

かび毒（デオキシニバレノール及びニバレノール）に関する文献調査
【文献要約和訳】

デオキシニバレノール高度汚染小麦の押し出し加工による利用

デオキシニバレノール(DON)は *Fusarium graminearum* の天然有毒代謝物である。本研究において我々は、小麦穀粒と製粉画分の DON レベルに高温高圧下で亜硫酸水素ナトリウムと押し出し加熱処理が及ぼす影響について調べた。天然高度 DON 汚染軟質冬小麦サンプルを水または亜硫酸水素ナトリウム (SB) 水溶液 (0.5, 1.5, 2.5、または 5 %SO₂相当) に 1 時間浸漬後押し出し加工した。SB 溶液 (5%SO₂相当) 浸漬処理により DON は押し出し加工なしで 7.3 μ g/g から 0.8 μ g/g に減少し、押し出し加工すると 0.3 μ g/g に減少した。汚染穀粒を水または SB 溶液 (5 または 10%SO₂相当) でテンパリングしてから製粉すると、予期した通り小麦粉サンプルの DON レベルは低かった (7.3 から 3.1 μ g/g に減少)。SB でテンパリングした小麦から得た小麦粉や全小麦ミールを押し出し加工しても、押し出し加工しない小麦粉や小麦ミールにくらべ、本研究の押し出し条件では DON レベルに有意差は生じなかった。しかし、押し出し加工により浸漬溶液の水分と化学臭を除去でき、有用な押し出し加工製品を製造できる可能性がある。

そうか病汚染大麦由来のボミトキシン（デオキシニバレノール）が 肉牛のフィードロットおよび育種実績に及ぼす影響

フィードロットの去勢肉用牛と初産未経産牛を使って 2 つの実験を行いボミトキシン汚染大麦給餌が動物の成績に与える影響を測定した。実験 1 では、交雑種去勢肉用子牛 (n=72、平均体重 293 kg) に、100, 67, 33 および 0% 対照大麦と逆比量の感染大麦を餌の濃縮飼料部分として使い 4 レベルのボミトキシンを与えた。感染大麦のボミトキシン濃度は 22.2 ppm であった。84 日間の成長期には 1 日 1 頭当たり 3.82 kg の大麦を与えた。飼育終期の去勢肉用牛は毎日 6.78 kg の大麦を摂取した。成長期のボミトキシン給餌レベルは 0.9, 3.7, 6.4 および 9.2 ppm であった。飼育終期のボミトキシン給餌レベルは 1.1, 5.0, 8.8 および 12.6 ppm であった。本実験の成長期および飼育終期において飼料摂取量、1 日当たり平均体重増または摂取餌料単位量当たり体重増に差異 ($P>.05$) は見られなかった。枝肉の特性値はすべて近かった ($P>.05$)。若干の違いは見られた ($P<..05$) が血清の化学的数値は正常な範囲内であった。実験 2 では、妊娠中期の 3 ヶ月間にある初産未経産牛 (n=28、平均体重 443 kg) を対照群とボミトキシン処理群に分けた。未経産牛に与えた感染大麦のボミトキシン濃度は 36.8 ppm であった。未経産牛は、妊娠期間中は 3.69 kg そして泌乳期間中は 5.14 kg の大麦を摂取した。全餌のボミトキシン濃度は、妊娠期間中は 10.36 ppm であり、泌乳期間中は 13.13 ppm であった。乾物摂取量、体重増または子牛誕生時体重に差異は見られなかった ($P>.05$)。産後 45 日間は、ボミトキシンを与えた未経産牛が哺乳する子牛の体重増は大きかった ($P<.05$)。未経産牛 2 処理群の血清化学値は近かった ($P>.05$)。45 日間の育種期間後、各処理群の未経産牛 1 頭が妊娠していなかった。投与量が 13 ppm またはそれ以下であれば、ボミトキシン汚染大麦はフィードロット去勢肉用牛および妊娠・泌乳中の未経産牛の安全な飼料であると考えられる。

ラットとマウスに経口投与したデオキシニバレノール（ボミトキシン）の毒性

離乳直後の雄げっ歯類を使って 2 つの実験を行い、デオキシニバレノール (DON) の毒性効果のより正確な確認を試みた。約 18 週間の給餌実験中、90 匹の Swiss-Webster 由来マウス群と 50 匹 Sprague-Dawley ラット群には市販の Chow (DON 118 ppb) を与え、80 匹のマウス群と 50 匹のラット群には Chow の「非汚染」餌 (DON, 53 ppb) または Chow の汚染餌 (DON, 6250 ppb) を与えた。5 週間の胃管栄養実験も実施し、Swiss-Webster 由来の 5 匹のマウスの 24 匹の子マウスを次の試験群：無処理対照群、溶媒対照群、体重 1 kg 当たり 0.75、2.5 または 7.5 mg の DON を与えた 3 処理群に分けた。給餌試験では途中の殺害もあったが、胃管栄養試験で 7.5 または 2.5 mg/kg を与えたマウスのほとんどすべてが試験期間中に死亡した。両実験における体重と血液学的要因への影響から、DON には前記試験レベルのすべてにおいてある程度の毒性があることが示唆された。胃管栄養試験における病理組織学的知見によると、DON は胃管刺激物であると同時に免疫系にも影響した。

4 ラットを使用するデオキシニバレノール（ボミトキシン）の短期給餌研究

25 匹の雄性および 25 匹の雌性 Sprague-Dawley ラットのグループに対しておよそ 9 週間、体重 1 kg 当り 0、0.25、0.5、または 1.0 mg のデオキシニバレノール (DON) を含む飼料を与えた。各動物の体重と飼料消費量を毎週測定した。研究の終りに、各動物の体、心臓、肝臓、脾臓、胸腺、および腎臓を計量した。血液学的検査と 16 パラメータから成る血清評価を実施し、各グループから 8 動物を無差別に選び、食道、空腸、および脾臓における有糸分裂活性を評価するために、トリチウム化チミジンを静脈内投与した。処理したすべての雌性について、統計的に有意な用量依存性の体重増加の減退が観察されたが、雄性では 1.0 mg/kg の投与をしたラットのみに処理依存性の体重増加の減退が見られた。体重の減少は飼料消費量の減少に起因した。臓器自体の重量に観察された減少は、体重の減退を調整すると明らかではなかった。用量依存性の血液学的所見は見られなかつた。血清化学的変化は、塩素イオン濃度の増加と CO₂ とアルブミン濃度の減少であったが、これは雌性のみで起つた。DON 処理に由来する組織病理学的病変がなかつたが、1.0 mg/kg 投与の雄性の脾臓と空腸でチミジン標識の有意な減少が起つた。

5 通常マウスと乳腺炎マウスの宿主抵抗性と血清免疫グロブリン上の DON と T-2 トキシンに対する食餌暴露の影響

初産のマウスを DON (デオキシニバレノール) または T-2 トキシンで処理し、次に *S. hyicus* または *M. avium* を感染させた。乳腺での病変とバクテリア成長を誘発する能力から、病原性を評価した。感染した乳腺での顕微鏡的病変は、性質面から、全乳腺の當時不活性の壊死から部分的炎症反応にわたっていた。DON または T-2 トキシンの強制投与による単回投与と 7 日間の処理は、*S. hyicus* と *M. avium* の両方の病原性を減少させた。本研究の結果は、DON または T-2 トキシンが病原性バクテリアに対する細胞介在抵抗を積極的な方法で有意に調節することであろうことを示した。処理したマウスと未処理のマウスから血液と乳房組織試料を採取し、乳腺中の免疫グロブリン (Igs) の応答性とバクテリア成長をそれぞれ調べた。12.5 mg/kg 体重の DON または 2.6 mg/kg 体重の T-2 を投与したマウスで、血清中の IgA、IgG、および IgM のレベルが増加した。T-2 トキシンは DON よりも Igs の血清レベルに大きな影響を持った。その上、感染した乳腺から回収したバクテリアの数はフザリウム・トキシンの影響を受けていた。すなわち、処理した動物では対照の動物よりも、その数はかなり少なかった。トリコテセンによる飼料の汚染は、免疫グロブリンの産生の正常なパターンを変化させるであろうと結論された。

トリコテセンボミトキシン（デオキシニバレノール）を経口摂取したマウスにおけるサイトカイン mRNA の誘発：毒物分布とタンパク質合成阻害の関連

体重 1 kg 当たり 0, 5 および 25 mg の経口摂取ボミトキシン (VT) が脾臓、パイエル板 (PP)、肝臓、腎臓および小腸のサイトカイン mRNA レベルに及ぼす影響を、摂取 2 時間および 4 時間後の B6C3F1 マウスを使い RT-PCR とサザンプロット分析を併用して評価した。いくつかのサイトカインに関わる mRNA の量は VT 摂取マウスで増加し、最大効果は 2 時間後に 25 mg/kg 群で現れた。特に IL-1 β および IL-6 mRNA レベルは VT 摂取後に脾臓と PP で上昇した。TNF- α mRNA レベルは VT 摂取マウスの脾臓と肝臓で著しく上昇した。TGF- β mRNA は処理群の腎臓で増加し、肝臓と小腸での増加はそれほどでもなかった。IFN- γ mRNA の増加は次の順であった：脾臓 > PP > 小腸 > 肝臓 > 腎臓。しかし、IL-2 mRNA は主に脾臓と PP で増加した。TH-2 サイトカイン、IL-4 と IL-5、またはハウスキーピング遺伝子、ヒポキサンチングアミニリボシリルトランスフェラーゼに関わる mRNA の量に対しては VT の影響はほとんどなかった。サイトカイン mRNA 量を毒分布に関連付ける目的で、マウスに 5 および 25 mg/kg 体重の [³H] VT を含有する VT を投与し、組織 VT レベルの経時変化をモニターした。上記 2 用量に対する最大 VT モル当量はすべての組織において 30 分または 1 時間後に現れ、24 時間経過中に 2 コンパートメント速度論に則り急速に消失した。[¹⁴C]ロイシン取り入れを使って摂取 3 時間後に生体内タンパク質合成に及ぼす VT 経口摂取の影響を測定し、5 および 25 mg/kg 体重の VT を摂取したマウスの組織ではそれぞれ 20% 以下および 50% 以下阻害が見られた。5 mg/kg 群の組織では 6 時間で回復が見られたが、25 mg/kg 群ではすべての組織において 9 時間後のタンパク質合成がかなり阻害（70% 以下）されていた。これらの結果が示唆するように、急性経口 VT 摂取により、炎症性および TH1 サイトカインに関わる mRNA は一時的に増加した。これらの影響は最大 VT 集積直後に現れ、同時に生体内タンパク質合成は著しく阻害された。

マウス CD4⁺細胞の IL-2、4、5 および 6 分泌と mRNA レベルに及ぼすボミトキシン（デオキシニバレノール）とシクロヘキシミドの影響

インターロイキン (IL) 分泌および mRNA レベルに及ぼすトリコテセン、ボミトキシン (VT) または別のタンパク質合成阻害物質であるシクロヘキシミド (CHX) への生体内連続暴露の影響をマウス脾臓 CD4⁺細胞を使い評価した。 VT なしの対照に比べ、250, 100 および 100 ng/mL を含有するコンカナバリン A (Con A) 刺激 CD4⁺7 日培養から得た上澄液の IL-2、IL-4 および IL-5 に有意の増加が見られた。 CD4⁺細胞増殖に対する VT の効果を、Con A と 3, 5 および 7 日間共培養後評価した。培養 3 日目には合計細胞数に影響はなかったが、 VT が 50 ng/mL またはそれ以上での培養 5 日目および VT が 100 ng/mL またはそれ以上での培養 7 日目には合計細胞数は対照より有意に減少した。さらに、生細胞数は 3 日目には影響を受けなかつたが、 VT 濃度 12.5 ng/mL またはそれ以上の培養 5 日目および VT が 100 ng/mL またはそれ以上で 7 日目では生細胞数は有意に減少した。 CHX 濃度が 50~100, 50 および 10 ng/mL の CD4⁺刺激の 7 日目には IL-2、IL-4 および IL-5 の増加も見られた。 CD4⁺細胞が阻害物なしで Con A の刺激を受けた後サウザーン分析と併用の逆トランスクリプターゼ - ポリメラーゼ連鎖反応を受けると、最大 IL-2、IL-4 および IL-6 mRNA レベルが 48 時間後に誘発され、最大 IL-5 mRNA は 72 時間後に観察される。 IL-2 mRNA の超誘発は VT 濃度が 50~100 nm/mL および CHX 濃度が 50~250 ng/mL で観察された。 IL-4 と IL-5 mRNA は VT 濃度 100 ng/mL および CHX 濃度 50 ng/mL で超誘発された。その結果が示唆するように、 VT と CHX により CD4⁺細胞培養においてインターロイキン分泌と mRNA 転写物レベルが超誘発され、 VT に関してはこれらの影響は細胞増殖の阻害と同時に発生した。

B6C3F₁マウスの体重、免疫グロブリンレベルおよび血尿によばす 断続的ボミトキシン摂取の影響

雌 B6C3F₁マウスにトリコテセンボミトキシン (VT) を連続的に経口投与すると、体重増の減少、血清免疫グロブリン A (IgA) の產生增加、腎臓細胞間膜 IgA 沈積および糸球体腎炎が起こる。動物およびヒトの自然暴露中に起こるような断続的経口 VT 摂取により連続的摂取と同じような効果があるかどうかを評価するため、2通りの経口摂取スケジュールを比較した。雌 B6C3F₁マウスに 20 ppm の VT を含有する半精製 AIN-76A 餌を連続的にまたは 20 ppm の VT を断続的（1週間に毎に）に 13 週間投与した。これらの餌が及ぼす影響について、体重増、血清免疫グロブリン (Ig) 値、細胞間膜 Ig 沈積、および血尿を評価し各々を相互比較するとともに対照餌投与マウスと比較した。処理群の体重増の減少は 2 週間で早くも観察された。4 週間後には、対照餌を摂取した週には断続群の平均体重は連続群より多いように見えたが VT を摂取した週には連続群のレベルに低下した。本研究期間を通して、断続群の血清 IgA レベルは対照群のレベルに留まり、連続群より有意に低かった。それに対して、断続群と連続群の血清 IgG レベルと血清免疫グロブリン M (IgM) レベルは、対照群と比べて優位に低下した。細胞間膜 IgA の沈積は、連続群に比べ断続群が有意に少なく対照餌を与えたマウスと同等のレベルであった。断続群に VT 含有餌を与えると、血尿は 5 週目と 13 週目に対照群に比べ両処理群において有意に多かったが、断続群に対照餌を与えると 10 週目にはなくなった。ここに示す結果が示唆するように、VT 誘発毒性効果の程度を決定するには経口摂取養生法の種類が極めて重要である。それゆえ、カビ毒の毒性効果評価に動物モデルを使う場合は、断続的および散発的暴露の影響を考慮することが有用であるかもしれない。

ボミトキシン摂取が全身性エリテマトーデスのマウスモデルに及ぼす影響

B6C3F₁ マウスや他の近親交配系統において、トリコテセンボミトキシン (VT) を食餌摂取すると、体重増が減少し、血清 IgA が増加し、パイエル板 B 細胞が終末分化して IgA 分泌性形質細胞血尿が見られ、腎臓メサンギウム IgA 蓄積が増加する。これらの影響は、IgA 腎障害として知られるヒト自己免疫様腎疾患によく似ている。全身性エリテマトーデスのモデルとして NZBW/F₁、MRL/lpr、および BXSB マウス系統を使い、5ppm または 10 ppm の VT を含む餌を摂取すると遺伝的に自己免疫を起こしやすいマウスは同じように影響を受けるかどうかを評価した。両用量の VT を与えた NZBW/F₁ マウスと MRL/lpr マウスでは 2-3 週間以内に体重増の減少が認められた。それに比べ、BXSB マウスの体重増に対しては VT の影響はほとんどなかった。血清 Ig レベルは 3 系統すべてにおいて対照マウスと違わなかった。VT を摂取すると、3 系統すべてにおいて血尿は有意に増加した。リポ多糖 (LPS) で刺激した NZBW/F₁ のパイエル板培養では、前もって VT を摂取すると IgG と IgM の分泌が有意に増加したが、IgA への影響はなかった。LPS で刺激した MRL/lpr パイエル板培養では、VT を摂取すると、IgA の分泌は増加したが IgM や IgG は増加しなかった。VT 処理群から調製した BXSB パイエル板培養では、LPS またはコンカナバリン A と共に培養すると対照より有意に多量の IgA が作られた。対照群と比べ処理群である NZBW/F₁ マウスおよび MRL/lpr マウスでは IgA と IgG のメサンギウム蓄積は有意に少なかつたが、VT 摂取 BXSB マウスでは IgA、IgG および補体 (C₃) の蓄積が有意に多かった。これらの結果が示唆するように、免疫系異常マウスに対する VT 食餌摂取の影響には差異があるが、前記の系統は、より免疫的に頑健な近親交配系統と比較してマイコトキシンに対する感受性が高いとは認められなかった。

