe,F., Brown,G.L., Petagine,F., Scudamore,K.A., Banks,J.N., Hetminski,M.T. and Leonard,C.T. | Food Addit. Contam. | 1996 | 13, 141-153 | JECFA | |
| 185 | Inhibition of pancreatic carboxypeptidase A: A possible mechanism of interaction between penicillic acid and ochratoxin A. | Paker,R.W., Phillips,T.D., Kubena,L.F., Russel,L.H. and Heidelbaugh,N.D. | J. Environ. Sci. Health | 1982 | B17, 77-91 | JECFA | |
| 186 | Metabolism of ochratoxins A and B in the pig during early pregnancy and the accumulation in body tissue of ochratoxin A only. | Patterson,D.S.P., Roberts,B.A. and Small,B.J. | Food Cosmet. Toxicol. | 1976 | 14, 439-442 | JECFA | |
| 187 | Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary system tumours in Bulgaria. | Petkova-Bocharova,T., Chernozemsky,I.N. and Castegnaro,M. | Food Addit. Contam. | 1988 | 5, 299-301 | JECFA | |
| 188 | Tissue deposition and passage into eggs of ochratoxin A in Japanese quail. | Piskorsa-Pliszczynska,J. and Juszkiewicz | J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. | 1990 | 10, 8-10 | JECFA | |
| 189 | The hydrolysis of ochratoxin A by some proteolytic enzymes. | Pitout,M.J. | Biochem. Pharmacol. | 1969 | 18, 485-491 | JECFA | |
| 190 | The inhibitory effect of ochratoxin A on bovine carboxypeptidase A  in vitro. | Pitout,M.J. and Nel,W. | Biochem. Pharmacol. | 1969 | 18, 1837-1843 | JECFA | |
| 191 | Penicillium viridicatum, Penicillium verrucosum and production of ochratoxin A. | Pitt,J.I. | Appl. Environ. Microbiol. | 1987 | 53, 266-269 | JECFA | |
| 192 | Postharvest and stored corn in Brazil: Mycoflora interaction, abiotic factors and mycotoxin occurrence. | Pozzi,C.L., Correas,B., Gambale,W., Paula,C.R., Chacorn-Reche,N.O. and Meirelles,M.C.A. | Food Addit. Contam. | 1995 | 12, 313-319 | JECFA | |
| 193 | The effects of ochratoxin A on the immune response of Swiss mice. | Prior,M.G. and Sisodia,C.S. | Can. J. Comp. Med. | 1982 | 46, 91-96 | JECFA | |
| 194 | Aetiology of Balkan nephropathy: a reappraisal after 30 years. | Radovanovic,Z | Europ. J. Epidemiol. | 1989 | 5, 372-376 | JECFA | |
| 195 | Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. | Rahimtula,A.D., Béreziat,J.C., Bussacchini-Griot,V. and Bartsch,H. | Biochem. Pharmacol. | 1988 | 37, 4469-4477 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 196 | Intensification and depletion of specific bulky renal DNA adducts (I-compounds) following exposure of male F344 rats to the renal carcinogen ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA). | Randerath,E., Watson,W.P., Zhou,G.D., Chang,J. and Randerath,K. | Mutat. Res. | 1995 | 341, 265-279 | JECFA | |
| 197 | Structural origins of bulky oxidative DNA adducts (type II I-compounds) as deduced by oxidation of oligonucleotides of known sequence. | Randerath,K., Randerath,E., Smith,C.V. and Chang,J. | Chem. Res. Toxicol. | 1996 | 9, 247-254 | JECFA | |
| 198 | Obstructive uropathy in group caged male B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study. (letter) | Rao,C.N. | Lab. Anim. Sci. | 1987 | 37, 8-9 | JECFA | |
| 199 | Evidence for an enterohepatic circulation of ochratoxin A in mice. | Roth,A., Chakor,K., Creppy,E.E., Kane,A., Röschenthaler,R. and Dirheimer,G. | Toxicology | 1988 | 48, 293-308 | JECFA | |
| 200 | Influence of ochratoxin B on the ochratoxin A inhibition of phenylalanyl-tRNA formation in vitro and protein synthesis in hepatoma tissue culture cells. | Roth,A., Creppy,E.E., Kane,A., Bacha,H., Steyn,P.S., Rö schenthaler,R. and Dirheimer,G. | Toxicol. Lett. | 1989 | 45, 307-313 | JECFA | |
| 201 | Carcinogenicity and kinetic aspects of ochratoxin A. | Schalatter,C., Studer,R.J. and Rasonyi,T. | Food Addit. Contam. | 1996 | 13 (Suppl.), 43-44 | JECFA | |
| 202 | Ochratoxin A-binding proteins in rat organs and in different cell lines of the kidney. | Schwerdt,G. Freudinger,R., Silbernagl,S. and Gekle,M. | Toxicology | 1999 | 135, 1-10 | JECFA | |
| 203 | The nephrotoxin ochratoxin A induces apoptosis in cultured human proximal tubule cells. | Schwerdt,G. Freudinger,R., Mildenberger,S., Silbernagl,S. and Gekle,M. | Cell Biol. Toxicol. | 1999 | 15, 405-415 | JECFA | |
| 204 | A comparative study of ochratoxin A-induced apoptosis in hamster kidney and HeLa cells. | Seegers,J.C., Bohmer,L.H., Kruger,M.C., Lottering,M.L. and de Kock,M. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1994 | 129, 1-11 | JECFA | |
| 205 | Maternal protein deprivation enhances the teratogenicity of ochratoxin A in mice. | Singh,J. and Hood,R.D. | Teratology | 1985 | 32, 381-388 | JECFA | |
| 206 | Immunosuppression due to chronic ochratoxicosis in broiler chicks. | Singh,G.S., Chauhan,H.V., Jha,G.J. and Singh,K.K. | J. Comp. Pathol. | 1990 | 103, 399-410 | JECFA | |
| 207 | Mechanism of ochratoxin A transport in kidney. | Sokol,P.P., Ripich,G., Holohan,P.D. and Ross,C.R. | J. Pharmacol. Exp. Ther. | 1988 | 246, 460-465 | JECFA | |
| 208 | Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in young calves. | Sreemannarayana,O., Frolich,A.A., Vitti,T.G., Marquardt,R.R. and Abramson,D. | J.Anim. Sci. | 1988 | 66, 1703-1711 | JECFA | |
| 209 | Renal tubular secretion and reabsorption as factors in ochratoxicosis: Effects of probenecid on nephrotoxicity. | Stein,A.F., Phillips,T.D., Kubena,L.F. and Harvey,R.B. | J. Toxicol. Environ. Health | 1985 | 16, 593-605 | JECFA | |
| 210 | High affinity binding of ochratoxin A to plasma constituents. | Stojkovic,R., Hult,K., Gamulin,S. and Plestina,R. | Biochem.Int. | 1984 | 9, 33-38 | JECFA | |
| 211 | Urinary enzymes and protein patterns as indicators of injury to different regions of the kidney. | Stonard,M.D., Gore,C.W., Oliver,G.J.A. and Smith,I.K. | Fund. Appl. Toxicol. | 1987 | 9, 339-351 | JECFA | |
| 212 | Metabolism of ochratoxin A by rats. | Storen,O., Holm,H. and Stø rmer,F.C. | Appl. Environ. Microbiol. | 1982 | 44, 785-789 | JECFA | |
| 213 | Effects of ochratoxin A upon early and late events in human T-cell proliferation. | Størmer,F.C. and Lea,T. | Toxicology | 1995 | 95, 45-50 | JECFA | |
| 214 | Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A by liver microsomes from various species. | Størmer,F.C., Hansen,C.E., Pedersen,J.I., Hvistendahl,G. and Aasen,A.J. | Appl. Environ. Microbiol. | 1981 | 42, 1051-1056 | JECFA | |
| 215 | Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxchratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A by rabbit liver microsomes. | Størmer,F.C., Storen,O., Hansen,C.E., Pedersen,J.I. and Aasen,A.J. | Appl. Environ. Microbiol. | 1983 | 45, 1183-1187 | JECFA | |
| 216 | Metabolism of ochratoxin B and its possible effects upon t he metabolism and toxicity of ochratoxin A in rats. | Størmer,F.C., kolsaker,P., Holm,H., Rogstad,S. and Elling,F. | Appl. Environ. Microbiol. | 1985 | 49, 1108-1112 | JECFA | |
| 217 | Epidemiological association between endemic nephropathy and urrinary system tumours in endemic region. | Stoyanov,I.S., Chernozemsky,I.N., Nicolov,I.G., Stoichev,I.I. and Petkova-Boncharova,T.K. | J. Chron. Dis. | 1978 | 31, 721-724 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 218 | Ochratoxin A toxicity on carbohydrate metabolism in rats. | Subramanian,S., Kanthasamy,A., Balasubramanian,N., Sekar,N. and Govindasany,S. | Bull. Environ. Contam. Toxicol. | 1989 | 43, 180-184 | JECFA | |
| 219 | Studies on the nephrotoxicity of ochratoxin A in rats. | Suzuki,S., Kozuka,Y., Satoh,T. and Yamazaki,M. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1975 | 34, 479-490 | JECFA | |
| 220 | The pharmacokinetics of ochratoxin A in rats. | Suzuki,S., Satoh,T. and Yamazaki,M | Jpn. J. Pharmacol. | 1977 | 27, 735-744 | JECFA | |
| 221 | Effects of ochratoxin A on themouse immune system after subchronic exposure. | Thuvander,A., Breitholtz-Emanuelsson,A. and Olsen,F. | Food Chem. Toxicol. | 1996 | 33, 1005-1011 | JECFA | |
| 222 | Prenatal exposure of Balb/c mice to ochratoxin A: Effects on the immune system in the offspring. | Thuvander,A., Breitholtz-Emanuelsson,A., Brabencova,D. and Gadhasson,I. | Food Chem. Toxicol. | 1996 | 34, 547-554 | JECFA | |
| 223 | Effects of ochratoxin A on the rat immune system after perinatal exposure. | Thuvander,A., Funseth,E., Breitholtz-Emanuelsson,A., Hallen,I.P. and Oskarsson,A. | Nat. Toxins | 1996 | 4, 141-147 | JECFA | |
| 224 | Transport of ochratoxin A by renal multispecific organic anion transporter 1. | Tsuda,M., Sekine,T., Takeda,M., Cha,S.H., Kasai,Y., Kimura,M. and Endou,H. | J. Pharmacol. Exp. Ther. | 1999 | 289, 1301-1305 | JECFA | |
| 225 | Induction of apoptosis by T-2 toxin and other natural toxins in HL-60 human promyelotic leukemia cells. | Ueno,Y., Umemori,K., Niimi,E., Tanuma,S., Nagata,S., Sugamata,M., Ihara,T., Sekijima,M., Kawai,K., Ueno,I. and Tashiro,F. | Nat. Toxins | 1995 | 3, 129-137 | JECFA | |
| 226 | Oxidative DNA damage and cell proliferation in kidneys of male and female rats during 13-weeks wxposure to potasium bromate (KBrO3). | Umemura,T., Takagi,A., Sai,K., Hasegawa,R. and Kurokawa,Y. | Arch. Toxicol. | 1998 | 72, 264-269 | JECFA | |
| 227 | Pathomorphology of Balcan endemic nephropathy. | Vukelic,M., Sostaric,B. and Belicza,M. | Food Chem. Toxicol. | 1992 | 30, 193-200 | JECFA | |
| 228 | Human ochratoxicosis and nephropathy in Egypt: A preliminary study. | Wafa,E.W., Yahya,R.S., Sobh,M.A., Eraky,I., El-Baz,M., El-Gayar,H.A.M., Betbeder,A.M. and Creppy,E.E. | Hum. Exp. Toxicol. | 1998 | 17, 124-129 | JECFA | |
| 229 | Penicillium viridicatum Westling: A new source of ochratoxin A. | van Walbeek,W., Scott,P.M., Harwig,J. and Lawrence,J.W. | Can. J. Microbiol. | 1969 | 15, 1281-1285 | JECFA | |
| 230 | Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging (C57BL/6N x C3H/HeN)F1 (B6C3F1) mice. | Ward,J.M., Goodman,D.G., Squire,R.A., Chu,K.C. and Linhart,M.S. | J. Natl. Cancer Inst. | 1979 | 63, 849-854 | JECFA | |
| 231 | Ochratoxin A: An antiinsectan metabolite from the sclerotia of Aspergillus carbonarius NRRL 369. | Wicklow,D.T., Dowd,P.F., Alfatafta,A.A. and Gloer,J.B. | Can. J. Microbiol. | 1996 | 42, 1100-1103 | JECFA | |
| 232 | Effects of ochratoxin A and B on prechondrogenic mesenchymal cells from chick embryo limb buds. | Wiger,R. and Størmer,F.C. | Toxicol. Lett. | 1990 | 54, 129-134 | JECFA | |
| 233 | Time- and dose-dependent development of potassium bromate-induced tumors in male Fischer 344 rats. | Wolf,D.C., Crosby,L.M., george,M.H., Kilburn,S.R., Moore,T.M., Miller,R.T. and DeAngelo,A.B. | Toxicol. Pathol. | 1998 | 26, 724-729 | JECFA | |
| 234 | Lack of mutagenicity of ochratoxin A and B, citrinin, patulin and conestine in Salmonella typhimurium TA102. | Wügler,F.E., Friedrich,U. and Schlatter,J. | Mutat. Res. | 1991 | 261, 209-216 | JECFA | |
| 235 | Toxicity of ochratoxin A, its opened lactone form and several of its analog: Structure-activity relationship. | Xiao,H., Madhyastha,S., Marquardt,R.R., Li,S., Vodela,J.K., Frohlich,A.A. and Kemppainen,B.W. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 1996 | 137, 182-192. | JECFA | |
| 236 | Influence of ochratoxin A treatment on the activity of membrane bound enzymes in rat barain regions. | Zanic-Grubisic,T., Santini,A., Cepelak,I., Barisic,K., Juretic,D., Pepeljnjak,S. | Biol. Chem. Hoppe Seyler | 1996 | 377, 121-127 | JECFA | |
| 237 | Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. | Abdel-Wahhab,M.A. Abdel-Galil,M.M. and El Lithey,M | J. Pineal Res. | 2005 | 38, 130-135 | JECFA | |
| 238 | Immunotoxic effects of ochratoxin A in Wistar rats after oral administration. | Alvarez,L., Gil,A.G., Ezpeleta,O., Garcia-Jalon,J.A. and De Cerain,A.L. | Food Chem. Toxicol. | 2004 | 42, 825-834 | JECFA | |
| 239 | Alterations induced in vitro by ochratoxin A in rat lymphoid cells. | Alvarez-Erviti,L., Leache,C., Gonzalez－Penas,E. and De Cerain,A.L. | Hum. Exp. Toxicol. | 2005 | 24, 459-466 | JECFA | |

## かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 240 | Oxidative DNA damage induced by ochratoxin A in the HK-2 human kidney cell line: evidence of the relationship with cytotoxity. | Arbillaga,L., Azqueta,A., Ezpeleta,O. and de Cerain,A.D. | Mutagenesis | 2007 | 22, 35-42 | JECFA | |
| 241 | In vitro gene expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for ochratoxin A. | Arbillaga,L., Azqueta,A., van Delft,J.H.M. and de Cerain,A.D. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 2007 | 220, 216-224 | JECFA | |
