資料１

かび毒評価書

（案）

オクラトキシンＡ

２０１３年〇月

食品安全委員会

かび毒・自然毒等専門調査会

＜審議の経緯＞ 4
＜食品安全委員会委員名簿＞ 4
＜食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿＞ 4
要　約 6
Ⅰ　背景 7
１.経緯 7
２.現行規制等 7
（１）国内規制等 7
（２）諸外国等の規制またはガイドライン値 7
II. 評価対象物質の概要 9
１. 名称、分子式、分子量、構造式 9
２. 物理化学的特性 10
３. 産生生物 10
４. 発見の経緯 14
III. 安全性に係る知見の概要 16
１. 実験動物等における体内動態 16
（１）吸収、分布、代謝、排泄 16
①消化管での代謝・変換 16
② 吸収 17
③ 分布 18
④代謝 25
⑤ 排泄 26
（２）酵素及び他の生化学的パラメータへの影響 29
（３）実験動物等における体内動態のまとめ 32
２. 実験動物等における毒性 33
（１）急性毒性 33
（２）亜急性毒性 34
① マウス 37
② ラット 38
③ ニワトリ 40
④ ウサギ 41
⑤ イヌ 41
⑥ ブタ 42
（３）慢性毒性・発がん性 44
① 44 週間発がん試験（マウス、混餌投与） 45
② 70 週間発がん試験（マウス、混餌投与） 46
③ 24 か月間発がん試験（マウス、混餌投与） 47
④ 13 週間発がん試験（ラット、強制経口投与） 48

⑥ 9 か月間発がん試験（ラット、強制経口投与） 48
⑦ 15 か月間発がん試験（ラット、強制経口投与） 48
⑧ 2 年間発がん試験（ラット、強制経口投与） 49
⑧ 90 日間発がん試験（ラット、強制経口投与） 53
⑨ 2 年間発がん試験（ラット、混餌投与） 53
⑩ 2 年間発がん試験（ラット、混餌投与） 54
⑪ 2 年間発がん試験（ラット、混餌投与） 54
⑫ 2 年間発がん試験（ブタ、混餌投与） 54
（４）生殖発生毒性 55
① マウス 56
② ラット 58
② ウサギ 59
③ ウシ 60
（５）遺伝毒性 60
① 遺伝子突然変異 66
② 染色体異常試験及び小核試験 68
③ DNA 損傷及び修復 69
（６）その他（神経毒性、免疫毒性） 70
① 神経毒性 70
② 免疫毒性 72
（７）腫瘍形成の機序等 75
① OTA の腎毒性とトランスポーター 75
② OTA の発がん性メカニズム 76
a. 遺伝毒性発がん物質としてのメカニズム 76
b. 非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズム 82
（８）毒性試験のまとめ 91
３．ヒトにおける知見 92
（１）各国における 暴露量 92
① 血液中 OTA 濃度 92
② 尿中 OTA 濃度 94
③ 母乳中 OTA 濃度 95
④ OTA 暴露のバイオマーカー 97
⑤ OTA 暴露量の推定 97
（２）疫学研究 99
（３）ヒトにおける知見のまとめ 103
４．諸外国における評価 103
（１）FAO-WHO 食品添加物合同専門家会議(JECFA)モノグラフ 103
（２）IARC 国際がん研究機関モノグラフ 104

（３）欧州食品科学専門委員会意見書 104
５．日本における暴露状況 105
（１）汚染実態 105
（２）暴露量の推定 107
（３）ＯＴＡの加工による減衰 108
Ⅳ．食品健康影響評価 111
＜略称＞ 112
＜参照文献＞ 114

1　＜審議の経緯＞

2009 年　3 月　14 日　第 278 回食品安全委員会（自ら評価の実施を決定）
2010 年　6 月　18 日　第 17 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年　8 月　27 日　第 18 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年　10 月　26 日　第 19 回かび毒・自然毒等専門調査会
2011 年　3 月　8 日　第 20 回かび毒・自然毒等専門調査会
2013 年　6 月　21 日　第 25 回かび毒・自然毒等専門調査会
2013 年　8 月　2 日　第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会
2013 年　9 月　5 日　第 27 回かび毒・自然毒等専門調査会

2

3　＜食品安全委員会委員名簿＞

2009 年 6 月 30 日まで
見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

2009 年 7 月 1 日から 2011 年 1 月 6 日まで
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

2011 年 1 月 7 日から 2012 年 6 月 30 日まで
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理※）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
※ 2011 年 1 月 13 日から

2012 年 7 月 1 日から
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

4

5　＜食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿＞

2009 年 9 月 30 日まで
佐竹元吉（座長）
高鳥浩介（座長代理）
荒川　修
大島泰克
河合賢一
熊谷　進
合田幸広
小西良子
塩見一雄
渋谷　淳
豊田正武
伏谷信弘
矢部希見子
山浦由郎
芳澤宅實

2009 年 10 月 1 日から 2011 年 1 月 6 日まで

熊谷　進（座長）	渋谷　淳
高鳥浩介（座長代理）	長島裕二
荒川　修	伏谷伸宏
大島泰克	矢部希見子
川原信夫	山浦由郎
久米田裕子	山崎寛治
合田幸広	山田雅巳
小西良子	芳澤宅實

2011 年 3 月 1 日から 2011 年 9 月 30 日まで

芳澤宅實（座長※※）	渋谷　淳
久米田裕子	長島裕二
合田幸広	伏谷伸宏
高鳥浩介（座長代理）	宮﨑　茂
荒川　修	矢部希見子
大島泰克	山浦由郎
川原信夫	山崎寛治
小西良子	山田雅巳

※※　2011 年 3 月 8 日から

2011 年 10 月 1 日から

芳澤宅實（座長）	長島裕二
久米田裕子	宮﨑　茂（座長代理）
高鳥浩介	矢部希見子
大島泰克	山浦由郎
川原信夫	山崎寛治
小西良子	山田雅巳
渋谷　淳	

1

1　要　約

2

Ⅰ　背景

１．経緯

食品安全委員会では、リスク管理機関から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。

この自ら評価の候補案件については、国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、危害要因等の把握の必要性が高いもの、評価ニーズが特に高いと判断されるものの中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集などを行った上で、食品安全委員会が決定している。

2009 年 3 月に食品安全委員会では、「オクラトキシン A」、「デオキシニバレノール及びニバレノール」及び「食品中のヒ素（有機ヒ素、無機ヒ素）」を、自ら食品健康影響評価を行う案件として決定し、「オクラトキシン A」及び「デオキシニバレノール及びニバレノール」については、かび毒・自然毒等専門調査会で調査審議を行うこととされた。

「オクラトキシン A」については 2008 年 10 月 14 日に開催された第 9 回かび毒・自然毒等専門調査会での審議において、「デオキシニバレノール及びニバレノール」の審議の後実施することとされ、今般「デオキシニバレノール及びニバレノール」の調査会でのとりまとめが終了したことから、第 17 回かび毒・自然毒専門調査会（2010 年 6 月 18 日開催）から審議を開始するに至った。

２．現行規制等

（１）国内規制等

現在、我が国においては、食品および動物用飼料ともにオクラトキシン A (OTA) に関する基準値の設定又はリスク管理に係る具体的な措置等は行われていない。

（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 年に小麦、大麦及びライ麦における OTA の最大基準値を 5 μg/kg と設定している。また、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)及び「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、各国に対して汚染低減策の実施を呼びかけている。

OTA のヒト曝露源は主に穀類と考えられている。各国の穀類及び穀類製品中の OTA に基準値の設定状況について図 1 に示す。これら基準値を設定している国の数は増加傾向にある。(参照　1(2003)#)

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)(参照　2(2007)#)

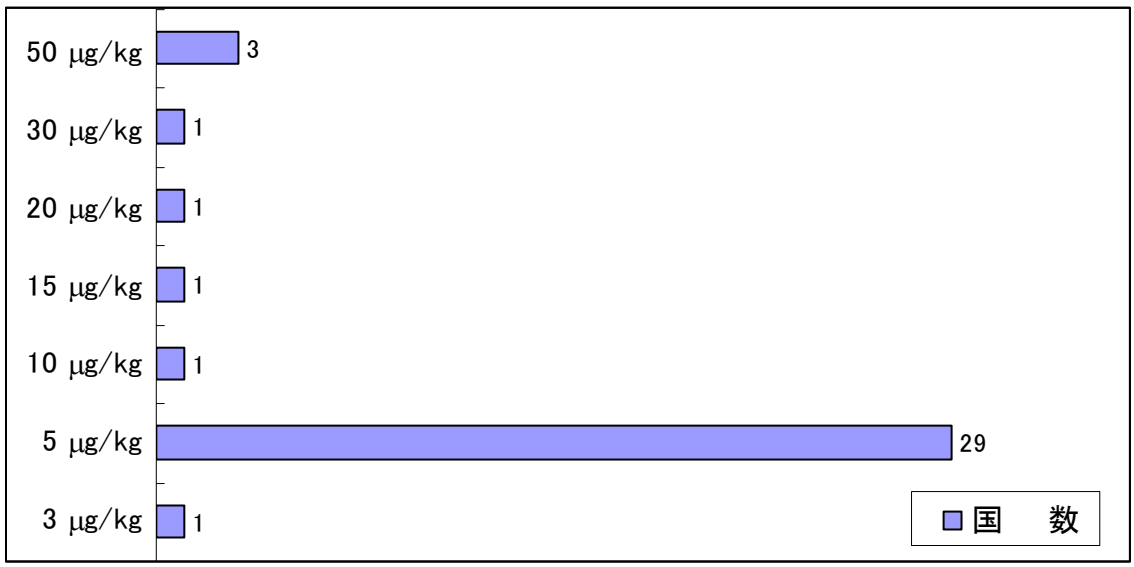


図 1 各国の穀類及び穀類製品中オクラトキシン A 基準値(2003)

表 1　EU の OTA 基準値((参照　2(2007)#) 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
香辛料	
トウガラシ類 (chili, chili powder, cayenne, paprika) コショウ類	30 (2010 年 7 月 1 日～ 2012 年 6 月 30 日)
ナツメグ ショウガ ターメリック 上記香辛料混合物	15 (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

II. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式

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　3(1993)#136, 4(1990)#1030）

（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

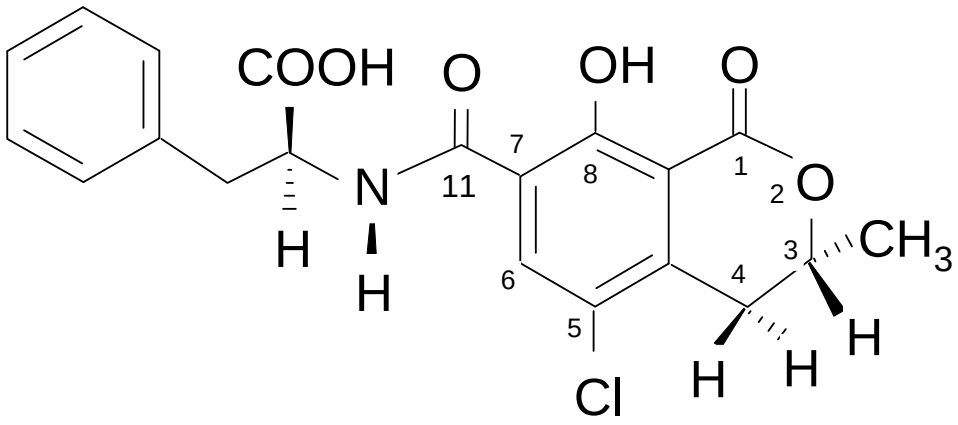
和　名:(2*S*)-2-[[(3*R*)-5-クロロ-8-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソクロメン-7-カルボニル]アミノ]-3-フェニルプロパン酸

英　名:(2*S*)-2-[[(3*R*)-5-chloro-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-3,4-dihydroisochromene-7-carbonyl]amino]-3-phenylpropanoic acid

（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

(a) 性状：結晶構造を持ち、酸性溶液中では緑色蛍光、アルカリ溶液中では青色蛍光を示す。
(b) 融点：169 ℃
(c) 比旋光度：$[\alpha]_D^{21}$ - 46.8°　[c=2.65 mmol/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 スペクトルおよびプロトン 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。(**参照**　3(1993)#136)

３．産生生物

各種食品における OTA の自然汚染の原因となる主要糸状菌の分布及び汚染食品等について表 2 に示す。表に示されるとおり、OTA 産生菌は熱帯から寒冷地における多種多様な農産物及び様々な食品で生育する。

OTA 産生菌種は *Aspergillus* 属の *Circumdati* 節である *A. ochraceus*、*A. westerdijkiae* 及び *A. steynii* 並びに *Flavi* 節の *A. alliaceus* 並びに *Nigri* 節である *A. carbonarius* 並びに *A. niger* 種複合体(特に *A. niger*.、*A. tubingensis*)並びに *Penicillium* 属の *P. verrucosum* 及び *P. nordicum* である。各食品への汚染への各菌の関与は、それぞれの生態、宿主となる農作物及び食品の特異性、地理的分布及び発育条件(温度、湿度など)によって、大きく異なる。

これら *Aspergillus* 及び *Penicillium* に属する OTA 産生菌の分類については、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、まず南アフリカで *A. ochraceus* において OTA 産生能が確認された後、1972 年に米国（参照　5(1972)#129)にて、当時知られていた *A. ochraceus* 菌群(*Circumdati* 節)の 9 種中 7 種（*A.ochraceus*、*A.melleus*、*A.ostianus*、*A.petrakii*、*A.sclerotiorum*、*A. sulphureus* 及び *A. alliaceus*）について OTA 産生能が報告されている。この 7 種のうち *A. alliaceus* については、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。なお、*A. melleus*、*A. ostianus* 及び *A. petrakii* の 3 種は、最近の検証で OTA 産生能を持たないことが確認されている。また、*A. sclerotiorum* 及び *A. sulphureus* については、食品での検出頻度がやや低く OTA の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(参照 6(2004)#549)。

生コーヒー豆の OTA 汚染に関与するとされる *A. westerdijkiae* 及び *A. steynii* はかって *A. ochraceus* に含まれており、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　6(2004)#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。なお、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、アズキ及び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(参照　7(1970)#550)、次いで、 国産米から分離した *A.ochraceus* について OTA 産生が認められている(参照　8(1970)#551, 9(1970)#552, 10(1983)#553)。

Penicillium 属の OTA 産生菌に関する最初の報告は、1969 年にカナダにおいてハムから分離した *P. virdicatum* の菌株によるものである(参照　11(1969)#229)。その後、 このマイコトキシン産生 *P. viridicatum* について、多数の菌株の検討が行われた結果、生育速度や集落の色調などの形質、OTA 及びシトリニンの産生性及び分離源(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、OTA とシトリニンの産生を主とし穀類、豆類、種実類等の植物を基質とする菌群を *P. viridicatum* II 型、OTA のみの産生を主とし熟成ハムを基質とする菌群を *P. viridicatum*III 型と分類した(参照　12(1973)#548)。

1979 年になり、*P. viridicatum* III 型は *P. verrcosum* に移された(参照 13(1979)#554)。1987 年には、II 型についても *P. verrucosum* が正当名とされた(参照　14(1989)#191)。従って、この段階では、OTA を産生する *P. viridicatum* は *P. verrucosum* に一括されることとなった。ところが、2001 年になり *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基に再検討された結果、*P. viridicatum* 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* とすることとされた(参照　15(2001)#299)。なお、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されている。

以上のとおり OTA 産生 *Penicillium* の分類については、変遷が認められるため、2000 年以前の OTA 産生菌については、*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、*P. verrucosum* は主に温帯地域の寒冷地で生産される穀類の OTA 汚染源であり、*P. nordicum* は主に食肉加工品やチーズなどの OTA 汚染源とされている。*P. nordicum* は高タンパクで塩濃度の高い食品に汚染が認められ、低温（15℃）及び 8%の塩濃度で生育可能である。YES 培地に 0～8%の塩を添加して OTA 産生を調べた結果、塩濃度が 2%の時に OTA 産生量が最大となり、塩を添加していない時の 2 倍であった。(参照　16(2012)#729, 17(2011)#728)

Aspergillus 属 *Nigri* 節の菌種については、いずれも生育が早く、暗黒褐色～黒色の集落を形成し、OTA 産生における高温と多湿環境の影響及び紫外線に対する強い抵抗性等の生理学的特性が共通している。従って、しばしば汚染実態調査等においては、黒色コウジカビ菌群(black aspergilli)として扱われている。この菌種の中で、*A. carbonarius* は以前から明確に同定されていた種であるが、OTA 産生に

関する報告は 1995 年が最初であり(参照　18(1995)#289)、これ以降ブドウ、ワイン用ブドウ液及び干しブドウ等の乾燥果実並びに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、ワイン用ブドウ液及びワインの OTA 自然汚染に関連して、ポルトガル、スペイン、フランス及びイタリアをはじめとする地中海沿岸諸国、オーストラリア並びに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。(参照 19(2004)#555, 20(2003)#583, 21(2006)#556, 22(2006)#557, 23(2007)#558, 24(2008)#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。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* 及び *A. steynii* 等の耐乾性菌が OTA 汚染の主原因となっている。しかしながら、ブドウ又はコーヒー栽培で 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。(参照　25(2001)#559, 26(2003)#560, 27(2006)#561, 28(2007)#562, 29(2007)#563)

また、ハムの熟成過程において OTA を産生する *A. ochraceus* 、*P. nordicum* 等が汚染することが報告されている。(参照　30(1973)#268, 31(2012)#724)

A. niger 種複合体（*A. niger* aggregate）は、*A. carbonarius* と共に熱帯圏のブドウ及びコーヒーに同時発生することが多いが、*A. carbonarius* よりも分布に多様性があり、温帯にも広く分布しする。さらに、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。また、*A. niger* 種複合体には、*A.niger* の他、*A. awamori*、*A. foetidus* 及び *A. tubingensis* 等が含まれる。これらの種は形態学的にも遺伝学的にも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、種複合体にまとめることは実用上差し支えないとの見解があった。しかし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* と *A. tubingensis* を識別する調査結果も多数報告されている。(参照　22(2006)#557, 32(2005)#564, 33(2009)#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。地中海沿岸の 6 ヵ国のブドウ栽培における黒色コウジカビ菌群の分布とブドウの 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。

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。(参照　21(2006)#556, 24(2008)#427)

ブドウから分離された *A. carbonarius*、*A. tubingensis* 及び *A. niger* 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、野外での検出率は *A. niger* 種複合体よりも低いが、*A. carbonarius* をブドウの OTA 汚染における主要な菌であった。(参照　21(2006)#556)

この他に、*Nigri* 節には、*A. lacticoffeatus* 及び *A. sclerotioniger* 等の 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。(参照　34(2004)#335)

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
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
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
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
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
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、	温帯～熱帯： 日本、世界各地

	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	
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
Penicicillium 属		
Viridicata 節		
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) 米国、カナダ、ロシア、ヨーロッパ、日本、フィリピン
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

*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*，*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ける病因不明の疾患に関する調査研究の過程において、毒素産生かびの探索中にトウモロコシから分離された *Aspergillus ochraceus*（2004 年に *A. weterdijkiae* と再同定）の代謝産物として発見され、1965 年に単離及び構造決定がなされている。(参照　35(1965)#174, 36(1965)#566)

OTA による農産物の最初の自然汚染の報告は、1969 年に米国の市販トウモロコシについてであり(参照　37(1969)#567, 38(1970)#568)、その後、世界各地で麦類及び豆類での自然汚染例が報告された(参照　39(1970)#569, 40(1972)#570, 41(1973)#571)。

さらに、1974 年に生コーヒー豆、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(参照　42(1997)#578, 43(2007)#579)、1996 年にワインの自然汚染例(参照　44(1996)#580)が報告されている。また、欧州においては、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の要因の一つであると提唱されていた(参照　45(1978)#573, 46(2002)#574, 47(2002)#575, 48(2004)#576)。これらの状況から、これまでに世界各国において大規模な汚染実態調査や疫学調査等が実施され、OTA の世界的な汚染実態が明らかにされている(参照　1(2003, 19(2004)#555, 20(2003)#583,

1　21(2006)#556, 43(2007)#579, 49(2002)#582, 50(1980)#586, 51(1977)#585,
2　52(2002)#722)。
3

III. 安全性に係る知見の概要

公表文献、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)、欧州食品安全機関(EFSA)及び国際がん研究機関（IARC）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消化管での代謝・変換

OTA は、体内で毒性が低いとされるオクラトキシンα（OTα）とフェニルアラニンに加水分解される（図２）。(参照　53(1971)#1002)

OTA は *in vitro* でラットの膵臓、十二指腸、回腸のホモジネートと共培養することによって OTαに加水分解された(参照　54(1977)#220)。また、OTA をラットの結腸又は盲腸のホモジネートと培養すると 6 時間で約 50%が、12 時間で 85～91%が OTαに加水分解された（参照　55(1992)#165)。ラット腎臓(参照　54(1977)#220)、ラット肝臓(参照　56(1982)#125, 57(1990)#23)又はウサギ肝臓(参照　58(1983)#215, 59(1978)#140)のホモジネートと OTA を共培養した結果、OTαは検出されなかった。

ddY マウス（雄、一群 5 匹）に 15mg/kg の OTA を腹腔内投与すると、OTA は、肝臓から胆汁及び小腸へ循環した。肝臓では OTαは検出されず OTA は腸管で加水分解されると考えられた。(参照　60(1985)#176)

Sprague-Dawley ラット（雄、一群 8 匹）に、2.7 mg/kg 体重の[^{14}C]-OTA を経口又は静脈内投与し OTA と OTαを測定した結果、盲腸及び結腸を除き各組織に検出されたのは主に OTA であり、OTA の加水分解産物である OTαは盲腸及び結腸でのみ検出された。 著者らは、盲腸内細菌叢に OTA の加水分解能が存在すると考えた。(参照　61(1979)#110)Sprague-Dawley ラット（雄、一群 4～6 匹）を用いて、OTA の体内変換における胃及び腸管内のミクロフローラの影響が調べられた。ネオマイシンを混餌投与後、ネオマイシン投与群及び非投与群（コントロール群）に 1 mg/kg 体重の OTA が経口投与された。5 日間の観察期間中、糞及び尿中に排出された OTA 及び OTαはコントロール群で 68.6±6 μg 及び 41±6 μg であった。一方、ネオマイシン投与群では 111±14 μg 及び 21±2 μg であり、腸管内で OTA から OTαへの加水分解が阻害されたと考えられた。また、ネオマイシン投与群の血中 OTA 濃度はコントロール群に比べ有意に高かった。(参照 55(1992)#165)ウシの第 1、2、3 及び 4 胃それぞれの内容物と OTA との共培養試験の結果、第 1～3 胃のミクロフローラに OTA から OTαへの加水分解能が認められた。一方、第 4 胃内容物においては、加水分解能は認められなかった。*in vivo* において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 が分解されうると推計された(参照　62(1982)#494, 63(1976)#134)。胃内ミクロフローラの微生物の数、活性等により OTA の解毒能に差はあるが、ウシのルーメン

には飼料中の OTA を解毒する作用があることが示されている。（参照 64(2010)#723）。ヒツジ（雌雄及び頭数不明）に 5mg/kg 飼料の OTA を混餌投与した結果、投与後 1 時間後の第一胃液中に OTA 及び OTα が認められたが、血中には両者とも検出されず、OTA は血液に達する前に解毒されると考えられた。（参照　65(1984)#144）OTα への加水分解に関与する酵素は、ウシ及びラットにおいて、膵液に含まれる酵素であるカルボキシペプチダーゼ A とキモトリプシンであることが示された（参照　66(1969)#189, 67(1969)#190）。しかしながら、OTA の加水分解に関与する腸内微生物由来の酵素は同定されていない（参照 55(1992)#165）。かび毒の一種であるペニシリン酸は、*in vitro* でカルボキシペプチダーゼ A の酵素反応を阻害し、OTA の加水分解を抑制する。（参照 68(1982)#185）

② 吸収

a. 吸収

OTA の吸収部位を調べるために、Wistar ラット（雄、一群 3 匹）の胃の両端又は腸管各部位の両端を 4～8cm 長さで結紮・閉管し、その閉鎖胃腸管腔内に 1.17 mg/kg の OTA 溶液を注入した。注入 5 分後より 10 分毎に門脈血中における OTA の血中濃度を測定した結果、OTA は主に空腸近位部から吸収されることが認められた。（参照　69(1982)#156, 70(1988)#155）

Wistar ラット（雄、匹数不明）の十二指腸内に 0.33mg/kg 体重の OTA を投与すると、投与量の約 60%が投与後 8 時間内に吸収された。血漿中に OTA の代謝産物は検出されなかった。（参照　71(1982)#493）

Wistar ラット（雄、一群 15 匹）に 2 mg/kg の OTA を経口投与すると、胆汁中に OTA が認められた。胆汁中の OTA 濃度は 6 時間以内に 1 μg/ml 以上となり、以後減少した。OTA 投与後の胆汁を 24 時間採取し、別のラット（雄、一群 6 匹）の十二指腸に経口投与した結果、投与 24 時間後に投与量の 2/3 が血漿中から検出された。本結果は、ラットにおける OTA の腸肝循環の所見と考えられる。（参照　72(1988)#481）

Swiss マウス（雄、一群 5 匹）に OTA の加水分解物であるフェニルアラニンを OTA と共に 10:1 のモル比で筋肉内投与すると、胃と腸からの OTA の吸収が増加した。最初の 12 時間で、血清及び肝臓中の OTA 濃度がフェニルアラニン非投与群と比較し、それぞれ 8 倍及び 4 倍高い値となった。フェニルアラニン投与群の血中 OTA 濃度は、周期性を示さなかった。（参照　73(1988)#199）

b. バイオアベイラビリティ

ラットに 3.6 mg の[^{14}C] - OTA を経口投与した結果、バイオアベイラビリティ[1)]は 56%であった（参照 53,#220）。ブタに 0.5mg/kg 並びにウサギ及びニワトリ

1) 投与量に対する循環血液中における未変化体の総量の割合で示される。

に 2mg/kg の OTA 経口投与後のバイオアベイラビリティは、それぞれ 66%、56%及び 40%であった(参照　54(1977)#220, 74(1981)#112)。コイ、ウズラ、マウス（NIH-Bethesda、雄）、ラット（Wistar 系ラット、雄）及びサルに 50 ｎg/kg 体重の OTA を経口投与した結果、バイオアベイラビリティは、それぞれ 1.6%、62%、97%、44%及び 57%であった(参照　75(1989)#122)。

③ 分布

a. 血球移行、血漿タンパク質との結合

OTA は吸収後、血液中で容易に血清アルブミンと結合し、未結合分画は、ヒトでは 0.02%、サルで 0.08%、マウス及びブタで 0.1%、コイで 22%であった(参照 75(1989)#122)。また、赤血球において、痕跡程度の OTA が検出された(参照 76(1978)#109)。

ブタ、ニワトリ及びラットの血清アルブミンに結合する OTA の結合定数は、それぞれ 7.1×10^4 mol^{-1}、5.1×10^4 mol^{-1} 及び 4.0×10^4 mol^{-1} であった。血清アルブミン及びその他の血清中の高分子に結合した OTA は、徐々に遊離 OTA となり、長期間にわたって血液中へ放出される。(参照　76(1978)#109, 77(1982)#135)

アルブミン結合 OTA が OTA の体内動態に与える影響を調べるため、アルブミン欠損ラット及びその野生型の Sprague-Dawley ラット（雌雄不明、一群 3~4 匹）に 2.2 mg/kg 体重の OTA が静脈内投与され、投与後 90 分まで血漿中、尿中及び胆汁中の OTA 濃度が調べられた。野生型ラットでは、投与後の尿及び胆汁に排泄される OTA 濃度は低く、血漿中 OTA 濃度は投与 90 分後に 50 μg/ml だった。血漿中ではほとんどの OTA が血清アルブミンと結合していた。一方、アルブミン欠損ラットでは、OTA は投与後に尿及び胆汁から急速に排出され、それに伴って血漿中の遊離 OTA 濃度は急減して投与後 10 分には 0.5 μg/ml となった。遊離 OTA は、肝臓及び腎臓において濃度勾配に逆らって血液中から胆汁又は尿中に排泄された。(参照　78(1985)#154)

Wistar ラット（雄、一群 9 匹）に 4 mg/kg 体重の OTA と 0、10、20 又は 50 mg/kg 体重の酸性薬剤のフェニルブタゾンが 10 日間投与された。フェニルブタゾンは *in vitro* で OTA とアルブミンの結合を競合的に阻害する。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 へと有意に減少した。(参照　79(1980)#111)

OTA と結合するヒト又はブタの血漿中タンパク質が *in vitro* で調べられた。その結果、それぞれの血漿中にアルブミンよりも OTA と強い親和性を示す未同定の高分子（分子量 20 kDa）が認められた。結合定数は、ブタ由来の未同定高分子が 2.3×10^{10} mol^{-1} であり、ヒト由来の未同定高分子が 0.59×10^{10} mol^{-1} であった。この未同定の高分子への OTA の結合は、血漿中 OTA 濃度 10～20 ng/ml で飽和した。血漿中アルブミンは血漿中 OTA 濃度が数 100 μg/ml 以上で飽和した。(参照　80(1984)#210)

b. 組織残留と消失半減期

OTA が吸収された後の組織及び血清中の OTA 及び OTA 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、血清中高分子との結合度合、OTA 半減期及び屠殺前の OTA 未投与期間などに依存する(参照　81(1989)#153)。 OTA の血清半減期が生物種により異なることが報告されている（表３）。この生物種間差は、OTA の吸収速度、血漿中でのピーク値、アルブミンなどの血清中高分子への結合度合及び排出経路などの違いによる(参照　74(1981)#112, 82(2005)#261)。

表 3　各種動物種におけるオクラトキシン A の消失半減期

種	半減期(時間)	参照文献
ニワトリ	4.1	(参照　74(1981)#112)
ウズラ	6.7	(参照　75(1989)#122)
マウス	24～39	
ラット	55～264	(参照　75(1989)#122, 83(1979)#11, 84(1986)#483, 85(2003)#365, 86(1986)#242, 87(2009)#476)
ブタ	72～120	(参照　74(1981)#112, 88(1983)#482)
子ウシ	77	(参照　89(1988)#208)
サル	510	(参照　75(1989)#122)
ヒト	853	(参照　90(2000)#352)

単回経口投与後の OTA の最大血中濃度は、トリでは 0.33 時間後(参照 74(1981)#112)、ラットは 4～8 時間後(参照　54(1977)#220, 76(1978)#109)、ウサギは 1 時間後(参照　74(1981)#112)、ブタでは 10 時間後（参照　74(1981)#112)及び子ウシでは 2～4 時間後(参照　89(1988)#208)に認められた。また、ラットにおける腎臓、肝臓及び心臓での組織中最大濃度は、血中濃度と同様に 4 時間以内に認められた(参照　54(1977)#220)。

C57B1 マウス（雌雄）6 匹に[^{14}C]-OTA を約 200 ng/kg 体重の用量で静脈内投与し、経時的に 1 匹ずつと殺してオートラジオグラフィー法により分布が調べられた。OTA は血液中に 4 日間以上残留することが示された。この投与量では OTA は主にタンパク質に結合した状態で存在すると考えられた。（参照 91(1988)#10)

Wistar ラット（雄）6 匹に[^{14}C]-OTA が 68ng/kg 体重の用量で単回静脈内投与され、経時的に 1 匹ずつと殺し、経時的な OTA の分布の変化が調べられた。24 時間後の分布濃度は、肺・副腎髄質・皮膚＞肝臓＞心筋・腎臓＞唾液腺・副腎皮質＞筋肉・胃粘膜＞骨髄の順であった。(参照　92(1992)#2)

F344 ラット(雄、一群 4 匹)に 1 mg/kg 体重の[^{3}H] - OTA を経口投与した結果、24 時間の観察期間中において OTA が血漿中に 14.0%、肝臓に 1.3%、腎臓に 0.3%

認められた。肝臓及び腎臓では 88%以上が未代謝の OTA であった。(参照 93(2001)#281)

Swiss マウス（雄、一群 5 匹）に 6.6 μg の[^{3}H]-OTA（6.5 μg 相当の OTA）を筋肉内投与すると 30 分後には胆汁中及び腸内容物中に[^{3}H]-OTA が認められた。腸内容物中においては、投与後 1 時間に OTA 濃度が最高値となった。血中 OTA 濃度は投与後 3 時間で最高値となり、その後速やかな減少とそれに続く増加を伴う周期的に振動するパターンを示した。薬物と毒物の腸肝循環を妨げることで知られるコレスチラミンを投与すると周期的なパターンを示さなかった。(参照 73(1988)#199)

ラット（雌雄、一群各 3 匹）に OTA を経口投与した場合の生体内変換および毒性動態学試験が実施された。OTA をコーン油中 0.5 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 24 時間から 12 時間毎に 1,344 時間まで尿、便、血液、肝臓及び腎臓中の OTA 並びに代謝物濃度が測定された。胃腸器官からの OTA の吸収が認められた。投与量の大部分は吸収され、96 時間後に OTA は血液中または組織中に残存していた。OTA の最大血中濃度は、雄では 48 時間後に 4.6 μmol/L、雌では 24 時間後に 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、雄及び雌の血中 OTA 濃度の半減期はそれぞれ 224 及び 231 時間であった。OTα の血中濃度は 10～15 nmol/L と低かった。雌雄ラット肝臓における OTA 濃度は、雄の方が高かったがいずれも 12 pmol/g 組織以下で、投与 24 時間後に最大となった。OTA は腎臓中に蓄積され、投与 24 時間後の雄で 480 pmol/g 組織、雌ではその約 1/3 の濃度であった。肝臓、腎臓共に OTA 濃度はすみやかに減少し、投与後 672 時間目には検出限界以下であった。OTαは肝臓及び腎臓中には認められなかった。(参照　85(2003)#365)

F344 ラット（雄、一群 3 匹）に 0、又は 2 mg/kg 体重の OTA が週 5 回、2 週間経口投与され、OTA 最終投与 72 時間後にと殺された。LC-MS/MS 法により OTA の代謝物を調べた結果、最終投与から 24 時間の間に収集された尿に OTα、ペントース及びヘキソースの抱合体並びに微量の OTHQ 及び OTB が検出された。血漿、腎臓及び肝臓に OTA が検出されたが、OTA の代謝物は検出されなかった。(参照　94(2004)#307)

ラットにおいて投与量、投与期間及び系統による OTA の毒物動態が調べられた。Fischer ラット（雄、一群 3 匹）に 12 mg/kg 体重の OTA を単回経口投与した結果、投与後 3 時間以内に血漿中濃度が最大となり、投与後 4 日まで平均 50 μg/mL の血漿中濃度を維持した後、28 日目まで穏やかに減少した。半減期は 7.57 日であった。投与した OTA の約 25%が吸収されたと考えられた。Fischer ラット（雄、一群 3 匹）に 5 mg/kg/飼料/日の OTA （285 μg/kg 体重/日）を 1 年間給餌すると、OTA 血漿中濃度は 1 ヶ月間上昇を続けた後 6～8 μg/mL と安定した。Fischer ラット（雄、一群 4～6 匹）に 7 ヶ月以上 300 μg/kg 体重又は 50 μg/kg 体重の OTA を摂取させたところ投与期間中の OTA 平均血漿濃度はそれぞれ 11.4

μg/mL 及び 3.2 μg/mL 並びに半減期は 10.14 日及び 6.25 日であった。Fischer ラット（雄、一群 3 匹）及び Dark Aguti ラット（雄、一群 3 匹）に OTA を 1.5 mg/日（各々約 20 mg/kg/日又は約 30 mg/kg/日）の用量で 3 日間投与すると 1 日目の血漿濃度は各々45.7 μg/mL 及び 36.8 μg/mL であり、血漿からの消失半減期は各々8.64 日及び 3.68 日であった。ラット（Sprague Dawley の雌×Fischer の雄 F1、雌雄、一群各 3 匹）に 5mg/kg 飼料の OTA（雄 406 μg/kg 体重及び雌 254 μg/kg 体重）を 5 ヶ月間連続投与したところ、OTA の平均血中濃度は雄 6.03 μg/mL 及び雌 11.17 μg/mL と雌が高かった。雌の血中半減期は 10 日であった。(参照　95(2008)#424)

F344 ラット（雌雄、一群 3 匹）に 0.5 mg/kg 体重の OTA を単回経口投与し、性別と年齢が OTA の毒物動態に与える影響が調べられた。若齢（10 週齢）および成熟（15 週齢）ラットの最高血中濃度（CMAXobs）は、成熟雌で投与後 6 時間、その他の全ての群では投与後 2 時間となった。成熟雌では、同じ週齢の雄より高い 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、血漿からの消失半減期は、若齢雄、成熟雄、若齢雌及び成熟雌で各々219 時間 264 時間、191 時間及び 205 時間であった。OTA 血中濃度の推移を推計した結果、2 か月後の血中濃度は雌雄で差がみられず、OTA の長期の毒性試験において認められる雌雄差について毒物動態学からの説明は難しいと考えられた。(参照 87(2009)#476)

Wistar ラット（雄、一群 4 匹）に、50、125、250 又は 500 μg/kg 体重の OTA が 1 日おきに 10 日間投与され、腎臓髄質 S3 セグメントの尿細管上皮細胞刷子縁又は側底膜にある有機アニオン輸送システムへの影響が調べられた。S3 セグメントは、50 μg/kg 体重より用量依存的に損傷の程度が増加した。免疫組織化学により刷子縁に認められる Oat1 及び Oat2 並びに測定膜に認められる Oat3 及び Oat5 の発現を調べたところ、これらのたん白質の発現は、OTA 投与により増加して 250 μg/kg 体重で最大となり、500 μg/kg 体重では低下した。250 及び 500 μg/kg 体重投与群において、腎臓、肝臓、尿における OTA 濃度は、用量依存的に増加した。肝臓における MDA 濃度に変化はみられず、尿中 8-OHdG 濃度の変化に用量依存性は認められなかった。(参照　96(2009)#712)

ブタ（雌雄及び一群の頭数不明）において、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　97(1979)#484)（→原著：(参照 98(1976)#1001)未入手）

Danish-Landrace ブタ（雌、一群 4 頭）に 0.8 mg/kg 体重/日の OTA を 5 日間経口投与して肝臓と腎臓中の OTA 濃度が調べられた。OTA は肝臓に 189 ng/g、腎臓に 283 ng/g 検出された(参照　99(1985)#97)。

ブタ（雌雄不明）及びニワトリにそれぞれ 1 及び 0.3～1 mg/kg 飼料（それぞれ 0.032 及び 0.038～0.125 mg/kg 体重に相当）の OTA を混餌投与後の組織分布に関する結果をまとめたところ、腎臓＞肝臓＞筋肉＞脂肪組織の順(参照

100(1983)#496)であり、ブタ（雌雄不明）を用いた 6 週～3 ヵ月の反復投与試験の結果では、腎臓＞筋肉＞肝臓＞脂肪組織の順であった(参照　88(1983)#482, 101(1982)#166)。

ブタ（雌雄不明、一群 10 匹）に 0、25、50、100 又は 200 μg/kg 飼料（それぞれ 0、0.9、1.7, 3.4 又は 6.9 μg/kg 体重/日）の OTA を約 3 か月投与した結果、臓器及び筋肉にわずかな OTA 残留が認められ、腎臓に 4～11 μg/kg、肝臓に 1～6 μg/kg 及び筋肉に 1～4 μg/kg の OTA が検出された。(参照　101(1982)#166)

ウシに 0.317～1.1mg/kg/体重の OTA を 11 週間経口投与した結果、筋肉、腎臓、肝臓、血液及び尿において OTA は検出限界以下であった。原文未入手(参照 102(1979)#1005)

サバンナモンキー（*Cercopithecus aethiops*、雌、一群 3 匹）に、0.8、1.5 又は 2 mg/kg 体重の OTA が単回静脈内投与され、21 日間血液および尿試料が採取された。OTA 血中濃度は投与後 2 時間で最大となり、血中に代謝物は検出されなかった。サルにおける OTA の血液からのクリアランスは 2 コンパートメントモデルに一致し、OTA の消失半減期は、19～21 日であった。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、59 mL/kg であった。(参照　103(2001)#346)

OTA の毒物動態プロファイルを調べるため、395 ng の[^{3}H]−OTA（0.14 MBq）がヒト男性志願者（1 名)に空腹時に経口投与され、75 日間血液が採取された。投与後 8 時間で、投与した[^{3}H]−OTA の 84.5%以上が血漿中に認められ、0～4%が赤血球に認められた。6 日後には血中の[^{3}H]−OTA は、投与量の 36.3%となり、以後ゆるやかに減少した。HPLC 分析の結果、血中ではほとんどが遊離 OTA であり、OTA 代謝物は検出されなかった。OTA の血液からのクリアランスは 2-コンパートメントオープンモデルに一致した。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、血中の消失半減期は最初の 6 日間は約 20 時間、6 日後からは 35 日と算出された。腎臓クリアランスは 0.093～0.109 ml/min（およそ 0.13 L/日）と算出された。また、食品に由来する OTA の血中濃度の個体間変動が、8 人の志願者において 2 ヵ月間調査された。OTA の血中濃度は、0.2～0.88 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たが、別の数人は、観察期間中に増減が認められた。血中濃度における男女差は認められなかった。(参照 90(2000)#352)

一方、2-コンパートメントモデルでは OTA の投与経路、生物種又性差による血中半減期の違い並びに腎臓への集積を十分に説明できず、OTA の動態の理解に 3-コンパートメントモデル又はそれ以上のコンパートメントモデルに基づく解析が検討された。(参照　104(2005)#277, 105(2003)#278)

c. 卵、乳汁、胎盤及び胎児への移行

ニワトリ（雌、一群 27 羽）に生後 1 日から 0.3 及び 1 mg/kg 飼料（0.0375 及び 0.125 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）の OTA を 341 日間給餌して卵への移行が調べられた。卵中（各群 60~70 個）に OTA は認められなかった。(参照 106(1976)#151)

ニワトリ（Plymouth Rock、雌、一群 4~8 羽）に OTA が 2.5 又は 10 mg/kg 飼料（それぞれ 0、0.1 又は 0.4 mg/kg 体重）で 7 日間混餌投与された。4 日目に 10 mg/kg 飼料投与群の卵黄中に 1.1 μg/kg の OTA が検出された。投与終了 3 日後でも 0.9 μg/kg の OTA が卵黄中に検出された。(参照　107(1982)#544)

産卵鶏（Hisex Brown、雌、28 羽）に OTA が 2 mg /kg 飼料の用量で 3 週間混餌投与された。分析した卵の OTA 残留量は検出限界以下（検出限界：0.05 μg/kg）以下であった。(参照　108(2008)#394)

日本ウズラ（多産卵品種、雌、一群の羽数不明）に [^{14}C]-OTA を 70 μg/kg 体重の用量で投与すると、6 時間後には黄色卵胞の周囲に環状に放射能残留が認められ、24 時間後には卵アルブミン中に OTA が検出された。(参照 109(1988)#104)

日本産卵ウズラ（雌、一群 3～4 羽）に OTA を、0、1、5 又は 20 mg/kg 体重で単回投与すると、5 mg/kg 体重以上の投与において OTA の卵への移行が認められた。6 時間後の黄色卵胞の 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 日後の黄色卵胞になお存在し、平均濃度は全卵中より 10 倍高かった。5 mg/kg 体重の OTA 投与群で卵中 OTA 濃度は 72 時間後に 2.06 μg/kg と最高値となった。20 mg/kg 体重投与群において卵中の OTA 濃度は高くなったが、産卵は抑制された。(参照 110(1990)#188)

Sprague-Dawley ラット（一群 4～5 匹）の授乳期に OTA を 10、50 及び 250 μg/kg 体重の用量で単回経口投与すると、乳中に OTA が認められた。母動物において乳と血中の濃度比は 24 時間後に 0.4 及び 72 時間後に 0.7 であった。72 時間後では母乳中と児動物の血液中の OTA 濃度および母乳中と児動物の腎臓中の OTA 濃度との間に直線的相関が認められた。児動物における血液及び腎臓中 OTA 濃度はそれぞれ母動物の OTA 濃度より高かった。(参照　111(1993)#71)

C57B1 マウス（雌、一群 2～3 匹）に 120～170 mg/kg の[^{14}C]-OTA を静脈内投与した。妊娠 10 日目以降は、完成した胎盤が OTA の通過を妨げ、全身ラジオオートグラフィー法により[^{14}C]-OTA は、妊娠 10 日目よりも 8、9 日目に投与したときに迅速に胎盤を通過した。OTA 投与後 20 分以内に子宮壁、胎盤、胎児組織で放射能が認められた。妊娠 17 日目に OTA を投与した場合は、胎児にわずかな放射能が認められた。 (参照　112(1983)#55, 113(1983)#56)

妊娠 11 日目及び 13 日目 の Slc:ICR マウス（雌、一群 8～10 匹）に OTA を 5 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与し、母動物及び胎児への分布が調べられた。母動物の血漿中及び臓器中の OTA 濃度は投与 2 時間後に最大値に達した。胎盤中の

OTA 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。母動物における OTA の血中半減期は、妊娠 11 日目又は 13 日目投与で各々29 時間又は 24 時間であった。胎児中の OTA 濃度は投与後 2 時間では 0.1%以下であったが、徐々に増加した。各々の最高値は、11 日目投与では 48 時間後に 4.6%又は 13 日目投与では 72 時間後に 13.3%であった。(参照　114(1987)#105)

Sprague-Dawley ラット(雌、1 群 39 匹)に 50 μg/kg 体重の OTA が、交尾 2 週間前及び妊娠中に週 5 回、その後 2 週間に渡る授乳期に週 7 回投与され、OTA の児動物への移行が調べられた。コントロール母動物には溶媒が投与された。産まれた新生児動物は 4 グループ(一群各 3～4 匹)に分けて哺育された。グループ 1 はコントロール母動物から産まれ、コントロール母動物に哺育された児動物、グループ 2 はOTA を投与した母動物から産まれた後コントロール母動物に哺育（一群各 3～4 匹）された児動物、グループ 3 はコントロール母動物から産まれた後 OTA 投与の母動物に哺育された児動物及びグループ 4 は OTA を投与した母動物から産まれ、OTA 投与の母動物に哺育された児動物とした。OTA 処置は、母ラットの体重に影響せず、児動物の体重、肝重量及び発育にも変化を及ぼさなかった。児動物の血漿及び腎臓における OTA 濃度は、グループ 1 で 11±13 μg/L 及び 4.0±5 μg/kg、グループ 2 で 130±14 μg/L 及び 42±5 μg/kg、グループ 3 で 640 ±14 μg/L 及び 180±63 μg/kg であった。グループ 4 の児動物の OTA 濃度が最も高く、血漿及び腎臓における OTA 濃度は 860±100 μg/L 及び 240±52 μg /kg であり、OTA 投与の母動物より 4～6 倍高かった。この結果は哺乳児における OTA の高吸収及び/又は低排泄を示唆している。(参照　115(1998)#124)

妊娠 12 日目の Sprague-Dawley ラット（一群 4 匹）に 2.5 mg/kg の[^{3}H]-OTA を皮下投与して各臓器への分布が調べられた。胎児において OTA は、投与 48～72 時間後に最高濃度となり投与量の約 0.1%であった。(参照　84(1986)#483)

授乳期のウサギ（Blanc de Termonde、一群 4 匹）に、190 ng/g（16 μg/kg 体重相当）の OTA を含む自然汚染飼料が授乳期の 3～19 日目に投与された。OTA は血液から乳に移行し、最終的に児動物へ移行した。OTA 濃度比は血漿を 1 とすると乳では 0.015 であった。乳と児動物の血漿中の OTA 濃度には直線的相関が認められた。児動物における血漿と腎臓の濃度比は、母動物より高く、児動物においては解毒が緩やかであると考えられた（表４）。(参照　116(2000)#98)

表４　ウサギの授乳における母動物と児動物のオクラトキシン A 濃度

	オクラトキシン A 濃度		
	(ng/L)	(ng/L)	(ng/kg)
	血漿	乳	腎臓
母動物	3,144 ± 704	49 ± 11	1,241 ± 366
児動物	51 ± 24.8	－	41 ± 25.7

(参照　116(2000)#98)

妊娠したブタ（Danish Landrace、一群 2 頭）に 0.38 mg/kg 体重/日の OTA

が、妊娠 21～28 日目に給餌投与された。OTA は胎盤に 0.04～0.06 μg/g の濃度で認められたが、胎児からは検出されず、胎盤を通過しなかった(参照 117(1976)#186)。同様に、妊娠期間中 OTA を 7～16 μg/kg 体重/日(JECFA 換算)で給餌投与したブタ（一群 2 頭）の児動物に OTA 残留は認められなかった(参照 118(1983)#485)。一方、自然汚染した飼料（OTA 193.1 mg/kg 飼料、ZEA 152.9 mg/kg 飼料）を摂取した雌ブタから子宮内の胎児に OTA が移行した報告があり、母ブタの血中濃度は 0.20 ng/ml 及び出生時動物（6 頭）の血中濃度は 0.075～0.12 ng/ml であった(参照　119(1988)#492)。