10 重亜硫酸ナトリウムを用いるデオキシニバレノール（ボミトキシン）汚染トウモロコシの無毒化：Wistar ラットに対する影響

重亜硫酸ナトリウムと熱を用いるデオキシニバレノールで汚染したトウモロコシ (DON-corn) の無毒化効果を、動物飼料に適用できることを目的として研究した。初期体重 139 ± 5 g の Wister 種の雌性ラットを使用した。重亜硫酸ナトリウム (50 g/kg corn) 水溶液を用い 121°C で 1 時間、オートクレーブで無毒化した DON-corn (最終トキシン濃度 : 40 ppm) を含む基礎飼料をラットに与えた。同時に、基礎飼料 (トウモロコシ 10% を含む) と重亜硫酸ナトリウムを与えた動物グループと、40 ppm の DON を含む基礎飼料を与えた動物グループを用いて研究した。無毒化した飼料を与えた動物たちは、アルカリフォスファターゼ酵素の減少を除いて重亜硫酸ナトリウム投与の対照と統計的に有意な差を示さなかった。40 ppm の DON の摂取は、いくつかの負の影響を示したが、結果は本報告書で討議する。

35日齢まではプロイラーの腹水症候群とデオキシニバレノール汚染
オート麦給餌の間に関係は見られない

本研究では、デオキシニバレノール (DON) 天然汚染オート麦給餌がプロイラーの腹水症候群発生に与える影響の可能性を調べた。240羽のプロイラーを4群に分け、飼料 1 kg 当たり 0.1 (対照) から 3.4 mg の DON 汚染量で等級分けした完全餌混合物を与えた。試験開始時に 1 日齢であったプロイラーは 35 日齢で屠殺した。餌中のカビ毒は生育実績と枝肉品質に影響を与えたなかった。腹水の臨床症状や他の処理関連病変の発生はなかった。

育成ブタの成績に対する段階的濃度のデオキシニバレノールを含む飼料の影響

初期体重 25 kg の育成ブタの完全飼料中におよそ 0.5、1.0、2.0、および 4.0 mg/kg のデオキシニバレノール (DON) 濃度となるように汚染エンパクを混ぜた影響を評価する給餌試験を実施した。成績を、体重増加、飼料採取、飼料利用効率、および枝肉品質として記録した。制限給餌を不断給餌と比較した。2 および 4 mg/kg の DON を含む飼料を与えたグループは用量依存性の体重増加の減退が実験給餌の当初 8 か月で観察された。4 mg/kg の DON 投与では、試験期間を通して、飼料採取量、体重増加、飼料利用効率の減退が観察された。0.5 と 1.0 mg/kg の DON を含む飼料を与えたグループでは、影響が見られなかった。枝肉の品質にはどのグループでも影響が出なかつた。

育成ブタの臨床状態、血液パラメータ、成績、および枝肉組成に対する天然デオキシニバレノール汚染エンパクの影響

育成ブタを用いて、段階的濃度で飼料混合物に含まれる天然デオキシニバレノール(DON)汚染エンパクの給餌試験を実施した。異なるグループに対して不断給餌として与える完全飼料混合物中のDON濃度は、0、0.7、1.7、および3.5 mg/kg であった。記録したデータは、飼料消費量、体重増加、屠殺時体重、血清免疫グロブリンを含む生化学的／血液学的データ、臨床状態、および組織病理学を含む死後病理学であった。

3.5 mg/kg の DON を含む餌を与えたグループで、試験期間を通しての体重の有意な減退、屠殺時体重の減少、および飼料利用効率の減少が観察された。同じ DON 濃度で、肝臓重量の増加、血清タンパク質とアルブミンの減少、および血中血球容積、血清カルシウム、および血清リンの一時降下があった。1.7 および 3.5 mg/kg の DON を含む飼料を与えたグループで、日別飼料採取量において統計的に有意な用量依存的減少が観察された。血液学的、生化学的、または免疫的パラメータに対する影響はなかった。どのグループでも枝肉品質は影響されなかった。

自然に DON で汚染されたエンパクを含むが、その他は十分でごく微量のその他マイコトキシンを含む飼料において、DON 含有量が 1.7 mg/kg のときに育成ブタに対する有意な影響が現れるであろうという結論が出た。

白色レグホン種の雌鶏の生殖成績に対するデオキシニバレノール含有エンバク給餌の影響

- (1) 産卵雌性ニワトリグループに対して 120~4,900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で、段階的濃度のトリコテセン汚染飼料を与えた影響を調べた。
- (2) マイコトキシン投与による飼料摂取、体重増加、および卵生産への影響はなかった。グループ間での有意な差もなかった。
- (3) 孵化試験からの総合結果は、妊娠率、孵化率、および周産期の死亡の面で、飼料中のマイコトキシン含有量で説明できる有意な差を示さなかった。
- (4) 孵化時の体重と若鶏の生存性は、飼料中のマイコトキシン濃度に影響されなかった。
- (5) 対照と比較してマイコトキシン投与グループで、若鶏の成長異常の発生が増えた。異常の中で小さな形成異常が圧倒的に多く、消えない卵黄嚢と骨化の遅れが多かった。最も多い大きな形成異常は、排泄閉鎖症と心奇形であった。

インドカシミア峡谷におけるカビ汚染小麦製品の摂取によるトリコテセンカビ中毒症発生

1987年6月から9月にかけて、インドカシミア峡谷人口のかなりの部分が胃腸障害に冒されたという報告があった。疫病調査と実験室研究により、同疾病発生にはカビ汚染小麦を使ったパンの摂取が関係することが示唆された。同疾病は年齢や性別とは無関係であった。小麦カビ汚染の証拠として、試験サンプル中のカビ（たとえば、*Fusarium* 種、*Aspergillus* 種）といろいろな量のトリコテセンカビ毒（たとえば、デオキシニバレノール、ニバレノール、アセチルデオキシニバレノール、T-2 毒）の存在であった。症状は汚染サンプルの抽出物を与えた犬で再現された。トリコテセンカビ毒、特にデオキシニバレノールトリコテセン、がヒトに症状を引き起こすという知見から、食品中のその安全限界値に関する再評価の必要性が強調される。

カシミールバレーにおけるマイコトキシン症の発生

1987年6月と9月の間に大衆紙が、カシミールバレー、特にスリナガル市および近隣地区においてかなり多くの人口が胃腸障害を起こしたというニュースを流した。正確な数字は不明であるが、およそ5万人が軽い障害を起こしたと推定される。ジャム・カシミール州政府の依頼により国立栄養研究所（NIN）は、はっきりした病気の流行があったのか、および、もしそうならば、病気の原因として推定される要因は何か、について調査を実施した。

マウス (*Mus musculus*) に DON が誘発する組織病理学的異常

2 つの別々の処理においてマウス (*Mus nusculus*) に 3.0 mg/体重 kg および 0.40±0.05 mg/飼料 kg のデオキシニバレノール (DON) を経口投与すると、腸粘膜が壊死し、腎臓糸球体部位に高色素核を有する無分化細胞が大量発生した。

トリコテセンボミトキシン（デオキシニバレノール）を経口摂取すると、パイエル板 B 細胞の IgA 分泌血漿細胞への終末分化が促進される

B6C3F1 マウスを使い、カビ毒ボミトキシン（25 ppm）の 8 週間経口摂取が免疫グロブリン（Ig）の生体外生産速度とリンパ細胞培養における IgA 分泌細胞の出現に与える影響を評価した。同投与法では、IgA:IgG 血清比は 2.4 であり対照では 0.4 であったことから、全身コンパートメントにおける IgA 生産の制御不能が示唆された。以前の毒投与試験では、パイエル板（PP）の生存性や脾臓リンパ細胞培養への影響はなかった。ELISA 法で測定した IgA 生産量は、対照に比べ、2~11 日間培養した処理 PP と脾臓リンパ細胞より有意に多かった。生産レベルははるかに低かったが PP 培養における IgG 生産にも同様な傾向が認められた。処理マウスから新たに調製した PP および脾臓リンパ細胞には、ELISPOT 分析で測定すると、対照マウスに比べ IgA 生産細胞がそれぞれ 1.7 倍および 2.0 倍多かった。対照的に、2 日後には、コンカナバリン A (Con A)、LPS、および無刺激処理の PP 培養にはそれぞれ 10.9 倍、3.2 倍、および 12.4 倍多い IgA 分泌細胞があり、2 日間処理脾臓培養にはそれぞれ 4.0 倍、2.0 倍、および 3.5 倍多い IgA 分泌細胞があった。Con A 刺激培養では IgA と IgG の分泌は処理 T 細胞と対照 B 細胞を組み合わせると対照 T 細胞と対照 B 細胞を組み合わせる場合より有意に多かった。T 細胞に起因する Ig 分泌の増加は、細胞分裂促進因子の有無にかかわらず、LPS 刺激または無刺激 PP 再構築培養または脾臓再構築培養には観察されなかった。この結果は、経口摂取ボミトキシンが PP において IgA 分泌細胞の終末分化を促進する証拠である。このことと IgA 分泌細胞の全身コンパートメントへの移行により、主要血清タイプが IgG から IgA に替わりやすくなる。

カビ毒による免疫調節

カビ毒に関する免疫毒性データ量は毒により大きく異なる。アフラトキシン、フモニシン、グリオトキシン、オクラトキシン、パツリン、およびトリコテセンの免疫毒性に関する最新文献の網羅的論評を次に記す。アフラトキシンは、主に細胞媒介免疫と食細胞機能に作用する免疫調節剤である。いろいろな種におけるアフラトキシン誘発免疫毒性のさらなる特徴決定に加え、最近は食事の補足または変更によるアフラトキシン効果改善に着目した研究もある。オクラトキシンの免疫調節効果も長年にわたり考慮された。特に最近の研究は、誕生前または誕生時にオクラトキシンに接したラットやマウスの子孫の免疫機能に着目する。アフラトキシンやオクラトキシンに比べフモニシンの特性は比較的最近まで分からず、フモニシン誘発免疫毒性は活発な研究分野である。これらの研究が進歩するにつれて、免疫機能におけるスフィンゴリピッド代謝の役割が明らかになる可能性がある。マウスのパツリン免疫毒性に関する最新研究が示唆するように、食品や飼料に見られるレベルへの暴露が免疫毒性になる可能性は低い。グリオトキシンへの暴露は、グリオトキシン生産カビによる感染が原因である可能性が非常に高い。生体外ではグリオトキシンは免疫抑制的であるが、免疫抑制と生体内感染組織におけるグリオトキシン存在との関連付けは今後の作業である。トリコテセンは免疫機能を抑制することも促進することもできる。トリコテセンと他のカビ毒を比べると、トリコテセン誘発免疫毒性に関係する分子レベルの現象に関する情報量は多い。カビ毒による免疫機能調節の分子レベル機作は今後の研究分野である。

実験室条件下におけるマガモによるデオキシニバレノール汚染コムギの消費

1993 年にカナダのマニトバで穀類の *Fusarium graminearum* による赤かび病が発生した際に、捕獲したマガモ (*Anas platyrhynchos*) に 5.8 ppm のデオキシニレバノール (DON : ボミトキシン) を含むコムギを与えた。10 日間の嗜好試験の間、この穀物に対する食嫌いを示す証拠は出なかった。14 日間の給餌試験で汚染コムギを食べたアヒルと汚染のないコムギを食べたアヒルの間で、血清中のタンパク質、カルシウム、グルコース、クレアチンキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、尿酸レベル、血中血球容積、または体と臓器の重量などで有意な差が見られなかった。14 日間汚染コムギを食べた鳥で、肉眼と顕微鏡で病変は検出されなかった。これらの結果に基づくと、アヒルはそれほど多くない量の DON を含む飼料は消費でき、この穀物に短期間暴露されても明らかな負の影響はないであろう。

一次ラット肝細胞DNA修復分析における予定外DNA合成に関わる 精製4-デオキシニバレノール（ボミトキシン）の評価

ラット肝細胞の一次培養により、予定外DNA合成(UDS)と精製4-デオキシニバレノール（ボミトキシン）の細胞毒を測定した。ボミトキシンは、*Fusarium*属カビが穀粒に作るトリコテセンカビ毒である。核当たりネットグレン、核面積当たりネットグレン、または核当たり5, 6, 10または20グレンを取り込む細胞数の百分率で測定すると、デオキシニバレノールの無毒および有毒用量である0.1から1000μg/mLの範囲では、UDSの有意の増加はなかった。オートラジオグラフィーの細胞数減少、凝縮核または空胞化細胞質として現れる細胞毒の証拠は、濃度5μg/mL以上のデオキシニバレノールで処理した肝細胞に見られた。これらの知見が示唆するように、培養肝細胞においてDNA損傷現象はデオキシニバレノールの細胞毒性を仲介しない可能性がある。大型核の比率上昇も毒性容量のデオキシニバレノールならびに正の対照として使う2-アセチルアミノフルオレンと関係することが分かった。

次亜塩素酸塩が促進するトリコテセン類の変換 3. デオキシニバ
レノール¹

添加 NaOH を含有する次亜塩素酸塩漂白剤で MeOH 中のデオキシニバレノール{3}を処理すると、唯一の主要産物として 9α 、 10α 、 12β 、 13β -ジエポキシ-8,15-ヘミケタール 4 が生成する。この反応は、原料 12,13-エポキシドの開裂が関与する再編成とハロフォーム様酸化が起こるペルカロール{2}とは非常に異なる経過をたどった。

乳牛飼料のデオキシニバレノールレベルが飼料摂取量、乳生産量および乳組成に及ぼす影響

2週間の共変動期間のうち 18 頭の初産ホルスタイン乳牛を使って 10 週間の泌乳試験を実施し、飼料のデオキシニバレノール濃度が、乳牛の成績とデオキシニバレノールとその代謝産物であるデエポキシデオキシニバレノールの牛乳への移行におよぼす影響を測定した。餌の配合ではデオキシニバレノールを濃縮 DM 1 kg 当たり 0, 6、および 12mg とし、1 日当たりのデオキシニバレノール摂取量はそれぞれ 0.59, 42、および 104mg であった。餌中のデオキシニバレノールを増やしても濃縮飼料または粗飼料の摂取量に影響はなかった。総乳生産量は影響を受けなかつたが、乳脂肪は二次関数的に反応した。濃縮 DM 1 kg 当たり 6mg のデオキシニバレノールを与えた乳牛の乳脂肪含有量と乳脂肪生産量は最低であった。乳中のエネルギー量の減少は体重増の増加により相殺されるので、全般的なエネルギー効率は影響を受けなかつた。デオキシニバレノールまたはデエポキシデオキシニバレノールの牛乳への移行は見られなかつた。濃度は HPLC-マススペクトロスコピーによる検出限界 ($1 \mu\text{g/mL}$) 以下であつた。われわれの結論では、デオキシニバレノールを餌 DM 1 kg 当たり 6mg まで含有してもその餌は本研究では乳牛による飼料摂取量を減少させず、デオキシニバレノールまたはデエポキシデオキシニバレノールは牛乳に移行しなかつた。見掛け上牛乳生産に対するデオキシニバレノールの影響がないことを確認するにはさらなる研究が必要である。

泌乳牛の乳、尿および糞便へのデオキシニバレノールおよびその代謝物の排出

デオキシニバレノール汚染トウモロコシを乳牛 3 頭の餌に 5 日間添加し、給餌前、給餌中および給仕 3 日後に乳、尿および便を採取した。餌のデオキシニバレノール濃度は平均 66mg/kg であった。デオキシニバレノールの摂取後、その代謝物である非共役デエポキシデオキシニバレノールが乳中に 26ng/mL の濃度で存在した。デオキシニバレノールは乳中に検出されなかった。投与デオキシニバレノールの約 20%は非共役型のデエポキシデオキシニバレノール（96%）及びデオキシニバレノール（4%）として尿および便中に回収された。尿を β -グルクロニダーゼと共に培養すると、非共役デエポキシデオキシニバレノールの濃度は 7~15 倍上昇したが、非共役デオキシニバレノールの増加は 1.6~3 倍であった。

