

フモニシン B1、B2 及び B3 に関する文献等の収集、翻訳、分析、整理

目次

I. 背景	1
1. 経緯	1
2. 現行規制等	1
(1) 国内規制等	1
(2) 諸外国等の規制又はガイドライン値	1
II. 評価対象物質の概要	3
1. 名称、分子式、分子量、構造式	3
(1) フモニシン B1(FB1)	3
(2) フモニシン B2(FB2)	4
(3) フモニシン B3(FB3)	5
2. 物理化学的特性	5
3. 産生生物	6
III. 安全性に係る知見の概要	7
1. 実験動物等における体内動態	7
(1) 吸収、分布、代謝、排泄	7
(2) フモニシンの生化学的パラメータへの影響	9
2. 実験動物等における毒性	11
(1) 急性毒性	11
(2) 亜急性毒性	14
<精製フモニシン B1 (FB1)を用いた知見>	14
<培養物等を用いた知見>	18
(3) 慢性毒性・発がん性	25
(4) 生殖発生毒性	26
(5) 遺伝毒性	41
①復帰突然変異試験	41
②染色体異常試験及び小核試験	41
③インディケーター試験 (DNA 損傷及び修復)	41
④遺伝毒性の機序	42
(6) 神経毒性	48
①マウス	48
②ウサギ	49
③ブタ	50
④ウマ	50
⑤ <i>in vitro</i> 試験	51

(7) その他（免疫毒性等）	52
①マウス	52
②ラット	52
③ブタ	53
④ウズラ	56
⑤ <i>in vitro</i> 試験	56
(8) 毒性発現の機序	57
①細胞内への取り込み	58
②細胞内の毒性発現	58
③血液脳関門の通過	58
④血液胎盤関門の通過	59
⑤発がんの機序	59
⑥エピジェネティクスへの関与	62
(9) 毒性試験のまとめ	63
3. ヒトにおける知見	64
(1) 各国におけるばく露評価	64
①中国	64
②EU 諸国	65
③フランス	65
④イタリア	65
⑤オランダ	66
⑥ノルウェー	66
⑦スペイン	66
⑧タンザニア	66
⑨南アフリカ共和国	66
⑩グアテマラ	67
⑪ブラジル	67
⑫アメリカ合衆国	67
(2) 疫学研究	67
①成長遅延	67
②神経管閉鎖不全(NTD)	68
③食道がん	68
(3) ヒトにおける知見のまとめ	69
4. 国際機関における評価	70
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)	70
(2) 国際がん研究機関 (IARC)	70

(3) 欧州食品安全機関 (EFSA)	71
5. ばく露評価	71
(1) 日本における汚染実態	71
(2) 日本におけるばく露量の推定	78
(3) 加工・調理による影響	80
<付記> マスクドフモニシン又はモディファイドフモニシンについて	81
<略称>	89
<参考文献>	92

フモニシン

I. 背景

1. 経緯

食品安全委員会は、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」案件については、国民の健康への影響の程度に照らして、食品健康影響評価の実施の優先度が高いと考えられる案件候補を企画等専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集等を行った上で、食品安全委員会が決定している。

2015年3月に食品安全委員会では、「フモニシン」を自ら食品健康影響評価を行う案件として決定し、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。

2. 現行規制等

(1) 国内規制等

国内では基準値等は設定されていない。

(2) 諸外国等の規制又はガイドライン値

コーデックス委員会では、食品用のトウモロコシ及びその加工品中の FB1 及び FB2 の総量として表 1 に示した基準値が設定されている(参照 1)。

表 1 コーデックス委員会によるフモニシンの基準値

農産物	FB1 及び FB2 の総量(μg/kg)
未加工のトウモロコシ粒	4000
トウモロコシ粉（コーンフラワー）、ひき割り粉（コーンミール）	2000

EU では食品用のトウモロコシ及びその加工品中の FB1 及び FB2 の総量として表 2 に示した基準値が設定されている(参照 2、参照 3)。

表 2 EU におけるフモニシンの基準値

農産物	FB1 及び FB2 の総量(μg/kg)
未加工トウモロコシ	4000
直接消費用トウモロコシ及び加工品(トウモロコシが主原料の朝食用シリアル・スナック、加工食品及び乳幼児用トウモロコシ加工食品を除く)	1000
トウモロコシが主原料の朝食用シリアル・スナック	800
トウモロコシが主原料の加工食品・乳幼児用トウモロコシ加工食品	200
直接消費用以外の 500 μm より大きい製粉画分	1400
直接消費用以外の 500 μm 以下の製粉画分	2000

米国では、食品用のトウモロコシ及びその加工品中の FB1、FB2 及び FB3 の総量として表 3 に示した基準値が設定されている(参照 4)。

表 3 米国 FDA ガイダンスによるトウモロコシ及びその加工品中のフモニシンの基準値

製品	FB1、FB2 及び FB3 の総量 (ppm)
胚芽を除去した乾式製粉のトウモロコシ製品	2
ポップコーン用の精選トウモロコシ	3
完全又は部分的に胚芽を除去した乾式製粉のトウモロコシ製品	4
乾式製粉のコーンブラン	4
マサ(トルティーヤなどの生地)用精選トウモロコシ	4

II. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式

フモニシンは、現在までに少なくとも 28 種報告されており、A 群、B 群、C 群及び P 群の 4 種に分類される。この他、少数の代謝物も同定されている。

B 群の FB1、FB2、FB3 及び FB4 のうち、FB2、FB3 及び FB4 は、FB1 と比較して水酸基の数が少ない点で FB1 と異なる。A 群の FA1、FA2 及び FA3 はそれぞれ FB1、FB2 及び FB3 と類似しているが、N-アセチル化体である。同じく A 群の FAK1 は FA1 と類似しているが、15-ケト修飾体である。C 群である FC1、FC2、FC3、FC4 は FB1、FB2、FB3 及び FB4B と似ているが、アミノ基に隣接するメチル基がない。P 群の FP1、FP2 及び FP3 は B 群のアミノ基の代わりに 3-ヒドロキシピリジニウム基を有している(参照 5)。

フモニシン B 群の FB1、FB2 及び FB3 は世界中のトウモロコシから高頻度に検出され、そのうち FB1 は、検出率や汚染濃度が最も高い(参照 6)。

(1) フモニシン B1 (FB1)

①化学名

CAS (No. 116355-83-0)

和名: (2*R*,2'*R*)-2,2'-[[(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,11*R*,16*R*,18*S*,19*S*)-19-アミノ-11,16,18-トリヒドロキシ-5,9-ジメチルイコサン-6,7-ジイル]ビス(オキシ)}ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル)]ジコハク酸

英名: (2*R*,2'*R*)-2,2'-[[(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,11*R*,16*R*,18*S*,19*S*)-19-amino-11,16,18-trihydroxy-5,9-dimethylicosane-6,7-diyl]bis(oxy)}bis(2-oxoethane-2,1-diyl)]disuccinic acid

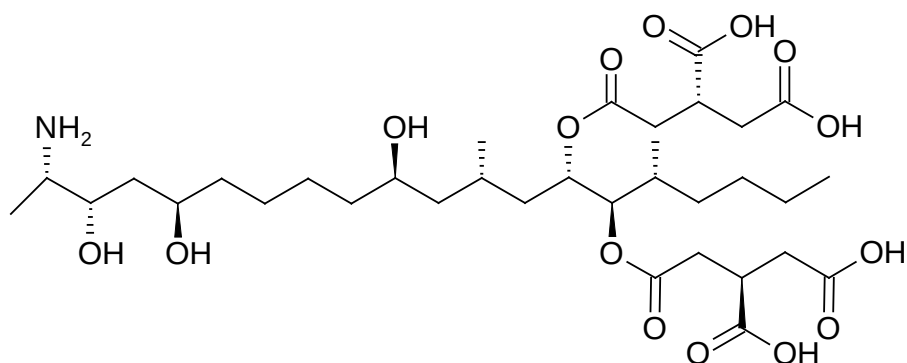
②分子式

C₃₄H₅₉NO₁₅

③分子量

721.83

④構造式



(2) フモニシン B2 (FB2)

①化学名

CAS (No. 116355-84-1)

和名: (2*R*,2'*R*)-2,2'-[[(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,16*R*,18*S*,19*S*)-19-アミノ-16,18-ジヒドロキシ-5,9-ジメチルイコサン-6,7-ジイル]ビス(オキシ)}ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル)]ジコハク酸

英名: (2*R*,2'*R*)-2,2'-[[(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,16*R*,18*S*,19*S*)-19-amino-16,18-dihydroxy-5,9-dimethylcosane-6,7-diyl]bis(oxy)}bis(2-oxoethane-2,1-diyl)]disuccinic acid

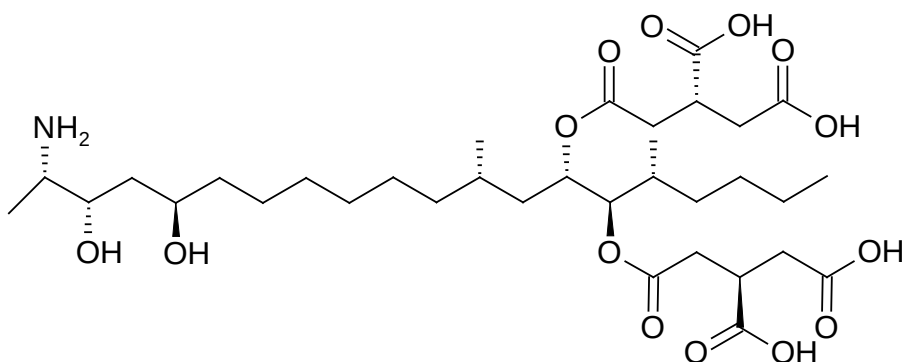
②分子式

C₃₄H₅₉NO₁₄

③分子量

705.83

④構造式



(3) フモニシン B3 (FB3)

①化学名

CAS (No. 136379-59-4)

和名: (2*R*,2'*R*)-2,2'-[[(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,11*R*,18*S*,19*S*)-19-アミノ-11,18-ジヒドロキシ-5,9-ジメチルイコサン-6,7-ジイル]ビス(オキシ)}ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル)]ジコハク酸

英名: (2*R*,2'*R*)-2,2'-[[(5*R*,6*R*,7*S*,9*S*,11*R*,18*S*,19*S*)-19-amino-11,18-dihydroxy-5,9-dimethylicosane-6,7-diyl]bis(oxy)}bis(2-oxoethane-2,1-diyl)]disuccinic acid

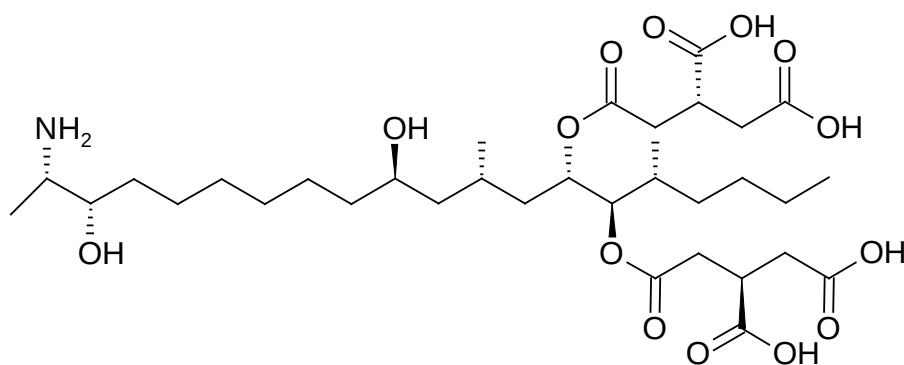
②分子式

C₃₄H₅₉NO₁₄

③分子量

705.83

④構造式



(参照 7、参照 8)

2. 物理化学的特性

フモニシン B1(FB1、参照 6)

性状: 白色吸湿性の粉末

融点: 不明

溶解性: 水に可溶(20 g/L)、メタノール、アセトニトリル-水に可溶。

水/オクタノール分配係数(log P): 1.84

安定性: 25°C でアセトニトリル-水(1:1)に安定、25°C のメタノール中で不安定で、メチルエステルを形成。-18°C のメタノール及び 78°C の pH 4.8~9 の緩衝液で安定。

フモニシン B2,B3 の物理化学的特性については確認できなかった。

3. 産生生物

1988年に、フモニシン類の中でFB1が最初に発見され、産生菌は *Fusarium moniliforme* と報告されていたが、1998 年 8 月の国際 *Fusarium* ワークショップにおいて、従来、*Fusarium moniliforme* Sheldon と呼ばれていた産生菌を *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenberg (*F. verticillioides*) と命名することが正式に認められた(参照 5)。現在では、*F. verticillioides*、*F. proliferatum* 及び *F. subglutinans* 等が主な産生菌として報告されており、天然に存在する主要なフモニシンである FB1、FB2 及び FB3 の産生能があることが知られている(参照 6、参照 9)。これらの *Fusarium* 属菌は、無性世代(アナモルフ)であり、有性世代(テレオモルフ) *Gibberella fujikuroi* として記載されることもある。上記の主要産生菌種の中で、*F. verticillioides* のフモニシン産生能は高いが、*F. proliferatum* は菌株間のフモニシン産生能の差が大きい。*F. subglutinans* のフモニシン産生能は他の 2 種より低い(参照 6、参照 10)。*Fusarium* 属菌以外では、近年、*Aspergillus niger* に FB2 の産生能があることが報告されている(参照 8)。

F. verticillioides 及び *F. proliferatum* は、世界中のトウモロコシからみつかると一般的なフモニシン産生菌であり、小麦等の疾病であるフザリウム赤カビ病(*Fusarium head blight*)及び穀類の疾病であるトウモロコシ穂腐れ病(*Fusarium ear rot*)の病原菌である。この穂腐れ病とフモニシン蓄積には高い相関がみられる。これらの *Fusarium* 属菌は、トウモロコシ寄生菌であると同時に土壌腐生菌でもあり、健全に見えるトウモロコシからも検出されることがある。感染経路としては、トウモロコシ残渣(根、茎等)及び切株に生息し、大気又は雨により分生子が飛散してトウモロコシの毛に感染するとの報告がある。また、昆虫や鳥によっても感染するとの報告がある(参照 10)。フモニシン産生菌は、通常、穀類の貯蔵中では発生しないが、保管条件が不適切な場合、フモニシン産生菌が増殖し、汚染するフモニシン量が増加する。これらのフモニシン産生菌は水分活性 0.90 以上で比較的広い温度範囲で生育し、また、トウモロコシの穀粒形成期(開花期)の気候が比較的高温で湿潤性の場合にフモニシン感染率が増加することが報告されている(参照 1)。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 実験動物等における体内動態

(1) 吸収、分布、代謝、排泄

フモニシンを動物に経口投与すると、体内への吸収は少ない。吸収されたフモニシンは肝臓や腎臓に分布し、比較的早く排泄される。排泄経路としては、糞が多くを占め尿からの排泄は少ない。詳細は以下のとおり。

雄性 Wistar ラットに 10 mg/kg 体重の用量で FB1 を経口投与した。その結果、血漿中に FB1 が、投与量の 3.5%認められ、 T_{max} が 1.02 時間で、 C_{max} は 0.18 $\mu\text{g/mL}$ であった。半減期は、血漿で 3.15 時間、肝臓で 4.07 時間、腎臓で 7.07 時間であった。FB1 は主に肝臓と腎臓に分布していた。 $AUC_{\text{tissue}}/AUC_{\text{plasma}}$ (AUC : area under the concentration-time curve (血中濃度曲線下面積)) は、それぞれ 2.03 及び 29.9 であったことから、肝臓より腎臓に分布していると考えられた(参照 11)。

8 週齢の離乳去勢ブタ(ハンガリアンラージホワイト)に、*F. verticillioides* MRC 826 の培養物を 10 日間混餌投与した。FB1 は飼料中に 45 mg/kg の濃度で含まれていた。LC-MS で分析したところ、FB1 の吸収率は 3.9%であった。糞中における FB1 の代謝物は、部分的に加水分解されたものであった(参照 12)。

8 週齢の離乳去勢ブタに、*F. verticillioides* MRC 826 の培養物を混餌投与した(FB1: 45 mg/kg、FB2: 8.6 mg/kg、FB3: 4.6 mg/kg)。投与期間は 10 日で、10 日間の回復期間が設定された。FB1 の総吸収率は 4%であった。腸内容物において、FB1 はそれぞれ 1%及び 3.9%が、アミノペントールや部分加水分解 FB1 に変換されていた。これらは肝臓や腎臓に分布しており、筋肉や脂肪には無視しうる程度であった(参照 13)。

精製 FB1(純度>98.95%)が 10 ng/mL の濃度で含まれる溶液について、ヒト皮膚を用いたフランツ型拡散セルを用いて、経皮吸収性が調査された。その結果、FB1 は経皮吸収性がみられなかった(参照 14)。

3~4 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに、*F. verticillioides* MRC 826 の培養物を混餌投与した。FB1、FB2、FB3 はそれぞれ 100、0.45、0.10 の比で含まれていた。総フモニシン濃度としてそれぞれ 1.1、13.5 及び 88.6 $\mu\text{g/g}$ が含まれる飼料を 10 日間混餌投与した。その結果、腎臓や肝臓への分布が認められた。また、肝臓より腎臓への FB1 の分布が多かった(参照 15)。

10~14 週齢のヨークシャー去勢ブタに 0.50 mg/kg 体重の ^{14}C -FB1 を経口投与、又は 0.40 mg/kg 体重を静脈内投与した後、放射線活性を検索した(実験 I)。また、10~12 週齢のヨークシャー去勢ブタに 3.0 mg/kg の ^{14}C -FB1 含有飼料を 1~11 日間、2.0 mg/kg の飼料を 12~24 日間混餌投与した。その後 9 日間回復期間を設定した(実験 II)。実験 I の結果、単回静脈内投与 72 時間後では、FB1 は胆汁中に 70.8%、尿中に 16.2%、糞中に 1.5%が排泄された。単回経口投与 72 時間後では、FB1 は尿中に 0.80%、糞中に 89.8%が排泄された。実験 II の結果においては、FB1 は肝臓、腎臓、胆汁にみられたが、いずれも投与開始

後 24 日がピークであった(参照 16)。

雌雄 F344/N ラットに、*F. proliferatum* M-5991 の培養物から得られた純度 95%以上の ^{14}C -FB1、 ^{14}C -HFB1 (加水分解 FB1)、 ^{14}C -FB1-果糖結合物を 0.69 $\mu\text{mol/kg}$ 体重の用量で強制経口投与した。その結果、尿中への排泄は、 ^{14}C -FB1 及び ^{14}C -FB1-果糖結合物でそれぞれ 0.5%及び 4.4%であり、性差はなかった。 ^{14}C -HFB1 の尿中への排泄は、雌で 17.3%、雄で 12.8%と雌の方が有意に多かった。4 時間後の胆汁への排泄は、平均 1.4%であり、3 種で差はなかった。投与後 9.25 時間後にも少量が排泄されていた(参照 17)。

雄性 Fischer 344/NHsd ラットに、FB1、HFB1 又は FB1-果糖結合物をそれぞれ 0.69、6.93 又は 69.3 $\mu\text{mol/kg}$ 体重の用量で強制経口投与し、尿及び糞への排泄が調べられた。FB1、HFB1 及び FB1-果糖結合物の糞からの回収率はそれぞれ 101、76 及び 50%、尿からの回収率はそれぞれで 2.7、5.0 及び 5.3%であった(参照 18)。

5 週齢の雄性 F344 ラットに、*F. moniliforme* 由来の精製 FB1(純度 $\sim$ 98%)を 0、10 及び 25 mg/kg 体重の用量で強制単回経口投与した。また、5 週齢の雄性 F344 ラットに、0、1.0 及び 2.5 mg/kg 体重/日の用量で 5 週間にわたって強制連続経口投与した。単回及び連続投与のいずれにおいても、用量依存的に FB1 の尿及び糞への排泄量が増加した(参照 19)。

雄性 Fischer 344 ラットを用いたモンモリロン粘土のかび毒吸着性の試験において、25 mg/kg 体重の FB1 強制経口投与群では、モンモリロン粘土の事前摂取の有無に関わらず、投与 12 時間後に尿中の排泄がピークとなった(参照 20)。

50 日齢の雄性ニュージーランドホワイト(NZW)ウサギを用いた精製 FB1(純度 $>$ 95%)の 31.5 mg/kg 体重の強制単回経口投与試験において、糞中への FB1 の排泄は投与後 24 時間がピークであったことから、腸肝循環が示唆された。尿中への排泄は少なく、12 時間後がピークであった。このことから FB1 の主たる排泄経路は糞であると考えられた(参照 21)。

8 週齢の交雑種(ランドレース $\times$ ラージホワイト $\times$ デュロック)離乳去勢ブタに、*F. verticillioides* (MRC826)の培養物(FB1 と FB2 が含まれる)を 5 mg FB1/kg 体重の用量で強制単回経口投与した。FB1 は血漿中に投与後 30 分 $\sim$ 36 時間の間に検出された。ピークは投与後 2 時間で、平均濃度は 282 $\mu\text{g/mL}$ であった。尿中へは、投与後 75 分 $\sim$ 41 時間の間に 0.93%しか検出されず、ピークは 561 $\mu\text{g/mL}$ であった。糞中に 76.5%の FB1 が検出され、ピークは投与後 8 $\sim$ 24 時間後であった(参照 22)。

20 $\sim$ 43 ヶ月齢の雌性ベルベットモンキーに、FB1 を静脈内投与(1.6 mg/kg 体重)又は強制経口投与(8 mg/kg 体重)した。静脈内投与した 2 頭では、血漿中の半減期は 40 分であった。投与用量の 47%が FB1 と HFB1 として 5 日間にわたって尿と糞に排泄された。強制経口投与した 2 頭では、糞中の排泄が 61%で、尿へは 1.2%であった(参照 23)。

グアテマラの都市部のヒトにおいて、18 ppb $\sim$ 8 ppm の FB1 を含むトウモロコシを原料とする食品を摂取した場合の排泄動態が調査された。1 人が 3 日間 FB1 含有食品 200g を摂取し、継続的に尿が採取された。FB1 含有食品を摂取した別の 7 名は、24 時間ごとに 11 日間尿サンプルが採取された。摂取後 3 日目には尿への FB1 の排泄はピークとなり、

その 24 時間後にはピーク時の 25%となった。そして、摂取終了後 5 日には、FB1 は検出されなくなった。総摂取量の 1%が尿から排泄された(参照 24)。

南アフリカのヒトの毛髪中のフモニシン含量が分析された。FB1 は 23.5~33.0 µg/kg、FB2 は 5.7~11.1 µg/kg の濃度で検出されたが、FB3 は認められなかった(参照 25)。

10 名のヒトにトウモロコシ由来の食品を摂取させ、尿中の FB1、FB2、FB3 及び HFB1 が分析された。その結果、尿中には FB1 のみが検出され、その尿中濃度は摂取開始後直ちにピークとなり、摂取を中止した後すぐに減少した。摂取終了後 5 日以内には、尿中から FB1 は検出されなくなった。8 名の平均尿排泄 FB1 量は、摂取量の 0.5%であった(参照 26)。

(2) フモニシンの生化学的パラメータへの影響

これまでの数多くの研究成果や、それらを総合して JECFA(参照 27、参照 28)や EFSA(参照 29)の意見書にもまとめられているとおり、フモニシンは家畜及び実験動物でいくつかの毒性が知られているが、その毒性にスフィンゴ脂質生合成経路に重要な役割を担うセラミド合成酵素の阻害作用が関与していることが示唆されている。セラミドの生合成には、スフィンガニン(Sa)とスフィンゴシン(So)を介した経路がある。フモニシンは、これらのスフィンゴイド塩基と化学構造が類似していることから、競合拮抗作用によりセラミド合成酵素である Sa(So)-*N*-アシルトランスフェラーゼの阻害を引き起こし、セラミドの枯渇と共に Sa、So などのスフィンゴイド塩基及びこれらの代謝物であるスフィンゴシン 1 リン酸(SaP)などが蓄積すると考えられている。実験動物に精製 FB1 を投与すると、セラミド合成酵素阻害作用により、血中及び組織中の Sa、So 濃度が上昇する。このうち、特に Sa 濃度が高値となるため、肝臓、腎臓、血清、尿中で Sa/So 比が高値となることが報告されている(参照 11、参照 30、参照 31、参照 32)。これらの影響を図 1 に示した。

このようにフモニシンのセラミド合成酵素阻害作用により、スフィンゴ脂質の生合成が阻害され、脂質代謝全般に影響を及ぼす可能性が考えられる(参照 33)。

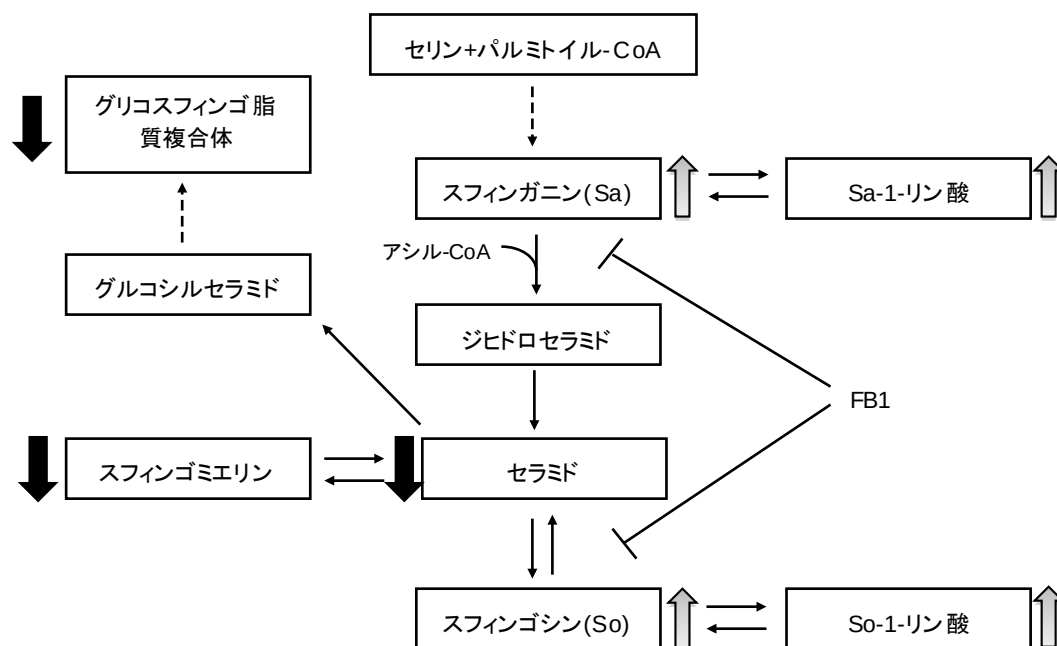


図 1 フモニシン B1 (FB1)によるセラミド合成酵素阻害作用
(阻害により増加するものを↑、低下するものを↓で示した)
(参照 34 の Fig.2 を抜粋した)

FB2 及び FB3 のセラミド合成酵素阻害作用について、雄性 Sparague-Dawley ラット (200~300 g)の肝臓切片に FB2 又は FB3 をばく露させた研究では、いずれの物質のばく露でも So に変化はなかったが、Sa と Sa/So は対照と比較して有意に上昇した。FB2 及び FB3 のセラミド合成酵素阻害作用は FB1 とほぼ同等であったと報告している(参照 35)。

初代培養肝細胞を用いて、FB1 と FB2 の So 合成への影響を検索したところ、 ^{14}C -セリンから ^{14}C -So への変換は、FB1 と FB2 のいずれにおいても同じ程度阻害された(参照 36)。

FB1 及び FB2 のセラミド合成酵素阻害作用について、初代培養ラット肝細胞及びブタ腎臓上皮細胞(LLC-PK1)を用いて調査した。 ^{14}C -セリンから ^{14}C -Sa 及び ^{14}C -So への変換により評価したところ、肝細胞において、FB1 はセラミド合成酵素の強力な阻害剤であった(So 合成減少の $\text{IC}_{50} = 0.1 \mu\text{M}$)。腎臓の細胞においても、FB1 は So の生合成を阻害した($\text{IC}_{50} = 35 \mu\text{M}$) (参照 37)。

75 ppm の FB2 と FB3 をそれぞれ含む飼料をポニーに混餌投与し、スフィンゴ脂質濃度を調べた。血清中の Sa/So 比は、FB2 で投与 4 日目に、FB3 で 11 日目に有意に上昇した。FB2 を投与したポニーでは、肝毒性の指標となる血清中の酵素上昇が 34 日目に明らかとなり、臨床症状は 48 日目から認められた。一方、FB3 を投与したポニーでは、65 日間の投与期間中異常が認められなかった(参照 38)。

2. 実験動物等における毒性

(1) 急性毒性

FB1 による急性毒性試験を表 4 にまとめた。精製 FB1 の単回投与による致死を示す研究はなかった。以下に、マウス、ラット、ウサギ及びブタにおいて認められた精製 FB1 の単回投与による影響を示した。

①マウスを用いた単回経口投与試験

雄性 Swiss NIH マウスに、FB1 を 25 mg/kg 体重の用量で単回経口投与したところ、2 時間以内に小腸及び腎臓の遊離 Sa 及び Sa/So 比を有意に増加させ、肝臓中の遊離 Sa を増加させた。この傾向は 24 時間まで持続した(参照 39)。

②マウスを用いた単回経口投与試験

雄性 BALB/c マウスに、精製 FB1 を 25 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、投与後 4 及び 8 時間にそれぞれ観察したところ、肝障害に関連するサイトカインシグナル伝達経路に關与する遺伝子の誘導を起こした(参照 40)。

③ラットを用いた単回経口投与試験

雄性 F344 ラットに、精製 FB1(純度 98%以上)を 10 又は 25 mg/kg 体重の用量で単回経口投与したところ、尿中の Sa/So 比及び SaP/SoP 比が、対照と比べ有意に増加し、その影響は少なくとも投与 10 日後(最終試験期間)まで継続した(参照 19)。

④ラットを用いた単回経口投与試験

雄性 Wistar ラットに精製 FB1(純度 98%以上)を 0、5、50、500 µg/kg 体重の用量で単回強制経口投与したところ、肝臓のアポトーシス細胞数の有意な増加が、5 µg/kg 体重投与群の 24 時間後並びに、50 及び 500 µg/kg 体重投与群の投与 4 から 48 時間後に認められた。以上のことから、雄性 Wistar ラット肝臓におけるアポトーシスに対する単回投与による無毒性量(NOEL)は 5 µg/kg 未満であった(参照 41)。しかしながら、JECFA はこれらの結果については、他の研究において、雄ラットにおけるアポトーシス増加用量とは異なるとして、評価には使用しなかった(参照 28)。

⑤ラットを用いた単回経口投与試験

雄性 F344 ラットに精製 FB1(純度 98%以上)を 0(溶媒対照)、1.0、2.15、4.64、10.0、46.4 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与したところ、死亡例は認められなかった。高用量(21.5 及び 46.4 mg/kg 体重)では、摂餌量減少や歩行障害が認められた(参照 42)。

⑥ウサギを用いた単回経口投与試験

雄性 NZW ウサギに精製 FB1(純度 95%以上)を 31.5mg/kg 体重の用量で、対照群には生理食塩水を単回強制経口投与した。その結果、死亡例はなかったが、体重及び肝臓重量抑制、血液生化学的異常、尿タンパク質異常、肝臓及び腎臓のうっ血、変性などの異常が認められた(参照 21)。

⑦ブタを用いた単回経口投与試験

雄性去勢離乳ブタに精製 FB1 を 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与したところ、肺水腫を発生しなかったが、肝臓、肺、腎臓にうっ血が認められ、Sa 及び Sa/So 比が上昇した(参照 22)。しかしながら、対照群が設定されておらず、データの信頼性に問題があった。

表 4 単回投与によるフモニシンの急性毒性

動物種	化合物 (純度)	試験 期間	1 群 匹数	用量 (mg/kg 体重)	投与 経路	影響	LOAEL (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	参考文献
雄 Swiss NIH マウス、8 週齢	精製 FB1 (>95%)	0、2、8、12、 24、48 時間	3～7	25 (0 時間を 対照)	強制 経口	投与 2 時間以内に小腸及び腎臓で 遊離 Sa 及び Sa/So 比の増加並びに 肝臓で遊離 Sa の増加。	25	— ^a	参照 39
雌 BALB/c マウス 7 週齢、約 20 g	精製 FB1 (>90%)	4、8 時間	4	0、25	強制 経口	処置 4～8 時間後にサイトカイン シグナル伝達経路に関与する遺伝 子の誘導 (肝臓)	25	— ^a	参照 40
雄 F344 ラット、 5 週齢、100 g	精製 FB1 (>98%)	10 日間	3～6	0、10、25	強制 経口	尿中の Sa/So 比及び SaP/SoP 比の 増加	10	— ^a	参照 19
雄 Wistar ラッ ト、週齢不明、～ 230 g	精製 FB1 (Sigma 98%)	4、24、48 時 間	6	0、5、50、500 µg/kg 体重	強制 経口	肝臓の細胞壊死 肝臓における細胞アポトーシス数 増加	5 µg/kg 体重 5 µg/kg 体重	— ^a — ^a	参照 41
雄 Fischer 344 ラ ット、週齢不明、 90～110 g	精製 FB1 (>98%)	7 日間	5	0、1.0、2.15、 4.64、10.0、 21.5、46.4	強制 経口	飼料摂取量減少、歩行障害 死亡例はなし	21.5 —	10.0	参照 42
雄 ウサギ、50 日 齢、1.7 kg	精製 FB1 (>95%)	7 日間	12	31.5	強制 経口	体重、肝臓重量抑制、血液化学的異 常、尿タンパク質異常、肝臓及び腎 臓のうっ血及び変性	31.5	— ^a	参照 21
雄去勢離乳ブタ、8 週齢、25 kg	精製 FB1 (Sigma)	2、6、12、24、 48、72、96 時間	4	5 (対照なし)	強制 経口	肺水腫の開始を示す挙動及び臨床 徴候、血漿及び尿の Sa 及び Sa/So 比はそれぞれ投与後 12 及び 48 時 間が最高値	5	— ^a	参照 22

a：設定できず

（２）亜急性毒性

＜精製フモニシン B1 (FB1) を用いた知見＞

①マウスを用いた 7 日間経口投与試験

雌雄 Swiss マウス(1 群雄 5 匹及び雌 5 匹)4 群を、①非投与対照群、②精製デオキシニバレノール(DON)45 µg/kg 体重/日、③精製 FB1 110 µg/kg 体重/日、④DON 及び FB1 併用群とし、7 日間強制経口投与した。その結果、全ての群で死亡や異常な症状は認められなかった。FB1 及び併用群において、雌で有意な体重減少が認められ、脂質代謝、腎臓のろ過機能などへの影響がみられた(参照 43)。

②マウスを用いた 7 日間混餌投与試験（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α) 欠損マウス)

SV129 系を背景に持つ雌性の PPAR α 欠損マウス及び対照として野生型(WT)マウス(各群 5 匹)に、精製 FB1(純度>98%)又は *F. verticillioides* (MRC826)培養材料(CM)のいずれかで調製した FB1 を 7 日間、0 又は 300 mg/kg の濃度(0、45 mg/kg 体重/日相当)で混餌投与し、ペルオキシソーム増殖活性の有無を検索し、細胞増殖を制御する遺伝子に及ぼす影響について比較した。別に陽性対照として選択的 PPAR α アゴニスト WY-14643(WY)を混餌投与した(500 mg/kg 飼料)。その結果、WY を給与した WT マウスでは肝腫大が認められたが、この現象は WY を給与した PPAR α 欠損マウスではみられなかった。肝臓のスフィンゴイド塩基濃度は、いずれの系統のマウスでも WY の影響を受けなかった。FB1 及び CM を給与したマウスの肝毒性については、WT マウスと PPAR α 欠損マウスで類似しており、Sa 濃度が上昇し、アポトーシス及び細胞増殖が亢進した。オリゴヌクレオチドアレイを用いた転写プロファイリングの結果、細胞増殖、シグナル伝達及びグルタチオン代謝に関する遺伝子発現パターンは CM と FB1 で類似しており、WY 処理によって変化したパターンとは異なっていた。リアルタイム RT-PCR 解析では、WY 処理マウスにおける脂質代謝の遺伝子発現が PPAR α 依存的であることが示された。一方、脂質代謝に関する PPAR 非依存的な遺伝子発現の変化は FB1 及び CM を給与したマウスで認められた。結論として、FB1 及び CM によるマウスの肝毒性は、PPAR α を必要としないことが示された(参照 44)。

③マウスを用いた 28 日間混餌投与試験

雌性 B6C3F1/Nctr マウス(6 週齢、非投与対照群 16 匹、処置群 8 匹)に、精製(>97%)FB1、FB2、FB3、HFB1、*N*-(アセチル)FB1、フモニシン P1(FP1)、*N*-(カルボキシメチル)FB1 を低濃度、中濃度及び高濃度で飼料に混じて 28 日間投与した。飼料中の含量は、低濃度、中濃度及び高濃度でそれぞれ、FB1 については、14、72 及び 143 µmol/kg、FB2 については、12、58 及び 116 µmol/kg、FB3 については、16、78 及び 156 µmol/kg、HFB1 については、13、65 及び 131 µmol/kg、*N*-(アセチル)FB1 については、12、59、119 µmol/kg、

FP1については、14、70 及び 140 $\mu\text{mol/kg}$ 、*N*-(カルボキシメチル)FB1 については、18、88 及び 177 $\mu\text{mol/kg}$ であった。フモニシン類の飼料中の安定性は、試験終了時に確認された。どのフモニシン類投与群も、体重増加量及び飼料摂取量に、対照群と差は認められなかった。FB1 で唯一毒性が認められた。FB1 の中及び高濃度群(飼料の分析と著者らのデータから計算し、FB1 の 72 及び 143 $\mu\text{mol/kg}$ は 11.5 及び 22.9 mg/kg 体重/日相当であった)では、血清中のコレステロール、アルカリホスファターゼ(ALP)及び総胆汁酸の有意な上昇と肝臓中セラミドの有意な減少がみられ、高濃度群で肝臓重量が有意に減少した。肝臓重量は中濃度群でも減少したが、有意ではなかった。Sa/So 比は、低濃度群(FB1 14 $\mu\text{mol/kg}$ 、2.2 mg/kg 体重/日相当)を含む全ての FB1 投与群で有意に増加した。72 及び 143 $\mu\text{mol/kg}$ (11.5 及び 22.9 mg/kg 体重/日相当)の FB1 投与群で、肝臓にのみ病理組織学的検査において影響が認められ、主な変化は小葉中心性の肝細胞アポトーシスの増加であった。その他の中及び高濃度群で認められた変化は、肝細胞肥大及び空胞化、クッパー細胞過形成及びマクロファージ色素沈着であった(参照 31)。

④マウスを用いた 13 週間混餌投与試験

雌雄 B6C3F1 マウスに、*F. moniliforme*(MRC 826)の培養物から抽出、精製した FB1(純度>98%、HPLC にて測定)を、0、1、3、9、27 及び 81 ppm の濃度で飼料に混ぜて、13 週間投与した。FB1 の平均投与量(雄又は雌)はそれぞれ、0 又は 0、0.30 又は 0.31、0.84 又は 1.00、2.44 又は 3.03、7.38 又は 9.71 及び 23.1 又は 28.9 mg/kg 体重/日であった。その結果、雌の 81 ppm 投与群において、肝症と肝毒性を示唆する血清生化学値[アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、ALP、乳酸脱水素酵素(LDH)、コレステロール、総タンパク、総ビリルビン]の異常が認められた。無毒性量(NOEL)は 27 ppm と考えられた(参照 45)。

FB1(純度不明)を雌雄 B6C3F1 マウスに、0、1、5、15、35 及び 75 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間連続強制経口投与した。その結果、性差のある結果はなかった。肝臓では、肝細胞の単細胞壊死が雄の 35 mg/kg 体重以上、雌の 15 mg/kg 体重以上で、有糸分裂像が雄の 75 mg/kg 体重、雌の 5 mg/kg 体重以上で、核の大小不同が雌の 15 mg/kg 体重以上でみられ、血清 ALT の上昇が雄の 35 mg/kg 体重以上、雌の 5 mg/kg 体重以上でみられた。腎臓では、雄で 35 mg/kg 体重以上で尿素窒素の上昇が認められた。雌では 15 mg/kg 体重以上、雄では 35 mg/kg 体重以上において、副腎皮質細胞の空胞化がみられた(参照 46)。

⑤マウスを用いた 16 週混餌投与試験

雌性マウス(系統不明、体重 25~30 g)に FB1 を 150 mg/kg の濃度で含む飼料を 16 週間混餌投与した。組織学的に有意な軽度~中等度の胃粘膜の萎縮がみられ、胃の壁細胞数は有意に減少した。また、胃粘膜の高さと有糸分裂像は有意に減少し、胃腺の増殖活性は有意に低かった(参照 47)。

⑥マウスを用いた 5 日間皮下投与試験

雌雄 BALB/c マウス(5 匹/群)に、FB1 を 2.25 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間皮下投与した。その結果、雌雄で体重増加抑制がみられ、雌の方がより顕著であった。肝臓重量は、雌雄で増加したが雌の方が顕著であった。また、腎臓については、雌のみで重量が増加した。また、雌においては脾臓及び胸腺の相対重量が大きく減少したが、雄では影響はなかった。血液学的検査においても性差がみられ、赤血球数は雄でのみ増加し、白血球数は雌でのみ増加した(参照 48)。

⑦マウスを用いた 5 日間皮下投与試験

雄性 BALB/c マウス(5 匹/群)に、FB1(純度 98%)を 0、0.25、0.75、2.25 又は 6.75 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間連続皮下投与した。腎臓の絶対及び相対重量が全ての群で減少したが、体重及び摂餌量又は飲水量に有意な差はなかった。一方、遊離 Sa と So は、肝臓及び腎臓において、最低用量から用量依存的に蓄積し(但し、肝臓の遊離 Sa は 0.75 mg/体重から)、腎臓中の遊離 Sa は肝臓の 10 倍認められたが脳にはなかった。総リン脂質は肝臓でのみ増加し、セラミド量は肝臓、腎臓、脳のいずれも変化がなかった。肝臓及び腎臓においては、Sa を含むスフィンゴ脂質が増加したが、So を含むスフィンゴ脂質への影響はみられなかった。肝臓においては、Sa の蓄積とアポトーシス、肝症との間に相関がみられた(参照 49)。

⑧ラットを用いた 11 日間経口投与試験

雌性 Sprague-Dawley ラットに、FB1(純度不明)を 0、1、5、15、35 及び 75 mg/kg 体重/日の用量で 11 日間連続強制経口投与した。5~75 mg/kg 体重投与群において、腎臓の尿細管変性や単細胞壊死などの形態学的変化がみられ、尿浸透圧と尿中酵素 [*N*-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)] が変化した。5 mg/kg 体重から骨髓細胞の空胞化がみられた。肝臓では重量の減少、血清 ALT の上昇と肝細胞の単細胞壊死、有糸分裂像、核の大小不平等の組織学的変化が、15 mg/kg 体重以上で認められた。血清コレステロールは、5 mg/kg 体重から上昇していた(参照 50)。

⑨ラットを用いた 14 日間経口投与試験

雌雄 Sprague-Dawley ラット(1群10匹)に、精製 FB1(純度 98%)を 5、15、25 mg/kg 体重の用量で 14 日間強制経口投与した。その結果、15 及び 25 mg/kg 体重の投与群において、非投与対照群と比較して有意な体重減少がみられたが、臓器重量、血液学的検査値等に影響はなかった(参照 51)。

⑩ラットを用いた 11 週間経口投与試験

雄性 Sprague-Dawley ラットに、FB1(純度不明)を 0、1、5、15、35 及び 75 mg/kg 体重/日の用量で 11 間連続強制経口投与した。尿の浸透圧(5～75 mg/kg 体重)、腎臓スライスにおけるパラアミノ馬尿酸とテトラエチルアンモニウムの取り込みを指標とした有機イオン輸送(5～75 mg/kg 体重)が減少した。尿タンパク質の排泄(15～75 mg/kg 体重)及び LDH(5～75 mg/kg 体重)、NAG(5～75 mg/kg 体重)及び GGT(15～75 mg/kg 体重)が増加した。組織学的には、腎臓尿細管上皮の壊死が 1 及び 5 mg/kg 体重においても認められ、15～75 mg/kg 体重で明らかであった。血清 ALT 及び GGT は 75 mg/kg 体重においてのみ上昇した。肝細胞の有糸分裂像の増加が 35～75 mg/kg 体重の投与群で認められ、肝臓の単細胞壊死が 15～75 mg/kg 体重の投与群で増加した(参照 52)。

⑪ラットを用いた 13 週間混餌投与試験

雌雄 Fischer 344 ラットに、*F. moniliforme* (MRC 826)の培養物から抽出、精製した FB1(純度>98%、HPLC にて測定)を、0、1、3、9、27 及び 81 ppm の濃度で添加し、13 週間にわたって混餌投与した。FB1 の平均投与量(雄又は雌)はそれぞれ、0 又は 0、0.07 又は 0.08、0.21 又は 0.24、0.62 又は 0.73、1.92 又は 2.15 及び 5.66 又は 6.35 mg/kg 体重/日であった。その結果、腎症は雄の 0.62 mg/kg 体重以上の投与群及び雌の最高投与群にみられた。肝毒性は認められなかった。雄の 0.62 mg/kg 体重投与群及び雌の最高用量投与群において、腎臓尿細管の変性・壊死は髄質外帯にて明瞭であった。したがって、NOAEL は 3 ppm(雄の腎症を指標として 0.21 mg/kg 体重/日)と考えられた(参照 45)。

⑫ラットを用いた 5 日間腹腔内投与試験

雄性 Sprague-Dawley ラット(1 群 2 匹)に、FB1 を 0.5、1.0、2.0 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間腹腔内投与し、最終投与の 60～90 分後に安楽殺、剖検した。肝臓及び腎臓の組織学的検査を行うと共に、肝臓と腎臓について、FB1、その代謝物、スフィンゴ脂質量が分析された。その結果、全ての FB1 投与群で軽度～中等度のアポトーシス、有糸分裂像が認められたが、用量相関性は明確ではなかった。一方、腎臓中の FB1 は全ての投与群で用量依存的に増加していた(4～10 nmol/g 組織)が、肝臓中の FB1 濃度は腎臓中よりも 12～20 倍低かった。Sa 及び SaP、So 及び SoP は用量に関係なく上昇し、セラミド含有量は低下していた。また、*N*-アシル化 FB1 が検出された(参照 53)。

⑬ウサギを用いた 3～9 日間経口投与試験

妊娠 NZW ウサギに、精製 FB1(純度 92.3%)を 0.00、0.25、0.50、1.00、1.25 及び 1.75 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 3～19 日に強制経口投与した。妊娠 20 日又は 29 日に安楽殺、剖検し、胎児及び母動物の検査を行ったところ、妊娠 11～22 日の間にいずれの投与群においても 1 匹ないしは数匹の母動物が死亡した。死亡した母動物の肝臓及び腎臓には

アポトーシスを含む変性が認められた。1.75 mg/kg 体重の用量群において死亡した 1 例では、海馬の白質に中程度の白質脳軟化症及びわずかな出血がみられた(参照 54)。

⑭ブタを用いた 8 週間混餌投与試験

去勢雄及び未経産ヨークシャーブタに、精製 FB1(純度>98%)を 0、0.1、1.0 及び 10 mg/kg の濃度で含む飼料を 8 週間混餌投与した。その結果、雄の影響が大きく、1.0 mg/kg 混餌投与群で 8%、10.0 mg/kg 混餌投与群で 11%の体重増加抑制がみられた。2 週間後には、雄の 1.0 及び 10.0 mg/kg 混餌投与群でコレステロールが増加し、雌雄ともに最終投与後には 1.0 mg/kg 混餌投与群で上昇した。血清中の肝臓由来酵素(AST)は 2 週目のみで上昇した。雌雄ともに遊離 Sa/So 比が 10.0 mg/kg 混餌投与群で増加した(参照 55)。

⑮ブタを用いた 4 日間静脈内投与試験

1 匹のブタに FB1(純度不明)を 0.4 mg/kg 体重/日になるよう 4 日間静脈内投与した。他の 1 匹には 0.174 mg/kg 体重/日を 7 日間投与し、1 匹に FB2(純度不明)を 0.3 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間投与し、対照群の 1 匹には溶媒を 7 日間投与した。0.4 mg FB1/kg 体重投与動物は、5 日目に死亡した。0.174 mg FB1/kg 体重投与動物では、肺水腫は認められなかった。0.3 mg FB2/kg 体重投与動物においても肺水腫はみられなかった(参照 56)。