一方、反すう動物では経口摂取された OTA がほとんど消化管内で分解されると考えられており、ウシに 0.317～1.1mg/kg/体重の OTA を 11 週間経口投与した結果、乳で OTA は検出限界以下であった。(参照　102(1979)#1005)。

④代謝

OTA は、加水分解、ヒドロキシル化、ラクトン環の開裂、抱合体形成等、様々な経路で代謝されることが示されている。(参照　120(2011)#714)

ヒト、ブタ、及びラットの肝臓から調整したミクロソームを、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）の存在下で OTA と培養すると、少量の(4*R*)-ヒドロキシオクラトキシン A ((4*R*)-OH-OTA)及び(4*S*)-OH-OTA が形成された。ヒト及びラット肝臓のミクロソームを用いると(4*R*)-OH-OTA エピマーが主要な代謝物で、ブタの肝臓ミクロソームを用いると(4*S*)-OH-OTA エピマーが主要な代謝物であり、これらの OTA の加水分解には CYP が関与していると考えられた。また、両者の加水分解反応における Vmax 値が低かったことから、これらの代謝物は OTA の主要経路ではないと著者らは考えた。(参照 121(1981)#214)。NADPH 存在下でラットまたはヒト肝臓ミクロソームと OTA をインキュベーションした結果、(4*R*)-OH-OTA が認められたが、その生成率は少なく、たん白質 1 mg について 10～25 pmol/分であった(参照　122(2001)#281)。(4*R*)-OH-OTA エピマーは OTA より毒性が低いと考えられている(参照 123(1971)#1009, 124(1996)#183)が、(4*S*)-OH-OTA エピマーの毒性については利用できるデータはみられない(参照　121(1981)#214, 123(1971)#1009)。

OTA の代謝について、*in vitro* において各種ミクロソーム調製物、ラット CYP 調製物及び各種ヒト CYP サブファミリーの組換え体を用いて調べられた。OTA をラット又はマウスの肝臓ミクロソームと共培養すると、ごく少量の（4*R*)-及び(4*S*)-OH-OTA が認められた。げっ歯類では CYP1A/2 及び 3A/2 が OTA の代謝に関与していると考えられた。ラット及びマウスの腎臓ミクロソームによる OTA の酸化は検出限界以下であった。（参照　125(2001)#364)。（4*R*)-OH-OTA は、ヒト CYP サブファミリーである CYP3A4、CYP1A1 及び CYP2CP-1 の組換え体と OTA との共培養でも少量生成し、CYP1A2 では生成しなかった。OTA の酸化は、ヒト CYP2E1、ラット CYP1A2 及び雄ラット CYP2C11 の組換え体を用

いた試験では認められなかった(参照　93(2001)#281)。

ウサギ肝臓のミクロソームと OTA を共培養すると 10-OH-OTA が形成された(参照　58(1983)#215)。反すう胃液で OTA の代謝物であるオクラトキシン C（OTC）が生成された。Wistar ラット（雄、一群の匹数不明）に 50 ng/g の OTA 又は 53.5 ng/g の OTC を経口投与すると、血中 OTA 濃度は 1 時間後に最大となり、OTC は投与後すみやかに体内で OTA に変換されると考えられた。OTC が自然界で認められた知見はなく、コメで *A. ochraceus* を培養しても OTC は検出されなかった。(参照　74(1981)#112, 102(1979)#1005, 126(1976)#1007, 127(1984)#1006, 128(1971)#1008)　<(参照　102(1979)#1005)は未入手>。

ラット及びヒトの初代培養肝細胞と、毒性を示さない濃度として 10^{-7}～10^{-5} mol/L の[^{3}H]-OTA を *in vitro* で 8 時間共培養すると、OTA は低率で 3 種類の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-OH-OTA の他に、新たな 2 種の代謝物が認められ、OTA のヘキソース又はペントースとの抱合体と推定された。薬物代謝酵素の誘導剤である 3-メチルコラントレン刺激により 4-OH-OTA 生成は増加したが、抱合体生成には変化がなかった。(参照 129(2002)#285)

F344 ラット（雄、一群 3 匹）に OTB（10 mg/kg 体重）を単回または OTB（2 mg/kg 体重/日）を 2 週間（5 回/週）それぞれ強制経口投与した後に、組織中及び血液中の OTB とその代謝物が LC-MS/MS、HPLC/UV 及び HPLC/蛍光で分析された。血漿中及び組織中には OTB のみ検出された。血漿中、腎臓中及び肝臓中の OTB 濃度は、単回投与後 72 時間目には、それぞれ 3.8+0.8 nmol/ml、232.6+44.7 pmol/g 及び 245.0+44.7 pmol/g、2 週間投与後 72 時間目には、それぞれ 0.7+0.2 nmol/ml、42.3+29.4 pmol/g 及び 61.8+28.5 pmol/g と、腎臓と肝臓における濃度が同程度であった(参照　130(2005)#240)。一方、OTA（0.5 mg/kg 体重）を強制経口投与後 72 時間目の血漿中、腎臓中及び肝臓中の OTA 濃度は、それぞれ 4.4+0.4 nmol/ml、271.9+92.9 pmol/g 及び 0.7+1.1 pmol/g であることが報告されている(参照　131(2003)#741)。以上より、OTB が OTA に比べるとラット体内での代謝が早く、排泄されやすいこと、腎臓中に残留し難いこと等が、両化合物の毒性の差に関与するものと考えられている。(参照　130(2005)#240)。

⑤ 排泄

ラットの血中 OTA のクリアランスにおいては、胆汁排泄及び糸球体濾過が重要な役割を担っている。これは、遊離 OTA の分子量が 403.8 であることと関連付けられる。ラットでは分子量 350 と 450 の間の物質が胆汁排泄及び糸球体濾過を受けやすい。主な排出経路である尿又は便への相対的分布は OTA の投与経路及び投与量などに依存する(参照　81(1989)#153)。ddY マウス（雄、一群 5 匹）に薬物代謝酵素の誘発剤であるフェノバルビタール（PB）を 1 週間前投与した後、OTA を 15 mg/kg の用量で腹腔内投与した。OTA の胆汁への排泄は PB 非

処理群に比較して約 2 倍増加した。PB 処理群における投与後 24 時間の尿への排出は、非処理群に比べて OTA は 1/2 及び OTα は 1/4 と減少した（参照 60(1985)#176）。

Wistar ラット（雄、一群 3 匹）に OTA を静脈内注射後に胃腸管を灌流した結果、腸管灌流液中に顕著な量の OTA が出現し、OTA は腸管からも排出されることが認められた 。(参照　69(1982)#156)

Sprague-Dawley ラット（雄、一群 6 匹）にネオマイシンを混餌投与した後、ネオマイシン投与群及び非投与群（コントロール群）に 1 mg/kg 体重の OTA を経口投与した。ネオマイシン投与群では OTA から OTα への加水分解が阻害され、投与量に対する回収率はコントロール群で 56%及びネオマイシン投与群で 71%であった。(参照　55(1992)#165)

Wistar ラット（雄、一群 3～4 匹）に 15 mg/kg 体重の [^{14}C]-OTA が単回経口投与された。投与 6 時間後までに放射能活性の 33%が胆汁中に排泄された。また、投与された OTA の約 56%が、投与後 120 時間の間に OTA 又は OTα として尿及び糞便中に排泄された。相対的に OTA より OTα の排泄量が多かった。また、微量の OTα が胆汁から検出された。(参照　54(1977)#220)

Wistar ラット（雄、匹数不明）に 6.6 mg/kg 体重の OTA を経口又は腹腔内投与すると、8 日間の観察期間中に尿中に排出されたのは OTα 、OTA 及び (4*R*)-OH-OTA エピマーであり、それぞれ投与量の 27%、12%及び 1～2%であった。(4*S*)-OH-OTA エピマーは検出されなかった。OTA と OT α は糞にも僅かに認められた。血液中に OTA の代謝物は検出されず、OTA は代謝されるとすみやかに尿中に排出された。(参照　71(1982)#493)

Albino ラット（雄、一群の匹数不明）に 6.6 mg/kg の用量で OTA を経口投与し、5～6 日間の観察期間における回収率が調べられた。尿に検出されたのは OTA、OTα 及び 4(*R*)-OH-OTA であり、各々投与量の 6.9%、27.2%及び 1.6%であった。糞中には微量の OTA と OTα が検出された。(参照　132(1982)#212)

F344 ラット（雌雄、一群匹数不明）に 1 mg/kg 体重の[^{3}H]-OTA を経口投与した結果、24 時間の観察期間中、尿に 14±1%及び糞に 18.0±2.6 %排出された。尿中には 85%が OTα、3.9%が OTA、微量(0.01%以下)の(4*R*)-OH-OTA 及び未同定の 2 種類の代謝物が検出された。糞には OTA 及び OTα ともに検出されなかった(参照　93(2001)#281)。F344 ラット（雌雄、1 群 3 匹）に、0.5 mg/kg 体重（溶媒 : コーン油）の OTA を単回経口投与された。投与後 96 時間の観察期間中に尿中 OTA 及び OTα の投与量に対する回収率は、雄ラットで 2.1%及び 4.2%並びに雌ラットでは 5.2%及び 3.5%であった。尿中には低濃度の OTA-グルコシド（ペントース又はヘキソース抱合体）が検出された。96 時間内における大便中の OTA 及び OTα の回収率は、雄で 5.5%及び 2.9%並びに雌で 1.5%及び 2.2%であった。(参照　85(2003)#365)

F344 ラット（一群 3 匹）に 2 mg/kg 体重の OTA を 1 週間に 5 回、2 週間投与

し、最終投与 24 時間後に採取した尿を LC-MS/MS で分析した結果、Otα、ペントース又はヘキソース抱合体並びに痕跡程度の OTB 及び OTHQ が検出された。最終投与 72 時間後にと殺したラットの肝臓、腎臓及び血漿中に OTA は認められたが、その代謝物は検出されなかった。(参照　94(2004)#307)

胃が未発達の生後 10～15 日の子ウシ（雄、一群 2 頭）に 0.5 mg/kg 体重の用量で OTA を経口投与し、120 時間の観察が行われた。その結果、投与された 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。一方、未代謝の OTA は尿 (3.2 ～ 3.2%) 及び糞 (7.8 ～ 10%) に認められた。(参照 89(1988)#208)

サバンナモンキー（*Cercopithecus aethiops*、雌、一群 3 匹）に、0.8、1.5 又は 2 mg/kg 体重の OTA を単回静脈内投与し、21 日間血液および尿試料が採取された。採取試料の分析を行った結果、OTA の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。(参照　103(2001)#346)

ヒト男性志願者（1 名）に 395 ng の[^{3}H] - OTA （0.14 MBq）を空腹時に経口投与して尿試料が HPLC により分析された。投与 1 日後から 9 日後までの 4 回のサンプリングにおいて尿中に排泄された放射性物質の 42～54%が遊離 OTA であった。サンプリング期間を通じて、放射性物質の 14～20%が遊離 OTA よりも速く溶出され、これは OTA 代謝物またはグルクロン酸抱合体と考えられた。6 日間の観察期間中に投与量の 20%が尿に排泄された。(参照　90(2000)#352)

OTA の 99%は血漿タンパク質と結合しているため糸球体からはほとんど濾過されない(参照　75(1989)#122)。OTA の尿への排出は尿細管分泌に依存し、そのほとんどは多様なイオン性薬物の尿細管分泌を媒介する有機アニオン輸送によると考えられた(参照　133(1988)#207)。

Organic Anion Transporter 1（Oat1）は主に腎臓の近位尿細管側底膜側に発現し、SLC22A トランスポータファミリーに含まれる有機アニオントランスポータである。Oat1 を発現させた卵母細胞を用いた試験で、OTA は Oat1 を介して膜輸送された。アルブミンと結合した OTA では、この Oat1 依存的な OTA 輸送が抑制された。(参照　134(2004)#256, 135(1999)#224)

オクラトキシンの主な代謝経路を図 2 に示した。

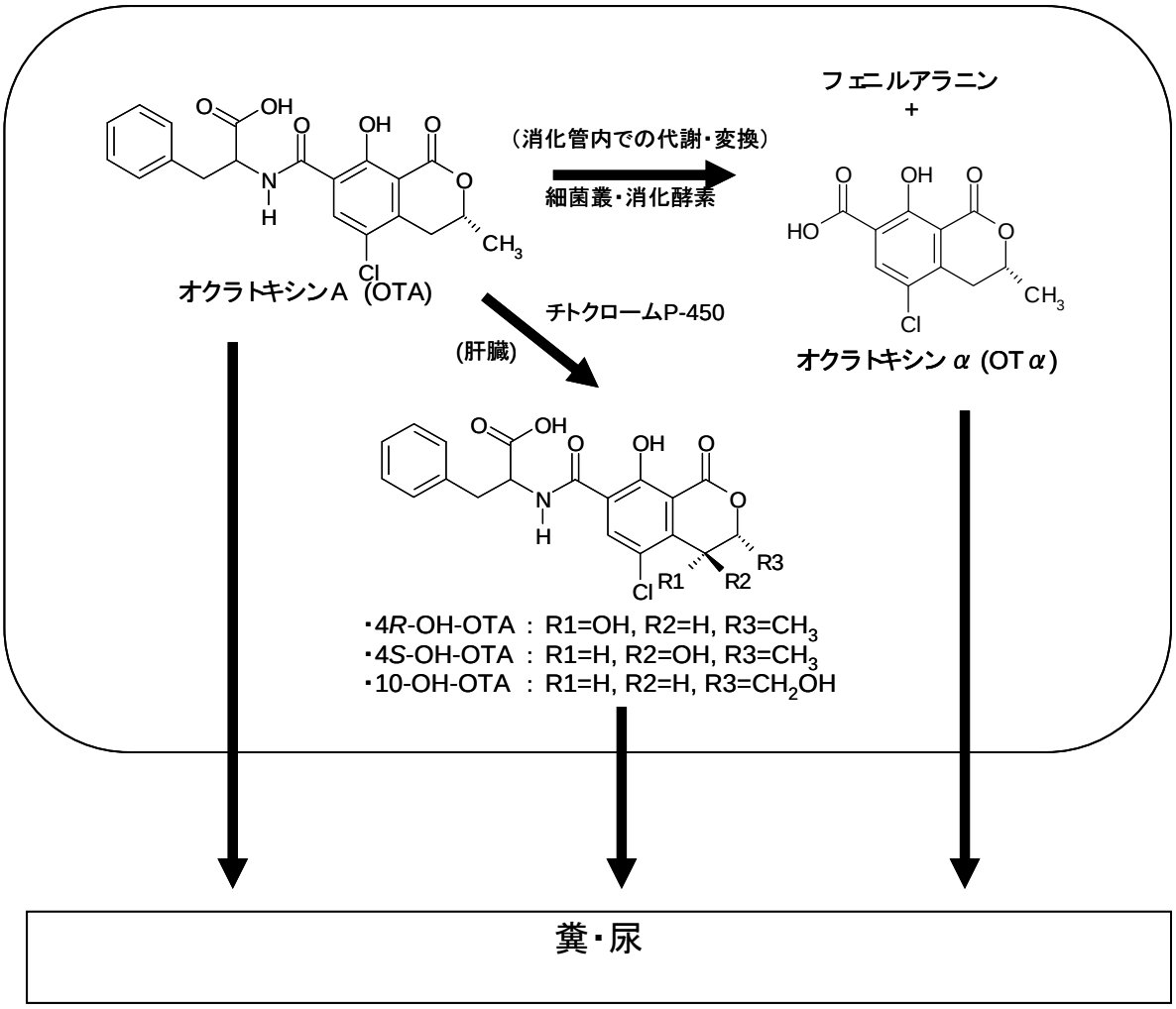


図 2　オクラトキシン A の主な代謝経路

（２）酵素及び他の生化学的パラメータへの影響

ラット（雌雄不明、一群 15 匹）に 100 μg/匹の OTA を 8 週間経口投与した結果、血中糖濃度が有意に増加し、血中インスリン濃度は有意に低下した。肝臓における糖分解酵素活性は低下したが、糖新生酵素活性は増加した。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、糖生成の抑制並びに糖新生及びグリコーゲン分解の促進によると考えられた。(参照 136(1989)#218)

Sprague-Dawley ラット（雄、一群 5~6 匹）に OTA を 10 mg/kg 体重の単回又は 0.5～2 mg/kg 体重で 4 日間腹腔内投与した結果、腎臓の小胞体カルシウムポンプ活性に増加が認められた。4 mg/kg 体重を投与した群ではカルシウムポンプ活性は低下した。(参照　137(1991)#495)

ブタ腎臓皮質細胞を用いて OTA によるタンパク質、RNA 及び DNA 生合成の阻害が調べられた結果、OTA によるこれらの高分子化合物生合成の阻害は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　138(1992)#68)

OTA はラット肝臓がん由来 HTC 細胞の増殖を抑制した。HTC 細胞に OTA を

添加すると 30 分後にタンパク質合成の阻害、120 分後に RNA 合成阻害が認められた。DNA の合成阻害が認められたのは OTA 添加後 5 時間以上経過してからであった。この結果より、OTA の主な作用はタンパク質の合成阻害であり、これに伴って RNA や DNA の合成が阻害されることが確認された。（参照 139(1979)#1004)Balb-c マウス（雌雄不明、一群 15 匹）に 1 mg/kg 体重又はそれ以上の OTA を腹腔内投与すると、投与量に依存したタンパク質合成阻害が認められた。OTA を 1 mg/kg 体重で投与 5 時間後のタンパク質合成阻害の程度は、肝臓、腎臓及び脾臓で異なり、非投与群と比較してそれぞれ 26%、68%及び 75%であった(参照 140(1984)#89)。OTA のタンパク質合成阻害は mRNA からタンパク質への翻訳レベルで起こり、アミノアシル反応及びペプチド伸長を阻害することが示された。アミノアシル tRNA 合成酵素は、アミノ酸とそのアミノ酸に対応したアンチコドンを有する tRNA との結合に係わる二段階の反応を触媒する。第一段階では、アミノ酸が AMP と結合してアデニルアミノ酸となり活性化される。第二段階では、アデニルアミノ酸が tRNA とエステル結合を形成し、アミノアシル tRNA となる。酵母細胞より抽出されたフェニルアラニン tRNA 合成酵素を用いて OTA の作用が調べられた結果、OTA はアミノアシル tRNA 合成酵素のひとつであるフェニルアラニン-tRNA 合成酵素の第一段階の反応を主に阻害した(参照 141(1979)#490)。HTC 細胞を用いた *in vitro* 試験では、OTA によるタンパク質合成拮抗阻害が、フェニルアラニンの濃度を増加すると回復することが認められた。OTA のタンパク質合成阻害において、OTA はフェニルアラニンの類縁体とみなされ、フェニルアラニン-tRNA 合成酵素とフェニルアラニンの結合を競合的に阻害することが確認された。(参照 139(1979)#1004)。同様に、ddY マウス(雄)の OTA 経口投与による LD_{50} は 46.0 mg/kg 体重であったが、フェニルアラニン 100 mg/kg 体重を OTA と同時に経口投与したところ、OTA の経口 LD_{50} は 71 mg/kg 体重となった(参照 60(1985)#176)。また、Swiss マウス(雌雄不明、一群 10 匹)において、OTA を 0.8 mg の用量で単回腹腔内投与するとマウスは 100%死亡するが、1 mg のフェニルアラニンを同時に腹腔内投与することにより、致死は完全に防止された。(参照 142(1980)#86)

フェニルアラニン-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 143(1989)#200)。OTA 代謝物のタンパク質合成抑制作用が酵母を用いて調べられた。OTA の代謝物である(4*R*)-OH-OTA は OTA と同様にタンパク質合成抑制作用を示したが、OTαはフェニルアラニンを分子内に含まず、タンパク質合成抑制作用は認められなかった(参照 144(1983)#88, 145(1983)#87) 。

OTA 分子内のフェニルアラニンをチロシンなどの他のアミノ酸に置き換えると、OTA と同様に各アミノ酸の特異的 tRNA 合成酵素を阻害した。（参照 145(1983)#87)

フェニルアラニン-tRNA 合成酵素の OTA に対する結合親和性は、フェニルアラ

ニンに対する結合親和性より弱く、酵母のフェニルアラニン-tRNA 合成酵素を用いた実験では、OTA の親和性はフェニルアラニンの親和性の 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) であり、ラットの肝臓では 1/20 程度であった(OTA では K_M=0.28 mmol/L、フェニルアラニンでは 6 μmol/L) (参照 144(1983)#88, 146(1984)#489)。

in vitro で HTC 培養細胞と OTA を培養した結果、HTC 細胞内の OTA 濃度は、培地中濃度の 200～300 倍となり、OTA はフェニルアラニン-tRNA 合成酵素との結合親和性は低くても、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、阻害作用を示すことが確認された。(参照　145(1983)#87)

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　146(1984)#489)

フェニルアラニン代謝における OTA の影響が、*in vitro* ラットの初代培養肝細胞で検討された。OTA は 0.12～1.4 mmol/L の濃度でフェニルアラニンからチロシンへの加水分解を触媒するフェニルアラニン加水分解酵素及びその後のチロシン代謝に関与するホモゲンチジン酸酸化酵素を阻害した。フェニルアラニン加水分解酵素の IC_{50} は、0.43 mmol/L であった。OTαではこの阻害作用は認められなかった。(参照　147(1990)#90)

OTA は、ラット肝臓ミクロソームにおける NADPH 又はアスコルビン酸による脂質過酸化及び腎臓ミクロソームにおける NADPH による脂質過酸化を増強した。OTA は Fe^{3+}と 1：1 で結合し Fe^{3+}から Fe^{2+}への還元を促進することにより脂質の酸化剤として作用し、過酸化脂質の生成を促進すると示唆されている。OTA の脂質過酸化作用に遊離活性酸素の供与対であるチトクローム P450、又は遊離水酸基ラジカルが関与しているとは考えられなかった。Wistar ラットに OTA を 6 mg/kg 体重で経口投与すると、*in vivo* における脂質過酸化は増加し、過酸化脂質生産量を示すエタン排出は 7 倍増加した(参照　148(1988)#195, 149(1990)#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　150(1994)#69)。

Wistar ラット(雌雄、一群 6 匹)に OTA を 290 μg/kg 体重で 48 時間ごとに 3 週間強制経口投与し、OTA で誘発される腎毒性に活性酸素及びフリーラジカルを消去する抗酸化酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)及びカタラーゼの及ぼす作用が検討された。SOD は過酸化物の反応性酸素を過酸化水素に変換し、過酸化水素は更にカタラーゼにより分解される。試験期間中、OTA 投与の 1 時間前に SOD 及びカタラーゼを 20 mg/kg 体重で 48 時間おきに皮下注射した結果、蛋白尿、クレアチン尿並びに尿中 LDH、LAP 及びγGTP 酵素活性の上昇といった OTA で誘発される腎毒性影響のほとんどを有意に防止し、OTA の尿中排泄を増加させ

た。(参照　151(1994)#58)

ラットにおける OTA の腎臓への影響を、腎糸球体のろ過速度減少で測定すると、近位尿細管以降において水、Na^+、K^+及び Cl^-排泄の増加、並びに尿における浸透圧クリアランス依存性の増加が認められた。さらに、OTA は、*in vitro* において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　152(1993)#114)。

（３）実験動物等における体内動態のまとめ

OTA は、消化管内微生物及び消化酵素によって OTαに分解される。特に牛などの反すう動物においては、経口摂取された OTA の大部分が、吸収される前に反すう胃のミクロフローラで OTα に分解されると考えられた。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 は消化器のうち、特に近位小腸から効果的に吸収される。消化器官からの吸収後、多くの動物種においては、血液を経由して主に腎臓に分布し、肝臓、筋肉及び脂肪には低濃度での分布が認められている。この OTA の腎臓への分布には、特異的トランスポーターの関与が考えられる。乳への移行が、ラット、ウサギおよびヒトで確認されている。牛乳及び鶏卵への移行は、それぞれ乳牛及びニワトリに OTA を大量投与すると認められた。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と考えられた。これらの要因は、OTA の血中半減期を決定に関与すると考えられ、血中半減期は、マウスでは 1～1.5 日、ラットでは 2～5 日、ブタで 3～5 日、マカク及びサバンナモンキーでは約 20 日並びにヒトでは約 35 日との報告がある。

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１に示した。イヌ及びブタが、OTA に感受性の高い種で、ラットやマウスが感受性の低い種であることを示している。

表１　各動物種におけるオクラトキシン A の LD_{50} 値

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(新生児)	3.9	n.d.	n.d.
イヌ	0.2	n.d.	n.d.
ブタ	1	n.d.	n.d.
ニワトリ	3.3	n.d.	n.d.

n.d.:データなし　　(参照　100(1983)#496, 153(2001)#1031)

Long Evans ラットと Sprague-Dawley ラット（雄、各群 10 匹）に、OTA が 17 及び 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。病理組織学的及び電子顕微鏡による観察において、12～24 時間後には、膀胱、胃、腸管、心内膜下、脾臓及び肝臓に多数の局所出血が観察され、脾臓、脳の脈絡叢、肝臓、腎臓及び心臓における線維素血栓がみられた。これらの所見は播種性血管内凝固症（DIC）であることを示していた。原因は、内因性及び外因性の血液凝固活性化によるものと推定されている。また、肝臓の肝細胞及びリンパ細胞の壊死、消化管の絨毛の萎縮を伴う腸炎（最も重度な影響は空腸にあった）並びにネフローゼがみられた。当該研究では、心筋の変化は、血栓形成とその後の虚血障害に関連すると考えられた(参照　154(1987)#51)。また、新生ラットは、成熟ラットよりも影響を受けやすいと考えられている(参照　100(1983)#496)。

薬物代謝酵素を誘導するフェノバルビタール（80 mg/kg 体重）を 5 日間、又は 3-メチルコラントレン（20 mg/kg 体重）を 2 日間、経口により前投与した結果、OTA を強制経口投与した場合の LD_{50} 値は増加し、OTA の急性毒性を低下させた。一方、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 mg/kg 体重から 18.9 mg/kg 体重に減少した。(参照　155(1988)#80)

ホルスタイン（5 週齢）に 11、25 mg/kg 体重の OTA を胃内投与すると 24 時間

以内に死亡した。牛における致死的な単回投与量は 13 mg/kg を数 mg/kg 上回るとされた。(参照　156(1978)#37)

（２）亜急性毒性

OTA の亜急性毒性試験の結果を表 2 に示した。

表 2　オクラトキシン A の亜急性毒性試験の結果

動物種等(動物数/一群)	投与期間	投与量 (mg/kg 飼料)	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	LOAEL mg/kg 体重	NOAEL mg/kg 体重	備考	参照
マウス、Swiss、雌雄(10)	45 日		0、1.5、3	・肝臓及び腎臓で濃度依存的なDNA及びRNA減少。 ・総タンパク質量、酸性、塩基性、中性タンパク質量の濃度依存的な減少。 ・精巣中酵素活性の低下。				(参照 157(2008)#410) (参照 158(2008)#402)
ラット、Wistar 、雄、離乳後(10)	14 日	0、2.4、4.8、9.6、24	0、0.24、0.48、0.96、2.4(*1)	・増体率の抑制。 ・BUN 濃度の上昇。 ・腎臓重量の増加、尿量の減少、腎臓障害。	0.96	100.24	指標: 腎臓重量の増加	
ラット、Wistar 雌雄、離乳後(15)	90 日	0、0.2、1.0、5	0、0.015、0.075、0.37*1)	・増体率の抑制、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、近位曲尿細管細胞の側底膜肥厚。 ・全ての投与群で近位曲尿細管で顆粒状好酸変性細胞及び巨大核細胞の増加。	0.015		指標腎近位尿細管の形態変化	(参照 159(1974)#179)
ラット、Wistar 雄	3 日		0、5、15	・腎皮質に PAH が蓄積 ・側底膜肥厚。		<5		(参照 160(1975)#219)
ラット、Wistar 、雄 (10)	10 日		0、0.5、1、2	・2 mg/kg 投与群ではコントロール群に比べて有意に尿量の増加。 ・2 mg/kg 以上の投与群で BUN 濃度の上昇。				(参照 161(1977)#507)
ラット、Sprague-Dawley、雄(6)	2 日		0、2	・腎皮質におけるピルビン酸塩からの糖新生は 26%減少し、PEPCK 活性は約 55%低下。				(参照 162(1979)#172)
ラット、Sprague-Dawley、雄(4~6)				・腎臓で、PEPCK の mRNA 量の減少。				(参照 163(1983)#173)
ラット、Sprague-Dawley、雄	1~5 日		0、2~2.5	・腎臓の PEPCKmRNA 量が 50～60%減少。				(参照 164(1986)#171)
ラット、Wistar 雄(3)	56~84 日	0、2	0、0.145	・腎臓における LDH、ALP ロイシンアミノペプチターゼ及びγGTP 酵素活性の低下と共に尿中におけ		<0.145		(参照 165(1986)#139)

				るこれらの酵素活性の増加。				
ラット、F344/N 、雄(3)	14 日、週 5 回		0、0.25、0.5、1、2	・尿細管におけるアポトーシスの増加、巨大核細胞の増加。 ・腎臓における細胞核抗原増殖発現の増加。 ・トリメチルアミンオキシドの排泄増加。			近位尿細管への毒性とは異なる変化	(参照 166(2005)#308)
ラット、Wistar 、雄（5）	28 日間	0、0.2	0、0.01	・血清中のクレアチニン、BUN、ALP、ALT、MDA 濃度の有意な上昇、血清の抗酸化作用の有意な低下。 ・OTA 投与群では、近位尿細管に変性。				(参照 167(2011)#630)
ラット、Wistar 、雄（10）	30 日間	0、4	0、0.02	・OTA 投与群では、血中チロキシン及びプロラクチンの濃度が、対照群に比べて有意に上昇し、トリヨードサイロニン、テストステロン、インスリン及びコルチゾールの血中濃度は有意に低下した。				(参照 168(2011)#664)
ニワトリ、肉用鶏(10)	3 週間	0、4	0、0.05	・致死率は 42.5%。 ・飼料に L-フェニルアラニンを 0.8 又は 2.4%添加した場合、致死率はそれぞれ 12.5%と 15.0%に減少。	4			(参照 169(1990)#119)
ニワトリ、肉用鶏(32)	14 日以上	0、2？	0、0.25？	・肝臓における単核細胞浸潤、凝固壊死、充出血、クッパー細胞の過形成、肝細胞の硝子様腫大。 ・腎臓では、局所の出血、尿細管上皮変性、尿細管肥大、壊死、間質性腎炎、糸球体の萎縮。 ・ファブリキウス嚢では、軽度の萎縮、髄質リンパ球の減少、間質結合組織の増生。 ・脾臓や胸腺でもリンパ球が減少。				(参照 170(2008)#407)
ニワトリ、肉用鶏(10)	42 日	0、0.5、1	0、0.625、0.125	・腎臓と肝臓の相対重量増加。 ・LDH、γGTP 及び AST の上昇。 ・腎臓近位尿細管上皮細胞の重度な壊死。				(参照 171(2008)#396)
ニワトリ。産卵鶏、ハイセックスブラウン、47 週齢(7)	3 週間	0、2	0、0.25	・肝臓の相対重量の有意な増加。				(参照 108(2008)#394)
ウサギ、雌、妊娠 28 日（4、対照群 3）	～19 日間	0、0.1934	0、0.01～0.02	・乳中の OTA 濃度と乳児の血漿中濃度との間に直線的相関が認められ、OTA の哺乳子への母乳を介した移行を示唆していた。				(参照 172(2000)#98)

ウサギ、New Zealand White 、6-8 週齢(4)	60 日	0、0.75	0、0.0225	・腎臓近位曲尿細管上皮細胞でミトコンドリアクリステの消失。 ・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。 ・巨大核及び核小体の消失。	0.75			(参照 173(2007)#297)
ウサギ、New Zealand White rabbit (8)	30 又は 60 日間	0、1	0、0.3	・増体率の抑制及び生存率の低下。 ・30 日及び 60 日投与の腎臓における SOD 活性及びカタラーゼ活性並びに 60 日投与肝臓における MDA 活性が上昇。 ・投与期間依存的に、腎臓に腫大及び退色がみられた。		1		(参照 174(2011)#622)
イヌ、Beagle 、雄(3~6)	14 日		0、0.1、0.2	・腎機能に変化なし。 ・全ての投与群で尿細管壊死及び近位尿細管上皮細胞における細胞質空胞化及びミエロイド小体の形成。 ・胸腺と扁桃腺のリンパ系組織の壊死。		>0.2		(参照 175(1977)#145, 176(1977)#146, 177(1977)#147)
ブタ 、雌(8)	5~6 日		0、1	・尿量増加、尿比重低下。 ・尿中タンパク増加、LDH、GOT、ICDH 活性の上昇。 ・血中タンパク量及び BUN の増加。 ・近位尿細管及び近位曲尿細管上皮細胞の壊死。				(参照 178(1973)#1020)
ブタ、ランドレース、雌(9)	3~4 か月	0、0.2、1、4	0、0.008、0.04、0.16	・0.2 mg/kg 飼料以上で TmPAH の減少及び TmPAH/Cin の減少。 ・1 mg/kg 飼料以上で尿の濃縮能の減少及び尿タンパク量の増加。 ・8 μg/kg 体重/日群の 9 匹中 4 匹、40μg/kg 体重/日以上の投与群では全てに近位尿細管細胞の刷子縁縮小、核凝縮及び核分裂像がみられ、尿細管内には剥離した尿細管上皮細胞が認められた。			自然汚染大麦	(参照 179(1974)#1014)
ブタ、ランドレース、雌、8～10 週齢(3)	5 日	0、5	0、0.04	・近位尿細管の形態変化。 ・近位尿細管上皮細胞の壊死。 ・近位尿細管で NADH-テトラゾリウム還元酵素、コハク酸脱水素酵素活性の低下。				(参照 180(1979)#95)

	3 か月	0、1	0、0.008	・近位尿細管上皮細胞に局所的な萎縮及び壊死。 ・局所的な間質の線維化。 ・近位尿細管で NADH-テトラゾリウム還元酵素、コハク酸脱水素酵素、AP 活性の低下。				
ブタ、25、32、又は 50 kg、雌雄不明（10 又は 12）	～8 週間、又は 70 ~90 kg まで	0、1.38 又は 2.33	0、0.0552、0.0932	・若齢のブタでは、老齢のブタに比べ腎臓重量の増加、近位尿細管の構造変化等の毒性に対する感受性が高かった。			自然汚染大麦	(参照 181(1983)#96)
ブタ、ランドレース、雌、25～38 kg(4)	5 日		0、0.8	・腎臓において近位曲尿細管下部における尿細管上皮細胞の脱落。				(参照 99(1985)#97)
ブタ (6) 種、性差不明	5 週間	0、0.2、1	0.008、0.04	・0.2 mg/kg 飼料投与より用量依存的に腎皮質の PEPCK 活性が有意に低下。				(参照 182(1986)#170)
ブタ、ランドレース、雌、8～12 週齢(3)	5 週間	0、0.2、1	0、0.008、0.04(*1)	・TmPAH、TmPAH/Cln の減少。 ・糖排出の用量依存的増加 ・1 mg/kg 飼料投与群において腎皮質における PEPCK 活性及びγGTP 活性が有意に減少。				(参照 183(1988)#152)
ブタ、ランドレースとブルガリアンホワイトの交雑種 雌雄（各 3）	90 日	0、0.09、0.13、0.18(最初 3 か月)、0、0.13、0.305、0.79(続く 2 か月)	0.0036、0.0052、0.0072(最初 3 か月)、0、0.0052、0.0122、0.0316(続く 2 か月)	・全ての用量で、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 184(2001)#350)
ブタ、雌雄	1 年	0、0.8	0、0.032	・軽度の腎症、組織学的には近位尿細管上皮細胞の退行性変性及び間質の増殖性変化。				(参照 185(2002)#351)

(*1)JECFA 換算

① マウス

Swiss マウス（雄、一群 10 匹）に OTA を 0、50 及び 100 μg /動物/日を 45 日間経口投与した結果、50 μg/動物/日以上の投与群で肝臓及び腎臓で濃度依存的に DNA 及び RNA が有意に減少した。総タンパク質量、酸性、塩基性、中性タンパク質量も濃度依存的に有意に減少した（参照　157(2008)#410）。同じ条件で OTA を投与した結果、精巣における脂質過酸化反応が有意に亢進した。非酵素性の抗酸化物質であるグルタチオン及び総アスコルビン酸レベルの低下、並びに酵素性の抗酸化物質である SOD、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及びグルタチオントランスフェラーゼの活性は、精巣中で著しく低下した(参照　158(2008)#402）。

② ラット

Wistar ラット（雄、一群 10 匹）に 0、2.4、4.8、9.6 又は 24 mg/kg 飼料/日（0、0.24、0.48、0.96 又は 2.4 mg/kg 体重/日に相当：JECFA 換算）の粗精製 OTA を離乳後に 2 週間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。9.6 mg/kg 飼料/日以上の投与群で、増体率の抑制及び飼料摂餌量の減少が認められた。24 mg/kg 飼料/日投与群では、腎臓の相対重量が増加した。血清中尿素窒素（BUN）は、投与量依存的に増加した。全ての投与群で尿量が有意に減少し、比重は有意に増加した。尿の pH は、コントロール群の pH7.0 に対し、全ての投与群で pH6.5 であった。組織学的検査では、全ての投与群に用量依存的に腎臓に病変が認められ、近位曲尿細管上皮細胞に好酸性の顆粒及び細胞核の凝縮が認められた。また、全ての投与群でヘンレループ下降脚に細胞肥大が認められた。24 mg/kg 飼料/日投与群では近位尿細管、ヘンレループ、遠位尿細管及び集合管に剥離細胞が認められた。(参照　159(1974)#179)

Wistar ラット（雌雄、一群 15 匹）に 0、0.2、1 又は 5 mg/kg 飼料（0、0.015、0.075 又は 0.37 mg/kg 体重/日に相当：JECFA 換算）の OTA を含む半精製飼料を離乳後より 90 日間投与する反復投与毒性試験が実施された。試験終了後に各群 8 匹をと殺し、残りのラットには回復期間として引き続き OTA を含まない飼料を 90 日間投与した。5 mg /kg 飼料 OTA 摂取群で雌雄とも増体率が減少した。1 mg/kg 飼料以上の投与群において投与期間後に、腎臓の相対重量は雌雄共に非投与群と比較して減少したが、90 日間の回復期間後には、5 mg /kg 飼料 OTA 投与群の雄を除いて OTA 非投与群と同じ値まで回復した。投与期間後には、全ての投与群において近位尿細管上皮細胞における巨大核細胞及び好酸性変性細胞の増加が認められ、5 mg /kg 飼料 OTA 投与群において近位尿細管上皮細胞の剥離及び尿細管側底膜の肥厚が認められた。90 日間の回復期間後もこれらの巨大核と尿細管側底膜肥厚は残存した。腎臓の肉眼的観察では投与後及び回復期間後共に正常であった。尿パラメータ及び BUN などの血液パラメータは、いずれの投与群においても変化が認められなかった。(参照　159(1974)#179)

Wistar ラット（雄）に 3 日間 0、5 又は 15 mg/kg/日の OTA が経口投与され、最終投与 24 時間後にと殺された。血中パラアミノ馬尿酸（PAH）濃度は、非投与群に比べて OTA 投与群で有意に増加した。腎皮質切片を用いて *in vitro* における PAH の取り込み能を調べた結果、OTA 投与群では非投与群に比べて腎皮質切片における PAH の取り込みが有意に減少した。組織学的検査では、OTA 投与群において近位曲尿細管側底膜の肥厚及び楕円形に膨張したミトコンドリアが認められた。(参照　160(1975)#219)

Sprague-Dawley ラット（雄、一群 4～6 匹）に 0 又は 2 mg/kg 体重の OTA が

2 日間経口投与され、腎臓における糖新生への影響が調べられた。腎皮質におけるピルビン酸からの糖新生は、OTA 非投与群に比べて OTA 投与群では 26%減少し、糖新生を制御する酵素の一つであるホスホエノールピルビン酸カルボキシナーゼ（PEPCK）活性は約 55%低下した。ピルビン酸カルボキシラーゼ、リンゴ酸脱水素酵素、ヘキソキナーゼ及びγ–グルタミルトランスペプチターゼ（γGTP）などの他の酵素には影響が認められなかった。肝臓では PEPCK 活性の低下は認められなかった。PEPCK の mRNA 量は腎臓で減少したが、肝臓では減少しなかった。また、Sprague-Dawley ラット（雄、一群 6 匹）に 3~5 日間 OTA を摂取させると mRNA の総量は、腎臓で 50 %減少したが、肝臓では変化しなかった。(参照　162(1979)#172, 163(1983)#173, 164(1986)#171)

Wistar ラット（雄、一群 3 匹）に 0 又は 2 mg/kg 飼料/日（0 又は 145 μg/kg 体重相当） の OTA を 8～12 週間経口投与する反復投与毒性試験が実施された。投与量は、食品及び飼料中にみられる自然汚染の範囲に設定された。腎臓における障害部位を調べるために、1 週間毎に腎臓及び尿における酵素活性が測定された。腎臓における乳酸脱水素酵素（LDH)、 ALP、ロイシンアミノペプチターゼ及びγGTP の活性は投与 1 週間後より有意に低下し、腎臓における酵素活性の低下に付随して尿中にこれらの酵素が出現した。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ることを示す初期のマーカーであり、LDH の溶出は、投与開始 4～5 週間目に OTA 投与群では尿中の酵素活性が最高値となり、OTA 非投与群に比較して 70%から 100%増加した。酵素活性は 6 週間目には減少し、8 週間目に再び増加した。著者らは、この結果より尿細管の損傷と再生が繰り返されていると考えた。PAH クリアランスは、OTA 投与開始から 2 週間目に OTA 非投与群に比較して 56%減少した。12 週間後には、PAH クリアランスは回復し、OTA 非投与群に比べ 8%の減少であった。*N*-アセチルβ-D-グルコシダーゼ活性は 2 週間後より尿中で上昇した。この酵素はリソソームに存在する酵素であり、壊死した細胞のリソソームより放出されたと考えられた。肝臓における *N*-アセチルβ-D-グルコシダーゼ活性は OTA の影響を受けなかった。(参照　165(1986)#139)

Wistar ラット（雄、一群 10 匹）に OTA を 0、0.5、1、2 mg/kg で 10 日間経口投与する反復投与毒性試験が実施された。2 mg/kg の OTA 投与群では BUN 濃度の低下とともに、尿量の増加が認められた。血中総タンパク質濃度と BUN 濃度は OTA 非投与群より高くなったが、総脂質とコレステロール濃度は低下した。血中グルコース濃度に変化はなかった。(参照　161(1977)#507)

F344 ラット（雄、一群 3 匹）に 0、0.25、0.5、1、2 mg/kg 体重/日の OTA を 1 週間に 5 日、2 週間強制経口投与する反復投与毒性試験が実施された。用量依存的に血中、肝臓及び腎臓における OTA 濃度が上昇した。組織学的検査において全ての投与群の腎髄質外層外帯（outer spripe of outer medulla）の近位尿細管（S3 セグメント）に用量依存的に巨大核及び核異形を有する細胞の増加が認めら

れたことから、著者は、DNA 合成後の細胞質分裂に異常が生じたことで多核の細胞が増加すると考察している。腎髄質外層外帯には用量依存的に細胞配列等の組織障害が認められ、2 mg/kg 体重/日投与群では非投与群に比べて分裂期にある細胞数が明らかに多く、側底膜上又は側底膜から剥離したアポトーシスの細胞が管腔内に認められた。OTA 投与群の腎臓で、細胞核抗原（PCNA）が用量に依存して増加し、細胞が増殖していることが示されたが、肝臓の PCNA に増加はみられなかった。OTA 投与群の腎臓及び肝臓から抽出した DNA に、酸化ストレスの指標である 8-OH-dG の増加は認められなかった。1 mg/kg 体重/日以上の OTA 投与群では、非投与群より尿量が明らかに増加し、尿中トリメチルアミンオキシドが増加した。尿中グルコース濃度の上昇など近位尿細管に毒性を示す物質にみられる典型的な変化は認められず、著者らこれらの結果は OTA による腎毒性には特有のメカニズムが関与している可能性を示唆すると考えた。（参照 166(2005)#308）

Wistar ラット（雄、一群 5 匹）に 0 又は 0.2 mg/kg 飼料（0 又は 0.01 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）の OTA を 28 日間経口投与した。OTA 投与群では、病理組織検査の結果、近位尿細管に変性が認められ、腎組織のうっ血及び炎症細胞の浸潤等 OTA 特異的な腎毒性がみられた。生理学的検査の結果、OTA 投与群では血清中のクレアチニン、BUN、ALP、ALT 及び MDA 濃度が溶媒投与の対照群に比べて有意に高く、血清の抗酸化作用は有意に低かった。（参照 167(2011)#630）

Wistar ラット（雄、一群 10 匹）に 0 又は 4 mg/kg 飼料（0 又は 0.2 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）の OTA を 30 日間混餌投与し、ホルモンに及ぼす影響が調べられた。OTA 投与群では、チロキシン（T4）、プロラクチンの血中濃度が、溶媒を投与した対照群に比べて有意に増加し、トリヨードサイロニン（T3）、テストステロン、インスリン及びコルチゾールの血中濃度は有意に減少した。（参照 168(2011)#664）

③ ニワトリ

ニワトリ（肉用鶏、雄、一群 10 羽）に 0 又は 4 mg/kg 飼料（0 又は 0.5 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）の OTA を 3 週間投与する反復投与毒性試験が実施された。OTA 投与群では、非投与群に比べて体重が減少し、飼料効率が低下した。肝臓や前胃、砂嚢及び心臓の相対重量は増加し、ファブリキウス嚢の相対重量は減少した。致死率は 42.5%であった。飼料に L-フェニルアラニンを 0.8 又は 2.4%添加した場合、致死率はそれぞれ 12.5%又は 15.0%に減少した。（参照 169(1990)#119）

ニワトリ（肉用鶏、雌雄、一群 32 羽）に 2 mg/kg 飼料（0.25 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）の OTA を 14 日以上混餌投与した結果、肝臓では肝細胞の硝

子様腫大、炎症性単核細胞の浸潤、クッパー細胞の過形成（hyperplasia）、凝固壊死及び充出血がみられた。腎臓では、局所の出血、尿細管上皮変性、尿細管腫大、壊死及び間質性腎炎が認められ、糸球体の萎縮もみられた。ファブリキウス嚢では、軽度の萎縮、髄質リンパ球の減少及び間質結合組織の増加がみられ、脾臓や胸腺でもリンパ球が減少した。(参照　170(2008)#407)

ニワトリ（肉用鶏、一群 10 羽）に 0、0.5 又は 1 mg/kg 飼料（0、0.0625 又は 0.125 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）の OTA が 42 日間混餌投与された。その結果、腎臓と肝臓の相対重量増加は OTA 投与群で認められたが、ファブリキ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。血清の LDH、γGTP 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇、腎臓近位尿細管上皮細胞の壊死が認められた。(参照　171(2008)#396)

Hisex Brown 産卵鶏（47 週齢、一群 7 羽）に 0 又は 2 mg /kg 飼料（0 又は 0.25 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）の OTA が 3 週間混餌投与された。OTA 非投与のコントロール群では肝臓中に OTA は検出できなかった（<0.05 μg/kg）が、OTA 投与群では肝臓中 OTA 濃度は 15.1 μg/kg であった。コントロール群と比較して投与群では相対肝重量が有意に増加した。(参照　108(2008)#394)

④ ウサギ

New Zealand White ウサギ（一群 4 頭）に、OTA を 0 又は 0.75 mg/kg 含む飼料（0 又は 0.00225 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）が 60 日間投与された。腎臓近位曲尿細管上皮に巨大核細胞及び細胞の側底膜からの剥離が認められた。また、刷子縁の消失、微絨毛の退化、細胞小器官の消失を伴う細胞質空胞形成、核小体の消失及びミトコンドリアの内部構造であるクリステの消失が認められた。(参照　173(2007)#297)

New Zealand White ウサギ（一群 8 頭）に OTA を 0 又は 1 mg/kg 含む飼料（0 又は 0.03 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）が 30 又は 60 日間投与された。OTA 投与群では増体率の抑制及び生存率の低下がみられた。生理学的検査では、30 日及び 60 日 OTA 投与群の腎臓におけるスーパーオキシドジスムターゼ活性及びカタラーゼ活性並びに 60 日 OTA 投与群の肝臓におけるマロンジアルデヒド（MDA）が対照群に比べて上昇した。腎臓は OTA 投与 30 日後にはわずかに腫大し、退色していた。表面全体に白色から無色の丘疹がみられた。投与 60 日後には、腎臓は更に腫大及び退色していた。電子顕微鏡による組織学的観察の結果、OTA 投与群ではミトコンドリアの変形及びクリステの消失が認められた。(参照　174(2011)#622)

⑤ イヌ

ビーグル犬（雄、一群 3～6 匹）に、0.1、0.2 mg/kg 体重/日の OTA がカプセルを用いて 14 日間経口投与された。これらの投与レベルでは腎機能変化認めら