検出可能濃度の非共役デエポキシデオキシニバレノールは経口摂取後 72 時間まで尿と便中に検出された。このように、尿と便は乳牛のデオキシニバレノールへの暴露を判断する際に優れた診断標本である。デオキシニバレノール汚染餌を 5 日間与えても飼料摂取量や乳生産量は影響を受けず、またカルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、または窒素の乳中濃度は変わらなかった。

デオキシニバレノールとその代謝物である DOM-1 の肝臓ミクロソーム代謝の欠落

ラット肝臓ミクロソームプレパラートを使い、デオキシニバレノール (DON) とその代謝物である 3 α ,7 α 15-trihydroxytrochothec-9,12-dien-8-one (DOM-1) の代謝を検討した。エチルモルフィンの N 脱メチル化を追跡して混合機能酸化酵素の持続効力を評価した。DON をミクロソームおよび NADPH・生産系と共に培養した。培養系からサンプルを取り出し、UV 検出器を備えた HPLC を使い DON を分析した。培養 30 分後、DON の消失または新規代謝物の存在を示す証拠はなかった。また DON 添加によりミクロソーム NADPH の酸化に変化はなかった。ラットとブタの肝臓ミクロソームプレパラートを使い、DON グルクロン酸抱合を評価し、p-ニトロフェノールの消失を指標として、ミクロソームグルクロン酸抱合系の持続効力を調べた。DON をミクロソームおよび ^{14}C 標識ウリジン - 5'-ジホスホグルクロン酸と共に培養しても、グルクロン酸の存在が予期される TLC 帯に放射能活性は検出されなかった。ラット 3 匹とブタ 1 頭に 2 mg/kg の DON を経口投与し、その尿と便を抽出し、 β -グルクロニダーゼまたは緩衝液と共に培養した。 β -グルクロニダーゼの有無にかかわらず、培養サンプルの間に DON 濃度または DOM-1 濃度の差異は検出されなかった。これらの結果が示唆するように、ラット肝臓混合機能酸化酵素系は DON を生物学的に活性化して毒性を強めることもまた酸化して毒性の低い化防物にすることもなかった。同様に、この系により DOM-1 が再活性化されることも代謝されることもなかった。生体外肝臓系においてもまた生体内においても DON または DOM-1 グルクロニドは生成しなかった。

前期作物の残渣と耕運がコムギのフザリウム赤かび病におよぼす影響

前期作物の残渣と耕運がコムギのフザリウム赤かび病（FHB）に与える影響を調べた。トウモロコシ、コムギおよびダイズ後の FHB 罹患病性春コムギ品種である Norm の栽培区画において、フザリウム赤かび病を 1995 年、1996 年および 1997 年に追跡調査した。はつ土板プラウ、チゼルプラウおよび不耕処理を、作物条に対して直角に施し、各前期作物残渣の残渣レベルの幅を決めた。FHB の発生率と深刻度はトウモロコシにコムギが続くと最大であり、ダイズにコムギが続くと最小であった。発生率と深刻度はチゼルプラウまたは不耕区画よりもはつ土板プラウ区画において低くかったが、チゼルプラウ区画や不耕処理の間の差異は明らかではなかった。コムギの収量は、コムギがダイズに続く区画よりもコムギがトウモロコシに続く区画で約 15% 低く、またチゼルプラウまたは不耕処理よりもはつ土板プラウの区画で 10% 高かった。収穫穀物のデオキシンバレノール（DON）含有量は FHB の発生率や深刻度と有意に相關した。コムギがダイズに続く場合の DON レベルの耕運処理全体平均はコムギがコムギに続く場合より 25% 低く、コムギがトウモロコシに続く場合の 50% のレベルであった。これらの知見が示唆するように、地域の耕運作業の変化、主に保全的耕運や耕運削減への変化、が Upper Midwest における最近の FHB 頻発の原因となった。小区画の作物残渣の種類や数量の違いが疾病発生に影響したことから、栽培者の圃場内接種源など地域の接種源が接種源量や疾病潜在性に直接寄与した可能性が高い。これらの知見が暗示するように、接種源伝播性残渣を減らす栽培法を選べば FHB 防除の支援になる。

フザリウム・マイコトキシン

要約なし

農薬使用とフザリウム／アスペルギルス植物病原体におけるマイコトキシン産生

本レビューでは、フザリウムとアスペルギルス植物病原体の主要マイコトキシン種を同定した。これら菌類による穀物の病気を制御するために殺菌剤が広く使用されるので、マイコトキシン産生に関する能力を評価することが大切である。植物病原体の純粋培養を伴う実験室的研究と、穀物植物による現場試験の両方において、殺菌剤の効用についての総括的証拠は矛盾しており、ある場合には意外なことがある。特に、多数の殺菌剤（カルベンドラジム、トリデモルフ、ジフェノコナゾール、およびテブコナゾール／トリアジメノール）の半致命的な使用では、フザリウム植物病原体からのマイコトキシン産生が増加するであろう。その上、*F. graminearum* からのデオキシニバレノール産生の制御におけるプロピコナゾールとチアベンダゾールの効力は一貫していない。*F. culmorum* における農薬抵抗はよりしつこいパターンのマイコトキシン産生を伴うであろうという、初めての証拠が提出された。アスペルギルス種のマイコトキシン産生に対する殺菌剤の効果に関する限られた証拠も矛盾している。実験室の条件下で、ミコナゾールとフェンプロピモルフは、*A. parasiticus* からのアフラトキシン産生を増加させることが示された。その上、フェンプロピモルフは、より毒性の強いアフラトキシン B₁ の産生を増加させた。植物生産物の菌感染はしばしば昆虫被害により先行されるので、殺虫剤の虫侵入、感染、およびマイコトキシン汚染を減少させる効果について関心が持たれる。加えて、殺虫剤がマイコトキシン合成に直接影響を及ぼすことによって、それ自体で効果的であるかも知れない。その証拠の大部分は、アフラトキシン (AF) 成分 B₁、B₂、G₁、および G₂ に関係している。実験室の条件下で AFB₁ 産生は、殺虫剤による抑制に最も強い抵抗を持ち、続いて AFG₁、AFG₂、および AFB₂ の順となる。この抑制のパターンは、特に有機リン系殺虫剤で一貫している。ある現場研究では、Bux とカルバニルは、トウモロコシ穀粒の AFB₁ 汚染の低減にナレドなどよりもかなり効果的であった。もし将来に殺虫剤による制御がより効果的となるならば、候補化合物の評価プロトコルを開発する上で、追加の評価基準が必要となるであろうという結論が出る。特に、マイコトキシン産生と結びつく殺菌剤抵抗性の問題は、研究の協同プログラムで取り組む必要がある。加えて、毒性菌によって起こされる病気に抵抗性のある栽培種を繁殖させ選定するポテンシャルは、植物産物のマイコトキシン汚染の問題への環境に許容ができる解決法と平行した研究で開発する必要がある。

餌からボミトキシン（デオキシニバレノール）を排除後の B6C3F1 マウスにおける IgA 生産と IgA 腎臓障害の継続的制御不全

ボミトキシン誘発 IgA 生産と IgA 腎臓障害が可逆的かどうかを評価する目的で、B6C3F1 マウス試験群間の関連免疫指標を比較した。試験群への飼料投与は、(1) ボミトキシン 25 ppm を含有する AIN-76A 半精製餌を 24 週間（処理群）、(2) 25 ppm ボミトキシン 8 週間後対照餌 16 週間（排除群）及び (3) 対照餌 24 週間（対照群）であった。処理群の血清 IgA とミクロ血尿指数のレベルは 4~8 週間に上昇し、さらなるボミトキシン摂取と共に増加し続けた。相互作用レーザー血球計映像分析法で定量した IgA 免疫複合体と血管間膜 IgA 沈積は、8, 16 および 24 週間の毒素摂取と共に増加したが、IgM、IgG、および相補成分 C3 の沈積は影響を受けないかまたは減少した。排除群マウスの血清 IgA、ミクロ血尿指数、および血管間膜 IgA 沈積は、16 週目および 24 週目の対照群の数値より高かったが、処理群の数値より低かった。パイエル板（PP）からの細胞回収率ならびに PP や脾臓の IgA⁺ および CD4⁺ 細胞の割合は 16 週目と 24 週目には処理群が対照群より高かったが、同時期の PP の IgA⁺ 細胞の割合だけが排除群のマウスでは上昇していた。刺激なしの脾臓リンパ球および LPS-刺激脾臓リンパ球からの IgA 分泌を全身での生産の指標として使うと、16 週目と 24 週目には処理群と排除群の両方で IgA 分泌は上昇していた。これらの結果が示唆する通り、上記実験での IgA 生産と IgA 腎臓障害の制御不全はボミトキシン給餌期間の 4 ヶ月後までは継続したが、これらの影響の深刻度が累進的に上昇することはなかった。

かび毒であるデオキシニバレノールはげつ歯類のセロトニン-3 受容体を介して胃排出を遅らせる

マウスとラットの胃排出と腸駆動およびラットの胃腸筋電活性に及ぼすトリコテセンカビ毒であるデオキシニバレノールの影響を検討した。マーカー(⁵¹CrO₄Na₂)を含有する乳体餌料による胃管栄養後に胃排出と腸移送を評価し、小腸の10か所と胃内の放射能活性を測定した。卵胞腔、十二指腸および空腸の筋電活性は長期電筋グラフィー記録の目的で電極を埋め込んで評価した。試験給餌10分前に経口投与したデオキシニバレノール(50~1000 μg/kg)は用量反応的に胃排出を阻害したが、i.c.v.(5 μg/kg)の場合は阻害しなかった。腸駆動の減少は最大用量(1000 μg/kg)だけで起きた。デオキシニバレノールによる胃排出の阻害は、s.c.投与(50 μg/kg)のオンダンセトロンおよびグラニセトロンと拮抗したが、i.c.v.投与(10 μg/kg)のオンダンセトロンとは拮抗しなかった。メトクロラミド、ドンペリドン(1 mg/kg s.c.)、メチルセルギド、リタンセリンおよびシサプリド(2mg/kg s.c.)はデオキシニバレノールが誘発する胃排出の阻害を変えなかった。ラットでは、乳餌2.5 mLによる胃管栄養により卵胞腔スパイクバーストの回数は断食状態の1.9±0.9/分から4.7±0.4/に増え、腸運動モーター複合体は混乱して84.9±10.8分になった。給餌10分前のデオキシニバレノール経口投与(50~100 μg/kg)は卵胞腔スパイクバーストの回数を変えなかつたが、給餌後的小腸に移動モーター複合体を誘発した。この効果はオンダンセトロン(10 μg/kg s.c.)により逆行した。次の結論を得た。すなわち、げつ歯類では、デオキシニバレノールはセロトニン-3受容体での末端活動を介して腸運動モーター複合体を誘発し胃排出を阻害する。

ラットとニワトリの生物起源脳内モノアミン濃度に及ぼすトリコテセンデオキシニバレノールの影響

雄 Sprague-Dawley ラット（180 グラム）と雄 28 日齢 Single Comb ホワイトレグホーンニワトリ（300 グラム）に 2.5 mg／1 kg 体重のデオキシニバレノール（DON）を経口投与した。最初の実験では、毒処理の 2, 6, 12, 24 および 48 時間後に全脳を採取し、電気化学的検出装置を備えた高速液体クロマトグラフィーにより生物起源脳内モノアミンを分析した。興味深い観察もいくつかあったが、どの時点においてもモノアミン神経伝達物質やその代謝物の全脳内濃度はどちらの動物種においても DON の影響を受けなかった。次の実験では、投与 24 時間後に脳を採取し、脳の 5 部位（橋と延髄、小脳、視床下部、海馬および大脳皮質）を解剖し、分析した。DON 処理により、ラットの脳のすべての部位でセロトニン（HT）と 5-ヒドロキシインドール-3-酢酸（HIAA）の濃度が有意に上昇した。しかし、ニワトリではこの現象は観察されず、DON 処理により、視床下部と海馬のノルエピネフリン（NE）が減少し橋と延髄のドーパミン（DA）が減少した。これらの結果が示唆するように、DON は生物起源脳内アミンの代謝に影響しこのかび毒の主要効果には種間差異がある可能性がある。

ラットの生物起源脳内モノアミンへの影響に関するトリコテセンデ オキシニバレノールと T-2 毒の比較

雄 Sprague-Dawley ラット (180 グラム) に 2.5 mg/kg 体重のデオキシニバレノール (DON) と T-2 毒を経口投与した。投与 24 時間後に脳を採取し、5 つの部位に解剖し、電気化学的検出装置を備えた高速液体クロマトグラフィーにより生物起源のモノアミンを分析した。DON および T-2 毒処理により、検査したすべての脳部位においてインドールアミン、セロトニン (HT)、および 5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸 (HIAA) の濃度が有意に上昇したが、ノルエピネフリン (NE) とドーパミン (DA) の上記部位における濃度に有意な変化はなかった。これらの結果が示唆するように、DON と T-2 毒は生物起源脳内モノアミンの代謝に影響を及ぼし、これらのトリコテセンの中枢神経系 (CNS) に対する作用は似ている。

Macaca rhesus 種のサルへのマイコトキシンのデオキシニバレノール(ボミトキシン) を投与した後の止血システムの変化

8 匹の試験用と 3 匹の対照の *Macaca rhesus* 種のサルを用いて、デオキシニバレノールの毒性影響を実験的に研究した。止血パラメータにおける差はデオキシニバレノールの投与頻度に依存することがわかった。血液凝固プロセスの正常化は 1.5~2 か月後に記録される。マイコトキシン、特にデオキシニバレノールによる中毒の早期診断は、重要な予後的意味を持ち、身体内の不可逆変化の進行を防ぐ面で助けになるであろう。

デオキシニバレノール（ボミトキシン）とゼアラレノンの 8 週間投与が B6C3F1 マウスにおよぼす影響

離乳直後の雌B6C3F1マウスに、0, 0.5, 2.0, 5.0, 10.0、または 25.0 ppm (mg/kg) のデオキシニバレノール (DON) を含有する半精製餌を 8 週間にわたって投与し、飼料摂取量、体重増、末端器官重量、組織病理学的指標、血液学的指標、および血清免疫プロブリンレベルに対する影響を評価した。穀類に DON と共存する頻度が高いことが分かっているかび毒であるエストロゲンゼアラレノン (ZEA) により DON の影響が増強されるかどうかを検討する目的で、さらに 2 つのマウス試験群に 10ppm ZEA または 10ppm ZEA+5ppm DON を含有する餌を与えた。2.0ppm 以上の DON 含有する餌を摂取したマウスはすべて体重増加速度が有意に低下 ($P<0.01$) したが、25ppm の DON を含有する餌を摂取したマウスだけが飼料摂取速度に有意の減少 ($P<0.01$) を示した。対照マウスとカビ毒投与全マウスの胸腺、脾臓、肝臓、腎臓、子宮、小腸、結腸、心臓、脳、胚、および骨髄について肉眼検査および組織病学的評価を行い、これらの組織の外観と組織構造が正常であることが分かった。しかし、DON 添加飼料により、記録された末端器官重量（胸腺、脾臓、肝臓、腎臓および脳）が用量依存的に減少した。DON 処理群の合計循環白血球数の統計的に有意な用量依存的減少は、多形核好中球の増加とリンパ球と単球の減少に関連していた。DON の経口投与により、血清 IgM は用量依存的に減少したが、対照的に血清 IgA は用量依存的に増加した。上記のどの試験でも、10ppm ZEA と 5ppm DON との間に相乗作用も拮抗作用もないことが分かった。DON の経口投与レベルが 2.0ppm ほどに低くても成長期 B6C3F1 雌マウスに有意に影響がおよぶことから、将来の研究には、本かび毒が栄養素利用に影響し正常な免疫反応を変える機作の検討を取り入れるべきである。