⑯ブタを用いた 4 日間静脈内投与試験

雄の去勢ブタ(1 群 6 匹)に、精製 FB1(純度>95%)を 1 mg/kg 体重/日の用量で、4 日間静脈内投与した。その結果、左心室圧、平均大動脈圧、心拍出量、動脈酸素分圧は減少し、平均肺動脈圧、酸素摂取率、血中ヘモグロビン濃度は対照群と比較して有意に増加した。血漿及び左心室の Sa 及び So 濃度も増加した。しかし、相対的透過率指数に差はなかった。血清コレステロール、肝臓由来酵素(ALP、GGT、AST 及びソルビトール脱水素酵素)は増加し、肝臓のアポトーシス及び有糸分裂像が認められた。フモニシン投与群では、タンパク質性水腫がみられた(参照 57)。

<培養物等を用いた知見>

①マウスを用いた 41 日又は 42 日間混餌投与試験

雌 BALB/c マウス(1 群 24 匹)に、*F. verticillioides* (MRC 826)培養材料から得られた FB1 と FB2 を総量として、0、50、150 mg/kg の濃度(HPLC により分析し、0、7.5、22.5 mg/kg 体重/日相当)で 41 又は 42 日間混餌投与し、*Trypanosoma cruzi* 感染への影響を観察した試験が報告された。各群 20 匹に *Trypanosoma cruzi* をフモニシン投与試験開始 6 日目に 1000 個腹腔内投与し(接種 0 日)、接種 0、14、26 及び 36 日目に安楽殺した。残る各群 4 匹を *T. cruzi* 非摂取のサテライト対照群として、接種 35 日目に安楽殺した(フモニシン 41 日間給餌)。接種 36 日後(42 日間給餌)、*T. cruzi* 接種群において成育、摂餌量、肝

臓や腎臓の相対重量に軽度の影響が認められた。フモニシン処置されたマウスには、*T.cruzi*接種の如何を問わず、軽度であるが明らかな肝細胞のアポトーシスと肝細胞の大小不同が認められ、肝臓における Sa/So 比も用量依存的に増加していた。接種 14 日目にフモニシン投与/*T.cruzi*接種マウスにおいて、フモニシン未投与/*T.cruzi*接種マウスと比較して、腹腔マクロファージによる一酸化窒素(NO)産生が有意に増加した。フモニシン未投与/*T.cruzi*接種マウスにおいては、接種後 26 日に NO 産生が増加した。フモニシン投与/*T.cruzi*接種マウスで、26 日後に血液中の虫体の有意な減少も認められ、並行して心筋における仮性嚢胞が減少した。著者らは、フモニシンを含む飼料の摂取により、マクロファージによる NO 産生を変調させることによって、*T.cruzi* に対する宿主抵抗性が増加すると結論した(参照 58)。

②ラットを用いた 3 週間混餌投与試験

100 匹の雄性 Sprague-Dawley ラットを 10 群に分け、FB1、FB2 及び FB3 を 1.0:0.38:0.15 の割合で含む培養物(FB1 濃度: 最大 228 ppm)、FB2 のみを含む培養物(FB2 濃度: 最大 219 ppm)、そして FB3 のみを含む培養物(FB3 濃度: 最大 295 ppm)を、さらに高濃度、中濃度、低濃度の 3 濃度で混餌投与した(合計 9 群)。残る 1 群は対照群とした。3 週間にわたって混餌投与を行った後、半数の動物を安楽殺して検査を行い、残る半数の動物には対照飼料を全ての群に 3 週間給餌し検査した。その結果、3 種のフモニシン投与群の組織病理学的な影響は同様で、体重増加抑制、肝臓毒性を示す生化学的パラメータ(ALT、ALP 及び LDH)の増加、腎臓重量減少、肝細胞及び腎臓尿管上皮のアポトーシスがみられた。また、肝臓では、全てのフモニシン投与群の最高濃度で(FB1>FB2>FB3 の順)、腎臓では FB1 の高及び中濃度においてのみ Sa/So 比が対照群と比較して有意に増加した。一方、回復期を設けた場合では全ての投与群で Sa/So 比は対照群と差がなかった(参照 59)。

③ラットを用いた 35 日間混餌投与試験

39 匹の雌性 Wistar ラットを 3 群に分け、*F. verticillioides* (M286)のコーングリッツ培養物から調製した FB1 を 0.2(対照)、10、20 mg/kg の濃度で混餌投与した。飼料中の FB1 濃度を ELISA で測定し、HPLC により確認した。35 日の投与期間終了時、FB1 の 10 及び 20 mg/kg 混餌投与群で、対照と比較して最終体重と相対体重増加率(体重増加量/初期体重)が有意に低値であった。一日の体重増加量と一日摂餌量に用量依存性はなかったが、飼料変換率は高用量群で有意に増加した。糞の化学組成分析により、FB1 の 10 及び 20 mg/kg 混餌投与群において、栄養成分消化率の低下が認められた。10 mg/kg 以上の FB1 が、栄養成分利用率と成長能力に悪性の影響を示すと結論された(参照 60)。

④ラットを用いた 12 週間混餌投与試験

雄性 Wistar ラットに *F. verticillioidea* (M 7075) を感染させた培養物から得られた FB1 を 0(対照)又は 100 ppm の濃度で 90 日間混餌投与した。90 日間の総 FB1 摂取量は、810 mg/kg 体重であった。90 日目において、摂餌量、体重、体重増加の減少がみられ、組織学的検査では、肝臓で血管周囲の組織球の浸潤とクッパー細胞の増加、腎臓では尿細管上皮の壊死とアポトーシス、小腸陰窩において有糸分裂像の増加とリンパ球浸潤がみられた。また、血清 ALP の有意な上昇と、中性脂肪の減少が認められた(参照 61)。

⑤ウサギを用いた 5 週間混餌投与試験

雑種の雄ウサギ(22~24 週齢、1 群 10 匹)に、*F. verticillioidea* MRC 826 を接種されたトウモロコシにより調製された飼料を投与した。試験飼料中に FB1 を濃度 0.35(対照)、12.3 及び 24.56 mg/kg (ELISA による測定)になるように、汚染トウモロコシを基礎飼料と混合し、5 週間混餌投与した。最終的な体重と体重増加に有意差はなかったが、24.56 mg/kg 混餌群において、乾燥物摂取量(飼料摂取量と思われる)減少と飼料変換率(乾燥物摂取量/体重増加量)の有意な増加が認められた。測定された血液学的パラメータにはいずれも差はなかった。12.3 mg/kg 混餌投与群においてのみ、血清中アルブミン/グロブリン比が有意に増加した。ALT と AST に影響はなかった(参照 62)。

⑥ウサギを用いた 196 日間混餌投与試験

異種交配(NZW×Chinchilla、35 日齢、0.76 kg)雄ウサギ(1 群 12 匹)に、試験飼料中に FB1 濃度 0.13(対照)、5、7.5 及び 10 mg/kg (ELISA による測定)になるように、*F. verticillioidea* (MRC826)培養物を基礎飼料に混合し、196 日間混餌投与した。FB1 の一日ばく露量は 0.005(対照)、0.199、0.292 及び 0.373 mg/kg 体重/日相当であった。FB2 及び FB3 濃度は無視できるものであった。心臓及び副腎以外の内臓臓器の相対重量において FB1 投与による有意な影響があった。10 mg/kg の混餌群では肝臓及び脾臓重量が有意に減少した。腎臓及び精巣重量は、用量依存的に増加した。組織学的検査においても、FB1 の 5 mg/kg 以上混餌群において、肝臓、腎臓、精巣、胃、小腸に用量依存性の影響が認められた(参照 63)。

また、血液学的及び血清学的検査において、84 日目に測定された血液学的パラメータへの影響は少なく、7.5 mg/kg 以上の混餌投与群で、ヘマトクリット値及び赤血球の減少及び白血球の増加がみられた。また、5 mg/kg 以上の混餌投与群で、リンパ球の有意な増加がみられたが、用量依存性はなかった。さらに、5 mg/kg 以上の混餌投与群で、血清中総タンパク質、血清アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少が有意であった。7.5 mg/kg 以上の混餌投与群で血清中グロブリン、10 mg/kg の混餌投与群で AST 及び 5 mg/kg 以上の混餌投与群で ALP の増加も有意であった(参照 64)。

⑦ブタを用いた 6 日間経口投与試験

3 週齢の雄性ヨークシャー雑種離乳ブタに 6 日間、FB1 を含む *F. verticillioides* (NRRL 34281) 培養抽出液、又は FB1 純品(純度>95%)を 0.5 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。培養抽出液中の FB1 濃度は、TLC により定量された。投与した培養抽出物中の FB2 と FB3 濃度は報告がなかった。フモニシン投与最終日に、ブタに病原性 *Escherichia coli* (*E. coli*) 菌株が接種され、24 時間後に安楽殺された。体重増加量、臨床症状、剖検又は組織学的検査において全身臓器に、投与に関係する有意な影響はみられなかった。血漿の生化学分析で投与に関係する変化は認められなかった。*E. coli* 接種 24 時間後の腸の検査から、FB1 含有培養抽出物又は純品のいずれの投与でも、回腸、盲腸及び結腸において菌のコロニー形成の有意な増加がみられた。コロニー形成と腸外器官(腸間膜リンパ節、肺、肝臓、脾臓)への転移の程度は、FB1 純品より FB1 含有培養抽出物を投与したブタのほうが大きかったことから、抽出物中に未確認の物質が存在し、FB1 と相乗的に作用していることを示唆した(参照 65)。

⑧ブタを用いた 14 日間経口投与試験

4 週齢の離乳雌ブタに、*F. verticillioides* の培養物から得られた液体(FB1: 530.85 mg/L、FB2: 133.30 mg/L、FB3: 35.60 mg/L 含有)を FB1 の投与量として、2.8 µmol/kg 体重/日となるよう 14 日間連続強制経口投与した。別に非投与対照群及び同量の HFB1 投与群が設定された。その結果、FB1 投与群では、肝臓の病理組織学的異常や小腸絨毛の短縮化がみられ、血漿アルブミン、総タンパク質、中性脂肪、コレステロール、フィブリノーゲン、GGT 値が有意に増加した。また、肝臓や腸管におけるサイトカイン mRNA の発現にも影響があった(参照 66)。

⑨ブタを用いた 3 日間混餌投与試験

雄の去勢ブタ(1群 7 匹)に、FB1 を含有培養物を 3 日間混餌投与した(20 mg/kg 体重/日)。そして、麻酔下で循環器に及ぼす影響を検索したところ、心拍出量及び心拍数が対照群と比較して低値であり、心収縮力も減少した。これらは左心室の機能不全によるものであり、ブタにみられる肺水腫は急性の左心室機能不全に起因することが示唆された(参照 67)。

⑩ブタを用いた 7 日間混餌投与試験

雄の去勢ブタ(1 群 5 匹)に、FB1 及び FB2 を含有培養物を 7 日間混餌投与した(フモニシン濃度 20 mg/kg 以下)。8 日目に全身麻酔下で、平均肺動脈圧、中心静脈圧、心拍数、心拍出量、心電図を調査し、麻酔から覚醒後、少なくとも 18 時間後に再度測定した。その結果、平均肺動脈圧の亢進並びに心拍数、心拍出量及び混合静脈血酸素分圧が対照群と比較して有意に減少した。心電図は正常で、組織像及び湿/乾燥重量の変化はなかった(参照 68)。

⑪ブタを用いた 4～20 週間混餌投与試験

雄の離乳去勢ブタ(1群5匹)に、*F. moniliforme*培養物から調製された FB1 を含む飼料を最長 20 週間まで投与した。第 1 の試験では、FB1 として 0、10、20 及び 40 ppm の濃度で 4 週間混餌投与した。第 2 の試験においては、FB1 として 0、1、5 及び 10 ppm の濃度で 8 週間混餌投与し、第 3 の試験では、第 2 と同じ濃度段階の飼料を 20 週間混餌投与した。第 1 の試験の 4 週において、FB1 の 20 及び 40 ppm 混餌投与群では、経時的及び用量依存的に AST レベルが有意に上昇した。第 2、第 3 の試験において 5 ppm 以上の投与群で血清中の Sa/So 比が有意に増加した。CT 像、剖検、組織像から、10～40 ppm の 4 週間混餌投与群で、軽度～重度の肺水腫、1～10 ppm の 2～20 週間混餌投与群で不可逆性の肺線維化が生じた(参照 69)。

⑫ブタを用いた 28 日間混餌投与試験

異種交配したブタ(1群雌雄2匹、7週齢、平均15kg)に、フモニシン(FB1とFB2)を総量で 10 mg/kg 又は 30 mg/kg 含む *F. verticillioides* (MRC 826)培養物から調製された飼料を、28 日間混餌投与した。この研究は、フモニシンとアフラトキシン B1 (AFB1)に複合汚染された飼料の相互影響を測定するために行った。高及び低用量の飼料中濃度(蛍光検出 HPLC で測定)は、それぞれ FB1(26 及び 8 mg/kg)及び FB2(8 及び 3 mg/kg)であった。対照と比較し 30 mg/kg 投与群に、飼料摂取量、体重増加量、血液学的及び生化学的パラメータに統計的に有意な差が認められ、30 mg/kg 投与群の 1 匹が肺水腫で死亡した。肺水腫、肝臓の変性・壊死などの病理学的変化は、30 mg/kg 投与群でのみ認められた。10 mg/kg のフモニシン飼料がブタには安全と結論された(参照 70)。JECFA の推定では、NOAEL は、フモニシン(FB1 と FB2)を 10 mg/kg 含む飼料で、0.4 mg/kg 体重/日に相当していた(参照 28)。

⑬ブタを用いた 5 週間混餌投与試験

6 週齢雄の離乳去勢ブタ(1群6匹)に、*F. graminearum* DSM-4528 及び *F. verticillioides* M-3125 培養物から調製された DON(3 mg/kg)のみ、FB1(6 mg/kg)のみ、及び DON 及び FB1 を含む飼料を 5 週間にわたって混餌投与した。4 及び 16 日目には、免疫反応を確認するためにオボアルブミンを皮下投与した。DON 及び FB1 とともに、肝臓、肺及び腎臓に影響を及ぼし、血漿抗オボアルブミン IgG 抗体レベルとリンパ球増殖が減少した。DON のみではインターロイキン-8(IL-8)が減少、FB1 のみでは IL-18 及び IL-6 が減少した。IL-12 及びマクロファージ炎症タンパク質-1 β (MIP-1 β)の mRNA レベルは、両かび毒の併用群のみで減少した(参照 71)。

⑭ブタを用いた 6 ヶ月間混餌投与試験

24 頭の雄性離乳ブタに *Fusarium verticillioides* (MRC 286) から得られた FB1 が 5.0、10.0、15.0 及び 0.2(対照) mg/kg 含まれる飼料を 6 ヶ月間混餌投与した。動物への FB1 の平均 1 日投与量は、6.0、11.5、17.0 及び 0.2(対照) mg/kg 体重/日であった。性成熟期ブタにおいて、5 mg/kg 以上の投与群で一日乾燥物摂取量と飼料変換率が有意に増加し、10 mg/kg 以上の投与群で一日体重増加量が減少し、性成熟期体重が増加した。また、5mg/kg 以上投与群で性成熟に達する年齢に遅れがみられた。5 mg/kg 以上の FB1 を含有する飼料が、ブタの発育と繁殖能力に悪影響を及ぼすと結論された(参照 72)。

さらに、安楽殺後に、脳及び下垂体のアセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性が測定された。その結果、5 mg/kg FB1 含有飼料は、脳及び下垂体の AChE 活性に有意な増加を及ぼすことが示唆された(参照 73)。

⑮ウマを用いた 7～180 日間混餌投与試験

1～12 ヶ月齢のポニー(雌、雄又は去勢馬)の 4 頭に、FB1 が<1～22 ppm 含まれる自然汚染トウモロコシを 7～140 日間混餌投与した。別の 5 頭には、FB1 が 8 ppm 含まれる自然汚染トウモロコシを 180 日間混餌投与した。その結果、FB1 の 22 ppm 混餌投与動物の 1 例が、225 日目に白質脳症により死亡した。FB1 の 8 ppm 混餌投与動物においては、症状等に異常はなかったものの、病理組織学的検査で中等度の脳病変が認められた(参照 74)。

⑯ウマを用いた 7～28 日間静脈内投与試験

F. proliferatum から精製した FB1(純度>95%)投与により実験的に白質脳軟化症を誘導したウマにおいて、心血管系の機能障害が明らかであるかを調査した。様々な品種の健常ウマ 11 頭(体重: 252～367 kg)を 3 群に分け、FB1 を 0 mg/kg 体重/日(対照群、4 頭)、0.01 mg/kg 体重/日(3 頭)、及び 0.20 mg/kg 体重/日(4 頭)の用量で 7～28 日間毎日静脈内投与した。白質脳軟化症と一致した神経症状が認められた場合、ウマを麻酔処置し、心血管系の測定のためにカテーテルを挿入した。0.20 mg/kg 体重投与群において神経疾患の臨床症状がみられ、対照群と比較して、心拍数低下、心拍出量低下、右心室収縮能低下(右心室圧の最高値によって評価した)、尾骨動脈血圧低下、pH 低下、静脈血中の塩基の過剰、全身の血管抵抗性増加などの心血管系の機能障害が認められた。また、フモニシン処置群は、対照群と比較して神経疾患症状の有無に関わらず血清中、右心室中の Sa 及び So 濃度上昇がみられた(参照 75)。

⑰ウマを用いた 28 日間静脈内投与試験

FB1 を静脈内投与したウマにおける神経性の初期兆候、臨床経過、脳脊髄液(CSF)の変化を記録することを目的として、*F. proliferatum* 培養物から調製した精製 FB1 を、1 日 1 回 28 日間、合計 17 匹のウマに静脈内投与した。投与量は、0.00 mg/kg 体重/日(対照群、

4 例)、0.01 mg/kg 体重/日 (3 例)、0.05 mg/kg 体重/日 (3 例)、0.10 mg/kg 体重/日 (3 例)、0.20 mg/kg 体重/日 (4 例)であった。神経性異常が重篤化した場合には環椎後頭骨の CSF 穿刺を実施し、CSF 圧、細胞計数、細胞診断、タンパク質、アルブミン及びグルコース濃度、クレアチンキナーゼ活性を測定した。CSF の各数値及び神経性異常が初めて観察されるまでの日数について、FB1 投与用量による差があるか検定した(有意水準 $p<0.05$)。その結果、対照群及び低用量投与群 (0.01 mg/kg)では神経性異常はみられなかった。0.05～0.20 mg/kg の高用量投与群の 10 例では、初期(4～10 日)の臨床症状として後肢歩行失調、前肢の接地遅れ、舌の緊張状態や動きの低下がみられた。その後、次第に後肢と体幹の運動失調、抑うつ状態、知覚過敏、間欠性の精神異常がみられるようになった。0.05～0.20 mg/kg 投与群において神経性異常を示した個体のデータから、軽度な臨床兆候(平均 6.3 日)は、より重篤な臨床症状(平均 8.9 日)に比べて早期に発生した($p=0.009$)。神経性異常を示した個体では、CSF 中のタンパク質、アルブミン及び IgG 濃度が高く、またアルブミン比が増加し($p<0.05$)、血液脳関門の透過性が亢進したことを示唆していた(参照 76)。

⑩七面鳥を用いた 63 日間経口投与試験

七面鳥を用いた 63 日間経口投与試験

雄性 BUT 9 系統の七面鳥(8 日齢)に、フモニシン(FB1+FB2)を 0、5、10 及び 20 mg/kg 含む汚染トウモロコシから調製した飼料を 63 日間投与した。体重増加、血清生化学、肝臓や腎臓における肉眼的検査や組織学的検査で影響は認められなかった(参照 77)。

⑪アヒルを用いた 77 日間経口投与試験

ドバンアヒル(7 日齢)に、*F. verticillioides* (NRRL3428)培養抽出物(FB1: 54%、FB2: 28%、FB3: 39%)から一部精製した FB1 を 0、2、8、32、128 mg/kg 含有する飼料を 77 日間強制経口投与した。FB1 の 128 mg/kg 投与群の 7～63 日及び 32 mg/kg 投与群の 28～63 日の間に有意な体重増加抑制が認められた。相対器官重量に有意な影響を起こした最小用量は 32mg/kg 投与群で、肝臓と脾臓に影響が認められた。32 mg/kg 以上の投与群で、ALP 活性が有意に上昇した。8 mg/kg 以上の投与群で、Sa/So 比が、血清、肝臓及び腎臓において有意に増加した(参照 78)。

⑫ブロイラーを用いた 41 日間混餌投与試験

8～41 日齢のブロイラーに、*F. verticillioides* (M-1325)培養物から得た FB1、FB2 及び FB3 を 50 mg/kg(FB1: 57.3、FB2: 18.5、FB3: 6.0 mg/kg)及び 200 mg/kg(FB1: 201.0、FB2: 64.9、FB3: 21.0 mg/kg)の濃度で 41 日間混餌投与した(1 群 12 羽)。その結果、体重、体重増加は低値、心臓の相対重量は高値であった。肝臓相対重量は、200 mg/kg 混餌投与群で増加した。病理組織学的には、胆管の空胞変性と細胞増殖がみられた(参照 79)。

(3) 慢性毒性・発がん性

米国国家毒性プログラム (National Toxicology Program : NTP) においてラット及びマウスを用いた FB1 による発がん性試験が実施されている(参照 80)。

①ラットを用いた 28 日間の反復投与試験

予備試験として、雌雄各群 10 匹ずつの F344/N ラットに精製 FB1(純度>96%)を 28 日間混餌投与した。FB1 の飼料中の濃度は 0(対照)、99、163、234 及び 484 ppm(雌雄ともに 0、12、20、28 及び 56 mg/kg 体重/日相当)であった。その結果、死亡例は認められなかったものの、雌雄とも 163、234 及び 484 ppm 群で平均体重が有意に減少した(最高濃度において、対照群と比較して雄で 16%の減少、雌で 11%の減少)。また、雌雄ともクレアチニン、コレステロール、中性脂肪、総胆汁酸、そして、ALT、ALP、AST、GGT 活性は、最高濃度の投与群において、対照群と比較して有意に高値であり、高脂血症と肝臓への影響が示唆された。雄の 163 ppm 以上、雌の 99 ppm 以上の混餌投与群で、尿中の Sa 値、So 値、Sa/So 比が上昇した。全ての FB1 投与群の腎臓重量及び腎臓相対重量は、雄でおよそ 20%、雌で 11%程度対照群と比較して減少した。雄では全ての FB1 投与群、雌では 163 ppm 以上の群で、腎臓のアポトーシス及び変性が有意に増加した。雄では 234 及び 484 ppm 投与群、雌では 163 ppm 以上の群で、肝臓のアポトーシス、変性及び有糸分裂像が有意に増加した。胆管の過形成の頻度は、雌雄の最高濃度投与群で有意に増加した。増殖細胞核抗原(PCNA)染色により、雄の全ての FB1 投与群及び雌の 163 ppm 以上の投与群で増殖期にある肝細胞の割合が有意な増加が認められた。

②マウスを用いた 28 日間の反復投与試験

雌雄各群 12 匹ずつの B6C3F1 マウスに精製 FB1(純度>96%)を 28 日間混餌投与した。FB1 の飼料中の濃度は 0(対照)、99、163、234 及び 484 ppm (雄で 0、19、31、44 及び 93 mg/kg 体重/日相当、雌で 0、24、41、62 及び 105 mg/kg 体重/日相当)であった。その結果、死亡例は認められなかったものの、雄の最高濃度投与群で平均体重が対照群と比較して有意に減少し、摂餌量も減少した(但し、その後の臨床病理検査の予備試験では、雌雄とも 99、234 及び 484 ppm 投与群でそれぞれ 1 又は 2 匹が死亡した。)。また、コレステロール、中性脂肪、総胆汁酸、そして、ALT、ALP 活性は、雄の最高濃度の投与群、雌の全ての FB1 投与群において、対照群と比較して有意に高値であり、高脂血症と肝臓への影響が示唆された。雄の最高濃度投与群では、尿中の Sa 値及び Sa/So 比が上昇した。雄の最高濃度投与群と雌の全ての FB1 投与群において、肝細胞壊死、び慢性の胆管周囲の肥大、小葉中心性の過形成が、毛細胆管及びクッパー細胞の過形成と同様に認められた。PCNA 染色により、雄の最高濃度及び雌の全ての FB1 投与群で増殖期にある肝細胞の割合が有意に増加していた。

③ラットを用いた 2 年間発がん性試験

雌雄 F344/N ラットに精製 FB1(純度>96%)を 2 年間(105 週)投与する発がん性試験が実施された。FB1 の投与量は雄で 0(対照)、5、15、50 及び 150 ppm (0、0.25、0.76、2.5 及び 7.5 mg/kg 体重/日相当)、雌では 0(対照)、5、15、50 及び 100 ppm (0、0.31、0.91、3.0 及び 6.1 mg/kg 体重/日相当)であった。尿中 Sa/So 比の上昇が 26 週目まで、雄では 15 ~150 ppm 投与群で、雌では 50 及び 100 ppm 投与群でみられた。2 年目には、腎臓の Sa/So 比の上昇が雄では 50 及び 150 ppm 混餌投与群で、雌では 50 及び 100 ppm 投与群で認められた。また、26 週目まで雄の 50 及び 150 ppm 投与群、雌の 100 ppm 投与群において、BrdU 染色により検索した腎臓尿細管上皮の細胞増殖が対照群と比較して有意に増加していた。2 年後の検査で、雄の 50 及び 150 ppm 投与群で尿細管上皮細胞の過形成が対照群と比較して有意に増加した。雄における腎臓の尿細管上皮腺腫の発生数は、0、5、15、50 及び 150 ppm 群でそれぞれ 0/48、0/40、0/48、2/48 及び 5/48(発生動物数/総動物数)であり、尿細管腺癌の発生については、0/48、0/40、0/48、7/48 及び 10/48 であった。雌では腎臓に腫瘍性病変はなかった(参照 80、参照 81)。

NTP のラット試験で得られた腎病変を病理組織学的に詳細に検索した結果、雄の 5 ppm 混餌投与群では腎臓に異常は認められなかったが、15 ppm 以上の群においては、尿細管の変性壊死と再生像が 2 年間認められた(参照 82)。

④マウスを用いた 2 年間発がん性試験

マウスに精製 FB1(純度>96%)を 2 年間混餌投与する発がん性試験が実施された。FB1 の投与量は雄で 0(対照)、5、15、80 及び 150 ppm (0、0.6、1.7、9.7 及び 17.1 mg/kg 体重/日相当)、雌では 0(対照)、5、15、50 及び 80 ppm (0、0.7、2.1、7.1 及び 12.4 mg/kg 体重/日相当)であった。2 年目の検査において、雌の 50 及び 80 ppm 投与群で肝臓重量が対照群と比較して有意に増加した。雄では、15 ppm 以上の投与群で対照群と比較して肝細胞の過形成の発生が有意に増加したものの、腺腫及び腺癌の出現頻度に群間の差はなかった。雌では、50 及び 80 ppm 混餌投与群で肝細胞肥大及びアポトーシスが有意に増加していた。雌における肝細胞腺腫は、0、5、15、50 及び 80 ppm 群でそれぞれ 5/47、3/48、1/48、16/47 及び 31/45(発生動物数/総動物数)であり、肝細胞癌については、0/47、0/48、0/48、10/47 及び 9/45 であった(参照 80、参照 81)。

(4) 生殖発生毒性

生殖発生毒性の知見について、a. 父母動物の毒性を検索しているもの、b. 胎児毒性を検索しているもの、c. 産子の毒性を検索しているに分類し、それぞれ文末に記号で示した。

フモニシンの生殖発生毒性試験結果を表 5 にまとめた。

①マウスを用いた発生毒性試験

妊娠 CD-1 マウスに、精製 FB1(純度 98%)を 0、12.5、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 7～15 日目に強制経口投与した。胎児の吸収増加と生存子数の減少は、100 mg/kg 体重投与群においてのみ明らかであった。25 mg/kg 体重以上の投与群において、産子に水頭症が出現した。また、25 mg/kg 体重以上の投与群において、胎児ではなく母動物の肝臓の Sa/So 比が上昇した。胎児の Sa/So 比に変化がなかったことから、次世代への影響は、母動物の肝毒性に起因するものと考察された(参照 83)。[a, b, c]

②マウスを用いた発生毒性試験

妊娠 7～15 日目の妊娠 CD1 マウスに、*F. moniliforme* (M-1325)培養物を粗精製し、FB1 濃度が 40%のもの(他のフモニシン等は含まない)を 0、12.5、25、50、100 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。妊娠 18 日目に検査したところ、50 及び 100 mg/kg 体重投与群において、母動物の死亡率が上昇し、25 mg/kg 体重以上の投与群において、用量依存的に母動物の体重増加、1 腹当たりの生存胎児数、胎児の平均体重が減少した。また、胚吸収も全ての用量で用量依存的に増加した。25 mg/kg 体重以上の投与群において、用量依存的に指骨及び胸骨の骨化不全、短縮及び湾曲肋骨、水頭症が明らかであった。最高用量では、口蓋裂もみられた。結論として、これらの異常は母動物の血漿 ALT 値の上昇や肝臓の病理組織学的異常の発現用量と一致することから、母動物の肝毒性に起因するとされた(参照 84)。[a, b, c]

③マウスを用いた発生毒性試験

近親交配により妊娠させた妊娠 7.5 日目及び 8.5 日目の LM/Bc マウス(1 群 10 匹)に、FB1 を 0(非投与対照)、5、10、15、20 mg/kg 体重/日の用量で腹腔内投与し、妊娠 17.5 日目に胎児を検査したところ、全ての FB1 投与群に NTD(神経管閉鎖不全、特に脳ヘルニア、外脳症)を示す胎児が認められた(5 mg/kg 体重投与群の 5%から、20 mg/kg 体重投与群の 79%まで)。Sa の有意な増加が、妊娠 10.5 日目に採取した胎盤及び胎芽中に認められた。³H-葉酸を用いた試験から、FB1 処置(腹腔内投与 20 mg/kg 体重/日)が胎芽における葉酸吸収を阻害し、葉酸補給により NTD 誘発を一部抑制することが認められた(50～79%)。ガングリオシド(シアル酸を含むスフィンゴ糖脂質)GM1 の補給(妊娠 6.5～9.5 日)により、胎盤及び胎芽の [³H]葉酸の蓄積能が回復し、NTD 発生頻度において葉酸単独よりも効果があった(GM1 なしで 79%、GM1 有りで 5%)。免疫組織化学により、GM1 及び葉酸と結合したタンパク質が、卵黄嚢膜中に共存し、GM1 が脂質ラフトの機能を回復させることが示唆され、スフィンゴ脂質代謝のかく乱が NTD の原因であることが確認された(参照 85)。[a, b]

④マウスを用いた発生毒性試験

妊娠 7.5～8.5 日の SWV 及び LM/Bc マウスに、FB1 を 20 mg/kg 体重/日の用量で腹腔内投与した。別の群には、妊娠 6.5～8.5 日に SaP 受容体のアゴニストである FTY720 を 10 mg/kg 体重/日の用量で強制経口した。また、マウスの胚性線維芽細胞(MEF)及び無血清マウス胚(SFME)神経前駆細胞を FB1(40 μ M で 24 時間)で処置した。その結果、FTY720 はいずれのマウスの系統でも NTD を発生させた。SaP 及びリン酸化 FTY720 は、脳ヘルニアを発生した妊娠 9.5 日の胚子において上昇した。SFME 及び MEF 細胞において、FB1 ばく露により SaP が増加し、また、FB1 による NTD 発生に感受性のある LM/Bc 系由来の MEF の方が、SaP レベルは高かった(参照 86)。[a, b]

⑤マウスを用いた発生毒性試験

雌性 LM/Bc マウスに、交尾前 5 週から通常食又は葉酸欠乏食を給餌し、妊娠 7 及び 8 日に 0、2.5、10 mg/kg 体重/日の FB1 を腹腔内投与し、妊娠 16 日に胎児を検査した。その結果、用量依存性の NTD が通常食群に認められ、発生率は低用量では 13 匹中 3 匹(3/13)、高用量では 11 匹中 10 匹(10/11)であった。一方、葉酸欠乏食の場合は、母動物の赤血球の葉酸レベルが通常食群に比べて 80%減少していたが、NTD の発生は 11 匹中 4 匹(4/11)と通常食群よりも低かった。この実験では、胚の子宮内での死亡は調べられていなかったことから、NTD 発生率と葉酸との正確な関連性はわからなかった(参照 87)。[a, b]

⑥マウスを用いた発生毒性試験

妊娠 LM/Bc マウスに、精製 FB1 から調製された HFB1 を腹腔内投与した。母動物(1 群 10 匹)に、HFB1 を 2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日で妊娠 7 及び 8 日目に腹腔内投与した。陽性対照として、妊娠 7 及び 8 日目に FB1 を 10 mg/kg 体重/日投与した。雌マウスの半数を妊娠 9 日目に安楽殺し、残りを妊娠 16 日目に安楽殺した。FB1 投与群(10 mg/kg 体重、陽性対照)では、有意な肝臓病変が認められた母動物は 1 匹だけであった。妊娠 16 日目までに、FB1 投与群の肝臓病変は最小限と判定された。HFB1 投与による肝臓病変(肝細胞のアポトーシス、壊死、有糸分裂像及び核の大小不同)は、妊娠 9 日と 16 日に認められなかった。NTD を持つ胎児は、陰性対照にも HFB1 投与群にも認められなかった。一方、FB1 投与群の全動物に(n=10)NTD が認められた。この他に、FB1 投与群には、HFB1 投与群と比較し、有意な初期胎児死亡数増加と平均胎児重量減少が認められた。妊娠 16 日目において、産子あたりの初期再吸収数、産子の後期死亡数、生存胎児重量と胎盤重量に、陰性対照と HFB1 投与群との間に有意差はなかった。FB1 投与群と比較し、妊娠 9 日目の母動物肝臓におけるセラミド合成酵素阻害の指標となるスフィンゴ脂質代謝物の増加は、HFB1 投与群では少なかった。その影響は、5 mg/kg 体重/日以上で用量依存性があったが、20 mg/kg 体重群でのみ有意($p<0.05$)であった。総複合スフィンゴ脂質レベルは、HFB1 投

与マウスの肝臓で減少しなかったが、FB1 投与群の肝臓では 80～90%減少した。これらの結果から、著者らは、HFB1 は *in vivo* で FB1 より毒性が低く、それらは NTD に対する有意なリスク要因ではないと考えた(参照 32)。[a, b]

⑦ラットを用いた発生毒性試験

雌雄ラット(CRL:CD-BR 系統)を交尾させ、妊娠したラットについて、妊娠 3～16 日に、精製 FB1(純度 98%)を 0、1.875、3.75、7.5、15 mg/kg 体重/日の用量で連続強制経口投与した。妊娠 17 及び 20 日に安楽殺し、検査したところ、用量依存的な摂餌量の減少、体重増加抑制が認められた。妊娠 17 日目の胎児体重は対照と同程度であったが、20 日目では 15 mg/kg 体重において雌の体重と頭殿長が有意に減少した。また、催奇形性は認められなかった。母動物の肝臓、腎臓、血清における Sa/So 比は用量依存的に上昇したが、母動物の脳、胎児の肝臓、腎臓、脳においては Sa/So 比に FB1 投与の影響はなかった(参照 88)。[a, b]

⑧ラットを用いた発生毒性試験

雌雄ラット(CRL:CD-BR 系統)を交尾させ、妊娠したラットについて、妊娠 3～16 日に、精製 FB1(純度 98%)を 0、6.25、12.5、25、50 mg/kg 体重/日の用量で連続強制経口投与した。妊娠 17 及び 20 日に安楽殺し、検査したところ、50 mg/kg 体重において母動物及び胎児に毒性影響は認められたものの、全群において催奇形性は見られなかった。17 日目について Sa/So 比を求めたところ、母動物の肝臓、腎臓、血清、脳に用量相関性の上昇が認められたものの、胎児の肝臓、腎臓、脳には影響がなかった。このことから、FB1 は胎盤を通過しないことが示唆されたとしている(参照 89)。[a, b]

⑨ラットを用いた発生毒性試験

雌性 Wistar ラットの交尾前 1 ヶ月から基礎飼料又はメチル欠乏食を給餌し、4 µg/kg 体重/日の用量で精製 FB1 を毎日強制経口投与する処置を加えた(基礎飼料給餌群、メチル欠乏飼料給餌群、FB1 給餌群及びメチル欠乏食と FB1 給餌の併用群の 4 群)。これは、PMTDI の 2 倍量である。その後交尾させ妊娠 20 日目で安楽殺し、母動物と胎児が調査された。その結果、メチル欠乏飼料給餌群により、胎児体重と体長が減少したが、FB1 による影響はなかった。胎児の肝臓における葉酸とビタミン B12 は、メチル欠乏飼料給餌群により減少し、併用群でも減少したが、FB1 単独では影響がなかった。葉酸受容体の転写活性については、FB1 の有無に関わらずメチル欠乏飼料給餌群により亢進したが、メチル欠乏食と FB1 給餌の併用群ではその影響が低かったため、低用量の FB1 は、この亢進効果を抑制する可能性が示唆された(参照 90)。[a, b]

⑩ラットを用いた発達神経毒性試験

2匹の妊娠ラットに、妊娠8日から分娩まで、FB1を0又は6.2 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。投与母動物につき4週齢の産子5匹が安楽殺され、脳の体性感覚皮質の400 µm 厚の横断切片を用いて電気生理学的に記録された。刺激の強度反応曲線(入力・出力曲線)の測定で反応が安定したとき、2T 刺激強度(100 Hz、4×5 点、15 秒感覚)において、長期間増感作用が高頻度の刺激により誘発された。誘起応答は、強縮刺激の前と30分後の単回刺激を用いて試験され、入力・出力曲線が作成された。誘起応答の各要素の平均の待機時間とピーク間強度が測定された。その結果、テタヌス刺激前のフィールド電位の振幅は、FB1 投与群では対照群と比較して有意に大きかった。また、テタヌス刺激後のフィールド電位の振幅増加も対照群と比較して FB1 投与群では有意に大きく、対照群では20%であったのに対して FB1 投与群では89%の増加であった。長期増強は短いテタヌス刺激に続いて発生する、シナプス伝達活性の長期持続増強であり、学習や記憶モデルとして広く用いられている。今回の結果から、FB1 にばく露した妊娠ラットから得た子ラットの大脳皮質切片では長期増強が誘導されると報告した(参照 91)。[c]

⑪ラットを用いた発達神経毒性試験

同じ FB1 のばく露条件による実験において、応答各要素の平均待機時間とピーク間強度について、4-アミノピリジン(4-AP)(50 µmol/L、対照値の記録)誘発によるてんかんモデルを用いて発作活性を測定した。FB1 投与妊娠ラットの産子からの切片において、比較的長期の発作性てんかん発作活性が認められた。50 µmol/L の 4-AP 溶液中での自然発症てんかん発作の待機時間と強度が有意に増加し、頻度は減少した。待機時間が増加するが、感受性も増加すると考察した(参照 92)。[c]

⑫ラットを用いた生殖発生毒性試験

雌雄 Sprague-Dawley ラットに、*F. moniliforme*(MRC 826)培養物を FB1 濃度として 0、1、10、55 ppm を含む飼料を交尾前、妊娠後、そして泌乳期にわたって混餌投与した。その結果、雄では 10 ppm 以上の混餌投与群で、雌では 55 ppm の混餌投与群で腎症が認められた。雄、母動物、そして妊娠 15 日目の胎児、生後 21 日の間の母動物と子において、繁殖への影響はなかった。子の体重増加が 10 及び 55 ppm 混餌投与群でわずかに減少した。55 ppm 混餌投与群の妊娠 15 日目で、母動物の肝臓の Sa/So 比が増加した。一方、¹⁴C ラベルした FB1 を妊娠 15 日目に 2 匹の母動物に静脈内投与したところ、1 時間後には 98% が母動物の血液から消失し、胎児には無視し得るレベルしか検出されなかった(参照 93)。
[a, b, c]

⑬ラットを用いた発生毒性試験

妊娠した Sprague-Dawley ラット(体重 200～210 g、3 ヶ月齢)に、妊娠 6～15 日目まで *F. verticillioides* (MRC826)培養物から調製したフモニシン 150 mg/kg(飼料のフモニシン含量は蛍光 HPLC で分析されたが、FB1、FB2 及び FB3 の濃度には言及がなかった。)を含む飼料又はフモニシンを含まない対照飼料に、それぞれニンニク抽出物又はキャベツ抽出物のいずれかを合わせて投与し、計 6 つの処置群(1 群 10 匹)に分けた。ラットは妊娠 20 日目に安楽殺された。母ラットには、体重及び摂餌量減少に基づく母体毒性の明らかな証拠が認められた。胎児にも、死亡胎児数の増加、生存胎児数の減少、胎児重量の減少及び骨格異常が認められた。ニンニクの処置及び小程度ではあるがキャベツの処置は、母動物と胎児へのフモニシンの毒性に対して有意な防御効果が認められた。胎児において Sa/So 比に有意な増加がないことから、フモニシンは胎盤を通過せず、フモニシンの胎児毒性は母体毒性による二次的な作用かもしれないと著者らは結論した(参照 94)。[a, b]

⑭ウサギを用いた生殖発生毒性試験

異種交配(NZW×Chinchilla、49 日齢)雄ウサギ(1 群 12 匹)に、FB1 が 0.13(対照)、5、7.5、10 mg/kg の濃度となるよう(ELISA にて測定)に、*F. verticillioides*(MRC 826)培養物を 175 日間混餌投与した。最終週に雌ウサギと交尾させ、受精率を調査した。7.5 及び 10 mg/kg 混餌投与群において、性成熟は 9～12 日間遅延した。性成熟時の体重、精子濃度及び 1 射精当たりの精子数は、FB1 投与による影響を受けなかった。精子の活動性、運動能、生存精子数は、FB1 の濃度依存的に減少した。精子細胞の異常は、最高用量が最も高値であった。7.5 及び 10 mg/kg 混餌投与群において、胚死は有意に増加し、精巣の品質検査値に影響があったことから、LOAEL は 7.5 mg/kg とされた(参照 95)。[a, c]

⑮ウサギを用いた生殖発生毒性試験

上記と同じ混餌投与量で、28 週間混餌投与した試験では、7.5 mg/kg 混餌投与群においては、精巣重量が対照及び 5 mg/kg 混餌投与群より有意に高く、精巣上体重量も FB1 処置により増加した。精巣中及び精巣上体の精子貯留数は、FB1 の濃度依存的に減少した。1 日当たりの精子生産能は、FB1 の 5、7.5、10 mg/kg の混餌投与群で、それぞれ 67、59 及び 36%に低下した(参照 96)。[a]

⑯ブタを用いた生殖発生毒性試験

8～9 週齢の離乳雄ブタ(ラージホワイト)に、FB1 が 0.2(対照)、5.0、10.0 及び 15.0 mg/kg の濃度で含まれる(ELISA で測定)飼料を 6 ヶ月間給餌した。5 mg/kg 以上の混餌投与群では、精巣及び精巣上体の精子貯留と 1 日当たりの精子生産能が有意に低下した。対照と比較して、10 mg/kg 以上の混餌投与群では、精子貯留が 70%まで低下した。対照及び 5 mg/kg

混餌投与群の1日精子生産能は、10 mg/kg以上の混餌投与群より有意に多かった(参照 97)。
[a]

⑪ ブタを用いた生殖発生毒性試験

雄の離乳ブタ(ラージホワイト、8~9 週齢)に、*F. verticillioides* (MRC 286)培養物から調製された FB1 を 0.2(対照)、5、10、15 mg/kg 含む(ELISA で測定)飼料(1 群 6 匹)を、6 ヶ月間混餌投与した。その結果、精巣及び精巣上体相対重量と精巣容積に影響はなかった。精子量と精子の形態学的異常以外については、濃度相関性に精液の品質が低下した。15 mg/kg 混餌投与群において、1 射精当たりの精子濃度、総精子数、運動性精子数は、それぞれ 83.3%、79.1%及び 59.6%と減少した。結論として、繁殖能維持のため、離乳後のブタに 5 mg/kg の濃度を超える FB1 が含まれる飼料を給餌すべきではないとされた(参照 98)。[a]

⑫ *in vitro* 試験

ICR マウスの胚(妊娠 9 日目、体節 4~5)を *in vitro* で培養し、葉酸有無の条件下で、精製 FB1 を 0、1、2、3、5、7、15、25、50、100 µmol/L の濃度で 26 時間ばく露した。また、別の群(体節 3~4)に FB1 を 50 µmol/L で 2 時間ばく露し、葉酸有無の条件下の FB1 不含培地で 24 時間培養した。その結果、葉酸添加の有無に関わらず、対照培地における胚成育は正常(体節 19.6、20.8)で、26 時間後に異常は認められなかった。FB1 ばく露により、2 µmol/L 以上の全ての FB1 投与群で NTD(神経管閉鎖不全、特に脳ヘルニア)及び成育遅延が用量に依存して有意に増加した。NTD の発生率は、1.0 µM ではみられず、2.0 ~50 µM では 10~25%、100 µM では 50%となり用量依存的であった。葉酸添加群では 3.5、25、50 及び 100 µM 濃度区で NTD の発生率が低下した。一方、胚を葉酸含有/不含培地中で FB1 を短期ばく露(2 時間)させる実験において、短期ばく露により NTD(67%)、顔面欠陥(83%)及び成育遅延を誘発したが、葉酸処置により有意に低減された。短期ばく露試験において、対照、FB1 単独処置及び FB1 処置後葉酸添加処置における体節数は、それぞれ 20.8、18.3 及び 18.5 であった(参照 99)。

安楽殺した雌ブタの卵巢の卵胞から顆粒膜細胞を採取し、血清加培地で 2 日間培養後、1 又は 2 日間無血清培地で FB1 を添加して培養した。その結果、卵胞刺激ホルモン(FSH)とインシュリン様成長因子 1 (IGF-1)の存在下で、FB1 の 14 µM の添加で細胞増殖が有意に阻害され、プロジェステロン産生が有意に増加したもののエストラジオール産生に影響はなかった(参照 100)。

精製 FB1 を雄馬から採取した精液にばく露した試験が行われた。その結果、FB1 が 25 µM までの濃度では、2 時間ばく露による新鮮精子の生存率に影響はなかった。一方、凍結サンプルの 1 例においてのみ精子のクロマチン構造が、 2.5×10^{-5} µM までの FB1 ばく露で損傷したが、活性酸素種(ROS)の発生はみられなかった。別の凍結サンプルで、 $2.5 \times$

10⁻⁴ μM までの FB1 ばく露で ROS の発生がみられたが、これは精液成分が除かれたためと考えられた。7.5 及び 15 μM の FB1 ばく露で総運動率及び前進運動率が減少した(参照 101)。

過去には、フモニシンに関する生殖毒性や発生毒性の懸念はほとんどなかった。これは、*in vivo* の動物モデルを用いた胎児毒性が、母動物への毒性の二次的なものに起因し、フモニシンが胎盤を通過する証拠がなかったためであった(Ⅲ(8)④参照)。フモニシンの発生毒性についての懸念の大部分は、FB1 が *in vitro* 培養細胞において、受容体の阻害作用や高親和性葉酸輸送体による葉酸輸送工程をかく乱するとの報告が発端となっている。輸送体は、細胞膜に存在するスフィンゴ脂質の多い脂質中に認められている。従って、フモニシンによるセラミド生合成阻害は、葉酸の充足性と関連すると考えられ、ヒトでは葉酸欠乏食事が NTD リスク増加と相関していることが報告されている(参照 28)。しかし、葉酸欠乏と NTD の関連性が疑われる報告があり、フモニシンによる葉酸への影響と NTD 発生との関連性はさらなる研究が必要であろうと考えられる。