| 242 | Evaluation of the genotoxic activity of some mycotoxins using Escherichia coli, in the SOS spot test. | Auffray,Y. and Boutibonnes,P. | Mutat. Res. | 1986 | 171, 79-82 | JECFA | |
| 243 | Histopathologic changes in liver and renal tissues induced by ochratoxin A and melatonin in rats. | Aydin,G., Ozcelik,N., Cicek,E. and Soyoz,M. | Hum. Exp. Toxicol. | 2003 | 22, 383-391 | JECFA | |
| 244 | Evaluation of ochratoxin A for mutagenicity in a battery of bacterial and mammalian cell assays. | Bendele,A.M., Neal,S.B., Oberly,T.J., Thompson,C.Z., Bewsey,B.J., Hill,L.E., Rexroat,M.A., Carlton,W.W. and Probst,G.S. | Food Chem. Toxicol. | 1985 | 23, 911-918 | JECFA | |
| 245 | Effect of ethanol and red wine on ochratoxin A-induced experimental acute nephrotoxixity. | Bertelli,A.A., Migliori,M., Filippi,C., Gagliano,N., Donetti,E., Panichi,V., Scalori,V., Colombo,R., Mannari,C., Tillement,J.P. and Giovannini,L. | J. Agric. Food Chem. | 2005 | 53, 6924-6929 | JECFA | |
| 246 | Modulation of ochratoxin-produced genotoxicity in mice by vitamin C. | Bose,S. and Sinha,S.P. | Food Chem. Toxicol. | 1994 | 32, 533-537 | JECFA | |
| 247 | Ochratoxin A removal during winemaking. | Caridi,A., Galvano,F., Tafuri,A. and Ritieni,A. | Enzyme Microb. Technol. | 2006 | 40, 122-126 | JECFA | |
| 248 | Sex- and strain-specific induction of renal tumors by ochratoxin A in rats correlates with DNA adduction. | Castegnaro,M., Mohr,U., Pfohl-Leszkowitz,A., Esteve,J., Steinmann,J., Tillmann,T., Michelon,J. and Bartsch,H. | Int. J. Cancer | 1998 | 77, 70-75 | JECFA | |
| 249 | Fate of mycotoxins in cereals during extrusion cooking: a review. | Castells,M., Marin,S., Sanchis,V. and Ramos,A.J. | Food Addit. Contam. | 2005 | 22, 150-157 | JECFA | |
| 250 | Reduction in antioxidant defence may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. | Cavin,C., Delatour,T., Marin-Kuan,M., Holzhauser,D., Higgins,L., Bezencon,C., Guignard,G., Junod,S., Richoz-Payot,J., Gremaud,E., Haves,J.D., Nestler,S., Mantle,P. and | Toxicol. Sci. | 2007 | 96, 30-39 | JECFA | |
| 251 | Report of the thirty-eighth session of the Codex Committee on Food Additives and Contaminants, The Hague, The Netherlands, 24-28 April 2006. Rome, Italy, Food and Agriculture Organization of the United Nations (ALINORM 06/29/12 | Codex alimentarius Commission | http://www.codexalimentarius.net/web/archives.jsp?year=06 | 2006 | | JECFA | |
| 252 | Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis and SCE frequency in human lymphocytes. | Cooray,R | Food Chem. Toxicol. | 1984 | 22, 529-534 | JECFA | #83と重複 |
| 253 | Catechins: natural free-radical scavengers against ochratoxin A-induced cell damage in a pig kidney cell line (LLC-PK1). | Costa,S., Utan,A., Cervellati,R., Speroni,E. and Guerra,M.C. | Food Chem. Toxicol. | 2007 | 45(10), 1910-1917 | JECFA | |
| 254 | Genotoxicity of ochratoxin A in mice: DNA single-strand break evaluation in spleen, liver and kidney. | Creppy,E.E., Kane,A., Dirheimer,G., Lafarge-Frayssinet,C., Mousset,S., and Frayssinet,C. | Toxicol. Lett. | 1985 | 28, 29-35 | JECFA | |
| 255 | How much should we involve genetic and environmental factors in the risk assessment of mycotoxins in humans? | Creppy,E.E., Moukha,S., Bacha,H. and Carratu,M.R. | Int. J. Environ. Res. Public Health | 2005 | 2, 186-193 | JECFA | |
| 256 | Molecular aspects of the transport and toxicity of ochratoxin A. | Dai,J., Park,G. Perry,J.L., Il' ichev,Y.V., Bow,D.A., Pritchard,J.B., Faucet,V., Pfohl-Leszkowicz,A., Manderville,R.A. and Simon,J.D. | Acc. Chem. Res. | 2004 | 37, 874-881 | JECFA | |
| 257 | Induction of micronuclei with ochratoxin A in ovene seminal vesicle cell cultures. | Degen,G.H., Gerber,M.M., Obrecht-Pflumio,S. and Dirheimer,G. | Arch. Toxicol. | 1997 | 71, 365-371 | JECFA | |
| 258 | Development of human cytochrome P450-expressing cell lines: Application in mutagenicity testing of ochratoxin A. | De Groene,E.M., Hassing,I.G., Blonm,M.L., Seinen,W., Fink-Gremmels,J. and Horbach,G.J. | Cancer Res. | 1996 | 56, 299-304 | JECFA | |
| 259 | Absence of 2'-deoxyguanosine-carbon 8-bound ochratoxin A adduct in rat kidney DNA monitored by isotope dilution LC-MS/MS. | Delatour,T., Mally,A., Richoz,J., Özden,S., Dekant,W., Ihmels,H., Otto,D., Gasparutto,D., Marin-Kuan,M., Schilter,B. and Cavin,C. | Mol. Nutr. Food Res. | 2008 | 52(4), 472-482 | JECFA | |
| 260 | Ochratoxin A reduces NMDA receptor suunits 2A and 2B concentrations in rat hippocampus: partial protective effect of melatonin. | Delibas,N., Altunas,I., Yonden,Z. and Ozcelik,N. | Hum. Exp. Toxicol. | 2003 | 22, 335-339 | JECFA | |
| 261 | Ochratoxin A: comparative pharmacokinetics and toxicological implications (experimental and domestic animals and humans). | Dietrich,D.R., Heussner,A.H. and O' blien,E. | Food Addit. Contam. | 2005 | 22, 45-52 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 262 | Ochratoxin A-induced apoptosis in rat kidney tissue. | Domijan,A.M., Peraica,M., Ferencic,Z., Cuzic,S., Fuchs,R., Lucic,A. and Radic,B. | Arh. Hig. Rada Toksikol. | 2004 | 55, 243-248 | JECFA | |
| 263 | Induction of genotoxic effects andmodulation of the intracellular calcium level in Syrian hamster embryo(SHE) fibroblasts caused by ochratoxin A. | Dopp,E. Muller,J. Hahnel,C. and Schiffmann,D. | Food Chem. Toxicol. | 1999 | 37, 713-721 | JECFA | |
| 264 | Effects of ochratoxin A on DNA repair in cultures of rat hepatocytes and porcine urinary bladder epithelial cells. | Dorrenhaus,A. and Follmann,W. | Arch. Toxicol. | 1997 | 71, 709-713 | JECFA | |
| 265 | Induction of unscheduled DNA synthesis in primary human urothelial cells by the mycotoxin ochratoxin A. | Dorrenhaus,A., Flieger,A. Golka,K. Schlze,H., Albrecht,M., Degen,G.H. and Follmann,W. | Toxicol. Sci. | 2000 | 53, 271-277 | JECFA | |
| 266 | Age-related differences in the toxicity of ochratoxin A in female rats. | Dortant,P.M., Peters-Volleberg,G.W.M., Van Loveren,H., Marquardt,R.R. and Speijers,G.J.A. | Food Chem. Toxicol. | 2001 | 39, 55-65 | JECFA | |
| 267 | Genotoxic effects of ochratoxin A in human-derived hepatoma (HepG2) cells. | Ehrlich,V., Darroudi,F., Uhl,M., Steinkellner,H., Gann,M., Majer,B.J., Eisenbauer,M. and Knasmuller,S. | Food Chem. Toxicol. | 2002 | 40, 1085-1090 | JECFA | |
| 268 | Production of ochratoxin A and B on country cured ham. | Escher,F.E., Koehler,P.E. and Ayres,J.S. | Appl. Microbiol. | 1973 | 26, 27-30 | JECFA | |
| 269 | Study of the effect of water activity and temperature on ochratoxin A production by Aspergillus carbonarius. | Estaban,A., Abarca,M.L., Bragulat,M.R. and Cabañes,F.J. | Food Microbiol. | 2006 | 23, 634-640 | JECFA | |
| 270 | Effect of pH on ochratoxin A production by Aspergillus niger aggregate species. | Estaban,A., Abarca,M.L., Bragulat,M.R. and Cabañes,F.J. | Food Addit. Contam. | 2006 | 23, 616-622 | JECFA | |
| 271 | Task 3.2.7: Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU Member States. | European Commission | European Commission, Directorate General Health and Consumer Protection, January (Reports on Tasks for Scientific Cooperation) | 2002 | | JECFA | |
| 272 | Mechanisms of ochratoxin A induced carcinogenicity as a basis for an improved risk assessment.  Final report. | European Commission | The European Commission 5th RTD Framework Programmw, 1998-2002: Quality of Life and Management of Living Respurces (QLK1-2001-01614) | 2004 | | JECFA | |
| 273 | Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on the request from the Commission related to ochratoxin A in food. | European Food Safety Authority | http://www.efsa.europa.eu/etc/mrdialib/efsa/science/contam/contam_opinions/1521.Par.0001.File.dat/contam_op_ej365_ochratoxin_a_food_en1.pdf | 2006 | | JECFA | |
| 274 | Evidence for covalent DNA adduction by ochratoxin A following chronic exposure to rat and subacute exposure to pig. | Faucet,V., Pfohl-Leszkowicz,A., Dai,J., Castegnaro,M. and Manderville,R.A. | Chem. Res. Toxicol. | 2004 | 17, 1289-1296 | JECFA | |
| 275 | Evidence of a new dechlorinated ochratoxin A derivative formed in opossum kidney cell cultures after pretreatment by modulators of glutathione pathways: correlation with DNA adduct formation. | Faucet-Marquis,V., Pont,F., Stormer,F.C., Rizk,T., Castegnaro,M. and Pfohl*Leszkowicz,A. | Mol. Nutr. Food Res. | 2006 | 50, 530-542 | JECFA | |
| 276 | Changes in ochratoxin A concentration during winemaking. | Fernandes,A., Ratola,N., Cerdeira,A., Alves,A. and Venancio,A. | Am. J. Enol. Viticult. | 2007 | 58, 92-96 | JECFA | |
| 277 | Conclusion from the workshops on ochratoxin A in food: recent developments and significance.  Organized by ILSI Europe in Baden (Austria), 29 June-1 July 2005. | Fink-Gremmels,J. | Food Addit. Contam. | 2005 | 22(suppl.1), 1-5 | JECFA | |
| 278 | Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a bacterial and a mammalian in vitro mutagenicity test system. | Föllmann,W. and Lucas,S. | Arch. Toxicol. | 2003 | 77, 298-304 | JECFA | |
| 279 | Mycotoxins, drugs and other extrolites produced by species in Penicillium subgenus Penicillium. | Frisvad,J.C., Smedsgaard,J., Larsen,T.O. and Samson,R.A. | Stud. Mycol. | 2004 | 49, 201-242 | JECFA | |
| 280 | Ochratoxin A-induced renal cortex fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition: moleculae mechanism of ochratoxin A injury and potential effects of red wine. | Gagliano,N., Torri,C., Donetti,E., Grizzi,F., Costa,F., Bertelli,A.E., Migliori,M., Filippi,C., Bedoni,M., Panichi,V., Giovannini,L. and Gioia,M. | Mol. Med. | 2005 | 11, 30-38 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 281 | Metabolism of ochratoxin A: Absence of formation of genotoxic derivatives by human and rat enzymes. | Gautier,J.C., Richoz,J., Welti,D.H., Markovic,J., Gremaud,E., Guengerich,F.P. and Turesky,R.J. | Chem. Res. Toxicol. | 2001 | 14, 34-45 | JECFA | |
| 282 | Assessment of dietary exposure to ochratoxin A in the UK using duplicate diet approach and analysis of urine and plasma samples. | Gilbert,J., Brereton,P. and MacDonald,S. | Food Addit. Contam. | 2001 | 18, 1088-1093 | JECFA | |
| 283 | Formation of ochratoxin A metabplites and DNA adducts in monkey kidney cells. | Grosse,Y., Baudrimont,I., Castegnaro,M., Betbeder,A.M., Creppy,E.E., Dirheimer,G. and Pfohl-Leszkowicz,A. | Chem. Biol. Intera. | 1995 | 95, 175-187 | JECFA | |
| 284 | Retinol, ascorbic acid and alpha-tocopherol prevent DNA adduct formation in mice treated with the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone. | Grosse,Y., Chekir-Ghedira,L. Huc,A., Obrecht-Pflumio,S., Dirheimer,G., Bacha,H. and Pfohl-Leszkowicz,A. | Cancer Lett. | 1997 | 114, 225-229 | JECFA | |
| 285 | Metabolism and lack of DNA reactivity of the mycotoxin ochratoxin A in cultured rat and human primary hepatocytes. | Gross-Steinmeyer,K., Weymann,J., Hege,H.G. and Metzler,M. | J. Agric. Food Chem. | 2002 | 50, 938-945 | JECFA | |
| 286 | Study of ochratoxin A as an environmental risk assessment that causes renal injury in breast-fed Egyptian infants. | Hassan,A.M., Sheashaa,H.A., Abdel Fattah,M.F., Ibraham,A.Z., Gaber,O.A. and Sobh,M.A. | Pediatr. Nephrol. | 2006 | 21, 102-105 | JECFA | |
| 287 | Ochratoxin A and beta2-microglobulinuria in healthy individuals and in chronic nephropathy patients in the sentre of Tunisia: a hot spot of ochratoxin A exposure. | Hassen,W., Abid,S., Achour,A., Creppy,E. and Bacha,H. | Toxicology | 2004 | 199, 185-193 | JECFA | |
| 288 | Inhibitory effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist on ochratoxin A-induced cytotoxicity and activation of transcription factors in cultured rat embryonic midbrain cells. | Hong,J.T.., Lee,M.K., Park,K.S., Jung,K.M., Lee,R.D., Jung,H.K., Park,K.L., Yang,K.J. and Chung,Y.S. | J. Toxicol. Environ. Health A | 2002 | 65, 407-418 | JECFA | |
| 289 | Productivity of ochratoxin A of Aspergillus carbonarius in Aspergillus section Nigri. | Horie,Y. | Nippon Kingakkai kaiho | 1995 | 36, 73-76 | JECFA | |
