

1 評価書(案) たたき台(背景、評価対象物質の概要及び実験動物等における体内動態の部分)

1. 背景

1. 経緯

食品安全委員会では、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。

この自ら評価の候補案件については、国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、危害要因等の把握の必要性が高いもの、評価ニーズが特に高いと判断されるものの中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集などを行った上で、食品安全委員会が決定している。

2009年3月に食品安全委員会では、「オクラトキシンA」、「デオキシニバレノール及びニバレノール」及び「食品中のヒ素(有機ヒ素、無機ヒ素)」の3件を、自ら食品健康影響評価を行う案件として決定した。このうち、「オクラトキシンA」及び「デオキシニバレノール及びニバレノール」については、2008年10月14日に開催された第9回かび毒・自然毒等専門調査会の意見を踏まえ、「デオキシニバレノール及びニバレノール」から調査審議を開始することとされたものである。

2. 現行規制等

(1) 国内規制等

現在、我が国においては、デオキシニバレノール(DON)について、小麦を対象に1.1 mg/kgの暫定基準が設定されている(平成14年厚生労働省食安第0521001号)。飼料については、4.0 mg/kg(生後3ヵ月以上の牛に給与される飼料)、1.0 mg/kg(生後3ヵ月以上の牛を除く家畜等に給与される飼料)の暫定許容値が設定されている(平成14年農林水産省飼料課長通知14生畜第2267号)。

ニバレノール(NIV)については、現在規制値は設定されていない。

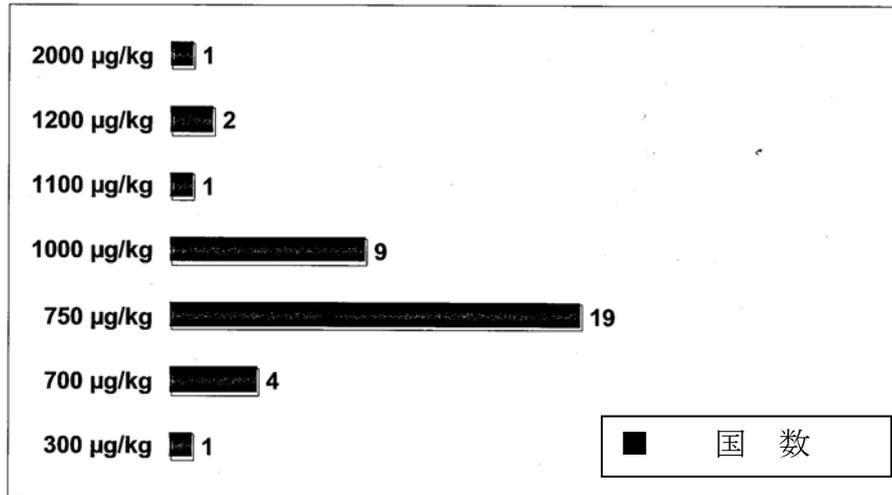
また、実施規範「麦類のデオキシニバレノール・ニバレノール汚染低減のための指針」(平成20年農林水産省消費・安全局長、生産局長連名通知20消安第8915号、20生産第5731号)が策定されリスク低減が図られている。

(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値

コーデックス委員会では、DON、NIVともに基準値は設定されていない。

各国の定めている食品中の~~デオキシニバレノール(DON)~~の規制値または指針値は図1のとおりである。一方、~~ニバレノール(NIV)~~については規制している国はない。1995年には、DONはほとんど規制されていなかったが、ヨーロッパで穀類及び穀類製品中にmg/kgレベルの汚染が報告された1990年代後半以降、規制当局の高い関心事となった。750 µg/kgの規制値がEU諸国で使用され、数年来、

1 このDON指針値が原料としての小麦粉に適用されている（参照 1）。
 2 米国では、最終小麦製品中のDONについて 1,000 µg/kgの基準値が設定されて
 3 いる。表 1 にEUにおけるDONの基準値を示した（参照 2）。
 4