表 5 フモニシンの生殖発生毒性試験結果

動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
妊娠 CD-1 マウス	精 製 FB1(純 度 98%)	0、12.5、25、 50、100 mg/kg 体重/日	強制経口投与、妊 娠 7～15 日	・ 100 mg/kg 体重で胎児の吸収増加及び生存子数の減少 ・ 25 mg/kg 体重以上で産子に水頭症 ・ 25 mg/kg 体重以上で母動物の Sa/So 比が上昇	参照 83
妊娠 CD-1 マウス	<i>F</i> <i>moniliform</i> <i>e</i> (M-1325) 培養物を粗 精 製 し、 FB1 濃度が 40%のもの (他のフモ ニシン等は 含まず)	0、12.5、25、 50、100 mg/kg 体重/日	強制経口投与、妊 娠 7～15 日	妊娠 18 日目に検査したところ、 ・ 50 及び 100 mg/kg 体重投与群において母動物の死亡率が上昇 ・ 25 mg/kg 体重以上の投与群において、用量依存的に母動物の体重増加、1 腹当たりの生存胎児数、胎児の平均体重が減少、胚吸収も全ての用量で用量依存的に増加 ・ 25 mg/kg 体重以上の投与群において、用量依存的に指骨及び胸骨の骨化不全、短縮及び湾曲肋骨、水頭症が明らか ・ 最高用量では、口蓋裂もみられた	参照 84
近親交配により妊娠 させた LM/Bc マウス (1 群 10 匹)	FB1	0、 5、10、15、 20 mg/kg 体重/ 日	腹腔内投与、妊娠 7.5 日目及び 8.5 日	腹腔内投与動物について妊娠 17.5 日目に胎児を検査したところ、 ・ 全ての FB1 投与群に NTD(神経管閉鎖不全、特に脳ヘルニア、外脳症)を示す胎児 ・ NTD 発生率: 5 mg/kg 体重/日投与群の 5%から 20 mg/kg 体重/日投与群の 79%まで ・ 20 mg/kg 体重/日投与において妊娠 10.5 日目の胎盤及び胎児における Sa の有意な増加	参照 85

表 5 フモニシンの生殖発生毒性試験結果(つづき)

動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
妊娠 SWV 及び LM/Bc マウス	FB1	20 mg/kg 体重/日	腹腔内投与、妊娠 7.5～8.5 日	・ LM/Bc の 79%に NTD がみられたが、SWV では 1% ・ 両系統の母動物で Sa 及びリン酸化 Sa が有意に増加 ・ 両系統の胎児においても Sa が有意に増加	参照 86
雌性 LM/Bc マウス (交尾前 5 週から通常食又は葉酸欠乏食を給餌)	FB1	0、2.5、10 mg/kg 体重/日	腹腔内投与、妊娠 7 及び 8 日	妊娠 16 日に胎児を検査したところ、 ・ 用量依存性の NTD が通常食群に認められ、発生率は低用量では 13 匹中 3 匹、高用量では 11 匹中 10 匹 ・ 通常食群の場合では、母動物の赤血球の葉酸レベルが 80%に減少していたが、NTD は葉酸充足の場合よりも低かった(4/11 匹)	参照 87
妊娠 LM/Bc マウス	精製 FB1	10 mg/kg 体重/日	腹腔内投与、妊娠 7 及び 8 日目	・ 母動物の半数を妊娠 9 日目に安楽殺し、残りを妊娠 16 日目に安楽殺 ・ 有意な肝臓病変が認められた母動物は 1 匹だけであった ・ NTD は全てに(n=10)認められた ・ 初期胎児死亡数増加と平均胎児重量減少	参照 32
妊娠 CRL:CD-BR 系統 ラット	精製 FB1(純度 98%)	0、1.875、3.75、7.5、15 mg/kg 体重/日	強制経口投与、妊娠 3～16 日	妊娠 17 及び 20 日に安楽殺し、検査したところ、 ・ 母動物の用量依存的な摂餌量の減少、体重増加抑制 ・ 妊娠 17 日目の胎児体重は対照と同程度であったが、20 日目では 15 mg/kg 体重において雌の体重と頭殿長が有意に減少 ・ 催奇形性は認められなかった ・ 母動物の肝臓、腎臓、血清における Sa/So 比は用量依存的に上昇 ・ 母動物の脳、胎児の肝臓、腎、脳においては Sa/So 比に影響なし	参照 88

表 5 フモニシンの生殖発生毒性試験結果(つづき)

動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
妊娠 CRL:CD-BR 系統 ラット	精製 FB1(純度 98%)	0、6.25、12.5、 25、50 mg/kg 体重/日	強制経口投与、妊 娠 3～16 日	妊娠 17 及び 20 日に安楽殺し、検査したところ、 ・ 50 mg/kg 体重において母動物及び胎児に毒性影響が認められた ・ 全てにおいて催奇形性はみられなかった ・ 17 日目について Sa/So 比を求めたところ、母動物の肝臓、腎臓、血清、 脳に用量相関性の上昇が認められたものの、胎児の肝臓、腎臓、脳には 影響なし	参照 89
雌性 Wistar ラット	精製 FB1	基礎飼料給餌 群、メチル欠乏 飼料給餌群、 FB1 投与群(4 µg/kg 体重/ 日)、併用群の 4 群	強制経口投与、交 尾前 1 ヶ月から妊 娠 20 日	妊娠 20 日に安楽殺し、検査したところ、 ・ メチル欠乏食処置により、胎児体重と体長が減少したが、FB1 による影 響はなかった ・ 胎児の肝臓における葉酸とビタミン B12 は、メチル欠乏食処置により減 少し、併用群でも減少したが、FB1 単独では影響がなかった。 ・ 葉酸受容体の転写活性については、FB1 の有無に関わらずメチル欠乏食 により亢進したが、併用群ではその影響が低かった	参照 90
妊娠ラット(系統不明)	FB1(詳細 不明)	0 又は 6.2 mg/kg 体重/日	強制経口投与、妊 娠 8 日から分娩ま で	4 週齢の産子を安楽殺し、脳の体性感覚皮質の横断切片を用いて、電気生 理的異常を検査したところ、 ・ テタヌス刺激前のフィールド電位の振幅は、FB1 処置群では対照群と比 較して有意に大きかった ・ テタヌス刺激後のフィールド電位の振幅増加も対照群と比較して FB1 処 置群では有意に大きく、対照群では 20 %であったのに対して FB1 処置 群では 89 %の増加であった ・ 今回の結果から、FB1 にばく露した妊娠ラットから得た子ラットの大脳 皮質切片では長期増強が誘導されると報告した	参照 91

表 5 フモニシンの生殖発生毒性試験結果(つづき)

動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
妊娠ラット(系統不明)	FB1(詳 細 不明)	0 又 は 6.2 mg/kg 体重/日	強制経口投与、妊 娠 8 日から分娩ま で	4 週齢の産子を安楽殺し、脳の体性感覚皮質の横断切片を用いて、てんか んモデルの作出のためにかん流液に 50 μ M の 4-アミノピリジン(4-AP)を添 加して発作の機能活動を誘導し、電気生理学的に記録したところ、FB1 処 置ラットでは発作期に特徴的な持続性のてんかん型発作活動がみられた ・ 生体電気パラメータにおいては、FB1 処置ラットでは未処置よりも有意 に潜時が長く、頻度は下がり、振幅値は高かった	参照 92
雌雄 Sprague-Dawley ラット	<i>F.monilifor me</i> (MRC 826)培養物	FB1 濃度とし て 0、1、10、 55 ppm を含む	混餌投与、交尾前、 妊娠後、泌乳期	・ 雄では 10 ppm 以上の混餌投与群で、雌では 55 ppm の混餌投与群で腎症 ・ 雄、母動物、そして妊娠 15 日目の胎児、生後 21 日の間の母動物と子に おいて、繁殖への影響はなかった ・ 子の体重増加が 10 及び 55 ppm 混餌投与群でわずかに減少 ・ 55 ppm 混餌投与群の妊娠 15 日目で、母動物の肝臓の Sa/So 比が増加 ・ 14 C ラベルした FB1 を妊娠 15 日目に 2 匹の母動物に静脈内投与したとこ ろ、1 時間後には 98%が母動物の血液から消失し、胎児には無視し得る レベルしか検出されなかった	参照 93
妊娠 Sprague-Dawley ラット	<i>F.verticilli oides</i> (MRC826) 培養物から 調製したフ モニシン	150 mg/kg を 含む飼料	混餌投与、妊娠 6 ～15 日目に、ニン ニク抽出物又はキ ャベツ抽出物のい ずれかを合わせて 投与	・ ニンニクの処置及び小程度ではあるがキャベツの処置は、母動物と胎児 毒性の両方に対して有意な防護効果が認められた	参照 94

表 5 フモニシンの生殖発生毒性試験結果(つづき)

動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
異 種 交 配 (NZW × Chinchilla)雄ウサギ	<i>F.verticillioides</i> (MRC 826) 培養物	FB1 が 0.13(対照)、5、7.5、10 mg/kg の濃度	混餌投与、交尾前 175 日間、最終週に雌ウサギと交尾	・ 7.5 及び 10 mg/kg 混餌投与群において、性成熟は 9～12 日間遅延 ・ 性成熟時の体重、精子濃度及び 1 射精当たりの精子数は影響なし ・ 精子の活動性、運動能、生存精子数は濃度依存的に減少 ・ 精子細胞の異常は最高用量が最も高値 ・ 7.5 及び 10 mg/kg 混餌投与群において、胚死は有意に増加し、精巢の品質検査値に影響があった	参照 95
異 種 交 配 (NZW × Chinchilla)雄ウサギ	<i>F.verticillioides</i> (MRC 826) 培養物	FB1 が 0.13(対照)、5、7.5、10 mg/kg の濃度	混餌投与、28 週間	・ 7.5 mg/kg 混餌投与群で、精巢重量が対照及び 5 mg/kg 混餌投与群より有意に高く、精巢上体重量も FB1 処置により増加 ・ 精巢中及び精巢上体の精子貯留数は濃度依存的に減少 ・ 1 日当たりの精子生産能は FB1 の 5、7.5、10 mg/kg の混餌投与群で、それぞれ 67、59 及び 36%に低下	参照 96
離乳雄ブタ(ラージホワイト)	FB1	0.2(対照)、5.0、10.0 及び 15.0 mg/kg の濃度で含まれる (ELISA で測定)飼料	混餌投与、6 ヶ月間	・ 5 mg/kg 以上の混餌投与群では、精巢及び精巢上体の精子貯留と 1 日当たりの精子生産能が有意に低下 ・ 10 mg/kg 以上の混餌投与群では、精子貯留が 70%まで低下 ・ 対照及び 5 mg/kg 混餌投与群の 1 日精子生産能は、10 mg/kg 以上の混餌投与群より有意に多かった	参照 97

表 5 フモニシンの生殖発生毒性試験結果(つづき)

動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
雄性離乳ブタ(ラージ ホワイト)	<i>F.vertixilli</i> <i>oides</i> (MRC 286) 培養物から 調製された FB1	0.2(対照)、5、 10、15 mg/kg 含む(ELISA で 測定)飼料	混餌投与、6 ヶ月間	・ 精巣及び精巣上体相対重量と精巣容積に影響はなかった ・ 精子量と精子の形態学的異常以外の精液の品質が濃度相関性に低下 ・ 15 mg/kg 混餌投与群で、1 射精当たりの精子濃度、総精子数、運動性精子数は、それぞれ 83.3%、79.1%及び 59.6%に減少	参照 98
ICR マウスの胚(妊娠 9 日目、体節 4～5 及 び体節 3～4)、	精製 FB1	0、1、2、3、5、 7、15、25、50、 100 µmol/L(体 節 4～5)、50 µmol/L(体節 3 ～4)	胚の <i>in vitro</i> 培養 に、長時間ばく露 として 26 時間添加 (体節 4～5)又は短 期間ばく露として 2 時間添加(体節 3 ～4、)後、葉酸の有 無において FB1 不 含培地で 24 時間培 養	・ 葉酸添加の有無に関わらず、対照培地における胚成育は正常(体節 19.6、20.8)で、26 時間後に異常は認められなかった ・ 長時間ばく露の 2 µmol/L 以上で NTD(神経管閉鎖不全、特に脳ヘルニア)及び成育遅延が用量に依存して有意に増加 ・ 長時間ばく露において、葉酸の添加は、NTD 数と成育遅延を有意に減少させたが、ばく露された胚における Sa 蓄積を減少させなかった ・ 長時間ばく露において、NTD の発生率は、1.0 µM ではみられず、2.0～50 µM では 10～25%、100 µM では 50%となり用量依存的であった。葉酸添加群では 3.5、25、50 及び 100 µM 濃度区で NTD の発生率が低下した ・ 短期ばく露(2 時間)では、NTD(67%)、顔面欠陥(83%)及び成育遅延を誘発したが、葉酸処置により有意に低減した ・ 短期間ばく露試験では、対照、FB1 単独処置及び FB1 処置後葉酸添加処置における体節数は、それぞれ 20.8、18.3 及び 18.5 であった	参照 99

表 5 フモニシンの生殖発生毒性試験結果(つづき)

動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
安楽殺雌ブタの卵巢	精製 FB1	0、0.01、0.4、 14 μ M	顆粒膜細胞を採取し、血清加培地で2日間培養後、1又は2日間血清非添加培地でFB1を添加して培養	卵胞刺激ホルモン(FSH)とインシュリン様成長因子1(IGF-1)の存在下で、FB1の14 μ Mの添加で細胞増殖が有意に阻害され、プロジェステロン産生が有意に増加したもののエストラジオール産生に影響はなかった。	参照 100
2頭の雄馬から採取した精液	精製 FB1	2.5×10^{-7} ～ 25 μ M	・120 分間ばく露後、フローサイトメトリー(FC)による生存率解析 ・120 分間ばく露後、FCによるクロマチン構造の安定性(SCSA)解析、ばく露後 30 及び 60 分の活性酸素(ROS)生産解析 ・30 分間、60 分間又は120 分間ばく露後、精子運動解析システムによる運動率解析	・FB1 が25 μM までの濃度では、2 時間ばく露において新鮮精子の生存率に影響はなかった ・凍結サンプルの1例においてのみ精子のクロマチン構造が、2.5×10^{-5} μM までのばく露で損傷したが、活性酸素種(ROS)の発生はみられなかった ・7.5 及び 15 μM のFB1 ばく露で総運動率及び前進運動率が減少した	参照 101

(5) 遺伝毒性

① 復帰突然変異試験

FB1、FB2 及び FB3 は、*Salmonella* Typhimurium TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535 又は TA1537 を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化の有無にかかわらず、陰性の結果が得られている(参照 102、参照 103、参照 104、参照 105、参照 106)。

② 染色体異常試験及び小核試験

・ *in vitro* 試験

F344 ラット肝臓初代培養細胞を用いた染色体異常試験(参照 105)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験(参照 107)、PK15 細胞(ブタ腎臓上皮細胞由来細胞株)を用いた小核試験(参照 108)、ヒトリンパ球を用いた小核試験(参照 107)、ヒト HepG2 細胞(ヒト肝臓がん由来細胞株)を用いた小核試験(参照 104)の結果は、いずれも陽性であった。

F344 ラット肝臓初代培養細胞を用いた小核試験の結果は、陰性であった(参照 105)。

・ *in vivo* 試験

雌雄 BALB/c マウスに、精製 FB1 を 0.1、1、10 mg/kg 体重の用量で単回又は複数回腹腔内投与した結果、複数回投与では骨髓細胞に毒性兆候はみられたものの、いずれの処置においても骨髓細胞に小核の有意な増加は認められなかった(参照 109)。

雄性 CF1 マウスに、精製 FB1 を 25 又は 100 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与し、骨髓細胞を用いて実施された小核試験の結果は陽性であった(参照 106)。

③ インディケーター試験 (DNA 損傷及び修復)

・ *in vitro* 試験

大腸菌を用いた FB1 の SOS 試験及び DNA 修復試験結果は陰性であった(参照 105)。

ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験は 2 報報告されており、いずれも陰性であった(参照 110、参照 111)。

HepG2 細胞、C6 細胞(ラット脳神経膠腫由来細胞株)を用いたコメットアッセイの結果は、いずれも陽性であり、FB1 による DNA 損傷が認められた(参照 104、参照 112)。

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験の結果は、陽性であった(参照 107)。

・ *in vivo* 試験

雄性 F344 ラットに、精製 FB1 又は FB2(純度 90~95%)を 100 mg/kg 体重の用量で単回経口投与する不定期 DNA 合成試験の結果は、いずれも陰性であった(参照 111)。

雄性 Wistar ラットに、精製 FB1(純度 98%)を 5、50 又は 500 µg/kg 体重の用量で強制単回経口投与した。投与後 4、24 及び 48 時間目に安楽殺し、肝臓を用いたコメットアッ

セイを行った結果、用量及び時間依存的な DNA 損傷が認められた(参照 41)。

雄性 Wistar ラットに、精製 FB1(純度 98%)を 2 又は 7 日間、0.5 mg/kg 体重/日の用量で腹腔内投与したコメットアッセイでは、腎臓においては 2 日投与群から、肝臓では 7 日投与群において、有意な DNA 損傷の増加が確認された(参照 113)。

フモニシンの *in vitro* 遺伝毒性試験結果を表 6 に、*in vivo* 遺伝毒性試験結果を表 7 にまとめた。

④遺伝毒性の機序

・ *in vitro* 試験

細胞周期を調節する遺伝子である p53 が正常な C6 細胞と、p53 遺伝子を欠損した MEF 細胞(マウス胚性線維芽細胞由来細胞株)に精製 FB1(純度>98%)をばく露すると、いずれの細胞においても酸化ストレスの指標となる 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン(8-OH-dG)が認められ、マロンジアルデヒド(malondialdehyde : MDA)の生成が認められた。このことから、FB1 が脂質の過酸化を通して酸化ストレスによる DNA 損傷を及ぼしている可能性が示唆された。また、p53 遺伝子が正常な C6 細胞ではアポトーシス及び細胞周期の乱れが認められた(参照 112)。

Caco-2 細胞(ヒト結腸癌由来細胞株)に精製 FB1 をばく露させると、10 µM の濃度で、MDA の増加、タンパク質及び DNA 合成の抑制、DNA のメチル化及び断片化を誘導した(参照 114)。DNA メチル化を調べる目的で、NRK-52E 細胞(ラット近位尿細管上皮細胞由来細胞株)及び Clone 9 細胞(ラット肝臓上皮細胞由来細胞株)に精製 FB1(純度 99%)を 1～50 µM の濃度でばく露させた。FB1 は、ゲノム全体の DNA メチル化レベルに影響しなかったが、Clone 9 細胞では、がん遺伝子である c-myc 遺伝子のプロモーター領域のメチル化が増加した。また、両細胞ともにがん抑制遺伝子である VHL 遺伝子のプロモーター領域にメチル化がみられた(参照 115)。

BALB/3T3 細胞(マウス胚性線維芽細胞由来細胞株)に精製 FB1(純度 90%)を 10～1000 µg/mL の濃度で 48 時間から 4 週間ばく露した形質転換試験の結果は、陰性であった(参照 116)。また、Bhas 42 細胞¹に精製 FB1 を 1～5 µg/mL の濃度でばく露させる形質転換試験の結果、濃度依存性のプロモーション作用がみられたが、イニシエーション作用は認められなかった(参照 117)。

なお、*Fusarium* 属のかび培養抽出物を用いて ³²P-ポストラベル法により DNA 付加体

¹ BALB/3T3 細胞に v-Ha-ras 遺伝子を導入した細胞株。Bhas 42 細胞を用いた形質転換試験は発がんイニシエーターとプロモーターを高感度かつ簡便に検出することができると思われる

を検出する試験の結果は陽性であったが、FB1を用いた³²P-ポストラベル法ではDNA付加体は検出されず(未公表データ)、オリゴヌクレオチドとFB1を用いて、エレクトロスプレーイオン化質量分析法(ESI-MS)によりDNA付加体を検出する試験の結果は陰性であった(参照 27)。

・ *in vivo* 試験

雄性 Wistar ラットに、精製 FB1(純度 98%)を 5、50 又は 500 µg/kg 体重の用量で強制単回経口投与し、投与後 4、24 及び 48 時間に安楽殺し、肝臓を用いた組織学的検査及び酸化ストレスの指標として還元型グルタチオン(GSH)及び MDA 濃度が調べられた。アポトーシス細胞の数は用量及び時間依存的に増加し、DNA 損傷の傾向と一致したが、GSH 及び MDA の濃度に影響はみられなかった。著者らは、DNA 損傷の前にアポトーシスが生じており、FB1 が誘発するアポトーシスは DNA 損傷に起因するものではないこと、また、低用量において有糸分裂像及び巨大核細胞が認められていることから、FB1 の発がんメカニズムには細胞増殖の変化が関与している可能性があると考えた(参照 41)。

雄性 Wistar ラットに、精製 FB1(純度 98%)を 200 ng/kg 体重/日又は 50 µg/kg 体重/日の用量で 5 日間経口投与すると、肝臓では MDA 及びカルボニル化タンパク質(PC)濃度に影響はなかったものの、腎臓では MDA 及び PC 濃度が有意に増加したことが報告されている(参照 118)。

雄性 Wistar ラットに、精製 FB1(純度 98%)を 2 又は 7 日間、0.5 mg/kg 体重/日の用量で腹腔内投与した試験の結果、血漿、肝臓及び腎臓における Sa/So 比が 2 日投与群から増加した。カタラーゼ活性、PC 及び MDA 濃度への影響は 7 日投与群で有意に増加した。著者らは、これらスフィンゴ脂質代謝の障害が腎臓の DNA 損傷に関与していると考えた(参照 113)。

表 6 フモニシンの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

表 6-1 細菌を用いた復帰突然変異試験

試験	生物種	被験物質	濃度	代謝活性化			年	参考文献
				活性化に用いた物質	無	有		
復帰突然 変異	TA100	FB1、FB2、 FB3	1～10 mg/plate	ラット肝臓 S9 mix	—	—	1991	参照 102
	TA102				—	—		
	TA97a				—	—		
	TA98				—	—		
復帰突然 変異	TA100	FB1	0.01～100 μg/plate	ミクロソーム	—	—	1992	参照 103
復帰突然 変異	TA100	FB1	0.7～500 μg/plate	ラット肝臓 S9 mix	—	—	1997	参照 105
	TA98				—	—		
復帰突然 変異	TA100	FB1	25～200 μg/g	HepG2 より調整した S9 mix	n.d.	—	2002	参照 104
	TA102				n.d.	—		
	TA98				n.d.	—		
	TA1535				n.d.	—		
	TA1537				n.d.	—		
復帰突然 変異	TA100	FB1	10～114 μg/plate	ラット肝臓 S9 mix	—	—	2000	参照 106
	TA102				—	—		
	TA98				—	—		

＋：陽性、－：陰性、n.d.：データなし

表 6-2 ほ乳類由来細胞を用いた染色体異常試験

試験	生物種	被験物質	濃度	結果	備考	年	参考文献
染色体 異常	F344 ラット 肝臓初代培養 細胞	FB1	0.01～100 μg/ml	＋	1 μg /ml 以上 の濃度で陽性	1997	参照 105
染色体 異常	ヒト リンパ球	FB1	1～10 μg/g、26 ～29 時間培養	＋	10 μg/g の濃度 の FB1 で陽性	2005	参照 107
		FB2	1～10 μg/g、26 ～29 時間培養	－			
		FB3	1～10 μg/g、26 ～29 時間培養	－			

表 6-2 ほ乳類由来細胞を用いた染色体異常試験(つづき)

試験	生物種	被験物質	濃度	結果	備考	年	参考文献
小核試験	ブタ腎臓由来 PK15 細胞	FB1	0.05～5 µg/ml、 24 又は 48 時間 培養	+	小核を有する 細胞数の用量 依存的な増加	2008	参照 108
小核試験	ヒトリンパ球	FB1	1～10 µg/g、22 時間培養	+	5 µg/g 以上の 濃度の FB1 で 陽性	2005	参照 107
		FB2	1～10 µg/g、22 時間培養	—			
		FB3	1～10 µg/g、22 時間培養	—			
小核試験	ヒト肝臓がん 由来 HepG2 細胞	FB1	5～200 µg/ml、 24 時間培養	+	25 µg/ml 以上 の濃度で、小核 を有する細胞 数の用量依存 的な増加	2002	参照 104
小核試験	F344 ラット 肝臓初代培養 細胞	FB1	0.01～100 µg/ml	—		1997	参照 105

+: 陽性、—: 陰性

表 6-3 インディケーター試験

試験	生物種	被験物質	濃度	代謝活性化			備考	年	参考文献
				活性化に用いた物質	無	有			
SOS 試験	<i>E. coli</i> PQ37	FB1	5～500 µg/ アッセイ	ラット肝臓 S9 mix	—	—		1997	参照 105
DNA 修復試験	<i>E. coli</i> K-12	FB1	0.7～500 µg/ml	ラット肝臓 S9 mix	—	—			
不定期 DNA 合成試験	F344 ラット 肝臓初 代培養 細胞	FB1	0.5～250 µM、18 時間 培養		—	n.d.		1992	参照 110

表 6-3 インディケーター試験(つづき)

試験	生物種	被験物質	濃度	代謝活性化			備考	年	参考文献
				活性化に用いた物質	無	有			
不定期 DNA 合成試 験	F344 ラット 肝臓初 代培養 細胞	FB1	0.04～80 μM/plate、 18 時間培養		—	n.d.		1992	参照 111
		FB2	0.04～40 μM/plate、 18 時間培養		—	n.d.			
DNA 損傷 (コメ ットア ッセ イ)	ヒト肝 臓がん 由来 HepG2 細胞	FB1	5～200 μg/ml、24 時間培養		+	n.d.	25 μg/ml 以上の濃度 で陽性	2002	参照 104
DNA 損傷 (コメ ットア ッセ イ)	ラット 脳神経 膠腫由 来 C6 細胞	FB1	3～36 μM、 24 時間培養		+	n.d.	MDA の増 加 及 び 8-OH-dG の用量依存 的な増加を 誘導	2003	参照 112
	マウス 胚性線 維芽細 胞由来 MEF 細胞		3～18 μM、 24 時間培養		+	n.d.	MDA 及び 8-OH-dG の増加を誘 導		
姉妹染 色分体 交換試 験	ヒトリ ンパ球	FB1	1～10 μg/g、 4 時間培養		+	n.d.	5 μg/g 以上 の濃度の FB1 で陽 性	2005	参照 107
		FB2	1～10 μg/g、 4 時間培養		—	n.d.			
		FB3	1～10 μg/g、 4 時間培養		—	n.d.			

+ : 陽性、— : 陰性、n.d. : データなし

表 7 フモニシンの *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験	生物種	被験物質	濃度、投与方法、期間	結果	備考	年	参考文献
小核試験	CF1 マウス、雄	FB1	25、100 mg/kg 体重、腹腔内投与、投与 30 時間後に安楽殺	+	骨髄細胞を用いた小核を有する多染性赤血球の発生頻度の増加を誘導 低用量投与群における影響が大きかった	2000	参照 106
小核試験	BALB/c マウス、雌雄	FB1	0.1、1.0、10 mg/kg 体重、腹腔内単回投与、投与 24 時間後に安楽殺	—	骨髄細胞を用いた小核を有する多染性赤血球の発生頻度及び正常赤血球に対する多染性赤血球比率に変化なし	2013	参照 109
			0.1、1.0、10 mg/kg 体重、腹腔内複数回投与、投与 72 時間後に安楽殺	—	骨髄細胞を用いた小核を有する多染性赤血球の発生頻度に変化なし 骨髄細胞を用いた正常赤血球に対する多染性赤血球比率の減少、細胞毒性あり		
不定期 DNA 合成試験	F344 ラット、雄	FB1	100 mg/kg 体重、強制経口投与、投与 13～14 時間後に安楽殺	—	肝細胞での DNA 修復を誘導せず	1992	参照 111
		FB2	100 mg/kg 体重、強制経口投与、投与 13～14 時間後に安楽殺	—			

表 7 フモニシンの *in vivo* 遺伝毒性試験結果(つづき)

試験	生物種	被験物質	濃度、投与方法、期間	結果	備考	年	参考文献
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	Wistar ラット、雄	FB1	0.5 mg/kg 体重/日、2 日間腹腔内投与、投与 24 時間後に安楽殺	+	腎臓での DNA 損傷が認められた 血漿、肝臓、腎臓での Sa/So 比が増加した	2007	参照 113
			0.5 mg/kg 体重/日、7 日間腹腔内投与、投与 24 時間後に安楽殺	+	肝臓及び腎臓での DNA 損傷が認められた カタラーゼ活性、カルボニル化タンパク質及び MDA 濃度が増加		
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	Wistar ラット、雄	FB1	5、50、500 µg/kg 体重、強制経口投与、投与 4、24 又は 48 時間後に安楽殺	+	肝臓での酸化ストレスは認められず FB1 投与量及び時間依存的な DNA 損傷が肝臓で認められた	2008	参照 41

+ : 陽性、- : 陰性

(6) 神経毒性

① マウス

雌性 BALB/c マウス(7~8 週齢、1 群 5 匹)の側脳室内又は皮下に、生理食塩水で溶解した FB1(純度 98%)を総量 0、10、100 µg 用量で浸透圧ポンプにより 7 日間にわたって注入(0.5 µL/h)した。処置終了の 1 日後、未固定又はパラホルムアルデヒド固定後の脳を取り出した。側脳室投与では、高用量(100 µg)の FB1 処置マウスでのみ体重増加量が減少した。脳の重量は全ての処置群で変わらなかった。FB1 の 100 µg 側脳室ばく露では、処置中に症状が悪化し、マウスは不安定な足取りや振せんなどの運動障害を発生した。処置期間の最後では四肢の痙攣が起こった。これらのマウスにおいて、大脳皮質の神経変性が認められ、海馬のアストロサイトが活性化した。HPLC による分析で、側脳室に FB1 を投与したマウスの全ての脳領域に遊離 Sa の蓄積及び 100 µg FB1 投与後の大脳皮質中の遊離 So 増

加が確認された。遊離 So は、延髄で有意ではないが増加傾向が認められた。皮質中のスフィンゴミエリンと複合スフィンゴ脂質の濃度は変化がなかった。FB1 の側脳室投与は、リアルタイム PCR で分析したとき、両投与群で、腫瘍壊死因子 α (TNF α)、IL-18、IL-6 及びインターフェロン(IFN)- γ の発現を誘発した。FB1 の 100 μ g 皮下投与により、大脳皮質にのみ Sa 蓄積がやや誘発され、IL-18 発現が増加した。FB1 の側脳室注入が、マウス脳において原発性のセラミド生合成の阻害、アストロサイトの刺激及び炎症誘発性サイトカインの上方制御が同時に起こることにより神経変性を誘発し、脳における FB1 利用能の相対的欠損が、マウスに神経毒性を示すか示さないかに関与すると結論した(参照 119)。

7～8 週齢の雌性 BALB/c マウスを用いて、FB1 とエンドトキシン(リポ多糖、LPS)の複合作用を検索した。対照群、FB1 群及び LPS 群(1 群各 5 匹)又は FB1 と LPS の併用群(1 群 9 匹)を設定し、処置開始時に LPS(3 mg/kg 体重)又はリン酸緩衝生理食塩水を腹腔内注射した後、FB1(純度 98%、2.25 mg/kg 体重)を、単回(LPS 注射 2 時間後)又は 3 日 3 回(LPS 投与 6、24、48 時間後)皮下注射した。対照群は、それぞれの経路でリン酸緩衝生理食塩水を投与した。マウスを単回投与 4 時間後又は反復投与 24 時間後に断頭した。血液を採取し ALT 及び AST を分析した。肝臓と脳について、遊離 So と Sa、サイトカインの遺伝子発現及び肝細胞増殖を分析した。血液-脳関門の透過性を評価するために、試料採取(n=4)の 1 時間前に、フルオレセインナトリウム(0.5%を 200 μ L)又は同容量のリン酸緩衝生理食塩水を注射した。肝臓において、FB1 注射により単回/反復処置群の両方で Sa レベルが増加したが、So は単回投与でのみ増加した。LPS は、Sa レベルには影響しなかったが、So レベルを増加させた。循環 ALT は、単回投与後 LPS 単独で増加したが、反復投与では、FB1 が ALT 及び AST を増加させ、LPS 処置で低減された。TNF α 、IFN- γ 及び IL-18 の発現が単回注射後増加したが、反復処置ではそれはみられなかった。LPS は、単回/反復処置群の両方において、TNF α と IL-18 の発現を増加させ IFN- γ には影響しなかった。LPS は、FB1 の TNF α 、IL-18 単回投与への影響のみを低減させ、IFN- γ については反復処置後のみ軽減した。脳において、TNF α 、IFN- γ 、IL-18、IL-6 及び IL-12 の発現について、FB1 単回投与による影響は認められなかったが、LPS は全てを増加させた。Sa は FB1 の反復処置により増加し、LPS 処置により亢進した。FB1 は、LPS で誘発される IFN- γ 及び IL-18 発現を減少させ、IL-6 及び IL-12 の発現を亢進させた(参照 120)。

②ウサギ

妊娠 NZW ウサギに、精製した FB1(純度 92.3%)を 0.00、0.25、0.50、1.00、1.25 及び 1.75 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 3～19 日に強制経口投与した実験で、1.75 mg/kg 体重群において妊娠 12 日に死亡した 1 例では、海馬に中程度の白質脳症、多発性局所性血管周囲出血及び浮腫がみられた(参照 54)。

雑種成熟雌性ウサギ(1 群 8 匹、1.65～2 kg)に、飼料中のフモニシン濃度を 0、5、10 mg/kg (ELISA による測定)になるように、*F. verticillioides* (MRC 286)培養物を混餌投与

した。ウサギは 2 週間混餌投与した後、交配し、交配後も 4 週間投与した。対照動物は試験中に体重増加はみられず、5 及び 10 mg/kg の混餌群では体重が減少した。両投与群の最終体重は非投与対照群より有意に低かった。飼料の乾燥物摂取量もフモニシン処置群で有意に減少し、10 mg/kg 投与群は、対照群の 50%の乾燥物摂取量であった。給餌 6 週間目に、妊娠雌において多くの有意な血液学的パラメータ変化が認められた。これらには、ヘマトクリット値減少(10 mg/kg)、ヘモグロビン減少(5 mg/kg 以上)、赤血球減少(10 mg/kg)、白血球増加(5 mg/kg 以上)、リンパ球減少(5 mg/kg)及び好中球増加(5 mg/kg)があった。血清の化学的変化は、総タンパク質(5 mg/kg 以上)とアルブミン(10mg/kg)の減少、及び ALT と AST(5 mg/kg 以上)活性の低下があった。ALP 活性は 10.0 mg/kg 投与群で有意に増加した。血清中の電解質(PO_4^{3-} 、 Cl^- 、 HCO_3^-)とクレアチニンも、対照群と有意差が認められたが、この変化に用量依存性はなかった。5 mg/kg 飼料が胎児の適切な発育と発生に負の影響を及ぼすと結論した(参照 121)。

③ブタ

雄性ラージホワイト離乳ブタに、*F. verticillioides* (MRC 286)の培養物を用いて混餌飼料を調製し、FB1 を 0.2、5.0、10.0 及び 15.0 mg/kg 含む飼料(ELISA キットで測定)を 6 ヶ月間混餌投与した(他のかび毒は 0.2 mg/kg の検出限界未満)。その結果、5.0 mg/kg 以上の混餌投与群において、脳の一部と下垂体の AChE 活性への有意な影響が認められた。また、橋、扁桃核、視床下部、延髄の AChE 活性の濃度依存的な影響がみられた(参照 73)。しかし、JECFA は、飼料中用量が不正確で、報告された用量も一致せずまた明確な用量反応関係もないため、これらの AChE 活性への影響が、FB1 ばく露によるものではないと結論している(参照 28)。

④ウマ

F. proliferatum の培養物から得られた FB2 及び FB3 を、それぞれ 3 頭のポニーに 75 ppm の濃度になるよう飼料中に添加して混餌投与した。FB3 混餌動物では 56 日まで臨床症状及び血清学的検査値は正常で、57 日及び 65 日に安楽殺、剖検し、肉眼的及び顕微鏡学的に観察したところ、白質脳症を示す所見はなかった。FB2 混餌動物では、136 日目に神経症状を呈した 2 例を安楽殺、剖検し、病理組織学的に観察したところ、1 例で白質脳症が認められた。残る 1 例の FB2 混餌動物では異常はなかった(参照 122)。

17 頭の雌性又は雄性ウマに、0.00、0.01、0.05、0.10、0.20 mg の精製 FB1 を静脈内投与した。神経学的異常について検査したところ、0.00 及び 0.01 mg 投与群では異常は認められなかったが、それ以上の投与動物においては、後肢の運動失調、前肢交替遅延、舌の緊張と動作減少がみられた。0.05 mg 以上の FB1 投与動物の神経学的異常の値をプールしたところ、中等度の臨床兆候(平均 6.3 日)が重度の兆候(平均 8.9 日)よりも早期に出現した。神経学的異常を示したウマでは、脳脊髄液タンパク質、アルブミン、IgG 濃度が高く、ア

ルブミン比が増加した。FB1 の NOEL は 0.01 mg/kg 体重と結論した(参照 76)。

⑤ *in vitro* 試験

ヒトの神経膠芽腫(U-118MG)を用いて、FB1 ばく露による神経毒性作用が試験された。精製 FB1 は U-118MG 細胞において、脂質過酸化及び ROS の産生を増加させ、10 又は 100 $\mu\text{mol/L}$ で 48~144 時間ばく露後に有意な影響を及ぼすことが認められた。これらの影響はグルタチオンレベル及び細胞生存率の減少を伴っていた。カスパーゼ 3 様プロテアーゼ活性とヌクレオソーム間の DNA 断片化が増加したことにより、アポトーシスの徴候が認められた。従って、FB1 により誘発される神経毒性には、酸化ストレスとアポトーシスが関与している可能性がある(参照 123)。

マウス GT1-7 視床下部細胞、ラット C6 神経節芽細胞腫細胞、ヒト U-118MG 神経節芽細胞腫細胞及びヒト SH-SY5Y 神経芽細胞腫細胞の 4 細胞株を用いて、FB1 を 0.1~100 μM で 0~144 時間ばく露した。カスパーゼ 3 様プロテアーゼ活性は SHY-SY5Y 株以外の全ての細胞株で 48~144 時間において増加し、核内の DNA 断片化が全ての細胞株で生じた。このことは FB1 によるアポトーシス誘導はカスパーゼの活性化によることを示唆している。しかし、p53、アポトーシス誘発又は抗アポトーシス Bcl-2 ファミリー(Bax、Bcl-2、Bcl-XL、Mcl-1)の発現には、FB1 は影響しなかった。細胞株による感受性は、U-118MG > GT1-7 > C6 > SH-SY5Y 細胞の順に高かったことから、神経節細胞の感受性が高いことが示唆された(参照 124)。

マウスミクログリア細胞(BV-2)及び神経芽細胞腫由来細胞(N2A)株、初代培養のアストロサイト及び皮質ニューロンを用いて FB1 の影響を調べた。BV-2 及び N2A 細胞、新生子及び出生後の BALB/c マウスの神経組織細胞を、4 日間(BV-2 及び N2A)、又は 4 及び 8 日間(アストロサイト及びニューロン)、FB1 にばく露した。25 μM の FB1 は BV-2 細胞の生存率を減少させた。一方、50 μM の FB1 は、BV-2 と初代アストロサイトの両方に対して壊死作用を示した(8 日のみ)。チミジンの取り込みを調べたところ、2.5 μM の FB1 が BV-2 細胞の増殖を抑制していることが示された。フローサイトメトリーによる DNA 解析により、抑制作用は細胞周期の停止によるものでないことが示された。ミトコンドリアの活性は、BV-2 細胞において用量依存的に減少したが、アストロサイトでは 25 μM では上昇したものの 50 μM ではそうではなかった。BV-2 細胞とアストロサイトにおいて、TNF α と IL-1 β の発現は、リアルタイム PCR による分析で、6 又は 24 時間で低下した。全ての細胞において、遊離 S_a の蓄積と遊離 S_o の減少が認められた。これらの結果から、FB1 による神経組織への毒性は、アストロサイトやグリア細胞の機能低下の二次的影響として発現するかもしれないと考察された(参照 125)。

フモニシンはウマで白質脳症との関連が報告されて以来、神経毒性について検索されてきた。ウサギでは血管周囲の出血、浮腫とともに白質脳症が再現されており、マウスでは

脳内のスフィンゴ脂質代謝が FB1 投与により影響を受けたことが示されている。*in vitro* 試験では、FB1 による酸化ストレスやアポトーシス誘導が確認されている。

(7) その他 (免疫毒性等)

①マウス

BALB/c マウスの免疫系に及ぼす FB1 の影響として、性特異性の有無を調査した。雌雄 BALB/c マウス (平均体重 20 g、1 群 5 匹、1 週間馴化) に、FB1 (エンドトキシンフリー、純度 100%) を 2.25 mg/kg 体重/日の用量で、5 日間毎日皮下注射した。その結果、FB1 処置は両性マウスに有意な体重増の低下を起こし、雌マウスのみ脾臓及び胸腺相対重量の減少を誘発したが、雄に影響はなかった。また、雌で脾臓の細胞密度及びリンパ球増殖速度を低下させた。さらに、雌においてフィトヘマグルチニン P (PHA-P) が誘発する T-リンパ細胞増殖及び LPS 誘発性の B-リンパ細胞増殖が減少した。また、雌マウスの脾臓細胞に、IL-2 の mRNA 発現の低下が認められた。これらの変化は、TNF α や IL-1 β の mRNA 発現が変化していない状態で起こった。フェノタイプ解析から、FB1 処置が雌マウスの脾臓においてのみ T-リンパ球群の相対的増加を引き起こしていることが示された。対照的に、FB1 は、雌マウス胸腺において、未成熟 CD4+/CD8+ 二重陽性 T 細胞群を劇的に減少させた。FB1 処置された雄マウスの胸腺細胞には明らかな変化はなかった。これらの結果から、FB1 による免疫抑制作用は雌の感受性が高いことが示唆された (参照 48)。

②ラット

雌雄 Sprague-Dawley ラット (1 群 10 匹) に、精製 FB1 (純度 98%) を 5、15、25 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間強制経口投与し、ヒツジ赤血球への IgM 反応性を、 10^6 の脾臓単核白血球あたり及び脾臓あたりのプラーク形成細胞数 (PFC) により比較した。雄において、いずれの値も用量反応性に直線的な減少がみられたが、雌では影響はなかった。さらに雄ラット (10 匹/群) に FB1 を 0、1、5、15 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間強制経口投与した試験では、血清 IgG の増加傾向が用量依存性にみられ、*Listeria monocytogenes* の感染 24 時間後の脾臓において、菌数の用量相関性の増加が認められた。臓器重量、血液学、マイトジェン誘発性リンパ球刺激、カルシウム動員、白血球及び T リンパ球サブセットの数、ナチュラルキラー細胞活性及び食作用には影響がなかった (参照 51)。

1 群 6 匹の 6~8 週齢雄性 Wistar ラットに、0 (対照) 又は精製 FB1 を 100 ppm 含む飼料を 12 週間混餌投与した。90 日目の総 FB1 摂取量は、810 mg/kg 体重であった。FB1 の混餌投与により、体重及び体重増加が抑制された。病理組織学的には、肝臓の血管周囲への組織球の浸潤、クッパー細胞の増加がみられ、腎臓では尿細管上皮細胞の壊死とアポトーシス、小腸では有糸分裂像の増加とリンパ球浸潤が認められた。FB1 投与ラットでは、対照と比べ血清 ALP 活性が有意に上昇し、中性脂肪濃度は減少した。処置動物から分離した脾細胞に FB1 を終濃度で 10 μ M 添加した実験では、FB1 は脾臓単核細胞の有糸分裂

誘発因子による増殖に有意な影響を与えなかった。一方、対照と比較し、処置された培養細胞により放出される IL-4 レベルが増加し IL-10 レベルは減少した。また、腹膜マクロファージにより放出される過酸化水素(H₂O₂)が減少し、腹膜細胞全体から産生されるスーパーオキシドアニオンレベルに変化は認められなかった(参照 61)。

同じ著者らによる AFB1 との相互作用を調べるための研究では、40 ppb の AFB1 単独、40 ppb の AFB1 と 100ppm の FB1 の併用混餌投与群を設定し、90 日間混餌投与した。併用群では体重が非投与対照群よりも低値であった。脾臓の単核細胞のマイトジェン刺激に対する反応性は AFB1 単独群が高かった。*in vitro* の実験では、AFB1 単独及び併用群の増殖は低値であった。AFB1 を投与した群では対照と比較して、IL-2 は低レベル、IL-4 は高レベル、IL-10 は同等であった。AFB1 と FB1 を前培養で添加した脾細胞においては、IL-4 は高レベル、IL-10 は低レベル、IL-2 は同等であった。AFB1 を混餌投与した動物では、腹腔内マクロファージの H₂O₂ 放出量は低かったが、併用群では高レベルであった。両毒素を前培養で添加した場合は、H₂O₂ 放出量は低かった(参照 126)。

③ブタ

腸の免疫反応に及ぼす FB1 の影響を検索するため、17 匹の 3 週齢の離乳した健常な雄ヨークシャーブタに、精製 FB1(Promec)を 0(8 匹)又は 0.5 mg/kg 体重/日(9 匹)の用量で 7 日間強制経口投与した。投与期間終了後に剖検し、回腸試料について、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)により 5 種の炎症性サイトカイン mRNA の発現が分析された。対照と FB1 処置群との間に、IL-18、IL-6、IL-12 又は TNF α の mRNA レベルに差は認められなかった。一方、FB1 処置は、IL-8 の mRNA 発現に有意な転写抑制を示した。IL-8 発現に及ぼす FB1 の影響は、ブタ腸上皮細胞系 IPEC-1 でも試験された。FB1 は、mRNA とタンパク質両方のレベルにおいて IL-8 発現を用量に依存して減少させた。FB1 が IL-8 レベルを減少させることによって腸の免疫反応を変化させると結論した(参照 127)。

初期の平均体重が 7.3 $\pm$ 0.4 g である 2 群 6 匹の離乳雑種子ブタに、精製 FB1(純度>98%)を 0、1.5 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間強制経口投与した。試験終了時に動物を安楽殺し、血液、脾臓及び腸間膜リンパ節組織を採取し、*in vitro* で刺激した際のサイトカイン mRNA 発現を測定した。PHA による刺激後、ブタ血液細胞は、IFN- γ 及び IL-4 mRNA を発現し、FB1 ばく露ブタ組織においてサイトカイン発現パターンを変化させ、対照群より IL-4 発現が低下し、IFN- γ が上昇した(参照 128)。

離乳後 1 週齢のブタに、*F. verticilloides* NRRL 34281 の培養物から粗抽出物を調製し(FB1: 54%、FB2: 8%、FB3: 9%)、FB1 として 1 mg/kg 体重/日となるようリン酸緩衝生理食塩水で溶解した液を 10 日間経口投与するとともに、一部の動物に F4+ の腸内毒素原性大腸菌を投与した。臨床症状には異常は認められなかったが、小腸内 IL-12p40 の発現減少、腸管抗原提示細胞(APC)の不調、MHC-II の発現抑制、T 細胞の刺激応答低下がみられた。これらは、FB1 が APC の成熟過程を阻害していることを示したと結論された(参照 129)。

子ブタに、*F. verticilloides* (NRRL34281)の培養物(FB1: 54%、FB2: 8%、FB3: 9%)を、FB1 として 0.5 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間強制経口投与した。また、一部には投与 1 日後から毒素非産生 A 型の *Pasteurella multocida* を 13 日間経気管内投与した。培養物やパスツレラ投与は、体重増加、臨床症状、肺には影響せず、気管支肺胞洗浄液中の細胞にわずかな影響及ぼした。IL-8、IL-18、IFN- γ の mRNA 発現がかび毒投与により増加し、パスツレラ投与では TNF α が増加した。かび毒とパスツレラの併用の場合は、成長遅延、咳、気管支肺胞洗浄液中の細胞、マクロファージ、リンパ球数が増加した。肺の傷害は併用の場合で明らかで、亜急性間質性肺炎の像を呈した。TNF α 、IFN- γ 、IL-8 の mRNA 発現が増加した(参照 130)。

豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス(PRRSV)と FB1 汚染の関連を検索するため、1 群 5 匹の雌雄離乳雑種ブタを 5 群に分け、A 群: 陰性対照群、B 群: 12 ppm FB1 強制経口投与群(0 日目～)、C 群: PRRSV 感染群(8 日目)、D 群: 併用群(FB1、PRRSV とともに 0 日目～)、E 群: 併用群(FB1 0 日目、PRRSV 8 日目)とした。D 及び E 群では、体重増加抑制が認められた。肺の肉眼的観察においては、B 群において赤色すりガラス様変化(1.4%)、C 群においてびまん性すりガラス様変化(9.42%)、D 群ではびまん性すりガラス様変化(5.41%)及び赤色すりガラス様変化(1.63%)、E 群ではびまん性すりガラス様変化(5.91%)及び赤色すりガラス様変化(3.50%)が認められた。病理組織学的検査では、肺胞壁の肥厚と単核細胞浸潤、血管変化など間質性肺炎の特徴を有していた。D 群では中等度のびまん性間質性肺炎を呈した。E 群は重篤な間質性肺炎を示した。B、D 及び E 群では、肝細胞が多核又は二核となったものなどが観察され、かび毒の特徴を示した。これらの結果から、FB1 と PRRSV のブタにおける相加的作用が示され、E 群が肺に最も重篤な組織学的影響を及ぼすことが明らかとなった(参照 131)。