れなかった。組織学的検査により、尿細管壊死及び近位尿細管上皮細胞における細胞質空胞化及びミエロイド小体と呼ばれる層状構造の形成が全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全ての投与群で認められた。(参照　175(1977)#145, 176(1977)#146, 177(1977)#147)

⑥ ブタ

ブタは、OTA による腎臓への毒性影響に最も感受性のある種と考えられ、雌ブタの近位尿細管に特異的な形態的及び機能的変化が報告されている。(参照 99(1985)#97, 180(1979)#95, 186(1977)#115)

ブタ（雌、一群 8 匹）に 0 又は 1 mg/kg 体重/日の OTA が 5～6 日経口投与された結果、尿量の増加、尿比重の低下、尿中タンパク質濃度及び糖濃度の上昇並びに血中タンパク質濃度及び BUN 濃度の上昇が認められた。尿における LDH、AST 及びイソクエン酸脱水素酵素（ICDH）活性は上昇した。組織学的検査により、曲尿細管及び集合管の上皮に水腫が認められた。近位尿細管、特に近位曲尿細管の上皮細胞に壊死がみられ、近位曲尿細管腔内には壊死した細胞片及び側底膜から剥離した細胞が認められた。また、腸管上皮細胞及び粘膜固有層に壊死が認められ、単球及び好中球の浸潤がみられた。(参照　178(1973)#1020)

ブタ（雌、一群 6～11 匹）に OTA で自然汚染された大麦（オクラトキシン B 及び C、オクラトキシンエステル、シトリニン、ビリジカタムトキシン並びにアフラトキシンは不検出）を混じた飼料を用いて、0、0.2、1 又は 4 mg/kg 飼料（0、8、40 又は 160 μg/kg 体重/日相当）の OTA を毎日給与し、投与開始後 9 日目及び 68 日目に各群のブタを 1 匹ずつと殺し、残りのブタには 20kg から 90kg に増体重する 4 か月間、上記飼料が給与された。尿及び血液は、試験開始 1 週間前、試験開始後 1 週間目及びその後は 3 週間ごとに採取された。血液の pH、糖濃度、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、クレアチニン濃度、BUN、ナトリウム濃度、カリウム濃度、塩素濃度、白血球数、乳酸脱水素酵素（LDH）活性、グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）活性、ロイシンアミノペプチダーゼ（LAP）活性及びブタ低分子たん白（α-porcine low-molecular-weight）並びに尿の pH、比重、浸透圧、糖濃度、ナトリウム濃度、カリウム濃度、塩素濃度、イヌリン及び PAH 濃度が検査された。と殺後は、剖検及び病理組織学的検査が実施され、肝臓及び腎臓の LDH 活性、GLDH 活性、LAP 活性、ヘキソキナーゼ活性、AST（GOT）活性及びグルコース 6 リン酸脱水素酵素（G-6-PD）活性が測定された。0.2、1、又は 4 mg/kg の OTA 汚染飼料を給餌した各群における給餌期間中の体重当たり一日 OTA 投与量は、それぞれ 7.2～8.6 μg/kg、36.2～43.3 μg/kg 又は 145.0～173.6 μg/kg であった。OTA 投与により障害が認められたのは腎臓であった。腎毒性として初期に認められたのは、飲水量の増加と LAP を含む尿量の増加で、160 μg/kg 体重飼料投与群において投与後 2 週間で尿に LAP が認められた。LAP は近位尿細管の刷子縁に分布しており、この部位が損傷をうけたことが示唆された。尿中

たん白は、40 及び 160 μg/kg 体重/日の投与群で投与開始 20 日後より有意に増加した。OTA の用量に依存して、対照群と比較して 8 μg/kg 投与群から有意的にパラアミノ馬尿酸の尿細管最大排泄量（Tm_{PAH}）及び Tm_{PAH} のイヌリンクリアランスに対する割合が減少し、尿濃縮能が低下することが認められた。8 μg/kg の OTA 投与群から尿糖の用量依存的な増加がみられ、近位尿細管における糖の再吸収が阻害されていた。この増加は 40 μg/kg 体重/日の用量以上では有意であった。90 kg 体重時の腎臓の剖検所見では、160 μg/kg 体重/日の OTA 投与群において腎臓の腫大、灰黄色化及び腎臓の硬化がみられた。顕微鏡所見として 8 μg/kg 体重/日の OTA 投与群の 9 匹中 4 匹に及び 40 μg/kg 体重/日の用量以上では全てのブタの近位尿細管上皮細胞の刷子縁縮小、細胞核の凝縮及び分裂像がみられ、尿細管内には剥離した尿細管上皮細胞が認められた。40 及び 160 μg/kg 体重/日 OTA 投与群においては、全てのブタの腎臓に病変が認められた。(参照　179(1974)#1014)

ブタ（25、32 又は 50 kg のブタ、一群 10 又は 12 頭）に OTA が自然汚染した大麦を用いて 25 kg のブタには 0 又は 1.38 mg OTA /kg 飼料（0.0552 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）を 8 週間、その他のブタにはそれぞれ 70 又は 90 kg になるまで 0 又は 2.33 mg/kg 飼料（0.0932 mg/kg 体重/日に相当：事務局換算）の OTA を混餌投与した。OTA 投与群には腎臓重量の増加、近位尿細管の構造変化、尿細管の萎縮及び間質の線維化並びに尿細管側底膜の肥厚が認められた。25 kg のブタでは、50 kg のブタに比べ OTA の毒性に対する感受性が強く、若齢時に引き起こされた腎臓の病変は、OTA を含まない飼料に変えても治癒しなかった。(参照　181(1983)#96)

ブタ（雌、一群 6 匹）に、0 又は 5 mg/kg/飼料（約 0.4 mg/kg 体重/日）の OTA を 5 日間並びに、0 又は 1 mg/kg/飼料（約 0.08 mg/kg 体重/日）の OTA を 3 か月間混餌投与し、腎臓における各種脱水素酵素及びリン酸化酵素の活性が調べられた。5 mg /kg/飼料の OTA を 5 日間投与した群では、いくつかのネフロンにおいて近位尿細管上皮細胞の脱落及び局所的な壊死がみられた。近位曲尿細管及び近位直尿細管で NADH テトラゾリウム還元酵素活性の低下及び近位曲尿細管でコハク酸テトラゾリウム還元酵素活性の低下が認められた。1 mg /kg/飼料の OTA を 3 か月間投与した群では、いくつかのネフロンにおいて近位尿細管上皮細胞に局所的な萎縮及び壊死並びに間質の線維化が認められた。近位尿細管では NADH テトラゾリウム還元酵素、コハク酸テトラゾリウム還元酵素及び ALP の酵素活性が低下したことから、著者らは呼吸鎖の機能低下が生じたと考えた。（参照 180(1979)#95)

ブタ（ランドレース、雌、一群 4 匹）に 0.8mg/kg 体重/日の OTA が 5 日間経口投与された結果、近位曲尿細管下部で、尿細管上皮細胞の脱落が認められた。遠位尿細管及び集合管には変化がみられなかった。(参照　99(1985)#97)

ブタ（種及び性差不明、一群 6 匹）に 0、0.2 又は 1 mg/kg 飼料（0、0.008 又は 0.04 mg/kg 体重/日：JECFA 換算）の OTA が 5 週間投与された。用量依存的

な PEPCK 及びγTG 活性減少が認められた。(参照　182(1986)#170)

ブタ（ランドレース、雌、一群 3 匹）に 0、0.2 又は 1 mg/kg 飼料（0、0.008 又は 0.04mg/kg 体重に相当：事務局換算）の OTA が 5 週間経口投与され、腎臓への影響が調べられた。OTA 投与により T_{mPAH} の有意な減少、T_{mPAH}/C_{ln} の減少並びに糖排出の増加及び用量依存的な近位尿細管の機能阻害が認められた。1 mg/kg 飼料投与群において、腎皮質における PEPCK 活性及びミトコンドリアのγGTP 活性が OTA 非投与群に比べて有意に低下したが、肝臓の PEPCK 活性は変化しなかった(参照　183(1988)#152)。

ブタ（雌雄、一群各 3 頭）に 0、90、130 又は 180 μg/kg 飼料（0、3.6、5.2 又は 7.2 μg/kg 体重/日に相当：事務局換算）の OTA を 3 か月、続く 2 か月間には 0、130、305 又は 790 μg/kg 飼料の OTA を投与する反復投与毒性試験が実施された。試験には OTA とペニシリン酸を産生する *Aspergillus ochraceus* を接種した大麦が用いられた。組織学的、血液学的及び生化学的パラメータの変化が全投与群で認められた。投与 3 か月後にはアシドーシスの傾向が、5 か月後及び試験終了 1 か月後では呼吸性アシドーシスが認められ、尿の pH は有意に低下していた。投与 3 か月目には主に 790 μg/kg 飼料投与群において、更に 5 か月目には全ての投与群において近位尿細管上皮細胞に顆粒状及び空胞状変性などの退行性変性が認められ、間質では線維芽細胞の増殖がみられた(参照　184(2001)#350)。追加試験として、ランドレース と ブルガリアンホワイトの交雑種（雌雄、一群各 3 頭）に OTA を 1 年間 800 μg/kg の濃度で混餌投与した結果、軽度の腎症発生が報告された。組織検査の結果、6 か月後のブタに近位尿細管上皮細胞の退行性変性並びに間質への炎症性単球浸潤及び間質線維芽細胞の異常な増殖が確認された。 OTA を投与しない対照群ではこれらの異常は観察されなかった。(参照 185(2002)#351)

（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 3 に示した。

表 3 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(動物数/群)	投与方法・期間	投与量 (mg/kg 飼料)	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	LOAEL mg/kg 体重	NOAEL mg/kg 体重	備考	参照文献
マウス、ddY 、雄(16)	混餌、5～30 週	50	7	・OTA 投与 10 週間以下のマウスでは腎臓及び肝臓の腫瘍は発生なし。 ・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。 ・肝細胞癌の投与 25 週間(5/15)と 30 週間(6/17)投与で増加。	7		マウスは投与開始から 70 週間観察された。	(参照 187(1984)#497)

マウス、ddY、雄(10)	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 匹に結節性腎細胞腫瘍形成。	5.6			（参照 59(1978)#140）
マウス、DDD、雄(20)	混餌、70 週	25	3.5	・生存した 20 匹のうち、全てに腎臓の嚢胞性腺腫、6 匹に腎細胞腫瘍、8 匹に肝細胞癌形成。	3.5			（参照 187(1984)#497）
マウス、B6C3F1、雌雄（各 50）	混餌、24 か月	1、40	0.15、6	・40mg/kg 飼料投与群の雄マウスに腎臓の良性(発生頻度 53%)と悪性の腫瘍(29%)発生が認められた。	8		OTB を 7%及びベンゼンを 9%含む飼料。	（参照 188(1985)#63）
ラット、F344/N、雌雄（各 80）	強制経口、9 か月、15 か月、2 年、週 5 回		0.021,0.07,0.21	・2 年後の腎細胞癌の発生頻度は、0、21、70、210 μg/kg 群の雄ではそれぞれ 0/50、0/50、16/51、30/50、雌では 0/51、0/51、1/50、3/50。	0.05	0.015	9 及び 15 か月後に各群雌雄各 15 匹を殺。	（参照 189(1989)#318）
ラット、F 344/N 、雄(5)	90 日、週 5 回		0、0.021、0.070、0.21	・0.07 mg/kg 体重投与以上で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。		0.015		（参照 190(2007)#331）
Dark Agouti ラット(雄)、8 週	混餌投与、3、6 又は 9 か月投与後 2 年まで観察及び年間投与。	5（3、6 又は 9 か月投与）又は 0.4（2 年間）	0.009~0.25	・5 ppm の OTA 投与群における発がん率は 20%。6 か月投与群の、1 匹に両側の腎臓に癌、9 か月投与群の、20 匹中 4 匹の片側の腎臓に癌が認められた。 ・400 ppb の OTA を 2 年間混餌投与した群に発がんは認められなかった。			人工培養による OTA（OTB が 5～10%混入）。	（参照 191(2009)#367）
ラット、F344、雄（34）	混餌投与、2 年		0.05（ラット~333 g）、その後は 100 mg/ラット/日	・34 匹中 4 匹（12%）に腎臓がんがみられ、この割合は NTP の同用量の OTA 強制投与結果（30%）より少なかった。				（参照 192(2010)#1017）
ブタ、ランドレース、雌、8～10 週齢(6)	混餌、2 年	0、1	0、0.041 mg/kg 体重(*1)	・細尿管の萎縮と局所的な間質の線維化。 ・損傷を受けた腎臓で萎縮した細尿管に単核細胞の浸潤。 ・近位尿細管で NADH-テトラゾリウム還元酵素、コハク酸脱水素酵素活性の減少。				（参照 180(1979)#95）

(*1)JECFA 換算

① 44 週間発がん試験（マウス、混餌投与）

ddY マウス（雄、一群 10 匹）に 0 又は 40 mg/kg（約 5.6 mg/kg 体重/日に相当：JECFA 換算）の OTA を含む飼料を 44 週間投与する反復投与毒性試験が実施された。試験終了後 5 週間は回復期間として観察された。OTA 投与群では 9 匹が生

存し、そのうちの 5 匹に肝細胞腫瘍、9 匹に腎嚢胞腺腫及び 2 匹には結節性の腎細胞腫瘍が認められた。肝臓や腎臓の腫瘍は OTA 非投与の対照群では認められなかった(参照　59(1978)#140)。この種のマウス対照群に関してのこれら腫瘍の自然発生頻度に関するデータは示されていなかった。観察された肝腫瘍が良性か悪性かは、明確に示されていなかった。(参照　153(2001)#1031)

② 70 週間発がん試験（マウス、混餌投与）

同じ研究室で更に 2 種類の反復投与毒性試験が実施された。DDD マウス（6 週齢雄、一群 20 匹）に 25 mg/kg の OTA を含む飼料（約 3.5 mg/kg 体重/日相当 JECFA 換算）が 70 週間投与された結果、生存した 20 匹の OTA 投与マウス全てに腎臓の腎細胞癌が認められ、そのうち 6 匹には結節性の腎細胞腫瘍が、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。毒性所見として、腎臓に複数の嚢胞形成、リンパ球の浸潤を伴うネフロンの変形及び線維化又は尿細管上皮細胞の変性が報告された。ddY マウス（雄、一群 16 匹）を用いた 70 週間の毒性試験では、50 mg/kg の OTA（約 7 mg/kg 体重/日に相当 : JECFA 換算）を含む飼料が 0、5、10、15、20、25 又は 30 週間投与され、いずれの群も 70 週目まで OTA 無添加の飼料で飼育され、回復期間とされた。腎臓及び肝臓の腫瘍は、OTA 非投与の対照群及び OTA 投与 10 週間以下のマウスでは認められなかった。肺癌も認められたが、これは非投与群でも発生し、OTA 投与群において用量依存性が認められないことより OTA 特異的に発生する腫瘍とは考えられなかった。腎細胞癌の発生頻度は、OTA を 15、20、25 及び 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。腎臓における嚢胞性腺腫の発生頻度は示されていなかった。肝細胞癌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）投与群に認められた。(参照 187(1984)#497)

腫瘍発生頻度の結果を表 4 に示す。

表 4 オクラトキシン A を摂取した ddy 雄マウスの腫瘍発生頻度

投与期間(週)	一群匹数	肝細胞癌(%)	腎細胞癌(%)	肺癌(%)
0	15	0	0	4 (26.7)
5	16	0	0	8 (50.0)
10	15	0	0	3 (20.0)
15	15	0	3 (20.0)	11 (73.3)
20	14	2 (14.3)	1 (7.1)	6 (42.9)
25	15	5 (33.3)	2 (13.3)	4 (26.7)
30	17	6 (35.3)	4 (23.5)	8 (47.1)

これらの試験において、OTA 投与により、乳頭状の嚢胞腺腫(良性)及び結節性

腎細胞癌の 2 つのタイプの腎臓腫瘍が識別された。これらは、異型の細胞を含み浸潤性の増殖が認められるため、JECFA では悪性であると評価された。腎臓又は肝臓腫瘍に起因した転移は認められなかった。（参照　4(1990)#1030, 187(1984)#497）

③ 24 か月間発がん試験（マウス、混餌投与）

B6C3F1 マウス（離乳後、一群雌雄各々45～50 匹））に 0、1 又は 40 mg/kg の OTA を含む飼料（0、0.15 又は 6 mg/kg 体重/日：事務局換算[2)]）を 24 か月間投与する反復投与毒性試験が実施された。試験に使用された粗精製 OTA は約 84%の OTA、7%の OTB 及び 9%のベンゼンを含むものであった。40 mg/kg 飼料の OTA 投与群において、増体率が雌 25%及び雄で 33%減少し、全ての雄に、尿細管上皮の増生（hyperplasia）を伴う腎尿細管の嚢胞性拡張によって特徴づけられる腎障害が認められた。同投与量の雌にも OTA を投与しない対照群と比較すると腎炎の発症率が高かったが、雄の方が雌より症状が重かった。OTA 無添加飼料を摂取させた対照群又は 1 mg/kg 飼料の OTA 投与群では、雄雌ともに腎臓にがんは認められなかった。40 mg/kg 飼料の OTA 投与群の雄マウスで、21 か月目以降に腎臓に良性の腺腫と主に尿細管上皮細胞に悪性のがんが認められ、それらの発生頻度は、それぞれ 49 匹中 26 匹（53%）及び 14 匹（29%）であった。良性の腫瘍が発生した 26 匹中 9 匹に悪性のがんが認められた。転移は認められなかった。同投与量の雌マウスの腎臓に腫瘍は認められなかった（参照 153(2001)#1031, 188(1985)#63）。肝細胞癌の発生頻度は、対照群と比較して雌マウスに統計的に有意な増加がみられた。試験に使用した OTA には、既知の発がん物質であるベンゼンを不純物として 9%含んでいることを考慮すると、著者らは、その相乗作用の可能性は否定できないと考えた。

当該研究結果における腫瘍発生頻度を表 5 に示した。（参照　188(1985)#63）

表 5 オクラトキシン A を摂取した B6C3F1 マウスの腫瘍発生頻度

投与群 (mg/kg 飼料)	一群匹数	腎腺腫	腎細胞癌	肝細胞腺腫	肝細胞癌
雄					
0	50	0	0	1	0
1	47	0	0	5	3
40	50	26	14	6	4
雌					
0	47	0	0	0	0
1	45	0	0	1	1
40	49	0	0	2	5

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

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

この試験において試験開始 18 か月後の生存率は、対照群、1 mg/kg 飼料及び 40 mg/kg 飼料の OTA 投与群においてそれぞれ 65%、75%及び 98%であり、腎細胞癌による生存率の低下は認められなかった。対照群及び 1 mg/kg 飼料の OTA 投与群では 4 か月目より致命的な閉塞性の泌尿器疾患の発生がみられた(参照 188(1985)#63)。40 mg/kg 飼料の OTA 投与群で生存率が高くなった原因は、OTA によるグラム陽性細菌の生育阻害効果及び OTA が誘発した近位尿細管損傷の結果としての多尿症によると推定されている(参照　193(1986)#62)。本結果については、同居マウスからの攻撃による傷害が、慢性の尿路疾患に関与した可能性も指摘されている(参照　194(1987)#198)。

④ 13 週間発がん試験（ラット、強制経口投与）

F344/N ラット(雌雄、一群各 10 匹)に、0、0.0625、0.125、0.25、0.5 又は 1 mg/kg 体重の OTA（純度 98%）を 13 週間、1 週間に 5 回の頻度で強制投与する予備試験が米国国家毒性プログラム（NTP）において実施された。13 週試験の結果、腎臓毒性が明らかに認められた。また、腎臓、心臓及び脳の相対重量の増加、胸腺の萎縮、胃上皮の壊死、副腎における出血、骨髄細胞の減少等が認められた。OTA を投与した全てのラットの腎臓に巨大核細胞がみられた。高投与量群では、尿細管上皮細胞の壊死及び変性がみられ、その他の用量では、皮質内帯及び髄質外帯の直尿細管部分の尿細管上皮細胞の萎縮が認められた。発がんは認められなかった。(参照　189(1989)#318)

⑤ 9 か月間発がん試験（ラット、強制経口投与）

F344/N ラット(雌雄、一群各 15 匹)に、0、21、70 又は 210 μg/kg 体重の OTA（純度 98%）を 9 か月、1 週間に 5 回の頻度で強制投与する毒性及び発がん試験が NTP において実施された。

9 か月試験の結果、70 及び 210 μg/kg 体重の OTA 投与群の雌雄全てに巨大核又は倍数体の核と突起状の核小体を持つ大きな尿細管上皮細胞（有核細胞肥大）が認められた。有核細胞肥大は尿細管上皮に広く分布し、特に皮髄境界上部の近位直尿細管に多くみられ、投与量の増加に伴って増加した。高投与群の雄 1 匹に尿細管細胞腺腫が 1 個認められた。雌雄ラットに尿細管細胞の過形成がみられ、過形成病変部位には、好塩基性尿細管細胞が観察された。(参照　189(1989)#318)

⑥ 15 か月間発がん試験（ラット、強制経口投与）

F344/N ラット(雌雄、一群各 15 匹)に、0、21、70 又は 210 μg/kg 体重の OTA（純度 98%）を 15 か月、1 週間に 5 回の頻度で強制投与する毒性及び発がん試験が NTP において実施された。

15 か月試験の結果、70 及び 210 μg/kg 体重の OTA 投与群の雌雄全てに巨大核細胞が認められた。尿検査では、投与 3 日後から尿濃縮能の低下が雌雄ともにみ

られた。尿量が増加し、210 μg/kg 体重投与群では、比重の低下がみられた。近位尿細管細胞の刷子縁にある有機アニオン輸送システムの機能障害により尿濃縮能の低下が認められることが示されている。210 μg/kg 体重投与群の雄 2 匹及び 70 μg/kg 体重投与群の雄 1 匹に腎細胞癌並びにそれぞれの投与群の雄に 1 匹ずつ腎細胞腺腫が認められた。(参照　189(1989)#318)

⑦ 2 年間発がん試験（ラット、強制経口投与）

F344/N ラット（雌雄、一群各 50 匹）に、0、21、70 又は 210 μg/kg 体重の OTA（純度 98%）を一週間に 5 回の頻度で 2 年間強制投与する毒性及び発がん試験が NTP において実施された。2 年間の投与試験の結果、以下に記したように、OTA は F344/N 雄及び雌ラットにおいて明らかな発がん性を示した。(参照 189(1989)#318)

ラットは毎日 2 回観察され、最初の 13 週間は毎週、その後は毎月体重と摂餌量が記録された。飼料及び水は自由摂取とされた。各群雌雄各 15 匹のラットが、9 及び 15 か月後にと殺された。210 μg/kg 体重の OTA 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。一般所見上の変化はみられなかった。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認められなかった。OTA 投与により尿量の増加と比重の低下が認められ、尿を濃縮する能力にわずかな変化がみられたが、腎臓機能の変化は伴わなかった。雄における腎細胞腺腫及び腎細胞癌の発生頻度は、0、21、70 又は 210 μg/kg 体重の OTA 投与群で 1/50（2%）、1/51（2%）、6/51（12%）及び 10/50(20%) 並びに 0/50（0%）、0/51（0%）、16/51（31%）及び 30/50（60%）であった。70 及び 210 μg/kg 体重の OTA 投与群で、腎細胞腺腫と腎細胞癌を合わせた発生頻度は、それぞれ 36/50（72%）及び 20/51（39%）であった。210 μg/kg 体重の OTA 投与群では、腎細胞腺腫及び腎細胞癌が、複数個又は両側の腎臓に認められた。最終と殺の前に死亡又は瀕死の状態の雄の数は、投与量に依存して増加し、210 μg/kg 体重投与群では有意に増加した（0、21、70 又は 210 μg/kg 体重の OTA 投与群で、それぞれ 7、19、23 又は 26 匹）。70 及び 210 μg/kg 体重の OTA 投与群において、生存数の減少が腎臓癌の存在に起因していると考えられ、死亡したラットのうち腎細胞癌が認められた割合はそれぞれの投与群で 15/23（65%）及び 18/26（69%）であった。転移性のがんを有していたラットは、と殺前に死亡する例が多かった。転移性のがんを有していた割合は、と殺前に死亡したラットでは 70 及び 210 μg/kg 体重投与でそれぞれ 3/8（38%）及び 11/15（73%）であったが、最終日にと殺されたラットでは、それぞれ 0/7（0%）及び 3/15（20%）であった。一方で、OTA を 21 μg/kg 体重投与した群の雄ラットでは、生存率の減少が OTA を 70 又は 210 μg/kg 体重投与した群と同様であったにもかかわらず、腎臓にがんは認められなかった。雌では、腎細胞腺腫と腎細胞癌の合計頻度は、0、21、70 又は 210 μg/体重の OTA 投与群で、それぞれ 0/51（0%）、

0/51（0%）、2/50（4%）又は 8/50（16%）であった。ラットにおいて OTA により誘発された腎細胞癌は、主に肺及びリンパ節に転移した。OTA を 210 μg/kg 体重投与した雌ラットでは、多発性の乳腺線維腺腫が認められた。乳腺線維腺腫の発生頻度は、対照及び低用量投与群の 4~5/50（8~10%）と比較し、14/50（28%）であった。非腫瘍性の毒性は主として腎臓に関係するものであった。13 週間の予備試験ラット並びに 9、15 及び 24 か月の毒性試験ラットにおいて、70 及び 210 μg/kg 体重の OTA 投与群の雌雄に、巨大核又は倍数体の核と突起状の核小体を持つ大きな尿細管上皮細胞（有核細胞肥大）が認められた。(参照　189(1989)#318)

第 44 回 JECFA において、この NTP 試験結果について検討された。雄ラットにおける腎細胞癌発生頻度が、70 及び 210 μg/kg 体重の OTA 投与群でそれぞれ 16/51（31%）及び 30/50（60%）であり、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が着目された。雌ラットの腎細胞癌発生頻度は低く、21、70 又は 210 μg /kg 体重の OTA 投与群でそれぞれ 0/50、1/50、3/50 であった。腎臓腺腫は、全ての投与群の雄で認められ、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 70 及び 210 μg/体重投与群でのみ認められた。乳腺線維腺腫は、全ての用量の OTA 投与ラットの 45～46%で認められ、OTA 非投与の対照群より有意に高い発生頻度であった(参照　153(2001)#1031)。

NTP の試験における腎臓標本が、その後レビューされ JECFA において検討された。障害部位は、髄質外層の外帯にある近位直尿細管 S3 分節であることが確認された。2 年間慢性・発がん試験における組織学的所見は、巨大核細胞及び肥大した有核細胞の増加による S3 尿細管の萎縮と組織破壊が認められた。この変化は、雌雄ともに明らかな用量反応関係を示した。16 日間及び 13 週間試験において髄質外層の外帯を含む尿細管における局所的な細胞死、細胞分裂の活性化及び尿細管過形成を伴なった好塩基性細胞の増加が認められた。これらの損傷部位と 2 年間試験の発がん部位に相関が認められ、発がんのメカニズムに関与する可能性も考えられたが、組織学的な所見のみでは不十分とされた。髄質外層の外帯に関わるこの他の非腫瘍性の障害は、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、嚢胞性尿細管は雄より雌ラットに顕著に認められた。低用量（マイクログラムオーダー）の OTA が、腎細胞癌を高頻度で誘発し（高用量群雄の 74%）、腺腫より多く認められた。腎細胞癌は比較的迅速に発症し、悪性で急速に進行した。通常とは異なって、未分化の表現型を示す傾向が認められ、比較的高頻度で転移し、明らかに死亡の原因と考えられるケースもあった。これら OTA で誘発されるがんの各特徴は、非遺伝毒性物質である d-リモネンやクロロホルムなどに誘発される腎臓癌にみられる特徴とは異なっている。未分化で活発な性質を持つ傾向は、フモニシン B_1 で腎尿細管に誘発されるがんと類似性があった。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。OTA が DNA に作用している可能性も考えられたが、JECFA では OTA の腫瘍の誘発メカニズムが、DNA との反応によるかどうかは不明であ

るとされた。(参照　153(2001)#1031)

NTP の試験結果をまとめ、表 6～表 8 に示した。当該試験における雄ラットの腎腫瘍を指標とした NOAEL は 21 μg/kg 体重、LOAEL は 70 μg/kg 体重であった。

表 6　雄のマウスとラットにおけるオクラトキシン A による巨大核及び発がん性の LOAEL 及び NOAEL

動物種	影響	試験期間	LOAEL (μg/kg 体重)	NOAEL (μg/kg 体重)
マウス(雄)[a]	腎臓腫瘍	2 年間	4,400	130
ラット(雄)[b]	近位尿細管細胞の巨大核	90 日間	62.5	設定せず
		9 及び 15 か月間	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 7　オクラトキシン A に曝露した雄ラットにおける巨大核の発生頻度

OTA 投与量 (μg/kg 体重)[a]	0	21	70	210
巨大核(%)	0/50	1/51(2)	51/51(100)	50/50(100)

a：5 日/週で 2 年間強制経口投与 NTP(1989)より　(参照　189(1989)#318)

表 8　オクラトキシン A に曝露した雄ラットにおける腎臓腫瘍の発生頻度

OTA 投与量(μg/kg 体重/日)[a]	0	21	70	210
腺腫(%)	1/50(2)	1/51(2)	6/51(12)	10/50(20)
生命表検定	P<0.001	P=0.669	P=0.023	P<0.001
ロジスティック回帰テスト	P<0.001	P=0.669	P=0.053	P=0.004
がん(%)	0/50	0/51	16/51(31)	30/50(60)
生命表検定	P<0.001	-	P<0.001	P<0.001
ロジスティック回帰テスト	P<0.001	-	P<0.001	P<0.001
腺腫及び/又はがん(%)	1/50(2)	1/51(2)	20/51(39)	36/50(72)
生命表検定	P<0.001	P=0.669	P<0.001	P<0.001
ロジスティック回帰テスト	P<0.001	P=0.669	P<0.001	P<0.001

a:5 日/週で 2 年間強制経口投与 NTP(1989)より　(参照　189(1989)#318)

リスク評価のための追加情報を得るために JECFA では、NTP のラット OTA 発がん性試験データ(参照　189(1989)#318)を用いてベンチマークドーズ（BMD）法[3)]により、定量的な評価が実施された。腎臓を標的とした発がんに対する性及

3)　BMD 手法は、対照群に対し 5%又は 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)を引き起こすことが感知できる範囲及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。用量－反応評価において、定量的な低濃度の分析が可能なことより、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)。BMD の下限値(BMDL)は、BMD の 95%信頼区間片側に相当

び種感受性として、雄ラット腎臓における腫瘍とがんの組合せ発生頻度 （表 6）が用量－反応モデリングの最も適当なデータとされた。

シミュレーションには米国環境保護局（EPA）の BMD ソフトウェア ver.1.4.1(参照　195(2007)#956)が用いられた。対照群のバックグラウンド発生頻度と比較した腫瘍及びがんの発生頻度の 10%増加に対しての BMD_{10} とその 95%信頼下限値である $BMDL_{10}$ 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、15～ 25 μg/kg 体重/日の範囲で、最も信頼できる $BMDL_{10}$ 値は 25 μg/kg 体重/日であった。従って、PTWI 設定のために参照する出発点（Point of departure: POD）として、$BMDL_{10}$ 値は、現行の根拠となっているブタにおける腎臓毒性を指標とした LOAEL 8 μg/kg 体重/日と比較し、低い値とはならなかった(参照　196(2008)#1032)。

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（JECFA）

モデル	対数(尤度)	p 値	AIC	χ2 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(参照　196(2008)#1032)

かび毒・自然毒等専門調査会では、実験動物における発がん影響についてこの後に公表された毒性試験結果も含めてレビューした結果、NTP におけるラットを用いた試験は、発がん試験として用量相関が示され、最も低い投与量で発がん影響が認められていることが確認された。ベンチマークドース法の適用にあたっては、NTP のラットへの 2 年間投与試験は週 5 日投与であることから、一日あたりの平均投与量として 5／7 倍の投与量補正を行うこととした。改訂された EPA の BMD ソフトウェア ver.2.3.1 において全てのモデル（Restriction に関する設定がある場合は on 及び off の両条件）を用いて解析した結果、LogProbit（Restriction：on）及び LogProbit（Restriction：off）の両モデルが適合した。両適合モデルのうち最も低い $BMDL_{10}$ を算出したのは、LogProbit（Restriction：off）モデルと

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。

なり、BMD_{10} は 23.7 μg/kg 体重/日、$BMDL_{10}$ は 16.1 μg/kg 体重/日であった。（表１０）

表 10 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	Power parameter	Slope parameter	AIC	p 値	許容	BMD_{10} μg/kg 体重/日	$BMDL_{10}$ μg/kg 体重/日
Gamma	restricted		158.866	0.0253		22.1248	13.0134
	unrestricted		158.866	0.0253		22.1248	13.0134
Logistic		not restricted	168.437	0.0003		37.4076	30.6388
LogLogistic	restricted	restricted	157.279	0.05972		2.7799	14.8076
	unrestricted	restricted	157.279	1.1597		22.7799	14.8076
LogProbit	restricted	restricted	156.201	0.1004	OK	23.7466	18.1891
	unrestricted	not restricted	156.201	0.1004	OK	23.7466	16.092
Multistage	restricted(2)		160.789	0.0135		17.4057	11.0617
	restricted(3)		160.789	0.0135		17.4057	11.0617
	Unrestricted(2)		160.789	0.0135		17.4057	10.5968
	Unrestricted(3)		155.253			27.1372	20.7351
Probit		not restricted	166.647	0.0005		35.1238	29.1336
Weibull	restricted		159.52	0.0203		20.4683	12.051
	not restricted		159.52	0.0203		20.4684	12.0357
Quantal-linear			159.753	0.0464		13.2651	10.5944

⑧ 90 日間発がん試験（ラット、強制経口投与）

低用量 OTA 投与がラット腎臓における発がんに与える影響を検証する目的で、F344/N ラット（雄、一群 5 匹）に OTA が 0、21、70 又は 210 μg/kg 体重/日の濃度（NTP による 2 年間試験で用いられた投与量）で、14、28 又は 90 日間、5 日/週で強制経口投与された。血液検査及び尿検査の結果は、高用量で血中クレアチニンの上昇及び尿中のリソソーム N-acetyl-β-D-glucosaminidase（NAG）活性がわずかであるが有意に上昇したことを除いては腎毒性を示す指標はみられなかった。組織検査において、70 μg/kg 体重以上の投与群で、OTA 誘発腫瘍の発生部位である腎髄質外層外帯の近位直尿細管に巨大核細胞及び細胞死などの変化が認められた。また、70 μg/kg 体重以上の投与群において用量及び時間依存的に異常な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認められた。21 μg/kg 体重/日投与群の腎臓と肝臓には影響がみられなかった。この試験の NOAEL は 21 μg/kg 体重/日であった。OTA で誘発される細胞増殖の促進と腫瘍形成との間に明らかな相関がみられたことから、本研究で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と考えられたとされている。(参照　190(2007)#331)

⑨ 2 年間発がん試験（ラット、混餌投与）

Dark Agouti ラット（雄、一群 5 匹）に 5 mg/kg 飼料（0.25 mg/kg 体重/日に相当）の用量で OTA を 3、6 又は 9 か月投与し、2 年間観察すると共に 0.4 mg/kg 飼料（0.02 mg/kg 体重/日に相当）の用量で OTA を 2 年間投与する慢性毒性試験

が実施された。試験には人工培養物（OTB を 5－10%含む。ペニシリン酸とシトリニンは含まず。）が用いられた。5 mg/kg 飼料の OTA 投与群における発がん率は 20%であった。6 か月投与群では 1 匹の両側の腎臓にがんが、9 ヶ月投与群では 20 匹中 4 匹の片側の腎臓にがんが認められた。OTA 投与終了後腫瘍発生までの潜伏期間は、35～97 週であった。0.4 mg/kg 飼料の OTA を 2 年間混餌投与した群に発がんは認められず、Dark Agouti ラットにおいては無毒性量と考えられた。この用量は、NTP 試験の結果無毒性用量であった投与群の約 2 倍に設定され、平均用量は 50 μg/kg/日から始まり、成体後期では 30～20 μg/k g/日であった。(参照　191(2009)#367)

⑩ 2 年間発がん試験（ラット、混餌投与）

F344 ラット（雄、一群 64 匹）にラットの体重が 333 g になるまでは 300 μg/kg 体重/日、その後は 100 μg/ラット/日の用量で 2 年間 OTA（OTB を OTA の 5－10%含む。ペニシリン酸とシトリニンは含まず。）が混餌投与された。最後の 18 週間は、血中 OTA 濃度は 8 μg/ml と一定の値となった。腎細胞癌は投与後 72 週目から認められ、ほとんどが片方の腎臓に発生した。腎細胞癌は明らかに腎実質に発生していたが、腎盂かどうか不明なケースが 2 匹にみられた。腎腫瘍は 1 匹に認められ、このラット白血病も発症していた。2 年間における腎腫瘍の発生率は 25%（64 匹中 16 匹）及び腎細胞癌の発生率は 20%であった。OTA を混餌投与しない対照群（30 匹）の腎臓にがんはみらなかった。当該試験では、ラットの体重が 333 g になるまで NTP における発癌試験の高投与量の 2 倍となる用量の OTA が混餌投与されたが、腎細胞癌の発生率は NTP 発癌試験の高投与量群より有意に少なかった。(参照　191(2009)#367, 192(2010)#1017, 197(2005)#314)

⑪ 2 年間発がん試験（ラット、混餌投与）

F344 ラット（一群 34 匹）に 2 年間 OTA（OTB を 5－10%含む。ペニシリン酸とシトリニンは含まず。）が混餌投与された。ラットの体重が 175 g になるまでの OTA 用量は 0.05 mg/kg 体重/日であった。腎臓にがんがみられたのは 34 匹中 4 匹（12%）であり、NTP における同じ用量の OTA 強制投与による発がん試験結果（30%）より少なかった。(参照　192(2010)#1017)

⑫ 2 年間発がん試験（ブタ、混餌投与）

ブタ（雌、一群 3 匹）に 1 mg/kg 飼料/日の OTA（25～50mg/kg 体重/日に相当）が 2 年間混餌投与された。発がんは認められなかった。投与開始 3 か月後には、いくつかのネフロンにおいて近位尿細管上皮細胞に局所的な萎縮及び間質の線維化が認められた。この腎症は進行性で、2 年後には同様の所見が更に広範囲にみられ、近位尿細管に構造変化及び壊死が生じ、萎縮した尿細管の上皮細胞間に単球の浸潤が認められた。腎不全は認められなかった。近位尿細管では NADPH テ

トラゾリウム還元酵素、乳酸脱水素酵素、グルコース-6-リン酸脱水素酵素及びαグリセロールフォスファターゼの酵素活性が局所的に低下し、これらの酵素活性の低下の範囲は、局所的な尿細管萎縮の範囲と一致していた。（参照 100(1983)#496, 180(1979)#95）

（4）生殖発生毒性

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、ラット及びマウスに対する胎児毒性及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 11 にまとめた。

表 11 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(10)	発生毒性、妊娠 8、9 日妊娠-2 日、妊娠 2～14 日		0、1、2、4 (コーン油)	強制経口	・全ての投与群で胎児に影響。 ・妊娠 8 又は 9 日目投与群で胎児の顔面上部構造の無形成と形成異常。	4<		(参照 198(1981)#57)
マウス、CD-1、妊娠(10~13)	発生毒性、妊娠 8 日目に投与し、18 日目に検査		0、2、3 [タンパク質(カゼイン)量を調整]	飼料	・胎児頭蓋顔面の奇形。	2		(参照 199(1985)#205)
マウス、ICR、妊娠	発生毒性、発生毒性、妊娠 10 日目に投与		0、3	腹腔内	・小脳症。	3		(参照 200(1992)#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 201(2007)#451)
ラット、Wistar、妊娠(12~20)	発生毒性、妊娠 8 日目から投与		8 及び 9 日目に 2.5、8~11 日目に 1.2、8~13 日目に 0.83 又は 8~15 日目に 0.63	腹腔内	・数回の投与及び妊娠初期に分けて投与された。雌親に最も影響。 ・胎児の吸収胚の増加、平均胎子数、平均胎児体重、胎盤の平均重量減少。	4		(参照 202(1974)#498)
ラット、Wistar、妊娠	発生毒性、妊娠 8～15 日		8 及び 9 日目に 2.5、8~11 日目に 1.2、8~13 日目に 0.83 又	強制経口	・催奇形性、胎児数、胎児重量減少。	N/A		(参照 203(1975)#499)

			は 8~15 日目に 0.63					
ラット、Sprague-Dawley、妊娠(10)	発生毒性、妊娠 6～15 日		0.25、0.50、0.75、1、2、4 又は 8	強制経口	・急性毒性では腎不全.。 ・全ての投与群で胚の吸収又は体重減少。	0.25		(参照 204(1976)#3)
ラット、Wistar ラ、雄（5）	生殖毒性、2，4，6 又は 8 週間、2，4，6 又は 8 週間、	2	289 μg/kg 体重、	胃内投与	・精巣のα-アミラーゼ、ALP 及びγGTP 活性の増加。 ・精子形成不全	0.289		(参照 205(1993)#118)
ラット、Sprague-Dawley、妊娠(6~9)	発生毒性、妊娠6～15日		0、1	強制経口	・胎児の骨格、肺、腎臓奇形。	1		(参照 206(1999)#50)
ラット、Wistar、妊娠(10)	発生毒性、妊娠6～15日		0、0.125、0.25、0.50、0.75	胃内投与	・0.5 mg/kg 投与以上で有意な催奇形性、胚吸収の増加。 ・0.25 mg/kg 投与以上で有意な胎児数減少。	0.25		(参照 207(2004)#361), (参照 208(2004)#362)
ラット、Wistar、妊娠(10)	発生毒性、妊娠6～15日		0、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、腎臓形成不全。	2.75		(参照 209(2006)#325)
ウサギ New Zeal White、妊娠(5)	発生毒性、妊娠6～18日		0、0.025、0.05、0.10	強制経口	・胎児体重と生存胎児数減少、催奇形性。	0.10		(参照 210(2005)#500)
Holstein、妊娠 3-6 か月目（1）			0.2、0.75、1.66	胃内投与	・流産又は胎児死亡は認められなかった。		1.66	(参照 156(1978)#37)

① マウス

妊娠 8 又は 9 日目（膣栓形成を 1 日目とする）の CBA マウス（一群 10 匹）にコーン油に溶解した OTA が 0、1、2 又は 4 mg/kg 体重で投与される発生毒性試験が実施された。妊娠 19 日目にと殺し、母体及び胎児の生死、生存胎児の体重、肉眼的観察及び骨格が検査された。4 mg/kg 体重の OTA を妊娠 8 又は 9 日目に投与した群における胎児の死亡率はそれぞれ 17.3 又は 22.2%であった。生存胎児の体重は、用量依存的に減少し、対照群として溶媒を妊娠 8 又は 9 日目に投与した群ではそれぞれ 1.04±0.02 g 又は 1.09±0.02 g であったが、4 mg/kg 体重の OTA を妊娠 8 又は 9 日目に投与した群ではそれぞれ 0.93±0.02 g 又は 0.62±0.02 g であった。4 mg/kg 体重の OTA 投与群に認められた主な異常は、妊娠 8 又は 9 日目投与群で脳ヘルニアがそれぞれ 10.4%（7/67；67 匹中 7 匹）又は 89.3%（50/56）、小眼球症が 6%（4/67） 又は 26.8%（15/56）、眼瞼開裂が 6%（4/67）又は 16.1%(9/56)並びに奇形のあご及び舌突出が 1.5%（1/67） 又は 41.1%（23/56）

であった。半数の胎児について更に骨格を調べた結果、椎骨及び胸骨における癒合が認められた。これらの胎児の異常は、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。さらに、交尾 2 日前、妊娠 2、4、6、7、10、11、12、13、14 又は 16 日目に 4 mg/kg 体重の OTA を強制経口投与し、妊娠 19 日目に母体及び胎児が観察された結果、胎児への影響は全ての投与群で認められた。妊娠 7 日目投与群で胚致死数の有意な増加が、妊娠 10、11、13 及び 14 日目投与群で有意な胎児体重の減少が認められた。妊娠 9 日目投与群では、形成阻害への影響が明らかに認められた。これらの結果から、本研究では母体への毒性はなかったとしている。(参照　198(1981)#57)

CD-1 マウス（雌、一群 10～13 匹）に精製タンパク質食としてカゼインを 26%、16%、8%又は 4%を含有する飼料を交配中及び妊娠中に摂取させて、OTA の催奇形性作用におけるタンパク質欠乏の影響が調べられた。妊娠（膣栓形成を 1 日目とする）8 日目に、0、2、3 mg/kg 体重の OTA を単回強制経口投与し、母動物は妊娠 18 日目にと殺された。OTA 投与は、母動物の摂餌量に影響しなかった。OTA 非投与群の母動物は、いずれのタンパク質食でも死亡例はなかったが、3 mg/kg 体重の OTA 投与群において、26%、16%、8%及び 4%のタンパク質食を含有する飼料を摂取させた群の OTA 投与後 48 時間以内の母動物の死亡数は、それぞれ 5、4、1 及び 14 匹であった。胎児の生存率は、8%及び 4%のタンパク質食摂取群において OTA 投与により有意に減少した。OTA を投与しない 26%タンパク質食摂取群（対照群）及び 16%タンパク質食摂取群に胎児の外表奇形はみられなかった。OTA の用量依存的に外表奇形の増加が認められ、その発生頻度はタンパク含有量が少ないほど増加した OTA 投与により主に唇顎口蓋裂及び骨格異常がみられ、4%のタンパク質食摂取群では四肢及び尾に外見の奇形が認められた。(参照　199(1985)#205)

妊娠 10 日目の ICR マウスに 3 mg/kg 体重の OTA を腹腔内投与した結果生まれた雄マウス（一群 6 匹）の脳重量は OTA を投与しない母動物から生まれた雄マウスより有意に少なく、大脳皮質の厚さは有意に薄かった。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、体性感覚皮質において、OTA に暴露された群では、OTA の暴露のない対照群よりニューロンあたりシナプス数が少なく、神経細胞樹状突起の発育不良を示していた。(参照　200(1992)#106)

多指症/無嗅脳症（*Pdn/Pdn*）マウスには神経管欠損（NTD）が 13.2 %の割合で認められた。*Pdn*/+の雌雄を交雑した後、妊娠 7.5 日に 2 mg/kg 体重の OTA を腹腔内投与した結果、神経管欠損の発生頻度は 51.6 %に増加した。(参照　201(2007)#451)

② ラット

Sprague-Dawley 妊娠ラット（一群 10 匹 ） に 0.25、0.50、0.75、1、2、4 又は 8 mg/kg の用量で、妊娠 6～15 日目まで毎日 OTA が強制経口投与された。OTA による急性毒性では腎不全が特徴的であり、4 又は 8 mg/kg の OTA 投与群では、それぞれ母ラット 1 匹又は 10 匹が死亡し、胚は吸収されていた。1 又は 2 mg/kg の OTA 投与では、母親に毒性兆候は見られなかったが、胚は吸収された。0.25、0.75 又は 0.75 mg/kg の OTA 投与では、妊娠 20 日目に 0.75 mg/kg 投与群の母親で胎児の吸収率が増加した。0.25、0.50 又は 0.75 mg/kg 投与群の母親から得た妊娠 20 日目の胎児は全てコントロールより体重が軽かった。0.75 又は 1.0 mg/kg 投与群の母親から得た胎児は発育不良で、鼻の変形は、それぞれ 96 匹中 5 匹又は 28 匹中 16 匹に認められた。1.0 mg/kg 投与では全てが開眼していた。その他の主な変化としては、0.25 mg/kg 以上の OTA 投与量で用量依存的な肋骨の湾曲及び胸骨分節の形成不全がみられた。(参照　204(1976)#3)

Wistar ラット（雄、一群 5 匹）に 289 mg/kg 体重の用量で 2, 4, 6 又は 8 週間 OTA が 48 時間毎に胃内投与された。精巣中のα-アミラーゼ、ALP 及びγGTP 活性が増加し、精子形成不全が認められた(参照　205(1993)#118)。

妊娠 6～15 日目の Wistar ラット（一群 12～20 匹）の 5 群に、0.16 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液として、総量 5 mg/kg 体重の OTA が強制投与された。各群の詳細は、妊娠（膣栓形成を 1 日目とする）8 及び 9 日目に 2.5 mg/kg 体重/日の OTA 投与群、妊娠 8～11 日目に 1.2 mg/kg/日体重の OTA 投与群、妊娠 8～13 日目に 0.83 mg/kg 体重/日の OTA 投与群、妊娠 8～15 日目に 0.63 mg/kg 体重/日の OTA 投与群並びに OTA 非投与の対照群であった。同様の方法で、ラット（各群 20 匹）に妊娠 8 及び 9 日目に 2.5 mg/kg 体重の OTA を単回投与並びに妊娠 8～10 日目に 1.67 mg/kg 体重の OTA を単回投与する発生毒性試験が実施された。ラットは妊娠 20 日目にと殺された。各群の雌 1 匹あたりの着床数に有意差はなかった。OTA 投与総量が同じであっても、数回の投与及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 匹あたりの胚吸収の数は、用量に依存する増加がみられ、雌 1 匹あたりの平均胎児数、平均胎児体重及び胎盤の平均重量の減少に用量依存性が認められた。高用量投与に関係する胎児の出血の発生頻度（1.2 mg/kg 体重/日投与で 2 回、2.5 mg/kg 体重/日投与で 4 回の投与群で認められた）並びに体腔に浮腫のある体腔染色体及び浮腫のない体腔染色体がみられ、著者らは、奇形の影響と考察している。(参照　153(2001)#1031, 202(1974)#498)