| 290 | The breast cancer resistance protein BCRP (ABC G2) concentrates drugs and carcinogenic Xenotoxins into milk. | Jonker,J.W., Merino,G., Musters,S., Van Herwaarden,E., Bolscher,E., Wagenaar,E., Messma,E., Dale,T.C. and Schinkel,A.H. | Nat. Med. | 2005 | 11, 127-129 | JECFA | |
| 291 | Ochratoxin A: induction of (oxidative) DNA damage, cytotoxicity and apoptosis in mammalian cell lines and primary cells. | Kamp,H.G., Eisenbrand,G., Schlatter,J., Wurth,K. and Janzowski,C. | Toxicology | 2005 | 206, 413-425 | JECFA | |
| 292 | Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. | Kamp,H.G., Eisenbrand,G., Janzowski,C., Kiossev,J., Latendresse,J.R., Schlatter,J. and Turesky,R.J. | Mol. Nutr. Food Res. | 2005 | 49, 1160-1167 | JECFA | |
| 293 | Distribution of the [3H]-label from low doses of radioactive ochratoxin A ingested by rats, and evidence for DNA single-strand breaks caused in liver and kidneys. | Kane,A., Creppy,E.E., Roth,A., Rö schenthaler,R. and Dirheimer,G. | Arch. Toxicol. | 1986 | 58, 219-224 | JECFA | |
| 294 | The effects of the Penicillium mycotoxins ctrinin, cyclopiazonic acd, ochratoxin A, patulin, penicillic acd, and roquefortine C on in vitro proliferation of porcine lymphocytes. | Keblys,M., Bernhoft,A., Hofer,C.C., Morrison,E., Larsen,H.J. and Flaoyen,A. | Mycopathologia | 2004 | 158, 317-324 | JECFA | |
| 295 | Lipid peroxidation and glutathione levels in porcine kidney PK15 cells after individual and combined treatment with fumonisin B1, beauvericin and ochratoxin A. | Klaric,M.S., Pepeljnjak,S., Domijan,A.M. and Petrik,J. | Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. | 2007 | 100, 157-164 | JECFA | |
| 296 | Evaluation of the mutagenic potential of mycotoxins using Salmonella typhimurium and Saccharomyces cerevisiae. | Kuczuk,M.H., Benson,P.M., Heath,H. and Hayes,W. | Mutat. Res. | 1978 | 53,11-20 | JECFA | |
| 297 | Ochratoxin A and citrinin nephrotoxicity in New Zealand White rabbits: an ultrastructual assessment. | Kumar,M., Dwivedi,P.M., Sharma,A.K., Singh,N.D. and Patil,R.J. | Mycopathologia | 2007 | 163, 21-30 | JECFA | |
| 298 | Effect of retinol on ochratoxin-produced genotoxicity in mice. | Kumari,D. and Sinha,S.P. | Food Chem. Toxicol. | 1994 | 32, 471-475 | JECFA | |
| 299 | Biochemical characterization of ochratoxin A-producing strains of the genus Penicillium. | Larsen,T.O., Svendsen,A. and Smedsgaard,J. | Appl. Environ. Microbiol. | 2001 | 67, 3630-3635 | JECFA | |
| 300 | Detection of ochratoxin A-induced DNA damage in MDCK cells by alkaline single cell electrophoresi (comet assay). | Lebrun,S. and Föllmann,W. | Arch. Toxicol. | 2002 | 75, 734-741 | JECFA | |
| 301 | Glutathione S-transferase polymorphisms and ochratoxin A toxicity in primary human urothelial cells. | Lebrun,S., Golka,K., Schulze,H. and Föllmann,W. | Toxicology | 2006 | 224, 81-90 | JECFA | |
| 302 | Fate of ochratoxin A during vinification of Semillon and shiraz grapes. | Leong,S.-L., Hocking,A.D., Varelis,P., Giannikopoulos,G. and Scott,E.S. | J. Agric. Food Chem. | 2006 | 54, 6460-6464 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 303 | The effect of juice clarification, static or rotary fermentation and fining on ochratoxin A in wine. | Leong,S.-L., Hocking,A.D. and Scott,E.S. | Aust. J. Grape Wine Res. | 2006 | 12, 245-251 | JECFA | |
| 304 | Aspergillus species producing ochratoxin A: isolation from vineyard soils and infection of Semillon bunches in Australia. | Leong,S.-L., Hocking,A.D. and Scott,E.S. | J. Appl. Microbiol. | 2007 | 102, 124-133 | JECFA | |
| 305 | Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes. | Lioi,M.B., Santoro,A., Barbieri,R., Salzano,S. and Ursini,M.V. | Mutat. Res. | 2004 | 557, 19-27 | JECFA | |
| 306 | DNA adduct formation by ochratoxin A: review of the available evidence. | Mally,A. and Dekant,W. | Food Addit. Contam. | 2005 | 22(1), 65-74 | JECFA | |
| 307 | Ochratoxin A: lack of formation of covalent DNA adducts. | Mally,A., Zepnik,H., Wanek,P., Eder,E., Kingley,K., Ihmels,H., Völkel,W. and Dekant,W. | Chem. Res. Toxicol. | 2004 | 17, 234-242 | JECFA | |
| 308 | Functional, biochemical and pathological effects of repeated oral administration of ochratoxin A to rats. | Mally,A., Völkel,W., Amberg,A., Kurtz,M., Wanek,P., Eder,E., Hard,G. and Dekant,W. | Chem. Res. Toxicol. | 2005 | 18, 1242-1252 | JECFA | |
| 309 | Ochratoxin A causes DNA damge and cytogenetic effects but no DNA adducts in rats. | Mally,A., Pepe,G., Ravppri,S., Fiore,M., Gupta,R., Dekant,W. and Mosesso,P. | Chem. Res. Toxicol. | 2005 | 18, 1253-1261 | JECFA | |
| 310 | Ochratoxin A alters cell adhension and gap junction intercellular communication in MDCK cells. | Mally,A, Decker,M., Bekteshi,M. and Dekant,W. | Toxicology | 2006 | 223, 15-25 | JECFA | |
| 311 | Ochratoxin A as a potential etiologic factor in endemic nephropathy: lesions learned from toxicity studies in rats. | Mally,A., Hard,G.C. and Dekant,W. | Food Chem. Toxicol. | 2007 | 45, 2254-2260 | JECFA | |
| 312 | A case for the genotoxicity of ochratoxin A by bioactivation and covalent DNA adduction. | Manderville,R.A. | Chem. Res. Toxicol. | 2005 | 18, 1091-1097 | JECFA | |
| 313 | Induction of characteristic chromosomal aberrations, particularly x-trisomy, in cultured human lynphocytes treated by ochratoxin A; a mycotoxin implicated in Balkan endemic nephropathy. | Manolova,Y., Manolov,G., Parvanova,L., Petkova-Bocharova,T., Castegnaro,M. and Chernozemsky,I.N. | Mutat. Res. | 1990 | 231, 143-149 | JECFA | |
| 314 | Renal tumorigenesis in male rats in response to chronic dietary ochratoxin A. | Mantle,P., Kulinskaya,E. and Nestler,S. | Food Addit. Contam. | 2005 | 22(suppl.1), 58-64 | JECFA | |
| 315 | A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin A carcinogenecitu in rat. | Marin-Kuan,M., Nestler,S. Verguet,C., Bezençon,C., Piguet,D., Mansourian,R., Holzwarth,J., Grigorov,M., Delatour,T., Mantle,P., Cavin,C. and Schilter,B. | Toxicol. Sci. | 2006 | 89, 120-134 | JECFA | |
| 316 | MAPK-ERK activation in kidney of male rats chronically fed ochratoxin A at a dose causing a significant incidence of ranal carcinoma. | Marin-Kuan,M., Nestler,S., Verguet,C., Bezençon,C., Piguet,D., Delatour,T., Mantle,P., Cavin,C. and Schilter,B. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 2007 | 224, 174-181 | JECFA | |
| 317 | Melatonin reduces oxidative stress induced by ochratoxin A in rat liver and kidney. | Meki,A.R. and Hussein,A.A. | Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Phaemacol. | 2001 | 130, 305-313 | JECFA | |
| 318 | Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of ochratoxin A (CAS NO. 303-47-9) in F344/N rats (gavage studies). | National Toxicology Program | Research Triangle Park, NC U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 89-2813). | 1989 | | JECFA | |
| 319 | Stability of ochratoxin A during processing and decaffeination in commercial roasted coffee beans. | Nehad,E.A., Farag,M.M., Kawther,M.S. and Abdel-Samed,A.K.M. | Food Addit. Contam. | 2005 | 22, 761-767 | JECFA | |
| 320 | In vitro DNA and dGMP adducts formation caused by ochratoxin A. | Obrecht-Pflumio,S. and Dirheimer,G. | Chem. Biol. Intera. | 2000 | 127, 29-44 | JECFA | |
| 321 | Genotoxicity of ochratoxin A by Salmonella mutagenicity test after bioactivation by mouse kidney microsomes. | Obrecht-Pflumio,S., Chassat,T., Dirheimer,G. and Marzin,D. | Mutat. Res. | 1999 | 446, 95-102 | JECFA | |
| 322 | Ochratoxin A: the continuing enigma. | O'Brien,E. and Dietrich,D.R. | Crit. Rev. Toxicol. | 2005 | 35, 33-60 | JECFA | |
| 323 | Prevention of ochratoxin A in cereals (OTAPREV). | Olsen,M., Jonsson,N., Magen,N. Banks,J., Fanelli,C., Rizzo,A., Haikara,A., Dobson,A., Frisvad,J., Holmes,S., Olkku,J., Persson,S. and Börjesson,T. | European Union (Report QLK1-CT-1999-00433) | 2004 | | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 324 | Effects of ochratoxin A on oxidative damage in rat kidney protective role of melatonin. | Ozcelik,N., Soyoz,M. and Kilinc,I. | J. Appl. Toxicol. | 2004 | 24, 211-215 | JECFA | |
| 325 | Critical period and minimum single oral dose of ochratoxin A for inducing developmental toxicity in pregnant Wistar rats. | Patil,R.D., Dwivedi,P. and Sharma,A.K. | Reprod. Toxicol. | 2006 | 22, 679-687 | JECFA | |
| 326 | Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin A in rat kidney. | Petlik,J., Zanic-Grubisic,T., Barisic,K., Pepeljnjak,S., Radic,B., Ferenciz,Z. and Cepelak,I. | Arch. Toxicol. | 2003 | 77, 685-693 | JECFA | |
| 327 | Further arguments in flavour of direct covalent binding of ochratoxin A (OTA) after metabolic biotransformation. | Pfohl-Leszkowicz,A. and Castegnaro,M. | Food Addit. Contam. | 2005 | 22, 75-87 | JECFA | |
| 328 | Sex- and strain-specific expression of cytochrome P450s in ochratoxin A-induced genotoxicity and carcigenocity in rats. | Pfohl-Leszkowicz,A., Pinelli,E., Barsch,H., Mohr,U. and Castegnaro,M. | Mol. Carcinog. | 1998 | 23, 76-85 | JECFA | |
| 329 | MESNA protects rats against nephrotoxicity but not carcinogenicity induced by ochratoxin A, implicating two separate pathways. | Pfohl-Leszkowicz,A., Bartsch,H., Azemar,B., Mohr,U., Esteve,J. and Castegnaro,M. | Med. Biol. | 2002 | 9, 37-43 | JECFA | |
| 330 | Ochratoxin A: apoptosis and aberrant exit from mitosis due to perturbation of microtubule dynamics. | Rached,E., Pfeiffer,E., Dekant,W. and Mally,A. | Toxicol. Sci. | 2006 | 92, 78-86 | JECFA | |
| 331 | Ochratoxin A: 13-week oral toxicity and cell proliferation in male F344/N rats. | Rached,E., Hard,G.C., Blumbach,K., Weber,K., Draheim,R., Ozden,S., Steger,U., Dekant,W. and Mally,A. | Toxicol. Sci. | 2007 | 97, 288-298 | JECFA | |
| 332 | Effects of red wine on ochratoxin A toxicity in intestinal Caco-2/TC7 cells. | Ranaldi,G., Mancini,E., Ferruzza,S. Sambuy,Y. and Perozzi,G. | Toxicol. In Vitro. | 2007 | 21, 204-210 | JECFA | |
| 333 | Mechanistic Investigations in Ochratoxin A Induced Nephrotoxicity and Their Pelevance for the Sex Specific Renal Tumor Induction in Rats. | Rasonyi,T. | Zurich, Switzerland, University of Zürich (Dissertation. ETH No. 11343) | 1995 | | JECFA | |
| 334 | Effect of water activity and temperature on growth of ochratoxigenic strains of Aspergillus carbonarius isolated from Argentinian dried vine fruits. | Romeo,S.M., Patriarca,A., Fernandez Pinto,V. and Vaamonde,G. | Int. J. Food Microbiol. | 2007 | 115, 140-143 | JECFA | |
| 335 | New ochratoxin A or sclerotium producing species in Aspergillus section Nigri. | Samson,R.A., Houbraken,J.A.M.P., Kuijpers,A.F.A., Frank,J.M. and Frisvad,J.C. | Stud. Mycol. | 2004 | 50, 45-61 | JECFA | |
| 336 | Exposure to nephrotoxic ochratoxin A enhances collagen secretion in renal proximal tubular calls. | Sauvant,C., Holzinger,H., Mildenberger,S. and Gelke,M. | Mol. Nutr. Food Res. | 2005 | 49, 31-37 | JECFA | |
| 337 | The nephrotoxin ochratoxin A induces key parameters of chronic interstitial nephropathy in renal proximal tubulae cells. | Sauvant,C., Holzinger,H. and Gelke,M. | Cell Physiol. Biochem. | 2005 | 15, 125-134 | JECFA | |
| 338 | Proximal tubular toxicity of ochratoxin A is amplified by simultaneous in hibition of the extracellular signal-regulated kinases 1/2. | Sauvant,C., Holzinger,H. and Gelke,M. | J. Pharmacol. Exp. Ther. | 2005 | 313, 234-241 | JECFA | |
| 339 | Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin A. | Sava,V., Reunova,O., Velasquez,A., Harbison,R. and Sanchez-Ramos,J. | Neurotoxicology | 2006 | 27, 82-92 | JECFA | |
| 340 | Adult hippocampal neural stem-progenitor cells in vitro are vulnerable to the mycotoxin ochratoxin A. | Sava,V., Velasquez,A., Song,S. and Sanchez-Ramos,J. | Toxicol. Sci. | 2007 | 98, 187-197 | JECFA | |
| 341 | Ochratoxin A secretion by ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells. | Schrickx,J., Lektarau,Y. and Fink-Gremmels,J. | Arch. Toxicol. | 2006 | 80, 243-249 | JECFA | |
| 342 | Long-term effects of ochratoxin A on fibrosis and cell death in human proximal tubule of fibroblast cells in primary culture. | Schwerdt,G., Holzinger,H., Sauvant,C., Konigs,M., Humpt,H.-U. and Gekle,M. | Toxicology | 2007 | 232, 57-67 | JECFA | |