24 匹の 5 週齢の子ブタ(雑種、去勢)を 4 群に分け、対照、DON 単独(2.8 mg/kg)、FB 単独(FB1 4.1、FB2 1.8 mg/kg)及び併用(DON 6.5、FB1 4.5、FB2 2.0 mg/kg)飼料を 35 日間混餌投与した。汚染飼料投与動物においては、空腸の萎縮、絨毛の融合、絨毛の高さの減少、細胞増殖が認められ、杯細胞やリンパ球が減少していた。空回腸における TNF α 、IL-1 β 、IFN- γ 、IL-6、IL-10 の mRNA は有意に発現上昇した(リアルタイム PCR で分析)。加えて、E カドヘリンやオクルディンの発現は低下した(参照 132)。

5 週齢の去勢ブタに、*F. graminearum* DSM-4528 と *F. verticilloides* M-3125 の培養物(DON 3 mg/kg、FB1 6mg/kg 含有)を 5 週間にわたって混餌投与し、4 及び 16 日にオボアルブミンを皮下投与して免疫応答を検索した。併用群においては、肝臓の病理組織学的異常が最も重篤であった。また、IL-8、IL-1 β 、IL-6、MIP-1 β の mRNA 発現が併用群の脾臓で有意に減少した。このことから、DON と FB1 の免疫系への複合効果が示唆された(参照 71)。

1 群 5 匹の雌又は去勢された雄子ブタ(4 週齢、1 週間馴化)に、対照飼料(トウモロコシ・大豆ミール飼料)又は *F. verticilloides* (MRRL34281)培養物(FB1: 8 mg/kg 含有、前半 0.99、

後半 1.49 mg/kg 体重/日相当)のいずれかを 28 日間混餌投与した。粗抽出物には、FB1: 54%、FB2: 8%及び FB3: 9%が含まれていた。7 日目と 21 日目に、*Mycoplasma agalactiae* ワクチンを皮下免疫注射した。FB1 汚染飼料摂取により、雄の体重増加量が有意に減少し、雌ではその影響はなかった。体重増加量低下は飼料摂取量減少によるものではなかった。統計的に有意なクレアチニンレベルの上昇が、両性の FB1 処置動物で認められた。*M. agalactiae* に特異的な抗体産生が、雌雄で増加したが、28 日目では特異的な抗体産生の増加は、非投与対照群より有意に少なく、雌では対照群と比較して特異的な抗体産生に有意差はなかった。雄ブタにおいて、IL-10 の有意な低下が認められ、他のヘルパー T 細胞タイプ 2(Th2)サイトカイン発現の減少も認められたが、有意ではなかった。FB1 がブタにおいて免疫抑制作用を示し、影響の程度が性に強く依存し、雄が雌より感受性が高いと結論した(参照 133)。

離乳去勢子ブタに、*F. moniliforme* 培養物を用いて、FB1 を 0、1、5、10 mg/kg(1 回目の実験、3~4 ヶ月間、1 群 5 匹)含む飼料又は 0、100 mg/匹を 8 日間(2 回目の実験、非投与対照群 6 匹、処置群 14 匹)で混餌ばく露させた。免疫反応を測定するために、Aujeszkzy 病(仮性狂犬病)に対する不活化ワクチンが接種された。*in vitro* 免疫反応が、PHA-P、コンカナバリン A、LPS(非特異的な免疫反応)と Aujeszkzy 病のウイルス不活化懸濁液(特異的な免疫反応)により誘発されるリンパ球刺激試験により測定された。B 細胞が関与する液性免疫反応(特異的な抗体力価などが)、ウイルス中和試験で測定された。試験された免疫パラメータは、各群間で有意差は認められなかった。FB1 を極めて高用量(7~8 mg/kg 体重/日、8 日間)又は低用量でも長期間(0.04、0.2、0.4 mg/kg 体重/日、3~4 ヶ月)投与した場合、液性免疫反応又は細胞の特異的及び非特異的な免疫反応に有意な影響は及ぼさないと結論された(参照 134)。

サルモネラ菌感染における慢性的フモニシンばく露がラージホワイト種離乳ブタに及ぼす影響が調査された。飼料中に 11.8 ppm という中程度のフモニシン汚染(約 130ppm 含有している自然汚染されたトウモロコシを使用、FB1 ; 8.6ppm+FB2 ; 3.2ppm)がある飼料を 63 日間摂取することで、Sa/So 比は変化するが、死亡や病理学的変化は認められなかった。一方、サルモネラ菌を 5×10^4 CFU 接種しても死亡や臨床症状に変化はなかった。フモニシンはマイトジェン(PMA 及びイオノマイシン)刺激による白血球の増殖に影響を与えなかったが、サルモネラ接種 7 日後において、特異的なサルモネラ抗原(LPS)刺激による、サルモネラ菌特異的な白血球の増殖能を抑制した。しかしながら、サルモネラ接種個体におけるサルモネラのトランスロケーション又は血清転換に、フモニシンの摂取は影響を与えなかった。サルモネラの接種が糞便細菌叢のプロファイルに影響を与えなかったが、フモニシンの中濃度のばく露は消化細菌叢のバランスに一時的に影響を与えた。フモニシン及びサルモネラを同時に感染させた場合、急速かつ明瞭に細菌叢プロファイルが変化した。したがって、これらの試験条件下において、自然汚染された飼料における平均的な濃度でのフモニシンばく露はブタの健康に影響を及ぼさなかったが、消化細菌叢のバランスに対

して影響を与え、さらにサルモネラの感染によってこの現象に対してより強い影響を与えた(参照 135)。

④ウズラ

孵化後 1 日のウズラを 4 群に分け、CX: 非投与対照群、FX 群: 200 ppm FB1 含有 *F. verticillioides* (M-1325)培養物混餌投与群、MX: 100 ppm モニリフォルミン(M)含有 *F. fujikuroi* (M-1214)培養物混餌投与群、FM: FB1 と M の併用群を設定し、35 日間給餌した。FX 群では羽毛の乱れと成長不良がみられ、MX 群では FX 群より成長が遅延し、貧羽と摂餌及び摂水量の減少が認められた。FM 群は、FX 群や MX 群と同程度であった。総死亡率は、FX、MX、FM 群でそれぞれ 12.38、7.62、20.95%であった。ほとんどの期間において、3 つの処置群の体重は対照群よりも低く、血清タンパク質、アルブミン、コレステロール、AST、LDH、クレアチンキナーゼ値は高値であった。細胞性免疫反応は、対照群と MX で同レベルであったが、FB1 が含まれる FX と FM 群においては皮膚が徐々に肥厚し、単核炎症細胞反応は対照及び MX と比較すると低レベルであった(参照 136)。

⑤ *in vitro* 試験

ヒト及びブタのリンパ細胞を用いて、精製した FB1(核磁気共鳴と HPLC により純度 >98%)がリンパ球増殖に及ぼす影響について、AFB1、DON 及びニバレノール(NIV)とともに調査した。ヒトとブタの末梢血単核細胞及びブタの脾臓細胞を培養し、PMA とイオノマイシンにより刺激し、0.001~1000 µg/ml(対数間隔)の濃度範囲の各かび毒と 72 時間共培養し、その 24 時間前にメチル-³H-チミジンでラベルした。その結果、AFB1、DON 及び NIV の濃度増加により、両方の種と細胞種において、細胞分裂誘発因子刺激後の細胞増殖が影響を受けた。比較的低濃度のかび毒(0.1 µg/ml 以下)は細胞増殖を亢進させ、ブタ細胞よりもヒト細胞で顕著であったが、高濃度(1~10 µg/ml)のかび毒は、2 つの種及び 2 つのリンパ細胞種を用量依存的に増加させた。NIV が、両方の種及び両方の細胞種において最も作用の強いかび毒で、50%阻害濃度(IC50)は、0.05 µg/ml(ブタ脾臓細胞)、0.09 µg/ml(ブタ末梢血単核細胞)及び 0.08 µg/ml(ヒト末梢血単核細胞)であった。FB1 が最も作用が弱く、IC50 は 13.5 µg/ml(ブタ脾臓細胞)、650 µg/ml(ブタ末梢血単核細胞)及び 163 µg/ml(ヒト末梢血単核細胞)であった(参照 137)。

Caco-2 細胞と HT29-MTX 細胞を用いて、FB1 やその他のかび毒が粘液分泌に及ぼす影響を検索した。粘液分泌の指標として、ムチン様糖タンパク質分泌に関する遺伝子である MUC5AC 及び MUC5B の mRNA 発現を調べたところ、かび毒は単独又は複合で、MUC5AC、MUC5B mRNA やタンパク質、ムチン様糖タンパク質に有意な影響を及ぼした。このことは、小腸粘膜の透過性や、かび毒ばく露に対する感受性が亢進する可能性を示唆している(参照 138)。

ヒトリンパ芽球様細胞の Jurkat T 細胞に対する、FB1 と α-ゼアラレノール(α-ZEA)(い

ずれも精製物)の影響が調べられた。FB1 は用量依存的に細胞増殖を誘導したが、 α -ZEA はアポトーシスを誘導することにより、低濃度でも細胞増殖抑制作用が認められた。FB1 で前培養した細胞では、IL-2 と IFN- γ の mRNA は対照と同レベルであったが、 α -ZEA 処置では転写が減少した。併用ばく露の場合は、細胞増殖や IFN- γ mRNA 発現は α -ZEA 単独よりもさらに抑制された(参照 139)。

健常者及び食道癌と乳癌患者の循環系から採取したリンパ球及び好中球に及ぼす形態学的影響を比較するために、これらのリンパ球と好中球を、FB1 とオクラトキシン A(OTA、Sigma)と共培養した。培養は事前に決定した IC50(白血球の 50%生存/死亡量)値の濃度で、リンパ球は 25 μ g/ml(FB1)で 2 時間、好中球は 50 μ g/mL(OTA)で 23 時間ばく露した。FB1 と OTA の両方とも、健常者とがん患者由来のリンパ球及び好中球の生存数を用量依存的に減少させ、好中球には遮断された細胞膜、細胞質小器官への損傷及び核内整合性の消失が認められたが、これらの影響は数値化されなかった。FB1 と OTA が、ヒト特にがん患者において、免疫監視機構を損傷させることによって免疫抑制作用を示すと推定した(参照 133)。

FB1 ばく露による免疫毒性作用について、ヒト末梢血単核細胞から分化させた樹状細胞を用いて試験した。FB1(Sigma)の 100 μ mol/L、LPS の 10 ng/ml 又は 2 つの組合せで 6 又は 24 時間ばく露した後、樹状細胞で多くのサイトカイン及びケモカインの mRNA レベルとタンパク質レベルを分析した。FB1 によるばく露は、IFN- γ 及び CXCL9 発現の増加を誘発した。FB1 は、LPS が誘発する IL-6、IL-18、CCL3 及び CCL54 の発現を阻害した。他のサイトカイン類(TNF α 、IL-12、IL-18 及び IL-23)は、樹状細胞において FB1 により影響を受けなかった(参照 134)。

FB1、FB2 及び *Alternaria alternata* f. *Sp. lycopersici* (AAL) 毒素は化学構造的に関連のある同系のマイコトキシンである。一連の哺乳類培養細胞株を用い、より迅速で高感度なバイオアッセイ系を検討した。使用した 9 種のラット肝細胞癌株のうち、2 種の最も高度に分化した細胞株を除く 7 種の細胞株はこれら 3 毒素に感受性であり、48 時間で毒性反応が可視化された。最も感受性が高かった肝細胞癌株(H4TG)に対するおおよその IC50 値は、4 (FB1)、2 (FB2)及び 10 (AAL) μ g/ml であった。由来が異なる 15 種の細胞株の中では、MDCK イヌ腎臓上皮細胞株のみが感受性を示した[IC50 = 2.5 (FB1)、2 (FB2)及び 5 (AAL) μ g/ml](参照 140)。

(8) 毒性発現の機序

フモニシンは家畜及び実験動物でいくつかの毒性が知られているが、Ⅲ 1 (2) にまとめられているセラミド合成酵素阻害作用が主とした毒性機序であることが示唆されている。FB1 に関して報告されている概要をまとめた。

①細胞内への取り込み

FB1は細胞膜を通過することが示されている。精製FB1(純度>98%)を24時間SNO細胞(ヒト食道癌由来細胞株)にばく露させ、FB1抗体を用いて細胞内取り込みを電子顕微鏡で調べたところ、16 μ Mの濃度で、細胞質、核、ミトコンドリア及び細胞膜に陽性シグナルがみられた(参照 141)。

②細胞内の毒性発現

Ⅲ 1 (2)に記載したように、FB1は、セラミド合成酵素阻害作用があり、スフィンゴ脂質代謝の異常を招く。

このようなスフィンゴ脂質代謝異常がどのように細胞に作用するか、その詳細は明らかではないが、スフィンゴ脂質代謝異常は、細胞にFB1による毒性がみられる前に検出される変化であり、FB1の細胞毒性にはスフィンゴ脂質の代謝異常が関与していることが示唆されている。FB1によるスフィンゴ脂質代謝異常が、脂質を介したシグナルに関与し、アポトーシス、ネクローシス、細胞増殖阻害、そして発がん性に関連する可能性が考えられている。また、スフィンゴ脂質は、細胞膜の主な構成成分のひとつであることから、その代謝阻害は、細胞膜の機能を変化させる可能性がある(参照 11、参照 142)。

FB1によるスフィンゴ脂質代謝の変化により、細胞膜の機能阻害がおこり、細胞膜上の葉酸受容体を介した葉酸の細胞内取り込みが阻害されることが報告されている。葉酸受容体を発現しているCaco-2細胞に、精製FB1を最高濃度20 μ g/mLの濃度で添加し、葉酸の細胞内取り込みが調べられた。その結果、5-メチルテトラヒドロ葉酸²の取り込みがFB1濃度依存的及びばく露時間依存的に阻害された。FB1により細胞のスフィンゴ脂質量は明らかに減少していた。

FB1のセラミド合成酵素阻害作用により、細胞への葉酸の取り込みが抑制される可能性が考えられ、このような葉酸不足がNTDに関与しているとの仮説が提唱されている(参照 142、参照 143、参照 27)。

③血液脳関門の通過

12日齢のSprague Dawley雄ラットに、精製FB1(純度>91%、FB2は含まず)を、0.8又は8 mg/kg体重の用量で皮下投与した。投与後24時間までの間に経時的に脳組織及び血液を採取し(一群3~4匹)、FB1、Sa及びSo濃度を測定した。その結果、FB1を8 mg/kg体重の用量で投与した場合、脳内にFB1が検出され(血漿中のおよそ1/50)、いずれの投与用量においても、脳内Sa濃度及びSa/So比ともに増加した。このことから、FB1は血液脳関門を微量ながら通過し、スフィンゴ脂質代謝に影響を及ぼすことが示唆された(参照

² 葉酸は、血漿中で5-メチルテトラヒドロ葉酸として存在し、細胞に吸収される。

144)。

④血液胎盤関門の通過

妊娠 15 日目の Sprague Dawley ラット 2 匹に ^{14}C -FB1 を静脈内注射し、注射 1 時間後の分布を調べた結果、胎児から検出された放射能は無視できる量であり、FB1 は胎盤を通過しないと考えられた(参照 93)。

妊娠 LM/Bc マウスに、妊娠 7.5 日目と 8.5 日目の 2 回、5~20 mg/kg 体重/日の FB1 を腹腔内投与すると、用量依存的に胎児に NTD がみられた。NTD の予防効果を調べる目的で、20 mg/kg 体重/日の FB1 を投与した群に葉酸又はガングリオシド(GM1)³を妊娠マウスに腹腔内投与した結果、葉酸は NTD の発生率を 79%から 50%に抑制し、GM1 は、79%から 5%に抑制した。著者らは、 ^{14}C -FB1 を妊娠初期(妊娠 10.5 日目)に腹腔内投与すると、胎盤及び胎児に ^{14}C -FB1 が検出されたこと(未公表データ)、また、FB1 投与群では胎児の Sa 濃度が上昇していたことより、母体毒性とは別に、FB1 が未熟な胎盤を通過して胎児に影響している可能性が考えられるとしている(参照 85)。

同じグループが、So のリン酸化物である S1P 受容体と NTD の関係について調べている。FB1 又は S1P 受容体の作動薬である FTY720 をそれぞれ妊娠マウスに投与すると NTD が認められ、FTY720 は、母動物及び胎児より検出されたことが報告されている。著者らは、FB1 は、S1P 受容体を介して NTD に関与していると考えた(参照 86)。

2011 年の JECFA の評価においては、動物試験の結果、FB1 が胎児から検出された証拠はなく、FB1 は胎盤を通過しないと結論された。胎児毒性、骨格組織及び軟質組織の奇形といった生殖毒性は、フモニシンによる母体毒性を介した二次的な影響であるとされた(参照 8)。2012 年に公表された Gelineau van Waes らの論文(参照 86)では、FTY720 が胎児から検出されたことが報告されているが、FB1 の胎児分布に関するデータはなかった。

このように FB1 投与により、胎児の Sa 濃度の上昇や NTD の発生という報告はあるものの、FB1 の胎盤通過については不明な点が多い。

⑤発がんの機序

FB1 は、ニジマスにおいてニトロソ化合物をイニシエーション処置に用いた場合の発がんプロモーション作用(参照 145)、発がん試験におけるがん発生(参照 80)、神経管欠損(NTD)(参照 85)などが動物において報告されている。また、TNF α 欠損マウスを用いた研究では、*F. verticillioides* の培養物を混餌投与すると肝臓の Sa が野生型と比較して有意に上昇し、それと同様に肝細胞のアポトーシスと増殖が同時に増加していたことから、フモ

³ セラミドから合成されるスフィンゴ糖脂質の一種。GM1 は主に神経系細胞の細胞膜に存在し、細胞のシグナル伝達を担うと考えられている。

ニシン毒性発現に TNF α が関与する可能性が示唆されている(参照 146)。

JECFA の意見書では、フモニシンばく露による細胞死と細胞増殖に影響すると考えられるのは、スフィンゴ脂質代謝への影響であるが、その生化学的特徴は、

- a. 遊離スフィンゴイド塩基とその 1-リン酸塩の増加
- b. 複合スフィンゴ脂質の変化
- c. セラミド及びセラミド 1-リン酸生合成の低下

であるとしている(参照 28)。

また、フモニシンの発がん性について、スフィンゴ脂質代謝への影響が関連する可能性が示唆される報告がある。セラミド合成酵素を欠損したマウスを 7~9 ヶ月飼育したところ、3 匹中 2 匹に悪性肝細胞がんが自然発生したことが報告されており、セラミド欠乏による肝がん発生の可能性を示唆していた(参照 147)。CYP1B1 はエストロジェン感受性組織や肝がん細胞に分布することが知られており、マイクロ RNA のひとつである miR-27b は CYP1B1 の転写後発現調節に関与する。培養ヒト肝がん細胞である HepG2 細胞に FB1 をばく露したところ、miR-27b の発現が有意に抑制されたが、CYP1B1 の mRNA 及びタンパク質は増加したことが報告されており、FB1 によるマイクロ RNA への作用により、CYP1B1 を介した発がんへの影響があるかもしれない(参照 148)。

10 日齢の雌性 F344/N ラットに diethylnitrosamine を 15 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与してイニシエーション処置を行い、4 週齢で 20 匹ずつを 4 群に分け[対照、25 ppm FB1-グルコース結合物(ただし、~8 ppm のフリーの FB1 を含む)、8 及び 25 ppm FB1 混餌投与群]、9 及び 12 週でそれぞれ 4 及び 5 匹ずつの動物を途中安楽殺し、20 週齢で残る動物を安楽殺した。8 及び 25 ppm FB1 混餌投与群は、非投与対照群及び FB1-グルコース結合物群と比較して、9 及び 20 週で ALT 活性は有意に大きく、肝臓の内因性プロスタグランジン E2 産生は 20 週齢で有意に大きく、血漿コレステロールは有意に低かった。胎盤性グルタチオン S-トランスフェラーゼ(GSTP)陽性及び GGT 陽性の肝細胞巣が、25 ppm の FB1 混餌投与群で 20 週齢においてのみ認められた(参照 149)。

雄性 Fischer 344 ラットを用いて、3 週齢の精製 FB1(純度 92-95%、250 mg/kg 混餌投与)処置、2 週齢の回復期間の後、30 週まで基礎飼料又は 0.05%フェノバルビタール(PB)の混餌投与群を設定し、GSTP 陽性肝細胞巣を検索した。試験開始後 10 週においては、FB1 単独及び PB 混餌投与群のいずれも GSTP 陽性細胞数は増加した。しかし、30 週では FB1 単独投与群では非投与対照群と同等に減少したものの、PB 混餌投与群では 10 週よりも GSTP 陽性細胞巣は増加した。また、週齢の若い動物の方で感受性が高かった(参照 150)。

雄性 Fischer344 ラットを用いて、25 週齢の精製 FB1(純度 92~95%)の混餌投与(最初 250 mg/kg、その後は 100 mg/kg)を行い、その後基礎飼料に戻して 50 週飼育した。2-acetylaminofluorene(2-AAF)の影響、FB1 の処置期間の影響(5 又は 25 週)が検索された。その結果、FB1 の長期投与によりオーバルセルの増殖、肝腺腫及び胆管線維腫が発生した。

2-AAF 処置により GSTP 陽性細胞の大きさを増したが、有意差はなかった(参照 151)。

雄性 Fischer ラットに、精製した FB1、FB2 及び FB3 を 500 又は 1000 mg/kg 飼料の濃度で 21 日間混餌投与し、その後 2-アセチルアミノフルオレンの 3 日連続投与と肝部分切除を行い、その後 14 日後に安楽殺し、GGT 陽性細胞巢の数をカウントした(肝短期発癌モデル)。その結果、FB1、FB2、FB3 には GGT 陽性細胞巢の形成が認められ、有意な体重増加抑制がみられた。また、ラットの初代培養肝細胞を用いた細胞毒性試験では、48 時間のばく露後、FB2>FB3>FB1 の順に LDH の放出を指標とした細胞毒性が強かった(参照 152)。

雄性のトランスジェニック p53+/-マウス(p53 欠損アレルのヘテロ接合マウス)と野生型 p53+/+マウス(各群 40 匹、5~7 週齢)を導入後 1 週にそれぞれ 4 群に分け、FB1(純度 97%)を 0、5、50、150 mg/kg 飼料の用量で 26 週間混餌投与した。26 週間の投与期間の平均体重に基づき算出した、トランスジェニック/野生型マウスに対する FB1 ばく露量は、0、5、50 及び 150 mg/kg 飼料給餌群でそれぞれ、0/0、0.39/0.37、3.87/3.88 及び 12.2/12.6 mg/kg 体重/日であった。試験中に処置に関係した死亡はなく、剖検時にどの用量群でも明らかな異常は認められなかった。高用量群のトランスジェニックマウスにおいて、最終の平均体重が有意に低かった。野生型においては、有意な平均最終体重の差は認められなかった。野生型又はトランスジェニックマウスの肝臓の相対重量に有意な処置に関連する変化はみられなかった。腎臓の相対重量が高用量群のトランスジェニックマウスで有意に増加し、脾臓の相対重量が高用量群の野生型及びトランスジェニックマウスで増加した。トランスジェニックマウス及び野生型における血液学的変化(IgG、IgM、ALT 値の増加)は、軽度で高用量群に限られていた。野生型とトランスジェニックマウス両方において、低用量群における肝臓の組織学的異常は認められなかった。全ての投与群で、野生型とトランスジェニックマウスともに、非投与対照群より巨核肝細胞の有意な発生頻度増加が最高用量群においてみられた。トランスジェニックマウスにおいて、アポトーシスと限局的壊死の増加が、中間及び高用量群で対照と比較し、統計的に有意であった。野生型マウスにおいて、高用量群でのアポトーシス増加は有意であったが、限局的壊死は、中間用量群だけで有意に増加した。高用量ばく露された野生型とトランスジェニックマウスの肝臓は、結節性の外観を示していた。顕微鏡学的観察により、巨核肝細胞からなる直径の異なる明らかな小結節が認められた。肝臓及び腎臓中の Sa、SaP 及びデオキシ Sa レベルが、野生型とトランスジェニックマウスへの FB1 処置により上昇した。この変化は、中間及び高用量群で明らか又は有意であった。著者らは、FB1 が、野生型マウス及びトランスジェニックマウスに肝毒性を示し、FB1 ばく露による毒性作用における p53 の影響は最小限又はないと結論した。また、ベンチマークドーズ(BMD)を巨核肝細胞の発現を指標として計算すると BMDL₁₀は 0.15 mg/kg 体重/日であった。著者らはマウスで報告された(参照 27)、0.2 mg/kg 体重/日の NOEL と同レベルであると考察している(参照 153)。

雄性 Fischer ラットを用いて、25 週間の精製 FB1(純度 92~95%、250 mg/kg)飼料の混

餌投与を行い、5 週まで毎週一部の動物を安楽殺し、肝臓の mRNA の発現を検索した。その結果、3~5 週において、 α -fetoprotein、hepatocyte growth factor (HGF)、transforming growth factor α (TGF- α)、そして、特に TGF- β 1 及び c-myc の mRNA の発現が増加した(参照 154)。

実験動物の他には、ニジマスを用いた研究がある。FB1 の 34 週間の単独混餌投与(0、3.2、23 及び 104 ppm、4 週間の FB1 ばく露の後 2 週間の基礎飼料の給餌を行いその後 30 週間 FB1 食を給餌)においては、発がん性はみられなかった。イニシエーション処置として、100 ppb の AFB1 又は 35 ppm の *N*-methyl-*N'*-nitro-nitrosoguanidine (MNNG)を 3 カ月齢の稚魚に 30 分間ばく露させ、1 カ月後から FB1 の混餌投与(0、3.2、23 及び 104 ppm)を 42 週間続けた。その結果、AFB1 でイニシエーション処置した場合は、23 及び 104 ppm 投与群で肝臓の腫瘍の発生率が対照群と比較して有意に増加した。一方、MNNG 処置の場合は、104 ppm 投与群で肝臓の腫瘍の発生率が有意に増加し、肝臓に発がんプロモーション作用が認められた(参照 145)。

⑥エピジェネティクスへの関与

3 カ月齢の Wister 系の雌ラットを 4 群に分け、対照群(葉酸 : 0.9 mg/kg、ビタミン B12 : 0.04 mg/kg、コリン : 2100 mg/kg 含有食)、メチル欠乏食(MDD)群(葉酸 : 0.01 mg/kg、ビタミン B12 : 0 mg/kg、コリン : 0.06 mg/kg 含有食)、FB1 群(対照群と同様の食餌に加え、純度 98 %の FB1 を PMTDI の 2 倍量の 4 μ g/kg で経口投与)、MDD/FB1 群(MDD 群と同様の食餌に FB1 群と同様の FB1 を投与)として、1 カ月間混餌投与した。その後、一晚交尾させて妊娠させ、妊娠 20 日目に子宮から胎児を取り出し、各群から 8 個体をランダムに選び肝臓を回収した。RNA を抽出し逆転写反応後、リアルタイム PCR による葉酸受容体(FR)の定量を行うとともに、ヒストンを抽出しウェスタンブロット法によりヒストンの修飾(ヘテロクロマチン集合体マーカーである H4K20me3 及び H3K9me3、H3R2me2、H4K16Ac)について分析した。リアルタイム PCR により FR の定量を行った結果、MDD 群は対照群に対して、MDD/FB1 群は FB1 群に対して FR 及び葉酸キャリアタンパク質(Slc19a1)の転写レベルが増加した。しかし、対照群と MDD/FB1 群での FR 転写レベルは同等であり、さらに、MDD/FB1 群の FR 転写レベルは MDD 群よりも低く($p=0.0078$)、Slc19a1 転写レベルにおいて有意差は認められなかったことから、FB1 の有無に関係なく、MDD によって FR の転写レベルが上昇するように見えるが、MDD 群に対して MDD/FB1 群の方が減少したことから MDD/FB1 の併用ばく露によって MDD による FR の転写レベルの上昇を抑制する可能性が示唆された。また、FB1 群で FR mRNA 濃度が減少した($p=0.0157$)一方で、Slc19a1 mRNA 濃度が有意ではないが増加した($p=0.2795$)ことから、FB1 が葉酸転写を改変するメカニズムの 1 つがスフィンゴ脂質代謝への干渉であることが示唆された。また、ヒストンの修飾について 4 群間で比較したところ、対照群に対して MDD 群では H3K9me3 量に変化はなく、H4K20me3 で有意に減少した($p=0.0297$)。また、

MDD/FB1 群では、H3K9me3 の増加($p=0.0005$)及び H4K20me3 の減少($p=0.0083$)が認められた。H3K9me3 の上昇はストレスを受けた細胞がヘテロクロマチン崩壊に対応するための防御メカニズムとみなせることから、FB1 及び MDD の相互作用による代謝ストレスの増幅が細胞のヘテロクロマチン組織崩壊に対抗する防衛機構の引き金となりうることが示唆された(参照 90)。

HepG2 細胞における FB1 によるクロマチン構造の安定化及び DNA の高次構造の変化に関与する DNA メチル基トランスフェラーゼ及びメチル基分解酵素の影響について調べた。HepG2 を FB1 200 μ M 処置下で 24 時間培養し、以下 a~d を測定し、無処置対照と比較した。a. ゲノム DNA 及びヒストンの修飾酵素をコードする 84 のマスター遺伝子の発現；パスウェイ特異的 PCR 及び定量 PCR 法、b. DNA メチル基トランスフェラーゼ(DNMT1、DNMT3A 及び DNMT3B)及び主要なメチル基分解酵素(MBD2)のタンパク質発現；ウェスタン・ブロット法、c. DNA メチル化度；抗 5-メチルシトシン抗体を用いた FACS(蛍光活性化細胞分類)法、d. DNA 移動度；単細胞ゲル電気泳動法。FB1 は DNMT1、DNMT3A 及び DNMT3B のメチル基トランスフェラーゼ活性を有意に低下させ、メチル基分解酵素を優位に上方調節した。すなわち、MBD2 発現及び活性を上昇させ、KDM5B 及び KDM5C の発現を上昇させた。FACS では FB1 は DNA 低メチル化の有意な促進を示し、コメット法ではその結果である DNA 高次構造の変化が示された。結論として、FB1 は包括的な DNA 低メチル化及び脱メチル化を誘導し、クロマチンの不安定、更には肝臓癌の誘発する可能性があることが示された(参照 155)。

ヒストンへの影響を検索する目的で、FB1 (純度 99%)をラット腎臓上皮細胞株(NRK-52E)に 5~100 μ M の濃度で 24 時間ばく露し、さらに 25 μ M の濃度においては、96 時間までの経時変化を確認した。その結果、FB1 にばく露された細胞で、H3K9me2/me3 が増加したが、H4K20me3 及び H3K9ac は減少した。また、高濃度領域で FB1 は H3K9 ヒストンメチルトランスフェラーゼ及びヒストンアセチルトランスフェラーゼの活性に影響することが示された。このように FB1 は、エピジェネティックな作用として、ヒストン修飾に影響を及ぼし、発がんの機序となる可能性が示唆された(参照 156)。

(9) 毒性試験のまとめ

フモニシンによる急性毒性については、単回強制経口投与で致死を示した結果はなかった。NOAEL としてはラットにおける精製 FB1 の用量である 46.4 mg/kg 体重が最も高値であり(参照 42)、ブタでは 5 mg/kg 体重の用量で臓器にうっ血が認められている(参照 20)。亜急性毒性については、いくつかの種の報告があるが、ラットを用いた 13 週間の混餌投与試験の NOAEL が 0.2 mg/kg 体重/日という報告がある(参照 45)。この値は、JECFA や EFSA が PMTDI の根拠としており、近年の研究においてもこれを下回るものはなかった。

発がん性については、2001 年に発表された NTP における精製 FB1 を用いた研究で、ラットでは雄においてのみ腎臓に腫瘍発生が認められ、マウスでは雌においてのみ肝臓に腫

瘍性病変が認められた(参照 80、参照 74)。また、肝臓の GSTP 陽性細胞巢の形態計測を指標として短期発がん試験がいくつか行われており、GSTP 陽性細胞巢の数や大きさの増加が報告されている(参照 149、参照 79、参照 80)。

生殖発生毒性については、NTD に起因する異常が、マウスの母動物への FB1 投与により認められている。培養細胞を用いた報告で、FB1 が葉酸の取り込みを阻害することが明らかとなっているが、FB1 が胎盤を通過することを示した報告はまだないことから、葉酸不足と NTD 発生の関連についてはさらに研究が必要であると思われる。

遺伝毒性については、染色体異常試験において陽性結果があるものの、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性である。*in vivo* 小核試験では、陽性の結果及び陰性の結果が得られている。フモニシンが DNA 付加体を形成したという報告はなく、形質転換試験でもプロモーション活性のみが陽性であった。

神経毒性については、FB1 投与により、ウサギでは血管周囲の出血、浮腫や白質脳症が認められた。また、ラットにおいては、FB1 の皮下投与により脳内にも検出されたことから、血液脳関門を通過することが示唆された。FB2 の混餌投与においてもポニーで白質脳症がみられた報告があったが、FB3 では異常はなかった。

この他、免疫毒性については、FB1 投与により、炎症性サイトカインの遺伝子発現への影響が、マウス、ラット、ブタで報告されていた。

実験動物を用いた毒性に関する知見のうち、FB1 の NOAEL の最低値は亜急性毒性試験の 0.2 mg/kg 体重/日であり、発がん性が認められるものの、遺伝毒性を有する証拠に乏しい。

なお、FB1 以外のフモニシンに関する毒性学的な知見は少ないが、FB2 については、ヒトの毛髪から FB1 と同様に検出されている。FB2 及び FB3 においても、*in vitro* 及び *in vivo* 試験でセラミド合成酵素阻害作用が、*in vivo* 試験で細胞毒性が報告されている。また、FB2 については、混餌投与でポニーの白質脳症や臨床症状の異常が生じた報告があるが、マウスにおける肝毒性、ブタにおける肺水腫、そして *in vitro* 遺伝毒性試験結果は陰性であった。FB3 においてはいずれの毒性も報告されていない。

3. ヒトにおける知見

(1) 各国におけるばく露評価

①中国

中国の 3 つの地域における 209 の食品検体(トウモロコシ 108、米 29、小麦粉 16、植物油 39、ピーナッツ 17)の FB1 が分析された。淮安市のトウモロコシ検体のおよそ 58%で FB1 濃度は 2000 µg/kg を超えていた。この地域のばく露量は、中央値で 460 µg/日であり、ヒト体重を 60 kg とすると 7.6 µg/kg 体重/日であった(参照 157)。

②EU 諸国

SCOOP タスクとして、EU 加盟国における食品中のフモニシン汚染実態調査及びばく露評価が行われ、2003 年に発表された。FB1 については、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ノルウェー、スウェーデン及びイギリスの 9 カ国、FB2 についてはオーストリア、フランス、イタリア、ノルウェー、スウェーデン及びイギリスの 6 カ国、FB3 についてはイギリスで調査された。5112 検体のデータが報告された。トウモロコシ、シリアル、小麦、米等の汚染濃度から推計された消費者のフモニシン平均ばく露量は、FB1 では 0.12 ng/kg 体重/日(ノルウェー)～516.7 ng/kg 体重/日(イタリア)であった。FB1 と FB2 の合計平均ばく露量は、0.5 ng/kg 体重/日(ノルウェー)～538.7 ng/kg 体重/日(イタリア)であった。ノルウェーの 6 ヶ月齢の幼児がポリッジ(オートミールに牛乳か水を加えた粥)を摂取することによりばく露される FB1 と FB2 の合計平均ばく露量は、860 ng/kg 体重/日であった(参照 158)。

③フランス

2005 年に報告された第一回のトータルダイエツトスタディにおいて、食事中の FB1 が推計された。FB1 のばく露量平均としては、成人で 14 ng/kg 体重/日、子供で 46 ng/kg 体重/日と推計され、95 パーセンタイル値は、成人で 64 ng/kg 体重/日、子供で 175 ng/kg 体重/日、ベジタリアンの成人で 290 ng/kg 体重/日であった(参照 159)。

2011 年に報告された第二回のトータルダイエツトスタディにおいては、ビスケットやシリアルバーに最も多く FB1 及び FB2 が検出(FB1、FB2 がそれぞれ 35 µg/kg 及び 75 µg/kg)、次いで朝食用のシリアル(FB1、FB2 がそれぞれ 8 µg/kg 及び 1.7 µg/kg)であった。ヒトの FB1 ばく露量としての下限平均は、成人で 7.45 ng/kg 体重/日、子供では 15.4 ng/kg 体重/日であったとされている。95 パーセンタイルでは、それぞれ 22.9 及び 50.4 ng/kg 体重/日であった。上限平均(upper bound)は、成人で 29.0 ng/kg 体重/日、子供では 44.6 ng/kg 体重/日であった。95 パーセンタイルでは、それぞれ 65.6 及び 106.4 ng/kg 体重/日であった。FB2 については、下限平均(lower bound)は、成人で 2.44 ng/kg 体重/日、子供では 6.48 ng/kg 体重/日であった。95 パーセンタイルでは、それぞれ 10.1 及び 23.8 ng/kg 体重/日であった。上限平均は、成人で 15.8 ng/kg 体重/日、子供では 30.4 ng/kg 体重/日であった。95 パーセンタイルでは、それぞれ 42.2 及び 83.3 ng/kg 体重/日であった(参照 160)。

④イタリア

グルテンに感作性を有するセリアック病成人患者のフモニシン(FB1、FB2、FB3)ばく露量が推計された。その結果、患者群では 0.395 ± 0.049 µg/kg 体重/日、対照群では 0.029 ± 0.006 µg/kg 体重/日であり、セリアック病患者のフモニシンばく露量が多いことが明らかとなった。食事習慣をみると、セリアック病患者では、高脂肪食、甘い菓子、ソフトドリンクを摂取する傾向にあり、野菜、鉄、カルシウム、葉酸の摂取量が少なかった(参照 161)。

2014年に発表された研究では、南イタリアの52名から2011年に得られた尿サンプル中のFB1が分析された。尿中のFB1濃度から推定されたFB1の摂取量は、平均0.053 µg/kg 体重/日(最高0.338 µg/kg 体重/日；ブタの排泄率をもとにした場合)又は平均0.274 µg/kg 体重/日(最高1.759 µg/kg 体重/日；ヒトの排泄率をもとにした場合)であった(参照 162)。

⑤オランダ

2003年に発表されたFB1のリスクに関する報告では、FB1の主なばく露源は小麦(73%)であり、99パーセントの生涯平均摂取量は、0.38 µg/kg 体重/日と推計されたことから、健康リスクとしては低いと結論された(参照 163)。

⑥ノルウェー

ノルウェーは、2010年にフモニシンを含むかび毒全体について評価をしている。その中で、フモニシン産生菌の *F. verticillioides* がノルウェーの穀類で検出されることがないとしている(参照 164)。

⑦スペイン

2007年に発表された研究では、2001～2003年にスペインで収穫された一般的なトウモロコシと有機栽培されたトウモロコシの計30検体ずつについて、FB1とFB2が分析された。この結果と、スペインでは、平均体重70 kgの成人が1年間に平均1.6 kgのトウモロコシを摂取するというトウモロコシ喫食量から、FB1とFB2の合計平均ばく露量が3.8 ng/kg 体重/日と推計された(参照 165)。

⑧タンザニア

トウモロコシの摂取に由来する6～8ヵ月齢の幼児へのFB1及びFB2のばく露量が推計された。254人の幼児のトウモロコシ摂取量は、226人(89%)で2.37～158 g/日(平均43 g/日)であったが、残る4%では100 g/日を超えていた。2005年～2006年にかけてのフモニシン汚染量から見積もられたフモニシンばく露量は、中央値では0.47 µg/kg 体重/日、97パーセントイルでは10.77 µg/kg 体重/日であった(参照 166)。

北タンザニアの6ヵ月齢未満の乳児における母乳由来のFB1ばく露量が求められた。131検体のうち44.3%に6.57～471.05 ng/mLのFB1汚染が認められ、乳児のFB1ばく露量は、0.78～64.93 µg/kg 体重/日(中央値: 3 µg/kg 体重/日)と推計された(参照 167)。

⑨南アフリカ共和国

カビの汚染がないトウモロコシの消費量から算出されたフモニシンの推定一日摂取量(PDI)は、ビザナ(2000年)において5.8 µg/kg 体重/日、センテーンにおいては6.7 µg/kg 体重/日(2000年)、4.4 µg/kg 体重/日(1997年)であった(参照 168)。

2010年に発表された報告では、個人の消費量に基づくフモニシンの平均ばく露量は、ビザナにおいて $4.1 \pm 7.6 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、センテーンにおいて $3.9 \pm 7.3 \mu\text{g/kg}$ 体重/日であった(参照 169)。

日常食と2日間清浄なトウモロコシで作られたポリッジを摂取したセンテーンの22名の女性におけるFB1の平均ばく露量は、それぞれ $4.84 (2.87-8.14) \mu\text{g/kg}$ 体重/日及び $1.87 (1.40-2.51) \mu\text{g/kg}$ 体重/日であった(参照 170)。

⑩ グアテマラ

2004年に収穫されたトウモロコシ中のFB1、FB2、FB3が測定された。女性のトウモロコシ摂取量データから推計したアルカリ処理したフモニシンばく露量(加水分解フモニシンをフモニシンと同じとみなして計算)は、都会で $3.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、高地で $11.1 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、田園地方で $15.6 \mu\text{g/kg}$ 体重/日であった(平均 $3.55 \pm 0.39 \mu\text{g/kg}$ 体重/日)(参照 171)。

2014年に発表された研究では、3つの地域の女性から尿サンプルが集められ、FB1、FB2、FB3が分析された(計1240名)。最も高濃度のばく露が認められた地域では、ヒトへの総FBばく露量はおおよそ $5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日であった(図から読み取った値)(参照 172)。

⑪ ブラジル

サンパウロ大学の39名から2011年6月～2012年3月に集められた食品検体のFB1濃度が測定された。FB1濃度と食品摂取量から推計された、トウモロコシを原料とする食品からのFB1の平均ばく露量は $63.3 \pm 57.9 \text{ ng/kg}$ 体重/日であった(参照 173)。

⑫ アメリカ合衆国

南カリフォルニアにおいて集められたアルカリ処理したトウモロコシ製品(トルティーヤなどの)FB1、FB2及びFB3が測定された。総フモニシンの中央値は、 231 ng/g ($2.8 \sim 1863 \text{ ng/g}$)であった。ばく露量は見積もられていないが、 1000 ng/g を超える食品を摂取する場合、体重60kgのヒトではこれを1日当たり120g(乾燥重量)摂取するとWHOのPMTDIとなると報告されている(参照 174)。

(2) 疫学研究

成長遅延、神経管閉鎖不全、食道がんに関する研究があり、それぞれについてまとめた。

① 成長遅延

タンザニアのフモニシン汚染が知られている地域において、191人中131人の幼児が摂取したトウモロコシにフモニシンが検出された。FB1、FB2、FB3の合計ばく露量は、 $0.003 \sim 28.838 \mu\text{g/kg}$ 体重/日(中央値: $0.48 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、90パーセンタイル値: $3.99 \mu\text{g/kg}$ 体重/日)であった。26人はPMTDIである $2 \mu\text{g/kg}$ 体重/日を超えていた。12ヵ月齢において、

2 µg/kg 体重/日を超えてばく露された幼児は、体長が 1.3 cm 短く、体重が 328 g 有意に軽かった。このことから、フモニシンばく露が成長遅延に関連することが明らかであった(参照 175)。

②神経管閉鎖不全 (NTD)

米国の南テキサス地方において、1989 年にトウモロコシのフモニシン汚染と同時期にウマの白質脳症、ブタの肺水腫が発生した。キャメロン郡において、1990～1991 年に妊娠したメキシコ系アメリカ人女性における NTD の発生率が 10000 出産当たり 27 と、1986～1989 年の 10000 出産当たり 15 よりも高かった。このうち、無脳症の発生率は倍となっていた。1990 年 5 月～1991 年 4 月に集められた 16 検体のトウモロコシミール中の FB1 と FB2 を測定した結果、FB1 と FB2 の合計フモニシン濃度は平均 1.22 ppm であり、1995～1997 年の南テキサス地方におけるトウモロコシ食品中の濃度の 2～3 倍であった。メキシコ系アメリカ人は、トルティーヤ由来のトウモロコシを平均 90 g/日摂取し、カナダの成人(平均 17 g/日)と比較すると多いことから、フモニシンばく露量も多い(参照 176)。

1990～1991 年の南テキサス地方の NTD の発生率について、フモニシン汚染との関連性がさらにケースコントロールスタディにより調査された。フモニシンばく露の指標として、Sa/So 比と妊娠時期付近のトルティーヤ摂取量が用いられた。トルティーヤを中程度に摂取する群は低摂取群と比較して、NTD 発生率のオッズ比が 2.4 と高値であったが、多量に摂取する群ではリスクは増加しなかった(オッズ比: 0.8)。Sa/So 比においては、0.35 を超える高ばく露群を除いて、Sa/So の比の値の増加に応じて NTD の発生率が増加した。高レベル群では胎児死亡が生じたためであろうと著者らは考えられた(参照 177)。

南テキサス地方における 1995～2000 年の NTD 発生に関するケースコントロールスタディの結果から、葉酸不足が新しいリスク要因として挙げられ、葉酸不足の原因として、肥満などの生活習慣やフモニシン食品汚染などの環境要因が考えられた(参照 178)。

トルティーヤ摂取とフモニシンばく露の関連については、メキシコ人女性を対象にした研究がある。75 検体の尿中 FB1 濃度とトウモロコシ摂取には強い相関があり、低摂取群と高摂取群では尿中の FB1 濃度に 3 倍の差があった(参照 179)。

以上のように、南テキサス地方の NTD 発生率と Sa/So 比を指標としたフモニシンばく露や葉酸との関連が、ケースコントロールスタディにより示されていたが、NTD 発生率と FB1 などのフモニシンばく露量との関連を示したケースコントロールスタディやコホート研究の結果はなかった。

③食道がん

中国における食道がんの高リスク地域(臨県)と低リスク地域(商丘)において、1989 年に集められた 47 検体のトウモロコシ中の FB1 と FB2 が分析された。フモニシンが検出され

た検体においては、高リスク地域での平均は FB1 が 872 ng/g で FB2 が 448 ng/g であったのに対し、低リスク地域の平均 FB1 は 890 ng/g で FB2 は 330 ng/g であった。フモニシンの陽性率は高リスク地域で 48%と、低リスク地域の 25%と比較すると約 2 倍の発生率であった(参照 180)。

中国の臨県における 5.25 年間の食道扁平上皮癌の 639 症例について、185 例の対照を用いてケースコントロールスタディが実施された。フモニシン汚染の指標として、血清中の Sa、So、Sa/So 比が用いられたが、それらと食道扁平上皮癌には相関はなかった(参照 181)。

中国の臨県では、発酵したトウモロコシで作られるパンの摂取が胃がん死に関連していると言われていたが、臨県において集められたトウモロコシ製品中の FB1、FB2、FB3 が測定された。その結果、FB1、FB2、FB3 がそれぞれ 19、25、6%の割合で検出された(検出限界：0.5 µg/g)。しかし、いずれのかび毒も 10 µg/g を下回っていたことから、胃がんとの関連は考えにくいと結論された(参照 182)。

1976～1989 年において、南アフリカの食道がんの高発生地域と低発生地域から、自家製トウモロコシの検体が集められた。両地域で異なっていたのは、1989 年の検体での *F. moniliforme* の汚染率で、肉眼的に清浄なトウモロコシにおいては高発生地域では 41.2%、低発生地域では 8.9%、肉眼的に汚染されたトウモロコシにおいては高発生地域では 61.7%、低発生地域では 21.4%であった。FB1 と FB2 の濃度については有意に高発生地域のものが高かった(参照 183)。

南アフリカのビザナは食道がんの発生率が比較的低く、センテーンでは高発生地域であるが、それぞれにおけるフモニシンのばく露量は、いずれの年齢においても後者が多く、成人では 3.43 ± 0.15 µg/kg 体重/日及び 8.67 ± 0.18 µg/kg 体重/日であった(参照 184)。

以上のようにいくつかの報告があるものの、フモニシンの摂取量と食道がんの発生率を比較したケースコントロールスタディやコホート研究の結果はなかった。

(3) ヒトにおける知見のまとめ

フモニシンのヒトへのばく露としては、主にトウモロコシを原料とする食品由来が多く、中国、タンザニア、南アフリカ共和国、グアマテラでは、一部の地域で WHO において PMTDI とされている 2 µg/kg 体重/日を超える報告があった。ヨーロッパ諸国においては、2 µg/kg 体重/日を超える報告は確認できなかった。