同じグループで、同様に OTA を 1.25 又は 5 mg/kg 体重/日の用量で計 5mg/kg 体重/日投与し、生後 82 日後まで出生児ラットを観察する発生毒性試験が実施された。出生ラットの平均数、4 日後に生存していたラットの平均数及び生存率に、単回投与に相関した減少が認められたが、離乳時生存率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 日目の雄と雌の出生児の平均体重が、それぞれ 12 又は 8%減少した。同じ群で、出生 15 日目に雄の 26%に水

頭症が観察され、そのうち 40%は生後 20 日までに死亡した。(参照 203(1975)#499)

妊娠 6～15 日目の Sprague-Dawley ラット（一群 6～9 匹、膣栓形成を 1 日目）に OTA を 0 又は 1 mg/kg 体重/日で経口投与し、妊娠 20 日目にと殺して母動物と胎児が観察された。胎児体重の減少と吸収胚数の増加が認められたが、母動物に明らかな悪影響は見られなかった。OTA の暴露を受けた胎児には、頭蓋骨の骨化不全、胸骨欠損又は尾椎欠損が 30 匹中 6 匹（20%）、4 匹（13.3%）又は 2 匹（6.7%）認められた。腎臓又は肺の奇形が 15 匹中 6 匹（40%）又は 3 匹（20%）認められた。抗酸化作用のある L-メチオニンを 43.0mg/kg 体重の用量で OTA と同時に投与すると、OTA を投与していない対照群とほぼ同様の結果となった。(参照　206(1999)#50)

妊娠 6～15 日目の Wistar ラット（一群 10 匹）に OTA を、0、0.125、0.25、0.50 又は 0.75 mg/kg 体重/日で OTA を胃内投与する発生毒性試験が実施された。0.25 mg/kg 体重/日以上の OTA 投与群で、用量に依存して生存胎児数が減少し、0.75 mg/kg 体重/日の OTA 投与群では有意に減少した。胎児体重と頭殿長も用量に依存して減少し、胎児の増体率は 0.50 mg/kg 体重/日以上の OTA 投与群で有意に減少した。外表奇形、骨格及び臓器の異常が、全ての OTA 投与群において用量に依存して増加し、OTA 0.5 mg/kg 体重/日の用量以上で統計的に有意な増加であった。外表奇形には、脳ヘルニア、頭蓋骨の閉鎖不全、小顎症、小肢症、尾の湾曲、脊柱側湾症及び後部矮小などが認められた。骨格異常には、多数の骨の不完全骨化並びに融合又は分岐肋骨が認められた。臓器の異常には、水頭症、小眼症、腎盂拡張、及び停留精巣等が認められた。胎児の肝臓、腎臓、脳及び眼の組織学的検査において、0.25 mg/kg 体重/日以上の OTA を投与された母動物の胎児に、水腫、腎臓の線維化及び尿細管上皮細胞の変性、肝細胞変性、胆管増殖、小脳の不完全形成並びに水晶体及び網膜の欠陥などの発生頻度の増加が認められた。(参照　207(2004)#361, 208(2004)#362)

妊娠 6～15 日の Wistar ラット(一群 10 匹)に 0、2.0、2.5、2.75、3.0、3.5 又は 4.0 mg/kg 体重/日の OTA が単回経口投与された。妊娠 20 日目にと殺して母動物と胎児が観察された。OTA は胎児に骨格及び臓器の異常を誘導し、催奇形性を指標とした OTA の最小投与量は、2.75 mg/kg 体重/日であった。催奇形性に対し最も感受性の高い時期は、妊娠 6 日目と 7 日目であった。(参照　209(2006)#325)

② ウサギ

妊娠 6～18 日目の New Zealand White ウサギ（一群 5 匹）に 0.025、0.05 又は 0.10 mg/kg 体重/日の OTA を経口投与する発生毒性試験が実施された。0.10 mg/kg 体重/日投与群で、胎児体重及び生存胎児数に有意な減少があった。胎児には、水頭症、小眼症、球節の突き出し、尾の未発達又は無発育、波状肋骨、腎臓の無形成並びに頭蓋骨及び背骨の骨化不良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、胎児の肝臓及び腎臓に用量依存的な障害の増加が認められた。（参照　210(2005)#500）

③　ウシ

妊娠 3-6 か月目のホルスタインの（1 頭）に 0.2、0.75 又は 1.66 mg/kg 体重/日の OTA が胃内投与された。1.66 mg/kg 体重/日の OTA を 4 日間投与した牛の乳に、投与開始 1 日目から 6 日目まで OTα が認められた。OTA は投与開始から 3, 4、5 日目にわずかに検出された。それ以下の投与量では、乳と尿にわずかに OTα が検出されたが、OTA は検出されなかった。流産又は胎児死亡はみられなかった。（参照　156(1978)#37）

（５）遺伝毒性

遺伝毒性試験の結果を表 12 及び表 13 にまとめた。

表１２　オクラトキシン A の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

表１２-１　細菌を用いた突然変異試験（*in vitro*）

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化			年	参照文献
			活性化に用いた物質	無	有		
復帰突然変異	TA1535	0.1、1、10、100 μg/プレート	ラット肝臓 S9 mix	－	－	1978	(参照 211(1978)#41)
	TA100			－	－		
	TA1538			－	－		
	TA1537			－	－		
	TA98			－	－		
復帰突然変異	TA1535	0.5、5、50、500 μg/プレート	ラット肝臓 S9 mix	－	－	1980	(参照 212(1978)#296)
	TA100			－	－		
	TA1537			－	－		
	TA98			－	－		
復帰突然変異	TA1535	50、100、200、400、600 μg/プレート	ラット肝臓 S9 mix	－	－	1985	(参照 213(1985)#244)
	TA100			－	－		
	TA1538			－	－		
	TA1537			－	－		
	TA98			－	－		
復帰突然変異	TA1535,	1、3.3、10、33、100 μg/プレート	ハムスター及びラットの肝臓 S9 mix	－	－	1989	(参照 189(1989)#318)
	TA100			－	－		
	TA98			－	－		
	TA97			－	－		
復帰突然変異	TA102,	37、111.1、333.3、991.2 μg/プレート	ラット肝臓 S9 mix	－	－	1991	(参照 214(1991)#234)
復帰突然変異	TA1535,	0.2 μM/2ml	OTA をラット初代培養肝細胞と培養した調整培地、2 時間	n.d.	+	1991	(参照 215(1991)#502)
	TA100	0.2 μM/2ml		n.d.	+		
	TA1538	0.2 μM/2ml		n.d.	+		
	TA1537	0.2 μM/2ml		n.d.	－		
	TA98	0.2 μM/2ml		n.d.	－		
復帰突然変異	TA1535	0、121、403、1210 μg/プレート（0、0.3、1、3 mM/プレート）	マウス腎臓 S9＋アラキドン酸で陽性。	－	+	1999	(参照 216(1999)#321)
	TA1538		マウス腎臓 S9＋アラキドン酸で用量依存的に陽性。	－	+		
	TA98		マウス肝臓 S9＋アラキドン酸で用量依存的に陽性。	－	+		

復帰突然変異	TA100	10～200 mg/プレート	ラット腎臓ミクロソーム/細胞質＋NADPH＋GSH、ラット肝臓細胞質、ラット肝臓 GSH S-転換酵素粗抽出物、ラット肝臓 S9＋NADPH＋GSH 、ヒト CYP3A4、HRP+過酸化水素	－	－	2001	(参照 125(2001)#364)
	TA2638			－	－		
復帰突然変異	TA100	2.5、5、10、25、50 mM/L	ヒト肝臓がん由来 HepG2 細胞 S9mix	－	－	2002	(参照 217(2002)#267)
	TA98			－	－		
復帰突然変異	TA100	0.01、0.04、0.05、0.1、0.2、0.25、0.5 mM/プレート	ラット肝臓 S9 mix（市販）又はラット初代培養肝細胞と OTA を共培養した上清((参照 68(1991)#502 と同じ条件)	－	－	2003	(参照 218(2003)#278)
	TA102			－	－		
	TA104			－	－		
	TA1538			－	－		
	TA1537			－	－		
	TA98			－	－		
復帰突然変異	*Escherichia coli* WP2	0.1～1000 mg/ml	ラット肝臓 S9 mix	－	－	1985	(参照 213(1985)#244)
	WP2uvrA-	0.1～1000 mg/ml	ラット肝臓 S9 mix	－	－		
復帰突然変異	*S.cerevisiae D3*	0.1~100 mg/plate	ラット肝臓　S9 mix	－	－	1978	(参照 211(1978)#41)

1　n.d.:データ無し

2

3　**表１２-２　ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（*in vitro*）**

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化			コメント	年	参照文献
			活性化に用いた物質	無	有			
復帰突然変異	C3H マウス乳腺細胞	5、10 mg/ml		－	n.d.	・pSV.SPORTlacZ を用いた復帰突然変異試験。	1977	(参照 219(1977)#358)
前進突然変異	マウス L5178Y TK+/-	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、12.5 mg/ml	ラット肝臓 S9 mix	－	－	・25 mg/ml 以上は細胞毒性。	1985	(参照 213(1985)#244)
遺伝子変異	マウス胎児線維芽細胞由来 NIH/3T3(ヒト CYP 発現)	2、10、50、100 mg/ml	ヒト CYP を発現させた細胞	－	＋	・CYP1A1、CYP1A2、CYP2C10、CYP3A4 は OTA による変異を誘導 ・CYP2D6 及び CYP2E1 は変異を誘導しなかった。	1996	(参照 220(1996)#258)
前進突然変異（HPRT 突然変異アッセイ）	チャイニーズハムスターV79 細胞	0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、50、100 mM	ラット肝臓 S9 mix	－	－		2003	(参照 218(2003)#278)
前進突然変異（HPRT 突然変	チャイニーズハムスターV79 細胞	35、80、187、483 mM(3h)	ラット肝臓及び腎臓 S9 mix	(+)	(+)	・弱い染色体異常、用量相関性はない ・代謝は関係なし。	2007	(参照 221(2007)#457)

異アッセイ）								
前進突然変異(マイクロタイター法)	マウスリンフォーマ LY5178/TK+	3、81、188、438 mM(3h)	ラット腎臓 S9 mix	(+)	(+)	・81 mM 以上（－S9）又は 3～188 mM（＋S9）で弱い染色体異常。		

1　n.d.:データ無し

2

3　**表１２−３　哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験（*in vitro*）**

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化			コメント	年	参照文献
			活性化に用いた物質	無	有			
in vitro 小核試験	ヒツジ精嚢小胞細胞由来 OSV 細胞	12、18、24、30 μM/L		＋		・12 μM/L から用量依存的に陽性。 ・キネトコア染色により OTA の作用は主に構造異常。	1997	(参照 222(1997)#257)
in vitro 小核試験	ハムスター胚由来 SHE 細胞	5、10、15、20 μM/L		＋	n.d.	・5～15 μM/L で用量依存性あり。20 は細胞毒性あり。 ・OTA 培養 36 時間で影響が最も強く認められた。 ・キネトコア染色により OTA の作用は構造異常。 ・細胞内カルシウムの変化による誘発効果、アクチンフィラメントに作用。	1999	(参照 223(1999)#263)
in vitro 小核試験	ヒト肝臓がん由来 HepG2 細胞	25 μg/ml（1 時間又は 2 時間培養）				・時間依存的な小核を有する細胞数の増加。	2002	(参照 217(2002)#267)
		5、10、25、50 μg/ml (24 時間培養)		＋	n.d.	・5～25 μg/ml で小核を有する細胞数の用量依存的増加。		
染色体異常	CHO 細胞	30、50、100、160、300 μg/ml		－	－		1989	(参照 189(1989)#318)
染色体異常	ヒトリンパ細胞（6 人健常女性）	0.015 μM/L	ラット肝臓 S9 mix	＋	＋	・数的異常及び構造異常。 ・数的異常では X 染色体のトリソミーが多い（バルカン腎症によくみられる。）	1990	(参照 224(1990)#313)
染色体異常	ウシリンパ球	0.1、0.5、1、2 μM/L		＋	n.d.	・0.1 μM/L から用量依存的な染色体切断、染色分体切断、フラグメンテーション、ギャップの増加。 ・0.1 μM/L で 2～3 倍、2 μM/L で 4～5 倍。	2004	(参照 225(2004)#305)

染色体異常	チャイニーズハムスター<u>V79</u>細胞	24.8、53.2、114.9、247.6、532.4、1149.0、2476.4 μM/L	ラット肝臓又は腎臓 S9 mix	－	－	・2476.4 μM は細胞毒性。	2008	(参照 226(2008)#411)
	ヒトリンパ細胞(健常男性 1 名)		ラット肝臓 S9 mix	－	－	・532.4μM以上で細胞毒性。		

1　n.d.:データ無し

2

3　**表１２-４　インディケーター試験（*in vitro*）**

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化			コメント	年	参照文献
			活性化に用いた物質	無	有			
SOS 試験	*B.subtilis rec*	20～100 mg/disc		－			1975	(参照 227(1976)#357)
SOS 試験	*E.coli*			－	n.d.		1986	(参照 86(1986)#242)
SOS 試験	*E.coli* PQ37	1、2、4 mM		＋		・ビタミン E の水溶性型であるトロロックス C（Trolox C）は、OTA の遺伝毒性を完全に消失させた。	1994	(参照 228(1994)#167)
*iin vitro*DNA 一本鎖切断	BALB/c 雄マウス初代培養脾臓細胞	10 μg/ml		＋	n.d.	・48 時間培養で DNA 一本鎖切断。	1985	(参照 229(1985)#254)
*in vitro*DNA 一本鎖切断	チャイニーズハムスター卵巣細胞、	25、50、100、200 μg/ml		＋	n.d.	・200 μg/ml で陽性。	1986	(参照 230(1986)#349)
	ラット線維芽細胞			－	n.d.			
DNA 損傷(コメットアッセイ)	ヒト肝臓がん由来 HepG2	5、10、15、20、25、30 μM/L		＋	n.d.	・用量依存的に陽性。	2002	(参照 217(2002)#267)
DNA 損傷(コメットアッセイ)	イヌ腎臓 MDCK 細胞	0.001、0.01、0.1、10、100、500 μM	ラット肝臓 S9 mix	＋	＋	・S9 mix は DNA 損傷を増強。 ・濃度依存的に一本鎖切断を誘導。	2003	(参照 231(2002)#300)
DNA 損傷(コメットアッセイ)	チャイニズハムスター肺由来 V79 細胞	500、1000、2000 μM/L（1 時間） 0.25、0.5、1、2.5 μM/L（24 時間）		＋	n.d.	・2.5 μM 以上 24 時間で生存率低下、アポトーシス増加。 ・１時間の OTA 処理で 500 mM/L 以上で増加傾向、2000 mM/L で Fpg 存在下で有意に DNA 損傷の増加。 ・24 時間の 0.5 mM/L 以上の OTA 濃度で有意に DNA 損傷増加し、Fpg 処理により全ての用量で増加。	2005	(参照 232(2005)#291)

DNA 損傷（コメットアッセイ）	アフリカンモンキー腎臓由来 CV-1 細胞			＋	n.d.	・生存率の明らかな低下なし。 ・1mM/L 以上でアポトーシス増加。 ・1 時間の OTA 処理で 1000 μM/L で有意に DNA 損傷の増加、Fpg 及び EndoIII 処理により全ての用量で増加。 ・24 時間では OTA による DNA 損傷の増加は認められなかったが、Fpg 処理により全ての用量で増加。		
DNA 損傷（コメットアッセイ）	雄ラット初代培養腎細胞	25、50、100 μM/L		＋	n.d.	・OTA による DNA 損傷の増加は認められなかった。 ・Fpg 及び EndoIII 存在下では DNA 損傷増加。		
DNA 損傷（コメットアッセイ）	ヒト CYP2C9 又は CYP3A4 を発現させた NIH/3T3 細胞	10、25、50、100、150、200 mM（8h）	ヒト CYP2C9 又は CYP3A4	－	＋	・非発現細胞では OTA の影響ほとんどなし。 ・CYP2C9 発現により 200 μM で陽性。	2006	（参照 233(2006)#345）
DNA 損傷（コメットアッセイ）	ヒト初代培養尿路上皮細胞	100 uM/L	OTA 3h	±	n.d.	・個人差あり。	2006	（参照 234(2006)#301）
DNA 損傷（コメットアッセイ）	ヒト腎臓由来 HK-2 細胞	50 uM（6 及び 24 時間）		＋	n.d.	・6 時間では陰性。24 時間で陽性；細胞毒性の影響あり。 ・FpgEndoIII 処理の結果は陽性。DNA の酸化的ダメージを示唆。	2007	（参照 235(2007)#241）
DNA 損傷（コメットアッセイ）	ヒト腎臓由来 HK-2 細胞	50、100、200、400、600 mM（6 時間）	ラット肝臓 S9 mix	－	±	・3 時間では S9 の有無にかかわらず陰性。 ・EndoIII 及び Fpg により酸化的 DNA 損傷、S9 存在下の Fpg では有意に増加。	2007	（参照 236(2007)#240）
DNA 損傷	CHO 細胞	0.2、0.8、1 mM、（3 時間）		＋	n.d.	・用量依存的に陽性。	2009	（参照 237(2009)#369）
不定期 DNA 合成試験	ACI ラット初代培養肝細胞	0.1、1 mM（0.4、4）		＋	n.d.	・1 mM で細胞毒性。	1984	（参照 238(1984)#175）
	C3H マウス初代培養肝細胞	1、10 mM （4、40）		＋	n.d.	・10 mM で細胞毒性。	1984	
不定期 DNA 合成試験	F344 雄ラット初代培養肝細胞	0.0000025、0.000005、0.00025、0.0005、0.0025、0.005、0.025、0.05 μg/ml		－	n.d.	・0.025 μM 以上で細胞毒性。	1985	（参照 213(1985)#244）

不定期 DNA 合成試験	F344 ラット肝細胞	0.01、0.1、0.5、0.75、1 μM		＋	n.d.	・1 μM 以上は細胞毒性。 ・0.75~1 μM で弱い陽性。	1997	(参照 239(1997)#264)
	ブタ膀胱上皮細胞	0.25、0.5、0.75、1、1.5、3 μM	0.5~1 μM で用量依存的に増加	＋	n.d.	・1 μM 以上は細胞毒性。		
不定期 DNA 合成試験	ヒト尿路上皮細胞	0.05、0.1、0.25、0.5、0.75、1、1.52 μM/L（24 時間）		＋	n.d.		1998	(参照 240(1998)#503)
不定期 DNA 合成試験	ヒト初代培養尿路上皮細胞(胎児から 66 歳まで 4 例)	0.05、0.1、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2 μM/L (24 時間)		＋	n.d.	・0.5 μM/L 以上では全ての細胞で細胞毒性・0.05 μM/L で DNA の修復率は最大・成人由来培養細胞で 0.05~0.5 μM/L の OTA 濃度範囲において陽性。	2000	(参照 241(2000)#265)
姉妹染色分体交換	ヒト末梢血リンパ細胞 (PHA 刺激)	5~10 μg/ml		－	n.d.	・10 μg/L で有糸分裂阻害。	1984	(参照 242(1984)#83)
姉妹染色分体交換	CHO 細胞	5、16、50、160、500 μg/ml（2 時間)	ラット肝臓 S9 mix	－	＋	・S9 存在下で弱い陽性、用量依存性 ・500 μg/ml は細胞毒性。	1989	(参照 189(1989)#318)
姉妹染色分体交換	ヒトリンパ細胞	0.001、0.01、0.1、1、10 μM/L	OTA をラット初代培養肝細胞と培養した調整培地	＋	＋	・OTA 0.01~0.1 μM/L で陽性 ・10 μM/L で細胞毒性。	1991	(参照 215(1991)#502)
姉妹染色分体交換	ウシリンパ球	0.1~2 μM/L	マイトジェンで刺激後、7 2 h	＋	n.d.	・細胞生存率の減少、アポトーシスの増加	2004	(参照 225(2004)#305)
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター-V79 細胞	24.8、53.2、114.9、247.6、532.4、1149.0、2476.4 μM	ラット肝臓及び腎臓 S9 mix	－	－	・2476.4 μM は細胞毒性。	2008	(参照 226(2008)#411)
	ヒトリンパ細胞		ラット肝臓及び腎臓 S9 mix	－	－	・532.4 μM は細胞毒性。		

1　+:　陽性、－：陰性、n.d.：データなし

2

3　**表１３ オクラトキシン A の *in vivo* 遺伝毒性試験結果**

試験	生物種	OTA 濃度	結果	コメント	年	参照文献
in vivo 小核試験	Swiss マウス	1 μg/kg 体重、14 日、混餌投与	＋	・有糸分裂及び減数分裂における染色体異常。 ・ビタミン A 投与は OTA の影響を有意に抑えた。	1994	(参照 243(1994)#298)
in vivo 染色体異常試験	マウス骨髄細胞、精子細胞	1 μg/kg 体重/日、45 日混餌投与	＋	・有糸分裂及び減数分裂における染色体異常。 ・ビタミン C 投与(10 mg/kg 体重/日)は OTA の影響を有意に抑えた。	1994	(参照 244(1994)#246)
in vivo 染色体異常試験	F344 ラット,雄	0、250、500、1000、2000 μg/kg 体重、5 回/週、2 週間経	－	・脾臓細胞において染色分体と染色体型欠失の染色体異常のわずかな増加、統計的な有意差なし（DNA に直接結合しない物質でみられる異常）。	2005	(参照 245(2005)#309)

		口投与				
in vivo 染色体異常試験	BALB/c 雄マウス	腹腔内投与 0.6、1.2、2.4 mg/kg 体重、24 時間後にと殺	＋	・骨髄細胞において用量依存的に構造的染色体異常（癒合、切断、リング形成、欠失）。	2008	(参照 246(2008)#405)
in vivo 姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター、雄、一群 3 匹	0、25、50、100、200、400 mg/kg 体重	－	・100 mg/kg 以上で細胞毒性。	1985	(参照 213(1985)#244)
in vivo DNA 損傷、一本鎖切断、アルカリ溶出法	BALB/c マウス、脾臓細胞	2.5 mg/kg 体重、単回、腹腔内投与	＋	・24 時間後に脾臓、腎臓、肝臓で DNA 損傷が認められた。 ・48 時間後には腎臓では回復したが肝臓ではより強い影響が認められた。	1985	(参照 229(1985)#254)
in vivo DNA 損傷、一本鎖切断、アルカリ溶出法	Wistar ラット、雄、一群 10 匹	0.29 mg/kg 体重、48 時間毎に 12 週強制投与	＋	・腎臓と肝臓で一本鎖切断。	1986	(参照 247(1986)#293)
in vivo コメットアッセイ	F344 ラット、雄	0、250、500、1000、2000 μg/kg 体重、1 週間に 5 回、2 週間強制投与	＋	・肝臓及び脾臓で 500 μg/kg 以上で用量依存的な DNA 損傷。 ・腎臓では 250 μg/kg 以上で DNA 損傷、用量依存性なし。 ・Fpg 処理により腎臓における DNA 損傷が増加したが、脾臓及び骨髄細胞では Fpg の影響は認められなかった ・骨髄では 500 μg/kg 以上で DNA 損傷が増加し、末梢血では陰性。	2005	(参照 245(2005)#309)
in vivo コメットアッセイ	F344 ラット、雄	0、0.03、0.1、0.3 mg/kg 体重/日　4 週間経口投与、5 匹/群	＋	・Fpg 処理により全ての投与群で腎臓及び肝臓に DNA 損傷がみられた。 ・タンパク質の酸化は認められなかった。	2005	(参照 248(2005)#292)
in vivo コメットアッセイ	Wistar ラット、雌、一群 5 匹	0.5 mg/kg 体重、7 , 14 , 21 日間、腹腔内投与、5 匹/群	＋	・腎臓、7 日から陽性。 ・腎臓組織では OTA 濃度に依存した。 ・DNA 損傷。	2006	(参照 249(2006)#363)
in vivo レポーター遺伝子アッセイ	F344 *gpt* delta ラット、雌雄	5 mg/kg 飼料（事務局換算：0.5 mg/kg 体重）4 週・13 週経口投与	＋	・腎臓全体では gpt 試験及び Spi⁻試験共に変異体頻度（MF）は非投与対照群に比して増加しなかったが、腎髄質外帯では Spi⁻試験において MF の有意な増加がみられ、腎髄質外帯特異的に DNA の欠失が誘発されていることを示していた。	2011	(参照 250(2011)#649)

CYP: シトクロム 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：グルタチオントランスフェラーゼ、S9：肝臓 9000×g 上清

①　遺伝子突然変異

・*In vitro* 試験（表１２－１）

細菌を用いたほとんどの復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず OTA 曝露の影響は認められなかった。

サルモネラ菌株 *S.* TyphimuriumTA1535、TA1537, TA1538、TA100、TA98 又は TA97 株を用いた バクテリアの復帰突然変異試験（0.1~500 μg OTA/プレート）において、ラット又はハムスター肝臓 S9 又は HepG2 細胞（ヒト肝臓がん由来培養細胞）由来 S9 による代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった(参照

189(1989)#318, 211(1978)#41, 212(1978)#296, 217(2002)#267)。Wistar ラット初代培養肝細胞を 100 μM/L の OTA と 24 時間培養した後の培養液をプレインキュベーション（200 nM OTA /2ml）に用いた細菌の復帰突然変異試験で、*S.* TyphimuriumTA1535、TA1538 及び TA100 株 において陽性の結果が得られた(参照　215(1991)#502)が、同じ条件を用いて実施された別の試験では、*S.* TyphimuriumTA100、TA1535、TA97a、TA102、TA1537、TA1538 株において陰性であった(参照　218(2003)#278)。また、NADP の代わりにアラキドン酸を添加したマウス腎臓ミクロソーム存在下で実施された試験では、*S.* Typhimurium TA98（403~1210 μg OTA/プレート）及び TA1538 株 （121~1210 μg OTA/プレート）では陽性であった。OTA を添加していない条件下では、マウス腎臓ミクロソーム及びアラキドン酸の存否にかかわらず陰性であった。著者らは、腎臓ミクロソームによるアラキドン酸依存的な OTA の酸化代謝物が突然変異を誘導する可能性があると考えた。(参照　216(1999)#321)。酸化ストレスに対し感受性がある *S.* Typhimurium TA102 株及び *S.* Typhimurium TA2638 株を用いた OTA の復帰突然変異試験において、ラットの肝臓又は腎臓のミクロソーム又はサイトソル、Aloclor 1254 又はデキサメゾンで誘導したラット肝臓 S9、ヒト CYP3A4 を用いた代謝活性化の有無にかかわらず、結果は陰性であった(参照 125(2001)#364, 214(1991)#234)。

大腸菌株 *E. coli* WP2 及び *E. coli* WP2*uvr*A 株並びに酵母菌 *S.cervisiae D3* 株を用いた OTA の遺伝子突然変異試験の結果、S9 による代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。(参照　211(1978)#41, 213(1985)#244)

哺乳動物細胞を用いた *in vitro* の OTA の遺伝子突然変異試験（表１２－２）では、L5178Y 細胞（マウスリンパ由来株化細胞）を用いたマウスリンフォーマ TK 試験及び V79 細胞（チャイニーズハムスター肺由来株化細胞）を用いたヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）突然変異試験においては、Aloclor 1254 で誘導したラット肝臓 S9 による代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった(参照　213(1985)#244, 218(2003)#278, 219(1977)#358)。C3H 細胞を用いた突然変異試験においては陰性であった(参照　219(1977)#358)。一方、ヒト CYP（CYP1A1、CYP1A2、CYP2C10、CYP2D6、CYP2E1 又は CYP3A4）を導入した NIH/3T3 細胞（マウス胎児線維芽由来株化細胞）では陽性結果が認められた(参照　220(1996)#258)。また、L5178Y 細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験、V79 細胞を用いた HPRT 突然変異試験で弱い陽性が認められたとする結果が報告されているが、当該結果について著者は、これらの細胞で自然発生する突然変異を OTA が増強している結果であると考察している。(参照 221(2007)#457)

・*In vivo* 試験（表１３）

F344/NS1c-Tg（*gpt* delta）[4]ラット（雌雄各 5 匹/群）に 0 又は 5 mg/kg 飼料(雄：0.36 mg/kg 体重/日、雌：0.38 mg/kg 体重/日）の OTA を 13 週間混餌投与し、腎臓における遺伝毒性が調べられた。*in vivo* における遺伝毒性を調べた結果、点突然変異体頻度の有意な増加は認められなかった。腎臓から抽出した DNA 中の 8-OHdG は、対照群と OTA 投与群で有意な差がなかった。著者らは、ラットにおける OTA の発がん作用には DNA 損傷が関与していると考えた。(参照 250(2011)#649)

② 染色体異常試験及び小核試験

・*In vitro* 試験（表１２－３、表１２－４）

ヒトリンパ細胞（健常女性 6 人由来）を用いた染色体異常試験において、染色体数の異常及び染色体の構造異常が観察された(参照　224(1990)#313)。また、ウシリンパ細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において OTA は陽性であった。(参照　225(2004)#305)。V79 細胞及びヒトリンパ細胞(健常男性 1 名由来)を用いた染色体異常試験では陰性であった。いずれの染色体異常試験においてもラット肝臓及び腎臓 S9 による代謝活性化の影響は認められなかった(参照 226(2008)#411)。

in vitro の小核試験では、OSV 細胞（ヒツジ精嚢小胞細胞由来株化細胞）、SHE 細胞（ハムスター胚由来株化細胞）及び Hep2 細胞（ヒト肝細胞癌由来株化細胞）を用いた試験で陽性であった。SHE 細胞において OTA の作用を調べた結果、細胞内カルシウム濃度上昇と共に細胞の収縮とアクチンの重合阻害が認められた。(参照　217(2002)#267, 222(1997)#257, 223(1999)#263)。(参照　243(1994)#298, 244(1994)#246)。

In vitro の姉妹染色分体交換試験において、肝臓又は腎臓由来の S9 mix により活性化された CHO 細胞（チャイニーズハムスター卵巣由来株化細胞）及びヒトリンパ細胞並びにマイトジェンで刺激したウシリンパ細胞において OTA は陽性の結果であった(参照　189(1989)#318, 215(1991)#502, 225(2004)#305)。一方、CHO 細胞及び V79 細胞用いた *in vitro* の姉妹染色分体交換試験ではラット肝臓由来 S9 mix の有無にかかわらず結果は陰性であった。(参照　213(1985)#244, 226(2008)#411)。マイトジェンである PHA で刺激したヒトのリンパ球を用いた *in vitro* の姉妹染色分体交換試験の結果も陰性であった(参照　242(1984)#83)。

・*In vivo* 試験（表１３）

チャイニーズハムスターに OTA を強制投与した *in vivo* 姉妹染色分体交換試験の結果は陰性であった(参照　213(1985)#244)。

---

[4] 生体内における遺伝子突然変異誘発性を調べる目的で、*gpt* 遺伝子及び red/gam（Spi-）を持つラムダファージが体細胞染色体上に挿入されているラット。*gpt* 遺伝子をレポーターとして、部位特異的な点突然変異（塩基置換変異とフレームシフト）が検出でき、Spi-セレクションでは約 10 kb 以下の欠失変異が検出できる。

1 μg/kg 体重/日の用量で 14 日間 OTA を投与したマウスの骨髄細胞及び同じ用量で 45 日間投与したマウスの骨髄細胞及び精子細胞を用いた染色体異常試験の結果、OTA は染色体異常を誘発した。マウスに OTA と同時に抗酸化剤であるアスコルビン酸又はビタミン A を投与するとこれらの OTA の影響は、軽減された(参照　243(1994)#298, 244(1994)#246)。

BALB/c マウスに 0.6 、1.2 又は 2.4 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与し、24 時間後にと殺して分離した骨髄細胞の染色体に、用量依存的に癒合、切断、リング形成及び欠失といった異常が認められた。(参照　246(2008)#405)

F344/NS1c-Tg（*gpt* delta）[5]ラット（雌雄各 5 匹/群）に 0 又は 5 mg/kg 飼料(雄：0.36 mg/kg 体重/日、雌：0.38 mg/kg 体重/日）の OTA を 13 週間混餌投与し、腎臓における遺伝毒性が調べられた。*in vivo* における遺伝毒性を調べた結果、投与 4 週間目に発がん部位である髄質外層外帯特異的に対照群と比べて，Spi⁻変異体頻度の有意な増加がみられ、DNA の欠失が誘発されていることが示された。(参照　250(2011)#649)

③ DNA 損傷及び修復

・*In vitro* 試験（表１２－４）

細菌を用いた SOS 試験において、DNA 損傷の結果として生じる DNA 修復を示す証拠は得られなかったとする報告と得られたとする報告がある。後者の報告において認められた OTA の遺伝毒性は、水溶性ビタミン E により防止された。BALB/c マウス初代培養脾細胞及び CHO 細胞を用いたほ乳細胞の *in vitro* 試験の結果、DNA 一本鎖切断が認められている(参照　86(1986)#242, 227(1976)#357, 228(1994)#167, 229(1985)#254, 230(1986)#349, 251(1986)#545)。

In vitro 不定期 DNA 合成試験により、損傷した DNA の修復がラット及びマウスの初代培養肝細胞、ブタ膀胱上皮細胞並びにヒト尿路上皮細胞に認められた。(参照　213(1985)#244, 238(1984)#175, 239(1997)#264, 240(1998)#503, 241(2000)#265)

マウス線維芽細胞、CHO 細胞、MDCK 細胞（イヌ腎臓由来株化細胞）及び HepG2 細胞を用いる *in vitro* コメットアッセイでは陽性の結果が得られた(参照 217(2002)#267, 231(2002)#300, 233(2006)#345, 237(2009)#369)。ホルムアミドピリミジン DNA グリコシラーゼ（Fpg）又はエンドヌクレアーゼ III（EndoIII）による処理を組み込んだコメットアッセイ[6]により、V79 細胞（チャイニーズハムスター肺由来株化細胞)、CV-1 細胞（アメリカモンキー腎臓由来株化細胞)、

[5] 生体内における遺伝子突然変異誘発性を調べる目的で、*gpt* 遺伝子及び red/gam（Spi⁻）を持つラムダファージが体細胞染色体上に挿入されているラット。*gpt* 遺伝子をレポーターとして、部位特異的な点突然変異（塩基置換変異とフレームシフト）が検出でき、Spi⁻セレクションでは約 10 kb 以下の欠失変異が検出できる。

[6] Fpg 又は EndoIII は、それぞれ DNA の酸化されたプリン塩基又は酸化されたピリミジン塩基を認識して除去する。これがコメットアッセイにより DNA 損傷として観察される。

HK-2 細胞（ヒト腎臓由来株化細胞）において OTA 曝露による DNA の損傷が有意に増加した。また、V79 細胞と HK-2 細胞については、OTA 暴露によって細胞内活性酸素種（ROS）が増加することも認められた。これらの結果は、OTA が DNA 塩基の酸化修飾を誘発していることを示唆するものと考えられた(参照 232(2005)#291, 235(2007)#241, 236(2007)#240)。

NIH/3T3 細胞において、コメットアッセイにより示された OTA 依存的な DNA 損傷の増加と ROS の増加の間には相関が認められた(参照　233(2006)#345) 。また、HK-2 細胞を ROS のスカベンジャーである抗酸化剤の N-アセチル-L-システインで処理すると DNA 損傷が低減した(参照　232(2005)#291)。

ヒト初代培養尿路上皮細胞を 100 μM の OTA と共に 3 時間培養する *in vitro* コメットアッセイの結果、22 サンプルで陰性、28 サンプルで陽性であり、OTA がヒト DNA に及ぼす影響には個体差が認められた。(参照　234(2006)#301)

・*In vivo* 試験（表１３）

BALB/c マウスに 2.5 μg/kg 体重の OTA を腹腔内注射した *in vivo* 試験では、脾臓、肝臓及び腎臓細胞を用いたアルカリ溶出法による解析の結果、投与 24 時間後に DNA 一本鎖切断が認められた。腎臓では 48 時間後、肝臓では 72 時間後に DNA 一本鎖切断は修復された。(参照　229(1985)#254)

0.29 μg/kg 体重の OTA が 48 時間毎に 12 週間経口投与された Wistar ラットより、最終投与直後に摘出された肝臓及び腎臓には DNA 一本鎖切断が認められた。(参照　247(1986)#293)

F344 ラット（雄）に、0、0.25、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重の OTA が 1 週間に 5 回、2 週間投与し、最終投与 72 時間後にと殺した。コメットアッセイにより、肝臓、脾臓、腎臓及び骨髄細胞において、それぞれ 0.5、0.5、0.25 及び 0. 5 mg/kg 体重以上の OTA 投与群において用量依存的な DNA 損傷の増加が認められた。コメットアッセイにおいて Fpg 処理によって、腎臓及び肝臓の細胞の DNA 損傷の増加が認められた。(参照　245(2005)#309)

0、0.03、0.1 又は 0.3 mg/kg 体重の OTA が 4 週間経口投与投与され、最終投与 24 時間後にと殺された F344 ラット（雄）の肝臓及び腎臓の細胞を用いてコメットアッセイを実施した結果、Fpg による処理を組み込んだ場合に全ての OTA 用量で DNA 損傷の促進が認められた(参照　248(2005)#292)。0.5 mg/kg 体重の OTA が 7、14 又は 21 日間腹腔内投与され、最終投与 24 時間後にと殺された Wistar ラット（雌）においても、肝臓、腎臓、脾臓の細胞のコメットアッセイの結果は全て陽性であった。（参照　249(2006)#363)

（６）その他（神経毒性、免疫毒性）

① 神経毒性

マウス

Swiss ICR マウス（雄、一群 4～6 匹）に、OTA を 3～6 mg/kg 体重で腹腔内単回投与後 24 時間後に線条体のドーパミンを測定した結果、ドーパミンが OTA の用量に依存して減少した。酸化ストレス、酸化的 DNA 損傷及び酸化的 DNA 修復の一過性阻害も、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　252(2006)#339)

ラット

Wistar ラット（雄、一群 4 匹）に 0 又は 290 μg/kg 体重の OTA が 48 時間毎に 1～6 週間、経口投与された。4 週間後に OTA 摂取ラットの体重がわずかに減少したが、摂餌量及び摂水量は、OTA 非投与の対照群と有意差はなかった。脳中の OTA は時間依存的に蓄積され、6 週間後の OTA 濃度はおよそ 100 ng/g となった。摂取 4 週間後には脳内の遊離チロシンが有意に減少し、遊離フェニルアラニンは有意に増加し、タンパク質合成阻害が生じていると考えられた。組織学的観察の結果、海馬組織の損傷が認められた。(参照　253(1998)#61)

Fischer ラット(雌、一群 10 匹)に 0 又は 120 μg/kg 体重/日の OTA が 10、20 又は 35 日間強制経口投与され、脳における OTA の作用が調べられた。10 日間及び 20 日間の OTA 投与により、大脳皮質、小脳及び海馬の 3 つの脳領域において可溶性画分及び膜結合画分の乳酸脱水素酵素及び N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼの活性並びにエクト-5′-ヌクレオチダーゼ、エクト-$Ca2^{+}$/$Mg2^{+}$ATPase、アラニンアミノペプチダーゼ及びγGTP の活性が変化した。10 日間又は 20 日間の OTA 投与でγGTP 活性は、3 つの脳領域において対照群に比べ有意に増加した。投与 35 日目には、ほとんどの酵素活性が OTA を投与していない対照群と同じレベルとなった。(参照　254(1996)#236)

SPF Wag ラット（雌、一群 10 匹）の若年（12 週齢）及び高齢（27～30 か月齢）ラットに、0、70、340 又は 1,680 μg/kg 体重の OTA が 4 週間強制経口投与された。両者の 1,680 μg/kg 体重の OTA 投与群で、OTA を投与しない対照群に比べ有意な死亡率増加が起こった。OTA 摂取群で脳白質（小脳髄質及び脳幹の腹側部）の空胞形成が認められ、若年ラットの 340 μg/kg 体重/日以上の OTA 投与群と高齢ラットの 70 μg/kg 体重/日以上の OTA 投与群において、対照群と比べ統計的に有意な増加がみられた。(参照　255(2001)#266)

Wistar ラット（雄、一群 8 匹）に 289 μg/kg 体重/日の OTA 又は OTA 及び活性酸素のスカベンジャーであるメラトニン（10 mg/kg 体重/日）が飲水により 1 週間経口投与され、海馬の N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体サブユニット 2A（NR2A）及び 2B(NR2B)タンパク質の発現が調べられた。溶媒のみを投与された対照群と比較して OTA 投与ラットでは、NR2A 及び NR2B に有意な減少が認められた。海馬の NMDA レセプターは記憶や学習過程に関与するため、認知機能に影響する可能性が考えられた。メラトニンは、OTA により引き起こされる NR2A 及び NR2B 減少を阻害した。(参照　256(2003)#260)

② 免疫毒性

In vitro

ヒト末梢血から分離した単核球を *n vitro* で OTA と培養した結果、酸化ストレスのマーカーである ROS 及び 8-OHdG が産生された。γ-H2AX 発現の増加及びコメットアッセイの結果は、OTA による DNA 損傷が生じていることを示していた。抗酸化剤である N-アセチル-L-システイン（NAC）で前処理すると、OTA に誘導される ROS が減少し、DNA 損傷も抑制された。CDK4 及びサイクリン D1 たん白質の発現が減少し、G1 期遅延の誘導とともにアポトーシスが認められた。これらの結果は、OTA のヒト免疫細胞に対する OTA の毒性に、ROS 産生、酸化的 DNA 損傷及び G1 期遅延及びアポトーシスが関与していることを示していた。(参照　257(2012)#616)

マウス

Swiss マウス（雌、30 匹/群）に 0 又は 4 mg/kg 飼料の用量で OTA が投与され、免疫毒性が調べられた。体重増加、脾臓重量、脾臓リンパ球数、抗 Brucella abortus 抗体反応及び ConA 刺激による脾臓リンパ球の幼若化反応において有意差は認められなかった。(参照　258(1982)#193)

BALB/c マウス（雌、一群 8 匹）に、0、6、250 又は 2,600 μg/kg の OTA を含む飼料が 28 又は 90 日間投与された（0、1、40 又は 400 μg/kg 体重/日相当）。250 μg/kg 飼料以上の OTA 投与群で 28 日目及び 2,600 μg/kg 飼料 OTA 投与群で 90 日目に腎臓重量が減少した。腎臓中の OTA 濃度は、用量に相関した。体重及びリンパ器官重量に OTA の影響はなかった。白血球数に差は認められなかったが、2,600 μg/kg 飼料の OTA 投与群で 90 日目に、OTA 非投与の対照群に比べ脾細胞の数に有意な減少（約 20%）が認められた。28 日目の血中又は胸腺中の T リンパ球に変化はみられなかった。90 日目に、250 μg/kg 飼料以上の OTA 投与群で対照群に比べて未分化細胞である $CD4^+/CD8^+$細胞の有意な増加並びに成熟 $CD4^+$及び $CD8^+$細胞の割合の減少が認められ、これは OTA が T 細胞の後期の分化へ影響することを示すと考えられた。24 日目に、各群 10 匹のマウスにヒツジ赤血球（SRBC)を腹腔内注射し、28 日目に脾細胞を用いてプラーク法により抗 SRBC 抗体産生能が調べられた結果、用量依存的な抗体産生能の低下が認められた。一方、OTA は、インフルエンザウイルス PR8 株抗原で免役したマウスの血清中抗体価に影響を及ぼさなかった。これらの結果は、OTA 曝露がマウスの特定の免疫機能を変化させ、脾臓が OTA に感受性の高い免疫組織であることが示された。(参照　259(1996)#222)

雌の BALB/c マウス（雌、一群）に、交尾前 2 週間にわたり、OTA が 0.18（対照群)、30 又は 200 μg/kg 飼料、平均で 5～30 μg/kg 体重/日の OTA 摂取量になるように混餌投与された。出生後の児動物は、全て対照群の母動物に哺育された。

児動物は生後 14 又は 28 日目にと殺され、免疫毒性試験が実施された。14 日目の児動物において脾臓重量、胸腺重量及び各々の細胞数に差は認められなかった。28 日目では、母動物に 200 μg/kg 飼料の OTA 投与群の児動物において胸腺重量及び細胞数は対照群の児動物に比べてそれぞれ 20％及び 67%増加した。200 μg/kg の OTA 投与群の児動物では、脾臓 T 細胞の $CD4^+$及び $CD8^+$細胞の割合が対照群の児動物に比べて減少傾向にあったが、T 細胞の細胞数及び脾臓の細胞数に変化は認められなかった。児動物の脾臓又は胸腺リンパ球のマイトジェンに対する増殖反応、コンカナバリン A（Con A）刺激培養細胞のインターロイキン-2(IL-2)の生成、ヒツジ赤血細胞及びウィルス抗原 PR8 に対する抗体反応並びにナチュラルキラー(NK)細胞活性への影響は認められなかった。母動物への OTA 投与は、児動物の免疫機能を抑制しなかった。（参照　259(1996)#222）

ラット

授乳期 11 日目の Sprague-Dawley ラット（雌、一群 4～5 匹）に 0、10、50 又は 250 μg/kg 体重の OTA が単回投与され、授乳 14 日目の児動物について免疫毒性試験が実施された。OTA 非投与の母動物に授乳された児動物を対照群とした。母動物及び児動物において OTA の血中濃度は OTA の用量に依存して増加し、乳を通して OTA が児動物に移行したと考えられた。児動物のリンパ器官重量は OTA 投与により変化しなかった。250 μg/kg 体重の OTA 投与群では、児動物の脾細胞を用いたリポポリサッカライド(LPS)刺激後の増殖反応は、対照群に比べて有意に減少した。一方、10～50 μg/kg 体重/日投与群では、児動物の脾細胞及び胸腺細胞の Con A 刺激後の増殖反応は対照群に比べて有意に増加した。(参照 260(1996)#223)

Sprague-Dawley ラット（雌、一群 4～5 匹）に 1 週間に 5 回、0 又は 50 μg/kg 体重の OTA が交尾前 2 週間及び妊娠中に反復投与された。授乳中は同量の OTA が毎日投与され、児動物は交差哺育された。OTA に暴露していない対照群、出生前暴露群、出生後暴露群及び出生前後暴露群の 4 群に分類された。児動物において授乳 14 日目、22 日目又は 13 週における免疫応答が調べられた。対照群、出生前暴露群、出生後暴露群及び出生前後暴露群における授乳 14 日目の OTA 血中濃度は、各々4.1±0.8、130±14、640±86 及び 860±100 μg/L であった。児動物の体重及びリンパ器官重量に変化は認められなかった。OTA 出生前曝露群では、Con A の有無に係わらず、脾細胞の増殖反応が対照群に比較して有意に低かった。5 週目にインフルエンザ PR8 ウイルス抗原で免役し、その 18 日後に ELISA 法により血清中の抗 PR8 抗体価を検査した結果、対照群の 10.7 ±0.45 に対し出生前曝露群は 10.0±0.36 と、抗体価の低下が認められた。13 週目における脾細胞の NK 細胞活性に、OTA の影響は認められなかった。本論文では、OTA の出生前曝露は、免疫抑制を誘発し、出生後の曝露はリンパ球のマイトジェン刺激による増殖を促進すると結論付けている。(参照　260(1996)#223) 。なお、JECFA では、

本試験について、投与した OTA の詳細がなかったことを指摘している(参照 153(2001)#1031)。

SPF Wag ラット（雄、一群 10 匹）の若年（12 週齢）及び高齢（27～20 月齢）ラットに、OTA を 70、340 又は 1,680 μg/kg 体重で 4 週間強制経口投与し、加齢による OTA の免疫毒性への影響が調べられた。1,680 μg/kg 体重投与群で老若両群に有意な死亡率増がみられた。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。両群の 340 μg/kg 体重/日投与群及び若年の 1,680 μg/kg 体重/日群で、各々OTA 非投与の対照群に比べて血中イムノグロブリン G 減少が認められた。(参照　255(2001)#266)

若年ラットの脾臓 T 細胞の比率では、用量依存性の減少を誘発し、1,680 μg/kg 体重投与群で統計的に有意な減少が認められた。(参照　255(2001)#266)