| 343 | Fate of ochratoxin A in the processing of whole wheat grains during milling and bread production . | Scudamore,K.A., Banks,J. and MacDonald,S.J. | Food Addit. Contam. | 2003 | 20, 1153-1163 | JECFA | |
| 344 | Fate of ochratoxin A in the processing of whole wheat grain during extrusion. | Scudamore,K.A. Banks,J.N. and Guy,R.C.E. | Food Addit. Contam. | 2004 | 21, 488-497 | JECFA | |
| 345 | Metabolism-mediated ochratoxin A genotoxicity in the single cell gel electrophoresis (comet) assay. | Simaro Doorten,Y., Nijmeijer,S., de Nijs-Tjon,L. and Fink-Gremmels,J. | Food Chem. Toxicol. | 2006 | 44, 261-270 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 346 | Toxicokinetics of ochratoxin A in vervet monkeys (Cericopithecus aethiops). | Stander,M.A., Nieuwoudt,T.W., Steyn,P.S., Shephard,G.S., Creppy,E.E. and Sewram,V. | Arch. Toxicol. | 2001 | 75, 262-269 | JECFA | |
| 347 | Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. | Stefanovic,V., Toncheva,D. and Atanasova,S. | Am. J. Nephrol. | 2006 | 26, 1-11 | JECFA | |
| 348 | Carcinogen-specific gene expression profiles in short-term treated Eker and wild*type rats indicative of pathways involved in renal tumorigenesis. | Stemmer,K., Ellinger-Ziegelbauer,H., Ahr,H.J. and Dietrich,D.R. | Cancer Res. | 2007 | 67, 4052-4068 | JECFA | |
| 349 | Induction of DNA single-strand breaks and DNA synthesis inhibition by patulin, ochratoxin A, citrinin, and aflatoxin B1, in cell lines CHO and AWRF. | Stetina,R. and Votava,M. | Folia Biol. | 1986 | 32, 128-144 | JECFA | |
| 350 | Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet containing ochratoxin A and penicillic acid. | Stoev,S.D., Vitanov,S., Anguelov,G., Petkova-Bocharova,T. and Creppy,E.E. | Vet. Res. Commun. | 2001 | 25, 205-223 | JECFA | |
| 351 | Experimental one year ochratoxin A toxicosis in pigs. | Stoev,S.D., Paskalev,M., MacDonald,S. and Mantle,P. | Exp. Toxicol. Pathol. | 2002 | 53, 481-487 | JECFA | |
| 352 | Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans. | Studer-Rohr,I., Schlatter,J. and Dietrich,D.R. | Arch. Toxicol. | 2000 | 74, 499-510 | JECFA | |
| 353 | Protective role of melatonin and coenzyme Q10 in ochratoxin A toxicity in rat liver and kidney. | Sutken,E., Aral,E., Ozdemir,F., Uslu,S., Alatas,O. and Colak,O. | Int. J. Toxicol. | 2007 | 26, 81-87 | JECFA | |
| 354 | Immunochemical detection of ochratoxin A in black Aspergillus strains. | Téren,J., Varga,J., Hamari,Z., Rinyu,E. and Kevei,F. | Mycopathologia | 1996 | 134, 171-176 | JECFA | |
| 355 | Evaluation of xenobiotics in human milk and ingestion by the newborn – an epidemiological survey in Lombardy (northern Italy). | Turconi,G., Guarcello,M., Livieri,C., Comizzoli,S., Maccarini,L., Castellazzi,A.M., Pietri,A., Piva,G. and Roggi,C. | Eur. J. Nutr. | 2004 | 43, 191-197 | JECFA | |
| 356 | Perspective: ochratoxin A is not a genotoxic carcinogen. | Turesky,R.J. | Chem. Res. Toxicol. | 2005 | 18, 1082-1090 | JECFA | |
| 357 | DNA-attacking ability of carcinogenic mycotoxins in recombination-deficient mutant cells of Bacillus subtillis. | Ueno,Y. and Kubota,K. | Cancer Res. | 1976 | 36, 445-451 | JECFA | |
| 358 | Mutagenicity and inducibility of DNA single-strand breaks and chromosome aberrations by various mycotoxins. | Umeda,M., Tsutsui,T. and Saito,M. | Gann | 1977 | 68, 619-625 | JECFA | |
| 359 | Ochratoxin production by Aspergillus species. | Varga,J., Kevei,F., Rinyu,E., Teren,J. and Kozakiewicz,Z. | Appl. Environ. Microbiol. | 1996 | 62, 4461-4464 | JECFA | |
| 360 | Ochratoxin A: previous risk assessment and issues arising. | Walker,R. and Larsen,J.C. | Food Addit. Contam. | 2005 | 22(suppl.1), 6-9 | JECFA | |
| 361 | Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. I. Maternal toxicity and fetal malformations. | Wangikar,P.B., Dwivedi,P. and Sinha,N. | Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol, | 2004 | 71, 343-351 | JECFA | |
| 362 | Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. II. Histopathological features of teratological anomalies induced in fetuses. | Wangikar,P.B., Dwivedi,P. Sharma,A.K. and Sinha,N. | Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol, | 2004 | 71, 352-358 | JECFA | |
| 363 | DNA damage by ochratoxin A in rat kidney assessed by the alkaline comet assay. | Zeijezic,D., Domijan,A.-M. and Peraica,M. | Braz. J. Med. Biol. Res. | 2006 | 39, 1563-1568 | JECFA | |
| 364 | Ochratoxin A-induced tumor formation: Is there a role of reactive ochratoxin A metabolites? | Zepnik,H., Pahler,A., Schauer,U. and Dekant,W. | Toxicol. Sci. | 2001 | 59, 59-67 | JECFA | |
| 365 | Toxicokinetics of the mycotoxin ochratoxin A in F344 rats after oral administration. | Zepnik,H., Volkel,W. and Dekant,W. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 2003 | 192, 36-44 | JECFA | |
| 366 | Unusual astrocyte reactivity caused by the food mycotoxin ochratoxin A in aggregating rat brain cell cultures. | Zurich,M.G., Lengacher,S., Braissant,O., Monnet-Tsschudi,F., Pellerin,L. and Honegger,P. | Neuroscience | 2005 | 134, 771-782 | JECFA | |
| 367 | Minimum tolerable exposure period and maximum threshold dietary intake of ochratoxin A for causing renal cancer in male Dark Agouti rats. | Mantle PG. | Food Chem. Toxicol. | 2009 | Jul 2. [Epub ahead of print] | | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 368 | Low doses of ochratoxin A upregulate the protein expression of organic anion transporters Oat1, Oat2, Oat3 and Oat5 in rat kidney cortex. | Zlender V, Breljak D, Ljubojević M, Flajs D, Balen D, Brzica H, Domijan AM, Peraica M, Fuchs R, Anzai N, Sabolić I. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 2009 | Jun 16. [Epub ahead of print] | | |
| 369 | The mycotoxin ochratoxin A inhibits DNA topoisomerase II and induces polyploidy in cultured CHO cells. | Cosimi S, Orta L, Mateos S, Cortés F. | Toxicol. In Vitro | 2009 | May 31. [Epub ahead of print] | | |
| 370 | Proteome response to ochratoxin A-induced apoptotic cell death in mouse hippocampal HT22 cells. | Yoon S, Cong WT, Bang Y, Lee SN, Yoon CS, Kwack SJ, Kang TS, Lee KY, Choi JK, Choi HJ. | Neurotoxicology | 2009 | [Epub ahead of print] | | |
| 371 | Ochratoxin A-mediated DNA and protein damage: roles of nitrosative and oxidative stresses. | Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Fenaille F, Holzhäuser D, Guignard G, Bezençon C, Piguet D, Parisod V, Richoz-Payot J, Schilter B. | Toxicol. Sci. | 2009 | 110(1):84-94 | | |
| 372 | Fifty years of research in balkan endemic nephropathy: where are we now? | Stefanović V, Polenaković M. | Nephron Clin Pract. | 2009 | 112(2):c51-6 | | |
| 373 | Study of the phenotypic and genotypic biodiversity of potentially ochratoxigenic black aspergilli isolated from grapes. | Dachoupakan C, Ratomahenina R, Martinez V, Guiraud JP, Baccou JC, Schorr-Galindo S. | Int J Food Microbiol. | 2009 | 132(1):14-23 | | |
| 374 | Developmental toxicity of ochratoxin a in rat embryo midbrain micromass cultures. | Wilk-Zasadna I, Minta M. | Int J Mol Sci. | 2009 | 10(1):37-49 | | |
| 375 | Complex etiology, prophylaxis and hygiene control in mycotoxic nephropathies in farm animals and humans. | Stoev SD. | Int J Mol Sci. | 2008 | 9(4):578-605 | | |
| 376 | Brief in vitro study on Botrytis cinerea and Aspergillus carbonarius regarding growth and ochratoxin A. | Valero A, Sanchis V, Ramos AJ, Marin S. | Lett Appl Microbiol. | 2008 | 47(4):327-32 | | |
| 377 | Modulation of key regulators of mitosis linked to chromosomal instability is an early event in ochratoxin A carcinogenicity. | Adler M, Müller K, Rached E, Dekant W, Mally A. | Carcinogenesis | 2009 | 30(4):711-9 | | |
| 378 | Acute toxicity of ochratoxin-A in marine water-reared sea bass (Dicentrarchus labrax L.). | El-Sayed YS, Khalil RH, Saad TT. | Chemosphere | 2009 | 75(7):878-82 | | |
| 379 | Effects of combinations of ochratoxin A and T-2 toxin on immune function of yellow-feathered broiler chickens. | Wang GH, Xue CY, Chen F, Ma YL, Zhang XB, Bi YZ, Cao YC. | Poult. Sci. | 2009 | 88(3):504-10 | | |
| 380 | Mycoflora and mycotoxin production in oilseed cakes during farm storage. | Lanier C, Heutte N, Richard E, Bouchart V, Lebailly P, Garon D. | J. Agric. Food Chem. | 2009 | 57(4):1640-5 | | |
| 381 | Silibinin protects OTA-mediated TNF-alpha release from perfused rat livers and isolated rat Kupffer cells. | Al-Anati L, Essid E, Reinehr R, Petzinger E. | Mol. Nutr. Food Res. | 2009 | 53(4):460-6 | | |
| 382 | Aggravation of pathogenesis mediated by ochratoxin A in mice infected with Trypanosoma brucei rhodesiense. | Kibugu JK, Ngeranwa JJ, Makumi JN, Gathumbi JK, Kagira JM, Mwangi JN, Muchiri MW, Mdachi RE. | Parasitology. | 2009 | 136(3):273-81 | | |
| 383 | Ochratoxin A induces apoptosis in neuronal cells. | Zhang X, Boesch-Saadatmandi C, Lou Y, Wolffram S, Huebbe P, Rimbach G. | Genes Nutr. | 2009 | 4(1):41-8 | | |
| 384 | Formation of 2'-deoxyguanosine-carbon 8-bound ochratoxin A adduct in rat kidney DNA. | Pfohl-Leszkowicz A, Gabryelski W, Manderville RA. | Mol. Nutr. Food Res. | 2009 | 53(1):154-5 | | |
| 385 | Ecophysiological factor effect on growth rate, lag phase and ochratoxin A production by Aspergillus niger aggregate strains on irradiated peanut seeds. | Astoreca A, Barberis C, Magnoli C, Combina M, Dalcero A. | Int J Food Microbiol. | 2009 | 129(2):131-5 | | |
| 386 | Influence of ecophysiological factors on growth, lag phase and ochratoxin A production by Aspergillus niger aggregate strains in irradiated corn grains. | Astoreca A, Barberis C, Magnoli C, Combina M, Dalcero A. | Int J Food Microbiol. | 2009 | 129(2):174-9 | | |
| 387 | Mycotoxins and the kidney: modes of action for renal tumor formation by ochratoxin A in rodents. | Mally A, Dekant W. | Mol. Nutr. Food Res. | 2009 | 53(4):467-78 | | |
| 388 | Ochratoxin A in cereal-derived products in Turkey: occurrence and exposure assessment. | Kabak B. | Food Chem. Toxicol. | 2009 | 47(2):348-52 | | |
| 389 | Characterisation of a pks gene which is expressed during ochratoxin A production by Aspergillus carbonarius. | Gallo A, Perrone G, Solfrizzo M, Epifani F, Abbas A, Dobson AD, Mulè G. | Int J Food Microbiol. | 2009 | 129(1):8-15 | | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 390 | Effect of ochratoxin A on cell survival and collagen homeostasis in human mesangial cells in primary culture. | Schwerdt G, Holzinger H, Königs M, Humpf HU, Gekle M. | Food Chem. Toxicol. | 2009 | 47(1):209-13 | | |
| 391 | Moulds and ochratoxin A on surfaces of artisanal and industrial dry sausages. | Iacumin L, Chiesa L, Boscolo D, Manzano M, Cantoni C, Orlic S, Comi G. | Food Microbiol. | 2009 | 26(1):65-70 | | |
| 392 | Aspergillus westerdijkiae polyketide synthase gene "aoks1" is involved in the biosynthesis of ochratoxin A. | Bacha N, Atoui A, Mathieu F, Liboz T, Lebrihi A. | Fungal Genet Biol. | 2009 | 46(1):77-84 | | |
| 393 | Balkan endemic nephropathy: a still unsolved puzzle. | Schiller A, Gusbeth-Tatomir P, Pavlovic N, Ferluga D, Spasovski G, Covic A. | J Nephrol. | 2008 | 21(5):673-80. Review. | | |
| 394 | Efficacy of a new ochratoxin-binding agent (OcraTox) to counteract the deleterious effects of ochratoxin A in laying hens. | Denli M, Blandon JC, Guynot ME, Salado S, Perez JF. | Poult. Sci. | 2008 | 87(11):2266-72 | | |
| 395 | Ultraviolet-C and induced stilbenes control ochratoxigenic Aspergillus in grapes. | Selma MV, Freitas PM, Almela L, González-Barrio R, Espín JC, Suslow T, Tomás-Barberán F, Gil MI. | J. Agric. Food Chem. | 2008 | 56(21):9990-6 | | |
| 396 | Clinico-pathomorphological, serum biochemical and histological studies in broilers fed ochratoxin A and a toxin deactivator (Mycofix Plus). | Hanif NQ, Muhammad G, Siddique M, Khanum A, Ahmed T, Gadahai JA, Kaukab G. | Br Poult Sci. | 2008 | 49(5):632-42 | | |
| 397 | Different apoptotic pathways induced by zearalenone, T-2 toxin and ochratoxin A in human hepatoma cells. | Bouaziz C, Sharaf El Dein O, El Golli E, Abid-Essefi S, Brenner C, Lemaire C, Bacha H. | Toxicology | 2008 | 254(1-2):19-28 | | |