ヒトのフモニシンばく露による影響として、成長遅延、NTD の発生、食道がんとの関連に関するいくつかの報告があった。成長遅延については、PMTDI を超えた汚染食品を摂取した幼児の身長と体重に成長遅延が認められたという報告が 1 報あった。NTD については、南テキサス地方の NTD 発生率と Sa/So 比を指標としたフモニシンばく露や葉酸との関連が、ケースコントロールスタディにより示されたが、FB1 などのフモニシンばく露

量との関連を示したケースコントロールスタディやコホート研究の結果はなかった。食道がんとの関連に関しては、中国や南アフリカ共和国において、食道がんの高発地域とフモニシン摂取の関連が報告されたが、フモニシンの摂取量と食道がんの発生を比較したケースコントロールスタディやコホート研究の結果はなかった。

このことから、PMTDI を超えるフモニシンのばく露があった場合は幼児に成長遅延の可能性のあるものの、NTD や食道がんとの関連については、明確な研究結果に乏しく、今後の研究を待つ必要があると考えられた。

4. 国際機関における評価

(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

JECFA は、2001 年にフモニシンを評価し、げっ歯類における 90 日試験の結果から、雄ラットにおける腎毒性(腎尿細管癌)についての NOEL 0.20 mg/kg 体重と安全係数 100 を用い、FB1、FB2、FB3 単独又は合計 (総フモニシン) のグループ PMTDI を 2 µg/kg 体重/日に設定した。この時点における各国のばく露量は全てこの PMTDI を下回っていた(参照 27)。

JECFA は、2011 年にフモニシンの再評価を行った。2011 年評価においては、精製 FB1 と培養材料を用いたげっ歯類における実験データについての用量・反応分析が行われた。フモニシンばく露に対し最も鋭敏な器官は、雄マウスの肝臓及び雄ラットの腎臓であった。精製 FB1 の毒性エンドポイントを雄マウスの巨核肝細胞とみなし、最小 BMDL₁₀ が 165 µg/kg 体重/日であった。この BMDL₁₀ 値と安全係数 100 を用い、PMTDI 2 µg/kg 体重/日が求められた。一方、培養材料を用いた実験では、最小 BMDL₁₀ は雄ラットにおける腎毒性の 17 µg/kg 体重/日であったが、培養物に他の汚染物質が含まれていた可能性を考慮し、指針値設定には用いないこととした。食事からのばく露量と上記 PMTDI との比較では、総フモニシンについて、平均摂取者 $0.087 \times 10^{-3} \sim 14.14$ µg/kg 体重/日、高摂取者で最大 44.8 µg/kg 体重/日となり、特にトウモロコシを主食とし汚染リスクの高い地域では、PMTDI を超過する可能性があるとして指摘した。JECFA は、2011 年の評価で飼料中のフモニシンについても考察し、飼料から動物製品へのフモニシン移行量は無視できることから、ヒトの健康懸念はないとみなした(参照 28)。

(2) 国際がん研究機関 (IARC)

IARC は、1993 年に *Fusarium moniliforme* 由来かび毒として FB1、FB2 及びフザリオン C について評価を行った。*F. moniliforme* 培養物がラットに前腫瘍性の肝毒性を示すことから、実験動物において十分な発がん性エビデンスがあるとした。一方、FB1 についてはデータが限られているとした。総合評価としては *Fusarium moniliforme* 由来のかび毒をグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある。) に分類した(参照 185)。

IARC は、2002 年に FB1 を再評価した。フモニシンの発がん性について、ヒトにおけ

る証拠は不十分であるが、発がん性について、雄ラットの胆管癌及び肝細胞癌誘発並びに腎尿細管癌の誘発、雌マウスにおける肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加をエビデンスとして採用した。また、FB1 が処置動物の肝臓及び腎臓でアポトーシス増加と細胞増殖を誘発し、ウマ白質脳軟化症及びブタ肺水腫におけるスフィンゴ脂質代謝のかく乱と心血管系への影響を考察した。この評価において、FB1 が誘発するスフィンゴ脂質代謝、リン脂質及び脂肪酸代謝へのかく乱影響について詳述している。以上に基づき、FB1 をグループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある。）に分類している（参照 6）。その後、2012 年の IARC によるかび毒のリスク評価とマネジメントに関する文献においても、グループ 2B の結論は変わっていない（参照 186）。

（３）欧州食品安全機関（EFSA）

EFSA の前身である SCF が 2000 年に FB1 について意見書を提出している。SCF は、ラットの亜慢性毒性試験及びラットの長期発がん性試験に基づく NOAEL と安全係数 100 を用い、耐容一日摂取量(TDI)を 2 µg/kg 体重/日と設定した（参照 7）。さらに SCF は 2002 年に JECFA 評価を受けて、この TDI をグループ TDI として修正した（参照 187）。

EFSA としては、2005 年に「飼料中の望ましくない汚染物質」としてフモニシンについて意見書を作成している。この中で、各種動物(家畜動物、ウサギ、家禽類及び魚)について NOAEL を推定している。また、飼料汚染からのヒトへのばく露影響に有意な寄与はないとしている。関連して、EFSA は、2012 年にフモニシン分解酵素(FUMzyme®、フモニシンエステラーゼ)の評価（参照 188）、さらに、2014 年に、マスクド型と結合型のかび毒を合わせてモディファイドされたかび毒(modified mycotoxins)を定義し、フモニシンを含む各種のかび毒について意見書を作成している。モディファイドフモニシンについて、EFSA は親化合物であるフモニシンのばく露量にモディファイドフモニシンが 60%追加寄与すると仮定してばく露評価を実施している。この評価において、乳児や子供については PMTDI を超える可能性があるとしている（参照 29）。

EU でフモニシンを分解する飼料添加物の酵素エステラーゼ(FUMzyme®)が EFSA により評価された。この評価において、加水分解フモニシンについても遺伝毒性試験と短期毒性試験のデータもレビューされている（参照 188）。

5. ばく露評価

（１）日本における汚染実態

日本における汚染実態については、厚生労働科学研究の「カビ毒を含む食品の安全性に関する研究」において、平成 16 年度～21 年度にかけて市販食品中の FB1、FB2 及び FB3 が調査された。実態調査では、6 年間にわたり全国のスーパーマーケット等で購入した市販食品 22 品目 1226 試料を対象とし、LC-MS により FB1、FB2 及び FB3 を測定した。汚染実態調査結果を表 8 に示した（参照：小西良子 食品中のカビ毒の毒性および暴露評価

に関する研究 厚生労働科学研究費補助金研究事業 2010)。

22 品目中、コーングリッツ、ポップコーン、コーンフレーク、コーンスターチ、コーンスナック、ビール、乾燥イチジク及び穀類は汚染率が高く、日本におけるばく露の主要因と考えられる(参照 189、参照 190)。

コーングリッツにおいては 63 試料を測定し、全てにおいてフモニシンが検出された。その汚染濃度は調査試料の中で最も高く、FB1、FB2 及び FB3 の平均値はそれぞれ 196.5、62.4、36.4 $\mu\text{g/kg}$ 、最大値はそれぞれ 1928.7、731.4、369.0 $\mu\text{g/kg}$ であった。

次にコーンスナックの汚染率が 86.7%と高く、FB1、FB2 及び FB3 の平均値はそれぞれ 86.5、25.0、14.5 $\mu\text{g/kg}$ 、最大値はそれぞれ 1673.0、597.0、281.0 $\mu\text{g/kg}$ と濃度が高かった。3 番目に汚染率が高い品目はポップコーンで、汚染率は 74.7%であった。FB1、FB2 及び FB3 の平均値はそれぞれ 43.3、10.1、6.3 $\mu\text{g/kg}$ 、最大値はそれぞれ 354.0、94.0、64.0 $\mu\text{g/kg}$ であった。また、トウモロコシ製品でもコーンフレークやコーンスープは比較的汚染率が低く、汚染濃度も低かった。米からは 6 年間通じてフモニシンは検出されなかった(LOQ: 4 $\mu\text{g/kg}$)。雑穀米では、汚染率が 46.8%と高かったが、FB1 FB2 及び FB3 の平均汚染濃度は 3.2、0.5、0.5 $\mu\text{g/kg}$ と低かった。大豆の汚染率は 16.7%で、FB1 の平均濃度は 0.6 $\mu\text{g/kg}$ であった。FB1、FB2 及び FB3 の濃度をみた場合、アスパラガス(水煮)は FB2 のみが検出され、乾燥イチジクでは FB1 と FB3 が同じ濃度であった。それ以外で検出した食品中の濃度は FB1>FB2>FB3 の順であった。コーンスープ(ペースト・液)、押し麦、そば麺、そば粉及び小麦粉ではフモニシン汚染は認められなかった(LOQ: 2~10 $\mu\text{g/kg}$)。

厚生労働省による食品中のフモニシン汚染実態調査が実施されており、2010 年度から 2014 年度の結果を表 9 に示した。厚生労働科学研究による実態調査結果と同様、コーングリッツ及びコーンスナックは汚染率が高かった。また、検出濃度は低いもののベビーフードからフモニシンが検出された。

表 8 厚生労働科学研究での平成 16 年度から平成 21 年度までのフモニシン汚染実態調査結果

品 目	LOQ ($\mu\text{g/kg}$)	試料 件数	汚 染 試 料		B1			B2			B3		
			LOQ 以上の 件数	汚 染 率 (%)	Av (ng/g)		最大値 (ng/g)	Av (ng/g)		最大値 (ng/g)	Av (ng/g)		最大値 (ng/g)
					L.b.	U.b.		L.b.	U.b.		L.b.	U.b.	
生トウモロコシ	10	61	1	1.6	0.0	0.0	2.1	—	—	N.D.	—	—	N.D.
コーンクッキ	2	63	63	100.0	196.5	196.5	1928.7	62.4	62.4	731.4.	36.4	36.5	369.0
ポップコーン	2	79	59	74.7	43.3	43.3	354.0	10.1	10.2	94.0	6.3	6.3	64.0
スイートコーン	10	126	4	3.2	0.4	0.5	36.0	0.1	0.2	15.0	0.0	0.0	trace
スイートコーン(缶詰・汁)	10	22	1	4.5	0.0	0.0	trace	—	—	N.D.	—	—	N.D.
コーンフレーク	10	121	52	43.0	6.3	7.5	103.0	0.2	0.3	18.9	0.0	0.1	trace
コーンスープ(ペースト・液)	10	70	0	0.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
コーンスープ(粉末)	10	59	8	13.6	0.8	1.4	26.5	0.0	0.1	trace	0.0	0.1	trace
コーンスターチ	2	45	17	37.8	1.9	2.3	62.7	1.1	1.5	16.7	0.2	0.4	7.1
コーンシリアル	2	120	104	86.7	86.5	86.5	1673.0	25.0	25.0	597.0	14.5	14.5	281.0
ビール	2	70	33	47.1	4.7	4.7	77.0	0.3	0.4	12.9	0.3	0.4	9.7
米(コメ)	4	51	0	0.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
大豆	2	84	14	16.7	0.6	0.7	8.5	0.1	0.2	4.8	—	—	N.D.
大豆加工品	2	18	5	27.8	0.9	1.0	8.0	0.2	0.3	4.0	0.0	0.1	trace
雑穀米	2	62	29	46.8	3.2	3.4	32.3	0.5	0.6	9.3	0.5	0.7	11.6
アスパラガス(生)	2	40	2	5.0	0.1	0.1	2.8	0.1	0.1	2.4	—	—	N.D.
アスパラガス(水煮)	2	10	1	10.0	—	—	N.D.	0.3	0.3	2.5	—	—	N.D.
押し麦	10	40	0	0.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
そば麺	2	50	0	0.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
そば粉	10	15	0	0.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
乾燥イチジク	2	10	4	40.0	4.4	4.4	26.5	0.3	0.3	2.6	3.0	3.0	22.5
小麦粉	2	10	0	0.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—

L.b. : LOD を 0 として計算

U.b. : LOD を LOD の値として計算

表 9 厚生労働省による食品中のフモニシン汚染実態調査結果

最大値・平均値の単位：ng/g

試料	調査 年度	調査 点数	検出 点数	検出 割合	FB1				FB2				FB3			
					最大値	平均値 (1)	平均値 (2)	平均値 (3)	最大値	平均値 (1)	平均値 (2)	平均値 (3)	最大値	平均値 (1)	平均値 (2)	平均値 (3)
コーンフレーク	2010	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2011	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2012	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2013	15	15	100%	119.0	—	—	15.9	48.7	—	—	6.5	20.9	—	—	2.8
	2014	10	4	40%	1.7	0.4	0.6	—	0.8	0.2	0.4	—	N.D.	—	—	—
コーンクッキリッツ	2010	20	20	100%	582.5	—	—	193.3	149.0	—	—	44.4	78.7	—	—	25.2
	2011	20	19	95%	321.0	—	—	83.8	78.5	—	—	18.4	57.1	—	—	13.8
	2012	15	15	100%	198.0	—	—	89.8	98.0	—	—	38.1	49.3	—	—	19.7
	2013	18	18	100%	499.0	—	—	82.9	233.0	—	—	35.3	103.0	—	—	15.5
	2014	15	15	100%	281.1	—	—	108.0	143.9	—	—	45.1	56.4	—	—	22.0
コーンスナック	2010	30	25	83%	263.2	—	—	25.5	75.8	—	—	6.0	36.4	2.9	3.6	—
	2011	30	23	77%	24.0	—	—	5.9	3.8	0.6	1.6	—	2.9	0.3	1.3	—
	2012	18	18	100%	49.6	—	—	13.5	18.9	—	—	6.5	10.7	—	—	3.0
	2013	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2014	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ヘビースーパード	2010	30	14	47%	6.0	0.5	0.7	—	3.0	0.4	0.6	—	0.5	0.1	0.2	—
	2011	30	14	47%	3.0	0.3	0.6	—	2.0	0.2	0.3	—	0.3	0.0	0.2	—
	2012	30	4	13%	0.9	0.0	0.3	—	1.0	0.0	0.4	—	N.D.	—	—	—
	2013	25	7	28%	18.7	0.9	1.1	—	5.7	0.4	0.6	—	3.5	0.1	0.4	—
	2014	15	2	13%	49.0	3.3	3.8	—	20.0	1.3	1.8	—	10.2	0.7	1.1	—
雑穀米	2010	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2011	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2012	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2013	15	3	20%	8.8	0.6	1.9	—	1.6	0.0	1.2	—	N.D.	—	—	—
	2014	10	2	20%	5.5	0.6	1.8	—	1.3	0.0	1.3	—	1.1	0.0	1.3	—

表 9 厚生労働省による食品中のフモニシン汚染実態調査結果(つづき)

最大値・平均値の単位：ng/g

試料	調査 年度	調査 点数	検出 点数	検出 割合	FB1				FB2				FB3			
					最大値	平均値 (1)	平均値 (2)	平均値 (3)	最大値	平均値 (1)	平均値 (2)	平均値 (3)	最大値	平均値 (1)	平均値 (2)	平均値 (3)
ビール	2010	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2011	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2012	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2013	15	2	13%	0.9	0.1	0.3	—	0.2	0.0	0.2	—	N.D.	—	—	—
	2014	15	2	13%	4.1	0.3	0.5	—	0.7	0.0	0.3	—	0.4	0.0	0.2	—
大豆	2010	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2011	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2012	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2013	15	0	0%	N.D.	—	—	—	N.D.	—	—	—	N.D.	—	—	—
	2014	10	2	20%	25.5	3.5	4.3	—	6.8	0.7	1.9	—	5.5	0.6	1.5	—

第 35 回かび毒・自然毒等専門調査会(2015 年 5 月 29 日 食品安全委員会) 資料 6-2 より作成

B1+B2+B3>0 のものを検出としている。

平均値は、GEMS/Food が示す方法に従い、定量限界未満の試料数が 60%を超えていたものは、平均値(1)及び(2)を、定量限界未満の試料数が 60%以下であったものは、平均値(3)を、以下によりそれぞれ算出した。

平均値(1)：定量限界未満の濃度を「0」として算出。

平均値(2)：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量下限限界として算出。

平均値(3)：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

平成 27 年度「フモニシンに係る食品健康影響評価に関する調査」による汚染実態調査として、全国のスーパーマーケット等で購入した市販食品 9 品目 200 試料を対象とした調査を行った。試料中の FB1、FB2 及び FB3 について、LC-MS/MS を用いて測定した。測定結果を表 10 に示した。

シリアル・グラノーラについては、フモニシン汚染率が 28%と比較的高かったが、測定濃度は最大値でも FB1、FB2 及び FB3 それぞれで 8、2 及び 1 ng/g と低かった。それ以外の食品の汚染率は 0~12%と低く、測定濃度は最も高くても玄米の FB1 で 3 ng/g と低いものであった。なお、小麦粉全粒粉、ブドウ果汁、コーヒーではフモニシン汚染は認められなかった(LOQ: 1~10 µg/kg)。

FB1、FB2 及び FB3 の濃度比率については、レーズンで FB2 のみが定量下限濃度で検出され、フモニシンが検出された他の食品では FB1>FB2>FB3 の濃度順であった。

表 10 平成 27 年度「フモニシンに係る食品健康影響評価に関する調査」でのフモニシン汚染実態調査結果

品目	LOQ (μg/kg)	試料 件数	LOQ 以上の 件数	汚染率 (%)	FB1			FB2			FB3		
					Av (ng/g)		最大値 (ng/g)	Av (ng/g)		最大値 (ng/g)	Av (ng/g)		最大値 (ng/g)
					L.b.	U.b.		L.b.	U.b.		L.b.	U.b.	
コーンスープ [○]	1	25	2	8	0.20	1.12	3	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
小麦粉 全粒粉	1	25	0	0	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
玄米	1	25	2	8	0.16	1.08	3	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
ブドウ果汁	1	25	0	0	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
ワイン	1	25	3	12	0.20	1.08	2	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
レースン	1	25	2	8	0.00	1.00	N.D.	0.08	1.00	1	0.00	1.00	N.D.
コーヒー(液体)	1	16	0	0	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.	0.00	1.00	N.D.
コーヒー(粉末)	10	9	0	0	0.00	10.00	N.D.	0.00	10.00	N.D.	0.00	10.00	N.D.
シリアル・グラノーラ	1	25	7	28	0.76	1.48	8	0.12	1.04	2	0.04	1.00	1

L.b. : LOQ 未満は 0 として計算

U.b. : LOQ 未満は LOQ として計算

（２）日本におけるばく露量の推定

日本におけるばく露量評価については、厚生労働科学研究の「カビ毒を含む食品の安全性に関する研究」での汚染実態調査の結果から推定が行われた。

汚染実態調査の結果から、フモニシン汚染試料が少ない食品を除いた 8 品目の食品摂取の有無について、平成 19 年度食品摂取頻度・摂取量調査結果を用いて調査した。その結果、日本人の摂取量データが存在したコーンスナック、コーンフレーク、雑穀米、ビール及びポップコーンについて、4 つのシナリオでモンテカルロシミュレーションを行い、フモニシンのばく露量評価を行った。

ばく露量評価結果を表 11 に示した。年齢区分別のばく露量分布では、1 才から 6 才までの群で体重 1 kg 当たり一日ばく露量が最も高く、年齢が上がるにつれてそれは低下した。また、「規制なし」のシナリオの場合の方がばく露量は高く、「規制あり」のシナリオの場合より概ね 10%程度ばく露量が大きかった。1 才から 6 才までの群の 99 パーセンタイル値では、「規制なし」のシナリオの場合で 191.56 ng/kg 体重/日となり、「規制あり」のシナリオの場合でも 170.29 ng/kg 体重/日となった。7 才以上の群では、99 パーセンタイル値は、いずれも 100 ng/kg 体重/日以下であった。これらのばく露量は、JECFA の PMTDI である 2 µg/kg 体重/日を下まわった。

また、95 パーセンタイルの一日当たりフモニシンのばく露量は、1～6 歳で 7.2～10.2 ng/kg 体重/日、7～14 歳で 1.2～4.6 ng/kg 体重/日であり、それ以上の年齢では計算が困難であった。日本では市販食品のフモニシン汚染濃度は低く、高消費者の摂取量を考慮すべきものの、フモニシンばく露による健康リスクは低い。また、99 パーセンタイルのばく露量は、JECFA で設定されている PMTDI の最大 10%程度であった。ばく露の主な要因はコーンスナックであることから、日本では幼児と子供が最も高濃度でばく露されたグループであることが示唆された(参照 190)。

表 11 我が国のフモニシンばく露評価(ng/kg/day)

シナリオ	90%タイル	95%タイル	97.5%タイル	99%タイル	99.5%タイル	99.8%タイル	99.9%タイル
1-6 才規制なし：upper bound	0.05	10.21	54.54	191.56	376.93	782.16	1251.47
1-6 才規制なし：lower bound	0.00	7.20	52.79	190.49	377.26	785.69	1254.14
1-6 才規制 1μg&4μg：upper bound	0.04	6.84	45.70	170.29	329.74	647.46	974.00
1-6 才規制 1μg&4μg：lower bound	0.00	7.08	51.33	179.39	341.91	661.99	992.60
7-14 才規制なし：upper bound	0.00	4.55	27.31	100.31	201.54	425.37	684.53
7-14 才規制なし：lower bound	0.00	1.22	26.96	100.60	202.29	427.66	688.91
7-14 才規制 1μg&4μg：upper bound	0.00	4.50	26.78	95.34	184.14	361.25	549.05
7-14 才規制 1μg&4μg：lower bound	0.00	1.18	26.28	95.27	184.03	360.91	544.40
15-19 才規制なし：upper bound	0.00	0.00	4.86	41.75	99.61	230.71	386.41
15-19 才規制なし：lower bound	0.00	0.00	2.62	41.41	99.52	230.81	386.41
15-19 才規制 1μg&4μg：upper bound	0.00	0.00	4.80	40.52	94.06	207.30	326.82
15-19 才規制 1μg&4μg：lower bound	0.00	0.00	2.58	40.15	93.95	207.19	326.64
20 才以上規制なし：upper bound	0.00	0.00	0.02	5.26	18.99	64.27	122.44
20 才以上規制なし：lower bound	0.00	0.00	0.02	5.31	19.16	64.14	122.38
20 才以上規制 1μg&4μg：upper bound	0.00	0.00	0.02	5.28	19.17	64.17	122.92
20 才以上規制 1μg&4μg：lower bound	0.00	0.00	0.02	5.33	19.16	64.14	122.59

シナリオ：

- ・LOQ 未満は LOQ の二分の一の一樣分布と仮定し(upper-bound)、規制なしとする。・LOQ 未満は LOQ の二分の一の一樣分布と仮定し(upper-bound)、規制の基準値は加工食品の場合は 1000 μg/kg、未加工品の場合は 4000 μg/kg とする。
- ・LOQ 未満はゼロと仮定し(lower-bound)、規制なしとする。
- ・LOQ 未満はゼロと仮定し(lower-bound)、基準値は加工食品の場合は 1000 μg/kg、未加工品の場合は 4000 μg/kg とする。

(3) 加工・調理による影響

種々の食品加工がフモニシン濃度に及ぼす影響が研究されてきた。トウモロコシの選別かすは、粒全体より高濃度でフモニシンに汚染されており、選別かすの分離及び除去は、貯蔵中のフモニシン濃度を低減するのに有効な手法である。湿式製粉中にトウモロコシを水溶液に浸漬するとフモニシンが抽出され、トウモロコシ製品のフモニシン濃度を低減するには有効である。フモニシンは熱安定性が非常に高く、150°C以上を超える温度帯でのみ有意に低減される。乾式製粉は、工程で濃度は低減しないが、外皮及び胚芽のフモニシン濃度が比較的高いため、画分によって濃度が異なる。湿式製粉では、いくらかのフモニシンが浸漬水に抽出される。発酵の過程では、フモニシンの減衰はほとんどみられない。アルカリ調理及び加熱(ニシュタマリゼーション)は、加水分解物の生成を起こすが、フモニシンに汚染されたトウモロコシを完全に無毒化しない。各々の加工工程で、多くの要因がフモニシンの挙動に影響する。また、加工中にフモニシンの転換によって、毒性のある化合物が生成する可能性もある(参照 191、参照 192)。

フモニシンの加熱処理において説明される主要な反応は、メイラード様反応を経て再編成される還元糖が関与している。主な生成物は、*N*-カルボキシメチル(NCM)-フモニシンと *N*-デオキシフラクトシル(NDF)-フモニシンである。その他に、2つのカルバリル酸分子の開裂により生成する加水分解型が、アルカリ処理によって通常得られる。150~200°C以上での加熱加工(焼成、フライ、ロースト、押し出し成型)は、調理製品中で測定されたフモニシン濃度を低減することが昨今認識されている。

また、フモニシンから他の化合物(例：アルカリ調理でのフモニシン加水分解物)への変換及びトウモロコシ及び他のレシピ成分にある糖、タンパク質及び他の化合物へのフモニシンへの結合が起これと考えられている。調理中に減少するフモニシンの濃度の程度は、温度、調理又は加工時間、pH、水分量及びレシピ(とりわけ糖の種類と量)による(参照 193)。

フモニシンの抽出特性に関する新たな研究によって、選別、洗浄、押し出し形成を含む熱加工、製粉、発酵及びアルカリ処理中のフモニシン消長について、更なる知見が得られている。選別及び洗浄中のフモニシン濃度の減少の程度は初期汚染濃度による。湿式製粉工程でのフモニシンの減衰は、浸漬水中での毒素の溶解度に一部起因する。更なる研究においては、加熱食品でのフモニシンの消長や反応を調査するのと同様に、この工程中での結合型フモニシンの分析が必要とされている。乾式製粉製品では毒素の分布は、プラントでの製粉計画により、一般的な様々な画分分布パターンに類似する。アルカリ処理により、食品マトリクスの種々の成分との結合にも関与する可能性のあるフモニシンの加水分解物が生成される(参照 8)。

また、カビの生えたトウモロコシが一部地域ではビール製造に利用され、水溶性フモニシンがビールから高濃度検出された報告がある(参照 164)。

＜付記＞マスクドフモニシン又はモディファイドフモニシンについて

1. マスクドマイコトキシシン又はモディファイドマイコトキシシンの定義

かび毒のゼアラレノンの配糖体は、一般的に用いられる分析手法では検出されないが、動物の消化管内で加水分解を受けるとゼアラレノンとして検出されるようになる。このゼアラレノン配糖体を、Gareis らが「マスクドマイコトキシシン」と呼んだ。その後、ILSI (International Life Science Institute)が、「マスクドマイコトキシシン」の定義を「植物中で構造が変化するため、一般的な分析手法では検出できないマイコトキシシン」としたように、植物体において生成されるものに限定した(参照 194)。付表 1 に経緯をまとめた。

付表 1 マスクドマイコトキシシン又はモディファイドマイコトキシシンの定義の経緯

1990 年初め Gareis 他	一般的に用いられる分析手法では穀物等から検出されないが、動物の消化管内でゼアラレノンに変換されるゼアラレノン配糖体を「マスクドマイコトキシシン」と呼んだ。
2011 年 ILSI	「構造が植物中で変化するために、一般的に用いられる分析手法では検出できないかび毒誘導体」と定義
2013 年 Berthiller ら	「マスクドマイコトキシシン」は、専らかび毒の植物代謝物のために使用されるべきとしている。
2014 年 Rychlik ら	「モディファイドマイコトキシシン」として 4 つの階層水準がある体系的な定義付けを提案。EFSA2014 の意見書も「モディファイドフモニシン」を採用している。

Rychlik ら(参照 194)より作成

「マスクドマイコトキシシン」は、植物がカビに感染した際の生体防御の結果として産生される場合があり、また、カビそのものから産生される場合もある。しかし、これらだけではなく、動物やヒトの代謝や加熱加工過程などにおいて生成するものがあることが近年明らかになった。また、分析技術の進歩によって、一部のマスクドマイコトキシシンが検出できるようになったこともあり、今までの「マスクド」という定義から、マイコトキシシン構造を修飾したものという観点で、「モディファイドマイコトキシシン」という定義が提唱され、Rychlik ら(参照 194)は、「モディファイドマイコトキシシン」を 4 つの階層水準に分類して提案している(付表 2)。この分類においては、デンプンやタンパク質に結合するフモニシンは、「モディファイド」とはされておらず、マトリクス結合型として分類されている。

一方、EFSA(参照 29)では、共有結合や非共有結合も含め構造変化が生じたマイコトキシシンは全て「モディファイドマイコトキシシン」としており、デンプンやタンパク質に

結合するマトリクス結合型のマイコトキシンも含まれている。

上述したとおり、「マスクドマイコトキシン」は分析技術上の問題で分類されたものであるため、化学的性状に基づく定義である「モディファイドマイコトキシン」が妥当であろうと考えられる。本報告書では、Rychlik らの定義のようにマトリクス結合型を別途に分類するのではなく、EFSA の定義に従い遊離型以外の全てのマイコトキシンを「モディファイド」として記載することとした。

付表 2 Rychlik らによるモディファイドマイコトキシンの定義

第 1 水準	第 2 水準	第 3 水準	第 4 水準	フモニシンの例
遊離型マイコトキシン				フモニシン B ₁ 、B ₂ 、B ₃
マトリクス結合型マイコトキシン	複合体、物理的に分解又は補足されたもの			
	共有結合型			タンパク質やデンプンに結合したフモニシン、脂肪酸エステル
モディファイドマイコトキシン	生物学的修飾	官能基化(第 I 相代謝)		
		抱合型(第 II 相代謝)	植物による抱合 (ILSI ではマスクドと定義)	
			動物による抱合	
			菌による抱合	
	化学的修飾	異なる修飾		
		加熱生成		N-カルボキシメチル FB ₁ 等
		非加熱生成		加水分解フモニシン

Note: Rychlik ら(参照 194)の分類に例を一部追記した。

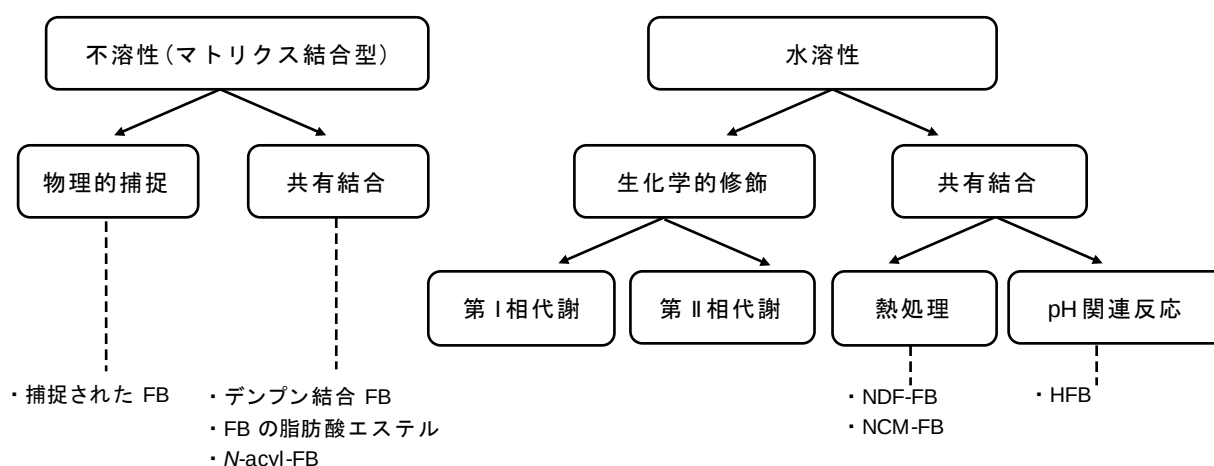
2. モディファイドフモニシンの生成

植物中で生成されるモディファイドフモニシンとしては、フモニシンの脂肪酸エステルなどがあり(参照 195)、これは、食品加工過程における加熱過程などによっても生じる。コーンフレークやコーンチップからはタンパク質と共有結合した FB₁ が検出されるが、これはタンパク質がフモニシンの化学構造のトリカルボン酸の側鎖に結合するもの

で、デンプンも同様に共有結合する（参照 196）。メイラード反応型の結合体である *N*-(carboxymethyl)fumonisin B1 (NCM-FB1)や *N*-(1-deoxy-D-fructos-1-yl)fumonisin B1 (NDF-FB1)が生じることも知られている（参照 194、参照 193）。

また、アルカリ処理や腸管の細菌叢により生成される、HFB1 がある（参照 194）。これは、FB1 の 2 つのトリカルボン酸の側鎖が解離したものであり、トルティーヤなどトウモロコシ粉を用いてアルカリ処理して製造する食品からも生成する。

FB1を投与したラットからは、*N*-acyl-FB1が検出されたとの報告がある（参照 53）。付図 1 にモディファイドフモニシンの生成について、EFSA の意見書に示された要約図を示した。



付図 1 主要なモディファイドフモニシンの生成(参照 29)

FB: fumonisin B, HFB: hydrolyzed fumonisin B, NDF-FB: *N*-deoxyfructos-1-yl fumonisin B, NCM-FB: *N*-carboxymethyl fumonisin B

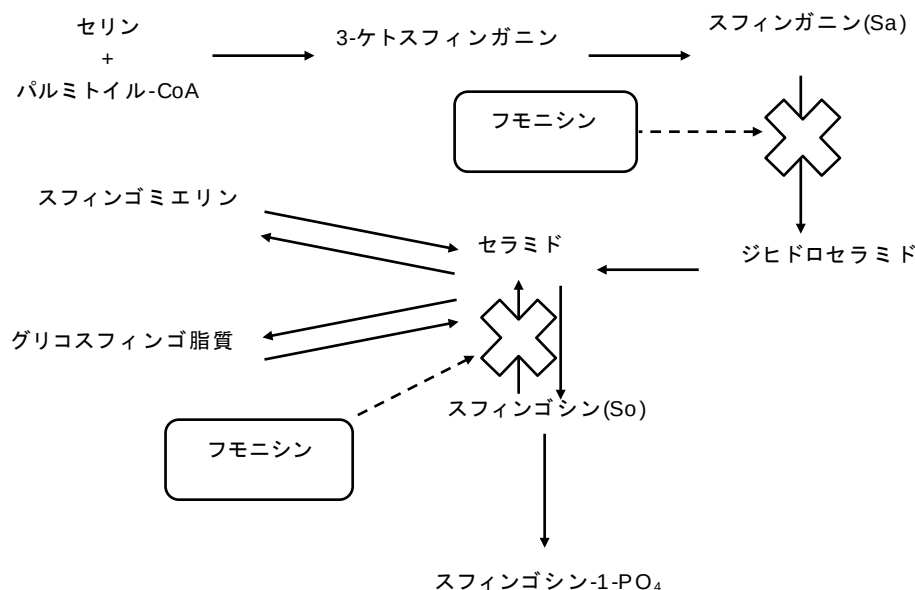
3. 毒性に関する知見

モディファイドフモニシンのうち、加水分解物である HFB1 については実験動物を用いた知見が散見されるものの、化学修飾を受けたフモニシンについては、非常に限られたデータがあるのみである。

(1) HFB の毒性知見

雄の Spague-Dawley ラットの肝臓スライスを用いた研究において、フザリウムカビ培養物から分離した FB1、FB2、FB3、FB4、FC4、*N*-アセチル化 FB1(FA1)、HFB1、HFB2、HFB3 と TA トキシンのセラミド合成阻害能を検索したところ、HFB1、HFB2、HFB3 のセラミド合成阻害能は、FA1以外の他のかび毒の 30～40%であった(FA1 は阻害せず)。

FB のスフィンゴ脂質合成阻害経路を付図 2 に示した(参照 35)。



付図 2 スフィンゴ脂質の生合成と異化作用(参照 35)

F. moniliforme の培養物を 5%添加した飼料(CM)、アルカリ処理したものを 5%添加した飼料(NX)、5%添加となるように培養物を抽出したものを添加した飼料(WE)、そして 10%になるようトウモロコシを添加した飼料(SC)を 10匹ずつの雄 Sprague-Dawley ラットに 4週間にわたって混餌投与した。それぞれに含まれる FB1 濃度は、CM 及び WE 食で、それぞれ 71 ppm(98.5 nmol/g)及び 8 ppm(11.1 nmol/g)であり、FB2 は痕跡程度であった。HFB1 の濃度は、NX 食で 58 ppm(143 nmol/g)であったが、FB1 又は FB2 は検出されなかった。その結果、肝臓及び腎臓中の So、Sa、Sa/So 比は、NX 食でも上昇したが、その値は、CM 食と WE 食の中間程度であった。また、体重増加、ほとんどの血清生化学値、肝臓、腎臓の重量及び病理所見の程度は、SC 食(対照)≤WE 食<NX 食<CM 食の順であった(参照 197、参照 198)。

精製した FB1 及び FB2 を 10%KOH 中で 12 時間煮沸して得られた HFB1 及び HFB2 を雄性 Fischer ラットに 500 mg/kg 及び 1000 mg/kg の濃度で 21 日間混餌し、その後 2-アセチルアミノフルオレンの 3 日連続投与と肝部分切除を行い、その後 14 日後に安楽殺し、GGT 陽性細胞巣の数をカウントした(肝短期発癌モデル)。その結果、FB1、FB2、FB3 には GGT 陽性細胞巣の形成が認められたものの、HFB1 及び HFB2 においては、ほとんどみられなかった。また、HFB1 及び HFB2 投与群では、体重増加抑制作用も見られなかった(参照 152)。

精製した HFB1 (部分的に水酸化された FB や FB1 を含まない)を B6C3F1 雌性マウスに 13、65 及び 131 $\mu\text{mol/kg}$ の濃度になるよう混餌し、28 日間混餌投与した。血清総胆

汁酸、コレステロール、ALP は、FB1 投与群のみ有意に増加し、肝臓重量、肝臓相対重量についても FB1 投与群において減少した。肝臓セラミドの減少、Sa/So 比の増加も FB1 投与群で明らかで、病理組織学的には肝細胞のアポトーシス、中心性肥大、肝細胞質の空胞化、クッパー細胞の過形成、マクロファージの顆粒沈着も FB1 投与群で用量依存的にみられたものの、HFB1 投与群ではこれらの変化は認められなかった(参照 31)。

高精製した FB1、HFB1 [トリカルバミル酸(TCA)の 2 本の側鎖の両者及び片方のみが分解したもの]を、雄性 Sprague-Dawley ラット(1 群 4 匹)にそれぞれ混餌投与し(13.9 $\mu\text{mol/kg}$)、0、7、14 及び 21 に糞尿をサンプリングした後、22 日に安楽殺し、Sa/So を測定した。その結果、糞中の排泄については、FB1 混餌群では部分分解した HFB1 が主に検出され、部分分解 HFB1 混餌群ではそれらと HFB1 が認められた。HFB1 混餌群では HFB1 のみが検出された。尿においては、FB1 混餌群においてのみ FB1 が検出されたのみであった。一方、Sa/So 比については、FB1 混餌群のみが 7 日以降上昇し、加水分解物では変化はなかった(参照 199)。

FB1 及び HFB1 を 6 匹ずつの子ブタに 2.8 $\mu\text{mol/kg}$ 体重/日の用量で 2 週間にわたって強制経口投与したところ、FB1 では組織学的、血清生化学的及び肝臓の炎症性サイトカインを指標とした肝毒性がみられた。小腸においても絨毛の高さが減少し、炎症性サイトカインの変化も認められ、血清及び肝臓の Sa/So 比の上昇が顕著であった。一方、HFB1 については、肝毒性は認められなかったが、小腸絨毛の高さの減少程度は FB1 よりもマイルドであり、小腸の炎症性サイトカインの mRNA 発現パターンが FB1 と比較して異なる挙動を示した。血清及び肝臓の Sa/So 比については、対照と同レベルであった。著者らは、FB1 ばく露対策として、加水分解する戦略の有効性を示唆している(参照 66)。

生殖発生毒性について、マウスとラットの報告がある。妊娠 LM/Bc マウスに、FB1 純品(>95%)とそれより調製された HFB1 を用いた。母動物(1 群 10 匹)に、HFB1 を 2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日で妊娠 7 及び 8 日目に腹腔内投与した(FB1 は 10 mg/kg 体重/日)。雌マウスの半数を妊娠 9 日目に安楽殺し、残りが胎生期 16 日目に安楽殺した。NTD を持つ胎児は HFB1 処置群には認められなかった。逆に、FB1 処置群では全ての産子(100%)に NTD が認められた。NTD の他に、HFB1 処置群と比較し、有意な初期胎児死亡数増加と平均胎児重量減少が認められた。母動物肝臓におけるセラミド合成酵素阻害は、HFB1 処置群においても認められたものの、FB1 処置群と比較するとその程度は非常に弱かった(参照 32)。一方、妊娠させたラット(Charles River Laboratories, Inc より入手、系統不明)について、1 群を対照、4 群を処置群と分けた(1 群 30~31 匹)。ラットの妊娠 3~16 日に、HFB1 を 0、15、30、60、120 mg/kg 体重/日で強制経口投与した。HFB1 純度は 97.2%であった。妊娠 17 及び 20 日に安楽殺された 60 及び 120 mg/kg 体重投与群において、有意な飼料摂取量減少、20 日目に 30、60 及び 120 mg/kg 体重投与群で体重増加量の有意な低下がみられた。妊娠子宮、生殖指標、初期又は後期の死亡数に有意な影響は認められなかった。催奇形性又は発生影響の指標となる胎児、骨格又は軟質組織

にいかなる変化もなかった。母動物や胎児組織における Sa/So 比に、変化はみられなかった(参照 200)。

以上のように加水分解されたフモニシンの毒性は、親化合物の毒性より低い傾向にあるという報告が多い。

しかし、ラット初代肝細胞培養に種々のフモニシンを添加し LDH の放出を指標に細胞毒性を検索した報告では、加水分解フモニシンには親化合物より強い細胞毒性が認められている(参照 152)。

また、FB1 をアルカリ処理して得られた HFB1 は、試験管内の実験で FB1 と同様にセラミド合成を阻害したと報告されている(参照 201)。

このように HFB の毒性については、*in vivo* データと *in vitro* データに齟齬があるが、これは HFB が腸管から吸収されにくいなど吸収、代謝、分布、排泄に相違があるのかもしれない。

HFB の動物での毒性が低減することから、フモニシンエステル化酵素(FUMzyme®)をブタの飼料添加物として利用し、FB1 の TCA の 1 つ又は 2 つの側鎖を分解しようとする試みがなされている(参照 188)。この研究の一環として、HFB1 の *in vivo* 毒性研究が行われている。FB1 及び HFB1 をそれぞれ 2 mg/kg 体重及び 1.1 mg/kg 体重(モル数として同等)になるよう 2 週間にわたって子ブタに連続強制経口投与したところ、試験期間を通していずれも低濃度で(<15 ng/mL 血漿、<50 ng/kg 組織)、蓄積性はみられなかった。

(2) 化学修飾を受けたフモニシンの毒性知見

FB1 のアセチル化体である FA1 は、(1)で述べたように、雄の Spague-Dawley ラットの肝臓スライスを用いた研究において、セラミド合成抑制作用を示していない(参照 35)。また、FA1 は、ラット肝短期発癌モデルにおいて GGT 陽性細胞巣の形成はみられていない(参照 152)。

一方、精製 FA1 を用いた研究では、FA1 は 1 年の冷蔵保存後に *O*-アセチル化 FB1 を生成するが、この *O*-アセチル化 FB1 を含む FA1 はラット肝臓スライスを用いた研究で Sa/So 比が上昇し、*O*-アセチル化 FB1 を除去すると減少し、セラミド合成において異なる影響を有していることが報告されている(参照 202)。

雄性 F344 ラット(1 群 6 匹)に、精製 FB1、HFB1 及び FB1-果糖結合物を、0.69、6.93 及び 69.3 µmol/kg 体重の用量で強制経口投与し、尿及び糞中の濃度を分析した(12、24、48、72 及び 96 時間後)。その結果、FB1-果糖結合物は最も高率に吸収されていることが明らかとなった(参照 18)。精製した(純度 95%以上)¹⁴C-FB1、¹⁴C-HFB1 及び ¹⁴C-FB1-果糖結合物を 0.69 µmol/kg 体重の用量で雌雄 F344 ラット(各 3 匹)に強制経口投与したところ、尿中への排泄は HFB1>FB1-果糖結合物> FB1 の順に多かった。

果糖と 80°C で 48 時間反応させた高精製及び粗製 FB1(果糖-FB1)を用いた研究がある(未反応 FB1 は 5%未満)。F344 ラットにジエチルニトロソアミンを用いてイニシエーシ

ョン処置を行い、FB1 と果糖-FB1 をそれぞれ 69.3 $\mu\text{mol/kg}$ の濃度で含む飼料を 4 週間混餌投与した。その結果、血清コレステロール、血漿 ALT 活性、内因性肝臓プロスタグランジン産生が FB1 給餌群で有意に増加し、GSTP 及び GGT 陽性肝細胞巢が認められたものの、果糖-FB1 給餌群ではこのような影響は認められなかった(参照 203)。グルコースと FB1 を 80°C で 48 時間反応させたものを、生後 10 日齢でジエチルニトロソアミンの腹腔内投与にてイニシエーション処置したラット 20 匹に、離乳後から 25 ppm になるよう添加した飼料を給与し、9、12 及び 20 週齢で順次安楽殺した。非投与対照群として設定した 8 又は 25 ppm FB1 混餌飼料投与群では、9 及び 20 週齢で ALT の増加、20 週齢でプロスタグランジン E2 の増加、血漿コレステロールの減少が基礎飼料投与群及びグルコース処理した FB1 混餌群と比較して有意に認められた。20 週齢において、GSTP 及び GGT 陽性肝細胞巢は、25 ppm FB1 混餌群においてのみ認められた(参照 149)。このように、糖と FB1 の反応物は、ラット二段階発癌モデルにおいて、FB1 のような影響が消失していることが示されている。

精製した NCM-FB1 を 14、70 及び 140 $\mu\text{mol/kg}$ 含む飼料を、B6C3F1 雌性マウスに 28 日間混餌投与した。その結果、血清総胆汁酸、コレステロール、ALP、肝臓セラミド、Sa/So 比、病理組織学的検査のいずれにおいても、NCM-FB1 投与群では異常は認められなかった(参照 31)。

高精製した NDF-FB1 を、雄性 Sprague-Dawley ラット(1 群 4 匹)に混餌投与し(13.9 $\mu\text{mol/kg}$)、0、7、14 及び 21 日に糞尿をサンプリングした後、22 日に安楽殺し、Sa/So を測定した研究では、糞中には FB1 と NDF-FB1 が認められ、尿においては NDF-FB1 が検出されたのみであった。一方、Sa/So 比については変化がなかった(参照 199)。

近年、脂肪酸でエステル化されたフモニシンが報告されている。*N*-Linoleyl、*N*-Oleyl、*N*-Palmitoyl 及び *N*-Stearyl FB1 及び HFB1 などのアシル化フモニシンの分析法を確立し、市販のトルティーヤチップで検出されたことが報告された(参照 204)。

雄性 F344 ラット(1 群 2 匹)に 0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日の用量で FB1 を、1.0 mg/kg 体重/日の用量で HFB1 を 5 日間連続腹腔内投与した。投与量としては、それぞれ 0.69、1.38 及び 2.77 $\mu\text{mol/kg}$ 体重/日、2.47 $\mu\text{mol/kg}$ 体重/日の投与となる。最終投与日の翌日に動物を安楽殺し、肝臓及び腎臓中のフモニシン類を分析した。その結果、肝臓及び腎臓のいずれにおいても *N*-アシル化 FB1 が最大 0.4 nmol/g 又は *N*-アシル化 HFB1 が最大 2.7 nmol/g の濃度で検出された。この時の FB1 及び HFB1 濃度はそれぞれ最大 10 及び 1.7 nmol/g であった(参照 53)。また、Harrer ら(参照 205)は、細胞内で FB1 や HFB1 がセラミド合成酵素によりアシル化されることを示しているが、精製した FB1 (純度 99%)、HFB1 (純度 99%)及び種々の長さの側鎖を有する脂肪酸結合 FB1 (純度 98%)を用いて Hep3B、Hek 及びヒト線維芽細胞における LDH 放出を指標として細胞毒性を検索した。20 μM の添加後 8 時間培養した結果、FB1 は細胞毒性を示さなかったものの、C16:0、C18:0 及び C24:1 アシル化 FB1 はいずれの細胞に対しても同程度の細胞

毒性を示した。著者らは、*in vitro*において FB1 が細胞毒性を示さない事実と、*in vivo*における毒性との相違に着目し、アシル化 FB1 の *in vivo*における影響を検索する必要があると述べている。