Wistar ラット(雄、一群)に 0、50、150 又は 450 μg/kg 体重/日の OTA を 28 日間経口投与し、免疫毒性試験が実施された。この試験は、OECD ガイドライン 407（1995 年）[7]に従って実施された。全ての OTA 投与群でマウスリンパ腫由来株化細胞 Yac-1 細胞に対する NK 細胞活性が用量依存的に有意に減少し、450 μg/kg 体重/日では、NK 細胞活性は完全に抑制された。と殺 4 日前に HRBC で免疫したラットの脾細胞を用いて HRBC に対する抗体産生能が試験された結果、抗体産生能は用量依存的に減少したが、統計的に有意ではなかった。細胞障害性 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 及び 450 μg/kg 体重/日群で OTA を投与しない対照群に比べ有意に減少したが、150 μg/kg 体重/日の中間用量では減少はなかった。組織病理観察において、胸腺及び脾臓に変化は認められなかった。(参照　261(2004)#238)

Fischer ラット（雌雄、一群 5 匹）に 0、1 又は 4 mg/kg 体重の OTA が 1 週間に 5 回、16 日間投与された結果、胸腺用量依存的に相対重量の減少及び萎縮が認められた(参照　189(1989)#318)。また、Wistar ラット（雄、一群 10 匹）に OTA が 5~50 mg/kg 体重で単回投与され結果、脾臓及びリンパ節内の胚中心に壊死が認められた。（参照　262(1977)#141)

ニワトリ

ニワトリ（雌雄、一群 10～22 羽）に 0、2 又は 4 mg/kg 飼料の OTA が 20 日間投与された。OTA 投与群では、胸腺、脾臓及び腸管パイエル板組織のリンパ球細胞数が減少した。(参照　263(1984)#91)

ニワトリに 0、5 mg/kg 飼料 の OTA が、56 日間混餌投与された結果、OTA 投与群では、血漿中のα1、α2、β及びγ-グロブリン量が減少した。(参照 264(1978)#546)

ニワトリに 0、2、又は 4 mg/kg 飼料の OTA がで 20 日間混餌投与された結果、

[7] OECD（経済協力開発機構）が化学物の安全性確保のために定めた、28 日反復毒性試験のテストガイドライン

OTA 投与群では用量依存的にリンパ組織及び血清中の IgG、IgA 及び IgM が減少し(参照　265(1984)#92)、OTA が 2 mg/kg 飼料で 5～6 週間投与された結果、補体価がわずかに減少した。(参照　266(1983)#78)

13 日齢の発育鶏卵（一群 15 個）に 2.5 μg/卵の OTA が注射され、20 日齢の鶏胚において免疫試験が実施された。OTA 投与群では、溶媒を注射された対照群に比べファブリキウス嚢中 IgG が有意に減少し、IgM が有意に増加した。同様に OTA に暴露された卵から孵化した 1、2 又は 4 週齢のニワトリにβ溶血性大腸菌を用いた免疫応答試験では OTA の影響は認められず、OTA の免疫グロブリンへの影響は一過性であると考えられた。(参照　267(1987)#127)

ニワトリ（一群 10~25 羽）に OTA を 0、0.5、2 mg/kg 飼料で 21 日間混餌投与した結果、OTA を投与しない対照群と比較し OTA 投与群では、血清総タンパク質、リンパ球数、胸腺重量、ファブリキウス嚢重量、脾臓重量が減少した。(参照　268(1990)#206)

ウサギ

New Zealand White ウサギ（一群 8 頭）に OTA を 0 又は 1 mg/kg 含む飼料が 30 又は 60 日間投与された。OTA 投与群では液性免疫が抑制された。細胞性免疫への影響は認められなかった。(参照　174(2011)#622)

（7）腫瘍形成の機序等

① OTA の腎毒性とトランスポーター

本評価書の Ⅰ.（1）⑤排泄に記載してあるように、OTA が腎臓において有機アニオントランスポーターを介して膜輸送されることが示されており、腎臓の近位尿細管に選択的な OTA の毒性作用は、OTA が近位尿細管細胞の刷子縁又は側底膜にある有機アニオン輸送システムにより細胞内外に移行することと関連するという仮説が提唱されている(参照　133(1988)#207, 135(1999)#224, 269(1988)#101, 270(1986)#508)。

Sprague-Dawley ラットの尿細管を部位別に OTA と *in vitro* で培養すると、細胞内 ATP が用量依存的に減少した。近位尿細管の中間（S2）及び末端（S3）セグメントが、OTA の毒性影響に対し最も感受性が高かった。OTA のこの作用が有機アニオントランスポーター（Oat1 及び Oat3）阻害剤であるプロベネシドによって抑制されたことより、OTA は近位尿細管側底膜の有機アニオン輸送経路を通って細胞内に入ると考えられた(参照　270(1986)#508, 271(1989)#138)。

Sprague-Dawley ラット（雌雄）において肝臓、腎臓、肺、十二指腸、空腸、回腸、大腸、小脳及び大脳皮質における mRNA 発現を調べた結果、Oat1 及び Oat3 は腎臓特異的に発現し、雌ラットと比較すると雄ラットに有意に多く発現していた(参照　272(2002)#487)。C57BL/6 マウスでも同様の結果が得られた。(参照　273(2004)#488)。免疫組織化学により Oat1 は、近位尿細管の主に S2 セグ

メントに、Oat3 は、S1 及び S2 セグメントに認められ、雄ラットに多く発現していた。去勢した雄ラットでは Oat1 の発現が低下し、このラットにアンドロゲンを投与することによって Ota1 の発現が増加した一方、エストロゲンの投与により Oat1 の発現は更に低下した(参照　274(2004)#731)。これらの結果は、OTA が雄ラットの腎臓尿細管に吸収されやすいことを示唆しており、部位特異的な OTA の蓄積が OTA の感受性に関与していると考えられた(参照 275(2012)#654)。

② OTA の発がん性メカニズム

げっ歯類に OTA を投与すると雄の腎尿細管に細胞癌が認められる。OTA による発がん機序として、OTA の活性代謝物による DNA 付加体の形成及び DNA 損傷等の遺伝毒性の他、非遺伝毒性のメカニズムとして酸化ストレス、細胞周期の破たん、細胞増殖とアポトーシスの変化、MAP キナーゼ等のシグナル伝達の変化、ミトコンドリアの機能低下、タンパク合成阻害等の作用が考えられている。以下にそれらに関する要約を示した。

a. 遺伝毒性発がん物質としてのメカニズム

(a) OTA の代謝活性化と DNA 付加体の形成

DNA 付加体は、生体異物や内因生成物質が共有結合により直接 DNA に結合して生じる。付加体形成により DNA の合成が阻害されて細胞死又は突然変異が誘発されるため、DNA 付加体の形成は、発がんのリスク要因とされている。OTA 及びその代謝物（Ⅲ．1.（1）④代謝の項参照）の付加体形成試験が報告されているが、OTA が直接 DNA に結合するかについての結論はでていない。

- *In vitro* 試験

NADPH、アラキドン酸等の存在下でマウス、ラット、ウサギ、ブタの肝臓又は腎臓ミクロソームを用いて DNA 付加体形成に関与する OTA の代謝活性化が ^{32}P-ポストラベル法により調べられている。代謝活性化しない条件下では OTA と DNA の付加体と想定されたスポットはみられなかったが、OTA を CYP 又はペルオキシダーゼで代謝活性化すると同スポットが認められた。CYP 1A2、3A4、2D6 及び 2C9 が同スポット形成を促進する一方、CYP 2A6 及び 2E1 は、OTA の解毒に関与していると考えられた。CYP1A2 については、付加体形成には関与していない結果も報告されている。(参照　276(2007)#467, 277(2000)#94, 278(1998)#328)

OTA と DNA 又は OTA と DNA モノヌクレオチドを、Swiss 雄マウス又は Fauves de Bourgogne 雌ウサギの腎臓ミクロソーム存在下で NADPH 又はアラキドン酸を添加してインキュベートした後に、生成物を ^{32}P-ポストラベル法により解析した。検出されたスポット数を基に、DNA を基質とした場合の DNA

付加体の形成頻度は、～126 付加体/10^9 と推計された。また、DNA の 4 種のモノヌクレオチドを用いた場合、主にデオキシグアニンを用いた場合にスポットがみられた(参照　279(2000)#320)。

OTA、OTBr[8)]又は OTHQ とインキュベートしたヒト気管支上皮細胞株（WI26）及びヒト腎臓細胞株（HK2）の DNA を用いた ^{32}P ポストラベル法による解析ではスポットが検出されたが、OTB と培養したこれら細胞株の DNA についてはスポットが検出されなかった。このことから著者らは OTB には直接的遺伝毒性がないとした。この研究ではさらに、OTA を含むこれら 4 種の化合物の細胞毒性が、オポッサム腎臓上皮細胞株（OK）、WI26 及び HK2 を用いて調べられ、その結果、OK に対しては OTA、OTBr、OTB、OTHQ の順に毒性が強く、WI26 に対しては OTA の毒性が最も強く、ついで OTBr と OTB が同程度、OTHQ には毒性が認められず、HK2 に対しては OTA のみに毒性が認められた。著者らは、以上の結果は、OTA の遺伝毒性と細胞毒性が異なるメカニズムによることを示すものと考えた。(参照　280(2012)#735)

OTA に光照射すると酸化的脱塩素反応がおこり、OTA 由来の OTA キノン/OTA ハイドロキノン（OTQ/OTHQ）酸化還元対が生成する。OTQ は、NADPH により還元されると OTHQ となり、OTHQ は GST により酸化されて OTQ となる。また、この過程で ROS が産生され、DNA 損傷及び過酸化脂質（LPO）産生に関与している可能性も指摘されている。OTB とペルオキシダーゼを *in vitro* で反応させると OTHQ が検出された報告もある(参照　134(2004)#256, 281(2005)#312, 282(2003)#666)。OTA と DNA 塩基を混合して光照射すると OTHQ、OTB と共にデオキシグアニンの C8 と OTA の 5 位塩素が脱落して結合した C-C8-dG-OTA 及び 同じくデオキシグアニンの C8 と OTA の 8 位水酸基を介して結合した O-C8-dG-OTA が生成することが核磁気共鳴（NMR）、UV 及びマススペクトルによって確認された(参照　134(2004)#256, 282(2003)#666, 283(2010)#663, 284(2004)#274)。OTA と DNA を *in vitro* で光酸化してできた生成物について、^{32}P-ポストラベル法によりスポットを分離して LC-MS により解析した結果、主な生成物は C-C8-dG-OTA であった(参照 283(2010)#663)。C-C8-dG-OTA は、OTA 及び DNA を鉄（Ⅱ）イオン、銅イオン又は西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）/H_2O_2 の存在下でインキュベートした系においても認められている(参照　134(2004)#256, 282(2003)#666)。

OTHQ を用いた ^{32}P-ポストラベル法による DNA 付加体試験では、代謝活性化のない条件下でスポットが認められ、その位置が *in vitro* でブタ腎臓ミクロソーム等により代謝活性化された OTA にみられる主なスポットと同じような位置であったことより、OTA が代謝により酸化されて OTHQ となり、DNA と付加体を形成する可能性が考えられた。WI26 細胞（ヒト胎児気管支上皮細胞由

8) ブロムオクラトキシン（?）。オクラトキシン C5 位の塩素が臭素に置換した化合物。

来株化細胞）又は HK2 細胞（ヒト腎臓由来株化細胞）を OTHQ 又は OTA とインキュベーションすると、スポット形成が認められた。スポットの数は、OTA 又は OTHQ 用量依存的に増加したが、スポット形成速度が OTA より OTHQ が速かったことより、OTHQ からキノン（OTQ）が迅速に生成すると考えられた。（参照　279(2000)#320, 285(1991)#509, 286(2006)#506, 287(2005)#327, 288(2003)#326）。

一方、NADPH、GST、西洋ワサビペルオキシダーゼ、大豆リポキシゲナーゼ等を添加した CYPs 単離酵素又はラット、ヒトの腎臓及び肝臓ミクロソームを用いて OTA の代謝物を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び液体クロマトグラフ/タンデム質量分析装置（LC-MS/MS）により解析した試験では、OTA 由来の活性キノン OTQ/OTHQ は検出されず、ラット肝臓ミクロソーム及びヒト CYP3A4 を用いた結果、(4*R*)-及び(4*S*)-OH-OTA が極めて少量検出された。(参照　122(2001)#281, 125(2001)#364)

各種 CYP 誘導剤を前投与したラットの肝ミクロソームを用いると(4*R*)-OH-OTA の生成率が増加し、アルカリホスファターゼ（ALP）及びγグルタミルトランスフェラーゼの尿中排泄を指標とした OTA の腎障害は、CYP 誘導剤の前投与により軽減することより、CYP による酸化により OTA 毒性は低下すると考えられた。（参照　122(2001)#281, 124(1996)#183, 125(2001)#364）。

更に、^{32}P-ポストラベル法は、非特異的試験法であるため、TLC 上に観察されるスポットには OTA 分子又はその代謝物分子が含まれない可能性があり、検出されたスポットのいくつかは、OTA で誘発された 酸化ストレス等による細胞毒性の影響であるとも考えられている（参照　289(2005)#306, 290(2005)#356）。雄ラット肝臓ミクロソーム、雄マウス腎臓ミクロソーム、雄ラット腎臓ミクロソーム、プロスタグランジン H 合成酵素又は西洋ワサビペルオキシダーゼ存在下で ^{32}P-ポストラベル法及び[^{3}H]-OTA を用いた *in vitro* 試験において OTA 及び OTA 代謝物の DNA 付加体形成は認められなかった(参照 122(2001)#281)。ラット又はヒト初代培養肝細胞を [^{3}H]-OTA と培養した結果、[^{3}H]-OTA と DNA の結合は認められなかった(参照　129(2002)#285)。

- *In vivo* 試験

Swiss マウス（雄）に 0.6、1.2 又は 2.5 mg/kg 体重の用量で OTA を単回投与し、投与後 24、48 又は 72 時間後の脾臓、肝臓及び腎臓における付加体形成を ^{32}P-ポストラベル法を用いて調べた結果、OTA 投与 24 時間後から TLC 上に DNA 付加体と考えられるスポットが認められた。スポットの数は腎臓で多く認められ、2.5 mg/kg 体重投与群では、72 時間後まで腎臓及び肝臓で時間依存的にシグナルの増強がみられた。0.6 及び 1.2 mg/kg 体重投与群では 48 時間後に

スポットの数がピークとなり、72 時間後にはほとんどが消失たことより、DNA 付加体が修復されたと考えられた。スポットの頻度より、DNA 付加体の頻度は、7～40 付加体/10^9 ヌクレオチドと推計された(参照　291(1991)#504)。

OTA を混餌投与された（0.02 mg/kg OTA 体重、3 週間）ブタの腎髄質及び強制経口投与された（週 3 回 2 年間、0.4 mg/kg OTA 体重）Dark Agouti ラットの腎臓について ^{32}P-ポストラベル法により付加体形成が調べられた。OTA 及び dGMP にキセノンランプで照射することにより生成した C-C8 及び O-C8 の C8-dG-OTA を標準物質として用い、TLC 上の DNA 付加体と想定されるスポットの位置を比較した結果、ブタ腎臓及びラット腎臓から得られたスポットは主に C-C8-dG-OTA であると推察された(参照　284(2004)#274)。同様の標準物質を用いて OTA を強制経口投与された F344 ラット及び Dark Agouti ラット（それぞれ 6.8 及び～8.3 mg/kg 体重/日、3 日間）の腎臓における付加体形成を ^{32}P-ポストラベル法により調べた結果、TLC 上で C-C8-dG-OTA に相当する位置に DNA 付加体と考えられるスポットが認められた。(参照　283(2010)#663)

^{32}P-ポストラベル法により OTA 投与によるスポット形成は、精巣にも認められたとの報告がある。BALB/c マウスに 3.5～1056 μg/kg 体重の用量で OTA を単回胃内投与すると、腎臓及び精巣に用量依存的にスポットの数及び強度が増加した。OTA を BALB/c マウスに 0.5、1.4、8 又は 20 μg/kg 体重の用量で 4 週間経口投与後、腎臓及び精巣における OTA 代謝物を LC MS/MS で解析した結果、両臓器に共通に認められたのは、OTβ、OTHQ-GSH、OTA-GSH、OTα、OTHQ、OTHQ-NAC、脱炭素 OTHQ（DC-OTHQ）、4R-OH-OTA、OTHQ、OTC 及び未同定の 2 種の代謝物であった(参照　292(2010)#1016)。また、妊娠 17 日目の SWR/J マウスに、2.5 mg/kg 体重の OTA を腹腔内投与した結果スポットの数より、出生 1 日目の雄児動物の 精巣及び腎臓にそれぞれ 5.2/10^9 及び 4.2/10^9 ヌクレオチドの DNA 付加体スポットが生じたと推計された。TLC 上のスポットは標準として用いた C-C8-dG-OTA のスポットと同じ位置に認められ、OTA は DNA のグアニン残基に付加すると推察された（参照 292(2010)#1016）。

一方、^{32}P-ポストラベル法により、スポット形成が確認できなかった報告もあり、以下に述べるように *in vivo* における付加体形成については HPLC 及び LC-MS/MS では確認されていない。

Fischer-344 ラット（雄 3 匹/群）に OTA（0、0.3、1 または 2 mg/kg 体重）を強制経口投与後 4, 8、24、48 時間目の血漿、腎臓、肝臓中の MDA を GC-MS で測定した結果、いずれの MDA 濃度にも増加が認められなかった。また、OTA（1 mg/kg 体重）投与後、腎臓 DNA 中の 8-OHdG レベルにも増加が認められなかった。(参照　293(2001)#734)

F344 ラット（雄、一群 3 匹）に 0、又は 2 mg/kg 体重の OTA が週 5 回、2

週間経口投与する付加体形成試験が実施された。ラットは OTA 最終投与 72 時間後にと殺された。LC-MS/MS 法及び ^{32}P-ポストラベル法を用いて OTA の代謝物を調べた結果、尿に微量の OTHQ が検出され、血漿、腎臓及び肝臓には OTA は検出されたが、OTA の代謝物及び OTA に関連した DNA 付加体は認められなかった。(参照　94(2004)#307, 245(2005)#309)

0 又は 210 μg/kg 体重の OTA を 90 日間経口投与した F344 ラット（雄）の腎臓並びに 0、250、500、1,000 又は 2,000 μg/kg 体重の OTA を 2 週間投与した F344 ラット（雄）の腎臓における DNA 付加体の有無が安定同位体希釈 LC-MS/MS 法により調べられた。OTA の生体における排出速度及び単回投与後に ^{32}P-ポストラベル法により検出された腎臓における付加体と想定されるスポット形成の結果（＃243、＃1015）を考慮して、ラットは OTA 最終投与の 72 時間後にと殺された。OTA の DNA 付加体（C-C8-dG-OTA）は、OTA を 90 日間投与したラットの腎臓からは検出されず（検出限界は 3.5 ～6.0 C-C8-dG-OTA /10^{9}DNA ヌクレオチド）、また、OTA を 2 種間投与したラットの腎臓からも検出されなかった（検出限界は 1.6 ～6.08 C-C8-dG-OTA /10^{9}DNA ヌクレオチド）。著者らは、以上の結果は、OTA の発がん性を含む腎臓への影響の機序に DNA 付加体形成が含まれないことを示唆するとした(参照 294(2008)#259) 。この解析について、LC-MS/MS のチャート上のピークは、OTA と DNA の共有結合を否定するものではないという報告もある(参照 295(2009)#733)。

F344 ラット(雄、一群 4 匹)に[^{3}H]-OTA(1 mg/kg 体重相当)を経口投与する *in vivo* 試験の結果、投与 24 時間後に腎臓 DNA と[^{3}H]-OTA の結合は検出されなかった。検出限界は、2.7 分子付加体/10^{9}DNA ヌクレオチドであった。同じサンプルを用いて ^{32}P-ポストラベル法により DNA 付加体形成が調べられた。OTA 非投与の対照群におけるバックグラウンドが 6～24 DNA 付加体/10^9 ヌクレオチドに対し、OTA 投与群では 31~71 DNA 付加体/10^9 ヌクレオチドと試算され、この ^{32}P-ポストラベル法で検出された OTA 投与による DNA 付加体スポットの増加は、OTA が直接 DNA に結合した結果ではないと考えられた(参照 122(2001)#281)

F344 ラット（雄、一群 3 匹）に 0 又は 500 μg/kg 体重の[^{14}C]-OTA が単回経口投与され、72 時間後にと殺された。肝臓と腎臓から単離した DNA について AMS（加速質量分析）により ^{14}C 濃度を測定した結果、溶媒のみを投与した対照動物と比べ、投与による ^{14}C 濃度の増加が認められなかったことから、DNA 付加体は不検出（検出限界＝3 付加体/10^9 ヌクレオチド）とされた。(参照文献(参照　94(2004)#307)。なお、EFSA では、こ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[^{14}C]-OTA を比較的低濃度で単回投与した 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　296(2006)#273)。

（b）　OTA の *in vivo* 変異原性

F344/NS1c-Tg（*gpt* delta）ラット（雌雄各 5 匹/群）に 0、又は 5 mg/kg 飼料(雄：0.36 mg/kg 体重/日、雌：0,38 mg/kg 体重/日）の OTA を 13 週間混餌投与し、腎臓の病理組織学的検査及び変異原性試験が実施された（68、69 ページ参照)。OTA 投与群の雄雌ともに投与後 4 週間目には腎髄質外帯における近位尿細管上皮細胞にアポトーシス、巨大核細胞及び空胞化が認められた。雄ラットの腎臓より DNA を抽出してレポーター遺伝子の点突然変異及び欠失変異を調べた結果、OTA 投与群と非投与群に差はみられなかったが、腎髄質外帯を分離して抽出した DNA では、非投与群に比べて Spi-変異体頻度が有意に増加しており、髄質外帯特異的に欠失変異が生じていることが示された。皮質では、OTA による欠失変異の誘導は認められず、皮質及び髄質外帯共に点突然変異頻度には差がなかった。(参照　250(2011)#649)。

同じグループにより、髄質外帯における OTA の作用メカニズムを分子病理学的解析により調べる目的で F344/NS1c-Tg（*gpt* delta）ラットに同用量の OTA を 4 週間投与して皮質及び髄質外帯における網羅的遺伝子発現変化が比較された。OTA 投与により髄質外帯特異的に発現が増加したのは、DNA 二重鎖切断修復（*Chek1*、*Rad18*、*Bripa1*、*Brcc3* 等)、細胞周期促進、DNA 損傷応答を介した G_2/M 期停止誘発、*Bcl-2* ファミリー遺伝子、及びがん抑制遺伝子 *p53* に係る遺伝子群であった。DNA 二重鎖切断修復、特に相同組み換えに関連した遺伝子の発現が誘導されていることより、OTA 曝露により髄質外帯に DNA 二重鎖切断が起こり、相同組み換えを介した修復過程で欠失変異が生じていると推測された。OTA による細胞周期促進及び G_2/M 期停止誘発関連遺伝子の発現増加は、細胞周期の調節異常を示唆しており、巨大核細胞の誘導に関与していると考えられた。(参照　297(2013)#665)

OTA により髄質外帯特異的にがん抑制遺伝子 *p53* に係る遺伝子群の発現が誘導されたことより、OTA の誘導する DNA 損傷、アポトーシス及び巨大核誘発への *p53* の関与を調べる目的で、*p53* 欠損 *gpt* delta（*p53* KO）マウス及びその野生型の *gpt* delta マウスを（WT）に 0、1 又は 5 mg/kg の OTA が 4 週間強制投与された。OTA 投与により、WT マウスの腎臓における *p53* の発現が誘導されることが確認された。マウスの発がん用量である 5 mg /kg OTA 投与群において、*p53* KO マウスでは WT マウスに比べアポトーシス及び巨大核の出現が髄質外帯に増加し、皮質にも認められた。変異原性試験の結果、5 mg OTA/kg 投与群の腎臓において *p53* KO マウス及び WT マウス共に点突然変異は認められなかったが、Spi-変異の頻度は *p53* KO マウスで有意に増加した。著者らは、OTA が DNA の二重鎖切断修復における相同組み換えを介して DNA 欠損を誘導する可能性があり、*p53* はこの過程で OTA の遺伝毒性作用を抑制

1 していると考えた。(参照　298(2013)#643)
2
3 b. 非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズム
4 （a）酸化ストレス
5 OTA が *in vitro* 及び *in vivo* で ROS 産生等を介した DNA、タンパク質及び
6 脂質の酸化を引き起こすことが報告されている。また、*in vitro* 及び *in vivo* の
7 コメットアッセイにおいて、OTA の用量依存的に DNA 損傷が認められており、
8 酸化されたプリン塩基又は酸化されたピリミジン塩基を認識して除去する Fpg
9 又は EndoIII 処理により DNA 損傷の促進がみられた結果は、OTA が DNA 塩
10 基の酸化修飾を誘発していることを示唆していた（（5）遺伝毒性参照）。OTA
11 による酸化ストレスは、動物実験において低投与量から認められ、長期間の腎
12 毒性及び酸化ストレス等によるエピジェネティックなメカニズムがラット腎臓
13 における腫瘍誘発に重要な役割を果たすとする報告もある。ROS の産生の原因
14 としては、Fe イオン、キノン、酸化ストレス応答の低下、NO 合成酵素のひと
15 つである iNOS 発現の増加等が報告されている。また、腎臓には、ペルオキシ
16 ダーゼが豊富に存在するため、^{32}P-ポストラベル法により観察される DNA 付加
17 体形成は OTA そのものではなく、LPO が関与している可能性も考えられる。
18 LPO による DNA 損傷として、DNA 中の 2'-デオキシグアノシンの 8 位の酸化
19 による 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン（8-OHdG）及びエテノ塩基などの
20 環外DNA付加体の生成並びに脂質の過酸化分解物であるMDAとグアニンの反
21 応による付加体が知られている。(参照　232(2005)#291, 299(1991)#510,
22 300(1993)#511, 301(1998)#126, 302(2011)#657, 303(2009)#371)
23
24 OTA による脂質酸化物の構造活性について、OTA と Fe^{3+}複合体による ROS
25 産生が関与している報告がある一方、Fe^{3+}との複合体を形成しない O-アセチル
26 フェニル OTA で脂質酸化が認められることより、これらは OTA の作用には関
27 与しないという報告もある。(参照　304(1997)#131, 305(1996)#235)
28
29 ▪ *In vitro* 試験
30 LLC-PK1 細胞（ブタ腎臓近位尿細管由来培養細胞）を OTA の存在下で培養
31 し、酸化ストレス応答が調べられた。OTA は、濃度依存的に ROS の産生を増
32 加し、15　μM の OTA で培養すると明らかに 8-オキソグアニン[9]の生成が認め
33 られた抗酸化剤である N-アセチル-L－システイン（NAC）によってこの 8-オ
34 キソグアニンの生成は抑制された。(参照　306(2002)#1034)
35 腎臓における OTA の作用メカニズムを調べる目的で HK-2 細胞（ヒト尿細
36 管上皮細胞由来培養細胞）を 50 μM の OTA と 6 時間又は 24 時間培養し、網羅

9) グアニンの 8 位が酸化されると 8-オキソグアニンとなる。ROS による DNA 酸化損傷のマーカーとされている。

的な遺伝子発現の変化が解析された。細胞生存率は 6 時間後に 83%、24 時間後に 53%であった。6 時間後に DNA の酸化的損傷の増加と共に ROS の産生が増加し、ROS の産生に関与するミトコンドリア電子伝達系酵素の mRNA 発現上昇が認められた。24 時間後には、ROS レベル及び酸化的 DNA 損傷の増加と共に酸化ストレス応答系の遺伝子発現の増加が認められた。DNA 切断や付加体形成などの DNA 損傷により発現の誘導される細胞周期調節又はアポトーシス関連遺伝子の発現上昇は検出されなかった。(参照　235(2007)#241)

RL-34 細胞（ラット肝細胞由来株化細胞）、 ラット初代培養肝細胞又はラット NRK 細胞（腎臓近位尿細管上皮細胞由来株化細胞）を 1.5～6 μmol/L の OTA と培養する *in vitro* 試験の結果、解毒及び酸化ストレス応答に関与している転写因子 Nrf2 の活性阻害と共に、DNA の酸化的損傷による塩基脱落部位の増加が認められた。Nrf2 経路の活性化剤である Cafestol 及び Kahweol1 を用いた前処理によりこれらの OTA の影響が防止されることから、OTA が酸化ストレスに対する生体の抗酸化作用を阻害していることが示唆された。(参照 307(2007)#250)

LLC-PK1 細胞を OTA の存在下で培養し、Nrf2 たんぱくの核内移行及びトランス活性、Nrf2 遺伝子並びにその標的である GST 及びγGCS 各遺伝子の発現に及ぼす OTA の影響が調べられた。OTA（25 μM）は、Nrf2 たん白質の核内移行とトランス活性を低下させ、各遺伝子の発現を抑制した(参照 308(2009)#737)。同細胞中の ROS レベル（フローサイトメトリーで測定）の低下が OTA（1～2.5 μM）によって、GST とグルタチオンペロキシダーゼの活性低下が OTA（10～25 μM）によってそれぞれ引き起こされた(参照 309(2008)#736)。

OTA は、HEC293 細胞（ヒト胎児腎臓由来細胞株）にミトコンドリア膜電位差（ΔΨm）の減少、ROS 産生及び細胞死を誘導した。プロテオーム解析により、網羅的にたん白質発現の変化を調べた結果、ミトコンドリア電子伝達系、タンパク合成の阻害、ストレス応答の誘導及び細胞死等に関与する 66 種類のたん白質の発現誘導が認められた。抗酸化物質である NAC は OTA による ROS 産生及びΔΨm の減少を抑制し、OTA によるたん白質発現誘導のほとんどを防いだ。(参照　310(2013)#644)

^{32}P-ポストラベル法を用いて、*in vitro* 及び *in vivo* で、酸化ストレスが DNA 付加体スポット形成に及ぼす影響が調べられている。抗酸化剤であるビタミン A 、ビタミン C 又はビタミン E をマウスに前投与するとスポットの数が減少したことが報告されている(参照　311(1997)#284)

その他、HepG2、Caco-2 等の培養細胞及びラット初代培養尿細管細胞等を用いた *in vitro* 実験によって、OTA の毒性に対する酸化ストレスの関与が示唆さ

れたとする知見が報告されている（参照　304(1997)#131, 306(2002)#1034, 312(2005)#738, 313(2005)#739）

- *In vivo* 試験

Wistar ラット（雄、一群 6 匹）に 0 又は 289 μg/kg 体重の OTA が 48 時間毎に 3 週間経口投与された。OTA 投与 1 時間前に活性酸素消去酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）及びカタラーゼを皮下注射すると酵素尿、蛋白尿、クレアチン血症及び OTA の尿中排泄を指標とした OTA の腎毒性が軽減された。これらの結果は、*in vivo* の OTA 腎毒性にスーパーオキシドラジカルと過酸化水素が関与していることを示唆していた。（参照　151(1994)#58）

Lewis ラット（雄、一群 20 匹）に 0.4mg/kg 体重の OTA が 1 週間に 3 回の頻度で 2 年間投与された。OTA の腎毒性における酸化ストレスの関与を調べる目的で抗酸化剤 2-メルカプトエタンスルホン酸（MESNA）[10]を前投与すると、腎臓における OTA 誘導性の巨大核細胞が有意に減少すると共に ^{32}P-ポストラベル法で検出された DNA 断片の数と強度が減少した。一方、腎腺癌を発症したラットは、OTA 投与群では 6/20 であったが、OTA 及び MESNA 投与群では 8/20 であり、MESNA は腎腺癌の発生頻度減少には効果を示さなかった。著者らは、OTA の巨大核細胞誘導と発がん作用は異なるメカニズムによると考えた。（参照　314(2002)#329）

Wistar ラット（雄、一群 8 匹）に OTA が 289 μg/kg 体重の用量で、活性酸素のスカベンジャーであるメラトニンが 10 mg/kg 体重/日の用量で共投与された。病理組織検査の結果、メラトニンの投与群では OTA で誘発される肝臓及び腎臓毒性が軽減された。（参照　315(2003)#243）

赤ワイン中の抗酸化性フラボノイドが OTA の毒性に及ぼす影響を調べる目的で、Wistar ラット（雄、一群 6 匹）に赤ワインに OTA を溶解し、289 μg/kg 体重の用量の OTA が 1 日おきに 14 日間胃内投与された。OTA のみの投与では腎臓の脂質ヒドロペルオキシド（LOOH）の増加、還元型グルタチオン（GSH）/酸化型グルタチオン（GSSG）の低下及び SOD 活性の低下がみられたが、OTA と共に赤ワインを投与することによってこれらの変化が抑制された。（参照 316(2005)#245）

Sprague-Dawley ラット（雄、一群 10 匹）に 0.2 mg/kg 飼料の OTA を 4 週間混餌投与し、腎臓、肝臓及び脳における DNA の断片化、非タンパク質チオール基（RSH）、LOOH レベル及びヘムオキシゲナーゼ-1（HO-1）発現が調べられた。OTA 投与群の腎臓、肝臓及び脳より抽出された DNA を電気泳動した結果スメアが認められ、DNA 損傷が生じていることを示唆していた。OTA 投与群のラットは非投与の対照群に比較して、腎臓及び肝臓の RSH 含量が有意に

[10] MESNA は腎臓で遊離チオール基を増加させることで酸化ストレスを防ぎ、LPO 産生物を減少させる。

減少し、全ての組織の LOOH が有意に増加した。これらの OTA の影響は抗酸化剤であるシアニジン 3-O-β-D-グルコシド（C3G）の共投与により抑制された。OTA 投与により腎臓及び肝臓において活性酸素の消去を触媒する HO-1 が有意に誘導された。著者らは、酸化ストレスが OTA の作用に関与していると考えた。（参照　317(2007)#458）

F344 ラット（雄、一群 5 匹）に OTA を 21 日又は 12 か月間混餌投与する毒性試験が実施された。開始時摂取量として 300 μg/kg 体重/日の OTA を投与し、体重が 333 g となった後は 100 μg/kg 体重/日の OTA を投与した。酸化ストレス応答に関与する GSH 関連酵素であるγ-グルタミルシステイン合成酵素（GCLC）、GSTP1、GSTA5 及び GSTM1 の発現が OTA 投与群のラット腎臓でいずれの時期においても減少していた。ラット初代培養肝細胞及びラット近位尿細管細胞株（NRK 細胞）を用いた *in vitro* 試験においても、細胞毒性を生じる濃度より低い濃度の OTA によってこれらたん白質の発現の抑制が認められた。これらの遺伝子の DNA の調節領域に結合して遺伝子発現を増加させる転写因子 Nrf2 への OTA の影響をラット初代培養肝細胞及び RL-34 細胞（ラット肝細胞由来培養細胞）を用いて調べた結果、OTA は、Nrf2 と DNA 調節領域の結合を抑制し、Nrf2 の転写活性を低下させた。同じ培養条件において DNA の塩基脱落が認められ、DNA の酸化損傷が引き起こされていることが示された。（83 ページ、*in vitro* 試験参照）12 か月間 OTA を投与した群のラット腎臓においても、OTA を投与しない対照群に比べて DNA の塩基脱落部位が有意に増加した。OTA により引き起こされた以上の変化は、Nrf2 経路の活性化剤により阻害されることが、上記細胞を用いた *in vitro* の試験系で認められた（83 ページ、*in vitro* 試験参照）。以上より、著者らは、Nrf2 が抑制されることによって、酸化ストレスに対する細胞の防御作用が低下することが、OTA の腎毒性及び発癌のメカニズムであろうと考えた。（参照　307(2007)#250）

Wistar ラット（雄、一群 6 匹）に 0、5 ng/kg 又は 50 μg/kg 体重の OTA が 15 日間強制経口投与された。酸化ストレスの指標となる MDA 及びカルボニル化タンパク質（PCs）の濃度が肝臓では 50 μg/kg 体重投与群で有意に高く、腎臓では、5 ng/kg 体重投与以上の群で OTA 非投与の対照群に比べて有意に増加していたが、用量反応性はみられなかった。カタラーゼ及び SOD 活性には変化は認められなかった。（参照　318(2007)#452）

Sprague-Dawley ラット（雄、一群 6 匹）に 0 又は 0.5 mg/kg 体重/日の OTA を 14 日間胃内投与し、腎臓における病理組織検査が実施された。OTA 投与群の腎臓においてカタラーゼ活性の低下、SOD 活性の上昇及び GSH 濃度の低下がみられ、酸化ストレスが誘導されたことを示していた。OTA 投与群では対照群に比べ、腎皮質及び髄質におけるアポトーシス細胞がそれぞれ 10 倍あるいは 3 倍に増加した。腎臓の MDA 濃度に変化はみられなかった。OTA と共に抗酸化剤のリコペンを 5 mg/kg 体重/日の用量で胃内投与すると OTA の GSH 及び

アポトーシスへの影響が軽減された。(参照　319(2013)#673)

OTA が精巣で過酸化脂質の生成を誘導することが報告されている。マウス（種、雌雄不明、一群 10 匹）に 0、0.05 又は 0.1 mg/匹/日の OTA が 45 日間経口投与された。マウス精巣中において過酸化脂質の分解物である MDA が用量依存的に有意に増加した。また、SOD、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及び GST の活性が用量依存的に低下し、0.1 mg 匹/日の OTA/投与群では有意に低下した。(参照　158(2008)#402)

Sprague-Dawley albino ラット（雄、一群 10）に 0 又は 0.2 mg/kg 飼料の OTA を 4 週間混餌投与し、NO 産生調節に関与する DDAH 及び NO 合成酵素（NOS）誘導への影響が調べられた。OTA 投与群では肝臓と腎臓に NO 合成酵素 NOS アイソフォームの一つである iNOS たん白質の発現が認められた。腎臓には更に NOS 合成酵素アイソフォームの eNOS 及び内因性の NOS 阻害物質を分解する DDAH-1 たん白質の過剰発現が認められた。抗酸化作用を有する C3G を同時投与すると、これらの影響は軽減した。(参照　320(2012)#661)

一方、以下のように *in vitro* 及び *in vivo* において、OTA による酸化ストレスが認められなかった報告もある。

ラット初代培養肝細胞及び NRK（ラット腎臓由来培養細胞株）細胞と OTA を培養し、NO 産生に係る酵素への影響を調べた結果、HO-1 及び iNOS たん白質レベルの OTA 用量依存的増加が認められた。NO のたん白質及び DNA への影響をそれぞれチロシン残基のニトロ化及び 8-ニトログアニンを指標に調べた結果、OTA はたん白質及び DNA のニトロ化を誘導したが、NO の合成阻害は OTA に誘導された 8-ニトログアニン量に変化を及ぼさず、OTA の DNA への影響に NO は関与していないと考えられた。(参照　303(2009)#371)

OTA を 0.25、0.5、1、2 mg/kg 体重で、5 日/週、2 週間経口投与した F344 ラット（雄、一群 3 匹）の腎臓において、LC-MS/MS により LPO 関連付加体生成を検討する試験が実施された。ラットは最終投与 72 時間後にと殺された。尿中には OTA の代謝物は検出されなかった。酸化ストレスのマーカーである、MDA 及び 4-ヒドロキシアルケナール並びに DNA における 8-OHdG、1,N^6-エテノデオキシアデノシン及び 1,N^2-プロパノデオキシグアノシン付加体について定量した結果、OTA 投与による腎臓及び肝臓におけるこれらの付加体の増加は認められなかった。(参照　166(2005)#308)

F344/NS1c-Tg（*gpt* delta）ラット（雌雄各 5 匹/群）に 0、又は 5 mg/kg 飼料(雄：0.36 mg/kg 体重/日、雌：0.38 mg/kg 体重/日）の OTA を 13 週間混餌投与し、髄質外帯における 8-OHdG を測定した結果、非投与群及び投与群に差は認められなかった。このラットでは、髄質外帯特異的に遺伝子欠失が認められていることより（69 ページ参照）、DNA の欠失変異には酸化ストレスは関与していないと著者らは考えた。(参照　250(2011)#649)

（b）細胞有糸分裂阻害等

・ *In vitro* 試験

IHKE 細胞（ヒト腎臓上皮細胞由来株化細胞）を 0～50 μM の OTA と 12 時間又は 24 時間培養した結果、1 μM 以上の濃度で 24 時間後に有意な細胞数の減少並びに時間及び用量依存的なアポトーシスの増加が認められた。OTA 処理群では、多倍染色体を有する巨大核細胞が認められ、染色体の不分離を示す染色分体橋も観察された。巨大核を含めた染色体異常は 24 時間後に OTA 非処理の対照群では 1.97±0.16%であったのに対し、10 μM 及び 50 μM OTA 処理で各々4.36±1.15%及び 7.25±1.16%と有意に増加した。10 μM 以上の OTA 濃度では、有糸分裂後期及び終期にある細胞の割合が有意に減少した。αチューブリンの免疫組織化学より、OTA が紡錘糸形成を阻害していることが示唆され、*in vitro* において OTA が用量依存的に微小管の形成を阻害することが示された。一方、細胞生存に係る NFκB シグナルは OTA により増強されていた。これらの結果から、著者らは、OTA は紡錘体形成を阻害し、有糸分裂の中期から後期への移行に障害がおき、巨大核細胞及び細胞分裂異常に関与していると考えた。(参照　321(2006)#330)

V79 細胞又はヒト末梢血リンパ細胞において、OTA は染色体異常試験、姉妹染色体分体交換試験及び小核試験では陰性であったが、これらの細胞を OTA と 3 時間培養すると、凝縮して倍加した染色体及び部分的に不規則に分離した染色分体が認められる細胞数が明らかに増加した。これらの結果から、OTA は DNA 複製後の細胞分裂を阻害していると考えられた。また、V79 細胞を OTA と 24 時間培養した時の IC_{50} の濃度において、OTA が細胞周期に及ぼす影響をフローサイトメトリーを用いて調べた結果、G_2/M 期の移行阻害が観察された。DNA の複製阻害は認められなかった。(参照　221(2007)#457, 226(2008)#411)

CHO 細胞を 0、0.2、0.8 又は 1 mM の OTA と培養すると、多倍染色体を有する細胞が用量依存的に増加した。0.05 mM～1 mM の OTA 用量で細胞分裂の過程において DNA のもつれを解消する TopoII の活性が用量依存的に減少していたことより、OTA が細胞分裂を阻害していると推測された。(参照 237(2009)#369)

IHKE 細胞（ヒト尿細管細胞由来株化細胞）を 0、1、5、10、25 又は 50 μM の OTA と培養すると、5 μM 以上の濃度で有糸分裂の阻害が認められ、25 μM 以上の濃度で姉妹染色分体の異常な凝縮及びコヒーシンの欠如による姉妹染色分体の分離と共に、染色体の構造たん白質であるヒストンのアセチル化の低下が認められた。核ホモジネートを用いて測定した核内ヒストンアセチル基転移酵素（HAT）活性は、OTA の濃度依存的に低下し（IC50=24.5 μM）、姉妹染色分体を接着しているコヒーシンの誘導に必要とされている H3Thr3 [11)]のリン酸

[11)] ヒストン H3 たん白質の N 末端側から 3 番目のスレオニン。

化が消失した。ヒストンのアセチル化は、転写活性化を誘導し、有糸分裂、DNA の修復等に重要な役割を果たしていることが知られており、著者らは、HAT の阻害が OTA の一次的な細胞内標的であり、これが発がん作用に関与していると考えた。(参照　322(2011)#730)

OTA は GES-1 細胞（ヒト胎児消化管粘膜上皮細胞由来細胞株）に G_2 期遅延を誘導した。GES-1 細胞を OTA と 24 時間培養すると、細胞周期を制御する Cdc25c、Cdc2 及びサイクリン B1 のたん白質発現が抑制され、Cdc25c 及び Cdc2 のリン酸化が促進された。これらの結果 G_2 期遅延が誘導されると考えられた。MAPK ファミリーメンバーERK と p38 の発現を siRNA により抑制すると G_2 期遅延にある細胞の割合は有意に減少したことより、OTA の細胞周期への影響はこれらのシグナルを介していると考えられた。(参照　323(2012)#618)

- *In vivo* 試験

F344 ラット（雄）に 21、70 及び 210 μg/kg 体重の OTA を、14 日間又は 90 日間（5 回/週投与）強制経口投与した後に腎臓を採取し、定量的リアルタイム PCR アレイで細胞周期及び有糸分裂に関わる遺伝子の発現を、また、免疫組織化学法及びウェスタンブロット法で関連たん白質の発現が調べられた。投与 90 日後に、70 μg/kg 体重以上の OTA 投与群で有糸分裂の主要制御因子（PLK1、Aurora B、Cdk1^{Cdc2}、サイクリン E1 等のサイクリン、CDK 阻害因子、TopoII、サバイビン等）が OTA により過剰に発現した。投与 14 日目の 210 μg/kg 体重の OTA 投与群には、90 日後に比較して程度は低いながらこれら遺伝子の過剰発現が認められたが、、70 μg/kg 体重投与群では認められなかった。遺伝子発現の変化と一致し、髄質外帯の近位尿細管細胞におけるたん白発現（Cdk1^{cdc2}、p21$^{WAF1/CIP1}$、TopoII 及びサバイビン）にも投与後日数と投与量に依存した変化が認められ、Aurora B のターゲットであるヒストン H3Ser10[12)]のリン酸化の亢進されていたことは、有糸分裂過程の細胞にアポトーシスが誘導されていることが示唆されていた。これらの結果より著者らは、OTA による発がんの初期に、有糸分裂の障害と染色体の不安定性の原因となる遺伝子とたん白質の異常発現が引き起こされると考えた。(参照　324(2009)#377)

F344/NSIc ラット（雄、一群 10 匹）に発がん用量である 210 μg/kg 体重/日の OTA を 28 日間経口投与すると、近位尿細管に巨大核細胞、細胞増殖及びアポトーシスが認められた。発がん部位である腎髄質外層外帯における細胞周期への影響を調べた結果、OTA 投与群では DNA 損傷応答に係る Cdc2 及びγH2AX たん白質の細胞核内における増加並びに G_2/M 期の移行阻害に関与する Chk-2 たん白質のリン酸化が認められた。網羅的な遺伝子発現解析の結果、ユビキチン D（Ubd)の遺伝子発現が有意に増加していた。Ubd は、M 期の紡錘体チェックポイントに重要である Mad2 と結合することが示されており、Mad2 を阻

12)　ヒストン H3 たん白質の N 末端側から 10 番目のセリン。

害することにより染色体不安定性を誘導する可能性が示されている(参照 325(2006)#717)。OTA 投与により Ubd の発現が M 期のみならず G_2 期にも認めらたことより、著者らは、G_2 期に Ubd の発現が高い細胞においては、G_2 期に続く M 期のスピンドルチェックポイント監視機構が破綻して染色体不安定性を誘導し、OTA の発がん作用に関与していると考えた。(参照　326(2012)#639, 327(2012)#638)

（c）その他

NRK-52E 細胞（ラット近位尿細管由来株化細胞）)に 100、1,000 nmol/L 濃度の OTA を曝露すると、上皮堅牢性の喪失、壊死による細胞数減少及び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確認された。OTA は、炎症マーカーである NFκB の活性化、線維症のマーカーであるコラーゲン分泌及び上皮間葉転換のマーカーであるα-平滑筋アクチンの生成を誘発した。また、用量依存的に、細胞外シグナル制御キナーゼ 1/2（ERK 1/2)、JNK 及び細胞外シグナル制御キナーゼ 38(p38)も誘導した。(参照　328(2005)#337)

ヒト腎尿細管細胞及び肺線維芽細胞の初代培養細胞を用いて OTA の毒性が調べられた。細胞と 0.3～10 nmol/L の OTA が 2、5 又は 14 日間培養された。カスパーゼ-3 活性及び LDH 活性が、各々アポトーシス及び壊死細胞の指標として測定された。尿細管細胞は、カスパーゼ-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、低濃度（0.3～10 nmol/L）の OTA に 14 日間曝露することにより、細胞の肥大化が認められた。尿細管細胞特異的に NFκB 活性の増加と共に線維症のマーカーであるコラーゲン III 及びフィブロネクチン分泌が増加した。(参照　329(2007)#342) (参照　328(2005)#337, 330(2005)#336)

OTA によるエピジェネティックな遺伝子発現の変化及びシグナル伝達系の変化が、OTA の発がん性に関与していることを示唆している報告がある。

F344 ラット（雄、一群 4 匹）に 300 μg/kg 体重/日の OTA を開始時摂取量として投与し、体重が 333 g となった後は 100 μg/kg 体重/日の OTA を 7 日間、21 日間又は 12 か月間混餌投与し、腎臓におけるタンパク質キナーゼ（PKC）及びヒストンデアセチラーゼ（HDAC）のタンパク質の発現が調べられた。対照群と比較して、OTA 摂取群では 21 日目以降 PKC のリン酸化が有意に増加し、下流シグナル因子で細胞増殖及び細胞生存に関与する MAP キナーゼ(MAPK)、細胞外シグナル制御キナーゼアイソフォーム 1/2（ERK 1/2）等の活性化と相関していた。インシュリン様成長因子-1 受容体（IGF-1r）と IGF-1 によって活性化されるイノシトールリン脂質依存性キナーゼ-1 系(PDK1)の発現増加が OTA 投与 7 日目及び 21 日目で認められたことから、これらが PKC の上流で作用している可能性が考えられた。また、OTA 投与群では HDAC3 タンパク質の発現が促進されて、HDAC 酵素の活性化が認められた。著者らは、HDAC3 を介し