デオキシニバレノール（ボミトキシン）と 15-アセチルデオキシニバレノールの B6C3F₁マウスに対する急性毒性の比較

雌B6C3F₁マウスにデオキシニバレノールと 15-アセチルデオキシニバレノール (15-A DON) を経口および腹腔内投与しその急性毒性効果を比較した。Lorke (Arch Toxicol. 1983, 54, 275)) の簡略法で評価した DON の LD₅₀ 値は 78 mg/kg(経口) および 49 mg/kg(腹腔内) であり、15-A DON の LD₅₀ 値は 34 mg/kg (経口) および 113 mg/kg (腹腔内) であった。これらの急性毒性による症状は、消化管、骨髓とリンパ組織の広範な壞死、および腎臓と心臓組織の局所病変であった。これらの組織病理学的影響に対する最小必要用量は LD₅₀ 推定値と一致した。結果が示唆するように、15-A DON の毒性は投与経路により DON より強くも弱くもなる。それゆえ、DON のリスク評価では、15-A DON の発生と食品と飼料における毒性の可能性を考慮するべきである。

ブタに対するデオキシニバレノールの嘔吐および拒食作用

体重 9~10 kg のブタに対するデオキシニバレノールの最少嘔吐用量は腹腔内投与では 0.05 mg/kg 体重であり、経口投与では 0.1~0.2 mg/kg であった。デオキシニバレノールを経口投与したブタの吐物を摂取したブタにデオキシニバレノールを投与しない場合、またはそのようなブタと同じ豚舎で吐物に接しない場合には嘔吐はなかった。目視により穀粒の約 25%が汚染していて *Gibberella zaeae* に感染しているトウモロコシのサンプルをガス液クロマトグラフィーにより分析した結果示唆されたデオキシニバレノール含有量は 12 ppm であった。餌に添加したデオキシニバレノールにより、20~45 kg のブタの飼料摂取量は、3.6 ppm における 20%から 40 ppm における 90%の範囲で減少した。体重減少は拒食と関連していた。しかし、拒食は同濃度の精製化合物を添加した飼料の場合よりも天然汚染トウモロコシサンプルの場合にはるかに多かった。この結果は、ブタ拒食反応への他の要因の関与を示唆する。

ブタに投与されるいろいろなデオキシニバレノール（ボミトキシン） 源の評価

54頭の去勢ブタ (27.5 ± 0.5 kg) に異なる *Fusarium graminearum* 株を接種した圃場トウモロコシ、天然汚染トウモロコシとコムギ、精製デオキシニバレノール (DON) および汚染のないトウモロコシから調製した 18 種類の飼料を自由に 7 週間与えた。精製 DON 4.7 mg/kg 飼料の効果は対照と有意差がなかつたが、DON レベルが 4.7 mg/kg に近いいくつかの飼料を投与したブタの飼料摂取量と体重増は有意に低かった。試料の DON 濃度、摂取量およびブタの成績に間には相関はなかった。

T-2 毒 (T2)、デオキシニバレノール (DON)、ゼアラレノン (Z) および DON+Z が雄ラット脾臓切片による巨大分子合成に及ぼす影響

T2 や DON のようなトリコテセンが食品中に Z と共存し、また DON と Z が相互作用して各々の毒性を促進する可能性があるので、この研究を実施した。これらの毒が KRP 緩衝液中にて pH7.4、37°Cで 90 分間培養したラット(8~10 週間令)の脾臓切片上で RNA(A)、DNA(D)及びタンパク質(P)の合成に及ぼす影響を検討した。試験レベル(n=6)は、T2 では 0.0, 0.001, 0.01 と 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、DON では 0.1, 1.0 と 10.0 $\mu\text{g/mL}$ 、Z では 0.4, 4.0 と 40 $\mu\text{g/mL}$ であった。P と D 合成阻害の最少有効 T2 レベルは 0.1 $\mu\text{g/mL}$ (91% と 88%)、P と D 合成阻害の最少有効 DON レベルは 1.0 $\mu\text{g/mL}$ (72% と 53%)、P、D および R 合成阻害の最少有効 Z レベルは 40 $\mu\text{g/mL}$ (72%、76% と 44%) であった。R 合成は 1.0 $\mu\text{g/mL}$ の Z または DON により促進された。巨大分子合成に対する効果に関してはおのおの 1.0 $\mu\text{g/mL}$ の DON と Z の間には相互作用はなく、本質的に相加作用であった。一般的に、前記の毒の中では P と D の合成が最も高感度の指標であった。T2 の効力が最も強く、この結果は他の分析系の結果と一致する。

未経産妊娠ブタの餌中デオキシニバレノール（ボミトキシン）汚染

小麦が種雌の成績と胎児発達に及ぼす影響

育種平均 178 日齢で平均体重 121 kg の未経産雌ブタを各 12 頭の 3 試験群に分け、小麦 70% とボミトキシン 0.1 ppm (C)、1.7 ppm (M) および 3.5 ppm (H) の飼料の 1 つを自由に与えた。個別に収容および給餌した未経産ブタを妊娠 50 日と 54 日の期間に屠殺し、生殖管と身体器官のいくつかを調べた。餌 H を与えた未経産ブタの成長率は他の未経産ブタより低く ($P < 0.01$)、その原因是多分飼料摂取低下であった。器官重量の違いは有意 ($P > 0.05$) ではなかった。胎児死亡率は餌 H を与えた未経産ブタが最低であったが、飼料間に有意差はなかった。ボミトキシンレベルの上昇について、胎児重量、胎児身長および尿膜腔液モル浸透圧が有意に直線的に減少する傾向があったが、本実験ではこの結果の原因をボミトキシンの直接的な生理効果または毒性効果とはすることはできない。

ブタに与えるコムギ餌にボミトキシン（デオキシニバレノール）の潜在的解毒剤または *F. graminearum* 接種トウモロコシサブルメントを添加することの影響

去勢ブタと未経産ブタ各 5 頭から成る 6 試験群に小麦 68% の錠剤餌 6 種類の 1 つを自由に与えた。すべての餌に錠剤結合剤を加えた (1.5%)。汚染のない 3 種類のコムギ餌があり、1 つはサブルメントなし、1 つは結合剤 (Antitox Vana) をサブルメントとして含有し、もう 1 つは *Fusarium graminearum* 摂取トウモロコシを含有した。ボミトキシンに汚染された 3 種類のコムギ餌もあり、1 つはサブルメントなし、1 つは Antitox Vana をサブルメントとして含有し、もう 1 つは炭酸アンモニウムを含有した。ボミトキシン含有量は、汚染のないコムギ (対照) 餌では無視できるレベルであり、3 種類の汚染餌では約 $5 \mu\text{g/kg}$ であり、接種トウモロコシ餌では $14 \mu\text{g/kg}$ であった。ブタの初期体重は 35 kg であり、5 週間の実験後個別に死体解剖を実施した。汚染小麦では飼料摂取量が 15~17% 減少し、接種トウモロコシ餌では約 50% 減少しした。後者ではブタは汚染コムギ餌を与えたブタのレベルに決して回復しないように見えた。胃粘膜の変色と食道部分の上皮厚化は汚染のないコムギ (対照) 餌を与えたブタより汚染コムギ餌を与えたブタに多く発生し、接種トウモロコシ餌の場合はより顕著な反応が引き起こされた。本実験では、結合剤や炭酸アンモニウムを添加してもこれらの影響は緩和されないように見えた。

妊娠・泌乳中の未経産ブタおよびその後代の対するデオキシニバレノール (DON) 汚染小麦飼料投与の影響

36 頭の未経産ブタを育種し妊娠期間中には 2 kg の餌を与えた。3 種類の餌を与えた。1 つは対照 (C) であり汚染のない小麦が 70%、もう 1 つ (M) は汚染のない小麦 35%DON 汚染小麦 35%、そして 3 つ目 (H) は DON 汚染小麦 70% であった。DON 含有量はそれぞれ 0.2, 3.8 および 6.2 mg/kg であった。6 頭 (1C, 2M, 3H) は妊娠せず 1 頭 (M) は足に障害があったので除いた。分娩した 29 頭のうち、5 頭 (2C, 1M, 2H) は餌を食べず、残りの 24 頭は 21 日の泌乳を完了した。泌乳期間中は、最大 5 kg の餌を与えた。妊娠・泌乳中の体重データには餌の効果を示す根拠はなかった。子ブタの体重、体長（頭から尻まで）、および枝肉組成には母ブタに与えた DON 汚染餌の影響は全く見られなかった。未経産ブタの乳化学分析により乳品質には全く影響がないことが分かった。DON 検出量は痕跡または 2 μ g/kg 未満に過ぎなかった。未経産ブタの死体解剖データ、離乳時のブタ、出荷時体重のブタには飼料間に有意差はなかった ($P>0.05$)。しかし、子宮重量に関しては、直線的（未経産ブタ）および二次関数的（離乳および出荷ブタ）傾向の根拠が見られた。妊娠・泌乳中の未経産ブタに 6.2 mg/kg までの DON を含有する餌を与えても未経産ブタ、またはその離乳および出荷時体重の後代には有害な影響は全くないように見えた。

デオキシニバレノール（ボミトキシン）汚染小麦またはトウモロコシを含有する餌投与が雄・雌ブタの飼料摂取、体重増、器官重量および性発達に及ぼす影響

体重 23 kg の雄ブタと未経産ブタに汚染のないコムギ、デオキシニバレノール汚染小麦および *Fusarium* 接種トウモロコシを含有する餌を与えた。ヨークシャーブタ 12 棟には対照餌 (CW) を、そして各 18 頭に汚染小麦 (VW) 餌または接種トウモロコシ (IC) 餌 (それぞれデオキシニバレノール 3.7 および 4.2 mg/kg) を 7 週間与え、その時点では各ブタを死体解剖した。餌により飼料摂取量は 23~29% 減少したが、飼料が同じ試験群のブタ個体間にはかなりの差異があった。対照に比べ、VW ブタの体重増は 30% 少なく IC ブタは 72% 少なかった。雄ブタと未経産ブタの成績には有意差はなかった ($P>0.05$)。死体解剖時の主要器官の重量は体重と同じパターン、すなわち CW>VW>IC(胃と子宮を除いて)、であったが、器官重量を体重に対する相対値で表すとこの関係は成立しなかつた。餌による差異 ($P<0.01$) は基底部解剖点数と食道部に現れ、IC 餌は他の 2 種の餌のどちらよりも基底部粘膜炎症が少なく、VW 餌と IC 餌では対照餌より粘膜は完全に維持されていたように見えた。精巣（輸精上皮）と卵巣（ろ胞）組織の組織学的検査により、性発達には餌に起因する有意差はないことが分かった。飼料摂取と体重増に及ぼす IC 餌の顕著な影響が示唆するように、体重増に悪影響を及ぼす別の代謝物がある。

T-2 毒の毒性と若年ブタに投与した際のデオキシニバレノールとの相互作用

2×5の要因実験でトウモロコシ・オオムギ・ダイズというタイプの餌を12週令のブタ60頭に与えた。トウモロコシをベースにしたかび毒プレミックス2つを添加した。その1つは、デオキシニバレノール(DON)サブルメント(2.5 mg/kg 飼料)ありとなしであり、もう1つはT-2毒のレベルが0.0, 0.4, 0.8, 1.6および3.2 mg/kg 飼料であった。5週間給餌後にブタを屠殺し、主要器官を肉眼と顕微鏡で検査し、血液と組織サンプルを生化学的および血液学的分析に供した。最終体重と体重日増は餌のT-2毒含有量の増加につれて低下する様($P>0.05$)であった。飼料摂取にも同様な傾向があった。DONサブルメント餌を与えたブタの成績はDONなしの餌を与えたブタより有意に低かった。DONとT-2の間には相互作用があり、2レベルのDONにおける体重増と飼料摂取の違いは中間レベルのT-2におけるより小さかった。食道部位粘膜の病変発生率はT-2レベルの上昇につれて高くなかった。それを除けば、T-2が主要器官の死体解剖結果や生化学的・血液学的データに影響を及ぼすことを示す根拠はほとんど無かった。どんな影響もT-2だけというよりはDONまたはそのT-2との相互作用が原因であるように見える。

中国のヒト食道がん高リスク地域のトウモロコシと小麦の *Fusarium* カビ毒に関するさらなる検討

以前の研究に続き、中国のヒト食道がん（HEC）高リスク地域と低リスク地域の主食に自然発生するカビ毒に関する比較研究を実施した。河南省の HEC 高リスク地域であるリンジャン郡と低リスク地域である商丘郡から、合計 54 のヒト摂取用トウモロコシのサンプルと 40 の小麦サンプルを収集し、フモニシン（FMs）、トリコテセン（TRICs）およびゼアラレノン（ZEA）を分析した。高リスク地域のトウモロコシサンプルの TRICs と ZEA 発生率は低リスク地域のトウモロコシよりそれぞれ 3.7 倍および 11 倍高かった。低リスク地域に比べ、高リスク地域のトウモロコシのデオキシニバレノール（DON）,15-アセチル-DON、ニバレノール（NIV）と ZEA のレベルならびにコムギの DON と NIV のレベルはすべて有意に高かった。低リスク地域の FM s 陽性トウモロコシ（50%）に対し、高リスク地域の FM s 陽性トウモロコシの割合（79%）は高かったが、2 地域間の FM レベルには有意差は見られなかった。結果は前報と一致する。すなわち、TRICs と ZEA による汚染レベルは HEC 発生率と正の相関があるが、FM レベルは 2 地域間に有意差はない。

ミンク (*Mustela vison*) の飼料摂取と体重増に及ぼすデオキシニバ レノールの影響

好環境条件下では、保存中の植物、穀物または食品に自然に繁殖するある種のかびはかび毒として知られる二次代謝物を生産する。トリコテセンかび毒は化学的類縁化合物の 1 群であり、主に *Fusarium* 種が合成する。トウモロコシやコムギなどの穀類に一般的に見られる自然発生トリコテセンはデオキシニバレノール[3α 、 7α 、15-トリヒドロキシ-12、13-エポキシトリコテク-9-エン-8-オノン (DON、ボミトキシン)]である。DON は、収穫時期が低温湿潤な年の温帯気候において *Fusarium graminearum* が生産する (Cote et al. 1984)。DON は *Fusarium* 汚染トウモロコシの嘔吐および拒食要因であると分かっている (Vesonder et al. 1976)。その後の研究により、ブタはこの毒の拒食効果に特に感受性が高い (Forsyth et al. 1977) がウシやニワトリは比較的抵抗性があることが分かった (Trenholm et al. 1984)。

育成ブタに対する精製デオキシニバレノールの影響：試験結果

育成ブタの成績と健康に対する半精製飼料中の合成 DON の量を増やした影響を定量する実験を実施した。300、600、および 1,200 $\mu\text{g} \cdot \text{DON}/\text{kg}$ を含む飼料を 8 週間にわたってブタに与えた。記録したデータは、体重増加、血清免疫グロブリン A とインシュリン様成長因子 I を含む生化学／血液学的データ、便中の粗タンパク質含有量、全般状態、および組織病理学を含む死後病理学であった。選んだ条件下では、飼料中の DON の存在で引き起こされる体重増加への有意な影響は見られなかった。これらの結果は、臨床化学的血液パラメータと組織学的検査と対応しており、総合的に討議する。

B6C3F1 マウスのボミトキシン（デオキシニバレノール）誘発 IgA

腎臓障害：用量反応と雄の高感受性

トリコテセンボミトキシン (VT またはデオキシニバレノール) を経口摂取したマウスでは、ヒト IgA 腎臓障害によく似た総 IgA および自己反応性 IgA、IgA 免疫複合体および血管間膜 IgA 沈着が著しく上昇する。本研究では、IgA 腎臓障害を示す免疫病理学的マーカーについて、0, 2, 10 または 25 ppm の VT を含有する半精製 AIN-76A 餌を 12 週間与えた雄および雌 B6CF1 マウスを比較した。10 ppm と 25 pm の VT を与えた雄と 25 ppm の VT を与えた雌の血清 IgA は 4 週間目に増加した。8 週間目には、最少用量である 2 pm の VT を与えた雄マウスと 10 ppm の VT を与えた雌マウスも血清 IgA が上昇した。処理オスでは IgA レベルが処理雌より一貫して高く、4 週目と 12 週目では 10·ppm 群に有意差が認められた。10 ppm と 25 ppm の VT 投与では、両性のマウスにおいて IgA コプロ抗体がわずかに増加した（最大 2 倍）。8 週目と 12 週目では、10 ppm と 25 ppm の VT を摂取した雄および雌マウスの血清 IgM が抑制されたが、血清 IgG と IgE には一貫した効果が見られなかった。同様に、2, 10 および 25 ppm VT 群の雄マウスでは微小血尿が 4 週間目に早くも認められたが、微小血尿は 10ppm と 25ppm の VT を摂取したメスでは 12 週目に初めて見られ、その尿赤血球数は雄より小さかった。血管間膜 IgA 沈着は、2、10 および 25 ppm の VT を摂取した雄と 10 および 25 ppm の VT を摂取した雌において有意に増加した。雄の IgA 沈着は雌より多かった。これらの免疫学的指標に基づき、潜伏性、閾値用量および深刻度において雄マウスは雌マウスより VT 誘発 IgA 制御不全と IgA 腎臓障害に対して感受性が高いように見えた。