4. 評価機関における評価

モディファイドフモニシンに関する記載があるのは、EFSA の 2014 年の意見書に限られる(参照 29)。EFSA では、共有結合したものも、そうでないものも含めて「モディファイド」と定義している。トウモロコシ等でのいくつかのモディファイドフモニシンのデータから、親化合物の 60%のモディファイドフモニシンの混入があるとされている。したがって、フモニシンの汚染実態調査で得られた値を 1.6 倍したものが、フモニシンとモディファイドフモニシンの合計ばく露量と推定されるが、ヨーロッパ諸国におけるフモニシンの慢性食事性ばく露量を考慮した場合、フモニシンのグループ PMTDI である 2 µg/kg 体重/日と比較すると、1~10 歳の小児のばく露量が PMTDI を超えるの見積もられている。

<略称>

略称	名称
4AP	4-アミノピリジン
8-OH-dG	8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
AFB1	アフラトキシン B1
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
APC	腸管抗原提示細胞
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度曲線下面積
BMD	ベンチマークドーズ
CD	分化クラスター、分化抗原群(CD の後ろに数値を用いることで、個々の細胞表面抗原名として用いられる。各 CD 抗原発現の組合せ、その他の解析等によって、細胞の分類や機能等解析等が行われる。)
C _{max}	最高血中濃度
DNA	デオキシリボ核酸
DON	デオキシニバレノール
EFSA	欧州食品安全機関
ELISA	酵素免疫測定法
FA1	N-アセチル化 FB1
FB1	フモニシン B1
FB2	フモニシン B2
FB3	フモニシン B3
FSH	卵胞刺激ホルモン
FP1	フモニシン P1
FR	葉酸受容体
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ(=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ-GTP))
GSTP	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
H ₂ O ₂	過酸化水素
HFB1	加水分解フモニシン B1
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50%阻害濃度

IFN	インターフェロン
IGF	インシュリン様成長因子
IL	インターロイキン
IARC	国際がん研究機関
Ig	免疫グロブリン
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LDH	乳酸脱水素酵素
LC	液体クロマトグラフ
LOAEL	最小毒性量
LPS	リポポリサッカライド
MDA	マロンジアルデヒド
MEF	マウス胚性線維芽細胞
MHC	主要組織適合性複合体
MIP	マクロファージ炎症タンパク質
mRNA	メッセンジャーRNA(リボ核酸)
MS	質量分析計
NAG	<i>N</i> -acetyl- β -D-glucosaminidase
NCM-FB1	<i>N</i> -(carboxymethyl)fumonisin B1
NDF-FB1	<i>N</i> -(1-deoxy-D-fructos-1-yl)fumonisin B1
NIV	ニバレノール
NO	一酸化窒素
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NTD	神経管閉鎖不全
OTA	オクラトキシン A
PB	フェノバルビタール
PC	カルボニル化タンパク質
PHA	フィトヘマグルチニン
PMA	ホルボールミリステート酢酸
PMTDI	暫定最大耐容一日摂取量
PPAR	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PRRSV	豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス
RNA	リボ核酸
ROS	活性酸素種
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

Sa	スフィンガニン
SaP	スフィンガニン 1-リン酸化合物
SCF	食品科学委員会
SFME	無血清マウス胚
So	スフィンゴシン
SoP	スフィンゴシン 1-リン酸化合物
TCA	トリカルバミル酸
TDI	耐容一日摂取量
TGF	transforming growth factor
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高血中濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
α-ZEA	α-ゼアラレノール
ZEN	ゼアラレノン

<参考文献>

注：各文献末尾の#に続く数字は収集文献リスト No.を示す。

1. CCCF. Discussion paper on proposed draft maximum levels for fumonisins in maize and maize-products and associated sampling plans. 2012. #347
2. EFSA. Evaluation of the increase of risk for public health related to a possible temporary derogation from the maximum level of deoxynivalenol, zearalenone and fumonisins for maize and maize products. EFSA Journal, 2014. 12(5): 3699. #355
3. EU. Amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards Fusarium toxins in maize and maize products. EC No 1126/2007, 2007. #358
4. Association, N.G.a.F. FDA Mycotoxin Regulatory Guidance. 2011. #49
5. EHC. Environmental Health Criteria 219: fumonisin B1, International Programme on Chemical Safety (IPCS; UNEP, ILO and WHO). Eds. W.H.O. Marasas, J.D. Miller, Riley, R.T. and A. Visconti. WHO, Geneva, 2000: 150. #337
6. IARC. Fumonisin B1. IARC [International Agency for Research on Cancer] Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2001. 82. #60
7. SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 3: Fumonisin B1 (FB1). Expressed on 17 October 2000. Available at http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html, 2000. #339
8. FAO/WHO. FAO/WHO–World Health Organization. Evaluation of Certain Food Addit Contam. Series 65. FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 966, p70-94, 2011. #350
9. Reynoso, M.M., A.M. Torres and S.N. Chulze. Fusaproliferin, beauvericin and fumonisin production by different mating populations among the Gibberella fujikuroi complex isolated from maize. Mycol Res, 2004. 108(2): 154-160. #372
10. No.139, T.F.R. Mycotoxins: Risks in Plant, Animal, and Human Systems. 2003. #15
11. Voss, K.A., G.W. Smith and W.M. Haschek. Fumonisins: toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. Anim Feed Sci Technol, 2007. 137(3-4): 299-325. #67
12. Fodor, J., et al. Absorption, distribution and elimination of fumonisin B(1) metabolites in weaned piglets. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess, 2008. 25(1): 88-96. #63
13. Szabó-Fodor, J., L. Kametler, R. Pósa, R. Mamet, V. Rajli, J. Bauer, P. Horn, F. Kovács and M. Kovács. Kinetics of fumonisin B 1 in pigs and persistence in tissues after ingestion of a diet containing a high fumonisin concentration. Cereal Res Commun, 2008. 36(Supplement 6): 331-336. #74

14. Boonen, J., S.V. Malysheva, L. Taevernier, J. Diana Di Mavungu, S. De Saeger and B. De Spiegeleer. Human skin penetration of selected model mycotoxins. *Toxicology*, 2012. 301(1-3): 21-32. #71
15. Riley, R.T. and K.A. Voss. Differential sensitivity of rat kidney and liver to fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and sphingoid base metabolism. *Toxicol Sci*, 2006. 92(1): 335-45. #58
16. Prelusky, D.B., H.L. Trenholm, B.A. Rotter, J.D. Miller, M.E. Savard, J.M. Yeung and P.M. Scott. Biological fate of fumonisin B1 in food-producing animals. *Adv Exp Med Biol*, 1996. 392: 265-78. #69
17. Dantzer, W.R., J. Hopper, K. Mullin, S. Hendrich and P.A. Murphy. Excretion of (14)C-fumonisin B(1), (14)C-hydrolyzed fumonisin B(1), and (14)C-fumonisin B(1)-fructose in rats. *J Agric Food Chem*, 1999. 47(10): 4291-6. #1
18. Hopmans, E.C., C.C. Hauck, S. Hendrich and P.A. Murphy. Excretion of fumonisin B1, hydrolyzed fumonisin B1, and the fumonisin B1-fructose adduct in rats. *J Agric Food Chem*, 1997. 46(7): 2618-2625. #2
19. Cai, Q., L. Tang and J.S. Wang. Validation of fumonisin biomarkers in F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007. 225(1): 28-39. #53
20. Mitchell, N.J., et al. Calcium montmorillonite clay reduces AFB1 and FB1 biomarkers in rats exposed to single and co-exposures of aflatoxin and fumonisin. *J Appl Toxicol*, 2014. 34(7): 795-804. #73
21. Orsi, R.B., P. Dilkin, J.G. Xavier, S. Aquino, L.O. Rocha and B. Correa. Acute toxicity of a single gavage dose of fumonisin B1 in rabbits. *Chem Biol Interact*, 2009. 179(2-3): 351-5. #54
22. Dilkin, P., G. Direito, M.M. Simas, C.A. Mallmann and B. Correa. Toxicokinetics and toxicological effects of single oral dose of fumonisin B1 containing *Fusarium verticillioides* culture material in weaned piglets. *Chem Biol Interact*, 2010. 185(3): 157-62. #62
23. Shephard, G.S., P.G. Thiel, E.W. Sydenham, J.F. Alberts and M.E. Cawood. Distribution and excretion of a single dose of the mycotoxin fumonisin B1 in a non-human primate. *Toxicon*, 1994. 32(6): 735-41. #70
24. Riley, R.T. The kinetics of urinary fumonisin excretion in humans consuming maize based foods. *Toxicologist*, 2010. 114(Suppl 1): 308-309. #64
25. Sewram, V., N. Mshicileli, G.S. Shephard and W.F. Marasas. Fumonisin mycotoxins in human hair. *Biomarkers*, 2003. 8(2): 110-8. #65
26. Riley, R.T., et al. The kinetics of urinary fumonisin B1 excretion in humans consuming maize-based diets. *Mol Nutr Food Res*, 2012. 56(9): 1445-55. #72

27. JECFA.Fumonisinis.
<http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=2038>, 2001. #346
28. FAO/WHO. Fumonisinis (addendum) in Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 65, 2012: 325-527. #359
29. EFSA. Scientific opinion on the risks for human and animal health related to the presence of modified forms of certain mycotoxins in food and feed. EFSA Journal, 2014. 12(12): 3916. #344
30. Zitomer, N.C., et al. Ceramide synthase inhibition by fumonisin B1 causes accumulation of 1-deoxysphinganine: a novel category of bioactive 1-deoxysphingoid bases and 1-deoxydihydroceramides biosynthesized by mammalian cell lines and animals. J Biol Chem, 2009. 284(8): 4786-95. #102
31. Howard, P.C., L.H. Couch, R.E. Patton, R.M. Eppley, D.R. Doerge, M.I. Churchwell, M.M. Marques and C.V. Okerberg. Comparison of the toxicity of several fumonisin derivatives in a 28-day feeding study with female B6C3F(1) mice. Toxicol Appl Pharmacol, 2002. 185(3): 153-65. #77
32. Voss, K.A., R.T. Riley, M.E. Snook and J.G. Waes. Reproductive and sphingolipid metabolic effects of fumonisin B(1) and its alkaline hydrolysis product in LM/Bc mice: hydrolyzed fumonisin B(1) did not cause neural tube defects. Toxicol Sci, 2009. 112(2): 459-67. #84
33. Burger, H.M., S. Abel, P.W. Snijman, S. Swanevelder and W.C. Gelderblom. Altered lipid parameters in hepatic subcellular membrane fractions induced by fumonisin B1. Lipids, 2007. 42(3): 249-61. #93
34. Muller, S., W. Dekant and A. Mally. Fumonisin B1 and the kidney: modes of action for renal tumor formation by fumonisin B1 in rodents. Food Chem Toxicol, 2012. 50(10): 3833-46. #199
35. Norred, W.P., R.D. Plattner, M.A. Dombrink-Kurtzman, F.I. Meredith and R.T. Riley. Mycotoxin-induced elevation of free sphingoid bases in precision-cut rat liver slices: specificity of the response and structure-activity relationships. Toxicol Appl Pharmacol, 1997. 147(1): 63-70. #7
36. Wang, E., W.P. Norred, C.W. Bacon, R.T. Riley and A.H. Merrill, Jr. Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases associated with Fusarium moniliforme. J Biol Chem, 1991. 266(22): 14486-90. #296
37. Norred, W.P., E. Wang, H. Yoo, R.T. Riley and A.H. Merrill, Jr. In vitro toxicology of fumonisins and the mechanistic implications. Mycopathologia, 1992. 117(1-2): 73-8. #113

38. Riley, R.T., J.L. Showker, D.L. Owens and P.F. Ross. Disruption of sphingolipid metabolism and induction of equine leukoencephalomalacia by *Fusarium proliferatum* culture material containing fumonisin B(2) or B(3). *Environ Toxicol Pharmacol*, 1997. 3(3): 221-8. #295
39. Enongene, E.N., R.P. Sharma, N. Bhandari, J.D. Miller, F.I. Meredith, K.A. Voss and R.T. Riley. Persistence and reversibility of the elevation in free sphingoid bases induced by fumonisin inhibition of ceramide synthase. *Toxicol Sci*, 2002. 67(2): 173-81. #128
40. Bhandari, N. and R.P. Sharma. Fumonisin B(1)-induced alterations in cytokine expression and apoptosis signaling genes in mouse liver and kidney after an acute exposure. *Toxicology*, 2002. 172(2): 81-92. #129
41. Domijan, A., D. Zeljezic, M. Peraica, G. Kovacevic, G. Gregorovic, Z. Krstanac, K. Horvatin and M. Kalafatic. Early toxic effects of fumonisin B1 in rat liver. *Hum Exp Toxicol*, 2008. 27(12): 895-900. #127
42. McKean, C., L. Tang, M. Tang, M. Billam, Z. Wang, C.W. Theodorakis, R.J. Kendall and J.S. Wang. Comparative acute and combinative toxicity of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in animals and human cells. *Food Chem Toxicol*, 2006. 44(6): 868-76. #130
43. Kouadio, J.H., S. Moukha, K. Brou and D. Gnakri. Lipid metabolism disorders, lymphocytes cells death, and renal toxicity induced by very low levels of deoxynivalenol and fumonisin b1 alone or in combination following 7 days oral administration to mice. *Toxicol Int*, 2013. 20(3): 218-23. #145
44. Voss, K.A., J. Liu, S.P. Anderson, C. Dunn, J.D. Miller, J.R. Owen, R.T. Riley, C.W. Bacon and J.C. Corton. Toxic effects of fumonisin in mouse liver are independent of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Toxicol Sci*, 2006. 89(1): 108-19. #141
45. Voss, K.A., W.J. Chamberlain, C.W. Bacon, R.A. Herbert, D.B. Walters and W.P. Norred. Subchronic feeding study of the mycotoxin fumonisin B1 in B6C3F1 mice and Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol*, 1995. 24(1): 102-10. #162
46. Bondy, G.S., C.A. Suzuki, S.M. Fernie, C.L. Armstrong, S.L. Hierlihy, M.E. Savard and M.G. Barker. Toxicity of fumonisin B1 to B6C3F1 mice: a 14-day gavage study. *Food Chem Toxicol*, 1997. 35(10-11): 981-9. #167
47. Alizadeh, A.M., F. Mohammadghasemi, K. Zendehtdel, Z. Kamyabi-Moghaddam, A. Tavassoli, F. Amini-Najafi and A. Khosravi. Apoptotic and proliferative activity of mouse gastric mucosa following oral administration of fumonisin B1. *Iran J Basic Med Sci*, 2015. 18(1): 8-13. #176

48. Johnson, V.J. and R.P. Sharma. Gender-dependent immunosuppression following subacute exposure to fumonisin B1. *Int Immunopharmacol*, 2001. 1(11): 2023-34. #136
49. Tsunoda, M., R.P. Sharma and R.T. Riley. Early fumonisin B1 toxicity in relation to disrupted sphingolipid metabolism in male BALB/c mice. *J Biochem Mol Toxicol*, 1998. 12(5): 281-9. #142
50. Bondy, G.S., C.A. Suzuki, R.W. Mueller, S.M. Fernie, C.L. Armstrong, S.L. Hierlihy, M.E. Savard and M.G. Barker. Gavage administration of the fungal toxin fumonisin B1 to female Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A*, 1998. 53(2): 135-51. #168
51. Tryphonas, H., G. Bondy, J.D. Miller, F. Lacroix, M. Hodgen, P. McGuire, S. Fernie, D. Miller and S. Hayward. Effects of fumonisin B1 on the immune system of sprague-dawley rats following a 14-day oral (gavage) exposure. *Fundam Appl Toxicol*, 1997. 39(1): 53-9. #139
52. Bondy, G., M. Barker, R. Mueller, S. Fernie, J.D. Miller, C. Armstrong, S.L. Hierlihy, P. Rowsell and C. Suzuki. Fumonisin B1 toxicity in male Sprague-Dawley rats. *Adv Exp Med Biol*, 1996. 392: 251-64. #166
53. Harrer, H., H.U. Humpf and K.A. Voss. In vivo formation of N'-acyl-fumonisin B1. *Mycotoxin Res*, 2015. 31(1): 33-40. #11
54. Bucci, T.J., D.K. Hansen and J.B. LaBorde. Leukoencephalomalacia and hemorrhage in the brain of rabbits gavaged with mycotoxin fumonisin B1. *Nat Toxins*, 1996. 4(1): 51-2. #135
55. Rotter, B.A., B.K. Thompson, D.B. Prelusky, H.L. Trenholm, B. Stewart, J.D. Miller and M.E. Savard. Response of growing swine to dietary exposure to pure fumonisin B1 during an eight-week period: growth and clinical parameters. *Nat Toxins*, 1996. 4(1): 42-50. #171
56. Harrison, L.R., B.M. Colvin, J.T. Greene, L.E. Newman and J.R. Cole, Jr. Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B1, a toxic metabolite of *Fusarium moniliforme*. *J Vet Diagn Invest*, 1990. 2(3): 217-21. #170
57. Smith, G.W., P.D. Constable, R.M. Eppley, M.E. Tumbleson, L.A. Gumprecht and W.M. Haschek-Hock. Purified fumonisin B(1) decreases cardiovascular function but does not alter pulmonary capillary permeability in swine. *Toxicol Sci*, 2000. 56(1): 240-9. #248
58. Dresden Osborne, C., G. Pittman Noblet, E.N. Enongene, C.W. Bacon, R.T. Riley and K.A. Voss. Host resistance to *Trypanosoma cruzi* infection is enhanced in mice fed *Fusarium verticillioides* (=F. *moniliforme*) culture material containing

- fumonisin. *Food Chem Toxicol*, 2002. 40(12): 1789-98. #157
59. Voss, K.A., R.D. Plattner, R.T. Riley, F.I. Meredith and W.P. Norred. In vivo effects of fumonisin B1-producing and fumonisin B1-nonproducing *Fusarium moniliforme* isolates are similar: fumonisins B2 and B3 cause hepato- and nephrotoxicity in rats. *Mycopathologia*, 1998. 141(1): 45-58. #10
 60. Gbore, F.A., R.I. Yinusa and B. Salleh. Evaluation of subchronic dietary fumonisin B1 on nutrient digestibility and growth performance of rats. *African J Biotech*, 2010. 9(38): 6442-6447. #156
 61. Theumer, M.G., A.G. Lopez, D.T. Masih, S.N. Chulze and H.R. Rubinstein. Immunobiological effects of fumonisin B1 in experimental subchronic mycotoxicoses in rats. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2002. 9(1): 149-55. #137
 62. Ewuola, E.O., F.A. Gbore, J.T. Ogunlade, R. Bandyopadhyay, J. Niezen and G.N. Egbunike. Physiological response of rabbit bucks to dietary fumonisin: performance, haematology and serum biochemistry. *Mycopathologia*, 2008. 165(2): 99-104. #150
 63. Ewuola, E.O. Organ traits and histopathology of rabbits fed varied levels of dietary fumonisin B(1). *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2009. 93(6): 726-31. #148
 64. Ewuola, E.O. and G.N. Egbunike. Haematological and serum biochemical response of growing rabbit bucks fed dietary fumonisin B1. *African J Biotech*, 2008. 7(23): 4304-4309. #149
 65. Oswald, I.P., C. Desautels, J. Laffitte, S. Fournout, S.Y. Peres, M. Odin, P. Le Bars, J. Le Bars and J.M. Fairbrother. Mycotoxin fumonisin B1 increases intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. *Appl Environ Microbiol*, 2003. 69(10): 5870-4. #158
 66. Grenier, B., A.P. Bracarense, H.E. Schwartz, C. Trumel, A.M. Cossalter, G. Schatzmayr, M. Kolf-Clauw, W.D. Moll and I.P. Oswald. The low intestinal and hepatic toxicity of hydrolyzed fumonisin B(1) correlates with its inability to alter the metabolism of sphingolipids. *Biochem Pharmacol*, 2012. 83(10): 1465-73. #146
 67. Constable, P.D., G.W. Smith, G.E. Rottinghaus and W.M. Haschek. Ingestion of fumonisin B1-containing culture material decreases cardiac contractility and mechanical efficiency in swine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000. 162(3): 151-60. #262
 68. Smith, G.W., P.D. Constable, C.W. Bacon, F.I. Meredith and W.M. Haschek. Cardiovascular effects of fumonisins in swine. *Fundam Appl Toxicol*, 1996. 31(2): 169-72. #269
 69. Zomborszky-Kovács, M., F. Kovács, P. Horn, F. Vetési, I. Repa, G. Tornyos and Á. Tóth. Investigations into the time- and dose-dependent effect of fumonisin B1 in order to determine tolerable limit values in pigs. *Livestock Production Science*,

2002. 76(3): 251-256. #163
70. Dilkin, P., P. Zorzete, C.A. Mallmann, J.D. Gomes, C.E. Utiyama, L.L. Oetting and B. Correa. Toxicological effects of chronic low doses of aflatoxin B(1) and fumonisin B(1)-containing *Fusarium moniliforme* culture material in weaned piglets. *Food Chem Toxicol*, 2003. 41(10): 1345-53. #147
 71. Grenier, B., A.P. Loureiro-Bracarense, J. Luciola, G.D. Pacheco, A.M. Cossalter, W.D. Moll, G. Schatzmayr and I.P. Oswald. Individual and combined effects of subclinical doses of deoxynivalenol and fumonisins in piglets. *Mol Nutr Food Res*, 2011. 55(5): 761-71. #174
 72. Gbore, F.A. Growth performance and puberty attainment in growing pigs fed dietary fumonisin B(1). *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2009. 93(6): 761-7. #151
 73. Gbore, F.A. Brain and hypophyseal acetylcholinesterase activity of pubertal boars fed dietary fumonisin B1. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2010. 94(5): e123-9. #153
 74. Wilson, T.M., P.F. Ross, D.L. Owens, L.G. Rice, S.A. Green, S.J. Jenkins and H.A. Nelson. Experimental reproduction of ELEM. A study to determine the minimum toxic dose in ponies. *Mycopathologia*, 1992. 117(1-2): 115-20. #133
 75. Smith, G.W., P.D. Constable, J.H. Foreman, R.M. Eppley, A.L. Waggoner, M.E. Tumbleson and W.M. Haschek. Cardiovascular changes associated with intravenous administration of fumonisin B1 in horses. *Am J Vet Res*, 2002. 63(4): 538-45. #100
 76. Foreman, J.H., P.D. Constable, A.L. Waggoner, M. Levy, R.M. Eppley, G.W. Smith, M.E. Tumbleson and W.M. Haschek. Neurologic abnormalities and cerebrospinal fluid changes in horses administered fumonisin B1 intravenously. *J Vet Intern Med*, 2004. 18(2): 223-30. #240
 77. Tardieu, D., J.D. Bailly, F. Skiba, J.P. Metayer, F. Grosjean and P. Guerre. Chronic toxicity of fumonisins in turkeys. *Poult Sci*, 2007. 86(9): 1887-93. #160
 78. Tran, S.T., A. Auvergne, G. Benard, J.D. Bailly, D. Tardieu, R. Babile and P. Guerre. Chronic effects of fumonisin B1 on ducks. *Poult Sci*, 2005. 84(1): 22-8. #81
 79. Tessari, E.N., C.A. Oliveira, A.L. Cardoso, D.R. Ledoux and G.E. Rottinghaus. Effects of aflatoxin B1 and fumonisin B1 on body weight, antibody titres and histology of broiler chicks. *Br Poult Sci*, 2006. 47(3): 357-64. #161
 80. NTP. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of fumonisin B1 (CAS No.116355-83-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Research Triangle Park, NC, USA, Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report 496; NIH Publication No.

- 01-3955;http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr496.pdf), 2001. #103
81. Howard, P.C., R.M. Eppley, M.E. Stack, A. Warbritton, K.A. Voss, R.J. Lorentzen, R.M. Kovach and T.J. Bucci. Fumonisin b1 carcinogenicity in a two-year feeding study using F344 rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect*, 2001. 109 Suppl 2: 277-82. #188
 82. Hard, G.C., P.C. Howard, R.M. Kovach and T.J. Bucci. Rat kidney pathology induced by chronic exposure to fumonisin B1 includes rare variants of renal tubule tumor. *Toxicol Pathol*, 2001. 29(3): 379-86. #187
 83. Reddy, R.V., G. Johnson, G.E. Rottinghaus, S.W. Casteel and C.S. Reddy. Developmental effects of fumonisin B1 in mice. *Mycopathologia*, 1996. 134(3): 161-6. #207
 84. Gross, S.M., R.V. Reddy, G.E. Rottinghaus, G. Johnson and C.S. Reddy. Developmental effects of fumonisin B1-containing *Fusarium moniliforme* culture extract in CD1 mice. *Mycopathologia*, 1994. 128(2): 111-8. #213
 85. Gelineau-van Waes, J., L. Starr, J. Maddox, F. Aleman, K.A. Voss, J. Wilberding and R.T. Riley. Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: mechanisms in an in vivo mouse model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2005. 73(7): 487-97. #55
 86. Gelineau-van Waes, J., M.A. Rainey, J.R. Maddox, K.A. Voss, A.J. Sachs, N.M. Gardner, J.D. Wilberding and R.T. Riley. Increased sphingoid base-1-phosphates and failure of neural tube closure after exposure to fumonisin or FTY720. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012. 94(10): 790-803. #217
 87. Voss, K.A., R.T. Riley and J. Gelineau-van Waes. Fumonisin B(1) induced neural tube defects were not increased in LM/Bc mice fed folate-deficient diet. *Mol Nutr Food Res*, 2014. 58(6): 1190-8. #220
 88. Collins, T.F., et al. Effects of fumonisin B1 in pregnant rats. *Food Chem Toxicol*, 1998. 36(5): 397-408. #211
 89. Collins, T.F., et al. Effects of fumonisin B1 in pregnant rats. Part 2. *Food Chem Toxicol*, 1998. 36(8): 673-85. #212
 90. Pellanda, H., T. Forges, A. Bressenot, A. Chango, J.P. Bronowicki, J.L. Gueant and F. Namour. Fumonisin FB1 treatment acts synergistically with methyl donor deficiency during rat pregnancy to produce alterations of H3- and H4-histone methylation patterns in fetuses. *Mol Nutr Food Res*, 2012. 56(6): 976-85. #216
 91. Banczerowski-Pelyhe, I., P. Banaszewski, P. Varro and I. Vilagi. Prenatal dietary fumonisin B-1 exposure may modify learning processes in rat offspring. *Cereal Res Commun*, 2008. 36(Suppl 3): 1947-1950. #239

92. Banczerowski, P., I. Vilagi, P. Varro, Z. Sofalvy and I. Banczerowski-Pelyhe. Functional pathology of brain development caused by food contaminant fumonisin B-1. *Cereal Res Commun*, 2008. 36(Suppl 3): 1891-1894. #238
93. Voss, K.A., C.W. Bacon, W.P. Norred, R.E. Chapin, W.J. Chamberlain, R.D. Plattner and F.I. Meredith. Studies on the reproductive effects of *Fusarium moniliforme* culture material in rats and the biodistribution of [¹⁴C] fumonisin B1 in pregnant rats. *Nat Toxins*, 1996. 4(1): 24-33. #215
94. Abdel-Wahhab, M.A., A.M. Hassan, H.A. Amer and K.M. Naguib. Prevention of fumonisin-induced maternal and developmental toxicity in rats by certain plant extracts. *J Appl Toxicol*, 2004. 24(6): 469-74. #203
95. Ewuola, E.O. and G.N. Egbunike. Effects of dietary fumonisin B1 on the onset of puberty, semen quality, fertility rates and testicular morphology in male rabbits. *Reproduction*, 2010. 139(2): 439-45. #204
96. Ewuola, E.O. and G.N. Egbunike. Gonadal and extra-gonadal sperm reserves and sperm production of pubertal rabbits fed dietary fumonisin B1. *Anim Reprod Sci*, 2010. 119(3-4): 282-6. #205
97. Gbore, F.A. and G.N. Egbunike. Testicular and epididymal sperm reserves and sperm production of pubertal boars fed dietary fumonisin B(1). *Anim Reprod Sci*, 2008. 105(3-4): 392-7. #134
98. Gbore, F.A. Reproductive organ weights and semen quality of pubertal boars fed dietary fumonisin B1. *Animal*, 2009. 3(8): 1133-7. #152
99. Sadler, T.W., A.H. Merrill, V.L. Stevens, M.C. Sullards, E. Wang and P. Wang. Prevention of fumonisin B1-induced neural tube defects by folic acid. *Teratology*, 2002. 66(4): 169-76. #208
100. Cortinovis, C., F. Caloni, N.B. Schreiber and L.J. Spicer. Effects of fumonisin B1 alone and combined with deoxynivalenol or zearalenone on porcine granulosa cell proliferation and steroid production. *Theriogenology*, 2014. 81(8): 1042-9. #219
101. Minervini, F., G.M. Lacalandra, A. Filannino, A. Garbetta, M. Nicassio, M.E. Dell'aquila and A. Visconti. Toxic effects induced by mycotoxin fumonisin B1 on equine spermatozoa: assessment of viability, sperm chromatin structure stability, ROS production and motility. *Toxicol In Vitro*, 2010. 24(8): 2072-8. #221
102. Gelderblom, W.C. and S.D. Snyman. Mutagenicity of potentially carcinogenic mycotoxins produced by *Fusarium moniliforme*. *Mycotoxin Res*, 1991. 7(2): 46-52. #229
103. Park, D.L., S.M. Rua, Jr., C.J. Mirocha, E.S. Abd-Alla and C.Y. Weng. Mutagenic potentials of fumonisin contaminated corn following ammonia decontamination

- procedure. *Mycopathologia*, 1992. 117(1-2): 105-8. #232
104. Ehrlich, V., F. Darroudi, M. Uhl, H. Steinkellner, M. Zsivkovits and S. Knasmueller. Fumonisin B(1) is genotoxic in human derived hepatoma (HepG2) cells. *Mutagenesis*, 2002. 17(3): 257-60. #224
 105. Knasmüller, S., N. Bresgen, F. Kassie, V. Mersch-Sundermann, W. Gelderblom, E. Zöhrer and P.M. Eckl. Genotoxic effects of three *Fusarium* mycotoxins, fumonisin B1, moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat hepatocytes. *Mutat Res*, 1997. 391(1-2): 39-48. #230
 106. Aranda, M., L.P. Pérez-Alzola, M.F. Ellahueñe and C. Sepúlveda. Assessment of in vitro mutagenicity in *Salmonella* and in vivo genotoxicity in mice of the mycotoxin fumonisin B(1). *Mutagenesis*, 2000. 15(6): 469-471. #366
 107. Lerda, D., M. Biaggi Bistoni, N. Peralta, S. Ychari, M. Vazquez and G. Bosio. Fumonisin in foods from Cordoba (Argentina), presence and genotoxicity. *Food Chem Toxicol*, 2005. 43(5): 691-8. #226
 108. Segvic-Klaric, M.S., S. Pepeljnjak and R. Ruzica. Genotoxicity of fumonisin B1, beauvericin and ochratoxin A in porcine kidney PK15 cells: effects of individual and combined treatment. *Croatica Chemica Acta*, 2008. 81(1): 139-146. #86
 109. Karuna, R. and B.S. Rao. Lack of micronuclei induction by fumonisin B(1) mycotoxin in BALB/c mice. *Mycotoxin Res*, 2013. 29(1): 9-15. #233
 110. Norred, W.P., R.D. Plattner, R.F. Vesonder, C.W. Bacon and K.A. Voss. Effects of selected secondary metabolites of *Fusarium moniliforme* on unscheduled synthesis of DNA by rat primary hepatocytes. *Food Chem Toxicol*, 1992. 30(3): 233-7. #231
 111. Gelderblom, W.C., E. Semple, W.F. Marasas and E. Farber. The cancer-initiating potential of the fumonisin B mycotoxins. *Carcinogenesis*, 1992. 13(3): 433-7. #193
 112. Mobio, T.A., et al. Comparative study of the toxic effects of fumonisin B1 in rat C6 glioma cells and p53-null mouse embryo fibroblasts. *Toxicology*, 2003. 183(1-3): 65-75. #227
 113. Domijan, A.M., D. Zeljezic, M. Milic and M. Peraica. Fumonisin B(1): oxidative status and DNA damage in rats. *Toxicology*, 2007. 232(3): 163-9. #222
 114. Kouadio, J.H., S.D. Dano, S. Moukha, T.A. Mobio and E.E. Creppy. Effects of combinations of *Fusarium* mycotoxins on the inhibition of macromolecular synthesis, malondialdehyde levels, DNA methylation and fragmentation, and viability in Caco-2 cells. *Toxicon*, 2007. 49(3): 306-317. #225
 115. Demirel, G., B. Alpertunga and S. Ozden. Role of fumonisin B1 on DNA methylation changes in rat kidney and liver cells. *Pharm Biol*, 2015. 53(9): 1302-10. #87
 116. Sheu, C.W., I. Rodriguez, R.M. Eppley and J.K. Lee. Lack of transforming activity of

- fumonisin B₁ in BALB/3T3 A31-1-1 mouse embryo cells. *Food Chem Toxicol*, 1996. 34(8): 751-753. #200
117. Sakai, A., C. Suzuki, Y. Masui, A. Kuramashi, K. Takatori and N. Tanaka. The activities of mycotoxins derived from *Fusarium* and related substances in a short-term transformation assay using v-Ha-ras-transfected BALB/3T3 cells (Bhas 42 cells). *Mutat Res*, 2007. 630(1-2): 103-11. #184
 118. Domijan, A.M., M. Peraica, A.L. Vrdoljak, B. Radic, 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(9): 1147-51. #223
 119. Osuchowski, M.F., G.L. Edwards and R.P. Sharma. Fumonisin B₁-induced neurodegeneration in mice after intracerebroventricular infusion is concurrent with disruption of sphingolipid metabolism and activation of proinflammatory signaling. *Neurotoxicology*, 2005. 26(2): 211-21. #242
 120. Osuchowski, M.F., Q. He and R.P. Sharma. Endotoxin exposure alters brain and liver effects of fumonisin B₁ in BALB/c mice: implication of blood brain barrier. *Food Chem Toxicol*, 2005. 43(9): 1389-97. #243
 121. Gbore, F.A. and O. Akele. Growth performance, haematology and serum biochemistry of female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) fed dietary fumonisin. *Vet Arch*, 2010. 80(3): 431-443. #154
 122. Ross, P.F., P.E. Nelson, D.L. Owens, L.G. Rice, H.A. Nelson and T.M. Wilson. Fumonisin B₂ in cultured *Fusarium proliferatum*, M-6104, causes equine leukoencephalomalacia. *J Vet Diagn Invest*, 1994. 6(2): 263-5. #265
 123. Stockmann-Juvala, H., J. Mikkola, J. Naarala, J. Loikkanen, E. Elovaara and K. Savolainen. Fumonisin B₁-induced toxicity and oxidative damage in U-118MG glioblastoma cells. *Toxicology*, 2004. 202(3): 173-83. #236
 124. Stockmann-Juvala, H., J. Naarala, J. Loikkanen, K. Vahakangas and K. Savolainen. Fumonisin B₁-induced apoptosis in neuroblastoma, glioblastoma and hypothalamic cell lines. *Toxicology*, 2006. 225(2-3): 234-41. #237
 125. Osuchowski, M.F. and R.P. Sharma. Fumonisin B₁ induces necrotic cell death in BV-2 cells and murine cultured astrocytes and is antiproliferative in BV-2 cells while N2A cells and primary cortical neurons are resistant. *Neurotoxicology*, 2005. 26(6): 981-92. #241
 126. Theumer, M.G., A.G. Lopez, D.T. Masih, S.N. Chulze and H.R. Rubinstein. Immunobiological effects of AFB₁ and AFB₁-FB₁ mixture in experimental subchronic mycotoxicoses in rats. *Toxicology*, 2003. 186(1-2): 159-70. #138
 127. Bouhet, S., E. Le Dorze, S. Peres, J.M. Fairbrother and I.P. Oswald. Mycotoxin

- fumonisin B1 selectively down-regulates the basal IL-8 expression in pig intestine: in vivo and in vitro studies. *Food Chem Toxicol*, 2006. 44(10): 1768-73. #251
128. Taranu, I., D.E. Marin, S. Bouhet, F. Pascale, J.D. Bailly, J.D. Miller, P. Pinton and I.P. Oswald. Mycotoxin fumonisin B1 alters the cytokine profile and decreases the vaccinal antibody titer in pigs. *Toxicol Sci*, 2005. 84(2): 301-7. #259
 129. Devriendt, B., M. Gallois, F. Verdonck, Y. Wache, D. Bimczok, I.P. Oswald, B.M. Goddeeris and E. Cox. The food contaminant fumonisin B(1) reduces the maturation of porcine CD11R1(+) intestinal antigen presenting cells and antigen-specific immune responses, leading to a prolonged intestinal ETEC infection. *Vet Res*, 2009. 40(4): 40. #252
 130. Halloy, D.J., P.G. Gustin, S. Bouhet and I.P. Oswald. Oral exposure to culture material extract containing fumonisins predisposes swine to the development of pneumonitis caused by *Pasteurellamultocida*. *Toxicology*, 2005. 213(1-2): 34-44. #254
 131. Ramos, C.M., E.M. Martinez, A.C. Carrasco, J.H.L. Puente, F. Quezada, J.T. Perez, I.P. Oswald and S.M. Elvira. Experimental trial of the effect of fumonisin B1 and the PRRS virus in swine. *J Anim Vet Advances*, 2010. 9(9): 1301-1310. #257
 132. Bracarense, A.P., J. Lucoli, B. Grenier, G. Drociunas Pacheco, W.D. Moll, G. Schatzmayr and I.P. Oswald. Chronic ingestion of deoxynivalenol and fumonisin, alone or in interaction, induces morphological and immunological changes in the intestine of piglets. *Br J Nutr*, 2012. 107(12): 1776-86. #177
 133. Marin, D.E., I. Taranu, F. Pascale, A. Lionide, R. Burlacu, J.D. Bailly and I.P. Oswald. Sex-related differences in the immune response of weanling piglets exposed to low doses of fumonisin extract. *Br J Nutr*, 2006. 95(6): 1185-92. #256
 134. Tornyos, G., M. Kovacs, M. Rusvai, P. Horn, J. Fodor and F. Kovacs. Effect of dietary fumonisin B1 on certain immune parameters of weaned pigs. *Acta Vet Hung*, 2003. 51(2): 171-9. #260
 135. Burel, C., et al. Effect of low dose of fumonisins on pig health: immune status, intestinal microbiota and sensitivity to *Salmonella*. *Toxins (Basel)*, 2013. 5(4): 841-64. #278
 136. Sharma, D., R.K. Asrani, D.R. Ledoux, N. Jindal, G.E. Rottinghaus and V.K. Gupta. Individual and combined effects of fumonisin b1 and moniliformin on clinicopathological and cell-mediated immune response in Japanese quail. *Poult Sci*, 2008. 87(6): 1039-51. #258
 137. Taranu, I., D.E. Marina, R. Burlacu, P. Pinton, V. Damian and I.P. Oswald. Comparative aspects of in vitro proliferation of human and porcine lymphocytes

- exposed to mycotoxins. *Arch Anim Nutr*, 2010. 64(5): 383-93. #92
138. Wan, L.Y., K.J. Allen, P.C. Turner and H. El-Nezami. Modulation of mucin mRNA (MUC5AC and MUC5B) expression and protein production and secretion in Caco-2/HT29-MTX co-cultures following exposure to individual and combined *Fusarium* mycotoxins. *Toxicol Sci*, 2014. 139(1): 83-98. #88
 139. Luongo, D., L. Severino, P. Bergamo, R. De Luna, A. Lucisano and M. Rossi. Interactive effects of fumonisin B1 and alpha-zearalenol on proliferation and cytokine expression in Jurkat T cells. *Toxicol In Vitro*, 2006. 20(8): 1403-10. #91
 140. Shier, W.T., H.K. Abbas and C.J. Mirocha. Toxicity of the mycotoxins fumonisins B1 and B2 and *Alternaria alternata* f. sp. *lycopersici* toxin (AAL) in cultured mammalian cells. *Mycopathologia*, 1991. 116(2): 97-104. #114
 141. Myburg, R.B., N. Needhi and A.A. Chuturgoon. The ultrastructural effects and immunolocalisation of fumonisin B1 on cultured oesophageal cancer cells (SNO). *S Afr J Sci*, 2009. 105: 217-222. #361
 142. Domijan, A.M. Fumonisin B(1): a neurotoxic mycotoxin. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2012. 63(4): 531-44. #246
 143. Stevens, V.L. and J. Tang. Fumonisin B1-induced sphingolipid depletion inhibits vitamin uptake via the glycosylphosphatidylinositol-anchored folate receptor. *J Biol Chem*, 1997. 272(29): 18020-5. #362
 144. Kwon, O.S., J.A. Sandberg and W. Slikker, Jr. Effects of fumonisin B1 treatment on blood-brain barrier transfer in developing rats. *Neurotoxicol Teratol*, 1997. 19(2): 151-5. #244
 145. Carlson, D.B., D.E. Williams, J.M. Spitsbergen, P.F. Ross, C.W. Bacon, F.I. Meredith and R.T. Riley. Fumonisin B1 promotes aflatoxin B1 and N-methyl-N'-nitro-nitrosoguanidine-initiated liver tumors in rainbow trout. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2001. 172(1): 29-36. #80
 146. Voss, K.A., R. Riley, C. Dunn and J. Christopher Corton. The role of tumor necrosis factor alpha and the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in modulating the effects of fumonisin in mouse liver. *Toxicology*, 2006. 222(3): 165-74. #101
 147. Imgrund, S., D. Hartmann, H. Farwanah, M. Eckhardt, R. Sandhoff, J. Degen, V. Gieselmann, K. Sandhoff and K. Willecke. Adult ceramide synthase 2 (CERS2)-deficient mice exhibit myelin sheath defects, cerebellar degeneration, and hepatocarcinomas. *J Biol Chem*, 2009. 284(48): 33549-33560. #96
 148. Chuturgoon, A.A., A. Phulukdaree and D. Moodley. Fumonisin B(1) modulates expression of human cytochrome P450 1b1 in human hepatoma (Hepg2) cells by

- repressing Mir-27b. *Toxicol Lett*, 2014. 227(1): 50-5. #125
149. Liu, H., Y. Lu, J.S. Haynes, J.E. Cunnick, P. Murphy and S. Hendrich. Reaction of fumonisin with glucose prevents promotion of hepatocarcinogenesis in female F344/N rats while maintaining normal hepatic sphinganine/sphingosine ratios. *J Agric Food Chem*, 2001. 49(8): 4113-21. #12
 150. Gelderblom, W.C., W.F. Marasas, S. Lebepe-Mazur, S. Swanevelder and S. Abel. Cancer initiating properties of fumonisin B1 in a short-term rat liver carcinogenesis assay. *Toxicology*, 2008. 250(2-3): 89-95. #182
 151. Lemmer, E.R., C.J. Vessey, W.C. Gelderblom, E.G. Shephard, D.J. Van Schalkwyk, R.A. Van Wijk, W.F. Marasas, R.E. Kirsch and L. Hall Pde. Fumonisin B1-induced hepatocellular and cholangiocellular tumors in male Fischer 344 rats: potentiating effects of 2-acetylaminofluorene on oval cell proliferation and neoplastic development in a discontinued feeding study. *Carcinogenesis*, 2004. 25(7): 1257-64. #183
 152. Gelderblom, W.C., M.E. Cawood, S.D. Snyman, R. Vleggaar and W.F. Marasas. Structure-activity relationships of fumonisins in short-term carcinogenesis and cytotoxicity assays. *Food Chem Toxicol*, 1993. 31(6): 407-14. #169
 153. Bondy, G., et al. Effects of long term exposure to the mycotoxin fumonisin B1 in p53 heterozygous and p53 homozygous transgenic mice. *Food Chem Toxicol*, 2012. 50(10): 3604-13. #144
 154. Lemmer, E.R., et al. Histopathology and gene expression changes in rat liver during feeding of fumonisin B1 a carcinogenic mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*. *Carcinogenesis*, 1999. 20(5): 817-824. #197
 155. Chuturgoon, A., A. Phulukdaree and D. Moodley. Fumonisin B1 induces global DNA hypomethylation in HepG2 cells - An alternative mechanism of action. *Toxicology*, 2014. 315: 65-9. #234
 156. Sancak, D. and S. Ozden. Global histone modifications in Fumonisin B1 exposure in rat kidney epithelial cells. *Toxicol In Vitro*, 2015. 29: 1809-1815. #369
 157. Sun, G., S. Wang, X. Hu, J. Su, Y. Zhang, Y. Xie, H. Zhang, L. Tang and J.S. Wang. Co-contamination of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in food and human dietary exposure in three areas of China. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2011. 28(4): 461-70. #326
 158. 3.2.10, T. Collection of occurrence data of *Fusarium* toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU member states. *EU SCOOP*, 2001. #301
 159. Leblanc, J.C., A. Tard, J.L. Volatier and P. Verger. Estimated dietary exposure to principal food mycotoxins from the first French Total Diet Study. *Food Addit*

- Contam, 2005. 22(7): 652-72. #318
160. ANSES. Second french total diet study. <http://www.tds-exposure.eu/sites/default/files/WP1/RapportEAT2EN1.pdf>, 2011. #302
 161. Dall'Asta, C., A.P. Scarlato, G. Galaverna, F. Brighenti and N. Pellegrini. Dietary exposure to fumonisins and evaluation of nutrient intake in a group of adult celiac patients on a gluten-free diet. *Mol Nutr Food Res*, 2012. 56(4): 632-40. #303
 162. Solfrizzo, M., L. Gambacorta and A. Visconti. Assessment of multi-mycotoxin exposure in southern Italy by urinary multi-biomarker determination. *Toxins (Basel)*, 2014. 6(2): 523-38. #309
 163. Bakker, M.I., G.J.A. Speijers, W.E. Paulsch and H.P. van Egmond. Risk assessment of fumonisin B1 in the Netherlands. Bilthoven, the Netherlands, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) (Report No. 310301001), 2003. #333
 164. Risk assessment of mycotoxins in cereal grain in Norway. Opinion of the Scientific Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, 2013. #341
 165. Ariñoa, A., G. Estopañan, T. Juan and J.M. Herrera. Estimation of dietary intakes of fumonisins B1 and B2 from conventional and organic corn. *Food Control*, 2007. 18(9): 1058-1062. #334
 166. Kimanya, M.E., B. De Meulenaer, K. Baert, B. Tiisekwa, J. Van Camp, S. Samapundo, C. Lachat and P. Kolsteren. Exposure of infants to fumonisins in maize-based complementary foods in rural Tanzania. *Mol Nutr Food Res*, 2009. 53(5): 667-74. #316
 167. Magoha, H., B. De Meulenaer, M. Kimanya, D. Hipolite, C. Lachat and P. Kolsteren. Fumonisin B1 contamination in breast milk and its exposure in infants under 6 months of age in Rombo, Northern Tanzania. *Food Chem Toxicol*, 2014. 74: 112-6. #313
 168. van der Westhuizen, L., G.S. Shephard, J.P. Rheeder, N.I. Somdyala and W.F. Marasas. Sphingoid base levels in humans consuming fumonisin-contaminated maize in rural areas of the former Transkei, South Africa: a cross-sectional study. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2008. 25(11): 1385-91. #281
 169. van der Westhuizen, L., G.S. Shephard, J.P. Rheeder and H.M. Burger. Individual fumonisin exposure and sphingoid base levels in rural populations consuming maize in South Africa. *Food Chem Toxicol*, 2010. 48(6): 1698-703. #282
 170. van der Westhuizen, L., G.S. Shephard, H.M. Burger, J.P. Rheeder, W.C.