5 図1 各国の定めている小麦(粉)または穀類中の DON 規制値
 6
 7

8 表1 EU の DON 基準値(EU Regulation No.1881/2006)

食 品	最大基準値 (µg/kg)
未加工穀類(デュラム小麦、オート麦、トウモロコシを除く)	1,250
未加工デュラム小麦およびオート麦	1,750
未加工トウモロコシ(湿式製粉用を除く)	1,750
直接消費用の穀類および穀類製粉(乳幼児用穀類加工品を除く)	750
パスタ(乾燥)	750
パン、ペストリー、ビスケット、穀類スナック、朝食シリアル	500
乳幼児用穀類加工品	200
直接消費用以外のトウモロコシ粉(径 500 µm 超)	750
直接消費用以外のトウモロコシ粉(径 500 µm 以下)	1,250

9 注)米および米製品には基準値は設定されていない。

11. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式

~~デオキシニバレノール(DON)~~と~~ニバレノール(NIV)~~は、エポキシセスキテルペノイドであるB型トリコテセンに属する。大部分のトリコテセンは、C-9,10位の二重結合、12,13-エポキシ環並びに多くの水酸基およびアセトキシル基を有し、そのうちC-8位にカルボニル基を持つものがB型トリコテセンである（参照3）。

(1) デオキシニバレノール(DON)（参照4）

①化学名

CAS (No.51481-10-8)

和名：12,13-エポキシ-3,7,15-トリヒドロキシ-(3 α ,7 α)-トリコテカ-9-エン-8-オン

英名：Trichothec-9-en-8-one, 12, 13-epoxy-3, 7, 15-trihydroxy-(3 α ,7 α)-

IUPAC¹

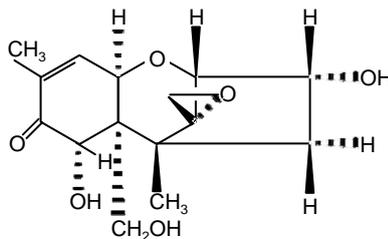
和名：12,13-エポキシ-3 α ,7 α ,15-トリヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：12,13-epoxy-3 α ,7 α ,15-trihydroxytrichothec-9-en-8-one

②分子式：C₁₅H₂₀O₆

③分子量：296.32

④構造式



(2) ニバレノール(NIV)（参照4）

①化学名：

CAS (No.23282-20-4)

和名：12,13-エポキシ-3,4,7,15-テトラヒドロキシ-(3 α ,4 β ,7 α)-トリコテカ-9-エン-8-オン

英名：Trichothec-9-en-8-one, 12, 13-epoxy-3, 4, 7, 15-tetrahydroxy-(3 α ,4 β ,7 α)-

¹ IUPACは半体系的な命名法として天然物の名称をつけることを認めていることから、これに基づき命名した。

1 IUPAC

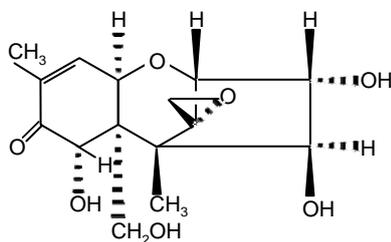
2 和名：12,13-エポキシ-3 α ,4 β ,7 α ,15-テトラヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-
3 オン

4 英名：~~Trichothec-9-en-8-one,12,13-epoxy-3 α ,4 β ,7 α ,15-tetrahydroxy-~~
5 12,13-epoxy-3 α ,4 β ,7 α ,15-tetrahydroxytrichothec-9-en-8-one

6
7 ②分子式：C₁₅H₂₀O₇

8
9 ③分子量：312.32

10
11 ④構造式：



12
13
14
15 **2. 物理化学的特性**

16 **(1) デオキシニバレノール (DON) (参照 4)**

17 (a) 性状：白色針状結晶

18 (b) 融点：151~153 °C

19 (c) 比旋光度：[α]^{25D} + 6.35° (エタノール溶液)