中国山東省の胃がん高リスク地域におけるトウモロコシとトウモロコシ製品の *Fusarium* かび毒

中国山東省の辺鄙な近縁郡では、発酵トウモロコシパンケーキの摂取は胃がん死亡率の上昇と関係があり非発酵トウモロコシパンケーキにはそのような関係はない、とされている。中国におけるトウモロコシのかび汚染を以前に調査したところ、フモニシンが検出された。フモニシンは *Fusarium moniliforme* が生産するかび毒である。かび毒により発酵パンケーキを摂取する人々のがんのリスク増加を説明できるかどうかを検証する目的で、近縁郡の 16 軒の各家庭からトウモロコシ、コーンミール、非発酵パンケーキバッター、発酵パンケーキバッターおよび加熱調理発酵パンケーキのサンプルを収集し、米国農務省による分析に供した。フモニシン B₁、フモニシン B₂及びフモニシン B₃がトウモロコシサンプルのそれぞれ 19%、25%および 6%ならびにいろいろなトウモロコシ製品に検出 ($\geq 0.5 \mu\text{g/g}$) された。タイプ A トリコテセンは検出されなかつたが、タイプ B トリコテセンであるデオキシニバレノールと 15 - アセチルデオキシニバレノールがトウモロコシサンプルのそれぞれ 58%と 17%に検出 ($\geq 0.5 \mu\text{g/g}$) され、ゼアラレノンはコーンミールサンプルの 15% ($\geq 0.5 \mu\text{g/g}$) に検出された。かび毒の検出レベルは低く ($< 10 \mu\text{g/g}$) 発酵度につれて上昇することはなかった。これらの知見は、発酵中国パンケーキを食する人々の胃がんリスクがかび毒により増加するという仮説を支持しない。

生育中の子ヒツジに与える小麦飼料中のデオキシニバレノールの影響

デオキシニバレノール（ボミトキシン）を 15.6 mg/kg 含む小麦飼料を交雑種の子ヒツジに 28 日間与えた。デオキシニバレノールで処理した子ヒツジの餌消費量、体重増加、および飼料効率は対照の数値と差がなかった ($P < 0.05$)。血液学あるいは血清生化学的変数にグループ差は見られず、処理した子ヒツジには肉眼的または顕微鏡的病変は観察されなかった。

生育中のニワトリに対するデオキシニバレノール (DON) 混入飼料の血液学的および免疫学的毒性

デオキシニバレノール ($3\alpha,7\alpha,15$ -トリヒドロキシ- $12,13$ -エポキシトリコテカ-9-エン-8-オン; (DON、ボミトキシン)) は、真菌類の Fusarium 種によって各種の農産物中に產生され得るマイコトキシンである。これは世界的に分布され (Vesonder et al. 1978; Mirocha et al. 1979; Pathre and Mirocha 1979; Trenholm et al. 1983; Cote et al. 1984; Hagler et al. 1984)、ブタでは拒食と嘔吐を引き起こすことがある。今まで家禽類は DON に対して比較的非感受性と考えられてきた (Hulan and Proudfoot 1982; Moran et al. 1982; Trenholm et al. 1984; Hamilton et al. 1985)。最近、Huff et al. (1986) と Kubena and Havey (1988) は DON が混入した小麦飼料を与えられたレグホン種とブロイラー種の若鶏で貧血を、ブロイラー種で体重増加の減退を報告し、また Harvey et al. (1988) はブロイラー種とレグホン種の若鶏で免疫機能減退を報告した。Tryphonas et al. (1984) と Robbana-Barnet et al. (1988) は、DON 処理によってマウスの免疫応答が阻害されることを指摘した。DON は若鶏の造血系の変化を誘発し、マウスと若鶏の免疫応答を変えることから、本研究の目的を以下の二つに設定した：1) レグホン種の若鶏における、造血測定値、細胞性免疫応答、および体液性免疫応答に及ぼす DON 混入小麦飼料の影響を特徴化する。2) ブロイラー種とレグホン種の若鶏における、造血測定値と細胞性免疫応答に及ぼす精製 DON で調合した飼料の影響を測定する。

生育中の去勢ブタに及ぼすフモニシン B₁ 含有培養物、デオキシニバレノール混入小麦、またはそれら組合せの給餌の影響

目的：去勢ブタに及ぼすフモニシン B₁ (FB₁) 含有培養物とデオキシニバレノール (DON) 混入小麦飼料の毒性影響を試験する。

動物：24 頭の 7 週齢の交雑去勢ブタを 4 つの等しいグループに分け、1 つのグループは 3 重複（各 2 匹のブタ）に分ける。

操作：去勢ブタには、28 日間、以下の方法で調合した飼料を与える：(1)FB₁、DON の添加なし（対照）、(2)FB₁ を 100 mg/kg 添加、(3)DON を 5 mg/kg 添加、(4) FB₁ を 100 mg/kg と DON を 5 mg/kg 添加。体重と飼料消費を毎週測定する。28 日目に血液を採取して血清の生化学的、血液学的、免疫学的測定を実施する。29 日目に去勢ブタを安楽死させ死体解剖を実施する。

結果：飼料中のマイコトキシン含有量の分析値は以下の通り：(1)検出せず（対照）、(2)FB₁ が 47 mg/kg (FB₁ 飼料)、(3)DON が 4.5 mg/kg (DON 飼料)、(4) FB₁ が 56 mg/kg と DON が 3.7 mg/kg (FB₁+DON 飼料)。去勢ブタグループ間で、臨床成績、血清の生化学分析値、免疫学的応答、および組織病理学的病変に差が検出された。

結論：FB₁ 含有物質と DON 含有小麦を組み合わせた飼料は、成長中の去勢ブタに対してそれぞれの毒素を単独添加した飼料よりもより大きい毒性反応を誘発した。多くの変数に対して応答は加法則に従ったが、ある変数に対しての応答は加法則より大きい様式で相互作用を示した。

臨床上関連性：FB₁ と DON を含有する可能性のあるブタ用飼料を調合する際には、注意を払わねばならない。なぜならば、この組み合わせで誘発される状態は各マイコトキシンの毒性から予測されるよりも重篤な毒性を持つからである。

ブロイラー種若鶏の飼料に混入させた *Fusarium fujikuroi* 培養物質からのモニリホルミンと天然汚染されたコムギからのデオキシニバレノール

培養物質からのモニリホルミン (M) を 100 mg/kg 含む飼料と、天然汚染コムギからのデオキシニバレノール (DON) を 16 mg/kg 含む飼料を与えた影響を、1~21 日齢の育成ブロイラー種若鶏を用いて評価した。体重 (BW)、体重増加、および飼料消費量は M および M+DON を含む飼料の給餌によって減少した。相対心臓重量は M 飼料によって増加し、一方、前胃、砂嚢、および心臓の相対重量は M+DON 飼料で増加した。M 飼料は、アラニン・トランスフェラーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ活性、およびクレアチニン濃度を増加させ、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、および平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) を減少させた。M+DON 飼料は、グルコース、ヘモグロビン、および MCHC を減少させた。M 飼料による組織病理学的病変は腎臓にのみに限られ、これは広範な腎管上皮性変性と内腔の無機化から成った。パラメータのいずれもが、DON 飼料だけでは影響されなかった。結果は、若鶏に 100 mg/kg の M と 16 mg/kg の DON を給餌した場合、殆どのパラメータは加算式またはそれより少ない毒性を示した。本研究における M の濃度は飼料中で報告される数値より高かったが、M の家禽産業に対する重要性を評価するために、M の存在量と毒性に関する追加情報を収集する必要がある。

デオキシニバレノール（ボミトキシン）の微生物変換

ルーメン液、土、およびニワトリの大腸内容物 (CLIC) とブタの大腸内容物 (SLIC) からの微生物接種材料を探り、それらのデオキシニバレノール（ボミトキシン）を *in vitro* 変換する能力を試験した。CLIC 中の微生物は純粋ボミトキシンを完全に変換し、この活性は 6 代の連続継代培養の間維持された。SLIC による培養では毒素の変化はなく、一方、ボミトキシンの 35% はルーメン液の初代培養液中で代謝され、50% は土試料によって代謝されたが、両試料とも続く継代培養では代謝は弱まった。単一の代謝生成物が単離され脱エポキシボミトキシンと同定された。培地中の脱エポキシボミトキシンの濃度増加はボミトキシン濃度減少と対応した。ボミトキシン変換速度は、ボミトキシンに対する CLIC の比率（ボミトキシン mg 当たりの CLIC は 5~0.2 g）、および培地中のボミトキシン初期濃度 (14~1,400 ppm) によって影響されなかった。ボミトキシンの生物変換は、培地中の pH を 5.20 に下げたとき完全阻害された。培地中 0.1% (wt/vol) 濃度のアジ化ナトリウムはボミトキシンの変換を阻止し、ボミトキシンの脱エポキシ化はエネルギー依存過程であることを示唆した。培地中のカビ付着トウモロコシ中のボミトキシンの約 50% は CLIC 中の微生物によって変換された。カビ付着トウモロコシ中のボミトキシン変換速度は培地中の CLIC 濃度を 0.2 g/ml から 0.8 g/ml に変えても影響されなかった。カビ付着トウモロコシ中のボミトキシンは、培養培地のないトウモロコシに CLIC を加えても変換しなかった。有機酸のような発酵生成物の蓄積による酸性 pH が CLIC 処理したカビ付着トウモロコシ中でボミトキシンの完全変換を阻止する主な要因であろう。

腫脹壞死因子受容体の相補性 DNA クローニングと受容体の遊離型の実証

腫脹壞死因子 (TNF) 受容体 (TNFR) を、受容体過剰発現のために親の B 細胞株 (UC 細胞) から発生した UC/HeLa 2·5 細胞から 68-kDa の糖蛋白質として単離した。2 つの別個の TNFR 調製液のトリプシン分解物は、4 つの異なるアミノ酸配列のペプチドを提供した。アミノ末端分析は、30-kDa の尿 TNF 結合蛋白質 II のアミノ末端配列として報告されているアミノ酸配列 Val-Ala-Phe-Thr-Pro の存在を示した。UC/HeLa 2·5 細胞の培養液を調べたところ、40-kDa の TNF 結合蛋白質の豊富な存在を示し、前記の 30-kDa の TNF 結合蛋白質 II は TNFR の遊離型である可能性を示した。ペプチド配列に基づき、オリゴヌクレオチドを合成し、これらの 2 つをポリメラーゼ鎖反応のプライマーとして使用し、UC/HeLa 2·5 細胞のポリ(A)⁺RNA から cDNA 配列を増幅した。これら PCR 断片を放射線標識して、UC/HeLa 2·5 mRNA から調製した cDNA ライブラリーのスクリーニングに使用した。追加分析により、4 つの TNFR ペプチドの全アミノ酸配列をコードする cDNA 配列を同定した。UC/HeLa 2·5 mRNA の RNA ブロット・ハイブリダイゼーション分析は、親の UC 細胞中の mRNA と同サイズの 3.8 キロベースの転写物を明らかにした。ゲノムサザンプロットは、親の細胞に单一遺伝子があり、TNFR 過剰発現細胞中に 2 番目の増幅遺伝子があることを明らかにし、これは UC/HeLa 2·5 細胞中の TNFR 数の増加機構の可能性として、トランスクレクト遺伝子の増幅を示唆した。

ダグラスモミ種子の低温層状処理時における種子感染 *Fusarium* spp.の生物学的抑制

Fusarium spp.は針葉樹苗木床におけるダグラスモミ (*Pseudotsuga menziesii*) の重大な土壤感染および種子感染の病原菌である。筆者等は、3つのダグラスモミ種子ロットからの *Fusarium* spp. 単離に及ぼす培地と低温層状処理の影響を調べ、層状処理種子に見出される数と種の混合状態が病害を起こさせるかについて試験した。3種の半選択的培地に接種した殆どすべての低温層状処理種子は、*Fusarium* spp. (*F. avenaceum*, *F. culmorum*, *F. lateritium*, *F. moniliforme*, *F. poae*, *F. proliferatum*, *F. sambucinum*, *F. solani*, および *F. tricinctum* を含む) を生成した。種組成は培地間で有意差はなかった。水分吸収と低温層状処理の多くの段階において Komada 培地 (pH6.8) に接種した種子からの *Fusarium* spp. の単離は、10~22%から 65~100%へと前進的に増加した。しかしながら、層状処理種子を病害が現れやすい条件下で薄くと *Fusarium* spp. に起因する病害は僅かしか現れなかつた。続く研究は、水分吸収時に適用する生物制御剤が層状処理時の *Fusarium* spp. の増殖を減らせるかを決定するために実施した。層状処理していないダグラスモミの種子を *Pseudomonas chlororaphis* spp. 分離株 PD31·3A (以前に *F. oxysporum* に対して生物制御活性を示したリファンピシン耐性蛍光性シードモナス) 懸濁液中で 24h 水分吸収させた。この処理は、層状処理時の *Fusarium* spp. の増殖を、続く発芽を妨げることなしに低減した。過酸化水素による水分吸収前処理と引続く生細菌による種子水分吸収が、種子感染 *Fusarium* spp. の層状処理後の個体数減少に、最大効果をあげた。細菌懸濁液中の種子水分吸収は、ダグラスモミ種子に生物制御剤を送達するための有効な手段であろう。

フザリウム感染コムギ粒の収量、収穫物成分、およびマイコトキシン含有量に対するテブコナゾール現場適用の影響

冬コムギの栽培品種 Basalt に対して開花終期に *Fusarium culmorum* を人工接種し、接種に数日前後して合成殺菌剤テブコナゾール (Folicur[®]) で処理した。対照プロットは接種なしに、またスプレー処理なしに残した。赤かび病感染、収量、収穫物成分、およびフザリウム感染した穀粒のパーセントを定量した。フザリウムの人工接種は、収量を 24.2 ~ 45.0% 有意に減らした。どの殺菌剤処理も、収量、1000 粒重量、および穂の穀粒数を得た。感染前のテブコナゾール適用は感染後の適用よりも優れていた。その上、殺菌剤は現場でのデオキシニバレノール (DON) をかなり制御し、フザリウム赤さび病、包穎斑点、およびフザリウム感染穀粒のパーセントをよく制御した。収穫後のフザリウム穀粒感染のレベルはコムギ粒の DON 含有量をはつきりと反映した。

食道癌高リスク地域からのトウモロコシ中のニバレノール、デオキシニバレロール、3-アセチル-デオキシニバレロール、15-アセチル-デオキシニバレロール、およびゼアラレノンの自然発生と染色体異常誘発影響

本報告は、食道癌の高リスク地域である中国 Linxian からのトウモロコシ中における一群の *Fusarium* マイコトキシン類（ニバレノール[NIV]、デオキシニバレノール[DON]、3-アセチル-デオキシニバレノール[3-ADON]、15-アセチル-デオキシニバレノール[15-ADON]、およびゼアラレノン[ZEN]）の自然共存に関する最初の報告である。薄膜クロマトグラフィー (TLC)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、およびガスクロマトグラフィー (GC) を用いて、Linxian からの 107 のトウモロコシ試料を分析した。NIV と DON の平均レベルは、それぞれ 757 ± 707 ($54\cdot2,760$) ng/g、および $5,376 \pm 4,460$ ($360\cdot12,670$) ng/g であり、食道癌患者とその家族が主食として採っている 24 のトウモロコシ試料は 100%陽性であった。1984-1986 年の異なる季節に Linxian の 5 村で採取した他のトウモロコシ試料も高レベルの NIV と DON 混入を示し、100%陽性で、この地域でのこれら物質がトウモロコシ中に常時広い範囲で存在することを示唆した。Linxian のトウモロコシ中の 3-ADON と 15-ADON のレベルはそれぞれ 113 ± 57 と 495 ± 538 ng/g だった。食道癌患者家族から採取したトウモロコシ試料の粗抽出物と HPLC 精製した NIV と DON 画分は V₇₉ 細胞中で染色体異常を有意に誘発した。NIV、DON、T2、および 3-ADON の純粋毒素もまた、非常に低い濃度 (ng/ml 培地レベル) で V₇₉ 細胞中において染色体異常を誘発した。細胞毒性効果は、若干高い濃度で観察された。トリコテセンのレベルと種類は、食道癌発症と正の相関関係があった。このデータは、食物中のトリコテセンが Linxian における食道炎と食道癌と関連している可能性を示唆する。