- Gelderblom, C.P. Wild and Y.Y. Gong. Fumonisin B1 as a urinary biomarker of exposure in a maize intervention study among South African subsistence farmers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. 20(3): 483-9. #59
171. Torres, O.A., et al. Estimated fumonisin exposure in Guatemala is greatest in consumers of lowland maize. *J Nutr*, 2007. 137(12): 2723-9. #315
 172. Torres, O., et al. Urinary fumonisin B1 and estimated fumonisin intake in women from high- and low-exposure communities in Guatemala. *Mol Nutr Food Res*, 2014. 58(5): 973-83. #308
 173. Bordin, K., R.E. Rosim, D.V. Neeff, G.E. Rottinghaus and C.A. Oliveira. Assessment of dietary intake of fumonisin B(1) in Sao Paulo, Brazil. *Food Chem*, 2014. 155: 174-8. #310
 174. Dvorak, N.J., R.T. Riley, M. Harris and J.A. McGregor. Fumonisin mycotoxin contamination of corn-based foods consumed by potentially pregnant women in southern California. *J Reprod Med*, 2008. 53(9): 672-6. #314
 175. Kimanya, M.E., B. De Meulenaer, D. Roberfroid, C. Lachat and P. Kolsteren. Fumonisin exposure through maize in complementary foods is inversely associated with linear growth of infants in Tanzania. *Mol Nutr Food Res*, 2010. 54(11): 1659-67. #325
 176. Hendricks, K. Fumonisin and neural tube defects in South Texas. *Epidemiology*, 1999. 10(2): 198-200. #210
 177. Missmer, S.A., L. Suarez, M. Felkner, E. Wang, A.H. Merrill, Jr., K.J. Rothman and K.A. Hendricks. Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border. *Environ Health Perspect*, 2006. 114(2): 237-41. #201
 178. Suarez, L., M. Felkner, J.D. Brender, M. Canfield, H. Zhu and K.A. Hendricks. Neural tube defects on the Texas-Mexico border: what we've learned in the 20 years since the Brownsville cluster. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012. 94(11): 882-92. #202
 179. Gong, Y.Y., L. Torres-Sanchez, L. Lopez-Carrillo, J.H. Peng, A.E. Sutcliffe, K.L. White, H.U. Humpf, P.C. Turner and C.P. Wild. Association between tortilla consumption and human urinary fumonisin B1 levels in a Mexican population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. 17(3): 688-94. #324
 180. Yoshizawa, T., A. Yamashita and Y. Luo. Fumonisin occurrence in corn from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China. *Appl Environ Microbiol*, 1994. 60(5): 1626-9. #321
 181. Abnet, C.C., et al. Sphingolipids as biomarkers of fumonisin exposure and risk of esophageal squamous cell carcinoma in china. *Cancer Causes Control*, 2001. 12(9):

- 821-8. #322
182. Groves, F.D., L. Zhang, Y.S. Chang, P.F. Ross, H. Casper, W.P. Norred, W.C. You and J.F. Fraumeni, Jr. Fusarium mycotoxins in corn and corn products in a high-risk area for gastric cancer in Shandong Province, China. *J AOAC Int*, 1999. 82(3): 657-62. #329
 183. Rheeder, J.P., W.F.O. Marasas, P.G. Thiel, E.W. Sydenham, G.S. Shephard and D.J. van Schalkwyk. Fusarium moniliforme and fumonisins in corn in relation to human esophageal cancer in Transkei. *Phytopathology*, 1992. 82(353-357). #331
 184. Shephard, G.S., W.F. Marasas, H.M. Burger, N.I. Somdya, J.P. Rheeder, L. Van der Westhuizen, P. Gatyeni and D.J. Van Schalkwyk. Exposure assessment for fumonisins in the former Transkei region of South Africa. *Food Addit Contam*, 2007. 24(6): 621-9. #335
 185. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. IARC Lyon, France, 1993. 56: 445-466. #338
 186. IARC. Risk assessment and risk management of mycotoxins. *IARC Sci Publ*, 2012(158): 105-117. #340
 187. SCF. Updated opinion of the scientific committee on food on fumonisin B1, B2 and B3. 2003. #342
 188. EFSA. Scientific opinion on the safety and efficacy of fumonisin esterase (FUMzyme) as a technological feed additive for pigs. *EFSA Journal*, 2014. 12(5): 3667. #343
 189. Aoyama, K., et al. Four-year surveillance for ochratoxin a and fumonisins in retail foods in Japan. *J Food Prot*, 2010. 73(2): 344-352. #371
 190. Sugita-Konishi, Y., 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*, 2013. 30(8): 1392-401. #304
 191. Series, W.T.R. Evaluation of certain mycotoxins in food, Fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series No 906, 2002: 16-26. #336
 192. FAO/WHO. 56th JECFA Summary. <ftp://ftp.fao.org/codex/Meetings/CCFAC/ccfac33/56th%20JECFA%20Summary.pdf>, 2001. #352
 193. Humpf, H.U. and K.A. Voss. Effects of thermal food processing on the chemical structure and toxicity of fumonisin mycotoxins. *Mol Nutr Food Res*, 2004. 48(4): 255-69. #50
 194. Rychlik, M., H.U. Humpf, D. Marko, S. Dänicke, A. Mally, F. Berthiller, H. Klaffke

- and N. Lorenz. Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms of mycotoxins including “masked” mycotoxins. *Mycotoxin Res*, 2014. 30(4): 197-205. #29
195. Berthiller, F., et al. Masked mycotoxins: a review. *Mol Nutr Food Res*, 2013. 57(1): 165-86. #27
 196. Park, J.W., P.M. Scott, B.P. Lau and D.A. Lewis. Analysis of heat-processed corn foods for fumonisins and bound fumonisins. *Food Addit Contam*, 2004. 21(12): 1168-1178. #26
 197. Voss, K.A., R.T. Riley, C.W. Bacon, F.I. Meredith and W.P. Norred. Toxicity and sphinganine levels are correlated in rats fed fumonisin B(1) (FB(1)) or hydrolyzed FB(1). *Environ Toxicol Pharmacol*, 1998. 5(2): 101-4. #8
 198. Voss, K.A., C.W. Bacon, F.I. Meredith and W.P. Norred. Comparative subchronic toxicity studies of nixtamalized and water-extracted *Fusarium moniliforme* culture material. *Food Chem Toxicol*, 1996. 34(7): 623-32. #172
 199. Hahn, I., et al. Effects of orally administered fumonisin B(1) (FB(1)), partially hydrolysed FB(1), hydrolysed FB(1) and N-(1-deoxy-D-fructos-1-yl) FB(1) on the sphingolipid metabolism in rats. *Food Chem Toxicol*, 2015. 76: 11-8. #283
 200. Collins, T.F., et al. Effects of aminopentol on in utero development in rats. *Food Chem Toxicol*, 2006. 44(2): 161-9. #284
 201. Humpf, H.U., E.M. Schmelz, F.I. Meredith, H. Vesper, T.R. Vales, E. Wang, D.S. Menaldino, D.C. Liotta and A.H. Merrill, Jr. Acylation of naturally occurring and synthetic 1-deoxysphinganine by ceramide synthase. Formation of N-palmitoyl-aminopentol produces a toxic metabolite of hydrolyzed fumonisin, AP1, and a new category of ceramide synthase inhibitor. *J Biol Chem*, 1998. 273(30): 19060-4. #5
 202. Norred, W.P., R.T. Riley, F.I. Meredith, S.M. Poling and R.D. Plattner. Instability of N-acetylated fumonisin B1 (FA1) and the impact on inhibition of ceramide synthase in rat liver slices. *Food Chem Toxicol*, 2001. 39(11): 1071-8. #3
 203. Lu, Z., W.R. Dantzer, E.C. Hopmans, V. Prisk, J.E. Cunnick, P.A. Murphy and S. Hendrich. Reaction with fructose detoxifies fumonisin B1 while stimulating liver-associated natural killer cell activity in rats. *J Agric Food Chem*, 1997. 45(3): 803-809. #4
 204. Park, J.W., P.M. Scott and B.P.Y. Lau. Analysis of N-fatty acyl fumonisins in alkali-processed corn foods. *Fd Sci Biotech*, 2013. 22(Supplement 1): 147-152. #31
 205. Harrer, H., E.L. Laviad, H.U. Humpf and A.H. Futerman. Identification of N-acyl-fumonisin B1 as new cytotoxic metabolites of fumonisin mycotoxins. *Mol*

Nutr Food Res, 2013. 57(3): 516-22. #104

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
1	Dantzer WR, Mullin J, Hendrich K, Murphy PA	1999	Excretion of [14C]fumonisin B1, [14C]hydrolyzed fumonisin B1, and [14C]fumonisin B1-fructose in rats.	J Agric Food Chem	47	10	4291-4296
2	Hopmans EC, Hauck CC, Hendrich S, Murphy PA	1997	Excretion of fumonisin B1, hydrolyzed fumonisin B1, and the fumonisin B1-fructose adduct in rats.	J Agric Food Chem	45	7	2618-2625
3	Norred WP, Riley RT, Meredith FI, Poling SM, Plattner RD	2001	Instability of N-acetylated fumonisin B1 (FA1) and the impact on inhibition of ceramide synthase in rat liver slices.	Food Chem Toxicol	39	11	1071-1078
4	Lu Z, Dantzer WR, Hopmans EC, Prisk V, Cunnick JE, Murphy PA, Hendrich S	1997	Reaction with fructose detoxifies fumonisin B1 while stimulating liver-associated natural killer cell activity in rats.	J Agric Food Chem	45	3	803-809
5	Humpf HU, Schmelz EM, Meredith FI, Vesper H, Vales TR, Wang E, Menaldino DS, Liotta DC, Merrill AH Jr	1998	Acylation of naturally occurring and synthetic 1-deoxysphinganine by ceramide synthase. Formation of N-palmitoyl-aminopentol produces a toxic metabolite of hydrolyzed fumonisin, AP1, and a new category of ceramide synthase inhibitor.	J Biol Chem	273	30	19060-19064
6	Desai K, Sullards MC, Allegood J, Wang E, Schmelz EM, Hartl M, Humpf HU, Liotta DC, Peng Q, Merrill AH Jr	2002	Fumonisin and fumonisin analogs as inhibitors of ceramide synthase and inducers of apoptosis.	Biochim Biophys Acta	1585	2-3	188-192
7	Norred WP, Plattner RD, Dombink-Kurtzman MA, Meredith FI, Riley RT	1997	Mycotoxin-induced elevation of free sphingoid bases in precision-cut rat liver slices: specificity of the response and structure-activity relationships.	Toxicol Appl Pharmacol	147	1	63-70
8	Voss KA, Riley RT, Bacon CW, Meredith FI, Norred WP	1998	Toxicity and sphinganine levels are correlated in rats fed fumonisin B(1) (FB(1)) or hydrolyzed FB(1).	Environ Toxicol Pharmacol	5	2	101-104
9	Hendrich S, Kathrine AM, Terrance MW, Patricia AM	1993	Toxicity of Fusarium proliferatum-fermented nixtamalized corn-based diets fed to rats: Effect of nutritional status.	J Agric Food Chem	41	10	1649-1654
10	Voss KA, Plattner RD, Riley RT, Meredith FI, Norred WP	1998	In vivo effects of fumonisin B1-producing and fumonisin B1-nonproducing Fusarium moniliforme isolates are similar: fumonisins B2 and B3 cause hepato- and nephrotoxicity in rats.	Mycopathologia	141	1	45-58
11	Harrer H, Humpf HU, Voss KA	2015	In vivo formation of N-acyl-fumonisin B1.	Mycotoxin Res	31	1	33-40
12	Liu H, Lu Y, Haynes JS, Cunnick JE, Murphy P, Hendrich S	2001	Reaction of fumonisin with glucose prevents promotion of hepatocarcinogenesis in female F344/N rats while maintaining normal hepatic sphinganine/sphingosine ratios.	J Agric Food Chem	49	8	4113-4121
13	Qiu M, Liu X	2001	Determination of sphinganine, sphingosine and Sa/So ratio in urine of humans exposed to dietary fumonisin B1.	Food Addit Contam	18	3	
14	Sherifa SO, Salamab EE, Abdel-Wahhab MA	2009	Mycotoxins and child health: The need for health risk assessment.	Int J Hyg Environ Health	212	4	347-368
15	Task Forc Report No.139	2003	Mycotoxins: Risks in Plant, Animal, and Human Systems				
16	FAO/WHO	2009	JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION	32nd session			
17	Marasas WF	2001	Discovery and occurrence of the fumonisins: a historical perspective.	Environ Health Perspect	109	Suppl 2	239-243

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
18	Hong SB, Lee M, Kim DH, Varga J, Frisvad JC, Perrone G, Gomi K, Yamada O, Machida M, Houbroken J, Samson RA	2013	<i>Aspergillus luchuensis</i> , an industrially important black <i>Aspergillus</i> in East Asia.	PLoS One	8	5	
19	Frisvad JC, Larsen TO, Thrane U, Meijer M, Varga J, Samson RA, Nielsen KF	2011	Fumonisin and ochratoxin production in industrial <i>Aspergillus niger</i> strains.	PLoS One	6	8	
20	Latorre A	2015	Occurrence and stability of masked fumonisins in corn silage samples.	Food Chem	189	15	38-44
21	Bartók T et al.	2010	Identification of the first fumonisin mycotoxins with three acyl groups by ESI-ITMS and ESI-TOFMS following RP-HPLC separation: palmitoyl, linoleoyl and oleoyl EFB; fumonisin isomers from a solid culture of <i>Fusarium verticillioides</i> .	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	27	12	1714-1723
22	Berthiller F et al.	2009	Formation, determination and significance of masked and other conjugated mycotoxins.	Analytical and Bioanalytical Chemistry	395	5	1243-1252
23	Dall'Asta C, Mangia M, Berthiller F, Molinelli A, Sulyok M, Schuhmacher R, Krska R, Galaverna G, Dossena A, Marchelli R	2009	Difficulties in fumonisin determination: the issue of hidden fumonisins.	Analytical and Bioanalytical Chemistry	395	5	1335-1345
24	Dall'Asta C, Falavigna C, Galaverna G, Dossena A, Marchelli R	2010	In vitro digestion assay for determination of hidden fumonisins in maize.	J Agric Food Chem	58	22	12042-12047
25	Kim E-K, Scott PM, Lau BP-Y	2003	Hidden fumonisins in corn flake.	Food Addit Contam	20	2	161-169
26	Park JW, Scott PM, Lau BP, Lewis DA	2004	Analysis of heat-processed corn foods for fumonisins and bound fumonisins.	Food Addit Contam	21	12	1168-1178
27	Berthiller F, Crews C, Dall'Asta C, Saeger SD, Haesaert G, Karlovsky P, Oswald IP, Seefelder W, Speijers G, Stroka J	2013	Masked mycotoxins: a review.	Mol Nutr Food Res	57	1	165-186
28	Falavigna C, Cirlini M, Galaverna G, Dall'Asta C	2012	Masked fumonisins in processed food: Co-occurrence of hidden and bound forms and their stability under digestive conditions.	World Mycotoxin Journal	5	3	325-334
29	Rychlik M, Humpf HU, Marko D, Dänicke S, Mally A, Berthiller F, Klaffke H, Lorenz N	2014	Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms of mycotoxins including "masked" mycotoxins.	Mycotoxin Res	30	4	197-205
30	Lazzaro I, Falavigna C, Galaverna G, Dall'Asta C, Battilani P	2013	Corn meal and starch influence the dynamic of fumonisin B ₁ , A and C production and masking in <i>Fusarium verticillioides</i> and <i>F. proliferatum</i> .	Int J Food Microbiol	166	1	21-27
31	Park JW, Scott PM, Lau BP-Y	2013	Analysis of N-fatty acyl fumonisins in alkali-processed corn foods.	Food Science and Biotechnology	22	Suppl 1	147-152
32	Bartók T et al.	2008	A new type of fumonisin series appeared on the scene of food and feed safety.	Cereal Res Commun	36	Suppl 6	315-319
33	Bartók T, Tölgyesi L, Szekeres A, Varga M, Bartha R, Szécsi A, Bartók M, Mesterházy A	2010	Detection and characterization of twenty-eight isomers of fumonisin B ₁ (FB ₁) mycotoxin in a solid rice culture infected with <i>Fusarium verticillioides</i> by reversed phase high-performance liquid chromatography/electrospray ionization time-of-flight and ion trap mass spectrometry.	Rapid Communication in Mass Spectrometry	24	1	35-42

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
34	Frisvad JC, Smedsgaard J, Samson RA, Larsen TO, Thrane U	2007	Fumonisin B2 production by <i>Aspergillus niger</i> .	J Agric Food Chem	55	23	9727-9732
35	Gelderblom WC, Sewram V, Shephard GS, Snijman PW, Tenza K, van der Westhuizen L, Vleggaar R	2007	Structure and natural occurrence of stereoisomers of the fumonisin B series mycotoxins.	J Agric Food Chem	55	11	4388-4394
36	Mansson M, Klejnstrup ML, Phipps RK, Nielsen KF, Frisvad JC, Gottfredsen CH, Larsen TO	2010	Isolation and NMR characterization of fumonisin B2 and a new fumonisin B6 from <i>Aspergillus niger</i> .	J Agric Food Chem	58	2	949-953
37	Mogensen JM, Frisvad JC, Thrane U, Nielsen KF	2010	Production of fumonisin B2 and B4 by <i>Aspergillus niger</i> on grapes and raisins.	J Food Protection	58	2	954-958
38	Nielsen KF, Mogensen JM, Johansen M, Larsen TO, Frisvad JC	2009	Review of secondary metabolites and mycotoxins from the <i>Aspergillus niger</i> group.	Anal Bioanal Chem	395	5	1225-1242
39	Kim H, Woloshuk CP	2011	Functional characterization of <i>fst1</i> in <i>Fusarium verticillioides</i> during colonization of maize kernels.	Mol Plant Microbe Interact	24	1	18-24
40	Mogensen JM, Møller KA, von Freiesleben P, Labuda R, Varga E, Sulyok M, Kubátová A, Thrane U, Andersen B, Nielsen KF	2011	Production of fumonisins B2 and B4 in <i>Toxopneustium</i> species.	J Ind Microbiol Biotechnol	38	9	1329-1335
41	Scott PM	2012	Recent research on fumonisins: a review.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	29	2	242-248
42	Persson EC, Sewram V, Evans AA, London WT, Volkwyn Y, Shen YJ, Van Zyl JA, Chen G, Lin W, Shephard GS, Taylor PR, Fan JH, Dawsey SM, Qiao YL, McGlynn KA, Abnet CC	2012	Fumonisin B1 and risk of hepatocellular carcinoma in two Chinese cohorts.	Food Chem Toxicol	50	3-4	679-683
43	Lazzaro I, Falavigna C, Dall'asta C, Proctor RH, Galaverna G, Battilani P	2012	Fumonisin B, A and C profile and masking in <i>Fusarium verticillioides</i> strains on fumonisin-inducing and maize-based media.	Int J Food Microbiol	159	2	93-100
44	Tamura M, Mochizuki N, Nagatomi Y, Toriba A, Hayakawa K	2014	Characterization of fumonisin A-series by high-resolution liquid chromatography-orbitrap mass spectrometry.	Toxins (Basel)	6	8	2580-2593
45	Waskiewicz A, Beszterda M, Golinski P	2012	Occurrence of fumonisins in food- An interdisciplinary approach to the problem.	Food Control	26	2	491-499
46	Mohamed E. Zain	2011	Impact of mycotoxins on humans and animals.	Journal of Saudi Chemical Society	15	2	129-144
47	Shephard GS, Kimanya ME, Kpodo KA, Gnonlonfin GJB, Gelderblom WCA	2013	The risk management dilemma for fumonisin mycotoxins.	Food Control	34	2	596-600
48	Rheeder JP, Marasas WF, Vismer HF	2002	Production of Fumonisin Analogs by <i>Fusarium</i> Species.	Appl Environ Microbiol	68	5	2101-2105

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
49	National Grain and Feed Association	2011	FDA Mycotoxin Regulatory Guidance				
50	Humpf HU, Voss KA	2004	Effects of thermal food processing on the chemical structure and toxicity of fumonisin mycotoxins.	Mol Nutr Food Res	48	4	255-269
51	Desjardins AE	2006	Fusarium mycotoxins: chemistry, genetics, and biology. Chapter 3. Fumonisin.	Fusarium Mycotoxins			
52	Escrivá L, Font G, Manyes L	2015	In vivo toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: A review.	Food Chem Toxicol	78		185-206
53	Cai Q, Tang L, Wang JS	2007	Validation of fumonisin biomarkers in F344 rats.	Toxicol Appl Pharmacol	225	1	28-39
54	Orsi RB, Dilkin P, Xavier JG, Aquino S, Rocha LO, Corrêa B	2009	Acute toxicity of a single gavage dose of fumonisin B1 in rabbits.	Chem Biol Interact	179	2-3	351-355
55	Gelineau-van Waes J, Starr L, Maddox J, Aleman F, Voss KA, Wilberding J, Riley RT	2005	Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: disruption of sphingolipid metabolism and folate transport in an in vivo mouse model.	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol	73	7	487-497
56	De Angelis I, Friggè G, Raimondi F, Stamatii A, Zucco F, Caloni F	2005	Absorption of fumonisin B1 and aminopentol on an in vitro model of intestinal epithelium: the role of P-glycoprotein.	Toxicol	45	3	285-291
57	Direito GM, Almeida AP, Aquino S, dos Reis TA, Pozzi CR, Corrêa B	2009	Evaluation of sphingolipids in Wistar rats treated to prolonged and single oral doses of fumonisin B1.	Int J Mol Sci	10	1	50-61
58	Riley RT, Voss KA	2006	Differential sensitivity of rat kidney and liver to fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and sphingoid base metabolism.	Toxicol Sci	92	1	335-345
59	van der Westhuizen L, Shephard GS, Burger HM, Rheeder JP, Gelderblom WC, Wild CP, Gong YY	2011	Fumonisin B1 as a urinary biomarker of exposure in a maize intervention study among South African subsistence farmers.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	20	3	483-489
60	IARC	2002	Fumonisin B1.	IARC [International Agency for Research on Cancer] Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans	82		
61	IPCS	2000	Fumonisin B1.	Geneva, Switzerland, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 219; http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_219_rev_1.pdf)			
62	Dilkin P, Direito G, Simas MM, Mallmann CA, Corrêa B	2010	Toxicokinetics and toxicological effects of a single oral dose of fumonisin B1 containing Fusarium verticillioides culture material in weaned pigs.	Chem Biol Interact	185	3	157-162
63	Fodor J, Balogh K, Weber M, Miklós M, Kametler L, Pósa R, Mamet R, Bauer J, Hom P, Kovács F, Kovács M	2008	Absorption, distribution and elimination of fumonisin B1 metabolites in weaned piglets.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	25	1	88-96
64	Riley RT	2010	The kinetics of urinary fumonisin excretion in humans consuming maize based foods.	Toxicologist	114(Sup		308-309

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
					pl. 1)		
65	Sewram V, Mshicileli N, Shephard GS, Marasas WF	2003	Fumonisin mycotoxins in human hair.	Biomarkers	8	2	110-118.
66	Shephard GS, Van der Westhuizen L, Sewram V	2007	Biomarkers of exposure to fumonisin mycotoxins: a review.	Food Addit Contam	24	10	1196-1201
67	Voss KA, Smith GW, Haschek WM	2007	Fumonisin: toxicokinetics, mechanism of action and toxicity.	Anim Feed Sci Technol	137	3-4	299-325
68	Martinez-Larranaga MR, Anadon A, Diaz MJ, Fernandez-Cruz ML, Martinez MA, Frejo MT, Martinez M, Fernandez R., Anton RM, Morales ME, Tafur M	1999	Toxicokinetic and oral bioavailability of fumonisin B1.	Vet Hum Toxicol	41	6	357-362
69	Prelusky DB, Trenholm HL, Rotter BA, Miller JD, Savard ME, Yeung JM, Scott PM	1996	Biological fate of fumonisin B1 in food-producing animals.	Adv Exp Med Biol	392		265-278
70	Shephard GS, Thiel PG, Sydenham EW, Alberts JF, Cawood ME	1994	Distribution and excretion of a single dose of the mycotoxin fumonisin B1 in a non-human primate.	Toxicon	32	6	735-741
71	Boonen J, Malysheva SV, Taevernier L, Diana Di Mavungu J, De Saeger S, De Spiegeleer B	2012	Human skin penetration of selected model mycotoxins.	Toxicology	301	1-3	21-32
72	Riley RT, Torres O, Showker JL, Zitomer NC, Matute J, Voss KA, Gelineau-van Waes J, Maddox JR, Gregory SG, Ashley-Koch AE	2012	The kinetics of urinary fumonisin B1 excretion in humans consuming maize-based diets.	Mol Nutr Food Res	56	9	1445-1455
73	Mitchell NJ, Xue KS, Lin S, Marroquin-Cardona A, Brown KA, Elmore SE, Tang L, Romoser A, Gelderblom WC, Wang JS, Phillips TD	2014	Calcium montmorillonite clay reduces AFB1 and FB1 biomarkers in rats exposed to single and co-exposures of aflatoxin and fumonisin.	J Appl Toxicol	34	7	795-804
74	Judit Szabó-Fodor, László Kametler, Roland Pósa, Rene Mamet, Veronika Rajli, Johann Bauer, Péter Horvát, Ferenc Kovács, Melinda Kovács	2008	Kinetics of fumonisin B1 in pigs and persistence in tissues after ingestion of a diet containing a high fumonisin concentration.	Cereal Commun Res	36	Suppl 6	331-336
75	Dragan YP, Bidlack WR, Cohen SM, Goldsworthy TL, Hard GC, Howard PC, Riley RT, Voss KA	2001	Implications of apoptosis for toxicity, carcinogenicity and risk assessment: fumonisin B1 as an example.	Toxicol Sci	61	1	6-17
76	Creppy EE, Chiarappa P, Baudrimont I, Borraci P, Moukha S, Carratù MR	2004	Synergistic effects of fumonisin B1 and ochratoxin A: are in vitro cytotoxicity data predictive of in vivo acute toxicity?	Toxicology	201	1-3	115-123

収文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
77	Howard PC, Couch LH, Patton RE, Eppley RM, Doerge DR, Churchwell MI, Marques MM, Okerberg CV	2002	Comparison of the toxicity of several fumonisin derivatives in a 28-day feeding study with female B6C3F1 mice.	Toxicol Appl Pharmacol	185	3	153-165
78	Gelderblom WC1, Marasas WF	2012	Controversies in fumonisin mycotoxicology and risk assessment.	Hum Exp Toxicol	31	3	215-235
79	van der Westhuizen L, Gelderblom WC, Shephard GS, Swanevelder S	2004	Disruption of sphingolipid biosynthesis in hepatocyte nodules: selective proliferation stimulus induced by fumonisin B1.	Toxicology	200	1	69-75
80	Carlson DB, Williams DE, Spitsbergen JM, Ross PF, Bacon CW, Meredith FI, Riley RT	2001	Fumonisin B1 promotes aflatoxin B1 and N-methyl-N-nitrosoguanidine initiated liver tumors in rainbow trout.	Toxicol Appl Pharmacol	172	1	29-36
81	Tran ST, Auvergne A, Benard G, Bailly JD, Tardieu D, Babilé R, Guerre P	2005	Chronic effects of fumonisin B1 on ducks.	Poult Sci	84	1	22-28
82	Gelineau-van Waes J, Voss KA, Stevens VL, Speer MC, Riley RT	2009	Maternal fumonisin exposure as a risk factor for neural tube defects.	Adv Food Nutr Res	56		145-181
83	Voss KA, Gelineau-Van Waes JB, Riley RT	2006	Fumonisin: current research trends in developmental toxicology.	Mycotoxin Res	22	1	61-69
84	Voss KA, Riley RT, Snook ME, Waes JG	2009	Reproductive and sphingolipid metabolic effects of fumonisin B1 and its alkaline hydrolysis product in LM/Bc mice: hydrolyzed fumonisin B1 did not cause neural tube defects.	Toxicol Sci	112	2	459-467
85	Voss KA, Riley RT, Jackson LS, Jablonski JE, Bianchini A, Bullerman LB, Hanna MA, Ryu D	2011	Extrusion cooking with glucose supplementation of fumonisin contaminated corn grits protected against nephrotoxicity and disrupted sphingolipid metabolism in rats.	Mol Nutr Food Res	55	Suppl 2	S312-S320
86	Segvic Klaric MS, Pepeljnjak S, Ruzica R	2008	Genotoxicity of fumonisin B1, beauvericin and ochratoxin A in porcine kidney PK15 cells: effects of individual and combined treatment.	Croatica Chemica Acta	81	1	139-146
87	Demirel G, Alpertunga B, Ozden S	2015	Role of fumonisin B1 on DNA methylation changes in rat kidney and liver cells.	Pharm Biol	53	9	1302-1310
88	Wan LY, Allen KJ, Turner PC, El-Nezami H	2014	Modulation of mucin mRNA (MUC5AC and MUC5B) expression and protein production and secretion in Caco-2/HT29-MTX co-cultures following exposure to individual and combined Fusarium mycotoxins.	Toxicol Sci	139	1	83-98
89	Tolleson WH, Dooley KL, Sheldon WG, Thurman JD, Bucci TJ, Howard PC	1996	The mycotoxin fumonisin induces apoptosis in cultured human cells and in liver and kidneys of rats.	Adv Exp Med Biol	392		237-250
90	Igarashi D, Bethke G, Xu Y, Tsuda K, Glazebrook J, Katagiri F	2013	Pattern-triggered immunity suppresses programmed cell death triggered by fumonisin b1.	PLoS One	8	4	e60769
91	Luongo D, Severino L, Bergamo P, De Luna R, Lucisano A, Rossi M	2006	Interactive effects of fumonisin B1 and alpha-zearalenol on proliferation and cytokine expression in Jurkat T cells.	Toxicol In Vitro	20	8	1403-1410

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
92	Taranu I, Marina DE, Burlacu R, Pinton P, Damian V, Oswald IP	2010	Comparative aspects of in vitro proliferation of human and porcine lymphocytes exposed to mycotoxins.	Arch Anim Nutr	64	5	383–393
93	Burger HM, Abel S, Snijman PW, Swanevelder S, Gelderblom WC	2007	Altered lipid parameters in hepatic subcellular membrane fractions induced by fumonisin B1.	Lipids	42	3	249–261
94	Burns TD, Snook ME, Riley RT, Voss KA	2008	Fumonisin concentrations and in vivo toxicity of nixtamalized <i>Fusarium verticillioides</i> culture material: evidence for fumonisin–matrix interactions.	Food Chem Toxicol	46	8	2841–2848
95	Gelderblom WC, Moritz W, Swanevelder S, Smuts CM, Abel S	2002	Lipids and 6-desaturase activity alterations in rat liver microsomal membranes induced by fumonisin B1.	Lipids	37	9	869–877
96	Imgrund S, Hartmann D, Farwanah H, Eckhardt M, Sandhoff R, Degen J, Gieselmann V, Sandhoff K, Willecke K	2009	Adult ceramide synthase 2 (CERS2)-deficient mice exhibit myelin sheath defects, cerebellar degeneration, and hepatocarcinomas.	J Biol Chem	284	48	33549–33560
97	Kim DH, Yoo HS, Lee YM, Kie JH, Jang S, Oh S	2006	Elevation of sphinganine 1-phosphate as a predictive biomarker for fumonisin exposure and toxicity in mice.	J Toxicol Environ Health A	69	23	2071–2082
98	Kim DH, Lee YS, Lee YM, Oh S, Yun YP, Yoo HS	2007	Elevation of sphingoid base 1-phosphate as a potential contributor to hepatotoxicity in fumonisin B1–exposed mice.	Arch Pharm Res	30	8	962–969
99	Piva A, Casadei G, Pagliuca G, Cabassi E, Galvano F, Solfrizzo M, Riley RT, Diaz DE	2005	Activated carbon does not prevent the toxicity of culture material containing fumonisin B1 when fed to weanling piglets.	J Anim Sci	83	8	1939–1947
100	Smith GW, Constable PD, Foreman JH, Eppley RM, Waggoner AL, Tumbleson ME, Haschek WM	2002	Cardiovascular changes associated with intravenous administration of fumonisin B1 in horses.	Am J Vet Res	63	4	538–545
101	Voss KA, Riley R, Dunn C, Christopher Corton J	2006	The role of tumor necrosis factor alpha and the peroxisome proliferator activated receptor alpha in modulating the effects of fumonisin in mouse liver.	Toxicology	222	3	165–174
102	Zitomer NC, Mitchell T, Voss KA, Bondy GS, Pruett ST, Garnier-Amblard EC, Liebeskind LS, Park H, Wang E, Sullards MC, Merrill AH Jr, Riley RT	2009	Ceramide synthase inhibition by fumonisin B1 causes accumulation of 1-deoxysphinganine: a novel category of bioactive 1-deoxysphingoid bases and 1-deoxydihydroceramides biosynthesized by mammalian cell lines and animals.	J Biol Chem	284	8	4786–4795
103	NTP	2001	NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of fumonisin B1 (CAS No. 116355-83-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies).	Research Triangle Park, NC, USA, Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report 496; NIH Publication No. 01-3955; http://ntp.niehs.nih.gov/http/htdocs/ltrpts/tr496.pdf).			

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
104	Harrer H, Laviad EL, Humpf HU, Futerman AH	2013	Identification of N-acyl-fumonisin B1 as new cytotoxic metabolites of fumonisin mycotoxins.	Mol Nutr Food Res	57	3	516-522
105	Luongo D, De Luna R, Russo R, Severino L	2008	Effects of four Fusarium toxins (fumonisin B1, alpha-zearalenol, nivalenol and deoxynivalenol) on porcine whole-blood cellular proliferation.	Toxicon	52	1	156-162
106	Minervini F, Fomelli F, Flynn KM	2004	Toxicity and apoptosis induced by the mycotoxins nivalenol, deoxynivalenol and fumonisin B1 in a human erythroleukemia cell line.	Toxicol In Vitro	18	1	21-28
107	Mwanza M, Kametler L, Bonai A, Rajli V, Kovacs M, Dutton MF	2009	The cytotoxic effect of fumonisin B1 and ochratoxin A on human and pig lymphocytes using the methyl thiazol tetrazolium (MTT) assay.	Mycotoxin Res	25	4	233-238
108	Pepeljnjak S, Petrik J, Segvic Klaric MS	2005	Toxic effects of Ustilago maydis and fumonisin B1 in rats.	Acta Pharmaceutica (Zagreb, Croatia)	55	4	339-348
109	Ribeiro DH, Ferreira FL, da Silva VN, Aquino S, Corrêa B	2010	Effects of aflatoxin B1 and fumonisin B1 on the viability and induction of apoptosis in rat primary hepatocytes.	Int J Mol Sci	11	4	1944-1955
110	Klarić MS, Pepeljnjak S, Domijan AM, Petrik J	2007	Lipid peroxidation and glutathione levels in porcine kidney PK15 cells after individual and combined treatment with fumonisin B1, beauvericin and ochratoxin A.	Basic Clin Pharmacol Toxicol	100	3	157-164
111	Spotti M, Maas RFM, de Nijs CM, Fink-Gremmels J	2000	Effect of fumonisin B1 on rat hepatic P450 systems.	Environ Toxicol Pharmacol	8	3	197-204
112	Abado-Becognee K, Mobio TA, Ennamary R, Fleurat-Lessard F, Shier WT, Badria F, Creppy EE	1998	Cytotoxicity of fumonisin B1: implication of lipid peroxidation and inhibition of protein and DNA syntheses.	Arch Toxicol	72	4	233-236
113	Norred WP, Wang E, Yoo H, Riley RT, Merrill AH Jr	1992	In vitro toxicology of fumonisins and the mechanistic implications.	Mycopathologia	117	1-2	73-78
114	Shier WT, Abbas HK, Mirocha CJ	1991	Toxicity of the mycotoxins fumonisins B1 and B2 and Alternaria alternata f. Sp. lycopersici toxin (AL) in cultured mammalian cells.	Mycopathologia	116	2	97-104
115	Domijan AM, Kovac S, Abramov AY	2012	Impact of fumonisin B1 on glutamate toxicity and low magnesium-induced seizure activity in neuronal primary culture.	Neuroscience	202		10-16
116	Mahmoodi M, Alizadeh AM, Sohanaki H, Rezaei N, Amini-Najafi F, Khosravi AR, Hosseini SK, Safari Z, Hydarnasab D, Khorrami V	2012	Impact of fumonisin B1 on the production of inflammatory cytokines by gastric and colon cell lines.	Iran J Allergy Asthma Immunol	11	2	165-173
117	Mary VS, Theumer MG, Arias SL, Rubinstein HR	2012	Reactive oxygen species sources and biomolecular oxidative damage induced by aflatoxin B1 and fumonisin B1 in rat spleen mononuclear cells.	Toxicology	302	2-3	299-307
118	Behm C, Föllmann W, Degen GH	2012	Cytotoxic potency of mycotoxins in cultures of V79 lung fibroblast cells.	J Toxicol Environ Health A	75	19-20	1226-1231
119	Wan LY, Turner PC, El-Nezami H	2013	Individual and combined cytotoxic effects of Fusarium toxins (deoxynivalenol, nivalenol, zearalenone and fumonisins B1) on swine jejunal epithelial cells.	Food Chem Toxicol	57		276-283
120	Wang SK, Liu S, Yang LG, Shi RF, Sun GJ	2013	Effect of fumonisin B(1) on the cell cycle of normal human liver cells.	Mol Med Rep	7	6	1970-1976
121	Wan LY, Woo CS, Turner PC, Wan JM, El-Nezami H	2013	Individual and combined effects of Fusarium toxins on the mRNA expression of pro-inflammatory cytokines in swine jejunal epithelial cells.	Toxicol Lett	220	3	238-246

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
122	Xing F, Li Z, Sun A, Xing D	2013	Reactive oxygen species promote chloroplast dysfunction and salicylic acid accumulation in fumonisin B1-induced cell death.	FEBS Lett	587	14	2164-2172
123	Basso K, Gomes F, Bracarense AP	2013	Deoxynivalenol and fumonisin, alone or in combination, induce changes on intestinal junction complexes and in E-cadherin expression.	Toxins (Basel)	5	12	2341-2352
124	Minervini F, Garbetta A, D'Antuono I, Cardinali A, Martino NA, Debellis L, Visconti A	2014	Toxic mechanisms induced by fumonisin b1 mycotoxin on human intestinal cell line.	Arch Environ Contam Toxicol	67	1	115-123
125	Chuturgoon AA, Phulukdaree A, Moodley D	2014	Fumonisin B(1) modulates expression of human cytochrome P450 1b1 in human hepatoma (Hepg2) cells by repressing Mir-27b.	Toxicol Lett	227	1	50-55
126	B. A. Rotter, D. B. Prelusky, A. Fortin, J. D. Miller, and M. E. Savard	1997	Impact of pure fumonisin B1 on various metabolic parameters and carcass quality of growing-finishing swine — preliminary findings.	Can J Anim Sci	77	3	465-470
127	Domijan A, Zeljezic D, Peraica M, Kovacevic G, Gregorovic G, Krstanac Z, Horvatin K, Kalafatic M	2008	Early toxic effects of fumonisin B1 in rat liver.	Hum Exp Toxicol	27	12	895–900
128	Enongene EN, Shama RP, Bhandari N, Miller JD, Meredith FI, Voss KA, Riley RT	2002	Persistence and reversibility of the elevation in free sphingoid bases induced by fumonisin inhibition of ceramide synthase.	Toxicol Sci	67	2	173–181
129	Bhandari N, Sharma RP	2002	Fumonisin B1 - induced alterations in cytokine expression and apoptosis signaling genes in mouse liver and kidney after an acute exposure.	Toxicology	172	2	81-92
130	McKean C, Tang L, Tang M, Billam M, Wang Z, Theodorakis CW, Kendall RJ, Wang JS	2006	Comparative acute and combinative toxicity of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in animals and human cells.	Food Chem Toxicol	44	6	868–876
131	Kriek NP, Kellerman TS, Marasas WF	1981	A comparative study of the toxicity of Fusarium verticillioides (= F. moniliforme) to horses, primates, pigs, sheep and rats.	Onderstepoort J Vet Res	48	2	129-131
132	Motelin GK, Haschek WM, Ness DK, Hall WF, Harlin KS, Schaeffer DJ, Beasley VR	1994	Temporal and dose-response features in swine fed corn screenings contaminated with fumonisin mycotoxins.	Mycopathologia	126	1	27-40
133	Wilson TM, Ross PF, Owens DL, Rice LG, Green SA, Jenkins SJ, Nelson HA	1992	Experimental reproduction of ELEM-a study to determine the minimum toxic dose in ponies.	Mycopathologia	117	1-2	115-120
134	Gbore FA, Egbunike GN	2008	Testicular and epididymal sperm reserves and sperm production of pubertal boars fed dietary fumonisin B1.	Anim Reprod Sci	105	3-4	392–397
135	Bucci TJ, Hansen DK, Laborde JB	1996	Leukoencephalomalacia and hemorrhage in the brain of rabbits gavaged with mycotoxin fumonisin B1.	Nat Toxins	4	1	51-52
136	Johnson VJ, Sharma RP	2001	Gender-dependent immunosuppression following subacute exposure to fumonisin B1.	Int Immunopharmacol	1	11	2023–2034
137	Theumer MG, López AG, Mash DT, Chulze SN, Rubinstein HR	2002	Immunobiological effects of fumonisin B1 in experimental subchronic mycotoxicoses in rats.	Clin Diagn Lab Immunol	9	1	149–155
138	Theumer MG, López AG, Mash DT, Chulze SN, Rubinstein HR	2003	Immunobiological effects of AFB1 and AFB1–FB1 mixture in experimental subchronic mycotoxicoses in rats.	Toxicology	186	1-2	159–170

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
139	Tryphonas H, Bondy G, Miller JD, Lacroix F, Hodgen M, McGuire P, Fernie S, Miller D, Hayward S	1997	Effects of fumonisin B1 on the immune system of Sprague-Dawley rats following a 14-day oral (gavage) exposure.	Fundam Appl Toxicol	39	1	53-59
140	Theumer MG, López AG, Aoki MP, Cánepa MC, Rubinstein HR	2008	Subchronic mycotoxicoses in rats. Histopathological changes and modulation of the sphinganine to sphingosine (Sa/So) ratio imbalance induced by <i>Fusarium verticillioides</i> culture material, due to the coexistence of aflatoxin B1 in the diet.	Food Chem Toxicol	46	3	967-977
141	Voss KA, Liu J, Anderson SP, Dunn C, Miller JD, Owen JR, Riley RT, Bacon CW, Corton JC	2006	Toxic effects of fumonisin in mouse liver are independent of the peroxisome proliferator-activated receptor α .	Toxicol Sci	89	1	108-119
142	Tsunoda M, Sharma RP, Riley RT	1998	Early fumonisin B1 toxicity in relation to disrupted sphingolipid metabolism in male BALB/c mice.	J Biochem Mol Toxicol	12	5	281-289
143	Delgado JE, Wolt JD	2011	Fumonisin B1 toxicity in grower-finisher pigs: a comparative analysis of genetically engineered Bt corn and non-Bt corn by using quantitative dietary exposure assessment modeling.	Int J Environ Res Public Health	8	8	3179-3190
144	Bondy G, Mehta R, Caldwell D, Coady L, Armstrong C, Savard M, Miller JD, Chomyszyn E, Bronson R, Zitomer N, Riley RT	2012	Effects of long term exposure to the mycotoxin fumonisin B1 in p53 heterozygous and p53 homozygous transgenic mice.	Food Chem Toxicol	50	10	3604-3613
145	Kouadio JH, Moukha S, Brou K, Gnani D	2013	Lipid metabolism disorders, lymphocyte cells death, and renal toxicity induced by very low levels of deoxynivalenol and fumonisin b1 alone or in combination following 7 days oral administration to mice.	Toxicol Int	20	3	218-223
146	Grenier B, Bracarense AP, Schwartz HE, Trumel C, Cossalter AM, Schatzmayr G, Kolf-Clauw M, Moll WD, Oswald IP	2012	The low intestinal and hepatic toxicity of hydrolyzed fumonisin B(1) correlates with its inability to alter the metabolism of sphingolipids.	Biochem Pharmacol	83	10	1465-1473
147	Dilkin P, Zorzete P, Mallmann CA, Gomes JD, Utiyama CE, Oetting LL, Corrêa B	2003	Toxicological effects of chronic low doses of aflatoxin B1 and fumonisin B1-containing <i>Fusarium moniliforme</i> culture material in weaned piglets.	Food Chem Toxicol	41	10	1345-1353
148	Ewuola EO	2009	Organ traits and histopathology of rabbits fed varied levels of dietary fumonisin B1.	J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)	93	6	726-731
149	Ewuola EO, Egbunike GN	2008	Haematological and serum biochemical response of growing rabbit bucks fed dietary fumonisin B1.	African Journal of Biotechnology	7	23	4304-4309
150	Ewuola EO, Gbore FA, Ogunlade JT, Bandyopadhyay R, Niezen J, Egbunike GN	2008	Physiological response of rabbit bucks to dietary fumonisin: performance, haematology and serum biochemistry.	Mycopathologia	165	2	99-104
151	Gbore FA	2009	Growth performance and puberty attainment in growing pigs fed dietary fumonisin B.	J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)	93	6	761-767
152	Gbore FA	2009	Reproductive organ weights and semen quality of pubertal boars fed dietary fumonisin B1.	Animal	3	8	1133-1137
153	Gbore FA	2010	Brain and hypothalamic acetylcholinesterase activity of pubertal boars fed dietary fumonisin B1.	J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)	94	5	123-129

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
154	Gbore FA, Akele O	2010	Growth performance, haematology and serum biochemistry of female rabbits (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) fed dietary fumonisin.	Veterinary Archives	80	3	431-443
155	Gbore FA, Egbunike GN	2007	Influence of dietary fumonisin B1 on nutrient utilization by growing pigs.	Livestock Research for Rural Development	19		Article #93
156	Gbore FA, Yinusa RI, Salleh B	2010	Evaluation of subchronic dietary fumonisin B1 on nutrient digestibility and growth performance of rats.	African Journal of Biotechnology	9	38	6442-6447
157	Dresden Osborne C, Pittman Noblet G, Enongene EN, Bacon CW, Riley RT, Voss KA	2002	Host resistance to <i>Trypanosoma cruzi</i> infection is enhanced in mice fed <i>Fusarium verticillioides</i> (=F. moniliforme) culture material containing fumonisins	Food Chem Toxicol	40	12	1789-1798
158	Oswald IP, Desautels C, Laffitte J, Fournout S, Peres SY, Odin M, Le Bars P, Le Bars J, Fairbrother JM	2003	Mycotoxin fumonisin B1 increases intestinal colonization by pathogenic <i>Escherichia coli</i> in pigs.	Appl Environ Microbiol	69	10	5870-5874
159	Sharma RP, He Q, Meredith FI, Riley RT, Voss KA	2002	Paradoxical role of tumor necrosis factor alpha in fumonisin-induced hepatotoxicity in mice.	Toxicology	180	3	221-232
160	Tardieu D, Bailly JD, Skiba F, Métayer JP, Grosjean F, Guerre P	2007	Chronic toxicity of fumonisins in turkeys.	Poult Sci	86	9	1887-1893
161	Tessari EN, Oliveira CA, Cardoso AL, Ledoux DR, Rottinghaus GE	2006	Effects of aflatoxin B1 and fumonisin B1 on body weight, antibody titres and histology of broiler chicks.	Br Poult Sci	47	3	357-364
162	Voss KA, Chamberlain WJ, Bacon CW, Herbert RA, Walters DB, Norred WP	1995	Subchronic feeding study of the mycotoxin fumonisin B1 in B6C3F1 mice and Fischer 344 rats.	Fundam Appl Toxicol	24	1	102-110
163	Zomborszky-Kovács M, Kovács F, Horn P, Vetési F, Repa I, Tornay G, Tóth Á	2002	Investigations into the time- and dose-dependent effect of fumonisin B1 in order to determine tolerable limit values in pigs.	Livestock Production Science	76	3	251-256
164	Zomborszky-Kovács M, Vetési F, Horn P, Repa I, Kovács F	2002	Effects of prolonged exposure to low-dose fumonisin B1 in pigs.	J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health	49	4	197-201
165	Voss KA, Chamberlain WJ, Bacon CW, Riley RT, Norred WP	1995	Subchronic toxicity of fumonisin B1 to male and female rats.	Food Addit Contam	12	3	473-478
166	Bondy G, Barker M, Mueller R, Fernie S, Miller JD, Armstrong C, Hierlihy SL, Rowsell P, Suzuki C	1996	Fumonisin B1 toxicity in male Sprague-Dawley rats.	Adv Exp Med Biol	392		251-264
167	Bondy GS, Suzuki CA, Fernie SM, Armstrong CL, Hierlihy SL, Savard ME, Barker MG	1997	Toxicity of fumonisin B1 to B6C3F1 mice: a 14-day gavage study.	Food Chem Toxicol	35	10-11	981-989
168	Bondy GS, Suzuki CAM, Mueller RW, Fernie SM, Armstrong CL, Hierlihy SL	1998	Gavage administration of the fungal toxin fumonisin B1 to female Sprague-Dawley rats.	J Toxicol Environ Health A	53	2	135-151
169	Gelderblom WCA, Cawood ME, Snyman D, Vleggaar, Marasas WFO	1993	Structure-activity relationships of fumonisins in short-term carcinogenesis and cytotoxicity assays.	Food Chem Toxicol	31	6	407-414

