

1 慢性毒性・発がん性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）

2
3 (文献リストNo.266)

4 マウス (C57BL/6 系 p53^{-/-}、p53^{+/+}、雄、一群各 5 匹) に 0 又は 5 mg/kg
5 体重/日の OTA を 3 日間経口投与した結果、コメットアッセイで投与群の
6 DNA 損傷をみた。DNA 損傷の程度は、p53^{-/-}及び p53^{+/+}の差が無かった。
7 4 週間 (5 日/週) 経口投与した結果、p53^{-/-}及び p53^{+/+}マウスで体重及び腎
8 重量が低下した。また、p53^{-/-}及び p53^{+/+}マウスで腎臓の髄質外層外帯
9 (OSOM) でアポトーシスと核巨大が発現し、p53^{+/+}マウスよりも p53^{-/-}マ
10 ウスで増加した。アポトーシス細胞の核で Caspase-3 を確認した。γ-H2AX
11 発現を p53^{+/+}マウスの尿細管上皮細胞の核、p53^{-/-}マウスの腎臓で認めた。
12 OTA を投与した p53^{-/-}及び p53^{+/+}マウスで発現が異なる細胞周期停止関連
13 (Cdkn1a や Pkmyt1 など)、細胞周期進行関連 (Ccne1 及び Plk1 など)、
14 DNA DSB 修復 (Rad51 及び Bard1 など)、トランス損傷合成 (polk など)
15 及びプロアポトーシス遺伝子 (Bax 及び Hrk など) を含む 1073 個の遺伝
16 子発現をみた。OTA 投与 p53^{+/+}マウスの腎臓で p53 依存的に Cdkn1a 発
17 現が増加して、G1/S 相で細胞周期が停止した。OTA 投与 p53^{-/-}マウスの腎
18 臓で Pkmyt1 発現増加し G2/M 相で細胞周期が停止した。細胞周期関連遺
19 伝子および相同組換 (HR) 関連遺伝子は、p53^{-/-}マウスが p53^{+/+}マウスよ
20 りも大量に発現した。polk mRNA の発現は、p53^{-/-}マウスで増加した。ま
21 た、プロアポトーシス遺伝子も増加した。Bax は p53^{+/+}マウスのみで増加
22 し、Hrk は p53^{-/-}マウスのみで増加した。さらに、Spi-アッセイの結果、OTA
23 投与 p53^{-/-}マウスでのみ SpiMF (突然変異体頻度) が増加して、塩基欠失、
24 塩基置換、塩基挿入が増加した。

25
26 (文献リストNo.266)

27 【事務局より】

28 腫瘍機序として、「腫瘍形成の機序等」の項目に追記する形でよいか、ご審議
29 いただきたいと思えます。

30
31 【佐藤専門委員からのコメント】

32 慢性毒性・発がん性の項目に入れずに、腫瘍機序の項目に入れた方が良いの
33 ではないか。

1 (文献リストNo.105)

2 ラット (Wistar、雄、一群 6 匹) に 0 又は 0.21 mg/kg 体重/日の OTA を
 3 270 日 (5 日/週) 経口投与した結果、腎臓に糸球体の萎縮、近位尿細管上皮
 4 の変性、尿細管細胞数増加核腫大及びタンパク円柱が認められた。糸球体、
 5 間質及び尿細管膜の周囲にコラーゲン沈着が認められた。PCNA、コラーゲ
 6 ン IV、フィブロネクチンの免疫組織化学染色で、腎線維化促進が起きてい
 7 ることが示された。

8

9

オクラトキシン A の慢性毒性・発がん性試験の結果 (案)

動物種(動物数/群)	投与方法・期間	投与量		所見	LOAEL mg/kg 体重	NOAEL mg/kg 体重	備考	参照文献
		mg/kg 飼料	mg/kg 体重/日					
マウス、 p53 ^{-/-} 、 p53 ^{+/+} 、 (C57BL/ 6系)、 雄、(5)	経口、3 日		0、5	・両遺伝系マウスで同程度 のDNA損傷	5		2015	文献リスト No. 266
マウス、 p53 ^{-/-} 、 p53 ^{+/+} 、 (C57BL/ 6系)、 雄、(5)	経口、4週 間 (5日/ 週)		0、5	・両遺伝系マウスの体重 及び臓器重量低下 ・腎髄質外層外帯のアポ トーシス及び核巨大 は、p53 ^{+/+} マウスより もp53 ^{-/-} マウスで増加 ・アポトーシス細胞の核 にCaspase-3を確認 ・p53 ^{+/+} マウスの尿細管 上皮細胞の核にγ- H2AXを確認 ・両遺伝系マウスでOTA 投与で細胞周期停止関 連、細胞周期進行関 連、DNA DSB 修復 関連、トランス損傷合 成 関連及びプロアポ トーシス遺伝子関連 を含む1073個の遺伝 子発現が異なった ・p53 ^{+/+} マウスの腎臓で p53が増加しCdkn1発 現が増加してG1/S相 で細胞周期が停止 ・p53 ^{-/-} マウスの腎臓で Pkm1発現が発現し てG2/M相で細胞周期 が停止 ・p53 ^{+/+} マウスでpolk mRNA が発現しBax が増加 ・p53 ^{-/-} マウスでHrk増	5		2015	文献リスト No. 266

				加 ・ p53 ⁺ でのみSpiMF増加し、塩基欠失、塩基置換、塩基挿入が増加				
ラット、 Wistar、 雄、(6)	経口、270 日 (5日/ 週)		0、0.21	・糸球体の萎縮、近位尿細管上皮細胞の変性 ・尿細管腔内にタンパク円柱 ・腎臓の糸球体、間質及び尿細管膜の周囲にコラーゲン沈着	0.21			文献リスト No. 105

1