プロイラー種ニワトリにおけるボミトキシン（デオキシニバレノール）の急性毒性

プロイラー種若鶏における急性ボミトキシン中毒は、死体の広範な斑状出血、広範な尿酸塩の沈積、神経系の攪乱、および上部胃腸管の炎症などの特徴を有した。ボミトキシンのおおよその経口 LD₅₀用量は 140 mg/kg で、アフラトキシンやオクラトキシンと比べて大幅な低毒性を示唆した。

飼料中のデオキシニバレノールのイヌ／ネコに対する顯性毒性徵候

イヌとネコの餌中のデオキシニバレノール (DON: ボミトキシン) が顯性毒性徵候（例：嘔吐や摂食減退）を起こす摂取量を決めるための研究を実施した。37 mg DON/kg で自然汚染された小麦を用いて、0、1、2、4、6、8、10 mg DON/kg を含むペット飼料を加工調製した。加工調製後のペット飼料中のデオキシニバレノール濃度は不变で、従来の押出成形中この毒素は安定であることを示した。以前に DON 汚染した餌を食べたイヌは、非汚染餌を優先選択することができた。以前に DON 汚染した餌に曝露されたことのないイヌは、汚染餌と非汚染餌を同量ずつ消費した。6 mg DON/kg はイヌの餌消化性に影響を及ぼさなかった。イヌの餌摂食は 4.5±1.7 mg/kg 以上の DON 濃度で有意に減少し、7.7±1.1 mg/kg 以上の DON 濃度はネコの餌摂食を減じた。イヌとネコによる嘔吐は 8 および 10 mg/kg の DON レベルで通常的に観察された。

マウスの栄養物腸内吸収に及ぼす低濃度飼料デオキシニバレノール(トリコテセン系マイコトキシンの一種)への亜慢性暴露の影響

6週間の飼料投与試験で、雄性マウスの飼料消費と体重増加に及ぼす低濃度飼料デオキシニバレノール(DON; 0, 0.1, 1, 10 ppm)の影響を調べた。4グループとも餌摂取量は類似した。体重増加は10 ppmのDONを与えたグループで有意に減少した($P<0.01$)。摂取期間終了後に試験動物を屠殺し、単離した灌流空腸セグメントにおける水、D-グルコース、L-ロイシン、L-トリプトファン、5-メチルテトラヒドロ葉酸、および鉄の吸収をin vitro測定した。水、ロイシン、トリプトファン、および鉄の吸収に影響は見られなかった。しかしながら、飼料中10 ppmのDON濃度で、僅かではあるが有意のグルコース輸送の減少が測定された($P<0.05$)。さらに、空腸セグメントで5-メチルテトラヒドロ葉酸の輸送と組織蓄積が両者とも有意に50%まで減少した。重金属と微量元素含量を肝臓、腎臓、および小腸内で決定した。飼料中10 ppmのDON濃度で、肝臓組織内でマンガンとモリブデン含量が減少した。これらの知見は、汚染された食物や飼料で生じる濃度におけるDONの亜慢性摂取が、グルコースと5-メチルテトラヒドロ葉酸のような栄養物の腸内輸送と摂取の障害を招くことを示した。

いくつかの天然存在物質：食品および構成物質、複素環芳香族アミンとマイコトキシン

要約なし

乳牛による飼料消費量に及ぼすデオキシニバレノールの影響

本研究の結果は、比較的高レベルの牛乳生産において、 14.6 mg kg^{-1} の DON 濃度の餌、または 100 kg 体重当たり 31 mg の DON を与えても、3 週間に亘る牛乳生産と飼料摂取の面で影響を与えないことを示唆した。DON 汚染された大麦は時として他のマイコトキシン類を含有する可能性への注意喚起を示唆した。

T2 トキシン誘発急性中毒後のマウスにおけるアポトーシス性細胞損傷

組織病理学的、電子顕微鏡的、および免疫化学的観察によって、トリコテセンマイコトキシンの一種である T2 トキシンの亜致死量を腹腔内投与したマウスの細胞死機構を、胸腺、脾臓、肝臓で調べた。T2 トキシン 5.0 mg/kg 体重を投与し 12 時間後に屠殺したマウスの胸腺と脾臓において、クロマチン凝縮を特徴とする多量の細胞破壊が顕著で、電子顕微鏡分析はアポトーシス小体の存在を明らかにした。T2 トキシン 2.5 mg/kg を投与し 2 時間後に屠殺したマウスの肝臓には、アポトーシス細胞病変の誘発が電子顕微鏡により観察され、Kupffer 細胞がアポトーシス小体を貪食していた。このような病変はトキシン投与 12 時間後に屠殺したマウスには観察されなかった。In situ ニックトランスレーション分析 (Tunel 法) は、T2 トキシン投与後直後の胸腺、脾臓、肝臓に起こる DNA 断片化を明らかにした。以前の *in vitro* 観察と同様に、これら知見は、T2 トキシンが胸腺、脾臓、肝臓のアポトーシス性細胞死の強力な *in vivo* 誘導要因となること；特に肝臓において、アポトーシスが他の観察組織と比較して急速に誘発され、Kupffer 細胞がアポトーシス除去に重要な役割を果たすことを示した。

核からアポートシス小体への超構造変化のプロセス

アポートシス小体の生成に関する多くの報告があるが、関連する細胞病理学プロセスと形態学的変化についてはほとんど知られていない。筆者らは、ニバレノール (NIV: フザリウム種) によって生成されるトリコテセン系マイコトキシン) 投与によるアポートシス細胞死に注目し、アポートシス小体生成の超構造プロセスを研究した。投与後 6、12、および 18 時間後に胸腺を電子顕微鏡によって検査した。NIV で処理したマウスの胸腺でアポートシス細胞死が誘発されていた。核は陥没し、摘み取られてフラグメントになり、三日月状空間 (CSS) がこれら細胞の核膜付近に早い段階から見られた。これら空間のある箇所に、ミエリンの形が観察された。筆者らは、この生成プロセスを 4 つのステージに分け、おののおのを特徴づけた。これらは、形態学的ステージに容易に確認され、またアポートシス機構を明らかにするために有用であった。

HUH-6KK 細胞の成長に対するいくつかの食品添加剤とマイコトキシンの影響

新規のヒト肝芽腫細胞株 (HuH-6KK) は、細胞外基質なしに血清フリーの培地で速い成長を示す。これらの特徴を利用して筆者らは、食品添加物とマイコトキシンの細胞レベルの毒物学研究にこの細胞株を適用した。HuH-6KK 細胞 (1×10^5 細胞/mL) を保存剤とマイコトキシンとともに培養した。各食品添加剤またはマイコトキシンを、インシュリン、トランスフェリン、エタノールアミン、および亜セレン酸塩を含む富栄養 RDF (eRDF-ITES) 培地、または 5% の FCS を追加した eRDF-ITES 培地に加えた。細胞の生存力と成長を検査するために、MTT (3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニル) アッセイを実施した。o-フェニルフェノールとチアベンダゾールは 5 mg/L の濃度で 6KK の成長を抑制した。その他の試験した保存剤は、20 mg/L のレベルで抑制効果を示さなかった。フザリウム・トキシン (デオキシニバレノール、フザレノン-X、およびニバレノール) は 0.15 mg/L で 6KK 細胞の成長を抑制したが、アフラトキシンは 5 mg/L の濃度でも抑制効果を示さなかった。

食品の安全評価のための細胞毒性検査

筆者らは、食品の品質に影響する要因について研究することに興味を持った。食品中の有毒物質を検出することと、食品経由の病原性微生物を制御することは重要である。筆者らは、食物の品質を評価するために、試験管内バイオアッセイを適用した。以下のアッセイ操作法を試みた：Alamar Blue 還元アッセイ、ラクトース・デヒドロゲナーゼ・アッセイ、ニュートラルレッド含有アッセイ、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウム・ブロミド(MTT) 還元アッセイ、WST-1 還元アッセイ、その他。筆者らは、化学発光細胞毒性アッセイを開発し、それを食品成分とトキシンに適用した。このアッセイは感度がよく、操作も速かつた。WST-1 還元アッセイは操作が簡単であった。

トリコテセンによるマウスの消化管障害の光顕的ならびに走査電顕による観察

トリコテセン類により誘発されたマウスの消化管の組織病理学的变化を光顕的ならびに走査電顕により観察した。ICR マウスを用いて、48hまでのマイコトキシン類に対する消化管の急性応答を調べた。4 適齢の雄性 ICR マウスに対して、T2 トキシン (T2)、フサレノン-X (FX)、ニバレノール (NIV)、およびデオキシニバレノール (DON) をそれぞれ用量 15.6、10.2、12.3 および 46 mg/kg 体重ずつ単回投与した。胃において、FX は 48 時間に内に際だった拡張を起こしたが、その他のマイコトキシン類は起こさなかった。組織学的には、T2 と FX で処理したマウスの腺胃で、上皮細胞の剥離と、組織損傷表面での細菌増殖が見られた。FX は試験したマイコトキシン類の中で最も重篤な腺細胞の壊死と縮小、粘膜下層での浸潤、および筋層の薄化を引き起こした。対照的に DON または NIV は、前胃で優先的に潰瘍と細胞浸潤を引き起こした。小腸では 4 過程が顕著だった。すなわち、1) 陰窓未熟細胞の壊死、2) 粘膜での細胞浸潤、3) 陰窓の囊胞性変化、および 4) 再生繊毛の異常配置である。過程 1) と 2) は FX、T2、または DON 処理で起こり、過程 3) と 4) は FX 処理でのみで顕著だった。

B6C3F1 の雌雄マウスにおけるデオキシニバレノールの慢性摂取に関する研究

B6C3F1 の雌雄のマウスへ 0、1、5、または 10 ppm のデオキシニバレノール (DON) を含む飼料を与える 2 年間の摂取研究を実施した。生存性は良好で、飼料中 DON レベルの増加に従い試験動物の体重増加量は減ったが、DON 消費と関連した一貫性のある毒性発現は見られなかった。雌で血清 IgA と IgG の増加の証拠が幾つか見られ、最終屠殺において臨床化学的および血液学的パラメータで孤発性変化が見られた。しかしながら、これらの変化は、生物学的に有意性はないと考えられた。病理学的結果は、DON レベル増加に伴い、肝臓の前腫瘍性および腫瘍性病変の減少に統計的に有意な用量依存性の証拠を示した。この反対の傾向は、おそらく、本系統のマウスにおいては体重と自発性肝臓腫瘍の出現の間の既知の正相関から生じると考えられる。

クローン性マクロファージモデルにおける一酸化窒素、過酸化水素、サイトカイン産生のトリコテセンボミトキシン(デオキシニバレノール)による変調

ボミトキシン(VT)とその他トリコテセン類が如何にマクロファージ調節および作用機能に影響を及ぼすかについての特性化は、これらマイコトキシン類が免疫系に影響する機構の理解向上に寄与するであろう。RAW 264.7 マウス細胞系をマクロファージモデルとして用い、一酸化窒素(NO)、過酸化酸素(H₂O₂)、およびサイトカインの産生と増殖に及ぼすVTの影響を評価した。MTT 切断定量を用いて、50 ng/ml 以上の濃度の VT は、リポ多糖(LPS) またはインターフェロン(IFN)- γ の刺激の有無にかかわらず、RAW 264.7 細胞の増殖と生存性を有意に低下させることができた。活性化剤がない場合、VT (25-250 ng/ml) は NO、H₂O₂、およびサイトカイン産生には無視できる影響しか持たなかった。10-100 ng/ml の LPS による活性化時に 25-100 ng/ml の VT は明らかに H₂O₂ 産生を増加したが、250 ng/ml では阻害した。VT による H₂O₂ 産生の増加は、LPS 刺激の 12 時間後に観察された。IFN- γ を刺激剤として使用した場合、VT (25-250 ng/ml) はピーク H₂O₂ 産生を遅らせた。また VT (25-250 ng/ml) は LPS または IFN- γ で活性化した細胞中の NO 産生も大きく減少させた。興味あることに、VT は LPS 刺激した細胞中で TNF- α と IL-6 の産生を超誘導し、また IFN- γ 刺激細胞中で TNF- α を上昇した。これらの結果は、VT は活性化マクロファージと関連する重要機能を選択的および同時的にアップレギュレートまたはダウンレギュレートできることを示唆する。

培養下における活性化マーカー発現とヒト・リンパ球の細胞増殖に対する 4 種類のトリコテセン系マイコトキシンの影響

4 種類のトリコテセン系マイコトキシン（A型トリコテセンの T2 トキシンとジアセトキシシルペノール、B 型トリコテセンのニバレノールとデオキシニバレノール）につき研究した。連続的に発現する活性化マーカーCD69、CD25、および CD71 の発現に対する、およびヒト・リンパ球の増殖に対するこれらマイコトキシンの影響を、72 時間にわたる培養によって研究した。

試験したすべてのトキシンは、活性化マーカーの発現に同様な方法で影響した。6 時間の後に CD69 の発現は、暴露した培養液中で対照と比較して弱くなった。24 時間と 48 時間の暴露の後に、暴露した培養液中の CD69 を発現する細胞の頻度が増加し、これは CD69 の発現の遅れを示した。CD25 発現の刺激が、IC₅₀ 値未満の投与で観察され、一方、これより多くの投与では抑制が観察された。このパターンは CD69 発現を検出したパターンとは異なり、トキシンの高濃度暴露の後では CD25 の発現増加は起らず、また 48 時間の暴露の後では刺激効果は起らず、これは応答が遅延したのではなく停止したことを示した。

トキシン暴露の CD71 発現への影響は、多くの点で CD25 発現への影響と類似した。

筆者らの結論は、本研究で試験したトリコテセン系マイコトキシンは、同様な方法で細胞サイクルを抑制し、CD25 発現前または同時という細胞サイクルの比較的初期に主な増殖抑制活性を示すものとした。

ウマに対するデオキシニバレノール（ボミトキシン）汚染オオムギ給餌の影響

要約なし

チャイニーズハムスターの V79 細胞におけるギャップ結合による細胞間伝達に対する生体毒素の影響

ギャップ結合による細胞間伝達の化学修飾がいくつかの毒物学評価項目に組み込まれたので、いくつかの生体毒素がこのプロセスを抑制する能力を調べるために研究を試みた。チャイニーズハムスターV79 細胞システムを用いて、8種類の生体毒素が代謝協力（ギャップ結合による細胞間伝達の手段）を抑制する能力を調べるために試験した。アブリシアトキシン、アンヒドロデブロモアブリシアトキシン、およびデブロモアブリシアトキシンは代謝協力を阻害する最も強い能力を示し、一方、T2 トキシンとボミトキシンは代謝協力を弱い程度で阻害した。アフラトキシン B₁、アフラトキシン B₂、およびパリトキシンは、チャイニーズ V79 システムでは不活性であった。細胞毒性の非常に強いパリトキシンは、生体内で代償性過形成を誘発する場合、発癌プロモーターとして作用するかも知れない。

ヒト大腸細胞系 Caco-2 と T84 の分化に及ぼすデオキシニバレノールの in vitro 効果

ヒト大腸腺癌細胞系 Caco-2 と T84 の構造および機能特性に対する低濃度デオキシニバレノール (DON) の影響を調べた。Caco-2 細胞の頂端面の走査電子顕微鏡 (SEM) 分析は、50、100、および 200 ng/ml の DON の存在下での刷子縁の減少または異常形成を明らかにした。Caco-2 と T84 細胞の単層完全性を、透過膜上で培養した細胞を使用して研究した。Caco-2 細胞の経上皮電気抵抗 (TEER) は 50、100、および 200 ng/ml の DON で有意に減少し、ルシファーイエロー (LY) 透過性の有意な増加も 100 ng/ml の DON における細胞で観察された。T84 細胞の TEER は、100 および 200 ng/ml の DON で有意に減少した。T84 細胞の LY 透過性は 200 ng/ml の DON で有意に増加した。Caco-2 における酵素活性も検査した。100 または 200 ng/ml の DON 存在下で培養 6-15 日目にアルカリ性フォスファターゼの活性が減少したが、一方 15 または 20 日間の 50 または 100 ng/ml の DON 添加によりスクラーゼ・イソマルターゼ活性が有意に減少した。蛋白質含量は実験期間を通して 200 ng/ml の DON 処理によってのみ減弱した。これら結果は、DON が低用量で腸細胞分化の構造的および機能的特性と干渉することを示している。