| 398 | The involvement of mycotoxins in the development of endemic nephropathy. | Peraica M, Domijan AM, Miletić-Medved M, Fuchs R. | Wien Klin Wochenschr. | 2008 | 120(13-14):402-7. Review | | |
| 399 | A cDNA-AFLP approach to study ochratoxin A production in Aspergillus carbonarius. | Botton A, Ferrigo D, Scopel C, Causin R, Bonghi C, Ramina A. | Int J Food Microbiol. | 2008 | 127(1-2):105-15 | | |
| 400 | Inula crithmoides extract protects against ochratoxin A-induced oxidative stress, clastogenic and mutagenic alterations in male rats. | Abdel-Wahhab MA, Abdel-Azim SH, El-Nekeety AA. | Toxicon | 2008 | 52(4):566-73 | | |
| 401 | Effects of aging and heat treatment on whole yeast cells and yeast cell walls and on adsorption of ochratoxin A in a wine model system. | Nunez YP, Pueyo E, Carrascosa AV, Martínez-Rodríguez AJ. | J. Food Prot. | 2008 | 71(7):1496-9 | | |
| 402 | Emblica officinalis aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. | Verma R, Chakraborty D. | Acta Pol Pharm. | 2008 | 65(2):187-94 | | |
| 403 | Ochratoxin A carcinogenicity involves a complex network of epigenetic mechanisms. | Marin-Kuan M, Cavin C, Delatour T, Schilter B. | Toxicon | 2008 | 52(2):195-202 | | |
| 404 | Differential modification of inflammatory enzymes in J774A.1 macrophages by ochratoxin A alone or in combination with lipopolysaccharide. | Ferrante MC, Raso GM, Bilancione M, Esposito E, Iacono A, Meli R. | Toxicol. Lett. | 2008 | 181(1):40-6 | | |
| 405 | Individual and combined effects of ochratoxin A and citrinin on viability and DNA fragmentation in cultured Vero cells and on chromosome aberrations in mice bone marrow cells. | Bouslimi A, Bouaziz C, Ayed-Boussema I, Hassen W, Bacha H. | Toxicology | 2008 | 251(1-3):1-7 | | |
| 406 | Identification and in vitro cytotoxicity of ochratoxin A degradation products formed during coffee roasting. | Cramer B, Königs M, Humpf HU. | J. Agric. Food Chem. | 2008 | 56(14):5673-81 | | |
| 407 | Individual and combined effects of ochratoxin A and Salmonella enterica serovar Gallinarum infection on pathological changes in broiler chickens. | Gupta S, Jindal N, Khokhar RS, Asrani RK, Ledoux DR, Rottinghaus GE. | Avian Pathol. | 2008 | 37(3):265-72 | | |
| 408 | Effect of ochratoxin A on redox-regulated transcription factors, antioxidant enzymes and glutathione-S-transferase in cultured kidney tubulus cells. | Boesch-Saadatmandi C, Loboda A, Jozkowicz A, Huebbe P, Blank R, Wolffram S, Dulak J, Rimbach G. | Food Chem. Toxicol. | 2008 | 46(8):2665-71 | | |
| 409 | Predicting the growth/no-growth boundary and ochratoxin A production by Aspergillus carbonarius in pistachio nuts. | Marín S, Hodzić I, Ramos AJ, Sanchis V. | Food Microbiol. | 2008 | 25(5):683-9 | | |
| 410 | Alterations in DNA, RNA and protein contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by Emblica officinalis aqueous extract. | Verma R, Chakraborty D. | Acta Pol Pharm. | 2008 | 65(1):3-9 | | |
| 411 | In vitro cytogenetic results supporting a DNA nonreactive mechanism for ochratoxin A, potentially relevant for its carcinogenicity. | Mosesso P, Cinelli S, Piñero J, Bellacima R, Pepe G. | Chem. Res. Toxicol. | 2008 | 21(6):1235-43 | | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 412 | Structure-activity relationships for the fluorescence of ochratoxin A: insight for detection of ochratoxin A metabolites. | Frenette C, Paugh RJ, Tozlovanu M, Juzio M, Pfohl-Leszkowicz A, Manderville RA. | Anal Chim Acta. | 2008 | 617(1-2):153-61 | | |
| 413 | Study of the Ochratoxin A effect on Aspergillus parasiticus growth and aflatoxin B1 production. | Dimitrokallis V, Meimaroglou DM, Markaki P. | Food Chem. Toxicol. | 2008 | 46(7):2435-9 | | |
| 414 | Modulating effects of fumonisin B1 and ochratoxin A on leukocytes and messenger cytokines of the human immune system. | Odhav B, Adam JK, Bhoola KD. | Int Immunopharmacol. | 2008 | 8(6):799-809 | | |
| 415 | Functional and immunochemical characterization of a novel organic anion transporter Oat8 (Slc22a9) in rat renal collecting duct. | Tokuyama H, Anzai N, Ljubojevic M, Ohtsu N, Sakata T, Miyazaki H, Nonoguchi H, Islam R, Onozato M, Tojo A, Tomita K, Kanai Y, Igarashi T, Sabolic I, Endou H. | Cell Physiol. Biochem. | 2008 | 21(4):269-78 | | |
| 416 | Gene expression changes induced by ochratoxin A in renal and hepatic tissues of male F344 rat after oral repeated administration. | Arbillaga L, Vettorazzi A, Gil AG, van Delft JH, García-Jalón JA, López de Cerain A. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 2008 | 230(2):197-207 | | |
| 417 | Mycotoxic and aristolochic acid theories of the development of endemic nephropathy. | Peraica M, Domijan AM, Sarić M. | Arh. Hig. Rada Toksikol. | 2008 | 59(1):59-65. Review | | |
| 418 | Metals and kidney markers in adult offspring of endemic nephropathy patients and controls: a two-year follow-up study. | Karmaus W, Dimitrov P, Simeonov V, Tsolova S, Bonev A, Georgieva R. | Environ Health. | 2008 | 7:11 | | |
| 419 | [The risk assessment of mycotoxins and its international trends] | Konishi Y, Sugiyama K. | Shokuhin Eiseigaku Zasshi. | 2008 | 49(1):1-10. Review. Japanese. No abstract available | | |
| 420 | Reduction of ochratoxin a levels in red wine by bentonite, modified bentonites, and chitosan. | Kurtbay HM, Bekçi Z, Merdivan M, Yurdakoç K. | J. Agric. Food Chem. | 2008 | 56(7):2541-5 | | |
| 421 | Evaluation of putative biomarkers of nephrotoxicity after exposure to ochratoxin a in vivo and in vitro. | Rached E, Hoffmann D, Blumbach K, Weber K, Dekant W, Mally A. | Toxicol. Sci. | 2008 | 103(2):371-81 | | |
| 422 | Both direct and indirect effects account for the pro-inflammatory activity of enteropathogenic mycotoxins on the human intestinal epithelium: stimulation of interleukin-8 secretion, potentiation of interleukin-1beta effect and increase in the transepithelial passage of commensa | Maresca M, Yahi N, Younès-Sakr L, Boyron M, Caporiccio B, Fantini J. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 2008 | 228(1):84-92 | | |
| 423 | Mycelial growth and ochratoxin A production by Aspergillus section Nigri on simulated grape medium in modified atmospheres. | Valero A, Begum M, Hocking AD, Marín S, Ramos AJ, Sanchis V. | J Appl Microbiol. | 2008 | 105(2):372-9 | | |
| 424 | Interpretation of the pharmacokinetics of ochratoxin A in blood plasma of rats, during and after acute or chronic ingestion. | Mantle PG. | Food Chem. Toxicol. | 2008 | 46(5):1808-16 | | |
| 425 | Effect of lime-induced leaf chlorosis on ochratoxin A, trans-resveratrol, and epsilon-viniferin production in grapevine (Vitis vinifera L.) berries infected by Aspergillus carbonarius. | Bavaresco L, Vezzulli S, Civardi S, Gatti M, Battilani P, Pietri A, Ferrari F. | J. Agric. Food Chem. | 2008 | 56(6):2085-9 | | |
| 426 | Ochratoxin A inhibits the production of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-2 by human blood mononuclear cells: another potential mechanism of immune-suppression. | Rossiello MR, Rotunno C, Coluccia A, Carratù MR, Di Santo A, Evangelista V, Semeraro N, Colucci M. | Toxicol. Appl. Pharmacol. | 2008 | 229(2):227-31 | | |
| 427 | Managing ochratoxin A risk in the grape-wine food chain. | Visconti A, Perrone G, Cozzi G, Solfrizzo M. | Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. | 2008 | 25(2):193-202 | | |
| 428 | Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. | Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. | Acta Vet Hung. | 2007 | 55(4):463-70 | | |
| 429 | Emerging fusarium-mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin: a review. | Jestoi M. | Crit Rev Food Sci Nutr. | 2008 | 48(1):21-49. Review | | |
| 430 | Inhibition of species of the Aspergillus section Nigri and ochratoxin a production in grapes by fusapyrone. | Favilla M, Pascale M, Ricelli A, Evidente A, Amalfitano C, Altomare C. | Appl. Environ. Microbiol. | 2008 | 74(7):2248-53 | | |
| 431 | Influence of nitrogen and carbon sources on the production of ochratoxin A by ochratoxigenic strains of Aspergillus spp. isolated from grapes. | Medina A, Mateo EM, Valle-Algarra FM, Mateo F, Mateo R, Jiménez M. | Int J Food Microbiol. | 2008 | 122(1-2):93-9 | | |
| 432 | Impact of water activity and temperature on growth and ochratoxin A production of two Aspergillus carbonarius isolates from wine grapes in Greece. | Tassou CC, Natskoulis PI, Panagou EZ, Spiropoulos AE, Magan N. | J. Food Prot. | 2007 | 70(12):2884-8 | | |
| 433 | Distribution of ochratoxin A in plasma and tissues of rats fed a naturally contaminated diet amended with micronized wheat fibres: effectiveness of mycotoxin sequestering activity. | Aoudia N, Tangni EK, Larondelle Y. | Food Chem. Toxicol. | 2008 | 46(3):871-8 | | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 434 | Detoxification of patulin and ochratoxin A, two abundant mycotoxins, by lactic acid bacteria. | Fuchs S, Sontag G, Stidl R, Ehrlich V, Kundi M, Knasmüller S. | Food Chem. Toxicol. | 2008 | 46(4):1398-407 | | |
| 435 | Modelling the effect of temperature and water activity on the growth of two ochratoxigenic strains of Aspergillus carbonarius from Greek wine grapes. | Tassou CC, Panagou EZ, Natskoulis P, Magan N. | J Appl Microbiol. | 2007 | 103(6):2267-76 | | |
| 436 | Efficacy of natamycin for control of growth and ochratoxin A production by Aspergillus carbonarius strains under different environmental conditions. | Medina A, Jiménez M, Mateo R, Magan N. | J Appl Microbiol. | 2007 | 103(6):2234-9 | | |
| 437 | Hepatocyte growth factor increases uptake of estradiol 17beta-D-glucuronide and Oatp1 protein level in rat hepatocytes. | Iwakiri T, Okumura M, Matsunaga N, Ichihara E, Shiotsuki S, Nagata M, Kumagai Y, Kai H, Arimori K. | Eur J Pharmacol. | 2008 | 580(1-2):19-26 | | |
| 438 | Heat shock proteins (Hsp 70) response is not systematic to cell stress: case of the mycotoxin ochratoxin A. | Hassen W, Ayed-Boussema I, Bouslimi A, Bacha H. | Toxicology | 2007 | 242(1-3):63-70 | | |
| 439 | Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. October 2006, Zagreb, Croatia. | Grollman AP, Jelaković B. | J Am Soc Nephrol. | 2007 | 18(11):2817-23 | | |
| 440 | Ochratoxin A production in relation to ecophysiological factors by Aspergillus section Nigri strains isolated from different substrates in Argentina. | Astoreca A, Magnoli C, Barberis C, Chiacchiera SM, Combina M, Dalcero A. | Sci Total Environ. | 2007 | 388(1-3):16-23 | | |
| 441 | In vitro removal of ochratoxin A by wine lactic acid bacteria. | Del Prete V, Rodriguez H, Carrascosa AV, de las Rivas B, Garcia-Moruno E, Muñoz R. | J. Food Prot. | 2007 | 70(9):2155-60 | | |
| 442 | Mycotoxins and the pet food industry: toxicological evidence and risk assessment. | Boermans HJ, Leung MC. | Int J Food Microbiol. | 2007 | 119(1-2):95-102 | | |
| 443 | New perspectives in safety and quality enhancement of wine through selection of yeasts based on the parietal adsorption activity. | Caridi A. | Int J Food Microbiol. | 2007 | 120(1-2):167-72 Review | | |
| 444 | Cytotoxicity and apoptosis induced by fumonisin B(1), beauvericin and ochratoxin A in porcine kidney PK15 cells: effects of individual and combined treatment. | Klarić MS, Rumora L, Ljubanović D, Pepeljnjak S. | Arch. Toxicol. | 2007 | 82(4):247-55 | | |
| 445 | Inhibition of ochratoxin A production and growth of Aspergillus species by phenolic antioxidant compounds. | Palumbo JD, O'Keeffe TL, Mahoney NE. | Mycopathologia | 2007 | 164(5):241-8 | | |
| 446 | Physiological relationship between food preservatives, environmental factors, ochratoxin and otapksPV gene expression by Penicillium verrucosum. | Schmidt-Heydt M, Baxter E, Geisen R, Magan N. | Int. J. Food Microbiol. | 2007 | 119(3):277-83 | | |
| 447 | Comments on an MNF review about ochratoxin A. | Degen GH, Gerber MM, Stock S. | Mol. Nutr. Food Res. | 2007 | 51(9):1189 No abstract available. | | |
| 448 | Effect of carbendazim and physicochemical factors on the growth and ochratoxin A production of Aspergillus carbonarius isolated from grapes. | Medina A, Mateo R, Valle-Algarra FM, Mateo EM, Jiménez M. | Int J Food Microbiol. | 2007 | 119(3):230-5 | | |