20 (d) 分光学データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトルおよび NMR
21 スペクトルの報告がある。

22 (e) 溶解性：エタノール、メタノール、酢酸エチル、水およびクロロホルムに溶
23 ける。

24
25 **(2) ニバレノール (NIV) (参照 4)**

26 (a) 性状：白色結晶

27 (b) 融点：222~223 °C(五酸化二リン存在下で減圧乾燥したもの)

28 (c) 旋光度：[α]^{24D} +21.54° (エタノール溶液)

29 (d) 分光学データ：UV スペクトル、IR スペクトルおよび MS スペクトルのほか
30 NMR スペクトルの報告がある。

31 (e) 溶解性：~~アセトニトリル、メタノール、酢酸エチルに可溶。クロロホルム、~~
32 水にはわずかに溶ける。水にわずかに溶ける。極性有機溶媒に可溶。(参照 5)

3. 産生生物

デオキシニバレノールDON及びNIVニバレノールは、穀類(特に小麦、大麦及びトウモロコシ)の赤カビ病の病原菌である *Gibberella zeae* 及びその無性胞子を形成する不完全時代の *Fusarium graminearum*、*F. culmorum* などにより産生される(参照 6、7 #539)。これらの菌は、土壌や農作物など自然界に広く分布する。これまで産生菌とされてきた *F. graminearum* は現在、種複合体として分類され、分子系統学的解析によって 13 種に細分されている(参照 8、9 #1045)。DON デオキシニバレノール 及び NIV ニバレノール を産生する主要な菌の種類及び産生するカビ毒について、表 2 に示した。

麦類の赤かび病は感受性の高い栽培品種に発生しやすく、開花期に胞子が麦の穂に侵入し、雨が多いと病気が流行する(参照 10)。日本、韓国、中国など東アジアの調査では、DON デオキシニバレノール 産生カビは主として、*F. graminearum* (第 7 系統)、NIV ニバレノール 産生カビは *F. asiaticum* (第 6 系統) であり、それぞれ分布の中心は温帯地域であるが、地理的分布として、寒冷地域が *F. graminearum*、温暖地域が *F. asiaticum* となっている(参照 11 #1033、12 #1017、13 #1042)。日本国内の調査では、北海道での DON デオキシニバレノール 汚染原因菌は *F. graminearum*、*F. vorosii*、NIV ニバレノール 汚染原因菌は *F. crookwellense*、*F. poae* である。一方、本州以南における DON デオキシニバレノール 汚染原因菌は *F. graminearum*、NIV ニバレノール 汚染原因菌は *F. asiaticum* であり、さらに西日本では NIV ニバレノール 汚染原因菌に *F. kyushuense* も加えられている(参照 11 #1033、14、15)。

表2 食品におけるデオキシニバレノール(DON)及びニバレノール(NIV)汚染に関与する主要な *Fusarium* 属カビの種類

菌種	かび毒の産生		主な汚染食品	地理的分布
	DON ¹⁾	NIV ²⁾		
<i>F. graminearum</i> 種複合体	+	+	麦類、米、トウモロコシ	全世界
<i>F. graminearum</i> ³⁾	+	-	麦類、米、トウモロコシ	温帯(特に北半球の寒冷地域): 日本(全土)、韓国、中国
<i>F. asiaticum</i>	-	+	麦類、米	温帯(特に温暖地域): 日本(本州以南)、韓国、中国
<i>F. vorosii</i>	+	-	小麦	日本(北海道)、ハンガリー
<i>F. culmorum</i>	+	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域): 欧州、アジア、アフリカ、南北アメリカ、オセアニア
<i>F. crookwellense</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域): 日本(北海道)
<i>F. equiseti</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	亜熱帯、温帯