たヒストン脱アセチル化による遺伝子発現抑制がシグナル伝達を活性化し、細胞増殖、アポトーシス抑制等を介した発がんに関与していると考えた。(参照 331(2007)#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、210 μg/kg 体重/日の OTA が 1、3、7 又は 14 日間強制経口投与された。腎臓の皮質又は髄質外帯における腎細胞病理組織、細胞増殖活性及び遺伝子発現プロファイルが調べられた。OTA は、皮質に軽度の病理組織変化（前腫瘍性病変）を誘発し、野生型ラットでは 14 日目に、Eker ラットでは 7 日目より有意に細胞増殖の増加を引き起こした。OTA 投与群では、代謝酵素遺伝子（*CYP4A12*）、DNA 修復遺伝子（*SUPT16H*）、酸化ストレス応答遺伝子（*SEPP1*）等の遺伝子発現が促進される一方、ラパマイシンシグナル経路の標的であるフォスファチジルイノシトール 3-キナーゼ（PI3K）-AKT-*Tsc2* の多数の遺伝子の発現が抑制された。Eker ラットは、全ての影響に対し、野生ラットより OTA に対する感受性が高かった。当該研究では、影響の全体傾向から、*Tsc2* の、OTA の毒性への関与が示唆されている。(参照　332(2007)#348)

OTA の毒性の解明を目的として、cDNA アレイ解析、プロテオーム解析により、*in vitro* 及び *in vivo* で網羅的な遺伝子発現又はたん白質レベルの変化が調べられている。

Wistar ラット（雄、一群 10 匹）に 0、1 又は 10 mg/kg 体重の OTA を経口投与し、24 時間後又は 72 時間後にと殺し、腎臓の組織学的検査が実施された。両用量とも 72 時間後にと殺したラットの主に皮質及び髄質外層に変性病変が認められた。壊死をおこした尿細管上皮細胞が、尿細管内に脱離していた。腎皮質における遺伝子発現の変化をマイクロアレイにより解析した結果、DNA 損傷（GADD153 及び GADD45）、アポトーシス（アネキシン V）、及び炎症反応（α2 μ グロブリン、セルロプラスミン及びカテプシン S）に関係している遺伝子の発現に OTA 依存的な増加がみられた。(参照　333(2003)#636)

F344 ラット（雄、初期体重 175 g、一群 5 匹）に 300 μg/kg 体重/日の OTA を開始時摂取量として投与し、体重が 333 g となった後は 100 μg/kg 体重/日の OTA を投与した。肝臓及び腎臓の遺伝子発現プロファイルが、OTA 投与開始後 7 日、21 日、4 か月、7 か月及び 12 か月後に調べられた。OTA 投与群の腎臓では、転写因子である Nrf2 によって発現が制御される解毒及び酸化ストレス応答に関与している多くの遺伝子（GST、NAD(P)H キノン還元酵素（NQO1）等）、並びに脂肪酸代謝及びシトクロム P450 に関与する遺伝子の発現が抑制され、これらのタンパク質の発現も抑制された。腎臓において、Oat、ナトリウム依存性リン酸トランスポーター（NaPi-2）などのトランスポーター遺伝子及び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の遺伝子の発現が OTA 投

与により抑制された。著者らは、カルシウム恒常性維持の変化並びに転写因子である HNF4α及び Nrf2 による遺伝子発現の抑制等のエピジェネティックな遺伝子機能の変化が酸化ストレスに対する細胞内防御を阻害し、OTA の発がん性に関与していると考えた。(参照　334(2006)#315)

近位尿細管細胞の *in vitro* モデルとしてヒト腎皮質近位尿細管上皮細胞由来細胞株である RPTEC/TERT1 細胞及び HK-2 細胞、ラット腎尿細管由来細胞株である NRK-52 細胞並びにヒト及びラットの初代培養近位尿細管細胞を OTA と培養後、遺伝子発現の変化が cDNA アレイ解析により調べられた。また、ラットに 3 mg/kg 体重/日の OTA を 1、3 又は 7 日間投与し、OTA による腎臓の遺伝子発現の変化が同様に調べられた。それぞれのモデルにおける遺伝子発現の変化をクラスター解析した結果、ヒト初代培養細胞モデルとラット *in vivo* モデルの結果が最も近いクラスターとなった。OTA の作用は、細胞骨格、ヌクレオソーム制御、転写、ユビキチン化及び細胞周期等に係るシグナル伝達経路に及んでおり、最も影響が大きかったヌクレオソーム制御に関与する遺伝子の発現は促進及び抑制されていた。同様の変化は転写及びユビキチン化に関与する遺伝子発現変化にもみられた。がんの発症に係る遺伝子の多くは発現が促進されていたが、溶質輸送体ファミリー遺伝子及び Ras 関連遺伝子は発現が抑制された。酸化ストレスにより活性化される Nrf2 シグナル伝達経路の変化はみられなかった。全てのモデルにおいて細胞骨格系に属するアクチンリモデリング遺伝子であるアドビリンの産生が最も亢進されていた。著者らはこれらの結果から、OTA の発がん作用機序はエピジェネティックであることを示唆していると考えた。(参照　335(2012)#635)

がん抑制遺伝子である *p53* が OTA の発がん性に及ぼす影響を調べるために、*p53* 欠損 *gpt* delta マウス及び正常な *p53* 遺伝子を有する *gpt* delta マウス（いずれも雄、5 匹/群）に 0、1 又は 5 mg/kg の OTA が 4 週間強制経口投与された。病理学的検査の結果、5 mg/kg の OTA 投与群で腎髄質の外層外帯に巨大核細胞及びアポトーシス細胞が認められ、*p53* 欠損マウスの巨大核細胞の発現頻度は *p53* 遺伝子を正常に有するマウスより高かった。また、*p53* 欠損マウスでは、髄質内帯の尿細管上皮細胞にも巨大核細胞及びアポトーシス細胞が認められた。*p53* KO マウスで観察されたアポトーシスの増加は、OTA の誘導するアポトーシスに *p53* 非依存的な経路が関与している可能性を示唆していると考えられた。(参照　298(2013)#643)

（８）毒性試験のまとめ

３．ヒトにおける知見

（１）各国における 暴露量

①　血液中 OTA 濃度

OTA は、ヒトでおよそ 35 日の半減期を有することが示されており(参照 90(2000)#352)、過去数週間における暴露の簡便なバイオマーカーとして OTA の血中濃度が疫学的研究に幅広く使用されている(参照　153(2001)#1031)。

JECFA の報告によると、欧州 13 か国、アフリカ 2 か国、カナダ及び日本において 1977 年から 1998 年の間に報告された健常者 3,717 人の血液中 OTA 濃度範囲は、0.1～40 ng/ml（最大値 160 ng/ml を除く）、平均値の範囲は 0.022～2.3 ng/ml であった。日本では、1992~1996 年に東京において OTA 濃度が調査され、OTA が検出されたのは 184 人中 156 人（85%）、平均値は 0.068 μg/kg、濃度範囲は 0.004～0.28 μg/kg であった。(参照　153(2001)#1031, 336(1998)#590)

EFSA の意見書には、1995～2002 年に報告されたイタリア、クロアチア、ノルウェー、スウェーデン、モロッコ及びレバノンにおける健常人計 2,086 人の血中 OTA 濃度が記されている。OTA の検出率の範囲は 33%~100%で、レバノン（検出限界 0.1 ng/mL）で少なく、ノルウェー及びスウェーデン（検出限界 0.01 ng/mL）で多かった。血中 OTA 濃度の平均の範囲は 0.17 ng/mL（レバノン）~0.56 ng/mL（イタリア、検出限界 0.1 ng/mL）であった。EFSA では、これらの 1995~2002 年の測定結果より、JECFA で報告された 1998 年までの測定結果と比較すると健常人の血中 OTA 濃度が減少傾向にあるとを述べている。(参照 296(2006)#273)

その後の報告結果を表 12 に要約した。

ポーランドで、1998 年 10 月から 1999 年 4 月にかけて 30 人の妊娠女性を対象に母体の血清中及びさい帯血清中の OTA 濃度が測定された。母体血清中及びさい帯血清中の OTA 平均濃度はそれぞれ 1.14 及び 1.96 ng/ml であり、有意差が認められた。母体血清中とさい帯血中の OTA 濃度には相関がみられ、平均濃度比は 1.96 であった。(参照　337(2006)#517)

2002 年にポルトガルの都市コインブラ及びその周辺の 2 地区に住む健常者 104 人から血液が採取され、OTA 濃度が調べられた。すべての検体から定量下限値以上の OTA が検出され、平均は 0.42~0.78 μg/L、全体の濃度範囲は 0.14~2.49 μg/L で、男女間の差は認められなかった。コインブラ周辺の 1 地区の平均濃度は他の 2 地区に比べて有意に高かった。OTA の定量限界は、血清で 0.1 μg/L 及び全血液で 0.05 μg/L であった。(参照　338(2008)#680)

チリの 2 つの農業地帯の 88 人の健常な男女から採取した血液中の OTA 濃度が分析された。コルブンで 2004 年 3 月と 7 月に採取された検体の 54%及びサン・ビセンテ・デ・タグアタグアで 2004 年 10 月に採取された検体の 91%が OTA 陽性で、検出範囲はそれぞれ、0.07~2.75 及び 0.22~2.12 ng/ml、平均値はそれぞれ 0.44 及び 0.77 ng/ml であった。両地帯の血液中 OTA 濃度には有意な差が認めら

れた。また、サン・ビセンテ・デ・タグアタグアでは女性の血液中 OTA 濃度が男性より有意に高かった。両地域の平均血清中 OTA 濃度より OTA 摂取量が推計され、コルブン及びサン・ビセンテ・デ・タグアタグアでそれぞれ 0.84 及び 1.40 ng/kg 体重/日であった。OTA の検出限界は 0.1 ng/kg であった。（参照 339(2006)#518）

アルゼンチンでブエノスアイレス州の 2 地区における 199 人のヒト血清中の OTA 濃度が調べられた。2004 年 2 月にマル・デル・プラタ並びに 2005 年 4 月及び 7 月にヘネラル・ロドリゲスで採取された検体のそれぞれ 63.8%及び 62.3%から OTA が検出され、平均はそれぞれ 0.15 ng/ml 及び 0.43 ng/ml であった。OTA の検出限界は 0.012 ng/ml であった。（参照　340(2008)#519）

トルコの地中海地方及び黒海地方の 2 地域で、6 歳から 80 歳の 239 人を対象に 2007 年 6 月及び 2008 年 1 月に、血中 OTA 濃度が測定された。食事に関するアンケートより、黒海地方ではトウモロコシを含む穀物類の摂取が地中海地方より多く、地中海地方では野菜、フルーツ、肉の摂取が黒海地方より多かった。OTA 血中濃度は、いずれの地域においても冬期に比べて夏期の方が有意に高く、全体の平均はそれぞれ 0.137±0.013 及び 0.312±0.034 ng/mL であった。平均血中濃度に地域間の差及び男女差は認められなかった。血中 OTA 濃度の最高値は黒海地方の子供の血液検体で測定された 1.496 ng/mL であった。黒海地方では夏期、冬季共に子供（15 検体）の血中 OTA 濃度が 大人（96 検体）及び老人（8 検体）に比べて有意に高かった。（参照　341(2009)#672）

スペインの Lleida 地方の 9 地区で 3 月から 5 月にかけて 279 人の男女から血液を採取して OTA 濃度を調べた結果 275 人に OTA が検出され、平均値は 0.86 ±1.07 ng/ml、95 パーセンタイル値は 2.51 ng/ml であった。血清中 OTA 濃度に男女差及び地域差は認められなかったが、18~29 歳、30~45 歳及び 46 歳以上と年齢を 3 区分すると、血清 OTA 濃度は 46 歳以上＞18~29 歳＞30~45 歳の順で、46 歳以上と 30~45 歳のグループでは有意差が認められた。（参照 342(2009)#677）

スペインで 2008 年 7 月から 11 月にかけてに 168 人の男女を対象に実施された試験では、対象者全員から OTA が検出され、血清中 OTA 濃度の平均は 1.09±0.95 μg/L、濃度範囲は 0.15~5.71 μg/L であった。男性の方が女性より血清中 OTA 濃度が高い傾向にあった。（参照　343(2010)#675）

表 12　健常人の血液中オクラトキシン A 濃度

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)	濃度範囲 (ng/ml)	引用文献	報告年
日本	1992~1996	156/184 (85)		0.068	0.004~0.28	(参照 336(1998)#590)	1998
ドイツ	1995~1998	1596/732 (92)		0.23	0.06~2.03	(参照 52(2002)#722)	2003
英国	1999	50/50 (100)		1.10	0.2～3.11	(参照 52(2002)#722)	
ポーランド	1998～1999	30/30 (100)	0.02	1.14	0.37~3.41	(参照 337(2006)#517),#517	2006
ポルトガル（3 地区）	2002	104/104			0.25~2.49	(参照 338(2008)#680)#680	2008
チリ（2 地域）	2004	62/88 (70)	0.1	0.42 ～ 0.88	0.07~2.75	(参照 339(2006)#518)#518	2006
アルゼンチン（2 都市）	2004	125/199 (63)	0.012	0.15		(参照 340(2008)#519)519	2008
	2005	151/236 (64)		0.43			
トルコ（2 地域）	2007 夏期	116/119 (97)	0.025	0.312	0.028~1.496	(参照 344(2011)#627)#627	2010
	2008 冬期	92/120 (77)		0.137	0.0306~0.887		
スペイン（3 地区）	2008	275/276 (99)	0.075			(参照 342(2009)#677)#677	2011
スペイン	2008	168/168 (100)	0.01	1.09	0.15~5.71	(参照 343(2010)#675)#675	2010

② 尿中 OTA 濃度

感度の良い測定方法を用いて、尿中の OTA 濃度の測定が可能になり、尿中 OTA 濃度と OTA 暴露について報告されている（表 13）。

イタリアで、健常人の 1 日分の尿を採取し、OTA 濃度が調べられた。尿中 OTA の検出限界は 0.005 ng/ml で、38 検体中 22 検体中に OTA が検出された。検出された OTA の濃度範囲は 0.012～0.046 ng/ml であった。間質性腎炎患者 3 人の尿を調べたところ、すべての尿に OTA が検出され、最高値は 0.140 ng/ml であった(参照　345(2001)#520)

英国で 30 日間 50 人を対象に陰膳方式を用いたトータルダイエットスタディが実施され、食事、血液及び尿中の OTA を測定することにより、OTA の摂取量とそのバイオマーカーとの関連が調べられた。血液は試験開始時及び試験中に 1 週間に 1 回採取され、尿は試験前日及び試験中に 1 週間に 1 回、1 日分が採取された。検出限界は食品、血液及び尿においてそれぞれ 0.001、0.1 及び 0.01 ng/g であった。OTA 摂取量は、平均して 0.94 ng/kg 体重/日、中央値は 0.94 ng/kg 体重/日、範囲は 0.26～3.54 ng/kg 体重/日と推計された。試験開始時を含めすべての血液検体から OTA が検出され、OTA 濃度範囲は試験開始時に 0.15～2.17 ng/ml、試験中は 0.4～3.11 ng/ml であった。尿 50 検体中 46 検体から OTA が検出され、その範囲は 0.01～0.058 ng/ml であった。OTA 摂取量と血液中 OTA 濃度には相関が認められなかったが、OTA 摂取量と尿中 OTA 濃度に統計的な相関が認められ

れた。(参照　346(2001)#282)。

2003 年 4 月にハンガリーの 3 地方の 5 地区に住む健常者 88 人の尿中 OTA 濃度が調べられた。尿は 24 時間採取された。61%の検体から OTA が検出され、平均濃度は 0.013 ng/ml、その範囲は 0.006～0.065 ng/ml であった。調べられた 3 地方のうち、1 地方における尿中 OTA 濃度は、他の地区に比べて高かった。何れも男女間に差は認められなかった。(参照　347(2005)#521)

2004 年 11 月にポルトガル（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 が定量された。平均濃度は 0.038 ng/ml、その範囲は 0.021～0.105 ng/ml であった。定量限界は 0.02 ng/ml であった。(参照　348(2006)#522)

ポルトガルの 6 地区より女性 50 人、男性 45 人の合計 95 人の尿を 2007 年の夏期及び冬期に採取し、OTA 濃度を調べるコホートスタディが実施された。夏期に比べて冬期の OTA 暴露は有意に高く、性差による違いは夏期にのみ認められた。(参照　349(1012)#670)

表 13　健常人の尿中オクラトキシン A 濃度

国名	採取期間	陽性数と割合(%)	検出限界 (ng/ml)	平均尿中濃度 (ng/ml)	濃度範囲 (ng/ml)	引用文献	報告年
ドイツ	1995~1998	1596/732 (92)		0.23	0.06~2.03	(参照 52(2002)#722)	2003
英国		46/50(92)	0.01		0.01~0.058	(参照 346(2001)#282)#282	2001
ハンガリー(3 地区)	2003	54/88(61)	0.004	0.013	0.006~0.065	(参照 347(2005)#521)#521	2005
ポルトガル	2004	42/60(70)	0.02 (LOQ)	0.038	0.02~0.105	(参照 348(2006)#522)#522	2006
ポルトガル	2007 冬 夏 2007 冬 夏	女性 43/50(86) 42/50(84) 男性 40/45(89) 35/45(78)	0.008	0.012 0.016 0.023 0.016	n.d.~0.062 n.d.~0.040 n.d.~0.071 n.d.~0.039	(参照 349(1012)#670)	2012

③ 母乳中 OTA 濃度

母乳中の OTA は、各地で報告されている。JECFA によると、1988 年から 2006 年に報告された欧州 8 か国、アフリカ 2 か国、ブラジル及びオーストラリアにおける母乳中の陽性割合は、それぞれ 11%～100%、72%～87%、4%及び 2%、であった。2002 年の Scientific Cooperation（SCOOP）Task 3.2.7）[13]によると、ヒトの母乳 324 検体（ドイツ、イタリア、ノルウェー、スウェーデン）中の OTA 濃度の範囲は 0.01～0.24 μg/L、最高値は 2.35 μg/L（イタリア）、平均値は 0.09

[13]EU 加盟国における食事経由の OTA 曝露量評価。

又は 0.18 μg/L [14]であった。（参照　52(2002)#722）。その他の知見を表 14 に示した。

ポーランドにおいて、1998 年 10 月から 1999 年 4 月にかけて 30 人の女性から母体の血液及び母乳が採取され、OTA 濃度が測定された。母乳中の OTA は 13 検体中 5 検体から検出された。母親血清中に対する母乳中の OTA 濃度比は、平均して 0.0058 であり、母体血清中と母乳中の OTA 濃度の相関が報告されている。（参照　337(2006)#517)#517

イタリアで 2007 年 1 月から 6 月に 130 人（イタリア人 92 人及びイタリア国籍でない人 38 人）の妊娠女性を対象に、さい帯血中及び乳中の OTA 濃度並びにアンケートによる食習慣が調べられた。母体のさい帯血検体の 99%に OTA が検出され、平均±標準偏差は 449.8±553.8 ng/L、範囲は 84～4,835 ng/L であった（検出限界：25 ng/L）。母乳中の 79%に OTA が検出され、平均±標準偏差は 10±15.6 ng/L であった（検出限界：0.5 ng/L）。いずれの OTA 濃度においてもイタリア人とイタリア国籍でない人の間に有意な差はみられなかった。さい帯血中 OTA 濃度と乳中の OTA 濃度の間に相関は認められなかったが、乳中に OTA が検出された検体において、さい帯血中 OTA 濃度とさい帯血中及びミルク中の OTA 濃度比の間に正の相関が認められた。さい帯血中濃度から推計された OTA 摂取量は、イタリア人とイタリア国籍でない人において、それぞれ 1.02±1.02 及び 0.87±0.78 ng/kg 体重/日であった。豚肉、ソフトドリンク、菓子及び赤ワインの摂取量とさい帯血中 OTA 濃度に相関が認められた。一方、豚肉、ソフトドリンク、菓子及び魚油の摂取量と乳中の OTA 濃度に相関が認められた。（参照 350(2011)#674）

ドイツの 2 都市で 90 人の女性から母乳が採取され、OTA 濃度が測定された。母乳の 50%に OTA が検出された（検出限界：10 ng/L）。OTA の平均濃度及び検出範囲はドルトムントでそれぞれ 24.4±21.2 ng/L 及び 10～100 ng/L、ハノーファーではそれぞれ 14.4±15.1 ng/L 及び 10～78 ng/L であった。（参照 351(2013)#676）

OTA のヒト乳への分泌は、ATP 依存性のトランスポーターである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、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分泌に関与している（参照　352(2005)#290, 353(2005)#341, 354(2006)#523）。。

[14] 平均値は以下の２つの方法で算出されている：①LOD 以下の検体に LOD/2 値を適用して平均を算出し、LOD と LOQ の間に検体については可能であれば測定値を用いた場合、又は②LOQ 以下の検体に LOQ/2 値を適用して平均を算出した場合。

表 14　母乳中のオクラトキシン A 存在量

国名	採取期間	陽性数と割合(%)	検出限界 (ng/ml)	平均 OTA 濃度 (ng/ml)	濃度範囲 (ng/ml)	引用文献	報告年
ポーランド	1998~1999	5/13（38）	0.005	0.0056	0.005~0.017	#517	2006
イタリア	2007	45/57 (78.9)	0.0005	0.01	0.0011~0.0751	#674	2011
ドイツ（2 地区）			0.01	0.0244	0.01~0.1	（参照 351(2013)#676)	2013

④ OTA 暴露のバイオマーカー

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ている。食事からの OTA 暴露が高い地域として知られるチュニジアに住む原因不明の慢性間質性腎症（chronic interstitial nephropathy:CIN）患者 60 人、病因の明らかな CIN 患者 40 人及び健常者 40 人の血中 OTA 濃度及び β2-マイクログロブリン濃度が測定された。血中 OTA 濃度は原因不明の CIN 患者において健常者及び原因の明らかな CIN 患者より優位に高く、尿中 β2-マイクログロブリン濃度は、病因にかかわらず CIN 患者において健常者より優位に高かった。高レベルの OTA 暴露と相関がみられた。(参照　355(2004)#287)

最低 4 ヵ月間母乳で育てられた乳児の腎機能を調べる目的で、エジプトにおいて母親と乳児の血清中及び母乳中の OTA 濃度並びに乳児の尿中 β2-マイクログロブリンが調べられた。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、平均濃度及び標準偏差はそれぞ 4.28±3.97 ng/ml 及び 1.89 ±0.98 ng/ml であった。血清中に 2 ng/ml 以上の OTA が検出された乳児は、血清中 2 ng/ml 未満の乳児より、尿中 β2-マイクログロブリン濃度及び微量アルブミン尿の程度が一変量解析の結果有意に高かったが、多変量ロジスティック回帰分析の結果、乳児血清中の OTA 濃度 β2-マイクログロブリン濃度に有意な相関は認められなかった。(参照　356(2006)#286)

⑤ OTA 暴露量の推定

2002 年の（SCOOP Task 3.2.7）に、欧州における食品中の OTA の汚染実態、食事からの推定 OTA 摂取量及び血中 OTA 濃度からの OTA 推定摂取量について報告されている。欧州 13 国の食品 32 品目、計 18,599 検体について OTA 濃度が調べられた結果、48.8%に汚染がみられた。穀類及び穀類製品 5,180 検体中 2,825 検体（54.5%）に OTA が検出され、濃度範囲は LOD～8.7 μg/kg、平均は 0.294 μg/kg 又は 0.484μg/kg[9]であった。このうち、米については、68 検体中 9 検体（13.2%）に OTA が検出され、検出率は 13.2%、濃度範囲は LOD～1.4 μg/kg、平均は 0.217 μg/kg 又は 0.725 μg/kg [9]であった。

ヒトへの OTA の暴露源として最も割合が高いのは穀類及び穀類製品で、全体の 44%を占めると考えられた。続いてワインが 10%、コーヒーが 9%、ビールが

7%、ココアが 5%であった。畜産物については、高用量の OTA を含む飼料を摂取したブタの血液及び腎臓に主に OTA 汚染が認められること、また、熟成中のハムの表面に *P. nordium* 等による OTA 汚染が報告されている（参照 31(2012)#724, 64(2010)#723, 357(2009)#726）。しかし、畜産物を介した暴露は、血液由来食品等を多く摂取する一部の地域ではヒトの OTA 総暴露量の 10%程度となる可能性も考えられるが、ほとんどは 3%を超えない結果となった。

欧州における OTA の汚染実態及び欧州各国の食品摂取量を基に、OTA 暴露推計には穀物及び穀物製品、砂糖及び菓子、暖かい飲料、ビール、ワイン、畜産物及びフルーツジュースの計 7 品目の食品の汚染実態及び摂取量が用いられた。4 つのシナリオによる OTA 暴露量が推計された結果、成人の消費者における平均的な OTA 摂取量は、一日に 2～3 ng/kg 体重であった。高リスクの消費者（97.5 パーセンタイル値）では一日に 6～8 ng/kg 体重の OTA 摂取量となり、一週間に換算すると 40～60 ng/kg 体重であった(参照　52(2002)#722, 296(2006)#273)。

欧州 6 か国より報告された健常人 2712 検体の血清及び血液中の OTA 濃度の平均は 0.34 μg/L 又は 0.35 μg/L であった。血液中の OTA 濃度を用いて Klassen による計算式[15)]により算出された OTA の一日摂取量は 0.41 μg/L～2.34 μg/L であった。ドイツ、スウェーデン、ノルウェーでは血中 OTA 濃度から推計された OTA 摂取量は、OTA 汚染実態と摂取量から推計された OTA 摂取量より低かった。一方、スペイン、UK はその反対の結果となった。(参照　52(2002)#722)

SCOOP Task 3.2.7 において、調査されたヒトの母乳 324 検体及びの平均濃度を 0.09 μg/L 及び一日の母乳摂取を 600 ml とすると、母乳からの暴露は 1.00 ng/kg/体重/日から 24.00 ng/kg/体重/日と推計された。(参照　52(2002)#722)

2007 年の JECFA において、欧州の穀物 OTA 汚染状及び穀物摂取量より、食事からの OTA 暴露量はおよそ 8～17 ng/kg 体重/週と推定された。大多数の穀物検体における OTA 汚染レベルは 5 μg/kg 以下であった。(参照　196(2008)#1032)

チリの 2 つの農業地帯の 88 人の健常な男女から採取した血液中の OTA 濃度が分析された。サンプル採取と平行して、血液提供者に最近 3 ヵ月間の食品摂取に関するアンケート調査が実施され、穀物類、豚肉又は鳥肉摂取量と血清中の OTA 濃度の関係が調べられたが、明らかな相関はみられなかった。(参照 339(2006)#518)

---

15)OTA 曝露量の推定に以下の Klassen による計算式が用いられた。

$K_0 = ClpxCp/A = 1.97Cp$

K_0：一日摂取量（ng/kg 体重/日）、Clp：血漿クリアランス、Cp：血漿 OTA 濃度（血清 OTA 濃度と同等とされた）、A：生物学的利用能。

トルコの地中海地方及び黒海地方の 2 地域で、6 歳から 80 歳の 239 人を対象に 2007 年 6 月及び 2008 年 1 月に、測定された血中 OTA 濃度及び同時に実施された食事に関するアンケートより推計した OTA 摂取量の範囲は 0.0144~2.005 ng/kg 体重/日、平均は冬期及び夏期にそれぞれ 0.182 及び 0.408 ng/kg 体重/日であった。(参照　341(2009)#672)

スペインの Lleida 地方の 9 地区で 3 月から 5 月にかけて 279 人の男女から血液を採取して測定された血中 OTA 濃度及び同時に実施された OTA が含まれると考えられる穀物、ドライフルーツ、カカオ等 7 分類の食品摂取頻度がアンケートより、血液中 OTA 濃度と特定の食品摂取に相関はみられなかった。OTA 摂取量は、血液中 OTA 濃度並びに摂取食品頻度及び文献による食品別平均 OTA 汚染量を基に二通りの推計が成され、それぞれ 1.69 及び 1.96 ng/kg 体重/日であった。(参照　342(2009)#677)

スペインで 2008 年 7 月から 11 月にかけて 168 人の男女より血液を採取し、測定された血清中 OTA 濃度より、二種類の推計より試算された OTA 摂取量は 1.47±1.25 及び 2.16±1.88 ng/kg 体重/日であった。試験期間中に摂取した食事に関するアンケート結果を基に、穀物製品、肉類、野菜類、ビール、ワイン等を含む 26 の食品グループと血清 OTA 濃度について回帰解析が実施された。特定の食品と血清 OTA 濃度間に有意な関係は認められず、OTA の暴露はさまざまな食品に由来すると考えられた。(参照　343(2010)#675)

（２）疫学研究

OTA は、バルカン地方にみられるバルカン風土病腎症（BEN：Balkan Endemic Nephropathy）及び北アフリカの尿路上皮腫瘍（UTT：Urinary Tract Tumors）の発症に関与している可能性が報告されている。BEN の病因は明らかになっていないが、環境的病因として、OTA の他に小麦を汚染する雑草（*Aristolochia clematis*）の種子の成分で発癌物質であるアリストロキア酸の摂取、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、ウイルス感染等が挙げられている(参照　358(2006)#347)

OTA のヒトへの発癌性については、十分な疫学的証拠がない。IARC, JECFA

①　バルカン風土病腎症

BEN には急性の症状はなく、発症年齢は主に 30～50 歳で、まれに 10～19 歳の患者の報告もある((参照　359(1978)#286),#217)。病理組織学的には、尿細管上皮細胞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及び両側性の非炎症性及び非閉塞性腎症であり、ゆっくり進行して腎臓がしだいに萎縮し腎不全に至る(参照　358(2006)#347, 360(1992)#227, 361(1966)#533)。腎盂及び尿道といった尿路上部の上皮腫瘍の発生頻度が BEN 患者で高いこと、また、風

土病が流行していない地域より風土病流行地域において高いことが報告されている(参照　360(1992)#227, 362(1991)#535, 363(1978)#181, 364(1996)#537)。クロアチアの風土病流行地域において、腎盂と尿管の腫瘍罹患率は、非風土病流行地域の 11 倍であった(参照　365(1987)#538)。悪性腫瘍のうち、移行上皮細胞癌が症例中 95%ともっとも高頻度で、扁平上皮細胞癌は症例のわずか 5%であった。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%、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　366(1999)#540)。

疾病の罹患率は 2～10%（1950 年代）と報告されている。クロアチアの風土病地域において実施された 1975～1990 年の間患者の系統的フィールド調査の結果では、罹患率は 0.5～4.4%であった。近年は減少の傾向がみられる。風土病の腎臓障害は男性より女性に多く発症し、死亡頻度は女性の方が高い(参照 367(1983)#78, 368(1992)#79, 369(2007)#439)。BEN は、風土病地域のいくつかの農村の住民に発症がみられるが、患者のいる農村の近隣にある農村で発症者がみられないケースがあることが地理的特徴のひとつである。ユーゴスラビアにおける疫学的研究より、BEN は農民に多く発症し、家族に集合的に発症する傾向があるが遺伝性ではないこと、非風土病地域から風土病地域への移住でも発症することが示されている(参照　368(1992)#79, 370(1988)#187, 371(1987)#43)。これらの疫学的研究結果は、バルカン地方における慢性間質性腎炎又は上部尿路腫瘍の病因に環境要因が深くかかわっていることを示唆している(参照 364(1996)#537)。

② バルカン風土病腎症とオクラトキシン A

BEN の病因仮説として汚染された食品を摂取することによる OTA 暴露が高いことが挙げられている。BEN は致命的なヒトの腎臓病であり、バルカン半島中部を流れるダニューブ川沿いのボスニア・ヘルツェゴビナ、ブルガリア、クロアチア、ルーマニア、セルビア地域の主に農村部にみられ、疫学的に流行的発症及び地域特異性が認められている。BEN は、男性より女性にやや多くみられ、男女比は約 1:1.5 と報告されており、死亡頻度は女性の方が高い。疾病の罹患率は 2～10%と報告されている(参照　361(1966)#533, 368(1992)#79, 372(1998)#686)~~,#79)~~。この腎症には急性の症状はなく、症状がみられる年齢は主に 30～50 歳で、10～19 歳の患者の報告もある(参照　373(1978)#217)。初期症状として尿中にたん白、糖等が検出され、尿濃縮の異常のほか、貧血がみられる。進行は遅く、数年間の腎臓疾患の後、腎不全となる。腎臓は病気の進行につれてしなびて小さくなり、間

質の線維化末期には腎臓重量が劇的に減少する。病理学的には、遠位尿細管病変、血管病変、腎糸球体病変と共に尿細管間質性疾患並びに間質の萎縮及び硬化が認められる(参照　362(1991)#535, 374(1996)#534, 375(2007)#311)。病変が始まる部位については、遠位尿細管、腎血管あるいは糸球体と諸説あり、BEN の病因は現在のところ不明である(Stefanovic and Cosyns, 2004; Stefanovic　et al., 2006)#311。BEN と類似の腎臓尿細管間質性疾患として、鎮痛薬性腎症[16]及び中国のアリストロキア酸腎症[17]が知られており、BEN とアリストロキア酸腎症は同じ疾患であるという報告がある。（＃＊＊）BEN 患者の腎臓における病理組織学的特徴が、OTA を投与したブタと似ていたこと、風土病地域と OTA の汚染が比較的高頻度である地域が地理的に重なっていること、風土病の村の住民の血液試料から OTA が検出され、非風土病地域より統計的に有意に高濃度であったことが報告されている(参照　77(1982)#135, 370(1988)#187, 376(1990)#33, 377(1979)#542)。1970 年代にクロアチア又はブルガリアの風土病地域で採取した穀類の試料中の汚染頻度は 8%～9%と、非風土病地域の約 3%と比較すると数倍高い頻度で OTA 汚染が認められた。1980 年 3 月から 4 月にかけてユーゴスラビアの風土病発症頻度の高い村及び風土病患者がいない村の住民からそれぞれ 395 及び 202 検体の血液が採取され、OTA 濃度が測定された。風土病発症頻度の高い村では、約 7%の検体が OTA 陽性であり、平均 OTA 濃度は 7.6 ng/g、最大濃度は 40 ng/g であった。風土病患者がいない村では、OTA 陽性率は 5.95%、平均濃度は 5.4 ng/g、最大濃度は 8 ng/g であった。この試験の検出限界は 1~2 ng/g であった。(参照 77(1982)#135)

ブルガリアの BEN 患者の多い地方の 2 地区で、20～30 歳のボランティア計 19 人を対象に 1 か月間トータルダイエットスタディが実施された。穀物による OTA 摂取量は、検出限界（0.07 µg/kg）から 2.6 µg/kg、一週間の平均 OTA 摂取量は 1.86~97.2 µg/kg 体重であった。(参照　48(2004)#576)

ブルガリアのヴラツァ市の風土病地域において、BEN と泌尿器系腫瘍、特に腎盂と尿細管の腫瘍との間に、疫学的類似性が認められた。それぞれの発症地域は地理的に相関があり、BEN と泌尿器系腫瘍の発症に相関が認められた。患者は女性と中年層に多く、家族で集合的な症例がある傾向が示された。ある地方の村では、100,000 人あたりの年齢補正した発生率は、腎盂及び尿管腫瘍では男性 43.5、女性 74.2 であり、その結果の膀胱腫瘍については、男性 38.7、女性 24.6 であった。(参照　363(1978)#181)

OTA と腎臓病の関連は、アフリカ北部でも報告されている。チュニジアにおい

16 鎮痛薬を長期にわたり多量に摂取することにより発症する腎症。
17 アストロキア属（ウマノスズクサ属）の植物に含まれているアストロキア酸を摂取することにより発症する腎症。アストロキア酸は、腎毒性、発癌性、変異原性等を有することが示されている。

て一般人の血液中 OTA の濃度範囲は、0.7～7.8 ng/ml で、慢性の腎臓障害患者では 12～55 ng/ml であった。(参照　378(1995)#162)

以上のように、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、バルカン地方特有な腎症の発生と OTA 暴露の関係が調べられている。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、その地域に住む人々における OTA 血中濃度の顕著な上昇は反映しておらず、風土病地域と同じ範囲の OTA の血中濃度が、BEN のない国々で認められている。また、ヒトの OTA 血中濃度が、食事からの暴露の比較的高い地域においても、ラットを用いた長期間試験[18)]と比較するとヒトの OTA 血中濃度のオーダーが低い（最低 2 桁）ことが指摘されている。(参照 316(2005)#245, 375(2007)#311)

さらに、OTA を投与したげっ歯類にみられる腎臓のがんとヒトのバルカン腎症に関連した腎臓のがんでは以下のように発生部位及び標的細胞に違いもみられる。すなわち、OTA を投与したマウスにおける腎細胞癌の発生部位は腎髄質外帯であるのに対し、ヒトでは、腎盂及び尿道であり、標的となる細胞は、マウスでは尿細管上皮細胞であるのに対し、ヒトでは移行上皮細胞である。（参照 375(2007)#311)

③ バルカン風土病腎症とアリストロキア酸等

近年、アリストロキア酸がバルカン風土病の病因である可能性について報告されている。BEN で認められる腎症が病態生理学的及び組織病理学的にウマノスズクサ属植物の慢性中毒によりおこる Chinese herbs nephropathy（CHN）と似ており、バルカン地方の小麦畑に生育しているウマノスズクサ属植物の種子が小麦に混入することにより小麦粉がアリストロキア酸に汚染されて BEN の病因となっている可能性が指摘されていた(**参照**　379(2012)#720)。その後、マススペクトロメトリーによりアリストロキア酸が DNA に結合したアリストラクタム-DNA 付加体の構造が確認され、アリストラクタム-DNA 付加体が BEN 患者の腎髄質及び尿路上皮癌に検出されたこと、アリストロキア酸が病因となる尿路上皮癌患者にみられる *p53* 変異スペクトルが、BEN 患者の腎皮質及び尿路上皮癌でみられた *p53* 変異スペクトルと関連していたこと等がその理由として挙げられている(参照　369(2007)#439, 380(2007)#704) 。

また、風土病村落近傍の質の悪い石炭の風化により、水溶性の多環芳香族炭化水素と芳香族アミンが生成し、それらは、鎮痛薬腎症に因果関係のあるアセトア

18) NTP におけるラットを用いた発癌毒性試験の結果、腎臓毒性及び腎臓腫瘍を誘発したラットの血中平均 OTA 濃度は、非発癌用量であった強制投与による 21 ng OTA/kg 体重 90 日間試験において 258.2 ng/ml であり、同試験の発癌用量の 70 ng OTA /kg 体重用量では 944.7 ng/ml であった。

ミノフフェンの代謝物に類似していることから、BEN の病因は複数の要因の作用の可能性も考えられている。(参照　381(2009)#372)

BEN 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の報告がある(参照 382(2008)#418)。

（３）ヒトにおける知見のまとめ

OTA の血中濃度は、ヒトにおける暴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 評価において、欧州を中心とする 17 ヵ国（主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）。その後の欧州 4 か国を含む 9 ヵ国の調査では、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、血中濃度の値が減少傾向にあることを示していた。

OTA のヒトへの暴露と BEN の腎症及び関連した泌尿器系腫瘍との相関が示唆されている。しかし、げっ歯類において OTA が腎毒性及び腎臓発がんの原因を示す明らかな科学的証拠があるのに対し、ヒトの腎障害あるいは泌尿器系腫瘍への OTA の影響は、利用できる疫学的証拠からは不明であった。

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　186(1977)#115),#150)、腎機能低下が認められた最小毒性量（LOAEL）0.008 mg/kg 体重/日を根拠として、不確実係数 500（種差及び個体差 : 各 10、LOAEL の採用に伴う追加 : 5）を用いて、暫定耐容週間摂取量(PTWI)を 112 ng/kg 体重/週と設定した。1995 年にこの PTWI は 100 ng/kg 体重/週と丸められた。(参照　4(1990)#1030)

JECFA は、2001 年に OTA を再評価した。OTA の発がん作用機序について、遺伝毒性作用、非遺伝毒性作用等の新しい知見が検討されたが、結論は出なかった。OTA の腎毒性及び発がん性の作用機序について遺伝毒性及び非遺伝毒性の面から検討されたが、依然不明のままでありいくつかの哺乳動物種における低用量での悪影響である腎毒性が、ヒトにも同様に起こりうると考えられ、PTWI を 100 ng/kg 体重/週に据え置いた。なお、この値は、発がんに最も感受性の高い雄ラットにおける NOEL を参照すると係数 1,500 に相当する。穀物及び穀物加工品における OTA 実態調査より、5 ng/g 以上の OTA 汚染頻度はそれぞれ 1.2%及び 0.3% 並びに 20 ng/g 以上の OTA 汚染頻度はそれぞれ 0.3%及び 0.05%であった。これらのデータ及び欧州型の食品摂取量を基に、穀物及び穀物加工品における OTA 規制値を 5 又は 20 ng/g とした場合の健康影響を定量的な方法を用いて評価した結果、95 パーセンタイルにおける推定 OTA 摂取量は、それぞれ 84 及び 92 ng/kg

体重/週であり、何れも現行の PTWI より低い値であった。PTWI 以下の摂取量についての明らかなリスクはないと考えられた。(参照　153(2001)#1031)

2007 年の JECFA における再評価では、OTA の毒性作用機序が検討され、酸化ストレス、細胞増殖等の非遺伝毒性作用の科学的知見が多く確認された。OTA の DNA への作用については、OTA 又は OTA の代謝物が直接 DNA に共有結合し、DNA 付加体によって直接的に遺伝毒性が発現するとの証拠は確認できなかったことより、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。「毒性（51、52 ページ）」に記載したように、リスク評価のための追加情報を得るために JECFA では、NTP のラット OTA 発がん性試験データを用いてベンチマークドーズ（BMD） 法により、定量的な評価を実施した。求められた $BMDL_{10}$ 値は、現行の根拠となっているブタにおける腎臓毒性を指標とした LOAEL 8 μg/kg 体重/日と比較し、PTWI 設定のために参照する POD として低い値とはならなかった。

（２）IARC 国際がん研究機関モノグラフ

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 の経口投与により、マウスの雌雄で肝細胞腫瘍の発生頻度が増加し、雄マウスと雌雄ラットにおいて、腎細胞腺腫及び腎細胞癌の発生頻度が増加した。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。

ヒトにおいては、OTA の暴露量とバルカン地方の風土病とされるバルカン腎症との関連性が示唆されている。バルカン地方では、腎障害と尿路上部に発生するがんが風土病としてみられるが、これらの患者における OTA の血中濃度が、り患していない対照群の血中濃度より高かった報告がある。しかし、OTA のヒトにおける発がんへの影響については、利用できる適当なデータはなかった。

以上より、IARC では OTA はグループ 2B（ヒトに対し発がん性の疑いがある）と評価された。(参照　3(1993)#136)

（３）欧州食品科学専門委員会意見書

EFSA は、2006 年に OTA の評価を実施している。

初期の疫学的データからは、OTA は、バルカン半島の特定地域における腎臓疾患及び腎臓がんの発症に関与している可能性が示唆された。しかし、これらの疫学データは不完全であり、OTA がヒトに対して腎臓を標的とした発がん物質であるとする証拠はなかった。発癌試験においては、OTA は試験された全ての動物種に腎毒性を示し、特徴的な巨大核及び進行性腎症を誘発した。腎障害の程度は用量依存的であり、OTA が腎臓組織に蓄積するため、暴露期間とも相関していた。

以上の知見に加え、最近の知見より、部位特異的な腎毒性並びに DNA 損傷及び遺伝毒性といった OTA の毒性について、細胞の酸化的損傷が関与している可

能性が示されていること、また、OTA-DNA 付加体が最新の化学的測定法で確認できていないことより、EFSA は、閾値に基づく手法を使用して OTA のリスク評価を実施した。ブタにおける初期の腎毒性マーカーに基づく LOAEL の 8 µg/kg 体重/日及び不確実係数 450（トキシコダイナミクス [19]の種差：2.5、半減期に基づく薬物動態種差：6、個体差：10、LOAEL の採用に伴う追加：3）を用いて、OTA に対する耐容週間摂取量(TWI) 120 ng/kg 体重が求められた。

ヨーロッパにおける食事からの OTA 暴露について、最近の分析では、OTA を含有する食品を高摂取する層を考慮しても、現在の OTA の週間暴露量は 15～60 ng/kg の範囲であることが示された。

５．日本における暴露状況

（１）汚染実態

OTA の汚染は主に穀類及びその加工品に認められその他、豆類、コーヒー豆、カカオ、ワイン、ブドウジュース、乾燥果実、香辛料等に OTA が認められるとともに汚染飼料を摂取した動物由来の畜産物及びその加工品等に OTA 汚染が報告されている。

1996 年に日本で流通しているワイン、ビール、コーヒー、ブドウジュース、スピリッツ、醤油等の飲料及び発酵食品 12 品目（15 品目？）中の OTA 濃度について調査が実施された。検出限界は、レギュラーコーヒー及びインスタントコーヒーで 60 ng/Kg、その他の飲料及び食品では 3 ng/L であった。缶コーヒー10 検体中 9 検体及びインスタントコーヒー[20]12 検体中 12 検体にそれぞれ平均 28 及び 18 ng/L の OTA が検出された。最大値はそれぞれ 133 及び 63 ng/L であった。レギュラーコーヒー10 検体は検出限界以下であった。赤ワインは、検査された 36 検体中 15 検体から OTA が検出され、イタリア産（5 検体すべて）及びフランス産（7 検体すべて）、並びに日本産（13 検体中 3 検体）に平均それぞれ 47、77 及び 4 ng/L の OTA が検出された。アメリカ産、オーストラリア産、チリ産及び南アフリカ産のワインは検出限界以下であった。白ワイン、ロゼワイン及びブレンドワインはそれぞれ 5 検体中 1 検体、5 検体中 3 検体及び 7 検体中 2 検体からそれぞれ平均 6、24 及び 6 ng/L の OTA が検出された。また、国産ビール 14 検体中 10 検体及び輸入ビール 6 件体柱 3 検体からそれぞれ 10 及び 14 ng/L の OTA が検出された。ブドウジュースでは、赤ブドウジュース 9 検体中 2 検体から平均 6 ng/L の OTA が検出された。白ブドウジュース 3 検体は、検出限界以下であった。醤油 5 検体全てから平均 6.82 ng/L の OTA が検出された。焼酎、泡盛、酒及び veniga（？）計 15 検体では検出限界以下であった。(参照　336(1998)#590)

---

19)　化学物質の生体との反応性。化学物質が体内で生体の標的分子に達した後、影響発現に至る反応。

(20)　20 g を 140 ml に溶かして試料とされた。

日本において国産の赤ワイン 31 検体、白ワイン 28 検体を用いて OTA が測定された。それぞれ 5 検体から OTA が検出され、最高値は 0.03 及び 0.022 μg/L であった。検出限界は、赤ワイン及び白ワインでそれぞれ 0.0058 及び 0.0054 μg/L であった。（堀江 2010J.ASEV Japan 21,1:3-7）

2004 年から 2009 年にかけて OTA が汚染する可能性のある 29 品目、2093 検体について食品中の OTA 汚染実態調査が実施された。米を含む穀類については毎年収穫後に検体が採取された。29 品目中 19 品目に OTA 汚染がみられ、汚染率が最も高かったのはココアの 98.7%（検体数：77/78）、以下、インスタントコーヒ 98.4%（124/126）、チョコレート 86.7%（137/158）、パスタ 80.6%（125/155）、ビール 78.5%（95/121）、そば麺 75.3%（137/182）、レーズン 63.4%（59/93）、缶コーヒー57.9%（44/76）、そば粉 57.5%（23/40）、焙煎コーヒー54.8%（46/84）、小麦粉 50.5%（111/220）、コリアンダー45.2%（14/31）、ライ麦 44.0%（22/50）、ワイン 31.7%（39/123）、生コーヒー豆 28.6%（6/21）、オートミール 28.0%（21/75）、乾燥イチジク 14.8%（4/27）、大麦 8.0%（2/25）、紅茶 4%（1/25）、コーングリッツ 2.5%（1/44）であった。平均値が比較的高かったのは、コリアンダー及びココアでそれぞれ 1.58 及び 0.84 μg/kg であった。最大値はオートミール、レーズン及びコリアンダーでそれぞれ 13.30、12.50、9.67 μg/kg と他の品目に比較すると高かった。米 110 検体、せんべい 21 検体、コーンフレーク 45 検体、キビ 10 検体、ウーロン茶 26 検体及びかつおぶし 22 検体において OTA は定量限界未満であった。定量限界は、ブドウジュース及びワインで 0.05 μg/kg、その他の食品では 0.1 μg/kg であった。（参照　383(2010)#719, 384(2010)#700）

2005～2008 年度に内閣府食品安全委員会食品安全確保総合調査として国内で市場に流通している食品中のうち OTA が汚染する可能性のある＊＊品目の計 782 検体の食品について OTA 汚染実態調査が実施された。OTA は HPLC により定量され、定量限界はベビーフードにおいて 0.05 ng/g、その他の食品では 0.5 ng/g であった。定量限界以上の OTA が検出されたのは 782 検体のうち 7 検体で検出率は 1.15%と低かった。OTA 汚染の最高値は 2008 年に購入された料理用ハーブ類の 110 ng/g であった。その他、2005 年に購入された飲料 5 検体中 1 検体のココアに 0.7 ng/g、2006 年に購入されたハーブ類 10 検体のうち 1 検体に 0.8 ng/g、2008 年に購入された健康食品 45 検体中 5 検体に 0.5～6.4 ng/g の OTA が検出された。食肉製品（加工品及び生）172 検体において、OTA は検出限界以下であった。（参照　385(2006)#696, 386(2007)#697, 387(2010)#698）