| 449 | New molecular and field evidences for the implication of mycotoxins but not aristolochic acid in human nephropathy and urinary tract tumor. | Pfohl-Leszkowicz A, Tozlovanu M, Manderville R, Peraica M, Castegnaro M, Stefanovic V. | Mol. Nutr. Food Res. | 2007 | 51(9):1131-46 | | |
| 450 | Ochratoxin A in liquorice as affected by processing methods. | Ariño A, Herrera M, Langa E, Raso J, Herrera A. | Food Addit. Contam. | 2007 | 24(9):987-92 | | |
| 451 | Prevention of ochratoxin A-induced neural tube defects by folic acid in the genetic polydactyly/arhinencephaly mouse, Pdn/Pdn. | Katagiri R, Kurome M, Teshima Y, Ueta E, Naruse I. | Congenit Anom (Kyoto) | 2007 | 47(3):90-6 | | |
| 452 | The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats. | Domijan AM, Peraica M, Vrdoljak AL, Radić B, Zlender V, Fuchs R. | Mol. Nutr. Food Res. | 2007 | 51(9):1147-51 | | |
| 453 | Aspergillus brasiliensis sp. nov., a biseriate black Aspergillus species with world-wide distribution. | Varga J, Kocsubé S, Tóth B, Frisvad JC, Perrone G, Susca A, Meijer M, Samson RA. | Int J Syst Evol Microbiol. | 2007 | 57(Pt 8):1925-32 | | |
| 454 | Effect of preharvest fungicides and interacting fungi on Aspergillus carbonarius growth and ochratoxin A synthesis in dehydrating grapes. | Valero A, Marín S, Ramos AJ, Sanchis V. | Lett Appl Microbiol. | 2007 | 45(2):194-9 | | |
| 455 | DNA ploidy distribution in renal tumours induced in male rats by dietary ochratoxin A. | Brown AL, Odell EW, Mantle PG. | Exp. Toxicol. Pathol. | 2007 | 59(2):85-95 | | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 456 | Role of exposure analysis in solving the mystery of Balkan endemic nephropathy. | Long DT, Voice TC. | Croat Med J. | 2007 | 48(3):300-11. Review | | |
| 457 | Ochratoxin A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the production of oxidative stress. | Palma N, Cinelli S, Sapora O, Wilson SH, Dogliotti E. | Chem. Res. Toxicol. | 2007 | 20(7):1031-7 | | |
| 458 | Protective effect of cyanidin 3-O-beta-D-glucoside on ochratoxin A-mediated damage in the rat. | Di Giacomo C, Acquaviva R, Piva A, Sorrenti V, Vanella L, Piva G, Casadei G, La Fauci L, Ritieni A, Bognanno M, Di Renzo L, Barcellona ML, Mariacchini M, Galvano F. | Br J Nutr. | 2007 | 98(5):937-43 | | |
| 459 | Assessment of the multi-mycotoxin-binding efficacy of a carbon/aluminosilicate-based product in an in vitro gastrointestinal model. | Avantaggiato G, Havenaar R, Visconti A. | J. Agric. Food Chem. | 2007 | 55(12):4810-9 | | |
| 460 | Regulations relating to mycotoxins in food: perspectives in a global and European context. | van Egmond HP, Schothorst RC, Jonker MA. | Anal Bioanal Chem. | 2007 | 389(1):147-57. Review | | |
| 461 | Ochratoxin A displaces claudins from detergent resistant membrane microdomains. | Lambert D, Padfield PJ, McLaughlin J, Cannell S, O'Neill CA. | Biochem. Biophys. Res. Commun. | 2007 | 358(2):632-6 | | |
| 462 | Agrobacterium-mediated insertional mutagenesis of the ochratoxigenic fungus Aspergillus westerdijkiae. | Mata MM, Taniwaki MH, Iamanaka BT, Sartori D, Oliveira AL, Furlaneto MC, Fungaro MH. | Can. J. Microbiol. | 2007 | 53(1):148-51 | | |
| 463 | Penicillium populations in dry-cured ham manufacturing plants. | Battilani P, Pietri VA, Giorni P, Formenti S, Bertuzzi T, Toscani T, Virgili R, Kozakiewicz Z. | J. Food Prot. | 2007 | 70(4):975-80 | | |
| 464 | Suppression of ochratoxin biosynthesis by naturally occurring alkaloids. | Lee SE, Park BS, Bayman P, Baker JL, Choi WS, Campbell BC. | Food Addit. Contam. | 2007 | 24(4):391-7 | | |
| 465 | Effect of temperature and relative humidity during transportation on green coffee bean moisture content and ochratoxin A production. | Palacios-Cabrera HA, Menezes HC, Iamanaka BT, Canepa F, Teixeira AA, Carvalhaes N, Santi D, Leme PT, Yotsuyanagi K, Taniwaki MH. | J. Food Prot. | 2007 | 70(1):164-71 | | |
| 466 | Effect of chemical treatments on ochratoxigenic fungi and common mycobiota of grapes (Vitis vinifera). | Bellí N, Marín S, Argilés E, Ramos AJ, Sanchis V. | J. Food Prot. | 2007 | 70(1):157-63 | | |
| 467 | Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. | Pfohl-Leszkowicz A, Manderville RA. | Mol. Nutr. Food Res. | 2007 | 51(1):61-99. Review | | |
| 468 | Effect of intra and interspecific interaction on OTA production by A. section Nigri in grapes during dehydration. | Valero A, Oliván S, Marín S, Sanchis V, Ramos AJ. | Food Microbiol. | 2007 | 24(3):254-9 | | |
| 469 | Ochratoxin degradation and adsorption caused by astaxanthin-producing yeasts. | Péteri Z, Téren J, Vágvölgyi C, Varga J. | Food Microbiol. | 2007 | 24(3):205-10 | | |
| 470 | Effects of repeated ochratoxin exposure on renal cells in vitro. | Heussner AH, O'Brien E, Dietrich DR. | Toxicol. In Vitro. | 2007 | 21(1):72-80 | | |
| 471 | Experimental coccidiosis provoked by Eimeria acervulina in chicks simultaneously fed on ochratoxin A contaminated diet. | Koynarski V, Stoev S, Grozeva N, Mirtcheva T, Daskalov H, Mitev J, Mantle P. | Res. Vet. Sci. | 2007 | 82(2):225-31 | | |
| 472 | In vitro biosorption of ochratoxin A on the yeast industry by-products: comparison of isotherm models. | Ringot D, Lerzy B, Chaplain K, Bonhoure JP, Auclair E, Larondelle Y. | Bioresour Technol. | 2007 | 98(9):1812-21 | | |
| 473 | Ochratoxin A: Potential mechanisms of toxicity and carcinogenicity | Schilter B, Marin-Kuan M, Delatour T, Nestler S, Mantle P, Cavin C. | Food Addit. Contam. | 2005 | Suppl 1:88-93 | | |
| 474 | Metabonomic study of ochratoxin A toxicity in rats after repeated administration: Phenotypic anchoring enhances the ability for biomarker discovery. | Sieber M, Wagner S, Rached E, Amberg A, Mally A, Dekant W. | Chem. Res. Toxicol. | 2009 | 22(7):1221-1231 | | |
| 475 | Estimation of dietary intake of ochratoxin A from liquorice confectionery. | Herrera M, Herrera A, Fiorentino C. | Food Chem. Toxicol. | 2009 | 47(8): 2002-2006 | | |
| 476 | A different kinetic profile of ochratoxin A in mature male rats. | Vettorazzi A, Conzalez-Penas E, Troconiz IF, Arbillage L, Corcuera LA, Gil AG, de Cerain AL. | Food Chem. Toxicol. | 2009 | 47(8): 1921-1927 | | |
| 477 | Influence of Lobesia botrana field control on black aspergilli rot and ochratoxin A contamination in grapes. | Cozzi G, Haidukowski M, Perrone G, Visconti A., Lorgrieco A. | J. Food Prot. | 2009 | 72(4): 894-897 | | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 478 | Molecular characterization of a bleck Aspergillus isolates responsible for ochratoxin A contamination in grapes and wine in ration to taxonomy of Aspergillus section Nigri. | Martinez-Culebras PV, Crespo-Sempere A, Sanchez-Hervas M, Elizaquivel P, Aznar R, Ramon D. | Int. J. Food Microbiol. | 2009 | 132(1): 33-41 | | |
| 479 | Toxicities induced in cultured human hepatocarcinoma cells exposed to ochratoxin A: oxidative stress and apoptosis status. | El Golli Bennour E, Rodrigez-Enfedaque A, Bouaziz C, Ladjimi M, Renaud F, Bacha H. | J. Biochem. Mol. Toxicol. | 2009 | 23(2): 87-96 | | |
| 480 | Effectiveness of mycotoxin sequestration activity of micronized wheat fibres on distribution of ochratoxin A in plasma, liver and kidney of piglets fed a naturally contaminated diet. | Aoudia N, Callu P, Grosjean F, Larondelle Y. | Food Chem. Toxicol. | 2009 | 47(7): 1485-1489 | | |
| 481 | Enterohepatic circulation of ochratoxin A in rats. | Fuchs, R., Radić, B., Peraica, M., Hult, K., Pleština, R. | Period. Biol. | 1988 | 90(1): 39-42 | JECFA | |
| 482 | Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. 5 Ochratoxin A in pig blood. | Mortensen, H.P., Hald, B. and Madsen, A. | Acta. Agric. Scand. | 1983 | 33: 235-239 | JECFA | |
| 483 | Assessment of the distribution and elimination of ochratoxin A in the pregnant rat. | Ballinger MB, Phillips TD, Kubena LF. | J. Food Saf. | 1986 | 8: 11-24 | JECFA | |
| 484 | Ochratoxin A in pig blood: Method of analysis and use as a tool for feed studies. | Hult K, Hökby E, Hägglund U, Gatenbeck S, Rutqvist L, Sellyey G. | Appl. Environ. Microbiol. | 1979 | 38(5): 772-776 | JECFA | |
| 485 | Ochratoxin A contaminated barley for sows and piglets: Pig performance and residues in milk and pigs. | Mortensen, H.P., Hald, B., Larsen, A.E. and Madsen, A. | Acta. Agric. Scand. | 1983 | 33: 349-352 | JECFA | |
| 486 | Molecular aspects of renal anionic drug transport. | Russel, F.G.M., Masereeuw, R. and van Aubel, R.A.M.H. | Annu. Rev. Physiol. | 2002 | 64: 563-594 | JECFA | |
| 487 | Gender-specific and developmental influences on the expression of rat organic anion transporters. | Buist,S.C.N.,Cherrington,N.J., Dyran,S.C., Hartley,P. and Klqqssen,C.D. | J. Pharmacol. Exp. Ther. | 2002 | 301(1): 145-151 | JECFA | |
| 488 | Rat and mouse differences in gender-predominant expression of organic anion transporter (OAT1; SCL22A6-8) mRNA levels. | Buist, S.C.N. and Klaassen, C.D. | Drug Metabol. Dispos. | 2004 | 32(6): 620-625 | JECFA | |
| 489 | Ochratoxin A: On the mode of action of a ubiquitous mycotoxin. | Röschenyhaler, R., Creppy, E.E. and Dirheimer, G. | J. Toxicol. Toxin Rev. | 1984 | 3(1): 53-86 | JECFA | |
| 490 | In vitro inhibition of yeast phenylalanyl-tRNA synthetase by ochratoxin A. | Creppy EE, Lugnier AAJ, Fasiolo F, Heller K, Röschenthaler R, Dirheimer G. | Chem. Biol. Intera. | 1979 | 24: 257-261 | JECFA | |
| 491 | Effects of drug metabolizing enzyme inducers on carcinogenesis and toxicity of ochratoxin A in mice. | Suzuki S, Moroi K, Kanisawa M, Satoh T. | Toxicol. Lett. | 1986 | 31(Suppl.): 206 | JECFA | Abstract |
| 492 | [Clinical observations in the pig in relation to the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone.] | Barnikol,H. and Thalmann,A. | Tierärztl. Umsch. | 1988 | 43: 74-82 | JECFA | |
| 493 | Formation of (4R)-4-hydroxyochratoxin A and ochratoxin α from ochratoxin A by rats. | Støren,O., Helgerud,P., Holm,H. and Størmer,F.C. | Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins, September l-3,1982, | 1982 | 321-324 | JECFA | |
| 494 | Degradation of ochratoxin A in rumen. | Pettersson,H., Kiessling,K.-H. and Ciszuk,P. | Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins, September 1-3, 1982 | 1982 | 313-316 | JECFA | |
| 495 | Alterations in calcium homeostasis as a possible cause of ochratoxin A nephrotoxicity. | Rahimtula, A.D. and Chong, X. | IARC Scientific Publications No. 115 | 1991 | 207-214 | JECFA | |
| 496 | Microbial food toxicants: Ochratoxins. | Harwig,J., Kuiper-Goodman,T. and Scott,P.M. | In: Rechcigl,M., ed., Handbook of Foodborne Diseases of Biological Origin, Boca Raton, FL: CRC Press | 1983 | 193-238 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 497 | Synergistic effect of citrinin on hepatorenal carcinogenesis of ochratoxin in mice. | Kanisawa, M. | In: Kurata,H. and Ueno,Y., Toxigenic Fungi - Their Toxins and Health Hazard, Tokyo: Kodansha and Amsterdam: Elsevier, IV-3 | 1984 | 245-254 | JECFA | |
| 498 | Toxicity of ochratoxin A. I. Embryotoxic and teratogenic effect in rats. | More,J. and Galtier,P. | Ann. Rech. Vet | 1974 | 5:167-178 | JECFA | |
| 499 | Toxicity of ochratoxin A. II. Effect of treatment on the progeny (F1 and F2) of intoxicated rats. | More,J. and Galtier,P. | Ann. Rech. Vet | 1975 | 6: 379-389 | JECFA | |
| 500 | Teratogenic effect in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1 with special reference to microscopic effects. | Wangikar,P.B., Dwivedi,P., Sinha,N., Sharma,A.K. and Telang,A.G. | Toxicology | 2005 | 215: 37-47 | JECFA | |
| 501 | Validation and comparative studies on 180 chemicals with S.typhimurium strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. | Bartsch,H., Malavaille,C., Camus,A.M., Martel-Planche,G., Brun,G., Hautefeuille,A., Sabadie,N., Barbin,A., Kuoki,T., Drevon,C., Piccoli,A. and Montesano,R. | Mutat. Res. | 1980 | 76: 1-50 | JECFA | |
| 502 | Mutagenicity and effects of ochratoxin A on the frequency of sister chromatid exchange after metabbolic activation. | Hennig,A., Fink-Gremmels,J. and Leistner,L. | In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bastsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urrinary Tract Tumours, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific | 1991 | 255-260 | JECFA | |
