

1 免疫毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）

2
3 ・ *in vitro*試験

4 （文献リストNo.493）

5 3D4/21細胞（ブタ肺胞マクロファージ由来株）を0、0.5、1、1.5、2、
6 2.5、3、3.5又は4 mg/LのOTAで24、48又は72時間インキュベーションした
7 結果、細胞生存率は24、48及び72時間でそれぞれ4、2.5及び2 mg/L以上群で
8 減少した。LDHの放出は、それぞれ3.5、2.5及び1.5 mg/L以上群で増加し
9 た。また、3D4/21細胞を0又は1.0 mg/Lで24、48又は72時間インキュベーシ
10 ョンした結果、抗炎症サイトカインのIL-10及びTGF- β が48時間群で増加し
11 た。炎症誘発サイトカインのTNF- α 及びIL-6は24時間後に最も増加して経
12 時的に減少した。遊走実験では、24時間インキュベーションした後に膜を通
13 過する細胞数が増加したが、48時間以上群で通過細胞数が減少した。貪食能
14 力も24時間群で増加したが、48時間以上群で減少した。

15
16 （文献リストNo.580）

17 3D4/21細胞（ブタ肺胞マクロファージ由来株）を0、0.1、0.5、1、1.5、
18 2、3又は4 mg/LのOTAでインキュベーションした結果、用量依存的にマク
19 ロファージに対する免疫毒性（細胞生存率低下、LDH放出増加、アネキシン
20 V染色率増加、Bcl/Bax mRNA比低下）を示した。また、毒性発現に応じて
21 細胞内ROSが増加した。抗酸化物質のNACの処理は、ROS、アポトーシス
22 及びLDH放出の増加並びに細胞生存率の減少を軽減した。さらに、OTA は
23 TLR4 と MyD88のmRNA及びそのタンパク質の発現とERK1/2、p38及び
24 NF-KB p65 のリン酸化を促進した。siRNA を使用した B細胞の病原体に
25 特徴的な分子を認識するTLR4 のノックダウンにより、OTA 誘発性免疫毒
26 性を軽減した。