2003 年度から 2010 年度にかけて農林水産省による有害化学物質含有実態調査が実施された。OTA については、国産穀類 801 検体について検査され、その内訳は 2006 年度から 2009 年度にわたる 4 年間に米 498 検体及び小麦 500 検体、2008 年度に大麦（精麦）及びそば粉がそれぞれ 20 件体ずつ、並びにいずれも精

白されたハトムギ、あわ、ひえ及びきびがそれぞれ 10 件体ずつであった。小麦の 1 検体に 7.1 μg/kg の OTA が検出されたが、その他のすべての試料において OTA は定量限界未満であった。定量限界は、米で 0.3 μg/kg、小麦で 0.2 μg/kg、大麦、そば粉、あわ、ひえ及びきびでは 0.09~0.11 μg/kg の範囲であった。((参照 388(705)#705)

東京において、184 人の健常者(男性 130 人、女性 54 人)の血清中の OTA 濃度が調べられた。1992 年、1994 年、1995 年、1996 年に採取したヒト血清の OTA 陽性率はそれぞれ 96%、38%、93%、98%及び 85%で、全体の 85%が OTA 陽性であった。陽性検体の平均値は 68 pg/ml、その範囲は 4～278 pg/ml であった。OTA は、ワイン、ビール党のアルコール飲料、コーヒー及び醤油より摂取されたと著者らは考えた。(参照　336(1998)#590)

（２）暴露量の推定

2010 年度に厚生労働科学研究として、年齢層別（1～6 歳、7～14 歳、15～19 歳及び 20 歳以上の 4 階層）の食品摂取量及び前述の 2004 年から 2009 年にかけての OTA 汚染実態調査結果より、OTA の基準値を設定しない場合又は基準値を 5 μg/kg と設定するシナリオを想定して、日本人における OTA 暴露量がモンテカルロ法を用いたシミュレーションにより推計された。OTA が含有されると考えられて検査された食品 28 品目中 OTA 汚染が少なかった食品を除く 15 品目について年齢層別に食品摂取量を調査し、摂取量が全体の 1%未満の品目についてはシミュレーションの対象外とした。その結果、焙煎コーヒー、缶コーヒー、インスタントコーヒー、そば麺、小麦粉、チョコレート、ココア、ビール及びレーズンの 9 品目についてサンプルデータが作成された。OTA 暴露量の推計結果を表 16 に示した。年齢区分別では、体重あたりの一日暴露量は、1～6 歳までの階層で最も高く、その後、年齢が上がるにしたがって体重あたりの一日暴露量は低下するが、20 歳以上の階層では再び上昇した。OTA の汚染量が 5 μg/kg を超える食品はほとんどなく、また平均的な値を示す 50 パーセンタイル値の範囲は 0.08～0.14 ng/kg 体重/日、高リスクの消費者（95 パーセンタイル値）の範囲は 1.20～2.21 ng/kg 体重/日であった。(参照　383(2010)#719) #708 。

表 16 モンテカルロ・シミュレーション法による市販食品に由来する OTA 暴露量の推定（ng/kg 体重/日）

シナリオ	50 パーセンタイル	90 パーセンタイル	95 パーセンタイル
1- 6 才 規制* なし : upper bound	0.14	1.37	2.21
1- 6 才 規制 なし : lower bound	0.14	1.37	2.21
1- 6 才 規制 あり : upper bound	0.14	1.37	2.21
1- 6 才 規制 あり : lower bound	0.14	1.37	2.21
7-14 才 規制 なし : upper bound	0.11	0.99	1.56
7-14 才 規制 なし : lower bound	0.10	0.99	1.56
7-14 才 規制 あり : upper bound	0.11	0.99	1.56
7-14 才 規制 あり : lower bound	0.10	0.99	1.56
15-19 才 規制 なし : upper bound	0.09	0.78	1.20
15-19 才 規制 なし : lower bound	0.08	0.78	1.20
15-19 才 規制 あり : upper bound	0.09	0.78	1.20
15-19 才 規制 あり : lower bound	0.08	0.78	1.20
20 才以上規制 なし : upper bound	0.11	0.90	1.49
20 才以上規制 なし : lower bound	0.08	0.89	1.49
20 才以上規制 あり : upper bound	0.11	0.90	1.49
20 才以上規制 あり : lower bound	0.08	0.88	1.48

＊基準値：5 μg/kg

（３）ＯＴＡの加工による減衰

ワイン、コーヒー、穀類において、加工・調理による OTA 濃度への影響が調べられている。

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　389(2007)#276, 390(2006)#595, 391(2006)#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*)がワイン又は果汁の OTA 含有量に及ぼす影響について酵母 20 菌株を用いてワイン醸造中に自然汚染 OTA を除去できるかどうか調査された。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。ブドウ果汁に OTA を添加して発行させた場合に残留した OTA は, 17～34%であった。(参照　392(2006)#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　24(2008)#427, 391(2006)#303, 393(2008)#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

A.ochraceus 又は *A.carbonarius* は乾燥中のコーヒー豆に感染し OTA を産生する。乾燥処理が迅速で効果的であれば、OTA は産生しないことが示されている。(参照　153(2001)#1031)

焙煎工程がコーヒー豆中の OTA 濃度を減少させる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℃の焙煎温度を用いた試験では、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(参照 394(2003)#596)。

人工的に汚染させたコーヒー豆 (OTA 30 μg/kg) を用いて、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%まで減少したことが報告されている。(参照　395(2005)#319)

また、9 検体の自然汚染したベトナムコーヒー豆を 260℃のエアーで 5 分間焙煎すると、12～93%の範囲で OTA が減少した。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。(参照　396(2005)#597)(#597)

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　397(1994)#612)。

③ カカオ

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報告されている。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を試験され、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 低減が示された。(参照　398(2009)#598)

④　穀類（製粉、加工・調理）

A.ochraceus が OTA を産生する可能性のある主な食品は、貯蔵食物である。穀物を十分に乾燥し乾燥状態を維持することが重要である。（参照 153(2001)#1031）

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、すり落とし及びフスマの除去を組み合わせることにより、白パンにおいて 75％の OTA 低減が報告されている（参照 399(2003)#343)。

小麦粉に含まれる OTA の製パン工程での消長について、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。

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 400(2004)#),#344 ; (参照　401(2005)#),#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 401(2005)#)。

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 402(2005)#601)。

Ⅳ. 食品健康影響評価

1　＜略称＞

2

略称	名称
4-OH-OTA	4- ヒドロキシオクラトキシン A
8-OHdG	8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスアミナーゼ
AMP	アデニル酸
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BEN	バルカン風土病腎症
BMD	ベンチマークドーズ
BMD_{10}	
BMDL	BMD の下限値
BUN	血清中尿素窒素
C3G	シアニジン-O-β-グルコシド
Con A	コンカナバリン A
CYP	シトクロム P450
DNA	デオキシリボ核酸
EFSA	欧州食品安全機関
EndIII	エンドヌクレアーゼ
EPA	米国環境保護局
ERK 1/2	細胞外シグナル制御キナーゼ 1/2
Fpg	ホルムアミドピリミジン DNA グリコシラーゼ
gGTP	g-グルタミントランスペプチターゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GSH	還元型グルタチオン
GST	グルタチオントランスフェラーゼ
HDAC	ヒストンデアセチラーゼ
HO-1	ヘムオキシゲナーゼ-1
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPRT	ヒポキサンチンーグアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IARC	国際がん研究機関
ICDH	イソクエン酸脱水素酵素
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LAP	ロイシンアミノペプチダーゼ
LC-MS/MS	液体クロマトグラフ/タンデム質量分析装置
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小作用量
LOOH	脂質ハイドロペルオキシド
LPO	脂質過酸化反応
MDA	マロンジアルデヒド

mRNA	メッセンジャーRNA（リボ核酸）
NAC	N-アセチル-L-システイン
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NK	ナチュラルキラー
NMR	
NOAEL	無毒性量
NTP	米国国家毒性プログラム
Oat1	有機アニオントランスポーター1
OTA	オクラトキシン A
OTB	オクラトキシン B
OTC	オクラトキシン C
OTHQ	オクラトキシンハイドロキノン
OTQ	オクラトキシンキノン
OTα	オクラトキシン α
PAH	パラアミノ馬尿酸
PB	フェノバルビタール
PCNA	細胞核抗原
PC_S	カルボニル化タンパク質
PEPCK	ホスホエノールピルビン酸カルボキシナーゼ
PKC	タンパク質キナーゼ
POD	Point of departure(健康栄養評価基準値等を設定する催の毒性反応曲線の基準となる出発点の値)
PTWI	暫定最大耐容一週間摂取量
RNA	リボ核酸
ROS	活性酸素種
RSH	非タンパク質チオール基
SOD	スーパーオキシドディスムターゼ
TDI	耐容一日摂取量
TmPHA	パラアミノ馬尿酸の尿細管最大排泄量
tRNA	転移 RNA（リボ核酸）
Ubd	ユビキチン D
UDS	不定期 DNA 合成

1

＜参照文献＞

1 FAO. Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003: FAO Food and Nutrition Paper 81. 2003; 1-165

2 EC. http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission_Regulation_EC_No_1126_2007.pdfEC. Commision Regulation No.1126/2007. 2007;

3 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.". 1993; 489-521 #136

4 JECFA. "JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series, No.28, 1990.". 1990; #1030

5 C. W. Hesseltine, E. E. Vandegraft, D. I. Fennel, M. L. Smith and O. L. Shortwell. Aspergilli as ochratoxin producers. Mycologia. 1972; 64: 539-550 #129

6 J. C. Frisvad, J. M. Frank, J. A. M. P. Houbraken, A. F. A. Kuijepers and R. A. Samson. New ochratoxin A producing apecies of Aspergillus section Circumdati. Stud. Mycol. 2004; 50: 23-43 #549

7 S. Natori, S. Sakaki, H. Kurata, S. Udagawa, M. Ichnoe, M. Saito and M. Umeda. Chemical and cytotoxicity survey on the production of ochratoxins and penicillic acid by Aspergillus ochraceus Wilhelm. Chem.Pharm.Bull. 1970; 18: 2259-2268 #550

8 宮木高明, 山崎幹夫, 堀江義一 and 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. 1970; 11: 373-380 #551

9 M. Yamazaki, Y. Maebayashi and K. Miyaki. Production of ochratoxin A by Aspergillus ochraceus isolated in Japan from moldy rice. Appl.Mycrobiol. 1970; 20: 452-454 #552

10 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. 1983; 18: 2-5 #553

11 W. v. Walbeek, P. M. Scott, J. Harwig and J. W. Lawrence. Penicillium viridicatum Westling: A new source of ochratoxin A. Can. J. Microbiol. 1969; 15: 1281-1285 #229

12 A. Ciegler, D. I. Fennell, R. W. Sansing, R. W. Detroy and G. A. Bennett. Mycotoxin-producing strains of Penicillium viridicatum: Classification into subgroupes. Appl.Microbiol. 1973; 26: 271-278 #548

13 J. I. Pitt. The Genus Penicillium and its teleomorphic states Eupenicillium and Talaromyces. "Academic Press, London". 1979; #554

14 J. I. Pitt. "Penicillium viridicatum, Penicillium verrucosum and

production of ochratoxin A.". Appl. Environ. Microbiol. 1989; 53: 266-299 #191

15 T. O. Larsen, A. Svendsen and J. Smedsgaard. Biochemical characterization of ochratoxin A-producing strains of the genus Penicillium. Appl. Environ. Microbiol. 2001; 67: 3630-3635 #299

16 M. Schmidt-Heydt, E. Graf, D. Stoll and R. Geisen. The biosynthesis of ochratoxin A by Penicillium as one mechanism for adaptation to NaCl rich foods. Food Microbiol. 2012; 29: 233-41 #729

17 S. Sonjak, M. Licen, J. C. Frisvad and N. Gunde-Cimerman. Salting of dry-cured meat - A potential cause of contamination with the ochratoxin A-producing species Penicillium nordicum. Food Microbiol. 2011; 28: 1111-6 #728

18 堀江義一. Aspergillus carbonarius (Aspergillus section Nigri)の ochratoxin A 生産性. 日菌報. 1995; 36: 73-76 #289

19 L. Sage, D. Garon and F. Seigle-Murandi. Fungal flora and ochratoxin A risk in French vineyards. J. Agric. Food Chem. 2004; 52: 5764-5768 #555

20 P. Battilani, P. Giorni and A. Pietri. Epidemiology of toxin-producing fungi and ochratoxin A occurence in grape. Eur.J.Pl.Pathol. 2003; 109: 715-722 #583

21 P. Battilani, P. Giorni, T. Bertuzzi, S. Formenti and A. Pietri. Black aspergilli and ochratoxin A in grapes in Italy. Int.J.Food Microbiol. 2006; 111: S53-S60 #556

22 G. Perrone, G. Mule, A. Susca, P. Battilani, A. Pietri and A. Logrleco. "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. 2006; 72: 680-685 #557

23 P. V. Martinez-Culebras and D. Ramon. An ITS-RFLP method to identify black Aspergillus isolates responsible for OTA cntamination in grapes and wine. Int.J.Food Microbiol. 2007; 113: 147-153 #558

24 A. Visconti, G. Perrone, G. Cozzi and M. Solfrizzo. Managing ochratoxin A risk in the grape-wine food chain. Food Addit.Contam. 2008; 25: 193-202 #427

25 H. Joosten, J. Goetz, A. Pittet, M. Schellenberg and P. Bucheli. Production of ochratoxin A by Aspergillus carbonarius on coffee cherries. Int.J.Food Microbiol. 2001; 65: 39-44 #559

26 M. H. Taniwaki, J. I. Pitt, A. A. Teixeira and B. T. Iamanaka. The source of ochratoxin A in Brazilian coffee and its formation in relation to processing

methods. Int.J.Food Microbiol. 2003; 82: 173-179 #560

27 A. I. Kouadio, N. G. Agbo, A. Lebrini, F. Mathieu and M. Dosso. 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. 2006; 23: 295-304 #561

28 S. L. Leong, L. T. Hien, T. V. An, N. T. Trang, A. D. Hocking and E. S. Scott. Ochratoxin A-producing Aspergilli in Vietnamese green coffee beans. Lett.Appl.Microbiol. 2007; 45: 301-306 #562

29 G. Perrone, A. Susca, G. Cozzi, K. Ehrlich, J. Varga, J. C. Frisvad, M. Meijer, P. Noonim, W. Mahakamchanaku and R. A. Samson. Biodiversity of Aspergillus species in some important agricultural products. Stud. Mycol. 2007; 59: 53-66 #563

30 F. E. Escher, P. E. Koehler and J. C. Ayres. Production of ochratoxins A and B on country cured ham. Appl Microbiol. 1973; 26: 27-30 #268

31 A. Rodriguez, M. Rodriguez, A. Martin, J. Delgado and J. J. Cordoba. Presence of ochratoxin A on the surface of dry-cured Iberian ham after initial fungal growth in the drying stage. Meat Sci. 2012; 92: 728-34 #724

32 A. Medina, R. Maeto, L. Lopez-Ocana, F. M. Vallw-Algarra and M. Jimenez. Study of Spanish grape mycobiota and ochratoxin A production by isolates of Aspergillus tubingensis and other members of Aspergillus section Nigri. Appl. Environ. Microbiol. 2005; 71: 4696-4702 #564

33 P. V. Martinez-Culebras, A. Crespo-Sempere, M. Sanchez-Hervas, P. Elizaquivel, R. Aznar and D. Ram?n. 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. 2009; 132: 33-41 #565

34 R. A. Samson, J. A. M. P. Houbraken, A. F. A. Kuijpers, J. M. Frank and J. C. Frisvad. New ochratoxin A or sclerotium producing species in Aspergillus section Nigri. Stud. Mycol. 2004; 50: 45-61 #335

35 K. J. v. d. Merwe, P. S. Steyn, L. Fourie, D. B. Scott and J. J. Theron. "Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by Aspergillus ochraceus Wilh.". Nature. 1965; 205: 1112-1113 #174

36 D. B. Scott. Toxigenic fungi isolated from cereal and legeme products. Mycopathol.Mycol.Appl. 1965; 25: 213-222 #566

37 O. L. Shortwell, C. W. Hesseltine and M. L. Goulden. Ochratoxin A: Occurence as natural contaminant of a corn sample. Appl.Mycrobiol. 1969; 17: 765-766 #567

38 O. L. Scotwell, C. W. Hesseltine, M. L. Goulden and E. E. Vandegraft.

"Survey of corn for aflatoxin, zearalenone, and ochratoxin.". Cereal Chem. 1970; 47: 700-707 #568

39 P. M. Scott, W. v. Walbeek, J. Harwig and D. I. Fennel. "Occurrence of a mycotoxin, ochratoxin A, in wheat and isolation of ochratoxin A and citrinin producing strains of Penicillium viridicatum. ". Can.J.Plant Sci. 1970; 50: 583-585 #569

40 P. M. Scott, W. v. Walbeek, B. Kennedy and D. Anyeti. "Mycotoxins (ochratoxin A, citorinin and sterigmatocystin) and toxigenic fungi in grains and other agricultural products.". J. Agric. Food Chem. 1972; 20: 1103-1109 #570

41 P. Krogh, B. Hald and E. J. Pedersen. Occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals associated to mycotoxic porcine nephropathy. Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B. 1973; 81: 689-695 #571

42 M. Nakajima, H. Tsubouchi, M. Miyabe and Y. Ueno. Survey of aflatoxin B1 and ochratoxin A in commercial green coffee beans by high performance liquid chromatography linked immunoaffinity chromatography. Food Agric.Immun. 1997; 9: 77-86 #578

43 R. Mateo, A. Medina, E. M. Mateo, F. Mateo and M. Jim?nez. An overview of ochratoxin A in beer and wine. Int.J.Food Microbiol. 2007; 119: 79-83 #579

44 B. Zimmerli and W. Dick. Ochratoxin A in table wine and grape-juice: Occurrence and risk assessment. Food Addit.Contam. 1996; 13: 655-668 #580

45 P. Krogh. Causal association to mycotoxic nephropathy. Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A. 1978; Suppl 269: 1-28 #573

46 A. Pfhol-Leszkowicz, T. Petkova-Bocharova, I. N. Chernozemsky and M. Castegnaro. Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: A review on aetiological sauses and the potential role of mycotoxins. Food Addit.Contam. 2002; 19: 282-302 #574

47 M. M. Abouzied, A. D. Horvath, P. M. Poldlesny, N. P. Reina, D. Metodier, R. M. Kamenova-Tozeva, N. D. Niagolova, A. D. Stein, E. A. Petropoulos and V. S. Ganev. Ochratoxin A cconcentrations in food and feed from a region with Balkan Endemic Nephropathy. Food Addit.Contam. 2002; 19: 755-764 #575

48 T. Vrabcheva, T. Petkova-Bocharova, F. Grosso, I. Nikolov, I. N. Chernozemsky, M. Castegnaro and S. Dragacci. 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. 2004; 52:

2404-2410 #576

49 C. A. D. R. Rosa, V. Palacios, M. Combina, M. E. Fraga, A. D. O. Rekson, C. E. Magnoli and A. M. Dalcero. Potential ochratoxin A producers from wine grapes in Argentina and Brazil. Food Addit.Contam. 2002; 19: 408-414 #582

50 矢崎廣久, 高橋治男 and 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. 1980; 10: 29-31 #586

51 杉本貞三, 南沢正敏, 高野和子, 笹村靖子 and 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. 1977; 18: 176-181 #585

52 EC. Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU member states. Report of the scientific cooperation, Task 3.2.7. Direcotrate-Beneral Health and Consumer Protection, Europion Commission. 2002; #722

53 F. S. Chu and C. C. Chang. Sensitivity of chicks to ochratoxins. J Assoc Off Anal Chem. 1971; 54: 1032-4 #1002

54 S. Suzuki, T. Satoh and M. Yamazaki. The pharmacokinetics of ochratoxin A in rats. Jpn.J. Pharmacol. 1977; 27: 735-744 #220

55 M. S. Madhyastha, R. R. Marquardt and A. A. Frohlich. Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 1992; 23: 468-472 #165

56 C. E. Hansen, S. Dueland, C. A. Drevon and F. C. St?rmer. Metabolism of ochratoxin A by primary cultures of rat hepatocytes. Appl. Environ. Microbiol. 1982; 43: 1267-1271 #125

57 S. M. Madhyastha, R. R. Marquardt, F. A.A., G. Platford and D. Abramson. Effect of different cereal and oilseed substrates on the growth and production of toxihs by.Aspergillus alutaceus and Penicdlium verrucosum. J. Agric. Food Chem. 1990; 38: 1506-1510 #23

58 F. C. Stomer, O. Storen, C. E. Hansen, J. I. Pedersen and A. J. Aasen. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxchratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A by rabbit liver microsomes. Appl. Environ. Microbiol. 1983; 45: 1183-1187 #215

59 M. Kanisawa and S. Suzuki. Induction of renal and hepatic tumors in mice by ochratoxin A; a mycotoxin. Gann. 1978; 69: 599-600 #140

60 K. Moroi, S. Suzuki, T. Kuga, M. Yamazaki and M. Kanisawa. Reduction of ochratoxin A toxicity in mice treated with phenylalanine and

phenobarbital. Toxicol.Lett. 1985; 25: 1-5 #176

61 P. Galtier, J. L. Charpenteau, M. Alvinerie and C. Labouche. The pharmacokinetic profile of ochratoxin A in the rat after oral and intravenous administration. Drug Metabol. Dispos. 1979; 7: 429-434 #110

62 H. Pettersson, K. H. Kiessling and P. Ciszuk. Degradation of ochratoxin A in rumen. "In: Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins and Phycotoxins, September 1-3, 1982, Vienna, Austrria.". 1982; Austrian Chemical Society: 313-316 #494

63 K. Hult, A. Teiling and S. Gatenbeck. Degradation of ochratoxin A by a ruminant. Appl. Environ. Microbiol. Appl. Environ. Microbiol. 1976; 32: 443-444 #134

64 G. Battacone, A. Nudda and G. Pulina. Effects of ochratoxin a on livestock production. Toxins (Basel). 2010; 2: 1796-824 #723

65 K. H. Kiessling, H. Pettersson, K. Sandholm and M. Olsen. "Metabolism of aflatoxin, ochratoxin, zearalenone, and three trichothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria.". Appl. Environ. Microbiol. 1984; 47: 1070-1073 #144

66 M. J. Pitout. The hydrolysis of ochratoxin A by some proteolytic enzymes. Biochem.Pharmacol. 1969; 18: 485-491 #189

67 M. J. Pitout and W. Nel. The inhibitory effect of ochratoxin A on bovine carboxypeptidase A in vitro. Biochem.Pharmacol. 1969; 18: 1837-1843 #190

68 R. W. Paker, T. D. Phillips, L. F. Kubena, L. H. Russel and N. D. Heidelbaugh. Inhibition of pancreatic carboxypeptidase A: A possible mechanism of interaction between penicillic acid and ochratoxin A. J. Environ. Sci. Health. 1982; B17: 77-91 #185

69 S. Kumagai and K. Aibara. Intestinal absorption and secretion of ochratoxin A in the rat.. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1982; 64: 94-102 #156

70 S. Kumagai. Effects of plasma ochratoxin A and Luminal pH on the jejunal absorption of ochratoxin A in rats. Food Chem. Toxicol. 1988; 26: 753-758 #155

71 O. Storen, P. Helgerud, H. Holm and F. C. St?rmer. 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". 1982; 321-324 #493

72 R. Fuchs, B. Radi?, M. Peraica, K. Hult and R. Plestina. Enterohepatic circulation of ochratoxin A in rats. Period.Biol. 1988; 90: 69-42 #481

73 A. Roth, K. Chakor, E. E. Creppy, A. Kane, R. R?schenthaler and G. Dirheimer. Evidence for an enterohepatic circulation of ochratoxin A in mice. Toxicology. 1988; 48: 293-308 #199

74 P. Galtier, M. Alvinerie and J. L. Charpenteau. "The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens.". Food Cosmet. Toxicol. 1981; 19: 735-738 #112

75 S. Hagelberg, K. Hult and R. Fuchs. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. J. Appl. Toxicol. 1989; 9: 91-96 #122

76 P. Galitier. Contribution of pharmacokinetic studies to mycotoxicology - ochratoxin A. Vet. Sci. Commun. 1978; 1: 349-358 #109

77 K. Hult, R. Plestina, V. Habazin-Novak, B. Radic and S. Ceovic. Ochratoxin A in human blood and Balkan endemic nephropathy. Arch.Toxicol. 1982; 51: 313-321 #135

78 S. Kumagai. Ochratoxin A: Plasma concentration and excretion into bile and urine in albumin-deficient rats. Food Chem. Toxicol. 1985; 23: 941-943 #154

79 P. Galtier, J. L. Charpenteau and G. Bodin. Evidence for in vitro and in vivo interaction between ochratoxin A and three acidic drugs. Food Cosmet. Toxicol. 1980; 18: 493-496 #111

80 R. Stojkovic, K. Hult, S. Gamulin and R. Plestina. High affinity binding of ochratoxin A to plasma constituents. Biochem.Int. 1984; 9: 33-38 #210

81 T. Kuiper-Goodman and P. M. Scott. Risk Assessment of the Mycotoxin Ochratoxin A. Biomed. Environ. Sci. 1989; 2: 179-248 #153

82 D. R. Dietrich, A. H. Heussner and E. O'Blien. Ochratoxin A: comparative pharmacokinetics and toxicological implications (experimental and domestic animals and humans). Food Addit.Contam. 2005; 22: 45-52 #261

83 P. Galtier, B. Boneu, J.-L. Charpenteau, B. G., M. Alvinerie and J. Moré. Physiopathology of haemorrhagic syndrome related to ochratoxin A intoxication in rats. Food Cosmet.Toxicol. 1979; 17: 49-53 #11

84 M. B. Ballinger, T. D. Phillips and L. F. Kubena. Assessment of the distribution and elimination of ochratoxin A in the pregnant rat. J.Food Saf. 1986; 8: 11-24 #483

85 H. Zepnik, W. Volkel and W. Dekant. Toxicokinetics of the mycotoxin ochratoxin A in F344 rats after oral administration. Toxicol.Appl.Pharmacol. 2003; 192: 36-44 #365

86 Y. Auffray and P. Boutibonnes. Evaluation of the genotoxic activity of some mycotoxins using Escherichia coli, in the SOS spot test. Mutat.Res. 1986;

171: 79-82 #242

87 A. Vettorazzi, E. Conzalez-Penas, I. Troconiz, L. Arbillage, L. Corcuera, A. Gil and A. d. Cerain. A different kinetic profile of ochratoxin A in mature male rats. Food Chem. Toxicol. 2009; 47: 1921-1927 #476

88 H. P. Mortensen, B. Hald and A. Madeson. Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. 5. Ochratoxin A in pig blood. Acta Agric.Scand. 1983; 33: 235-239 #482

89 O. Sreemannarayana, A. A. Frolich, T. G. Vitti, R. R. Marquardt and D. Abramson. Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in young calves. J.Anim.Sci. 1988; 66: 1703-1711 #208

90 I. Studer-Rohr, J. Schlatter and D. R. Dietrich. Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans. Arch. Toxicol. 2000; 74: 499-510 #352

91 R. Fuchs, L.-E. Appelgren and K. Hult. Distribution of 14C-ochratoxin A in the mouse monitored by whole-body autoradiography. Pharmacol. Toxicol. 1988; 63: 355-360 #10

92 A. Breitholz-Emanuelsson, F. R., K. Hult and L. E. Appelgren. Synthesis of 14C-ochratoin A and 14C-ochratoxin B and a comparative study of their distribution in rats using whole body autoradiography. Pharmacol.Toxicol. 1992; 70: 255-261 #2

93 J. C. Galtier, J. Richoz, D. H. Welti, J. Markovic, E. Gremaud, F. P. Guengerich and R. J. Turesky. Metabolism of ochratoxin A: Absence of formation of genotoxic derivatives by human and rat enzymes. Chem. Res. Toxicol. 2001; 14: 34-45 #281

94 A. Mally, H. Zepnik, P. Wanek, E. Eder, K. Kingley, H. Ihmels, W. Volkel and W. Dekant. Ochratoxin A: lack of formation of covalent DNA adducts. Chem.Res.Toxicol. 2004; 17: 234-242 #307

95 P. Mantle. Interpretation of the pharmacokinetics of ochratoxin A in blood plasma of rats, during and after acute or chronic ingestion. Food Chem. Toxicol. 2008; 46: 1808-16 #424

96 V. Zlender, D. Breljak, M. Ljubojevic, D. Flajs, D. Balen, H. Brzica, A. M. Domijan, M. Peraica, R. Fuchs, N. Anzai and I. Sabolic. 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. 2009; 239: 284-96 #712

97 K. Hult, E. H?kby, U. H?gglund, S. Gatebeck, L. Rutqvst and G. Sellyey. Ochratoxin A in pig blood: method of analysis and use as a tool for feed studies. Appl. Environ. Microbiol. 1979; 38: 772-776 #484

98 P. Krogh, F. Elling, B. Hald, A. E. Larsen, E. B. Lillehoj, A. Madsen and H. P. Mortensen. Time-dependent disappearance of ochratoxin A residues in tissues of bacon pigs. Toxicology. 1976; 6: 235-242 #1001

99 F. Elling, J. P. Nielsen, E. B. Lillehoj, M. S. Thomassen and F. C. Stømer. Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Enzyme and ultrastructure changes after short-term exposure. Toxicology. 1985; 23: 247-254 #97

100 J. Harwig, T. Kuiper-Goodman and P. M. Scott. Microbial food toxicants: Ochratoxins. In: Rechcigl, M., ed., Handbook of Foodborne Diseases of Biological Origin, Boca Raton, FL: CRC Press. 1983; 193-238 #496

101 A. Madsen, H. P. Mortensen and B. Hald. Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. I. Influence on pig performance and residues. Acta Agric. Scand. 1982; 32: 225-239 #166

102 B. J. Shreeve, D. S. Patterson and B. A. Roberts. The 'carry-over' of aflatoxin, ochratoxin and zearalenone from naturally contaminated feed to tissues, urine and milk of dairy cows. Food Cosmet Toxicol. 1979; 17: 151-2 #1005

103 M. A. Stander, T. W. Nieuwoudt, P. S. Steyn, G. S. Shephard, E. E. Creppy and V. Sewram. Toxicokinetics of ochratoxin A in vervet monkeys (Cericopithecus aethiops). Arch. Toxicol. 2001; 75: 262-269 #346

104 J. Fink-Gremmels. "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. 2005; 22(suppl.1): 1-5 #277

105 W. Follmann and S. Lucas. Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a bacterial and a mammalian in vitro mutagenicity test system. Arch.Toxicol. 2003; 77: 298-304 #278

106 P. Krogh, F. Elling, B. Hald, B. Jylling, V. E. Petersen, E. Skadhauge and C. K. Svendsen. Experimental arian nephropathy. Pathol.Microbiol.Scand.A. 1976; 84: 215-221 #151

107 T. Juskiewitcz, J. Piskorska-Pliszczynska and H. Winsniewska. 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.". 1982; 122-125 #544

108 M. Denli, J. C. Blandon, M. E. Guynot, S. Salado and J. F. Perez. Efficacy of a new ochratoxin-binding agent (OcraTox) to counteract the deleterious effects of ochratoxin A in laying hens. Poult. Sci. 2008; 87: 2266-2272 #394

109 R. Fuchs, L.-E. Appelgren, S. Heegelberg and K. Hult. Carbon-14-ochratoxin A distribution in the Japanese quail. (Coturnix

japonica) monitored by whole body autoradiography. Poult. Sci. 1988; 67: 707-714 #104

110 J. Piskorsa-Pliszczynska and T. Juszkiewicz. Tissue deposition and passage into eggs of ochratoxin A in Japanese quail. J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 1990; 10: 8-10 #188

111 A. Breitholz-Emanuelsson, I. Palminger-Hallen, P. O. Wholin, A. Oskarsson, K. Hult and M. Olsen. Transfer of ochratoxin A from lactating rats to their offspring: A short-term study. Nat.Toxins. 1993; 1: 347-352 #71

112 L. E. Appelgren and R. G. Arora. Distribution of 14C-labelled ochratoxin A in pregnant mice. Food Chem. Toxicol. 1983; 21: 563-568 #55

113 L. E. Appelgren and R. G. Arora. Distribution studies of 14C-labelled aflatoxin B1 and ochratoxin A in pregnant mice. Vet Res.Commun. 1983; 7: 141-144 #56

114 Y. Fukui, K. Hoshino, Y. Kameyama, T. Yasui, C. Toda and H. Nagano. Placental transfer of ochratoxin A and its cytotoxic effect on the mouse embryonic brain. Food Chem. Toxicol. 1987; 25: 17-24 #105

115 I. P. Hall?n, A. Breitholtz-Emanuelsson, K. Hult, M. Olsen and A. Oskarsson. Placental and lactational transfer of ochratoxin A in rats. Nat.Toxins. 1998; 6: 43-49 #124

116 E. V. Ferrufino-Guardia, E. K. Tangni, Y. Larondelle and S. Ponchaut. Transfer of ochratoxin A during lactation: Exposure of suckling via the milk of rabbit does fed a naturally contaminated feed. Food Addit.Contam. 2000; 17: 167-175 #98

117 D. S. P. Patterson, B. A. Roberts and B. J. Small. 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. 1976; 14: 439-442 #186

118 H. P. Mortensen, B. Hald, A. E. Larsen and A. Madeson. Ochratoxin A-contaminated barley for sows and piglets. Pig performance and residues in milk and pigs. Acta Agric.Scand. 1983; 33: 349-352 #485

119 H. Barnikol and A. Thalmann. [Clinical observations in the pig in relation to the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone.]. Tierarztl. Umsch. 1988; 43: 74-82 #492

120 Q. Wu, V. Dohnal, L. Huang, K. Kuca, X. Wang, G. Chen and Z. Yuan. Metabolic pathways of ochratoxin A. Curr Drug Metab. 2011; 12: 1-10 #714

121 F. C. Stomer, C. E. Hansen, J. I. Pedersen, G. Hvistendhal and A. J. Aasen. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A by liver microsomes from various species. Appl. Environ. Microbiol. 1981; 42:

1051-1056 #214

122 J. C. Gautier, J. Richoz, D. H. Welti, J. Markovic, E. Gremaud, F. P. Guengerich and R. J. Turesky. Metabolism of ochratoxin A: Absence of formation of genotoxic derivatives by human and rat enzymes. Chem. Res. Toxicol. 2001; 14: 34-45 #281

123 R. D. Hutchison, and P. S. Steyn. The isolation and structure of 4-hydroxyochratoxin A and 7-carboxy-3,4-dihydro-8-hydroxy-3-methylisocoumarin from Penicillium viridicatum. Tetrahedron Lett. 1971; 43: 4033-4036. #1009

124 R. F. Omar, H. V. Gelboin and A. D. Rahimtula. Effect of cytochrome p450 induction on the metabolism and toxicity of ochratoxin A. Biochem.Pharmacol. 1996; 51: 207-216 #183

125 H. Zepnik, A. Pahler, U. Schauer and W. Dekant. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites? Toxicol.Sci. 2001; 59: 59-67 #364

126 P. Galtier and M. Alvinerie. In vitro transformation of ochratoxin A by animal microbioal floras. Ann Rech Vet. 1976; 7: 91-8 #1007

127 R. Fuchs, K. Hult, M. Peraica, B. Radic and R. Plestina. Conversion of ochratoxin C into ochratoxin A in vivo. Appl Environ Microbiol. 1984; 48: 41-2 #1006

128 H. L. Trenk, M. E. Butz and F. S. Chu. Production of ochratoxins in different cereal products by Aspergillus ochraceus. Appl Microbiol. 1971; 21: 1032-5 #1008

129 K. Gross-Steinmeyer, J. Weymann, H. G. Hege and M. Metzler. Metabolism and lack of DNA reactivity of the mycotoxin ochratoxin A in cultured rat and human primary hepatocytes. J.Agric.Food Chem. 2002; 50: 938-945 #285

130 A. Mally, H. Keim-Heusler, A. Amberg, M. Kurz, H. Zepnik, P. Mantle, W. Volkel, G. C. Hard and W. Dekant. Biotransformation and nephrotoxicity of ochratoxin B in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2005; 206: 43-53 #240

131 H. Zepnik, W. Volkel and W. Dekant. Metabolism and toxicokinetics of the mycotoxin ochratoxin A in F344 rats. Mycotoxin Res. 2003; 19: 102-7 #741

132 O. St?ren, H. Holm and F. C. St?rmer. Metabolism of ochratoxin A by rats. Appl. Environ. Microbiol. 1982; 44: 785-789 #212

133 P. P. Sokol, G. Ripich, P. D. Holohan and C. R. Ross. Mechanism of ochratoxin A transport in kidney. J,Pharmacol.Exp.Ther. 1988; 246: 460-465 #207

134 J. Dai, G. Park, J. L. Perry, Y. V. Il'ichev, D. A. Bow, J. B. Pritchard, V.

Faucet, A. Pfohl-Leszkowicz, R. A. Manderville and J. D. Simon. Molecular aspects of the transport and toxicity of ochratoxin A. Acc.Chem.Res. 2004; 37: 874-881 #256

135 M. Tsuda, T. Sekine, M. Takeda, S. H. Cha, Y. Kanai, M. Kimura and H. Endou. Transport of ochratoxin A by renal multispecific organic anion transporter 1. J Pharmacol Exp Ther. 1999; 289: 1301-5 #224

136 S. Subramanian, A. Kanthasamy, N. Balasubramanian, N. Sekar and S. Govindasany. Ochratoxin A toxicity on carbohydrate metabolism in rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 1989; 43: 180-184 #218

137 A. Rahimtula and X. Chong. 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.". 1991; 207-214 #495

138 R. C. Braunberg, O. Gantt, C. Barton and L. Friedman. In vitro effects of the nephrotoxin ochratoxin A and citrinin upon biochemical function of porcine kidney. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 1992; 22: 464-470 #68

139 E. E. Creppy, A. A. Lugnier, G. Beck, R. Roschenthaler and G. Dirheimer. Action of ochratoxin A on cultured hepatoma cells--reversion of inhibition by phenylalanine. FEBS Lett. 1979; 104: 287-90 #1004

140 E. E. Creppy, R. R?schenthaler and G. Dirheimer. Inhibition of protein synthesis in mice by ochratoxin A and its prevention by phenylalanine. Food Chem. Toxicol. 1984; 22: 883-886 #89

141 E. E. Creppy, A. A. J. Lugnier, F. Fasiolo, K. Heller, R. R?schenthaler and G. Dirheimer. In vitro inhibition of yeast phenylalanyl-tRNA synthetase by ochratoxin A. Chem.Biol.Interact. 1979; 24: 257-262 #490

142 E. E. Creppy, M. Schlegel, R. R?schenthaler and G. Dirheimer. Phenylalanine prevents acute poisoning by ochratoxin A in mice. Toxicol.Lett. 1980; 6: 77-80 #86

143 A. Roth, E. E. Creppy, A. Kane, H. Bacha, P. S. Steyn, R. Roschenthaler and G. Dirheimer. 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. 1989; 45: 307-313 #200

144 E. E. Creppy, D. Kern, P. S. Steyn, R. Vleggaar, R. R?schenthaler and G. Dirheimer. 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. 1983; 19: 217-224 #88

145 E. E. Creppy, F. C. St?rmer, D. Kern, R. R?schenthaler and G. Dirheimer.

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. 1983; 47: 239-247 #87

146 R. Roschebthaler, E. E. Creppy and G. Dirheimer. Ochratoxin A: On the mode of action of a ubiquitous mycotoxin. Toxin Reviews. 1984; 3: 53-86 #489

147 E. E. Creppy, K. Chakor, M. J. Fischer and G. Dirheimer. The mycotoxin ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat hepatocytes and in vivo. Arch.Toxicol. 1990; 64: 279-284 #90

148 A. D. Rahimtula, J. C. B?reziat, V. Bussacchini-Griot and H. Bartsch. Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. Biochem.Pharmacol. 1988; 37: 4469-4477 #195

149 R. F. Omar, B. B. Hasinoff, F. Mejilla and A. D. Rahimtula. Mechanism of ochratoxin A-stimulated lipid peroxidation. Biochem.Pharmacol. 1990; 40: 1183-1191 #182

150 R. C. Braunberg, C. Barton, O. Gantt and L. Friedman. Interaction of ctrinin and ochratoxin A. Nat.Toxins. 1994; 2: 124-131 #69

151 I. Baudrimont, A. M. Betbeder, A. Ghabi, A. Pfohl-Leszkowitz, G. Dirheimer and E. E. Creppy. Effect of superoxide dismutase and catalase on the nephrotoxicity induced by subchronical administration of ochratoxin A in rats. Toxicology. 1994; 89: 101-111 #58

152 M. Gekle, H. Oberleithner and S. Silbernagl. Ochratoxin A impairs postproximal nephron function in vivo and blocks plasma membrane anion conductance in Madin-Darby canine kidney cells in vitro. Pflugers Arch. 1993; 425: 401-408 #114

153 JECFA. "JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series, No.47". 2001; #1031

154 M. A. Albassam, S. I. Yong, R. Bhatnagar, A. K. Sharma and M. G. Prior. Histologic and electron microscopic studies on the acute toxicity of ochratoxin A in rats. Vet. Pathol. 1987; 424: 427-435 #51

155 K. Chakor, E. E. Creppy and G. Dirheimer. In vitro studies on the relationship between hepatic metabolism and toxicity of ochratoxin A. Arch.Toxicol.Suppl. 1988; 12: 201-204 #80

156 W. E. Ribelin, K. Fukushima and P. E. Still. The toxicity of ochratoxin to ruminants. Can. J. Comp. Med. 1978; 42: 172-176 #37

157 R. Verma and D. Chakraborty. 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.

2008; 65: 3-9 #410

158 R. Verma and D. Chakraborty. Emblica officinalis aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. Acta Pol. Pharm. 2008; 65: 187-194 #402

159 I. C. Munro, C. A. Modie, T. Kuiper-Goodman, P. M. Scott and H. C. Grice. Toxicologic changes in rats fed graded dietary levels of ochratoxin A. Toxicol.Appl.Pharmacol. 1974; 28: 180-188 #179

160 S. Suzuki, Y. Kozuka, T. Satoh and M. Yamazaki. Studies on the nephrotoxicity of ochratoxin A in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. Toxicol.Appl.Pharmacol. 1975; 34: 479-490 #219

161 F. Hatey and P. Galtier. [Short term toxicity of ochratoxin A in rats; some biochemical manifestations of intoxication .].[in French]. Ann. Rech. Vet. 1977; 8: 7-12 #507

162 H. Meisner and P. Selanik. Inhibition of renal gluconeogenesis in rats by ochratoxin. Biochem. J. 1979; 180: 681-684 #172

163 H. Meisner, M. A. Cimbala and R. W. Hanson. Decrease of renal phospho-enolpyruvate carboxykinase RNA and poly(A) RNA level by ochratoxin A. Arch. Biochem. Biophys. 1983; 223: 264-270 #173

164 H. Meisner and L. Polsinelli. Changes in renal mRNA species abundance by ochratoxin A. Biochem.Pharmacol. 1986; 35: 661-665 #171

165 A. Kane, E. E. Creppy, R. Röschenthaler and G. Dirheimer. Changes in urinary and renal tubular enzymes caused by subchronic administration of ochratoxin A in rats. Toxicology. 1986; 42: 233-243 #139

166 A. Mally, W. Volkel, A. Amberg, M. Kurtz, P. Wanek, E. Eder, G. Hard and W. Dekant. Functional, biochemical and pathological effects of repeated oral administration of ochratoxin A to rats. Chem.Res.Toxicol. 2005; 18: 1242-1252 #308

167 H. Malekinejad, A. A. Farshid and N. Mirzakhani. Liquorice plant extract reduces ochratoxin A-induced nephrotoxicity in rats. Exp Toxicol Pathol. 2011; 63: 125-30 #630

168 T. A. Kumar SN , Singh KP, Jain AK, Afroz M and Patil RD. Experimentally induced toxicity of ochratoxin A and endosulfan in male Wistar rats: A hormonal disorder. J. Animal and Veterinary Advances. 2011; 10(13):: 1750-1755 #664

169 R. Gibson, C. Bailey, L. Kuena, W. Huff and R. Harvey. 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. 1990; 69:

414-419 #119

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

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

172 E. V. Ferrufino-Guardia, E. K. Tangni, Y. Larondelle and S. Ponchaut. Transfer of ochratoxin A during lactation: exposure of suckling via the milk of rabbit does fed a naturally-contaminated feed. Food Addit Contam. 2000; 17: 167-75 #98

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

174 P. C. Prabu, P. Dwivedi and A. K. Sharma. Toxicopathological studies on the effects of aflatoxin B(1), ochratoxin A and their interaction in New Zealand White rabbits. Exp Toxicol Pathol. 2011; 65: 277-86 #622

175 D. N. Kitchen, W. W. Carlton and E. J. Hinsman. Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs III. Terminal renal ultrastructural alterations. Vet.Pathol. 1977; 14: 392-406 #145

176 D. N. Kitchen, W. W. Carlton and J. Tuite. Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs. I. Clinical and clinicopathological features. Vet. Pathol. 1977; 14: 154-172 #146

177 D. N. Kitchen, W. W. Carlton and J. Tuite. Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in beagle dogs. II. Pathology. Vet. Pathol. 1977; 14: 261-272 #147

178 G. M. Szczech, W. W. Carlton, J. Tuite and R. Caldwell. Ochratoxin A toxicosis in swine. Vet Pathol. 1973; 10: 347-64 #1020

179 P. Krogh, N. H. Axelsen, F. Elling, N. Gyrd-Hansen, B. Hald, J. Hyldgaard-Jensen, A. E. Larsen, A. Madsen, H. P. Mortensen, T. Moller, O. K. Petersen, U. Ravnskov, M. Rostgaard and O. Aalund. Experimental porcine nephropathy. Changes of renal function and structure induced by ochratoxin A- contaminated feed. Acta Pathol Microbiol Scand Suppl. 1974; 0: 1-21 #1014

180 F. Elling. Ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy: alterations in enzyme activity in tubular cells. Acta Pathol. Microbiol.