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
170	Harrison LR, Colvin BM, Greene JT, Newman LE, Cole JR Jr	1990	Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B1, a toxic metabolite of <i>Fusarium moniliforme</i> .	J Vet Diagn Invest	2	3	217-221
171	Rotter BA, Thompson BK, Prelusky DB, Trenholm HL, Stewart B, Miller JD, Savard ME	1996	Response of growing swine to dietary exposure to pure fumonisin B1 during an eight-week period: growth and clinical parameters.	Nat Toxins	4	1	42-50
172	Voss KA, Bacon CW, Meredith FI, Norred WP	1996	Comparative subchronic toxicity studies of nixtamalized and water-extracted <i>Fusarium moniliforme</i> culture material.	Food Chem Toxicol	34		623-632
173	Voss KA, Riley RT, Bacon CW, Chamberlain WJ, Norred WP	1996	Subchronic toxic effects of <i>Fusarium moniliforme</i> and fumonisin B1 in rats and mice.	Nat Toxins	4	1	16-23
174	Grenier B, Loureiro-Bracarense AP, Lucoli J, Pacheco GD, Cossalter AM, Moll WD, Schatzmayr G, Oswald IP	2011	Individual and combined effects of subclinical doses of deoxynivalenol and fumonisins in piglets.	Mol Nutr Food Res	55	5	761-771
175	Qiang Z, Truong M, Meynen K, Murphy PA, Hendrich S	2011	Efficacy of a mycotoxin binder against dietary fumonisin, deoxynivalenol, and zearalenone in rats.	J Agric Food Chem	59	13	7527-7233
176	Alizadeh AM, Mohammadghasemi F, Zendeheidi K, Kamyabi-Moghaddam Z, Tavassoli A, Amini-Najafi F, Khosravi A	2015	Apoptotic and proliferative activity of mouse gastric mucosa following oral administration of fumonisin B1.	Iran J Basic Med Sci	18	1	8-13
177	Bracarense AP, Lucoli J, Grenier B, Drocunas Pacheco G, Moll WD, Schatzmayr G, Oswald IP	2012	Chronic ingestion of deoxynivalenol and fumonisin, alone or in interaction, induces morphological and immunological changes in the intestine of piglets.	Br J Nutr	107	12	1776-1786
178	Gelderblom WC, Rheeder JP, Leggott N, Stockenström S, Humphreys J, Shephard GS, Marasas WF	2004	Fumonisin contamination of a corn sample associated with induction of hepatocarcinogenesis in rats—Role of dietary deficiencies.	Food Chem Toxicol	42	3	471-479
179	Gelderblom WC, Kriek NP, Marasas WF, Thiel PG	1991	Toxicity and carcinogenicity of the <i>Fusarium moniliforme</i> metabolite, fumonisin B1, in rats.	Carcinogenesis	12	7	1247-1251
180	Gelderblom WC, Galendo D, Abel S, Swanevelder S, Marasas WF, Wild CP	2001	Cancer initiation by fumonisin B1 in rat liver—Role of cell proliferation.	Cancer Lett	169	2	127-137
181	Gelderblom WC, Marasas WF, Lebepe-Mazur S, Swanevelder S, Vessey CJ, Hall P de L	2002	Interaction of fumonisin B1 and aflatoxin B1 in a short-term carcinogenesis model in rat liver.	Toxicology	171	2-3	161-173
182	Gelderblom WC, Marasas WF, Lebepe-Mazur S, Swanevelder S, Abel S	2008	Cancer initiating properties of fumonisin B1 in a short-term rat liver carcinogenesis assay.	Toxicology	250	2-3	89-95

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
183	Lemmer ER, Vessey CJ, Gelderblom WC, Shephard EG, Van Schalkwyk DJ, Van Wijk RA, Marasas WF, Kirsch RE, Hall Pde L	2004	Fumonisin B1-induced hepatocellular and cholangiocellular tumors in male Fischer 344 rats: potentiating effects of 2-acetylaminofluorene on oval cell proliferation and neoplastic development in a discontinued feeding study.	Carcinogenesis	25	7	1257-1264
184	Sakai A, Suzuki C, Masui Y, Kuramashi A, Takatori K, Tanaka N	2007	The activities of mycotoxins derived from Fusarium and related substances in a short-term transformation assay using v-Ha-ras-transfected BALB/3T3 cells (Bhas42 cells).	Mutat Res	630	1-2	103-111
185	Gelderblom WCA, Abel S, Smuts CM, Marnewick J, Marasas WFO, Lemmer ER, Ramlajak D	2001	Fumonisin-induced hepatocarcinogenesis: Mechanisms related to cancer initiation and promotion.	Environ Health Perspect	109	Suppl 2	291-300
186	Gelderblom WCA, Lebepe-Mazur S, Snijman PW, Abel S, Swanevelder S, Kriek NPJ, Marasas WFO	2001	Toxicological effects in rats chronically fed low dietary levels of fumonisin B1.	Toxicology	161	1-2	39-51
187	Hard GC, Howard PC, Kovatch RM, Bucci TJ	2001	Rat Kidney Pathology Induced by Chronic Exposure to Fumonisin B1 Includes Rare Variants of Renal Tubule Tumor	Toxicol Pathol	29	3	379-386
188	Howard PC, Eppley RM, Stack ME, Warbritton A, Voss KA, Lorentzen RJ, Kovach RM, Bucci TJ	2001	Fumonisin B1, carcinogenicity in a two-year feeding study using F344 rats and B6C3F1.	Environ Health Perspect	109	Suppl 2	277-282
189	Lemmer ER, Gelderblom WCA, Shephard EG, Abel S, Seymour BL, Cruse JP, Kirsch RE, Marasas WFO, Hall P de la M	1999	The effects of dietary iron overload on fumonisin B1-induced cancer induction in rat liver.	Cancer Lett	146		207-215
190	Riley RT, Enongene E, Voss KA, Norred WP, Meredith FI, Sharma RP, Williams DE, Carlson DB, Spitsbergen J, Merrill AHJ	2001	Sphingolipid perturbations as mechanisms for fumonisin carcinogenesis.	Environ Health Perspect	109	Suppl 2	301-308
191	Gelderblom, W.C.A., Cawood, M.E., Snyman, S.D. and Marasas, W.F.O.	1994	Fumonisin B1 dosimetry in relation to cancer initiation in rat liver.	Carcinogenesis	15	2	209-214
192	Gelderblom WC, Jaskiewicz K, Marasas WF, Thiel PG, Horak RM, Vleggaar R, Kriek NP	1988	Fumonisin- novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by Fusarium moniliforme.	Appl Environ Microbiol	54	7	1806-1811
193	Gelderblom WC, Semple E, Marasas WF, Farber E	1992	The cancer-initiating potential of the fumonisin B mycotoxins.	Carcinogenesis	13	3	433-437
194	Gelderblom WC, Snyman SD, Abel S, Lebepe-Mazur S, Smuts CM, Van der Westhuizen L, Marasas WF, Victor TC, Knasmüller S, Huber W	1996	Hepatotoxicity and -carcinogenicity of the fumonisins in rats. A review regarding mechanistic implications for establishing risk in humans.	Adv Exp Med Biol	392		279-296

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
195	Gelderblom WC, Snyman SD, Lebepe-Mazur S, van der Westhuizen L, Kriek NP, Marasas WF	1996	The cancer-promoting potential of fumonisin B1 in rat liver using diethylnitrosamine as a cancer initiator.	Cancer Lett	109	1-2	101-108
196	Jaskiewicz K, van Rensburg SJ, Marasas WF, Gelderblom WC	1987	Carcinogenicity of Fusarium moniliforme culture material in rats.	J Natl Cancer Inst	78	2	321-325
197	Lemmer ER, de la Motte Hall P, Omori N, Omori M, Shephard EG, Gelderblom WC, Cruse JP, Barnard RA, Marasas WF, Kirsch RE, Thorgeirsson SS	1999	Histopathology and gene expression changes in rat liver during feeding of fumonisin B1 a carcinogenic mycotoxin produced by Fusarium moniliforme.	Carcinogenesis	20	5	817-824
198	Marasas WF, Kriek NP, Fincham JE, van Rensburg SJ	1984	Primary liver cancer and oesophageal cell hyperplasia in rats caused by Fusarium moniliforme.	Int J Cancer	34	3	383-387
199	Müller S, Dekant W, Mally A	2012	Fumonisin B1 and the kidney: modes of action for renal tumor formation by fumonisin B1 in rodents.	Food Chem Toxicol	50	10	3833-3846
200	Sheu CW, Rodríguez I, Eppley RM, Lee JK	1996	Lack of transformation activity of fumonisin B1 in BALB/3T3 A31-1-1 mouse embryo cells.	Food Chem Toxicol	34	8	751-753
201	Missmer SA, Suarez L, Felkner M, Wang E, Merrill AH Jr, Rothman KJ, Hendricks KA	2006	Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border.	Environ Health Perspect	114	2	237-241
202	Suarez L1 Felkner M, Brender JD, Canfield M, Zhu H, Hendricks KA	2012	Neural tube defects on the Texas-Mexico border: what we've learned in the 20 years since the Brownsville cluster.	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol	94	11	882-892
203	Abdel-Wahhab MA, Hassan AM, Amer HA, Naguib KM	2004	Prevention of fumonisin-induced maternal and developmental toxicity in rats by certain plant extracts.	J Appl Toxicol	24	6	469-474
204	Ewuola EO, Egbunike GN	2010	Effects of dietary fumonisin B1 on the onset of puberty, semen quality, fertility rates and testicular morphology in male rabbits.	Reproduction	139	2	439-445
205	Ewuola EO, Egbunike GN	2010	Gonadal and extra-gonadal sperm reserves and sperm production of pubertal rabbits fed dietary fumonisin B1.	Anim Reprod Sci	119	3-4	282-286
206	Marasas WF, Riley RT, Hendricks KA, Stevens VL, Sadler TW, Gelineau-van Waes J, Missmer SA, Cabrera J, Torres O, Gelderblom WC, Allegood J, Martinez C, Maddox J, Miller JD, Starr L, Sullards MC, Roman AV, Voss KA, Wang E, Merrill AH Jr	2004	Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize.	J Nutr	134	4	711-716
207	Reddy RV, Johnson G, Rottinghaus GE, Casteel SW, Reddy CS	1996	Developmental effects of fumonisin B1 in mice.	Mycopathologia	134	3	161-166
208	Sadler TW, Merrill AH, Stevens VL, Sullards MC, Wang E, Wang P	2002	Prevention of fumonisin B1-induced neural tube defects by folic acid.	Teratology	66	4	169-176
209	Voss KA, Riley RT, Gelineau-Van Waes JB	2006	Fetotoxicity and neural tube defects in CD1 mice exposed to the mycotoxin fumonisin B1.	Mycotoxins		Suppl 4	67-72

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
210	Hendricks K	1999	Fumonisin and neural tube defects in South Texas.	Epidemiology	10	2	198-200
211	Collins TF, Shackelford ME, Sprando RL, Black TN, Laborde JB, Hansen DK, Eppley RM, Trucksess MW, Howard PC, Bryant MA, Ruggles DI, Olejnik N, Rorie JI	1998	Effects of fumonisin B1 in pregnant rats.	Food Chem Toxicol	36	5	397-408
212	Collins TF, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Laborde JB, Hansen DK, Eppley RM, Trucksess MW, Howard PC, Bryant MA, Ruggles DI, Olejnik N, Rorie JI	1998	Effects of fumonisin B1 in pregnant rats. Part 2.	Food Chem Toxicol	36	8	673-685
213	Gross SM, Reddy RV, Rottinghaus GE, Johnson G, Reddy CS	1994	Developmental effects of fumonisin B1-containing <i>Fusarium moniliforme</i> culture extract in CD1 mice.	Mycopathologia	128	2	111-118
214	LaBorde JB, Terry KK, Howard PC, Chen JJ, Collins TF, Shackelford ME, Hansen DK	1997	Lack of embryotoxicity of fumonisin B1 in New Zealand white rabbits.	Fundam Appl Toxicol	40	1	120-128
215	Voss KA, Bacon CW, Norred WP, Chapin RE, Chamberlain WJ, Plattner RD, Meredith FI	1996	Studies on the reproductive effects of <i>Fusarium moniliforme</i> culture material in rats and the biodistribution of [¹⁴ C] fumonisin B1 in pregnant rats.	Nat Toxins	4	1	24-33
216	Pellanda H, Forges T, Bressenot A, Chango A, Bronowicki JP, Guéant JL, Namour F	2012	Fumonisin B1 treatment acts synergistically with methyl donor deficiency during rat pregnancy to produce alterations of H3- and H4-histone methylation patterns in fetuses.	Mol Nutr Food Res	56	6	976-985
217	Gelineau-van Waes J, Rainey MA, Maddox JR, Voss KA, Sachs AJ, Gardner NM, Wilberding JD, Riley RT	2012	Increased sphingoid base-1-phosphates and failure of neural tube closure after exposure to fumonisin or FTY720.	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol	94	10	790-803
218	Cortinovis C, Pizzo F, Spicer LJ, Caloni F	2013	<i>Fusarium</i> mycotoxins: effects on reproductive function in domestic animals—a review.	Theriogenology	80	6	557-564
219	Cortinovis C, Caloni F, Schreiber NB, Spicer LJ	2014	Effects of fumonisin B1 alone and combined with deoxynivalenol or zearalenone on porcine granulosa cell proliferation and steroid production.	Theriogenology	81	8	1042-1049
220	Voss KA, Riley RT, Gelineau-van Waes J	2014	Fumonisin B1-induced neural tube defects were not increased in LM/Bc mice fed folate-deficient diet.	Mol Nutr Food Res	58	6	1190-1198
221	Minervini F, Lacalandra GM, Filannino A, Garbetta A, Nicassio M, Dell'aquila ME, Visconti A.	2010	Toxic effects induced by mycotoxin fumonisin B1 on equine spermatozoa: Assessment of viability, perm chromatin structure stability, ROS production and motility.	Toxicol In Vitro	24	8	2072-2078
222	Domijan AM, Zeljezić D, Milić M, Peraica M	2007	Fumonisin B(1): oxidative status and DNA damage in rats.	Toxicology	232	3	163-169
223	Domijan AM, Peraica M, Vrdoljak AL, Radić B, Zlender V, Fuchs R	2007	The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats.	Mol Nutr Food Res	51	9	1147-1151
224	Ehrlich V, Darroudi F, Uhl M, Steinkellner H, Zsivkovits M, Knasmueller S	2002	Fumonisin B1 is genotoxic in human derived hepatoma (HepG2) cells.	Mutagenesis	17	3	257-260

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
225	Kouadio JH, Dano SD, Moukha S, Mobio TA, Creppy EE	2007	Effectsof combinationsof Fusarium mycotoxins on the inhibition of macromolecular synthesis, malondialdehyde levels, DNA methylation and fragmentation, andviability in Caco-2 cells.	Toxicon	49	3	306–317
226	Lerda D, Biaggi Bistoni M, Peralta N, Ychari S, Vazquez M, Bosio G	2005	Fumonisin in foodsfrom Cordoba (Argentina), presence and genotoxicity.	Food Chem Toxicol	43	5	691–698
227	Mobio TA, Tavan E, Baudrimont I, Anane R, Carratú MR, Sanni A, Gbeassor MF, Shier TW, Narbonne JF, Creppy EE	2003	Comparative study of the toxic effects of fumonisin B1 in rat C6 glioma cells and p53-null mouse embryo fibroblasts.	Toxicology	183	1-3	65–75
228	Rumora L, Domijan AM, Grubišić TZ, Peraica M	2007	Mycotoxin fumonisin B1 alters cellular redox balance and signaling pathways in rat liver and kidney.	Toxicology	242	1-3	31–38
229	Gelderblom WCA, Snyman SD	1991	Mutagenicity of potentially carcinogenic mycotoxins produced by Fusarium moniliforme.	Mycotoxin Res	7	2	46-52
230	Knasmüller S, Bresgen N, Kassie F, Mersch-Sundermann V, Gelderblom W, Zöhrer E, Eckl PM	1997	Genotoxic effects of three Fusarium mycotoxins, fumonisin B1, moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat hepatocytes.	Mutat Res	391	1-2	39-48
231	Norred WP, Plattner RD, Vesonder RF, Bacon CW, Voss KA	1992	Effects of selected secondary metabolites of Fusarium moniliforme on unscheduled synthesis of DNA by rat primary hepatocytes.	Food Chem Toxicol	30	3	233-237
232	Park DL, Rua SM Jr, Mirocha CJ, Abd-Alla ES, Weng CY	1992	Mutagenic potentials of fumonisin contaminated corn following ammonia decontamination procedure.	Mycopathologia	117	1-2	105-108
233	Karuna R, Rao BS	2013	Lack of micronuclei induction by fumonisin B(1) mycotoxin in BALB/c mice.	Mycotoxin Res	29	1	9-15
234	Chuturgoon A, Phulukdaree A, Moodley D	2014	Fumonisin B1 induces global DNA hypomethylation in HepG2 cells - An alternative mechanism of action.	Toxicology	315	1	65-69
235	Odhav B, Adam JK, Bhoola KD	2008	Modulating effects of fumonisin B1 and ochratoxin A on leukocytes and messenger cytokines of the human immune system.	Int Immunopharmacol	8	6	799–809
236	Stockmann-Juvala H, Mikkola J, Naarala J, Loikkanen J, Elovaara E, Savolainen K	2004	Fumonisin B1–induced toxicity and oxidative damage in U-118MG glioblastoma cells.	Toxicology	202	3	173–183
237	Stockmann-Juvala H, Naarala J, Loikkanen J, Vähäkangas K, Savolainen K	2006	Fumonisin B1–induced apoptosis in neuroblastoma, glioblastoma and hypothalamic cell lines.	Toxicology	225	2–3	234–241
238	Banczerowski P et al.	2008	Functional pathology of brain development caused by food contaminant fumonisin B-1.	Cereal Res. Commun	36	Suppl. 3	1891–1894
239	Banczerowski-Pelyhe I et al.	2008	Prenatal dietary fumonisin B-1 exposure may modify learning processes in rat offspring.	Cereal Res. Commun	36	Suppl. 5	1947–1950
240	Foreman JH, Constable PD, Waggoner AL, Levy M, Eppley RM, Smith GW, Tumbleson ME, Haschek WM	2004	Neurological abnormalities and cerebrospinal fluid changes in horses administered fumonisin B1 intravenously.	J Vet Intern Med	18	2	223–230

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
241	Osuchowski MF, Sharma RP	2005	Fumonisin B1 induces necrotic cell death in BV-2 cells and murine cultured astrocytes and is antiproliferative in BV-2 cells while N2A cells and primary cortical neurons are resistant.	Neurotoxicol	26	6	981-992
242	Osuchowski MF, Edwards GL, Sharma RP	2005	Fumonisin B1-induced neurodegeneration in mice after intracerebroventricular infusion is concurrent with disruption of sphingolipid metabolism and activation of proinflammatory signaling.	Neurotoxicol	26	2	211-221
243	Osuchowski MF, He Q, Sharma RP	2005	Endotoxin exposure alters brain and liver effects of fumonisin B1 in BALB/c mice: implication of blood brain barrier.	Food Chem Toxicol	43	9	1389-1397
244	Kwon OS, Sandberg JA, Slikker W Jr	1997	Effects of fumonisin B1 treatment on blood-brain barrier transfer on developing rats.	Neurotoxicol Teratol	19	2	151-155
245	Doi K, Uetsuka K	2011	Mechanisms of mycotoxin-induced neurotoxicity through oxidative stress-associated pathways.	Int J Mol Sci	12	8	5213-5237
246	Domijan AM	2012	Fumonisin B(1): a neurotoxic mycotoxin.	Arch Hig Rada Toksikol	63	4	531-544
247	Stockmann-Juvala H, Alenius H, Savolainen K	2008	Effects of fumonisin B1 on the expression of cytokines and chemokines in human dendritic cells.	Food Chem Toxicol	46	5	1444-1451
248	Smith GW, Constable PD, Eppley RM, Tumbleson ME, Gumprecht LA, Haschek-Hock WM	2000	Purified fumonisin B1 decreases cardiovascular function but does not alter pulmonary capillary permeability in swine.	Toxicol Sci	56	1	240-249
249	Voss KA, Riley RT, Norred WP, Bacon CW, Meredith FI, Howard PC, Plattner RD, Collins T, Hansen DK, Porter JK	2001	An overview of rodent toxicities: liver and kidney effects of fumonisins and Fusarium moniliforme.	Environ Health Perspect	109	Suppl 2	259-266
250	Bouhet S, Hourcade E, Loiseau N, Fikry A, Martinez S, Roselli M, Galtier P, Mengheri E, Oswald IP	2004	The mycotoxin fumonisin B1 alters the proliferation and barrier function of porcine intestinal epithelial cells.	J Toxicol Sci	77	1	165-171
251	Bouhet S, Le Dorze E, Peres S, Fairbrother JM, Oswald IP	2006	Mycotoxin fumonisin B1 selectively down-regulates the basal IL-8 expression in pig intestine: in vivo and in vitro studies.	Food Chem Toxicol	44	10	1768-1773
252	Devriendt B, Gallois M, Verdonck F, Wache Y, Bimczok D, Oswald IP, Goddeeris BM, Cox E	2009	The food contaminant fumonisin B(1) reduces the maturation of porcine CD11R1(+) intestinal antigen presenting cells and antigen-specific immune responses, leading to a prolonged intestinal ETEC infection.	Veterinary Research	40	4	40
253	欠番						
254	Halloy DJ, Gustin PG, Bouhet S, Oswald IP	2005	Oral exposure to culture material extract containing fumonisins predisposes swine to the development of pneumonitis caused by Pasteurella multocida.	Toxicology	213	1-2	34-44
255	Lessard M, Boudry G, Sève B, Oswald IP, Lallès JP	2009	Intestinal physiology and peptidase activity in male pigs are modulated by consumption of corn culture extracts containing fumonisins.	J Nutr	139	7	1303-1307
256	Mann DE, Taranu I, Pascale F, Lionide A, Burlacu R, Bailly JD, Oswald IP	2006	Sex-related differences in the immune response of weanling piglets exposed to low doses of fumonisin extract.	Br J Nutr	95	6	1185-1192

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
257	Ramos CM, Martinez EM, Carrasco AC, Puente JHL, Quezada F, Perez JT, Oswald IP, Elvira SM	2010	Experimental trial of the effect of fumonisin B1 and the PRRS virus in swine.	J Anim Vet Advances	9	9	1301-1310
258	Sharma D, Asrani RK, Ledoux DR, Jindal N, Rottinghaus GE, Gupta VK	2008	Individual and combined effects of fumonisin B1 and moniliformin on clinicopathological and cell-mediated immune response in Japanese quail.	Poult Sci	87	6	1039-1051
259	Taranu I, Marin DE, Bouhet S, Pascale F, Bailly JD, Miller JD, Pinton P, Oswald IP	2005	Mycotoxin fumonisin B1 alters the cytokine profile and decreases the vaccinal antibody titer in pigs.	Toxicol Sci	84	2	301-307
260	Tómyos G, Kovács M, Rusvai M, Horn P, Fodor J, Kovács F	2003	Effect of dietary fumonisin B1 on certain immune parameters of weaned pigs.	Acta Vet Hung	51	2	171-179
261	Garren L, Galendo D, Wild CP, Castegnaro M	2001	The induction and persistence of altered sphingolipid biosynthesis in rats treated with fumonisin B1.	Food Contam Addit	18	9	850-856
262	Constable PD, Smith GW, Rottinghaus GE, Haschek WM	2000	Ingestion of Fumonisin B1-containing culture material decreases cardiac contractility and mechanically efficiency in swine.	Toxicol Appl Pharmacol	162	3	151-160
263	Fincham JE1, Marasas WF, Taljaard JJ, Kriek NP, Badenhorst CJ, Gelderblom WC, Seier JV, Smuts CM, Faber M, Weight MJ, Slazus W, Woodroof CW, Van Wyk MJ, Kruger M, Thiel PG	1992	Atherogenic effects in a non-human primate of Fusarium moniliforme cultures added to a carbohydrate diet.	Atherosclerosis	94	1	13-25
264	Ross PF, Ledet AE, Owens DL, Rice LG, Nelson HA, Osweiler GD, Wilson TM	1993	Experimental equine leukoencephalomalacia, toxic hepatosis, and encephalopathy caused by corn naturally contaminated with fumonisins.	J Vet Diagn Invest	5	1	69-74
265	Ross PF, Nelson PE, Owens DL, Rice LG, Nelson HA, Wilson TM	1994	Fumonisin B2 in cultured Fusarium proliferatum, M-6104, causes equine Leukoencephalomalacia.	J Vet Diagn Invest	6	2	263-265
266	Ross PF, Nelson PE, Richard JL, Osweiler GD, Rice LG, Plattner RD, Wilson TM	1990	Production of fumonisin by Fusarium moniliforme and Fusarium proliferatum isolates associated with equine leukoencephalomalacia and a pulmonary edema syndrome in swine.	Appl Environ Microbiol	56	10	3225-3226
267	Ross PF, Rice LG, Plattner RD, Osweiler GD, Wilson TM, Owens DL, Nelson HA, Richard JL	1991	Concentrations of fumonisin B in feeds associated with animal health problems.	Mycopathologia	114	3	129-135
268	Sharma RP, Dugyala RR, Voss KA	1997	Demonstration of In-situ Apoptosis in mouse liver and kidney after short-term repeated exposure to fumonisin B1.	J Comp Pathol	117	4	371-381
269	Smith GW, Constable PD, Bacon CW, Meredith FI, Haschek WM	1996	Cardiovascular effects of fumonisins in swine.	Fundam Toxicol Appl	31	2	169-172
270	Smith GW, Constable PD, Tumbleson ME, Rottinghaus GE, Haschek WM	1999	Sequence of cardiovascular changes leading to pulmonary edema in swine fed culture material containing fumonisin.	Am J Vet Res	60	10	1292-1300

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
271	Voss KA, Chamberlain WJ, Bacon CW, Norred WP	1993	A preliminary investigation on renal and hepatic toxicity in rats fed purified fumonisin B ₁ .	Nat Toxins	1	4	222-228
272	Wilson TM, Ross PF, Rice LG, Osweiler GD, Nelson HA, Owens DL, Plattner RD, Reggiardo C, Noon TH, Pickrell JW	1990	Fumonisin B ₁ levels associated with an epizootic of equine leukoencephalomalacia.	J Vet Diagn Invest	2	3	213-216
273	欠番						
274	Domijan AM, Abramov AY	2011	Fumonisin B ₁ inhibits mitochondrial respiration and deregulates calcium homeostasis—implication to mechanism of cell toxicity.	Int J Biochem Cell Biol	43	6	897-904
275	Pósa R, Donkó T, Bogner P, Kovács M, Repa I, Magyar T	2011	Interaction of Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, and fumonisin B ₁ in the porcine respiratory tract as studied by computed tomography.	Can J Vet Res	75	3	176-182
276	Ficheux AS, Sibiril Y, Parent-Massin D	2012	Co-exposure of Fusarium mycotoxins: in vitro myelotoxicity assessment on human hematopoietic progenitors.	Toxicon	60	6	1171-1179
277	Pósa R, Magyar T, Stoev SD, Glávits R, Donkó T, Repa I, Kovács M	2013	Use of computed tomography and histopathologic review for lung lesions produced by the interaction between Mycoplasma hyopneumoniae and fumonisin mycotoxins in pigs.	Vet Pathol	50	6	971-979
278	Burel C, Tanguy M, Guerre P, Boilletot E, Cariolet R, Queguiner M, Postollec G, Pinton P, Salvat G, Oswald IP, Fravalo P	2013	Effect of low dose of fumonisin on pig health: immune status, intestinal microbiota and sensitivity to Salmonella.	Toxins (Basel)	5	4	841-864
279	Sozmen M, Devrim AK, Tunca R, Bayezit M, Dag S, Essiz D	2014	Protective effects of silymarin on fumonisin B ₁ -induced hepatotoxicity in mice.	J Vet Sci	15	1	51-60
280	Riet-Correa F, Rivero R, Odriozola E, Adrien Mde L, Medeiros RM, Schild AL	2013	Mycotoxicoses of ruminants and horses.	J Vet Diagn Invest	25	6	692-708
281	van der Westhuizen L, Shephard GS, Rheeder JP, Somdyala NI, Marasas WF	2008	Sphingoid base levels in humans consuming fumonisin contaminated maize in rural areas of the former Transkei, South Africa: a cross-sectional study.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	25	11	1385-1391
282	van der Westhuizen L, Shephard GS, Rheeder JP, Burger HM	2010	Individual fumonisin exposure and sphingoid base levels in rural populations consuming maize in South Africa.	Food Chem Toxicol	48	6	1698-1703
283	Hahn I, Nagl V, Schwartz-Zimmermann HE, Varga E, Schwarz C, Slavik V, Reisinger N, Malachová A, Cirilini M, Generotti S, Dall'Asta C, Krška R, Moll WD, Berthiller F	2015	Effects of orally administered fumonisin B ₁ (FB ₁), partially hydrolysed FB ₁ , hydrolysed FB ₁ and N-(1-deoxy-D-fructos-1-yl) FB ₁ on the sphingolipid metabolism in rats.	Food Chem Toxicol	76		11-18
284	Collins TF, Sprando RL, Black TN, Olejnik N, Eppley RM, Shackelford ME, Howard PC, Rorie JI, Bryant M, Ruggles DI	2006	Effects of aminopentol on in utero development in rats.	Food Chem Toxicol	44	2	161-169

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
285	Constable PD, Smith GW, Rottinghaus GE, Tumbleson ME, Haschek WM	2003	Fumonisin-induced blockade of ceramide synthase in sphingolipid biosynthetic pathway alters aortic input impedance spectrum of pigs.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	284	6	H2034-H2044
286	He Q, Riley RT, Sharma RP	2005	Myriocin prevents fumonisin B1-induced sphingoid base accumulation in mice liver without ameliorating hepatotoxicity.	Food Chem Toxicol	43	6	969-979
287	Hsiao SH, Constable PD, Smith GW, Haschek WM	2005	Effects of exogenous sphinganine, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate on relaxation and contraction of porcine thoracic aortic and pulmonary arterial rings.	Toxicol Sci	86	1	194-199
288	Loiseau N1, Debrauwer L, Sambou T, Bouhet S, Miller JD, Martin PG, Viadère JL, Pinton P, Puel O, Pineau T, Tulliez J, Galtier P, Oswald IP	2007	Fumonisin B1 exposure and its selective effect on porcine jejunal segment: sphingolipids, glycolipids and trans-epithelial passage disturbance.	Biochem Pharmacol	74	1	144-152
289	Stoev SD, Dutton MF, Njobeh PB, Mosonik JS, Steenkamp PA	2010	Mycotic nephropathy in Bulgarian pigs and chickens: complex aetiology and similarity to Balkan endemic nephropathy.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	27	1	72-88
290	Merrill AH, Sullards MC, Wang E, Voss KA, Riley RT	2001	Sphingolipid metabolism: roles in signal transduction and disruption by fumonisins.	Environ Health Perspect	109	Suppl 2	283-289
291	Abel S, Gelderblom WCA	1998	Oxidative damage and fumonisin B1-induced toxicity in primary rat hepatocytes and liver in vivo.	Toxicology	131	2-3	121-131
292	Norred WP, Voss KA, Riley RT, Meredith FI, Bacon CW, Merrill AH Jr	1998	Mycotoxins and health hazards: toxicological aspects and mechanism of action of fumonisins.	Toxicol Sci	23	Suppl 2	160-164
293	Riley RT, Hinton DM, Chamberlain WJ, Bacon CW, Wang E, Merrill AH Jr, Voss KA	1994	Dietary fumonisin B1 induces disruption of sphingolipid metabolism in Sprague-Dawley rats: A new mechanism of nephrotoxicity.	J Nutr	124	4	594-603
294	Riley RT, Wang E, Schroeder JJ, Smith ER, Plattner RD, Abbash H, Yoo HS, Merrill AH Jr	1996	Evidence for disruption of sphingolipid metabolism as a contributing factor in the toxicity and carcinogenicity of fumonisins.	Nat Toxins	4	1	3-15
295	Riley RT, Showker JL, Owens DL, Ross PF	1997	Disruption of sphingolipid metabolism and induction of equine leukoencephalomalacia by Fusarium proliferatum culture material containing fumonisin B(2) or B(3).	Environ Toxicol Pharmacol	3	3	221-228
296	Wang E, Norred WP, Bacon CW, Riley RT, Merrill AH	1991	Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases associated with Fusarium moniliforme.	J Biol Chem	266	22	14486-14490
297	Stoev SD, Gundasheva D, Zarkov I, Mircheva T, Zapryanova D, Denev S, Mitev Y, Daskalov H, Dutton M, Mwanza M, Schneider YJ	2012	Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a mouldy diet containing ochratoxin A and fumonisin B1.	Exp Toxicol Pathol	64	7-8	733-741
298	Voss KA, Riley RT	2013	Fumonisin Toxicity and Mechanism of Action: Overview and Current Perspectives.	Food Safety doi:10.14252/food safety.fscj.2013006			
299	Wang E, Riley RT, Meredith FI, Merrill AH Jr	1999	Fumonisin B1 consumption by rats causes reversible, dose-dependent increases in urinary sphinganine and sphingosine.	J Nutr	129	1	214-220

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
300	Wang E, Ross PF, Wilson TM, Riley RT, Merrill AH Jr	1992	Increases in serum sphingosine and sphinganine and decreases in complex sphingolipids in ponies given feed containing fumonisins, mycotoxins produced by <i>Fusarium moniliforme</i> .	J Nutr	122	8	1706-1716
301	Task 3.2.10	2001	Collection of occurrence data of <i>Fusarium</i> toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU member states.	EU SCOOP			
302	ANSES	2011	Second french total diet study.	http://www.ids-expo.sure.eu/sites/default/files/WP1/RapportEAT2EN1.pdf			
303	Dall'Asta C, Scarlato AP, Galaverna G, Brighenti F, Pellegrini N	2012	Dietary exposure to fumonisins and evaluation of nutrient intake in a group of adult celiac patients on a gluten-free diet.	Mol Nutr Food Res	56	4	632-640
304	Sugita-Konishi Y, Kamata Y, Sato T, Yoshinari T, Saito S	2013	Exposure and risk assessment for ochratoxin A and fumonisins in Japan.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	30	8	1392-1401
305	Njumbe Ediage E, Diana Di Mavungu J, Song S, Sioen I, De Saeger S	2013	Multimycotoxin analysis in urine to assess infant exposure: a case study in Cameroon.	Environ Int	57-58		50-59
306	Shirima CP, Kimanya ME, Kinabo JL, Routledge MN, Srey C, Wild CP, Gong YY	2013	Dietary exposure to aflatoxin and fumonisin among Tanzanian children as determined using biomarkers of exposure.	Mol Nutr Food Res	57	10	1874-1881
307	Chelule PK, Gqaleni N, Chuturgoon AA, Dutton MF	2000	The determination of fumonisin B1 in human faeces: a short term marker for assessment of exposure.	Biomarkers	5	1	1-8
308	Torres O, Matute J, Gelineau-van Waes J, Maddox JR, Gregory SG, Ashley-Koch AE, Showker JL, Zitomer NC, Voss KA, Riley RT	2014	Urinary fumonisin B1 and estimated fumonisin intake in women from high- and low-exposure communities in Guatemala.	Mol Nutr Food Res	58	5	973-983
309	Solfrizzo M, Gambacorta L, Visconti A	2014	Assessment of multi-mycotoxin exposure in southern Italy by urinary multi-biomarker determination.	Toxins (Basel)	6	2	523-538
310	Bordin K, Rosim RE, Neeff DV, Rottinghaus GE, Oliveira CA	2014	Assessment of dietary intake of fumonisin B(1) in Sao Paulo, Brazil.	Food Chem	155	15	174-178
311	Heyndrickx E, Sioen I, Bellemans M, De Maeyer M, Callebaut A, De Henauw S, De Saeger S	2014	Assessment of mycotoxin exposure in the Belgian population using biomarkers: aim, design and methods of the BIOMYCO study.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	31	5	924-931
312	Kouadio JH, Lattanzio VM, Ouattara D, Kouakou B, Visconti A	2014	Assessment of Mycotoxin Exposure in Cote d'Ivoire (Ivory Coast) Through Multi-Biomarker Analysis and Possible Correlation with Food Consumption Patterns.	Toxicol Int	21	3	248-257
313	Magoha H, De Meulenaer B, Kimanya M, Hipolite D, Lachat C, Kolsteren P.	2014	Fumonisin B1 contamination in breast milk and its exposure in infants under 6 months of age in Rombo, Northern Tanzania.	Food Chem Toxicol	74		112-116
314	Dvorak NJ, Riley RT, Harris M, McGregor JA	2008	Fumonisin mycotoxin contamination of corn-based foods consumed by potentially pregnant women in southern California.	J Reprod Med	53	9	672-676

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
315	Torres OA, Palenda E, Lopez de Pratdesaba L, Grajeda R, Fuentes M, Speer MC, Merrill AH Jr, O'Donnell K, Bacon CW, Glenn AE, Riley RT	2007	Estimated fumonisin exposure in Guatemala is greatest in consumers of lowland maize.	J Nutr	137	12	2723-2729
316	Kimanya ME, De Meulenaer B, Baert K, Tiisekwa B, Van Camp J, Samapundo S, Lachat C, Kolsteren P	2009	Exposure of infants to fumonisins in maize-based complementary foods in rural Tanzania.	Mol Nutr Food Res	53	5	667-674
317	de Castro MF, Shephard GS, Sewram V, Vicente E, Mendonça TA, Jordan AC.	2004	Fumonisin in Brazilian corn-based foods for infant consumption.	Food Addit Contam	21	7	693-699
318	Leblanc JC, Tard A, Volatier JL, Verger P	2005	Estimated dietary exposure to principal food mycotoxins from the first French Total Diet Study.	Food Addit Contam	22	7	652-672
319	Mogensen JM, Larsen TO, Nielsen KF	2010	Widespread Occurrence of the Mycotoxin Fumonisin B-2 in Wine.	J Agric Food Chem	58	8	4853-4857
320	van der Westhuizen L, Shepharda GS, Rheeder JP, Burgera H-M, Gelderbloma WCA, Wild CP, Gong YY	2011	Optimising sorting and washing of home-grown maize to reduce fumonisin contamination under laboratory-controlled conditions.	Food Control	22	3-4	396-400
321	Yoshizawa T, Yamashita A, Luo Y	1994	Fumonisin occurrence in corn from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China.	Appl Environ Microbiol	60	5	1626-1629
322	Abnet CC, Borkow CB, Qiao YL, Albert PS, Wang E, Merrill AH Jr, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM	2001	Sphingolipids as biomarkers of fumonisin exposure and risk of esophageal squamous cell carcinoma in China.	Cancer Causes and Control	12	9	821-828
323	Gong YY, Cardwell K, Hounsa A, Egal S, Turner PC, Hall AJ, Wild CP	2002	Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: cross sectional study.	BMJ	325	7354	20-21
324	Gong YY, Torres-Sanchez L, Lopez-Carrillo L, Peng JH, Sutcliffe AE, White KL, Humpf HU, Turner PC, Wild CP	2008	Association between tortilla consumption and human urinary fumonisin B1 levels in a Mexican population.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	17	3	688-694
325	Kimanya ME, De Meulenaer B, Roberfroid D, Lachat C, Kolsteren P	2010	Fumonisin exposure through maize in complementary foods is inversely associated with linear growth of infants in Tanzania.	Mol Nutr Food Res	54	11	1659-1667
326	Sun G, Wang S, Hu X, Su J, Zhang Y, Xie Y, Zhang H, Tang L, Wang JS	2011	Co-contamination of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in food and human dietary exposure in three areas of China.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	28	4	461-470
327	Williams JH, Grubb JA, Davis JW, Wang JS, Jolly PE, Ankras NA, Ellis WO, Afriyie-Gyawu E, Johnson NM, Robinson AG, Phillips TD	2010	HIV and hepatocellular and esophageal carcinomas related to consumption of mycotoxin-prone foods in sub-Saharan Africa.	Am J Clin Nutr	92	1	154-160

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
328	Xu L, Cai Q, Tang L, Wang S, Hu X, Su J, Sun G, Wang JS	2010	Evaluation of fumonisin biomarkers in a cross-sectional study with two high risk populations in China.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	27	8	1161-1169
329	Groves FD, Zhang L, Chang YS, Ross PF, Casper H, Norred WP, You WC, Fraumeni JF Jr	1999	Fusarium mycotoxins in corn and corn products in a high-risk area for gastric cancer in Shandong Province, China.	J AOAC Int	82	3	657-662
330	Nair MG	1998	Fumonisin and human health.	Annals of Tropical Paediatrics	18		47-52
331	Rheeder JP, Marasas WFO, Thiel PG, Sydenham EW, Shephard GS, Van Schalkwyk DJ	1992	Fusarium moniliforme and fumonisins in corn in relation to human esophageal cancer in Transkei.	Phytopathology	82		353-357
332	Wild CP, Gong YY.	2010	Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue.	Carcinogenesis	31	1	71-82
333	Bakker MI, Speijers GJA, Paulsch WE, Egmond HP van	2003	Risk assessment of fumonisin B1 in the Netherlands.	Bilthoven, the Netherlands, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) (Report No. 310301001)			
334	Ariño A, Estopañan G, Juan T, Herrera J	2007	Estimation of dietary intakes of fumonisins B1 and B2 from conventional and organic corn.	Food Control	18	9	1058-1062
335	Shephard GS, Marasas WF, Burger HM, Somdya NI, Rheeder JP, Van der Westhuizen L, Gatyeni P, Van Schalkwyk DJ	2007	Exposure assessment for fumonisins in the former Transkei region of South Africa.	Food Addit Contam	24	6	621-629
336	WHO Technical Report Series	2002	Evaluation of certain mycotoxins in food, Fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.	WHO Technical Report Series No 906			16-26
337	EHC	2000	Environmental Health Criteria 219: fumonisin B1, International Programme on Chemical Safety (IPCS; UNEP, ILO and WHO).	Eds. W.H.O. Marasas, J.D. Miller, Riley, R.T. and A. Visconti. WHO, Geneva			150
338	IARC, International Agency for Research on Cancer	1993	IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans.	IARC Lyon, France	56		445-466
339	SCF (Scientific Committee on Food)	2000	Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 3: Fumonisin B1 (FB1).	Expressed on 17 October 2000. Available at http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html			
340		2012	Risk assessment and risk management of mycotoxins.	IARC Sci Publ		158	105-117
341		2013	Risk assessment of mycotoxins in cereal grain in Norway.	Opinion of the Scientific Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety			
342	SCF	2003	Updated opinion of the scientific committee on food on fumonisin B1, B2 and B3.				

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
343	EFSA	2014	Scientific opinion on the safety and efficacy of fumonisin esterase (FUMzyme) as a technological feed additive for pigs.	EFSA Journal	12	5	3667
344	EFSA	2014	Scientific opinion on the risks for human and animal health related to the presence of modified forms of certain mycotoxins in food and feed.	EFSA Journal	12	12	3916
345	California Environmental Protection Agency	2003	CHEMICAL MEETING THE CRITERIA FOR LISTING AS CAUSING CANCER VIA THE AUTHORITATIVE BODIES MECHANISM				
346	JECFA	2001	FUMONISINS	http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=2038			
347	Codex Committee on Contaminants in Foods (CCCF)	2012	DISCUSSION PAPER ON PROPOSED DRAFT MAXIMUM LEVELS FOR FUMONISINS IN MAIZE AND MAIZE-PRODUCTS AND ASSOCIATED SAMPLING PLANS				
348	FAO	1997	Worldwide Regulations for Mycotoxins 1995. A Compendium	FAO Food and Nutrition Paper 64 http://www.fao.org/3/a-y5499e.pdf			
349	FAO/WHO	2000	Position paper on fumonisins. Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Committee on Food Addit Contam	Thirty-second Session, Beijing, 20–24 March 2000 ftp://ftp.fao.org/codex/ccfac32/fa00_2_2e.pdf			
350	FAO/WHO	2011	FAO/WHO – World Health Organization. Evaluation of Certain Food Addit Contam . Series 65	FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 966, p70-94	966		70-94
351	COMMITTEE ON TOXICITY OF CHEMICALS IN FOOD, CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT	2003	FUMONISINS IN MAIZE MEAL: RISK ASSESSMENT				
352	FAO/WHO	2001	56th JECFA Summary	ftp://ftp.fao.org/codex/Meetings/CCFA/C/cfac33/56th%20JECFA%20Summary.pdf			
353		2010	CODEX 4th session	http://www.reading.ac.uk/foodlaw/news/in-10024.htm			
354	EC	2004	WORKING DOCUMENT – DOES NOT NECESSARILY REPRESENT THE COMMISSION'S VIEWS				
355	EFSA	2014	Evaluation of the increase of risk for public health related to a possible temporary derogation from the maximum level of deoxynivalenol, zearalenone and fumonisins for maize and maize products.	EFSA Journal 2014	12	5	3699
356	EFSA	2005	Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in Food Chain on a request from the Commission related to fumonisins as undesirable substances in animal feed.	The EFSA [European Food Safety Authority] Journal	235		1–32
357	Voss KA, Riley RT, Moore ND, Burns TD	2013	Alkaline cooking (nixtamalisation) and the reduction in the in vivo toxicity of fumonisin-contaminated corn in a rat feeding bioassay	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess	30	8	1415-1421
358	EU	2007	Amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards Fusarium toxins in maize and maize products.	EC No 1126/2007			

収集文献リスト

No.	著者	年	表題	雑誌等	巻	号	ページ
359	FAO/WHO	2012	Fumonisin(s)(addendum) in Safety evaluation of certain food additives and contaminants.	WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 65			325-527
360	Abdel Nour AM, Ringot D, Guéant JL, Chango A	2007	Folate receptor and human reduced folate carrier expression in HepG2 cell line exposed to fumonisin B1 and folate deficiency.	Carcinogenesis	28	11	2291-2297
361	Myburg RB, Needhi N, Chuturgoon AA	2009	The ultrastructural effects and immunolocalisation of fumonisin B1 on cultured oesophageal cancer cells (SNO).	S Afr J Sci	105		217-222
362	Stevens VL, Tang J	1997	Fumonisin B1-induced sphingolipid depletion inhibits vitamin uptake via the glycosylphosphatidylinositol-anchored folate receptor.	J Biol Chem	272	29	18020-18025
363	Pocsfalvi G, Ritieni A, Randazzo G, Dobó A, Malomi A	2000	Interaction of Fusarium Mycotoxins, Fusaproliferin and Fumonisin B1, with DNA Studied by Electrospray Ionization Mass Spectrometry.	J Agric Food Chem	48	12	5795-5801
364	Galvano F, Campisi A, Russo A, Galvano G, Palumbo M, Renis M, Barcellona ML, Perez-Polo JR, Vanella A	2002	DNA damage in astrocytes exposed to fumonisin B1.	Neurochem Res	27	4	345-351
365	Ahangarkania F, Rouhib S, Azizi IG	2014	A review on incidence and toxicity of fumonisins	Toxin Reviews	33	3	95-100
366	Aranda M, Pérez-Alzola LP, Ellahueñe MF, Sepúlveda C	2000	Assessment of in vitro mutagenicity in Salmonella and in vivo genotoxicity in mice of the mycotoxin fumonisin B(1)	Mutagenesis	15	6	469-471
367	JECFA	2001	Fumonisin(s)	http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47ie03.htm			
368	Wang X, Wu Q, Wan D, Liu Q, Chen D, Liu Z, Martínez-Larañaga MR, Martínez MA, Anadón A, Yuan Z	2015	Fumonisin(s): oxidative stress-mediated toxicity and metabolism in vivo and in vitro.	Arch Toxicol			
369	Sancak D, Ozden S	2015	Global histone modifications in Fumonisin B1 exposure in rat kidney epithelial cells.	Toxicol In Vitro	29		1809-1815
370	Veldman RJ, Mita A, Cuvillier O, Garcia V, Klappe K, Medin JA, Campbell JD, Carpentier S, Kok JW, Levade T	2003	The absence of functional glucosylceramide synthase does not sensitize melanoma cells for anticancer drugs.	FASEB J	17	9	1144-1146
371	Aoyama K, Nakajima M, Tabata S, Ishikuro E, Tanaka T, Norizuki H, Itoh Y, Fujita K, Kai S, Tsutsumi T, Takahashi M, Tanaka H, Iizuka S, Ogiso M, Maeda M, Yamaguchi S, Sugiyama K, Sugita-Konishi Y, Kumagai S	2010	Four-year surveillance for ochratoxin A and fumonisins in retail foods in Japan.	J Food Prot	73	2	344-352
372	Reynoso MM, Torres AM, Chulze SN	2004	Fusaproliferin, beauvericin and fumonisin production by different mating populations among the Gibberella fujikuroi complex isolated from maize.	Mycol Res	108	2	154-160