| 503 | Genotoxic effect of the mycotoxin ochratoxin A in cultured human urothelial cells. | Flieger,A. Dorrenhaus,A. Golka,K. Schulze,H. and Föllmann,W. | Occup.Hyg. | 1998 | 4: 297-307 | JECFA | |
| 504 | DNA adduct formation in mice treated with ochratoxin A. | Pfohl-Leszkowicz.A., Chakor,K., Creppy,E.E. and Dirheimer,G. | In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bastsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urrinary Tract Tumours, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publication No. 115) | 1991 | 245-253 | JECFA | |
| 505 | Ochratoxin A-related DNA adducts in urinary tract tumours of Bulgarian subjects. | Pfohl-Leszkowicz,A., Grosse,Y., Castegnaro,M., Nicolov,I.G., Chernozemsky,I.N., Bartsch,H., Betbeder,A.M., Creppy,E.E. and Dirheimer,G. | Postlabelling Methods for Detection of DNA Adducts: Ed. D.H.Phillips, M.Castegnaro and H.Bartsch, Lyon, International Agency for Research on Cancer.(IARC Scientific Publication No.124) | 1993 | 141-148 | JECFA | |
| 506 | Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A: Structure-activity relationships for covalent DNA adduction. | Tozlovanu,M., Faucet-Marquis,V., Pfohol-Leszkowicz,A. and Manderville,R.A. | Che. Res. Toxicol. | 2006 | 19: 1241-1247 | JECFA | |
| 507 | Short term toxicity of ochratoxin A: Some biochemical lesions in the rat. | Hatey,F. and Galtier,P. | Ann. Rech. Vet. | 1977 | 8(1): 7-12 | JECFA | |
| 508 | Evaluation of nephrotoxicity using isolated nephron segment. | Endou,H., Koseki,C., Yamada,H. and Obara,T. | Dev. Toxicol. Environ. Sci. | 1986 | 14: 207-216 | JECFA | |
| 509 | Characterization of the cytochrome P450 isozyme that metabolizes ochratoxin A, using metabolic inducers, inhibitors, and antibodies. | Hietanen, E., Bartsch,H., Bereziat,J.C., Castegnaro,M. and Michelon,J. | In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds., Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours. (IARC Scientific Publication No. 115) | 1991 | 297-304 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 510 | Chemically induced cell proliferation as a criterion in selecting doses for long-term bioassays. | Swenberg,J.A. and Maronpot,R.R. | In: Chemically Induced Cell Proliferation: Implications for Risk Assessment, New York: Wiley-Liss | 1991 | 245-251 | JECFA | |
| 511 | Renal carcinogenesis | Dietrich,D.R. and Swenberg,J.A. | In: Hook,J.B. and Goldstein,R.S., eds, Toxicology of the Kidney. New York: Raven Press | 1993 | 495-537 | JECFA | |
| 512 | Serum levels of ochratoxin A in healthy adults in Tuscany: correlation with individual characteristics and between repeat measurements. | Palli,D., Miraglia,M., Saieva,C., Masala,G., Cava,E., Colatosti,M., Corsi,A.M., Russo,A. and Brera,C. | Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. | 1999 | 8: 265-269 | JECFA | |
| 513 | Variation of ochratoxin A concentration in the blood of healthy populations in some Croatian cities. | Peraica,M., Domijan,A.M., Matasin,M., Lucic,A., Radic,B., Delas,F., Horvat,M., Bosanac,I., Balija,M. and Grgicevic,D. | Arch. Toxicol. | 2001 | 75: 410-414 | JECFA | |
| 514 | Levels of ochratoxin A in blood from Norwegian and Swedish blood donors and their possible correlation with food consumption. | Thuvander,A., Paulsen,J.E., Axberg,K., Johansson,N., Vidnes,A., Enghardt-Barbieri,H., Trygg,K., Lund-Larsen,K., Jahl,S., Widenfalk,A., Bosnes,V., Alexander,J., Hult,K. and Olsen,M. | Food Chem.Toxicol. | 2001 | 39: 2001 | JECFA | |
| 515 | Ochratoxin A in human plasma in Morocco: a preliminary survey. | Filali,A., Betbeder,A.M., Baudrimont,I., Benayad,A. Soulaymani,R. and Creppy,E.E. | Hum. Exp. Toxicol. | 2002 | 21: 241-245 | JECFA | |
| 516 | Ochratoxin A levels in human plasma and foods in Lebanon. | Assaf,H., Beitbeder,A.M., Creppy,E.E., Pallardy,M. and Azouri,H. | Hum. Exp. Toxicol. | 2004 | 23: 495-501 | JECFA | |
| 517 | Ochratoxin A in maternal and foetal blood and in maternal milk. | Postupolski, J., Karlowski,K. and Kubik,P. | Rocz. Panstw. Zaki. Hig. | 2006 | 57: 23-30 | JECFA | |
| 518 | Preliminary study of ochratoxin A in human plasma in agricultural zones of Chile and its relation to food consumption. | Munoz,K., Vega,M., Rios,G., Munoz,S. and Madariaga,R. | Food Chem.Toxicol. | 2006 | 44: 1884-1889 | JECFA | |
| 519 | Survey of Argentinean human plasma for ochratoxin A. | Pacin, A.M., Ciancio,E.V., Motta,E., Resnik,S.L., Villa,D. and Olsen,M. | Food Addit. Contam. | 2008 | 25(5): 835-841 | JECFA | |
| 520 | Rapid method for the determination of ochratoxin A in urine by immunoaffinity column clean-up and high-performance liquid chromatography. | Pascale,M. and Visconti,A. | Mycopathologia | 2000 | 152: 91-95 | JECFA | |
| 521 | Ochratoxin A content of urine samples of healthy humans in Hungary. | Fazekas,B., Tar,A. and Kovacs,M. | Acta Vet. Hung. | 2005 | 53(1): 35-44 | JECFA | |
| 522 | Estimation of ochratoxin A inportuguese population: New data on the occurrence in human urine by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. | Pena,A., Seifrtova,M., Lino,C., Silveira,I. and Solich,P. | Food Chem.Toxicol. | 2006 | 44: 1449-1454 | JECFA | |
| 523 | Breast cancer resistance protein (Brcp1/Abcg2) reduced systemic exposure of the dietary carcinogens aflatoxin A1, IQ and Trp-P-1 but also mediates their secretion into breast milk. | van Herwaarden,A.E., Wagenaar,E., Kaenekamp,B., Merino,G., Jonker,J.W. and Schinkel,A.H. | Carcinogenesis. | 2006 | 27: 123-130 | JECFA | |
| 524 | Determination of ochratoxin A in breast milk. | Gareis,M., Mätbauer,F., Bauer,J. and Gedek,B. | Z. Lebensm. Unters. Forsch. | 1988 | 186: 114-117 | | |
| 525 | Contamination of human milk with ochratoxin A. | Micco,C., Ambruzzi,M.A., Miraglia,M., Brera,C., Onori,R. and Benelli,L. | In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publication No. 115) | 1991 | 105-108 | | |
| 526 | Detection of ochratoxin A in human blood and colostrums. | Kovacs,F., Sandor,G., Vanyl,A., Domany,S. and Zomborsky-Kovacs,M. | Acta Vet. Hung. | 1995 | 43: 393-400 | | |
| 527 | Ochratoxin A and aflatoxins in breast milk samples from Sierra Leone. | Jonsyn,F.E., Maxwell,S.M. and Hendricks,R.G. | Mycopathologia | 1995 | 131: 121-126 | | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 528 | The evaluation of ochratoxin A in human milk in Victria (Australia). | Apostolou,E., El-Nezami,H.S., Ahokas,J.T. and Donohhue,D.C. | Rev. Med. Vet. | 1998 | 149: 709 | | |
| 529 | Presence of ochratoxin A in human milk in relation to dietary intake. | Skaug,M.A., Helland,I., Solvoll,K. and Saugstad,O.D. | Food Addit. Contam. | 2001 | 18: 321-327 | | |
| 530 | Aflatoxin M1 and ochratoxin A in a human milk bank in the city of San Paulo, Brazil. | Navas,S.A., Sabino,M. and Rodriguez-Amaya,D.B. | Food Addit. Contam. | 2005 | 22: 457-462 | | |
| 531 | Proucavanje na nefrite v Vracanska okolija. (in bulgarian). | Tancev,I., Evstatiev,P., Dorosiev,D., Panceva,Z. and Cvetkov,G. | Savremena Med. | 1956 | 7: 14-29 | | |
| 532 | Pathoanatomical findings in kidneys of persons who died from endemic nephropathy. | Belicza,M., Radnic,M and Radosevic,Z. | In: Danilovic,V., ed., Proceedings of the 2nd Symposium on Endemic Nephropathy, Belgrade: Serbian Academy of Science and Arts | 1979 | 103-108 | | 未入手 |
| 533 | Endemic nephropathy in Yugoslavia. | Radonic,M., Radosevic,Z. and Zupanic,V. | In: The kidney, Baltimore: Williams and Wilkins | 1966 | 503-522 | | |
| 534 | Characteristecs of clinical data on endemic nephropathy. | Borso,G. | In: Cvorisec,D., Ceovic,S. and Stavljenic-Rucavina,A., eds, Endemic Nephropathy in Croatia, Zagreb: Academia Croatia Scientiarum Medicarum | 1966 | 73-75 | | 未入手 |
| 535 | Some pathomorphological features of Balcan endemic nephropathy in Croatia. | Vukelic, M., Sostaric,B. and Fuchs,R. | In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours (IARC Scientific Publications No. 115) | 1991 | 37-42 | | |
| 536 | Geographic correlation between the occurrence of endemic nephropathy and urinary tract tumors in Vratza district, Bulgalia. | Chernozemsky,I.N., Stoyanov,I.S., Petkova-Bocharova,T.K., Nicolov,I.G., Draganov,I.V., Stoichev,I., Tanchev,Y., Naidenov,D. and Kalcheva,N.D. | Int. J. Cancer | 1977 | 19: 1-11 | | |
| 537 | Epidemiological features of endemic nephropathy in tha focal area of Brodska Posavina, Croatia. | Ceovic,S. and Miletic-Medved,M. | In: Cvorisec,D., Ceovic,S. and Stavljenic-Rukavina,A., eds, Endemic Nephropathy in Croatia. Zagreb: Academia Croatia Scientiarum Medicarum | 1996 | 7-12 | | 未入手 |
| 538 | Urothelial tumours in the region of Balkan endemic nephropathy. | Vukelic,M., Belitza,M., Ceovic,S., Radonic,M., Sostaric,B. and Plestina,R. | In: Dirheimer,G. and Schlagel,M., eds, Abstrcts, 28th Congress of the European Society of Toxicology, 17-19 September 1987, Strasbourg | 1987 | 58 | | 未入手 |
| 539 | Characteristics of urinary tract tumours in the area of Balkan endemic nephropathy in Croatia. | Sostaric,B. and Vukelic,M. | In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds, Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours (IARC Scientific Publications No. 115) | 1991 | 29-35 | | |
| 540 | [Comparison od upper urinary tract tumors in the region of Balkan endemic nephropathy with those in other Yugoslav regions.] | Djokic,M., Hadzi-Djokic,J., Nikolic,J., Dragicevic,D. and Radivojevic,D. | Prog. Urol. | 1999 | 9: 61-68 | | |
| 541 | Mycotoxic porcine nephropathy: A possible model for Balkan endemic nephropathy. | Krogh,P. | In: Puhlev,A., ed, Endemic Nephropathy, Sofia: Publishing House of the Bulgarian Academy of Science | 1974 | 266-270 | | |

## かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 542 | Ochratoxin A contamination of foodstuffs in an area with Balkan (endemic) nephropathy. | Pavlovic,N., Plestina,R. and Krogh,P. | Acta Pathol. Microbiol. Scand. B | 1979 | 87: 243-246 | | |
| 543 | Ochratoxin A in cow's milk and in human milk with corresponding human blood samples. | Breitholz-Emanuelsson,A, Olsen,M., Oskarsson,A., Palminger,I. and Hult,K. | J. AOAC Int. | 1993 | 76: 742-846 | | |
| 544 | Ochratoxin A in laying hens.: Tissue deposition and passage into eggs. | Juskiewitcz,T., Piskorska-Pliszczynska,J. and Winsniewska,H. | In: Mycotoxins and Phycotoxins. Proceedings of the V international IUPAC Symposium, Vienna, Technical University, 1-2 September. | 1982 | 122-125 | | |
| 545 | Detection of genotoxic properties of mycotoxins with the SOS chromotest. | Reiß,J. | Naturwissenschaftern | 1986 | 677-678 | | |
| 546 | The effects of ochratoxin A in feed on the blood content of lipids and proteins in chickens. [in Serbo-Croatian]. | Rupic,V., Liker,B., Muzic,S., Bogdanic,I.C. and Balzer,I. | Arh. Hig. Rada. Toxsikol. | 1978 | 29: 139-145 | | |
| 547 | Histopathologic evaluation of rat kidney from toxicity and carcinogenicity studies with ochratoxin A. | Hard,D.C. | Expert report by International Life Science Institute, Washington DC,USA. | 2000 | | | 未入手 |
| 548 | Mycotoxin-producing strains of*Penicillium viridicatum*: Classification into subgroupes. | Ciegler, A.,Fennell,D.I., Sansing,R.W., Detroy,R.W., | Appl.Mycrobiol. | 1973 | 18:631-636 | | |
| 549 | New ochratoxin A producing apecies of*Aspergillus* section *Circumdati*. | Frisvad, J. C.,Frank, J. M.,Houbraken, J. A. M. P.,Kuijepers, A. F. A.,Samson, R. A. | Stud. Mycol. | 2004 | 50:23-43 | | |
| 550 | Chemical and cytotoxicity survey on the production of ochratoxins and penicillic acid by*Aspergillus ochraceus* Wilhelm. | Natori, S.,Sakaki, S.,Kurata, H.,Udagawa, S.,Ichnoe, M.,Saito, M.,Umeda, M. | Chem.Pharm.Bull | 1970 | 18:2259-2268 | | |
| 551 | 米に着生する有害糸状菌の検索と分布について | 宮木高明,山崎幹夫,堀江義一,宇田川俊一 | 食衛誌 | 1970 | 11:373-380 | | |
| 552 | Production of ochratoxin A by*Aspergillus ochraceus* isolated in Japan from moldy rice. | Yamazaki, M.,Maebayashi, Y.,Miyaki K. | Appl.Mycrobiol. | 1970 | 20:452-454 | | |
| 553 | オクラトキシン生産菌について | 堀江義一 | マイコトキシン | 1983 | 18:2-5 | | |