小麦上の *Fusarium culmorum* と *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* の生物制御剤としての *Erwinia herbicola*

抗生物質を産生する微生物（15の細菌と54の放線菌）をイネ科種の根圏と根面から単離した。それらの *Fusarium culmorum* に対する *in vitro* 活性を種子コーティング後の温室内コムギ苗上での土壤病原菌を抑制する能力と関連づけた。22%の菌株で少なくとも40%の病害は抑制された。最大活性菌株の一つである *Erwinia herbicola* B247による種子処理は、酵素連結免疫吸着定量で検出して、高濃度の病原菌土壤接種 (10^4 ~ 10^5 cfu/g) でも約90%の病害抑制をもたらした。個体密度は時間や種子からの距離とともに低減したが、拮抗因子は処理した種子から根と芽上に伝播した。*E. herbicola* の抗生素陰性の Tn5 変異体でも、*F. culmorum* に対してある程度 *in vivo* 抑制作作用を持ち、これは抗生素以外の機構が病害低減に関与することを示唆した。拮抗因子 *E. herbicola* B247 はまた、コムギ葉上の *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* に対しても抑制的だった。この場合は、抗生素が制御機構であった。なぜならば、Tn5 変異体は不活性で、野生種細菌からの培養濾過液の適用によって、ほぼ完全な防御が達成されたからである。

マウスにおける 4-デオキシニバレノール（ボミトキシン）の胎児毒性

カビの生えた穀物粒を消費したことにより被毒したいくつかの事例が 1891 年以降各国（特にソ連と日本で）で報告された。これらの勃発は、カビの生えた穀物を食した動物だけでなく、カビの繁殖した小麦やトウモロコシで作ったパンを食した人間にも影響を与えた。同様な勃発は 1963 年の米国でブタでも起こり、吐き気、嘔吐、腹痛、および下痢が際立った兆候として現れた (CURTIN & TUISTE 1966)。

続く 1972 年におけるブタでの被毒の勃発の際、VESONDER 等は (1973) Fusarium graminearum で汚染されたカビの生えたトウモロコシからマイコトキシンの一種を単離し、嘔吐が被毒の顕著な特徴であることに因みボミトキシンと名付けた。単離された毒素は摂取するとブタに類似兆候を示した (VESONDER et al. 1973)。しかしながら、ブタで嘔吐を引起こす本毒素が、ヒトの嘔吐の原因となるマイコトキシンと同一であるかどうかは確かでなかった。その後、ボミトキシン (4-デオキシニバレノール) で汚染された飼料はブタが拒絶したことが見出された (VESONDER et al. 1976)。

ボミトキシンの催奇形性能は現在未知であり、従って本研究は妊娠マウスにおけるボミトキシンの胎児毒性の評価を実施した。

ボミトキシン (4-デオキシニバレノール) : マウスとラットの生殖に及ぼす影響

離乳中の雌雄マウス (F_0) に対して、4-デオキシニバレノール (DON) の毎日摂取の最終濃度が 0 または 2.0 mg/kg 体重となる飼料投与 (実験 I)、および 0、0.375、0.75、または 1.5 mg/kg 体重となる飼料投与 (実験 II) を行った。試験飼料はデザインに従って、 F_0 両親とそれらの子孫に対して 2 つの実験全期間を通して継続的に与えた。30 日間の飼料摂取後に、マウスを実験グループ内で最高で (3 回 × 5 日間) の交尾機会を与えた。首尾よく交尾した雌は通常出産させた。対照グループと 1.5 mg DON/kg 体重グループの各々 10 四の母親からの F_{1a} 子孫は出産時から混合飼育し、一方、その他のグループは自然の母に育児させた。子孫たちは 21 日齢まで検査し廃棄した。 F_0 マウスは飼育を続けた。 F_{1b} の子を産むために飼育した雌は妊娠 19 日目で屠殺しそれらの胎児を、肉眼観察、内臓、骨格の奇形について検査した。以下の項目に減少が見られた： F_0 雌雄マウスについて飼料摂取、水摂取、体重； F_{1a} 子孫について生存子供数、生後生存数、生後体重； F_{1b} 胎児について生存胎児数、平均胎児重量。 F_0 雄雌マウスにおける妊娠率への悪影響、 F_{1b} 胎児における大きな奇形は見られなかった。対照グループの母親と 1.5 mg DON/kg 体重処理グループの母親間の混合飼育した子孫は、生後生存数と体重の両者につき出産前曝露、および出産前と出産後の複合曝露による悪影響を示した。

雌雄 Sprague-Dawley ラットに 0.25、0.5、1.0 mg/kg 体重となるように DON を含む飼料を毎日摂取させた。6 週間の飼育後にグループ内で繁殖させ、雄は廃棄した。交尾した雌は妊娠全期間中各々の飼料摂取を続け、妊娠最終日に屠殺して胎児の生前発生に及ぼす影響を調べた。有意性が判定できなかった腎孟と膀胱の肥大が起つたが、その他の悪影響は見られなかった。

ウサギにおけるボミトキシン（4-デオキシニバレノール）の催奇形性の研究

98%を超える純度の 4-デオキシニバレノール（ボミトキシン）を含む飼料を 0-30 日の妊娠期間中のウサギに与えた。4-デオキシニバレノールの飼料濃度は、0、0.00075、0.0015、0.003、0.006、0.012、0.024%で、毎日摂取量はそれぞれ 0、0.3、0.6、1.0、1.6、2.0、1.8 mg/kg 体重/日に相当した。ペア摂取グループには 1.6 mg/kg グループに相当する飼料を与えた。妊娠 30 日目で検査した胎児で、体重と飼料摂取の両方の減退が起こった濃度でのみ有意な影響が観察された。胎児への影響は、1.8 と 2.0 mg/kg グループでの再吸収で 100% 生じ、また 1.0 と 1.6 mg/kg グループとペア摂取グループでの平均胎児重量減から構成された。母性毒性が現れない用量（0.6 と 0.3 mg/kg）は期間終了時の胎児に悪影響を示さなかった。妊娠中に飼料として与えられたボミトキシンは、ウサギにおいて催奇形性能の証拠を示さなかった。

天然ルーメン液、ルーメン内原生動物、ルーメン内細菌によるアフラトキシン、オクラトキシン、ゼアラレノンおよび3種類のトリコテセンの代謝

家畜の健康リスクと考えられる6種類のマイコトキシン（アフラトキシンB₁、オクラトキシンA、ゼアラレノン、T₂トキシン、ジアセトキシシルペノール、およびデオキシニバレノール）に及ぼすルーメン微生物の影響を研究した。マイコトキシンをヒツジとウシから得た天然ルーメン液、またはルーメン内原生動物／細菌画分中で培養した（粉碎飼料の存在と非存在下）。ルーメン液はアフラトキシンB₁とデオキシニバレノールに対しては影響を示さなかった。残る4種類のマイコトキシンはすべて代謝され、原生動物は細菌よりも活性が強かった。オクラトキシンA、ゼアラレノン、およびジアセトキシシルペノールの代謝は、粉碎飼料を *in vitro* 添加することで中程度または小程度抑えられた。ルーメン液のオクラトキシンA分解能は、摂取後に減退したが、次の摂取時までに徐々に回復した。オクラトキシンAはオクラトキシン α とフェニルアラニンに開裂され；ゼアラレノンは α -ゼアラレノールと低度の β -ゼラレノールに還元され；ジアセトキシシルペノールとT₂トキシンはそれぞれモノアセトキシシルペノールとHT₂トキシンへと脱アセチル化された。5 ppm (5 mg/kg) のオクラトキシンAのヒツジ摂取は、1h後にルーメン液中に14 ppb (14 ng/ml) のオクラトキシンAとオクラトキシン α を出現したが、血液中ではどちらも検出されなかった。ルーメン液中のこのような変換が、飼料中に存在する毒性物質に対して第一線の防御となるかどうかについて簡単に考察する。

ルーメン微生物によるデオキシニバレノール（ボミトキシン）の変換

マイコトキシンのデオキシニバレノール（ボミトキシン）をルーメン液で *in vitro* 培養し、一定間隔に試料採取した。10 ppmまでの飼料汚染濃度レベルで、実質的にデオキシニバレノールは24時間内に全て変換された。唯一の変換生成物はIR、UV、MS、およびNMRにより、 $3\alpha,7\alpha,15\beta$ -トリヒドロキシ-トリコテカ-9,12-ジエン-8-オンであることが同定された。3-アセトキシデオキシニバレノールを同様に処理すると変換前に脱アセチル化を生じた。

細菌とラット初代培養肝細胞における3種類のFusariumマイコトキシン類(フモニシンB₁、モニリホルミン、ボミトキシン)の遺伝毒性効果

3種類の広く行き渡ったFusarium毒素、すなわちボミトキシン(VOM)、モニリホルミン(MON)、フモニシンB₁(FB₁)の遺伝毒性効果を、細菌試験およびラット初代培養肝細胞を用いた小核(MN)試験、および染色体異常(CA)試験により研究した。これら3種類の毒素はすべて、*Salmonella typhimurium* 菌株 TA98/TA100での遺伝子突然変異試験、および*E. coli* 菌株 PQ37でのSOS染色体試験で、代謝活性化の有無にかかわらず活性がなかった。FB₁とVOMは、*E. coli*のK-12菌株(343/753、uvrB/recA、および343/765、uvr⁺/rec⁺)での差異的DNA修復試験で負の結果を出した。MONにおいては、比較的高濃度($\geq 55 \mu\text{g/ml}$)で代謝活性化混合物の不在下で僅かな効果が見られた。EGFと亜生理学的Ca²⁺濃度で増殖刺激した代謝的に活発なラット肝細胞で、3種類の毒素はすべて $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ の濃度で細胞分裂の減少が観察され、VOMは100 $\mu\text{g/ml}$ で強い細胞毒性を示した。3種類のマイコトキシンはすべて低濃度($\leq 1 \mu\text{g/ml}$)でMN頻度の若干の増加を起こしたが、明白な用量応答効果は見られず、高い曝露レベルでMN頻度は減少した。肝細胞によるCA実験で、3種類の毒素すべてで、顕著な用量応答効果が観察された。MONは1 $\mu\text{g/ml}$ で3h細胞に曝露すると、自発バックグラウンドレベルの9倍の増加を起こし、同一実験条件下で、FB₁とVOMは、6-7倍増加した。これは哺乳類細胞におけるVOMとFB₁の染色体異常誘発効果に関する最初の報告であり。MONについてはV-79細胞におけるCA誘発が以前に報告されている。3種類のマイコトキシンすべてが、in vitro肝細胞において低濃度レベルでCAを起こしているので、Fusarium感染穀物消費時にヒトや哺乳動物でこのような効果が生じる可能性がある。

ブタの通常の腸内微生物叢による Fusarium マイコトキシン類(デオキシニバレノールとゼアラレノン) の in vitro 変換

Fusarium マイコトキシンであるデオキシニバレノールとゼアラレノンのブタの通常の腸内細菌叢による生物変換を、本 in vitro 研究で調べた。この目的のために、ブタ由来の腸内容物（十二指腸、空腸、盲腸、結腸、直腸）懸濁物をデオキシニバレノール (DON) またはゼアラレノン (ZEA) と嫌気的に培養した。DON と ZEA は腸の末端部（盲腸、結腸、直腸）の叢、特に結腸内容物で分解されたが、腸の頭部（十二指腸、空腸）微生物は変換活性を示さなかった。DON は脱エポキシ化されることが示され、ZEA は α -ゼアラレノールと未知代謝産物に加水分解された。DON の変換は細胞毒性の減少と相関があり、ブタ腎臓細胞を標的細胞として使用する MTT (3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド) 細胞培養試験で証明することができた。

本研究で提示した研究結果は、in vivo 研究データと対応した。これら所見を基にして、この in vitro 手法は腸内微生物叢によるマイコトキシンの変換研究によく適していると考えられるという結論が得られた。In vitro 研究は飼育試験よりも低コストで実施でき、当該研究で得られるマイコトキシン代謝に関する予備的情報は飼育試験計画をより明確化する上で助けになる。簡単で速い操作に加えて、再現性と研究動物の保護は、この in vitro 研究の更に有利な点である。MTT 細胞培養試験と組合せることで、細菌変換産物の細胞毒性の可能性に関する追加情報が得られる。

プロイラー種若鶏におけるデオキシニバレノールと T2 トキシンの単独および複合毒性

デオキシニバレノール(DON)混入小麦(16 mg DON/kg)と精製T2 トキシン(4 mg/kg)を単独および組合せで含む飼料の給餌の影響を生後 1 日齢～3 週齢の雄性プロイラー種若鶏で評価した。全体重増加と最終体重はDON/T2 トキシンの組合せで有意に減少したが、これら トキシン単独では有意には影響されなかった。飼料摂取効率は、DON 混入小麦を含むどの飼料を与えた若鶏でも減少した。T2 トキシンにより誘発される口内病変の発生と重篤度はDON/T2 トキシンの組合せで増加した。DON と T2 トキシン単独では変化のないいくつかのパラメータはこれら組合せで有意に影響され、これは組合せがいずれか単独のマイコトキシンよりも養鶏業で大きな問題が起こす可能性を示す。

ブロイラー種若鶏における *Fusarium moniliforme* 培養物質中のフモニシン B₁、並びに T2 トキシン、またはデオキシニバレノールの単独および複合影響

飼料 1 kg 当りフモニシン B₁ (FB₁) 300 mg、並びに T2 トキシン (T2) 5 mg、または天然汚染小麦からのデオキシニバレノール (DON、ボミトキシン) 15 mg/kg を含む飼料の単独および複合の影響を、孵化後 19 日と 21 日 (それぞれ実験 1 と 2) のブロイラー種若鶏を使う 2 つの実験で評価した。対照と比較して体重増加は、FB₁投与で 18-20%、T2 投与で 18%、DON 投与で 2%、FB₁/T2 複合投与で 32%、および FB₁/DON 複合投与で 19% の減少が見られた。飼料摂取効率は、T2 や DON の有無にかかわらず FB₁ で悪影響を受けた。死亡率は対照の 0% から FB₁/T2 複合投与の 15% の範囲内だった。肝臓と腎臓の相対重量は T2 や DON の有無にかかわらず FB₁ で有意に増加した。コレステロールの血清濃度は T2 や DON の有無にかかわらず FB₁ 摂取の若鶏で増加した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸デヒドログナーゼ、およびガンマグルタミルトランスフェラーゼ活性は、300 mg/kg の FB₁ 単独または T2/DON との複合で増加し、組織破壊と血液中への酵素漏出の可能性を示した。結果は、若鶏に飼料 1 kg 当たり FB₁ 300 mg、T2 トキシン 5 mg を投与すると加算的影響を示し、若鶏に飼料 1 kg 当たり FB₁ 300 mg、DON 15 mg を投与すると加算以下の影響を示した。養鶏業にとって重要なことは、これらトキシンの組合せで毒性相乗作用が見られないことと、当該濃度の FB₁ に最終飼料で遭遇する可能性が少ないとある。しかしながら、その他のストレス要因の加わる現場状況のもとでは、これらマイコトキシンの毒性が変化してニワトリの健康と能力に悪影響を与えることがあり得る。

Salmonella typhimurium および *Saccharomyces cerevisiae* を用いるマイコトキシンの変異原性潜在能の評価

Salmonella typhimurium 株の TA1535、TA1537、TA1538、および *Saccharomyces cerevisiae* 株の D-3 に及ぼす 15 種類のマイコトキシン類の変異原性効果を試験した。アフラトキシン B₁ とステリグマトシスチンのみが変異原性を示した。この両者とも S. typhimurium 株の TA1538、および *S. cerevisiae* 株の D-3 に対して活性を示した；しかしながら、両者とも肝臓の S-9 酵素調製物による活性化を必要とした。発癌性と報告されているその他のマイコトキシン類と採用した 2 つの *in vitro* 試験系との間の正相関は、著者等の研究では示せなかった。