Scand. 1979; 87: 237-243 #95

181 F. Elling. Feeding experiments with ochratoxin A-contaminated barley to bacon pigs. IV. Renal lesions. Acta. Agric. Scand. 1983; 33: 153-159 #96

182 H. Meisner and P. Krogh. Phosphoenolpyruvate carboxykinase as a selective indicator of ochratoxin A induced nephropathy. Dev. Toxicol. Environ. Sci. 1986; 14: 199-206 #170

183 P. Krogh, N. Gyrd-Hansen, B. Hald, S. Larsen, J. P. Neilsen, M. Smith, C. Ivanoff and H. Meisner. Renal enzyme activities in experimental ochratoxin A-induced porcine nephropathy: diagnostic potential of phosphoenolpyruvate carboxykinase and gamma-glutamyl transpeptidase activity. J. Toxicol. Environ. Health. 1988; 23: 1-14 #152

184 S. D. Stoev, S. Vitanov, G. Anguelov, T. Petkova-Bocharova and E. E. Creppy. Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet containing ochratoxin A and penixillic acid. Vet. Res. Commun. 2001; 25: 205-223 #350

185 S. D. Stoev, M. Paskalev, S. MacDonald and P. Mantle. Experimental one year ochratoxin A toxicosis in pigs. Exp. Toxicol. Pathol. 2002; 53: 481-487 #351

186 P. Krogh and F. Elling. Mycotoxic nephropathy. Vet. Sci. Commun. 1977; 1: 51-63 #115

187 M. Kanisawa. 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. 1984; 245-254 #497

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

189 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

190 E. Rached, G. C. Hard, K. Blumbach, K. Weber, R. Draheim, S. Ozden, U. Steger, W. Dekant and A. Mally. Ochratoxin A: 13-week oral toxicity and cell proliferation in male F344/N rats. Toxicol.Sci. 2007; 97: 288-298 #331

191 P. G. Mantle. Minimum tolerable exposure period and maximum threshold dietary intake of ochratoxin A for causing renal cancer in male Dark Agouti rats. Food Chem Toxicol. 2009; 47: 2419-24 #367

192 P. Mantle and E. Kulinskaya. Lifetime, low-dose ochratoxin A dietary study on renal carcinogenesis in male Fischer rats. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2010; 27: 1566-73 #1017

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

194 C. N. Rao. Obstructive uropathy in group caged male B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study. . Lab. Anim. Sci. 1987; 37: 8-9 #198

195 USEPA. Benchmark dose software (BMDS) version 1.4.1. http://www.epa.gov/ncea/bmds/about.html. 2007; #956

196 JECFA. JECFA monograph: Ochratoxin A: WHO Food Additives Series No.59. 2008; 357-429 #1032

197 P. Mantle, E. Kulinskaya and S. Nestler. Renal tumorigenesis in male rats in response to chronic dietary ochratoxin A. Food Addit.Contam. 2005; 22(suppl.1): 58-64 #314

198 R. G. Arora and H. Frölén. 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. 1981; 22: 535-552 #57

199 J. Singh and R. D. Hood. Maternal protein deprivation enhances the teratogenicity of ochratoxin A in mice. Teratology. 1985; 32: 381-388 #205

200 Y. Fukui, S. Hayasaka, M. Itoh and Y. Takeuchi. Development of neurons and synapses in ochratoxin A-induced microcephalic mice: A quantitative assessment of somatosensory cortex. Neurotox. Teratol. 1992; 14: 191-196 #106

201 R. Katagiri, M. Kurome, Y. Teshima, E. Ueta and I. Naruse. Prevention of ochratoxin A-induced neural tube defects by folic acid in the genetic polydactyly/arhinencephaly mouse, Pdn/Pdn. Congenit. Anom. (Kyoto). 2007; 47: 90-96 #451

202 J. Moré and P. Galtier. [Toxicity of ochratoxin A. I. Embryotoxic and teratogenic effect in rats.] [in French]. Ann. Rech.Vet. 1974; 5: 167-178 #498

203 J. Moré and P. Galtier. [Toxicity of ochratoxin A. II. Effect of treatment on the progeny (F1 and F2) of intoxicated rats.][in French]. Ann. Rech.Vet. 1975; 6: 379-389 #499

204 M. H. Brown, S. G.M. and B. P. Purmalis. Teratogenic and toxic effects of ochratoxin A in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1976; 37: 331-338

#3

205 A. Gharbi, O. Trillon, A. M. Betbeder, J. Counord, M. F. Gauret, A. Pfohl-Leszkowicz, G. Dirheimer and E. E. Creppy. Some effects of ochratoxin A, a mycotoxin contaminating feeds and food, on rat testis. Toxicology. 1993; 83: 9-18 #118

206 M. A. Abdel-Wahhab, S. A. Nada and M. S. Arbid. Ochratoxicosis; Prevention of develpopmental toxicity by L-methionine in rats. J. Appl. Toxicol. 1999; 19: 7-12 #50

207 P. B. Wangikar, P. Dwivedi and N. Sinha. 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. 2004; 71: 343-351 #361

208 P. B. Wangikar, P. Dwivedi, A. K. Sharma and N. Sinha. 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. 2004; 71: 352-358 #362

209 R. D. Patil, P. Dwivedi and A. K. Sharma. Critical period and minimum single oral dose of ochratoxin A for inducing developmental toxicity in pregnant Wistar rats. Reprod. Toxicol. 2006; 22: 679-687 #325

210 P. B. Wangikar, P. Dwivedi, N. Sinha, A. K. Sharma and A. G. Telang. Teratogenic effect in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. with special reference to microscopic effects. Toxicology. 2005; 215: 37-47 #500

211 F. C. Wehner, P. G. Thiel, S. J. v. Rensburg and I. P. C. Demasius. Mutagenicity to Salmonella typhimurium of some Aspergillus and Penicillium mycotoxins. Mutat.Res. 1978; 58: 193-203 #41

212 M. H. Kuczuk, P. M. Benson, H. Heath and W. Hayes. Evaluation of the mutagenic potential of mycotoxins using Salmonella typhimurium and Saccharomyces cerevisiae. Mutat.Res. 1978; 53: 11-20 #296

213 A. M. Bendele, S. B. Neal, T. J. Oberly, C. Z. Thompson, B. J. Bewsey, L. E. Hill, M. A. Rexroat, W. W. Carlton and G. S. Probst. Evaluation of ochratoxin A for mutagenicity in a battery of bacterial and mammalian cell assays. Food Chem. Toxicol. 1985; 23: 911-918 #244

214 F. E. Wügler, U. Friedrich and J. Schlatter. Lack of mutagenicity of ochratoxin A and B, citrinin, patulin and conestine in Salmonella typhimurium TA102. Mutat.Res. 1991; 261: 209-216 #234

215 A. Hennig, J. Fink-Gremmels and L. Leistner. 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). 1991; 255-260 #502

216 S. Obrecht-Pflumio, T. Chassat, G. Dirheimer and D. Marzin. Genotoxicity of ochratoxin A by Salmonella mutagenicity test after bioactivation by mouse kidney microsomes. Mutat.Res. 1999; 446: 95-102 #321

217 V. Ehrlich, F. Darroudi, M. Uhl, H. Steinkellner, M. Gann, B. J. Majer, M. Eisenbauer and S. Knasmuller. Genotoxic effects of ochratoxin A in human-derived hepatoma (HepG2) cells. Food Chem. Toxicol. 2002; 40: 1085-1090 #267

218 W. Föllmann and S. Lucas. Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a bacterial and a mammalian in vitro mutagenicity test system. Arch.Toxicol. 2003; 77: 298-304 #278

219 M. Umeda, T. Tsutsui and M. Saito. Mutagenicity and inducibility of DNA single-strand breaks and chromosome aberrations by various mycotoxins. Gann. 1977; 68: 619-625 #358

220 E. M. D. Groene, I. G. Hassing, M. L. Blonm, W. Seinen, J. Fink-Gremmels and G. J. Horbach. Development of human cytochrome P450-expressing cell lines: Application in mutagenicity testing of ochratoxin A. Cancer Res. 1996; 56: 299-304 #258

221 N. Palma, S. Cinelli, O. Sapora, S. H. Wilson and E. Dogliotti. Ochratoxin A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the production of oxidative stress. Chem Res Toxicol. 2007; 20: 1031-7 #457

222 G. H. Degen, M. M. Gerber, S. Obrecht-Pflumio and G. Dirheimer. Induction of micronuclei with ochratoxin A in ovine seminal vesicle cell cultures. Arch. Toxicol. 1997; 71: 365-371 #257

223 E. Dopp, J. Müller, C. Hahnel and D. Schiffmann. Induction of genotoxic effects and nodulation of the intracellular calcium level in Syrian hamster embryo(SHE) fibroblasts caused by ochratoxin A. Food Chem. Toxicol. 1999; 37: 713-721 #263

224 Y. Manolova, G. Manolov, L. Parvanova, T. Petkova-Bocharova, M. Castegnaro and I. N. Chernozemsky. Induction of characteristic chromosomal aberrations, particularly X-trisomy, in cultured human lymphocytes treated by ochratoxin A; a mycotoxin implicated in Balkan endemic nephropathy. Mutat.Res. 1990; 231: 143-149 #313

225 M. B. Lioi, A. Santoro, R. Barbieri, S. Salzano and M. V. Ursini. Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects

and cell death induced in bovine lymphocytes. Mutat.Res. 2004; 557: 19-27 #305

226 P. Mosesso, S. Cinelli, J. PiÃero, R. Bellacima and G. Pepe. In vitro cytogenetic results supporting a DNA nonreactive mechanism for ochratoxin A, potentially relevant for its carcinogenicity. Chem. Res. Toxicol. 2008; 21: 1235-1243 #411

227 Y. Ueno and K. Kubota. DNA-attacking ability of carcinogenic mycotoxins in recombination-deficient mutant cells of Bacillus subtillis. Cancer Res. 1976; 36: 445-451 #357

228 C. Malaveille, G. Brun and H. Bartsch. 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. Mutat.Res. 1994; 307: 141-147 #167

229 E. E. Creppy, A. Kane, G. Dirheimer, C. Lafarge-Frayssinet, S. Mousset and C. Frayssinet. Genotoxicity of ochratoxin A in mice: DNA single-strand break evaluation in spleen, liver and kidney. Toxicol.Lett. 1985; 28: 29-35 #254

230 R. Stetina and M. Votava. 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. 1986; 32: 128-144 #349

231 S. Lebrun and W. Föllmann. Detection of ochratoxin A-induced DNA damage in MDCK cells by alkaline single cell electrophoresi (comet assay). Arch.Toxicol. 2002; 75: 734-741 #300

232 H. G. Kamp, G. Eisenbrand, J. Schlatter, K. Wurth and C. Janzowski. Ochratoxin A: induction of (oxidative) DNA damage, cytotoxicity and apoptosis in mammalian cell lines and primary calls. Toxicology. 2005; 206: 413-425 #291

233 Y. Simaro-Doorten, S. Nijmeijer, L. d. Nijs-Tjon and J. Fink-Gremmels. Metabolism-mediated ochratoxin A genotoxicity in the single cell gel electrophoresis (comet assay). Food Chem. Toxicol. 2006; 44: 261-270 #345

234 S. Lebrun, K. Golka, H. Schulze and W. Föllmann. Glutathione S-transferase polymorphisms and ochratoxin A toxicity in primary human urothelial cells. Toxicology. 2006; 224: 81-90 #301

235 L. Arbillaga, A. Azqueta, J. H. M. v. Delft and A. D. d. Cerain. In vitro gene expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for ochratoxin A. Toxicol.Appl.Pharmacol. 2007; 220: 216-224 #241

236 L. Arbillaga, A. Azqueta, O. Ezpeleta and A. D. d. Cerain. Oxidative DNA damage induced by ochratoxin A in the HK-2 human kidney cell line:

Evidence of the relationship with cytotoxity. Mutagenesis. 2007; 22: 35-42 #240

237 S. Cosimi, L. Orta, S. Mateos and F. Cortés. The mycotoxin ochratoxin A inhibits DNA topoisomerase II and induces polyploidy in cultured CHO cells. Toxicol. In Vitro. 2009; 23: 1110-1115 #369

238 H. Mori, K. Kawai, F. Ohbayashi, T. Kuniyasu, M. Yamazaki, T. Hamasaki and G. M. Williams. Genotoxicity of a variety of mycotoxins in the hepacyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepatocytes. Cancer Res. 1984; 44: 2918-2923 #175

239 A. Dorrenhaus and W. Föllmann. Effects of ochratoxin A on DNA repair in culturea of rat hepatocytes and porcine urinary bladder epithelial cells. Arch.Toxicol. 1997; 71: 709-713 #264

240 A. Flieger, A. Dorrenhaus, K. Golka, H. Schulze and W. Föllmann. Genotoxic effect of the mycotoxin ochratoxin A in cultured human urothelial cells. Occup.Hyg. 1998; 4: 297-307 #503

241 A. Dorrenhaus, A. Flieger, K. Golka, H. Schlze, M. Albrecht, G. H. Degen and W. Föllmann. Induction of unscheduled DNA synthesis in primary human urothelial cells by the mycotoxin ochratoxin A. Toxicol.Sci. 2000; 53: 271-277 #265

242 R. Cooray. Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis and SCE frequency in human lymphocytes. Food Chem. Toxicol. 1984; 22: 529-534 #83

243 D. Kumari and S. P. Sinha. Effect of retinol on ochratoxin-produced genotoxicity in mice. Food Chem. Toxicol. 1994; 32: 471-475 #298

244 S. Bose and S. P. Sinha. Modulation of ochratoxin-produced genotoxicity in mice by vitamin C. Food Chem. Toxicol. 1994; 32: 533-537 #246

245 A. Mally, G. Pepe, S. Ravppri, M. Fiore, R. Gupta, W. Dekant and P. Mosesso. Ochratoxin A causes DNA damge and cytogenetic effects but no DNA adducts in rats. Chem.Res.Toxicol. 2005; 18: 1253-1261 #309

246 A. Bouslimi, C. Bouaziz, I. Ayed-Boussema, W. Hassen and H. Bacha. 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. Toxicology. 2008; 251: 1-7 #405

247 A. Kane, E. E. Creppy, A. Roth, R. Röschenthaler and G. Dirheimer. 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. 1986; 58: 219-224 #293

248 H. G. Kamp, G. Eisenbrand, C. Janzowski, J. Kiossev, J. R. Latendresse, J.

Schlatter and R. J. Turesky. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. Mol.Nutr.Food Res. 2005; 49: 1160-1167 #292

249 D. Zeijezic, A.-M. Domijan and M. Peraica. DNA damage by ochratoxin A in rat kidney assessed by the alkaline comet assay. Braz.J. Med. Biol. Res. 2006; 39: 1563-1568 #363

250 D. Hibi, Y. Suzuki, Y. Ishii, M. Jin, M. Watanabe, Y. Sugita-Konishi, T. Yanai, T. Nohmi, A. Nishikawa and T. Umemura. Site-specific in vivo mutagenicity in the kidney of gpt delta rats given a carcinogenic dose of ochratoxin A. Toxicol Sci. 2011; 122: 406-14 #649

251 J. Reiss. Detection of genotoxic properties of mycotoxins with the SOS chromotest. Naturwissenschaftern. 1986; 73: 677-678 #545

252 V. Sava, O. Reunova, A. Velasquez, R. Harbision and J. Sanchez-Ramos. Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin A. Neurotoxicology. 2006; 27: 82-92 #339

253 A. Belmadani, G. Taramu, A. M. Betbeder, P. S. Steyn and E. E. Creppy. Subchronic effects of ochratoxin A on young adult rat and partial prevention by aspartame, a sweetner. Hum.Exp.Toxicol. 1998; 17: 380-386 #61

254 T. Zanic-Grubisic, A. Santini, I. Cepelak, K. Barisic, D. Juretic and S. Pepeljnjak. Influence of ochratoxin A treatment on the activity of membrane bound enzymes in rat brain regions. Biol. Chem. Hoppe Seyler. 1996; 377: 121-127 #236

255 P. M. Dortant, G. W. M. Peters-Volleberg, H. V. Loveren, R. R. Marquardt and G. J. A. Speijers. Age-related differences in the toxicity of ochratoxin A in female rats. Food Chem. Toxicol. 2001; 39: 55-65 #266

256 N. Delibas, I. Altunas, Z. Yonden and N. Ozcelik. Ochratoxin A reduces NMDA receptor subunits 2A and 2B concentrations in rat hippocampus: partial protective effect of melatonin. Hum. Exp. Toxicol. 2003; 22: 335-339 #260

257 J. Liu, Y. Wang, J. Cui, L. Xing, H. Shen, S. Wu, H. Lian, J. Wang, X. Yan and X. Zhang. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage and G1 phase arrest in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. Toxicol Lett. 2012; 211: 164-71 #616

258 M. G. Prior and C. S. Sisodia. The effects of ochratoxin A on the immune response of Swiss mice. Can. J. Comp. Med. 1982; 46: 91-96 #193

259 A. Thuvander, A. Breitholtz-Emanuelsson, D. Brabencova and I. Gadhasson. Prenatal exposure of Balb/c mice to ochratoxin A: Effects on

the immune system in the offspring. Food Chem. Toxicol. 1996; 34: 547-554 #222

260 A. Thuvander, E. Funseth, A. Breitholtz-Emanuelsson, I. P. Hallen and A.Oskarsson. Effects of ochratoxin A on the rat immune system after subchronic exposure. Nat. Toxins. 1996; 4: 141-7 #223

261 L. Alvarez, A. G. Gil, O. Ezpeleta, J. A. Garcia-Jalon and A. L. D. Cerain. Immunotoxic effects of ochratoxin A in Wistar rats after oral administration. Food Chem. Toxicol. 2004; 42: 825-834 #238

262 M. Kanisawa, S. Suzuki, Y. Kozuka and M. Yamazaki. Histopathological studies on the toxicity of ochratoxin A in rats 1. Acute oral toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1977; 41: 55-64 #141

263 P. Dwivedi and R. B. Burns. Pathology of ochratoxicosis A in young broiler chicks. Res.Vet.Sci. 1984; 36: 92-103 #91

264 V. Rupic, B. Liker, S. Muzic, I. C. Bogdanic and I. Balzer. The effects of ochratoxin A in feed on the blood content of lipids and proteins in chickens. [in Serbo-Croatian]. Arh. Hig. Rada. Toxsikol. 1978; 29: 139-145 #546

265 P. Dwivedi and R. B. Burns. Effect of ochratoxin A on immunoglobulins in broiler chicks. Res.Vet.Sci. 1984; 36: 117-121 #92

266 M. L. J. Campbell, J. D. May, W. E. Huff and J. A. Doerr. Evaluation of immunity of young broiler chickens during simultaneous aflatoxicosis and ochratoxicosis. Poult. Sci. 1983; 62: 2138-2144 #78

267 R. B. Harvey, L. F. Kubera, S. A. Naqi, J. E. Gyimah, D. E. Corrier, B. Paningrahy and T. D. Philips. Immunologic effects of low levels of ochratoxin A in vivo: Utilization of a chicken embryo model. Avian Dis. 1987; 31: 787-791 #127

268 G. S. Singh, H. V. Chauhan, G. J. Jha and K. K. Singh. Immnosuppression due to chronic ochratoxicosis in broiler chicks. J.Comp.Pathol. 1990; 103: 399-410 #206

269 C. Friis, R. Brinn and B. Hald. Uptake of ochratoxin A by slices of pig kidney cortex. Toxicology. 1988; 52: 209-217 #101

270 H. Endou, C. Koseki, H. Yamada and T. Obara. Evaluation of nephrotoxicity using isolated nephron segments. Dev. Toxicol. Environ. Sci. 1986; 14: 207-216 #508

271 K. Y. Jung and H. Endou. Nephrotoxicity assessment by measuring cellular ATP content. II. Intranephron site of ochratoxin A nephrotoxicity. Toxicol.Appl.Pharmacol. 1989; 100: 383-390 #138

272 S. C. N. Buist, N. J. Cherrington, S. C. Dyran, P. Hartley and C. D. Klaassen. Gender-specific and developmental influences on the expression

of rat organic anion transporters. J.Pharmacol.Exp.Ther. 2002; 301: 145-151 #487

273 S. C. N. Buist and C. D. Klaassen. Rat and mouse differences in gender-predominant expression of organic anion transporter (Oat1-3; Slc22a6-8) mRNA levels. Drug Metab.Dispos. 2004; 32(6): 620-625 #488

274 M. Ljubojevic, C. M. Herak-Kramberger, Y. Hagos, A. Bahn, H. Endou, G. Burckhardt and I. Sabolic. Rat renal cortical OAT1 and OAT3 exhibit gender differences determined by both androgen stimulation and estrogen inhibition. Am J Physiol Renal Physiol. 2004; 287: F124-38 #731

275 A. Mally. Ochratoxin a and mitotic disruption: mode of action analysis of renal tumor formation by ochratoxin A. Toxicol Sci. 2012; 127: 315-30 #654

276 A. Pfohl-Leszkowicz and R. A. Manderville. Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. Mol. Nutr. Food Res. 2007; 51(1): 61-99 #467

277 C. E. Adlouni, E. Pinelli, B. Azemar, D. Zaoui, P. Beane and A. Pfohl-Leszkowicz. Phenobarbital increases DNA adduct and metabolites formed by ochratoxin A: Role of CYP 2C9 and microsomal glutathione-S-transferase. Environ.Mol.Mutag. 2000; 35: 123-131 #94

278 A. Pfohl-Leszkowicz, E. Pinelli, H. Barsch, U. Mohr and M. Castegnaro. Sex- and strain-specific expression of cytochrome P450s in ochratoxin A-induced genotoxicity and carcigenocity in rats. Mol. Carcinog. 1998; 23: 76-85 #328

279 S. Obrecht-Pflumio and G. Dirheimer. In vitro DNA and dGMP adducts formation caused by ochratoxin A. Chem. Biol. Interactions. 2000; 124: 29-44 #320

280 K. Hadjeba-Medjdoub, M. Tozlovanu, A. Pfohl-Leszkowicz, C. Frenette, R. J. Paugh and R. A. Manderville. Structure-activity relationships imply different mechanisms of action for ochratoxin A-mediated cytotoxicity and genotoxicity. Chem Res Toxicol. 2012; 25: 181-90 #735

281 R. A. Manderville. A case for the genotoxicity of ochratoxin A by bioactivation and covalent DNA adduction. Chem.Res.Toxicol. 2005; 18: 1091-1097 #312

282 J. Dai, M. W. Wright and R. A. Manderville. Ochratoxin A forms a carbon-bonded C8-deoxyguanosine nucleoside adduct: implications for C8 reactivity by a phenolic radical. J Am Chem Soc. 2003; 125: 3716-7 #666

283 P. G. Mantle, V. Faucet-Marquis, R. A. Manderville, B. Squillaci and A. Pfohl-Leszkowicz. Structures of covalent adducts between DNA and ochratoxin A: A new factor in debate about genotoxicity and human risk

assessment. Chem Res Toxicol. 2010; 23: 89-98 #663

284 V. Faucet, A. Pfohl-Leszkowicz, J. Dai, M. Castegnaro and R. A. Manderville. Evidence for covalent DNA adduction by ochratoxin A following chronic exposure to rat and subacute exposure to pig. Chem.Res.Toxicol. 2004; 17: 1289-1296 #274

285 E. Hietanen, H. Bartsch, J. C. Béréziat, M. Castegnaro and J. Michelon. 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. 1991; 297-304 #509

286 M. Tozlovanu, V. Faucet-Marquis, A. Pfohl-Leszkowicz and R. A. Mandeville. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A: Structure-activity relationship for covalent DNA adduction. Chem.Res.Toxicol. 2006; 18: 1241-1247 #506

287 A. Pfohl-Leszkowicz and M. Castegnaro. Further arguments in flavour of direct covalent binding of ochratoxin A (OTA) after metabolic biotransformation. Food Addit.Contam. 2005; 22: 75-87 #327

288 J. Petrik, T. Zanic-Grubisic, K. Barisic, S. Pepeljnjak, B. Radic, Z. Ferenciz and I. Cepelak. Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin A in rat kidney. Arch. Toxicol. 2003; 77: 685-693 #326

289 A. Mally and W. Dekant. DNA adduct formation by ochratoxin A: review of the available evidence. Food Addit.Contam. 2005; 22(1): 65-74 #306

290 R. J. Turesky. Perspective: ochratoxin A is not a genotoxic carcinogen. Chem.Res.Toxicol. 2005; 18: 1082-1090 #356

291 A. Pfohl-Leszkowicz, K. Chakor, E. Creppy and G. Dirheimer. 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). 1991; 245-253 #504

292 J. E. Jennings-Gee, M. Tozlovanu, R. Manderville, M. S. Miller, A. Pfohl-Leszkowicz and G. G. Schwartz. Ochratoxin A: In utero exposure in mice induces adducts in testicular DNA. Toxins (Basel). 2010; 2: 1428-1444 #1016

293 J. C. Gautier, D. Holzhaeuser, J. Markovic, E. Gremaud, B. Schilter and R. J. Turesky. Oxidative damage and stress response from ochratoxin a

exposure in rats. Free Radic Biol Med. 2001; 30: 1089-98 #734

294 T. Delatour, A. Mally, J. Richoz, S. Ozden, W. Dekant, H. Ihmels, D. Otto, D. Gasparutto, M. Marin-Kuan, B. Schilter and C. Cavin. 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. 2008; 52(4): 472-482 #259

295 A. Pfohl-Leszkowicz, W. Gabryelski and R. A. Manderville. Formation of 2'-deoxyguanosine-carbon 8-bound ochratoxin A adduct in rat kidney DNA. Mol Nutr Food Res. 2009; 53: 154-5; author reply 156-7 #733

296 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. 2006; 365: 1-56 #273

297 D. Hibi, A. Kijima, K. Kuroda, Y. Suzuki, Y. Ishii, M. Jin, M. Nakajima, Y. Sugita-Konishi, T. Yanai, T. Nohmi, A. Nishikawa and T. Umemura. Molecular mechanisms underlying ochratoxin A-induced genotoxicity: global gene expression analysis suggests induction of DNA double-strand breaks and cell cycle progression. J Toxicol Sci. 2013; 38: 57-69 #665

298 D. Hibi, A. Kijima, Y. Suzuki, Y. Ishii, M. Jin, Y. Sugita-Konishi, T. Yanai, A. Nishikawa and T. Umemura. Effects of p53 knockout on ochratoxin A-induced genotoxicity in p53-deficient gpt delta mice. Toxicology. 2013; 304: 92-9 #643

299 J. A. Swenberg and R. R. Maronpot. 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. 1991; 245-251 #510

300 D. R. Dietrich and J. A. Swenberg. Renal carcinogenesis. In: Hook,J.B. and Goldstein,R.S., eds, Toxicology of the Kidney., New York: Raven Press. 1993; 495-537 #511

301 G. C. Hard. Mechanisms of chemically induced renal carcinogenesis in the laboratory rodent. Toxicol. Pathol. 1998; 26: 104-112 #126

302 M. Marin-Kuan, V. Ehrlich, T. Delatour, C. Cavin and B. Schilter. Evidence for a role of oxidative stress in the carcinogenicity of ochratoxin A. J Toxicol. 2011; 2011: 645361 #657

303 C. Cavin, T. Delatour, M. Marin-Kuan, F. Fenaille, D. Holzhauser, G. Guignard, C. Bezencon, D. Piguet, V. Parisod, J. Richoz-Payot and B. Schilter. Ochratoxin A-mediated DNA and protein damage: roles of nitrosative and oxidative stresses. Toxicol Sci. 2009; 110: 84-94 #371

304 D. Hoehler, R. R. Marquardt, A. R. McIntosh and G. M. Hatch. Induction of

free radicals in hepatocytes, mitochondria and microsomes of rats by ochratoxin A and its analogs. Biochim. Biophys. Acta. 1997; 1357: 225-233 #131

305 H. Xiao, S. Madhyastha, R. R. Marquardt, S. Li, J. K. Vodela, A. A. Frohlich and B. W. Kemppainen. Toxicity of ochratoxin A, its opened lactone form and several of its analog: Structure-activity relationship. Toxicol.Appl.Pharmacol. 1996; 137: 182-192 #235

306 G. J. Schaaf, S. M. Nijmeijer, R. F. Maas, P. Roestenberg, E. M. de Groene and J. Fink-Gremmels. The role of oxidative stress in the ochratoxin A-mediated toxicity in proximal tubular cells. Biochim Biophys Acta. 2002; 1588: 149-58 #1034

307 C. Cavin, T. Delatour, M. Marin-Kuan, D. Holzhauser, L. Higgins, C. Bezencon, G. Guignard, S. Junod, J. Richoz-Payot, E. Gremaud, J. D. Hayes, S. Nestler, P. Mantle and B. Schilter. Reduction in antioxidant defence may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. Toxicol.Sci. 2007; 96: 30-39 #250

308 C. Boesch-Saadatmandi, A. E. Wagner, A. C. Graeser, C. Hundhausen, S. Wolffram and G. Rimbach. Ochratoxin A impairs Nrf2-dependent gene expression in porcine kidney tubulus cells. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 2009; 93: 547-54 #737

309 C. Boesch-Saadatmandi, A. Loboda, A. Jozkowicz, P. Huebbe, R. Blank, S. Wolffram, J. Dulak and G. Rimbach. Effect of ochratoxin A on redox-regulated transcription factors, antioxidant enzymes and glutathione-S-transferase in cultured kidney tubulus cells. Food Chem Toxicol. 2008; 46: 2665-71 #736

310 X. L. Shen, Y. Zhang, W. Xu, R. Liang, J. Zheng, Y. Luo, Y. Wang and K. Huang. An iTRAQ-based mitoproteomics approach for profiling the nephrotoxicity mechanisms of ochratoxin A in HEK 293 cells. J Proteomics. 2013; 78: 398-415 #644

311 Y. Grosse, L. Chekir-Ghedira, A. Huc, S. Obrecht-Pflumio, G. Dirheimer, H. Bacha and A. Pfohl-Leszkowicz. Retinol, ascorbic acid and alpha-tocopherol prevent DNA adduct formation in mice treated with the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone. Cancer Lett. 1997; 114: 225-229 #284

312 M. C. Guerra, F. Galvano, L. Bonsi, E. Speroni, S. Costa, C. Renzulli and R. Cervellati. Cyanidin-3-O-beta-glucopyranoside, a natural free-radical scavenger against aflatoxin B1- and ochratoxin A-induced cell damage in a human hepatoma cell line (Hep G2) and a human colonic adenocarcinoma

cell line (CaCo-2). Br J Nutr. 2005; 94: 211-20 #738

313 A. Russo, L. La Fauci, R. Acquaviva, A. Campisi, G. Raciti, C. Scifo, M. Renis, G. Galvano, A. Vanella and F. Galvano. Ochratoxin A-induced DNA damage in human fibroblast: protective effect of cyanidin 3-O-beta-d-glucoside. J Nutr Biochem. 2005; 16: 31-7 #739

314 A. Pfohl-Leszkowicz, H. Bartsch, B. Azemar, U. Mohr, J. Esteve and M. Castegnaro. MESNA protects rats against nephrotoxicity but not carcinogenicity induced by ochratoxin A, implicating two separate pathways. Med. Biol. 2002; 9: 37-43 #329

315 G. Aydin, N. Ozcelik, E. Cicek and M. Soyoz. Histopathologic changes in liver and renal tissues induced by ochratoxin A and melatonin in rats. Hum.Exp.Toxicol. 2003; 22: 383-391 #243

316 A. A. Bertelli, M. Migliori, C. Filippi, N. Gagliano, E. Donetti, V. Panichi, V. Scalori, R. Colombo, C. Mannari, J. P. Tillement and L. Giovannini. Effect of ethanol and red wine on ochratoxin A-induced experimental acute nephrotoxicity. J.Agric.Food Chem. 2005; 53: 6924-6929 #245

317 C. D. Giacomo, R. Acquaviva, A. Piva, V. Sorrenti, L. Vanella, G. Piva, G. Casadei, L. F. L., A. Ritieni, M. Bognanno, L. D. Renzo, M. L. Barcellona, M. Morlacchini and F. Galvano. Protective effect of cyanidin 3-O-beta-D-glucoside on ochratoxin A-mediated damage in the rat. Br. J. Nutr. 2007; 98: 937-943 #458

318 A. M. Domijan, M. Peraica, A. L. Vrdoljak, B. Radić, V. Zlender and R. Fuchs. The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats. Mol. Nutr. Food Res. 2007; 51: 1147-1151 #452

319 S. S. Palabiyik, P. Erkekoglu, N. D. Zeybek, M. Kizilgun, D. E. Baydar, G. Sahin and B. K. Giray. Protective effect of lycopene against ochratoxin A induced renal oxidative stress and apoptosis in rats. Exp Toxicol Pathol. 2013; #673

320 V. Sorrenti, C. Di Giacomo, R. Acquaviva, M. Bognanno, E. Grilli, N. D'Orazio and F. Galvano. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase/nitric oxide synthase pathway in liver and kidney: protective effect of cyanidin 3-O-beta-D-glucoside on ochratoxin-A toxicity. Toxins (Basel). 2012; 4: 353-63 #661

321 E. Rached, E. Pfeiffer, W. Dekant and A. Mally. Ochratoxin A: apoptosis and aberrant exit from mitosis due to perturbation of microtubule dynamics. Toxicol.Sci. 2006; 92: 78-86 #330

322 K. Czakai, K. Muller, P. Mosesso, G. Pepe, M. Schulze, A. Gohla, D. Patnaik, W. Dekant, J. M. Higgins and A. Mally. Perturbation of mitosis

through inhibition of histone acetyltransferases: the key to ochratoxin a toxicity and carcinogenicity? Toxicol Sci. 2011; 122: 317-29 #730

323 Y. Wang, J. Liu, J. Cui, L. Xing, J. Wang, X. Yan and X. Zhang. ERK and p38 MAPK signaling pathways are involved in ochratoxin A-induced G2 phase arrest in human gastric epithelium cells. Toxicol Lett. 2012; 209: 186-92 #618

324 M. Adler, K. Müller, E. Rached, W. Dekant and A. Mally. Modulation of key regulators of mitosis linked to chromosomal instability is an early event in ochratoxin A carcinogenicity. Carcinogenesis. 2009; 30: 711-719 #377

325 C. B. Lim, D. Zhang and C. G. Lee. FAT10, a gene up-regulated in various cancers, is cell-cycle regulated. Cell Div. 2006; 1: 20 #717

326 E. Taniai, H. Hayashi, A. Yafune, M. Watanabe, H. Akane, K. Suzuki, K. Mitsumori and M. Shibutani. Cellular distribution of cell cycle-related molecules in the renal tubules of rats treated with renal carcinogens for 28 days: relationship between cell cycle aberration and carcinogenesis. Arch Toxicol. 2012; 86: 1453-64 #639

327 E. Taniai, A. Yafune, H. Hayashi, M. Itahashi, Y. Hara-Kudo, K. Suzuki, K. Mitsumori and M. Shibutani. Aberrant activation of ubiquitin D at G2 phase and apoptosis by carcinogens that evoke cell proliferation after 28-day administration in rats. J Toxicol Sci. 2012; 37: 1093-111 #638

328 C. Sauvant, H. Holzinger and M. Gelke. The nephrotoxin ochratoxin A induces key parameters of chronic interstitial nephropathy in renal proximal tubulae cells. Cell physiol. Biochem. 2005; 15: 125-134 #337

329 G. Schwerdt, H. Holzinger, C. Sauvant, M. Königs, H.-U. Humpt and M. Gekle. Long-term effects of ochratoxin A on fibrosis and cell death in human proximal tubule of fibroblast cells in primary culture. Toxicology. 2007; 232: 57-67 #342

330 C. Sauvant, H. Holzinger, S. Mildenberger and M. Gelke. Exposure to nephrotoxic ochratoxin A enhances collagen secretion in renal proximal tubular cells. Mol. Nutr. Food Res. 2005; 49: 31-37 #336

331 M. Marin-Kuan, S. Nestler, C. Verguet, C. Bezencon, D. Piguet, T. Delatour, P. Mantle, C. Cavin and B. Schilter. 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. 2007; 224: 174-181 #316

332 K. Stemmer, H. Ellinger-Ziegelbauer, H. J. Ahr and D. R. Dietrich. Carcinogen-specific gene expression profiles in short-term treated Eker and wild*type rats indicative of pathways involved in renal tumorigenesis.

Cancer Res. 2007; 67: 4052-4068 #348

333 A. Luhe, H. Hildebrand, U. Bach, T. Dingermann and H. J. Ahr. A new approach to studying ochratoxin A (OTA)-induced nephrotoxicity: expression profiling in vivo and in vitro employing cDNA microarrays. Toxicol Sci. 2003; 73: 315-28 #636

334 M. Marin-Kuan, S. Nestler, C. Verguet, C. Bezencon, D. Piguet, R. Mansourian, J. Holzwarth, M. Grigorov, T. Delatour, P. Mantle, C. Cavin and B. Schilter. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin A carcinogenecity in rat. Toxicol.Sci. 2006; 89: 120-134 #315

335 P. Jennings, C. Weiland, A. Limonciel, K. M. Bloch, R. Radford, L. Aschauer, T. McMorrow, A. Wilmes, W. Pfaller, H. J. Ahr, C. Slattery, E. A. Lock, M. P. Ryan and H. Ellinger-Ziegelbauer. Transcriptomic alterations induced by ochratoxin A in rat and human renal proximal tubular in vitro models and comparison to a rat in vivo model. Arch Toxicol. 2012; 86: 571-89 #635

336 Y. Ueno. Residue and risk of ochratoxin A in human plasma and beverages in Japan. Mycotoxins. 1998; 47: 25-32 #590

337 J. Postupolski, K. Karlowski and P. Kubik. Ochratoxin A in maternal and foetal blood and in maternal milk. Rocz.Panstw.Zaki.Hig.. 2006; 57: 23-30 #517

338 C. M. Lino, M. L. Baeta, M. Henri, A. M. Dinis, A. S. Pena and M. I. Silveira. Levels of ochratoxin A in serum from urban and rural Portuguese populations and estimation of exposure degree. Food Chem Toxicol. 2008; 46: 879-85 #680

339 K. Munoz, M. Vega, G. Rios, S. Munoz and R. Madariaga. Preliminary study of ochratoxin A in human plasma in agricultural zones of Chile and its relation to food consumption. Food Chem. Toxicol. 2006; 44: 1884-1889 #518

340 A. M. Pacin, E. V. Ciancio, E. Motta, S. L. Resnik, D. Villa and M. Olsen. Survey of Argentinean human plasma for ochratoxin A. Food Addit.Contam. 2008; 25: 835-841 #519

341 P. Erkekoglu, S. Sabuncuoglu, S. Aydin, G. Sahin and B. Giray. Determination of seasonal variations in serum ochratoxin A levels in healthy population living in some regions of Turkey by enzyme-linked immunosorbent assay. Toxicon. 2009; 55: 507-13 #672

342 M. B. Coronel, V. Sanchis, A. J. Ramos and S. Marin. Assessment of the exposure to ochratoxin A in the province of Lleida, Spain. Food Chem

Toxicol. 2009; 47: 2847-52 #677

343 A. Medina, E. M. Mateo, R. J. Roig, A. Blanquer and M. Jimenez. Ochratoxin A levels in the plasma of healthy blood donors from Valencia and estimation of exposure degree: comparison with previous national Spanish data. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2010; 27: 1273-84 #675

344 A. Stachurska, M. Kozakowska, A. Jozkowicz, J. Dulak and A. Loboda. Aristolochic acid I and ochratoxin A differentially regulate VEGF expression in porcine kidney epithelial cells-The involvement of SP-1 and HIFs transcription factors. Toxicol Lett. 2011; 204: 118-26 #627

345 M. Pascale and A. Visconti. Rapid method for the determination of ochratoxin A in urine by immunoaffinity column clean-up and high-performance liquid chromatography. Mycopathologia. 2001; 152: 91-95 #520

346 J. Gilbert, P. Brereton and S. MacDonald. Assessment of dietary exposure to ochratoxin A in the UK using duplicate diet approach and analysis of urine and plasma samples. Food Addit.Contam. 2001; 18: 1008-1093 #282

347 B. Fazekas, A. Tar and M. Kovacs. Ochratoxin A content of urine samples of healthy humans in Hungary. Acta Vet.Hung. 2005; 53: 35-44 #521

348 A. Pena, M. Seifrtov?, C. Lino, I. Silveira and P. Solich. 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. 2006; 44: 1449-1454 #522

349 S. C. Duarte, M. R. Alves, A. Pena and C. M. Lino. Determinants of ochratoxin A exposure--a one year follow-up study of urine levels. Int J Hyg Environ Health. 1012; 215: 360-7 #670

350 G. Biasucci, G. Calabrese, R. Di Giuseppe, G. Carrara, F. Colombo, B. Mandelli, M. Maj, T. Bertuzzi, A. Pietri and F. Rossi. The presence of ochratoxin A in cord serum and in human milk and its correspondence with maternal dietary habits. Eur J Nutr. 2011; 50: 211-8 #674

351 K. Munoz, K. M. Wollin, H. Kalhoff and G. H. Degen. [Occurrence of the mycotoxin ochratoxin a in breast milk samples from Germany]. Gesundheitswesen. 2013; 75: 194-7 #676

352 J. W. Jonker, G. Merino, S. Musters, E. V. Herwaarden, E. Bolscher, E. Wagenaar, E. Messma, T. C. Dale and A. H. Schinkel. The breast cancer resistance protein BCRP (ABC G2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. Nat.Med. 2005; 11: 127-129 #290

353 J. Schrickx, Y. Lektarau and J. Fink-Gremmels. Ochratoxin A secretion by

ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells. Arch.Toxicol. 2005; 22: 1-7 #341

354 A. E. V. Herwaarden, E. Wagenaar, B. Kaenekamp, G. Merino, J. W. Jonker and A. H. Schinkel. "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. 2006; 27: 123-130 #523

355 W. Hassen, S. Abid, A. Achour, E. Creppy and H. Bacha. 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. 2004; 199: 185-193 #287

356 A. M. Hassan, H. A. Sheashaa, M. F. A. Fattah, A. Z. Ibraham, O. A. Gaber and M. A. Sobh. Study of ochratoxin A as an environmental risk assessment that causes renal injury in breast-fed Egyptian infants. Pediatr. Nephrol. 2006; 21: 102-105 #286

357 L. Iacumin, L. Chiesa, D. Boscolo, M. Manzano, C. Cantoni, S. Orlic and G. Comi. Moulds and ochratoxin A on surfaces of artisanal and industrial dry sausages. Food Microbiol. 2009; 26: 65-70 #726

358 V. Stefanovic, D. Toncheva and S. Atanasova. Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. Am.J.Nephrol. 2006; 26: 1-11 #347

359 I. S. Stoyanov, I. N. Chernozemsky, I. G. Nicolov, I. I. Stoichev and T. K. Petkova-Boncharova. Epidemiological association between endemic nephropathy and urrinary system tumours in endemic region. J.Chron.Dis. 1978; 31: 721-724 #286

360 M. Vukelic, B. Sostaric and M. Belicza. Pathomorphology of Balcan endemic nephropathy. Food Chem. Toxicol. 1992; 30: 193-200 #227

361 M. Radonic, Z. Radosevic and V. Zupanic. Endemic nephropathy in Yugoslavia. "In: The kidney, Baltimore: Williams & Wilkins". 1966; 503-522 #533

362 M. Vukelic, B. Sostaric and R. Fuchs. 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". 1991; 37-42 #535

363 I. G. Nicolov, I. N. Chernozemsky, T. Petkova-Bocharova, I. S. Stoyanov and I. I. Stoichev. Epidemiological characteristics of urinary system tumours and Balkan nephropathy in an endemic region of Bulgaria. Eur.J.Cancer.

1978; 14: 1237-1242 #181

364 S. Ceovic and M. Miletic-Medved. "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.". 1996; 7-21 #537

365 M. Vukelic, M. Belitza, S. Ceovic, M. Radonic, B. Sostaric and R. Plestina. 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". 1987; 58 #538

366 M. Djokic, J. Hadzi-Djokic, J. Nikolic, D. Dragicevic and D. Radivojevic. [Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan endemic nephropathy with those in other Yugoslav regions.][in French]. Prog. Urol. 1999; 9: 61-68 #540

367 M. L. Cambell, J. D. May Jr, W. E. Huff and J. A. Doerr". Evaluation of immunity of young broiler chickens during simultaneous aflatoxicosis and ochratoxicosis. Poult. Sci. 1983; 62: 2138-2144 #78

368 S. Ceovic, A. Hrabar and M. Saric. Epidemiology of Balkan endemic nephropathy. Food Chem. Toxicol. 1992; 30: 183-188 #79

369 A. Grollman and B. Jelakovic. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. J.Am.Soc.Nephrol. 2007; 18: 2817-2823 #439

370 T. Petkova-Bocharova, I. N. Chernozemsky and M. Castegnaro. Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary system tumours in Bulgaria. Food Addit.Contam. 1988; 5: 293-301 #187

371 M. Castegnaro and I. Chernozemsky. Endemic nephropathy and urinary tract tumors in the Balkans. Cancer Res. 1987; 47: 3608-3609 #43

372 C. A. Tatu, W. H. Orem, R. B. Finkelman and G. L. Feder. The etiology of Balkan endemic nephropathy: still more questions than answers. Environ Health Perspect. 1998; 106: 689-700 #686

373 I. S. Stoyanov, I. N. Chernozemsky, I. G. Nicolov, I. I. Stoichev and T. K. Petkova-Boncharova. Epidemiological association between endemic nephropathy and urinary system tumours in endemic region. J.Chron.Dis. 1978; 31: 721-724 #217

374 G. Borso. 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". 1996; 73-75 #534

375 A. Mally, G. C. Hard and W. Dekant. Ochratoxin A as a potential etiologic factor in endemic nephropathy: lesions learned from toxicity studies in rats. Food Chem. Toxicol. 2007; 45: 2254-2260 #311

376 R. Plestina, S. Ceovic, S. Gatenbeck, V. Habazin-Novak, K. Hult, E. Hokby, P. Krogh and B. Radic. Human exposure to ochratoxin A in areas of Yugoslavia with endemic nephropathy. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 1990; 10: 145-8 #33

377 N. Pavlovic, R. Plestina and P. Krogh. Ochratoxin A contamination of foodstuffs in an area with Balkan (endemic) nephropathy. Acta Pathol. Microbiol. Scand. B. 1979; 87: 243-246 #542

378 K. Maaroufi, A. Achour, M. Hammami, M. el May, A. M. Betbeder, F. Ellouz, E. E. Creppy and H. Bacha. Ochratoxin A in human blood in relation to nephropathy in Tunisia. Hum Exp Toxicol. 1995; 14: 609-14 #162

379 M. E. De Broe. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. Kidney Int. 2012; 81: 513-5 #720

380 A. P. Grollman, S. Shibutani, M. Moriya, F. Miller, L. Wu, U. Moll, N. Suzuki, A. Fernandes, T. Rosenquist, Z. Medverec, K. Jakovina, B. Brdar, N. Slade, R. J. Turesky, A. K. Goodenough, R. Rieger, M. Vukelic and B. Jelakovic. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104: 12129-34 #704

381 V. Stefanovic and M. Polenakovic. Fifty years of research in Balkan endemic nephropathy: where are we now? Nephron Clin. Pract. 2009; 112: c51-56 #372

382 W. Karmaus, P. Dimitrov, V. Simeonov, S. Tsolova, A. Bonev and R. Georgieva. Metals and kidney markers in adult offspring of endemic nephropathy patients and controls: a two-year follow-up study. Environ.Health. 2008; 7:11: #418

383 小西良子. 食品中のカビ毒および暴露評価に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金研究事業. 2010; #719

384 Y. Sugita-Konishi, Y. Kamata, T. Sato, T. Yoshinari and S. Saito. Exposure and risk assessment for ochratoxin A and fumonisins in Japan. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2010; #700

385 財団法人日本分析センター. 内閣府食品安全委員会. 平成 17 年度食品安全保全総合調査. 食品中に含まれるカビ毒（オクラトキシン、アフラトキシン、ゼアラレノン）の汚染実態調査報告書. . 2006; #696

386 財団法人食品分析センター. 内閣府食品安全委員会. 平成 17 年度食品安全保

全総合調査．食品中に含まれるカビ毒（オクラトキシン、アフラトキシン、ゼアラレノン）の汚染実態調査報告書．. 2007; #697

387 財団法人食品分析センター．内閣府食品安全委員会．平成 17 年度食品安全保全総合調査．食品中に含まれるカビ毒（オクラトキシン、アフラトキシン、ゼアラレノン）の汚染実態調査報告書．. 2010; #698

388 農林水産省．有害化学物質含有実態調査結果データ集（平成 15～22 年度）．#705

389 A. Fernandes, N. Ratola, A. Cerdeira, A. Alves and A. Venancio. Changes in ochratoxin A concentration during winemaking. Am. J. Enol. Viticult. 2007; 58: 92-96 #276

390 S.-L. Leong, A. D. Hocking and E. S. Scott. 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. 2006; 110: 209-216 #595

391 S.-L. Leong, A. D. Hocking and E. S. Scott. "The effect of juice clarification, static or rotary fermentation and fining on ochratoxin A in wine.". Aust. J. Grape Wine Res. 2006; 12: 245-251 #303

392 A. Caridi, F. Galvano, A. Tafuri and A. Ritieni. Ochratoxin A removal during winemaking. Enzyme Microb. Technol. 2006; 40: 122-126 #247

393 H. M. Kurtbay, Z. Bekçi, M. Merdivan and K. Yurdakoç. Reduction of ochratoxin A levels in red wine by bentonite, modified bentonites, and chitosan. J. Agric. Food Chem. 2008; 56: 2541-2545 #420

394 S. Romani, G. G. Pinnavaia and M. D. Rosa. Influence of roasting levels on ochratoxin A content in coffee. J. Agric. Food Chem. 2003; 51: 5168-5171 #596

395 E. A. Nehad, M. M. Farag, M. S. Kawther and A. K. M. Abdel-Samed. Stability of ochratoxin A during processing and decaffeination in commercial roasted coffee beans. Food Addit.Contam. 2005; 22: 761-767 #319

396 A. P. r. d. Obanos, E. Gonzalez-Penas and A. L. p. d. Cerain. Infuluence of roasting and brew preparation on the ochratoxin A content in coffee infusion. Food Addit.Contam. 2005; 22: 463-471 #597

397 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. 1994; 11: 23 #612

398 P. Manda, D. S. Dano, J. H. Kouadio, A. Diakite, B. Sangae-Tigori, M. J. M. Ezoulin, A. Soumahoro, A. Dembele and G. Fourny. Impact of industrial treatments on ochratoxin A content in artificially contaminated cocoa beans. Food Addit.Contam. 2009; 26: 1081-14088 #598

399 K. A. Scudamore, J. Banks and S. J. MacDonald. Fate of ochratoxin A in the processing of whole wheat grains during milling and bread production . Food Addit.Contam. 2003; 20: 1153-1163 #343

400 K. A. Scudamore, J. N. Banks and R. C. E. Guy. Fate of ochratoxin A in the processing of whole wheat grain during extrusion. Food Addit.Contam. 2004; 21: 488-497

401 M. Castells, S. Marin, V. Sanchis and A. J. Ramos. Fate of mycotoxins in cereals during extrusion cooking: a review. Food Addit.Contam. 2005; 22: 150-157

402 J. W. Park, S.-Y. Choi, H.-C. Hwang and Y.-B. Kim. Fungal mycoflora and mycotoxins in Korean polished rice destined for humans. Int.J.Food Microbiol. 2005; 103: 305-314 #601