| 554 | The Genus *Penicillium* and its teleomorphic states *Eupenicillium* and *Talaromyces*. | Pitt, J. I. | Academic Press, London | 1979 | pp.377-381 | | |
| 555 | Fungal flora and ochratoxin A risk in French vineyards. | Sage, L.,Garon, D.,Seigle-Murandi F. | J. Agric. Food Chem. | 2004 | 52:5764-5768 | | |
| 556 | Black aspergilli and ochratoxin A in grapes in Italy. | Battilani, P.,Giorni, P.,Bertuzzi, T.,Formenti, S.,Pietri, A. | Int.J.Food Microbiol. | 2006 | 111:S53-S60 | | |
| 557 | Ochratoxin A production and amprified fragment length polymorphism analysis of *Aspergillus carbonarius, Aspergillus tubingensis* and *Aspergillus niger* strains isolated from grapes in Italy. | Perrone, G.,Mule, G.,Susca, A.,Battilani, P.,Pietri, A.,Logrleco, A. | Appl. Environ. Microbiol. | 2006 | 72:680-685 | | |
| 558 | An ITS-RFLP method to identify black*Aspergillus* isolates responsible for OTA cntamination in grapes and | Martinez-Culebras, P. V.,Ramon, D. | Int.J.Food Microbiol. | 2007 | 113:147-153 | | |
| 559 | Production of ochratoxin A by*Aspergillus carbonarius* on coffee cherries. | Joosten, H.,Goetz, J.,Pittet, A.,Schellenberg, M.,Bucheli, P. | Int.J.Food Microbiol. | 2001 | 65:39-44 | | |
| 560 | The source of ochratoxin A in Brazilian coffee and its formation in relation to processing methods. | Taniwaki, M. H.,Pitt, J. I.,Teixeira, A. A.,Iamanaka, B. T. | Int.J.Food Microbiol. | 2003 | 82:173-179 | JECFA | |
| 561 | Effect of the frequency of the mixing of coffee cherries put out for drying on the kinetics of drying and the relationship to ochratoxin A production. | Kouadio, A. I.,Agbo, N. G.,Lebrini, A.,Mathieu, F.,Dosso, M. | Food Addit.Contam. | 2006 | 23:295-304 | | |
| 562 | Ochratoxin A-producing Aspergilli in Vietnamese green coffee beans. | Leong, S. L.,Hien, L. T.,An, T. V.,Trang, N. T.,Hocking, A. D.,Scott, | Lett.Appl.Microbiol. | 2007 | 45:301-306 | | |
| 563 | Biodiversity of *Aspergillus* species in some important agricultural products. | Perrone, G.,Susca, A.,Cozzi, G.,Ehrlich, K.,Varga, J.,Frisvad, J. C.,Meijer, M.,Noonim, P.,Mahakamchanaku, W.,Samson, | Stud. Mycol. | 2007 | 59:53-66 | | |
| 564 | Study of Spanish grape mycobiota and ochratoxin A production by isolates of*Aspergillus tubingensis* and other members of *Aspergillus* section *Nigri*. | Medina, A.,Maeto, R.,López-Ocaña, L.,Vallw-Algarra, F. M.,Jiménez, M. | Appl. Environ. Microbiol. | 2005 | 71:4696-4702 | | |
| 565 | Molecular characterization of a black*Aspergillus* isolates responsible for ochratoxin A contamination in grapes and wine in relation to taxonomy of*Aspergillus* section *Nigri*. | Martinez-Culebras, P. V.,Crespo-Sempere, A.,Sanchez-Hervas, M.,Elizaquivel, P.,Aznar, R.,Ramón, | Int.J.Food Microbiol. | 2009 | 132:33-41 | | |
| 566 | Toxigenic fungi isolated from cereal and legume products | Scott, D. B. | Mycopathol.Mycol.Appl. | 1965 | 25:213-222 | | |
| 567 | Ochratoxin A: Occurrence as natural contaminant of a corn sample. | Shortwell, O. L.,Hesseltine, C. W.,Goulden, M. L. | Appl.Mycrobiol. | 1969 | 17:765-766 | | |
| 568 | Survey of corn for aflatoxin, zearalenone, and ochratoxin. | Shotwell, O. L.,Hesseltine, C. W.,Goulden, M. L.,Vandegraft, E. E. | Cereal Chem. | 1970 | 47:700-707 | | |
| 569 | Occurrence of a mycotoxin, ochratoxin A, in wheat and isolation of ochratoxin A and citrinin producing strains of *Penicillium viridi*catum. | Scott, P. M.,van Walbeek, W.,Harwig, J.,Fennel, D. I. | Can.J.Plant Sci. | 1970 | 50:583-585 | | 要約なし |
| 570 | Mycotoxins (ochratoxin A, citrinin and sterigmatocystin) and toxigenic fungi in grains and other agricultural | Scott, P. M.,van Walbeek, W.,Kennedy, B.,Anyeti, D. | J. Agric. Food Chem. | 1972 | 20:1103-1109 | | |
| 571 | Occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals associated to mycotoxic porcine nephropathy. | Krogh, P.,Hald, B.,Pedersen, E. J. | Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B | 1973 | 81:689-695 | | |
| 572 | Study of the occurrence of ochratoxin A in green coffee beans. | Levi, C. P.,Trenk, H. L.,Mohr, H. K. | J.Assoc.Off.Anal.Chem. | 1974 | 57:866-870 | | |
| 573 | Causal association to mycotoxic nephropathy. | Krogh, P. | Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A | 1978 | Suppl 269:1-28 | | |
| 574 | Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: A review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. | Pfhol-Leszkowicz, A.,Petkova-Bocharova, T.,Chernozemsky, I. N.,Castegnaro, M. | Food Addit.Contam. | 2002 | 19:282-302 | | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 575 | Ochratoxin A concentrations in food and feed from a region with Balkan Endemic Nephropathy. | Abouzied, M. M.,Horvath, A. D.,Poldlesny, P. M.,Reina, N. P.,Metodier, D.,Kamenova-Tozeva, R. M.,Niagolova, N. D.,Stein, A. D.,Petropoulos, E. A.,Ganev, V. S. | Food Addit.Contam. | 2002 | 19:755-764 | | |
| 576 | Analysis of ochratoxin A in foods consumed by inhabitants from an area with Balkan Endemic Nephropathy: A 1 month follow-up study. | Vrabcheva, T.,Petkova-Bocharova, T.,Grosso, F.,Nikolov, I.,Chernozemsky, I. N.,Castegnaro, M.,Dragacci, S. | J. Agric. Food Chem. | 2004 | 52:2404-2410 | | |
| 577 | An update on ochratoxigenic fungi and ochratoxin A in coffee. | Taniwaki, M. H. | In: Hocking A.D., Pitt,J.I., Samson,R.A., Thrane,U. (eds.): Advences in Food Mycology. Sptringer. New York. | 2006 | pp.189-202 | | 要約なし |
| 578 | Survey of aflatoxin B1 and ochratoxin A in commercial green coffee beans by high performance liquid chromatography linked immunoaffinity chromatography. | Nakajima, M.,Tsubouchi, H.,Miyabe, M.,Ueno, Y. | Food Agric.Immun. | 1997 | 9:77-86 | | |
| 579 | An overview of ochratoxin A in beer and wine. | Mateo, R.,Medina, A.,Mateo, E. M.,Mateo, F.,Jiménez, M. | Int.J.Food Microbiol. | 2007 | 119:79-83 | | |
| 580 | Ochratoxin A in table wine and grape-juice: Occurrence and risk assessment. | Zimmerli, B.,Dick, W. | Food Addit.Contam. | 1996 | 13:655-668 | | |
| 581 | Current importance of ochratoxin A-producing *Aspergillus* spp. | Abarca, M. L.,Accensi, F.,Bragulat, M. R.,Cabañes, F. J. | J.Food Prot. | 2001 | 64:903-906 | | |
| 582 | Potential ochratoxin A producers from wine grapes in Argentina and Brazil. | Da Rocha Rosa, C. A.,Palacios, V.,Combina, M.,Fraga, M. E.,De Oliveira Rekson, A.,Magnoli, C. E.,Dalcero, A. M. | Food Addit.Contam. | 2002 | 19:408-414 | | |
| 583 | Epidemiology of toxin-producing fungi and ochratoxin A occurrence in grape. | Battilani, P.,Giorni, P.,Pietri, A. | Eur.J.Pl.Pathol. | 2003 | 109:715-722 | | |
| 584 | A case report on the detection of ochratoxin A from rice. | Uchiyama, M.,Isohata, E.,Takaeda, Y. | J.Food Hyg.Soc. Jpn. | 1976 | 17:103-104 | | |
| 585 | *Penicillium viridicatum*と*Aspergillus versicolor*による貯蔵米のオクラトキシンA、シトリニンおよびステリグマトシスチンの自然汚染について | 杉本貞三,南沢正敏,高野和子,笹村靖子,鶴田理 | 食衛誌 | 1977 | 18:176-181 | | |
| 586 | 貯蔵肉の*Penicillium verrucosum* var. *verrucosum*による自然汚染とマイコトキシン生産性について | 矢崎廣久,高橋治男,七山悠三 | マイコトキシン | 1980 | 10:29-31 | | |
| 587 | 輸入コーヒー豆のマイコトキシン汚染調査と毒素産生菌について | 坪内春夫,山本勝彦,久田和夫,坂部美世 | マイコトキシン | 1984 | 19:16-21 | | |
| 588 | Ochratoxin A found in commercial roast coffee. | Tsubouchi, H.,Terada, H.,Yamamoto, K.,Hisada, K.,Sakabe, | J. Agric. Food Chem. | 1988 | 36:540-542 | | |
| 589 | Caffeine degradation and increased ochratoxin A production by toxigenic strains of*Aspergillus ochrace*us isoleted from green coffee beans. | Tsubouchi, H.,Terada, H.,Yamamoto, K.,Hisada, K.,Sabadie, N. | Mycopathologia | 1985 | 90:181-186 | | |
| 590 | Residue and risk of ochratoxin A in human plasma and beverages in Japan. | Ueno, Y. | Mycotoxins | 1998 | 47:25-32 | | |
| 591 | 穀類およびその加工品のオクラトキシン汚染 | 中里光男 | マイコトキシン | 1983 | 18:6-11 | | 総説 |
| 592 | 各種市販食品中のオクラトキシンA、Bおよびシトリニンの汚染実態調査 | 田端節子,飯田憲司,木村圭介,岩崎由美子,中里光男,鎌田国広,広門雅子 | 食衛誌 | 2008 | 49:111-115 | | |
| 593 | 食品中のカビ毒の毒性および曝露評価に関する研究。平成16年度～18年度総合研究報告書 | 小西良子,熊谷進,広瀬雅雄,佐藤敏彦 | 厚生労働科学研究事業 | 2007 | | | |
| 594 | Aflatoxin and ochratoxin A contamination of retail foods and intake of these mycotoxins in Japan. | Kumagai, S.,Nakajima, M.,Tabata, S.,Ishikuro, E.,Tanaka, T.,Norizuki, H.,Itoh, Y.,Aoyama, K.,Fujita, K.,Kai, S.,Sato, T.,Saito, S.,Yoshiike, N.,Sugita-Konishi, Y. | Food Addit.Contam. | 2008 | 25:1101-1106 | | |
| 595 | Effect of temperature and wateractivity on growth and ochratoxin A production by Australian *Aspergillus carbonarius* and *A.niger* isolates on a simulated grape juice medium. | Leong,S.-L., Hocking,A.D., Scott,E.S. | Int.J.Food Microbiol. | 2006 | 110:209-216 | JECFA | |
| 596 | Influence of roasting levels on ochratoxin A content in coffee. | Romani,S., Pinnavaia,G.G., Rosa,M.D. | J. Agric. Food Chem. | 2003 | 51:5168-5171 | JECFA | |
| 597 | Infuluence of roasting and brew preparation on the ochratoxin A content in coffee infusion. | Pérez de Obanos,A., González-Peñas,E., López de Cerain,A. | Food Adit. Contam. | 2005 | 22:463-471 | JECFA | |
| 598 | Impact of industrial treatments on ochratoxin A content in artificially contaminated cocoa beans. | Manda,P., Dano,D.S., Kouadio,J.H., Diakite,A., Sangae-Tigori,B., Ezoulin,M.J.M., Soumahoro,A., | Food Adit. Contam. | 2009 | 26:1081-1088 | | |
| 599 | Changes in ochratoxin A and type B trichothecenes contained in wheat flour during dough fermentation and bread-baking. | Valle-Algarra,M., Mateo,E.M., Medina,A., Mateo,F., Gimeno-Adelantado,J.V., Jiménez,M. | Food Adit. Contam. | 2009 | 26:896-906 | | |
| 600 | Thermal stability of aflatoxin B1 and ochratoxin A. | Raters,M., Matissek,R. | Mycotoxin Res. | 2008 | 24:130-134 | | |
| 601 | Fungal mycoflora and mycotoxins in Korean polished rice destined for humans. | Park,J.W., Choi,S-Y., Hwang,H-C., Kim,Y-B. | Int.J.Food Microbiol. | 2005 | 103:305-314 | | |
| 602 | Effect of water activity and temperature on the survival of *Aspergillus carbonarius* spores i*n vitro* . | Leong,S,-L., Hocking,A.D., Scott,E.S. | Lett.Appl.Microbiol. | 2006 | 42:326-330 | JECFA | |
| 603 | Occurrence of fruit rot fungi (*Aspergillu* s section *Nigri* ) on some drying varieties of irrigated grapes. | Leong,S.-L., Hocking,A.D., Pitt,J.I. | Aust. J. Grape Wine Res. | 2004 | 10:83-88 | | |
| 604 | ぶどう園等におけるsection *Nigri* の分布と分離株のオクラトキシン産生性 | 横山耕治, 川上裕司, 陰地 義樹, 久米田 裕子, 高橋 治男 | マイコトキシン | 2008 | 58:143-149 | | |
| 605 | Research on the origin, and on the impact of post-harvest handling and manufacturing on the presence of ochratoxin A in coffee. | Bucheli,P., Taniwaki,M.H. | Food Addit. Contam. | 2002 | 19:655-665 | JECFA | 総説 |
| 606 | Prevention of ochratoxin A in cereals in Europe. | Olsen,M., Jonsson,N., Magen,N., Banks,J., Fanelli,C., Rizzo,A., Haikara,A., Dobson,A., Frisvad,J., Holmes,S., Olkku,J., Persson,S. and Börjesson,T. | Advance in Experimental Medicine and Biology. | 2006 | Section 4: pp.317-342 | JECFA | 323参照 |
| 607 | The normal mycoflora of commodities from Thailand. 1. Nuts and oilseeds. | Pitt,J.I., Hocking,A.D., Bhudhasamai,K. Miscamble,B.F., Wheeler,K.A., | Int.J.Food Microbiol. | 1993 | 20:211-226 | JECFA | |

**かび毒(オクラトキシンA)に関する文献調査　文献リスト**

| 整理番号 | 文献名 | 著者 | 掲載誌名 | 掲載年 | 掲載巻(号):ページ | 評価書引用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 608 | The normal mycoflora of commodities from Thailand. 2.Beans, rice, small grains and other commodities. | Pitt,J.I., Hocking,A.D., Bhudhasamai,K. Miscamble,B.F., Wheeler,K.A., | Int.J.Food Microbiol. | 1994 | 23:35-53 | JECFA | |
| 609 | The mycoflora of food commodities from Indonesia. | Pitt,J.I., Hocking,A.D., Miscamble,B.F., Bhudhasamai,K.., Kuswanto,K.R., Rahayu,E.S., | J.Food Mycol. | 1998 | 1:41-60 | JECFA | |
| 610 | Inhibition of growth and ochratoxin A biosynthesis in *Aspergillus carbonarius* by flavonoid and non flabonoid compounds. | Romeo,S.M., Alberto,M.R., Manca de Nadra,M.C., Vaamonde,G. | Mycotoxin Res. | 2009 | 25:165-170 | | |
| 611 | Use of propyl paraben to control growth and ochratoxin A production by Aspergillus section *Nigri* species on peanut meal extract agar. | Barberis,C., Astoreca,A., Fernandez-Juri,G., Chlze,S., Dalcero,A., Magnoli,C. | Int.J.Food Microbiol. | 2009 | 136:133-136 | | |
| 612 | コーヒーのカビ毒汚染と選別による除去 | 坪内春夫 | 日本食品微生物学会雑誌 | 1994 | 11: 23 | | |