

## 1 亜急性毒性・急性毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）

2  
3 (文献リストNo.161)4 マウス（CD-1、雄、一群 12 匹）に 0 又は 3.5 mg/kg 体重/日の OTA を  
5 35 日間経口投与した結果、投与群で体重増加が抑制された。また、肝重量  
6 には大きな変化はないものの、不規則な形状を示す肝細胞核がみられた。さ  
7 らに、肝障害マーカー（TBIL 及び GCT）が増加した。OTA 単独投与群で  
8 肝臓のメタボライトは、9 個のアップレギュレーションと 11 個のダウンレ  
9 ギュレーションをみた。血清メタボライトは 29 個のアップレギュレーショ  
10 ン及び 14 個のダウンレギュレーションをみた。これらは、主に LysoPCs が  
11 影響を受け、HepG2 細胞に 0.05 mg/L の OTA をばく露した結果と類似し  
12 た。13  
14 (文献リスト No.161)

## 15 【事務局より】

16 OTA 単独投与の内容としては情報が不足していることから、その取扱いにつ  
17 いてご検討をお願いいたします。18  
19 【佐藤専門委員からのコメント】20 アフラトキシンとの複合投与の結果が主眼に記載されており、OTA 単独投与  
21 の内容は文字で示されておらず、グラフや組織の写真説明を見ることにより解  
22 読が可能。このような内容で、本論文を OTA の評価に用いるかどうかは検討の  
23 余地があると考えます。24  
25 (文献リストNo.557)26 マウス（CD-1、雄、一群 12 匹）に 3.5 mg/kg 体重/日の OTA を 35 日間  
27 経口投与した結果、体重減少、腎臓の相対重量減少、血清クレアチニン増加、  
28 腎臓の部分的な尿細管細胞の変形、浮腫及び出血が観察され、コラーゲン線  
29 維の増加と軽度の線維化がみられた。30  
31 (文献リストNo.414)32 マウス（ICR、雄、一群 5 匹）に 0、0.2 又は 1.0 mg/kg 体重/日の OTA  
33 を 12 週間（5 日/週）経口投与した結果、高用量群で血清 BUN 及びクレア  
34 チニンの増加を示した。また、0.2 mg/kg 体重/日以上で腎尿細管の炎症及び  
35 腎臓の線維化がみられた。

1 (文献リストNo.479)

2 マウス (C57BL/6N、雄、一群 6 匹) に 0、0.5、1、2、4 又は 8 mg/kg 体  
3 重/日相当の OTA を 7 日間飲水投与した結果、用量依存的に体重が減少し  
4 た。腎臓の組織学検査では、1 mg/kg 体重/日相当以上投与群で近位尿細管  
5 上皮細胞の管腔内への剥離、4 mg/kg 体重/日相当群で近位尿細管に沿って  
6 尿細管細胞壊死、8 mg/kg 体重/日相当群で腎臓の 50%以上で尿細管の壊死  
7 がみられた。肝臓では、2 mg/kg 体重/日相当以上投与群で、膨化した 2 核  
8 肝細胞がみられ、8 mg/kg 体重/日相当群では多数の肝細胞で膨化とアポト  
9 ーシスがみられた。血清生化学検査では、2 mg/kg 体重/日相当以上投与群  
10 でクレアチニンが増加し、4 mg/kg 体重/日相当以上投与群で肝機能マーカ  
11 ー (AST) が増加した。8 mg/kg 体重/日相当投与群で LDH 及び BUN が増  
12 加した。

13 肝臓及び腎臓における組織障害メカニズム解析試験では、両組織において  
14 用量依存的に Caspase-3 増加し、Bax の発現レベルが上昇した。1 mg/kg  
15 体重/日相当以上投与群で TUNEL 陽性細胞が用量依存的に増加した。ネク  
16 ロプトーシスのマーカーである RIPK3 (受容体相互作用タンパク質キナー  
17 ゼ 3) 及び MLKL (混合系統キナーゼドメイン様) タンパク質量が 8 mg/kg  
18 体重/日相当投与群で増加した。酸化ストレス物質の HNE (4-  
19 Hydroxynonenal) 及びミトコンドリア分裂制御分子の DRP I (dynamin-  
20 related protein I) が肝臓で 8 mg/kg 体重/日相当投与群で、腎臓で 4 mg/kg  
21 体重/日相当以上投与群で増加した。また、GSH (グルタチオン) は、肝臓  
22 では変化しなかったが腎臓の 8 mg/kg 体重/日相当投与群で減少した。  
23 GSH/GSSG 比は、1 mg/kg 体重/日相当以上投与群の肝臓と腎臓で減少し  
24 た。4 mg/kg 体重/日相当以上投与群の腎臓でミトコンドリア分裂因子の  
25 MFF 及び DRP-1 が増加した。一方、8 mg/kg 体重/日相当投与群でミトコ  
26 ンドリア形態制御因子の OPA1 が減少した。電子顕微鏡検査では、8 mg/kg  
27 体重/日群の肝臓及び腎臓でミトコンドリアの長さや幅が減少した。フェロ  
28 トーシス抑制する抗酸化酵素の GPX4 が 2 mg/kg 体重/日相当以上で用量  
29 依存的に減少した。

30  
31 (文献リストNo.582)

32 マウス (C57、性別不明、一群 20 匹) に 0 又は 5 mg/kg 体重/日の OTA  
33 を 27 日間経口投与した結果、背部の被毛が荒れ、精神状態は悪く、尿量  
34 が増加した。肺の相対重量増加、組織学的に肺の充血、出血、肺水腫、肺泡破  
35 裂、肺間質の拡大、広範な炎症細胞浸潤及び泡状マクロファージの集簇及び、  
36 アポトーシス増加がみられた。