潜在的ヒト健康ハザードと規制面

要約なし

リスクアセスメントとリスクマネジメントによるヒト・マイコトキシン症の 予防

要約なし

ラットにおけるデオキシニバレノールの代謝に関する研究

雄性 PVG ラットにおける [¹⁴C] デオキシニバレノールの代謝と組織分布について研究した。10 mg/kg の単回経口投与後に、尿と便に排出された放射能は 96 時間以内にそれぞれ投与量の 25% と 64% であった。投与量の 0.15% 未満が呼吸排気に検出された。96 時間後に検査した組織中に残っている放射能はほんの僅かと思われた。いくつかの尿と便からの代謝物の HPLC 分離を逆相カラムにより、2 つの溶出系、すなわち 1 つは中性 pH でもう 1 つは酸性 pH で達成した。2 つの主要な無極性 HPLC ピークはガスクロマトグラフィー・質量分析法で、未変化デオキシニバレノールと $3\alpha,7\alpha,15\text{-トリヒドロキシトリコテカ-9,12\text{-ジエン-8\text{-オン}}}$ であると同定された。

Sencar マウスにおける皮膚腫瘍形成に対するデオキシニバレノールの開始および促進潜在能の欠如

マイコトキシンであるデオキシニバレノール (DON ; ボミトキシン) につき、皮膚腫瘍を開始または促進する潜在能について、Sencar 雌性マウスを用いて 2 段階処理の投与計画で試験した。DON の開始能力を単回局所適用 (200 μg) と続く促進剤ホルボール 12-ミリスタート・13-アセタート (PMA) による複数回処理によって試験した。促進作用の試験は、発癌剤 7,12-ジメチルベンゾ[a]アントラセン (DMBA) による開始と続く DON (50 μg) による複数回処理で実施した。適当な対照群を実験計画に含めた。マウスは 26 週にわたって観察し、皮膚腫瘍を計数した。この研究の結果では、DON が開始剤でも促進剤でもないことを示した。DON を開始剤として試験した際に、腫瘍蓄積数と腫瘍発生したマウスの数で、DON 開始/PMA 促進群とその対照である賦形剤開始/PMA 促進群との間で統計的に有意差はなかった。DON を促進剤として試験した際に、腫瘍は観察されなかった。皮膚の組織病理学は、DON が弱い分散した扁平上皮過形成を示したが、新生組織形成にいたる病変進行はなかった。

ヒトとラットの顆粒単球始原細胞に及ぼすデオキシニバレノール (DON) 誘発 *in vitro* 毒性

デオキシニバレノール (DON) は各種真菌類によって產生されるトリコテセン系マイコトキシンである。トリコテセンは穀物と穀物を含む食物の主な汚染物質として知られる。DON は世界中の農産物に検出され、加工後の生産物に残存する。ヒトでも動物においても、DON は消化的および血液学的毒性を誘発することがわかっている。ヒト臍帯血とラット骨髄由来の顆粒単球始原細胞 (CFU-GM) を DON (10^{-6} ~ 10^{-8} mol/L) の存在下で 14 日間培養した。DON はヒトとラットの CFU-GM を 10^{-6} ~ 2.5×10^{-7} mol/L の濃度範囲で、濃度依存様式で迅速に阻害した。7 日、10 日、14 日目の IC₅₀ 値は、それぞれヒト CFU-GM に対しては 3×10^{-8} 、 2.9×10^{-8} 、 3.9×10^{-8} mol/L で、ラット CFU-GM に対しては 2.6×10^{-7} 、 1.5×10^{-7} 、 1.6×10^{-7} mol/L であった。本研究はラットとヒトの CFU-GM に対する細胞毒性と阻害 DON 濃度を確定し、細胞の DON 標的とトリコテセン血液毒性機構の解明の更なる研究に対する系を提供する。その上著者等は、著者等の研究で試験したトリコテセンの 1 つを *in vitro* 研究での参照分子とすることを提案する。何故ならば、このマイコトキシンは、現在までに検出された CFU-GM の最も強力な骨髄毒性阻害剤と思われるからである。

プロイラー種の生育特性と解体特性に対するフサリオトキシンの影響

180 匹のプロイラー種の給餌試験において、生育特性／解体特性および生理学的パラメータに対するマイコトキシン汚染トウモロコシの影響を研究した。実験には汚染レベルの異なる 4 つの給餌グループを用いた。給餌グループ No. 1、2、3、4 にはそれぞれ、非汚染トウモロコシ混合率 54.6、36.4、18.2、0%、すなわち高度汚染トウモロコシ混合率 0、18.2、36.4、54.6% の飼料を給餌した。高汚染のトウモロコシは、1 kg 当りデオキシニバレノール 9.8 mg、モニリホルミン 1.04 mg、ビューベリシン 1.43 mg、およびフモニシン B1 を 0.105 mg 含んでいた。飼料の他の成分は以下の通り：大豆飼料 31.4%、オイル 4.4%、トウモロコシグルテン飼料 3%、牧草食 3%、L-リジン-HCl 0.051%、DL メチオニン 0.141%、石灰石 1.22%、第二リン酸カルシウム 1.63%、食塩 0.15%、NaHCO₃ 0.16%、ビタミンプレミックス 0.015%、微量元素プレミックス 0.040%、コリン-Cl 0.080%、およびモネンシン-Na 0.050%。生育期間（37 日）の終りに給餌グループ No. 1、2、3、4 のニワトリは、それぞれ生体重が 1896、1942、1904、1943 g で、飼料効率は 1.81、1.77、1.83、1.82 kg/kg・生体重増加量であった。汚染された飼料は、生体重増加、飼料効率、および肝臓重量に負の影響を持たなかつたが、心臓重量を有意に ($P < 0.01$) 増加させた。死体の化学成分および血液の生理的パラメータ (AST、LDH、トリグリセリド、およびコレステリン) は影響されていなかつた。本実験は、フザリウム・トキシンで汚染されたトウモロコシが、生育特性と解体特性、肉品質（柔らかさ、みずみずしさ、および味格）、および血液パラメータに対して負の影響を持たないことを示した。本研究が示すように、フザリウム・トキシンの負の影響は実際面で過大評価されてきており、フザリウム・トキシンはプロイラー生産における多くの問題に関する不公平に非難されていたと思われる。

ボミトキシン（デオキシニバレノール）による IL-2 遺伝子発現の超誘導には mRNA 安定性増加が関与する

トリコテセン系のボミトキシン (VT) がサイトカイン遺伝子発現を超誘導する分子機構をよく理解するために、著者等は、ホルボール 12・ミリスタート・13・アセタートとイオノマイシン (PMA+ION) 刺激したマウス EL-4 胸腺腫細胞におけるインターロイキン-2 (IL-2) 遺伝子発現に及ぼす本マイコトキシンの転写後効果を研究した。ノザン解析は、50-500 ng/ml 用量の VT が IL-2 mRNA 発現を、VT を PMA+ION 刺激開始時に添加する同期モデルにおいて、用量および時間依存様式で超誘導することを明らかにした。mRNA レベルに応じて、50-250 ng/ml の VT 存在下で IL-2 産生が有意に上昇した。IL-2 mRNA の超誘導はまた、遅延同期モデル (VT を PMA+ION 刺激の 20 時間後に添加する) と非同期モデル (VT を PMA+ION 刺激・除去の 20 時間後に添加する) で観察された。IL-2 mRNA 半減期に及ぼす VT (500 ng/ml) の影響を評価するために、遅延同期モデルで 3 種類の転写阻害剤を使用した。アクチノマイシン D (ActD) は、IL-2 mRNA に対して顕著な安定化効果を示したが、ハウスキーピング遺伝子 (GAPDH) の mRNA に対しては示さなかった。VT は ActD 処理細胞内の IL-2 mRNA レベルに影響を与えたかった。5,6-ジクロロ- β -D-リボフラノシル-ベンズイミダゾール (DRB) もまた、IL-2 mRNA に対して安定化効果を有したが、VT 处理細胞内の IL-2 mRNA 半減期 $t_{1/2}$ は対照の 3 倍だった。対照的に、シクロポリン-A (CsA) の培養物への添加は、いかなる安定化効果なしに EL-4 細胞中の IL-2 転写を特異的に停止させた。CsA 存在下での VT 曝露は IL-2 mRNA 半減期を用量依存様式で顕著に延長した。対照培養物の IL-2 mRNA 半減期 $t_{1/2}$ は 2.1 時間であるのに対して、50、100、250、500 ng/ml の VT を含む場合には $t_{1/2}$ はそれぞれ 3.1、3.4、4.2、10.5 時間となった。これらの結果は、VT が mRNA レベルと蛋白質レベルで IL-2 を超誘導し、この超誘導は部分的に mRNA 安定性増加などの転写後機構によることを示唆している。

ボミトキシン（デオキシニバレノール）によるマウス EL-4 胸腺腫細胞における転写因子 AP-1 活性の変調

トリコテセン系マイコトキシンは *in vitro* と *in vivo* の双方で、白血球によるサイトカインの mRNA 発現を抑制または超誘導することが報告されてきた。転写因子活性の変調がこれら観察で非常に重要であろう。本報告で、マウス EL-4 胸腺腫中での活性化蛋白質-1 (AP-1) 活性に及ぼすトリコテセン系ボミトキシン (VT; デオキシニバレノール) の影響を決定した。電気泳動移動度シフトアッセイ (EMSA) は、VT を EL-4 細胞へホルボール 12・ミリスタート・13・アセタート (PMA) とイオノマイシン (ION) と同時添加する同期モデルを用いた時、VT が AP-1 結合活性を濃度依存的および時間依存的に変調することを明らかにした。PMA/ION による AP-1 結合活性誘導は短時間 (1~12 時間) の VT 存在下では抑制されたが、VT 曝露が長くなる (48~72 時間) につれて上昇した。VT はまた、PMA/ION 活性化後 12 時間で細胞培養物に加えるとき (遅延同期モデル)、AP-1 結合活性を増加させた。AP-1 複合体蛋白質に対する特異抗体を用いたゲルスーパーシフトアッセイは、VT はリン酸化 c-Jun、Jun B、c-Fos、および Fra-2 の結合活性に優先的に影響するが、一方、Jun D と Fra-1 結合を変化させないことを示した。一過性トランスフェクション試験は、これらの結合活性増加は、AP-1 の転写促進能力亢進と関連することを示した。AP-1 活性の増加は、VT のようなトリコテセン系マイコトキシンへの曝露に関連するサイトカイン異常調節と免疫毒性効果に寄与すると考えられる。

中国におけるヒト食道癌の高リスク地域と低リスク地域からのトウモロコシ／小麦内の *Fusarium* マイコトキシン（トリコテセンとゼアラレノン）の自然発生に関する比較研究

Fusarium トキシンの自然発生に関する比較研究を、それぞれ食道癌高リスク地域と低リスク地域である中華人民共和国河南省の Linxian と Shangqiu で 1989 年に採取した 47 のトウモロコシと 30 の小麦試料について実施した。3 種類のトリコテセン（デオキシニバレノール[DON]、15-アセチルデオキシニバレノール[15-ADON]、およびニバレノール[NIV]）とゼアラレノン（ZEA）がトウモロコシ試料に検出され、DON、NIV、および ZEA が小麦試料に検出された。Shangqiu のトウモロコシと比べて Linxian の DON の出現頻度と平均レベルはそれぞれ 2.4 倍と 5.8 倍高く、15-ADON の数値はそれぞれ 16.3 倍と 2.6 倍高かった。小麦試料中のトリコテセンの出現頻度とレベルはトウモロコシより有意に低かった。しかしながら、Linxian 小麦の DON レベルは Shangqiu 小麦よりも 3.3 倍高かった。これは中華人民共和国における食道癌の高リスク地域と低リスク地域間で主食中の *Fusarium* トキシンの自然発生に有意差があることを示す最初の報告である。

中国陝西省と山西省からのトウモロコシと小麦試料におけるフザリウム・マイコトキシン（トリコテセン、ゼラレノン、およびフサロクロマノン）の存在の調査

要約なし

ブタの健康に対するオクラトキシン A とデオキシニバレノールの毒性の影響と組織残留濃度に関する研究

本研究の目的は、ブタの健康に対する飼料中のマイコトキシン類、すなわちオクラトキシン A (OTA) およびデオキシニバレノール (DON) の同時存在の影響と、90 日間暴露後の残留量の存在を調べることであった。研究には 4 グループを用いた：グループ 1; OTA 0.1 ppm と DON 1.0 ppm を同時給餌、グループ 2 ; OTA 0.1 ppm を給餌、グループ 3 ; DON 1.0 ppm を給餌、グループ 4 ; OTA と DON ともに含まずに給餌。汚染マイコトキシンを含む飼料を摂取したブタは、不都合な臨床病理学的変化または血液学的変化を何も示さなかった。両方のマイコトキシンを含む飼料を摂取したグループ 1 のブタは、胃粘膜にはつきりした充血を示した。マイコトキシン飼料を摂取したグループの各 1 匹に、尿細管上皮の変化が観察された。病理学的結果は、0.1 ppm の OTA および 1.00 ppm の DON 単独、または両方の組み合わせは、毒性を持つ濃度であることを示した。免疫システムに対する影響の測定値である AK 滴定値の測定は、特別の防御機構が影響されていないことを示した。臓器内の OTA 濃度はグループ 1 の動物の腎臓内でのみ上昇しており、OTA のみを含む飼料を摂取したグループ 2 の動物の腎臓では上昇していなかった。グループ 1 の動物での平均濃度は、グループ 2 のそれをおよそ 50% 上回った。筋肉に関しては、両マイコトキシンを含む飼料を摂取した動物で OTA 濃度が若干上昇した証拠があった。

Pythium および Fusarium 種により起こるトウモロコシの立枯れ病 を低減するため前溶浸および生物制御剤を用いる種子処理

Pythium および Fusarium 種が原因の立枯れ病低減のために、生物制御剤と併用した種子処理の有効性を決定するためのバイオアッセイを 18°C の温室にて実施した。トウモロコシ種子は水道水に溶浸し、水気を切り、風乾し、次いで拮抗性真菌 *Gliocladium virens* 分離株 G1·3 または拮抗性細菌 *Burkholderia cepacia* 分離株 Bc·B または Bc·1、若しくは G1·3 と各細菌分離株とを組み合わせたバイオマスにより塗布した。非殺菌畑土を、病原菌: *Pythium ultimum*、*P. arrhenomanes* および *Fusarium graminearum* の、2 つの接種比率(1×および 4×)での組合せにより感染させた。前溶浸は両接種比率におけるほとんどの処理で病害抑制を増強した($P \leq 0.05$)。生物制御剤単独または併用、及び抗真菌剤カプタンによる処理は、感染土壤における未処理種子と比較して、1×の病原菌接種比率において病害を効果的に低減させ、より大きい($P \leq 0.05$)苗立ち、草丈および生体重、並びにより低い($P \leq 0.05$)根腐重篤度の結果が得られた。全処理について 1×病原菌接種比率と比較して 4×において、苗立ちはより低く($P \leq 0.01$)、根腐重篤度はより高かった($P \leq 0.01$)。それにもかかわらず、Bc·1 単独による場合を除き、生物制御剤(単独または併用)を塗布した種子は、未処理種子と比較して感染土壤における病害を低減した($P \leq 0.05$)。1×および 4×の両接種比率にて、G1·3 + Bc·B を塗布した種子は他のどのような処理よりも病害制御に有効であり($P \leq 0.05$)、非感染土壤における非処理種子からの植物に類似した苗立ち、成長速度(草丈および生体重) および根腐重篤度の結果が得られた。さらにトウモロコシ種子の 2 時間溶浸からの浸出液を種子塗布中の種子に添加したとき、溶浸種子からのものよりも苗立ちはしばしばより低くなり根腐病重症度は高くなった($P \leq 0.05$)。これらの結果は、溶浸過程は病原菌が種子感染を開始するのに用いられる栄養因子および/または刺激因子(本研究では検出されなかった)を含むある種の浸出物を除去することを示した。浸出液の薄層クロマトグラフィー(TLC)プロファイルは 8 種のアミノ酸および 3 種の主要炭水化物の存在を示した。