1 肺における酸化指数であるマロンジアルデヒド (MDA) の増加及び総ス  
2 ーパーオキシドディスムターゼ (T-SOD)、グルタチオン (GSH) の低下、  
3 炎症マーカーであるインターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、インターロイキン-6  
4 (IL-6)、腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の増加、その他、Nrf2 制御因子 (Keap-  
5 1)、トール様受容体 4 (TLR4)、骨髄分化因子 88 (MYD88) 及び核内因  
6 子 k $\beta$  (NF-k $\beta$ ) の増加 NF-E2 関連因子 (Nrf2)、ヘメオキシゲナーゼ-1  
7 (HO-1) 及びマンガンスーパーオキシドジスムターゼ (MNsod) の減少が  
8 みられた。

9  
10 (文献リストNo.582 )

11 【事務局より】

12 「肺における～みられた。」の個所 (斜体部分) について、記載の要否について  
13 ご検討をお願いいたします。

14  
15 【佐藤専門委員からのコメント】

16 肺について記載されている論文が少ないため、参考として入れてもよいので  
17 はないか。

18  
19 (文献リストNo.229)

20 ラット (Wistar、雌雄、一群各 5 匹) に 0、0.025 又は 0.1 mg/kg 体重/  
21 日の OTA を 28 日間経口投与した結果、低用量及び高用量投与群の雌で血  
22 清グルコースが、高用量投与群の雌で ALP が低下した。また、高用量群の  
23 腎臓 (細胞密度増加、近位尿細管管内にタンパク質性沈着、好酸球性上皮細  
24 胞変性、尿細管性ネフローゼ、尿細管の基底膜から剥離した空胞状細胞質と  
25 濃縮小胞核を持つ膨潤して肥大した上皮細胞を特徴とする軽度の尿細管壊  
26 死、糸球体系蹄でメサングウム細胞の増加) 及び脾臓 (リンパ濾胞の縮小、  
27 一次濾胞の白髄領域でリンパ細胞の減少) の組織病理学的変化をみた。

28  
29 (文献リストNo.229)

30 【事務局より】「また、～」以降の、記載案 (斜体部分) について、ご検討をお  
31 願いいたします。

32  
33 <案 1 >また組織学的に、高用量群の腎臓に尿細管変性・壊死及び糸球体系蹄の  
34 メサングウム細胞増生、脾臓に白脾髄領域でのリンパ球の減少がみられた。

35  
36 <案 2 >また、高用量群の腎臓 (細胞密度増加、近位尿細管管内にタンパク質性

1 沈着、好酸球性上皮細胞変性、尿細管性ネフローゼ、尿細管の基底膜からの剥離、  
 2 空胞状細胞質と腫大した複数の濃縮核を持つ肥大上皮細胞を特徴とする軽度の  
 3 尿細管壊死、糸球体系蹄でメサングウム細胞の増加) 及び脾臓 (濾胞の縮小、一  
 4 次濾胞の白髄領域でリンパ細胞の減少) の組織病理学的変化をみた。

5

6

### オクラトキシン A の亜急性毒性試験の結果 (案)

動物種等 (動物数/ 群)	投与 方法 ・期間	投与 量		所見	LOAE L mg/kg 体重	NOAEL mg/kg 体重	備考	参照
		mg/kg 飼料	mg/kg 体重/日					
マウス、 CD-1、雄 (12)	経口、35 日		0、3.5	・体重増加抑制、肝臓脂肪 変性及び核の不規則形 状、TBIL及びGCT増加	3.5			文献リスト No. 161
マウス、 ICR、雄 (5)	経口、12 週間 (5日/ 週)		0、0.2、 1.0	・高用量群で血清BUN及び クレアチニンの増加 ・用量依存的に腎尿管の 炎症及び腎線維化	0.2			文献リスト No. 414
マウス、 C57BL/6 N、雄 (6)	飲水、7 日間		0、0.5、 1、2、 4、8相 当	・8 mg/kg体重/日投与群で 50%の尿細管壊死と肝細 胞アポトーシス ・4 mg/kg 体重/日以上投与 群腎臓尿細管壊死 ・2 mg/kg 体重/日以上投与 群で体重減少、肝細胞膨 化 ・1 mg/kg 体重/日以上投与 群で近位尿細管上皮細胞 の管腔内への剥離		0.5		文献リスト No. 479
マウス、 CD-1、雄 (12)	経口、 35日		0、3.5	・体重減少、腎相対重量減 少、腎臓の部分的な尿細 管細胞の変性、浮腫、出 血、コラーゲン増生、線維 化	3.5			文献リスト No. 557
マウス、 C57、性 別不明 (20)	経口、 27日		0、5	・背部被毛の荒れ、精神状 態悪化、尿量増加、肺相対 重量増加、充血、出血、滲 出、肺胞破裂、肺間質の拡 大、広範な炎症細胞浸潤、 泡状マクロファージの集 簇、アポトーシス増加	5			文献リスト No. 582
ラット、 Wistar、 雌雄、 (各5)	経口、 28日		0、 0.025、 0.1	・0.1 mg/kg 体重/日投与群 で雄の血清尿素減少、腎 臓尿細管壊死及びメサン ギウム増生、脾臓のリン パ球減少		0.025		文献リスト No. 229

7