			コシ	
<i>F. kyushuense</i>	-	+	麦類、米	日本(西日本)、中国
<i>F. poae</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域): 日本(北海道)
<i>F. pseudograminearum</i>	+	-	麦類	主にオーストラリア

1) DON: DON、3-アセチル化DON、15-アセチル化DONを含む。

2) NIV: NIV、4-アセチル化NIV(フザレノン-X)を含む。

3) *F. graminearum* s.str.(狭義)

4. 発見の経緯

日本では、1950年代に赤かび病の被害を受けた米・麦を摂食した人や家畜の間に急性赤カビ中毒症が多発した。原因となった*F. graminearum*の毒素を明らかにするために、菌学・化学・毒性学の専門家を集めた共同研究が組織化された。これが端緒となって、~~NIVニバレノール~~、~~DONデオキシニバレノール~~などのトリコテセン化合物が発見された(参照 13 #1042、16 #710、17 #1050、18 #711)。

~~DONデオキシニバレノール~~は、1970年に香川県で発生した赤かび病の罹病大麦及び分離した*F. roseum*(=*F. graminearum*)~~夫妻赤かび病から分離した*F. graminearum*~~の毒素を'Rd-toxin'として単離されたのが最初である(参照 19 #261)。この毒素は1973年に化学構造が決定され、「デオキシニバレノール」として報告された(参照 20 #325)。米国でカビトウモロコシ中毒症の原因として別途発見され(参照 21 #322)、嘔吐が特徴的な中毒症状であることから'vomitoxin'と命名されたものと同一物質であることが、後に明らかとなった(参照 22 #258、23 #222)。

~~NIVニバレノール~~は、'*Fusarium nivale*' Fn2Bから最初に単離された(参照 16 #710)。この菌はその後、分子系統学的解析の結果、新種とみなされ、*F. kyushuense*と命名された(参照 24 #1048)。毒素は、1966~1969年にトリコテセン化合物の~~NIVニバレノール~~、4-アセチル化~~NIVニバレノール~~(フザレノン-X)として構造決定された(参照 25 #295、26 #296、27 #310)。

1 III. 安全性に係る知見の概要

2 公表文献及び FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) (2001 年)、欧州食
3 品科学委員会 (SCF) (1999、2000 および 2002 年)、国際がん研究機関 (IARC) (1993
4 年) の資料等を基に、安全性に関する主な科学的知見を整理した。

6 1. 実験動物等における体内動態

7 A. デオキシニバレノール (DON)

8 (1) 吸収、分布、代謝、排泄

9 ①腸管内消化管内における代謝

10 DONと雄のSprague-Dawleyラット盲腸内容物とを*in vitro*で24時間まで嫌気
11 的に共培養した試験では、培養開始直後から脱エポキシ化体が漸次出現し、24時
12 間後には90%が脱エポキシ化体に代謝された(参照28 #183)。

13 ブタ十二指腸、空腸、盲腸、結腸および直腸内容物を用いて、*in vitro*で腸内細
14 菌叢によるDONの代謝を検討した試験においては、最も大きい脱エポキシ化活性
15 が認められたのは結腸内容物で、未変化体のDONとして回収された割合は適用量
16 のわずか1%であった(参照29 #84)。

17 別の試験においてDONは、ブタ大腸内容物との96時間の嫌気的培養では脱エ
18 ポキシ体に代謝されなかったが、ニワトリの腸内容物ではほぼ100%が、ウシ第
19 一胃液では35%が脱エポキシ体に代謝された(参照30 #56)。

20 なお、*Eubacterium sp.*によりDONが脱エポキシ化されることが知られており、
21 *Eubacterium*属(BBSH 797)をもとに飼料添加物が開発され、EU以外のヨーロッ
22 パ諸国、中東、アジア、南アメリカで用いられている(参照31 #1051)。

23 *In vivo*でブタ胃内へ0.60 mg/kg体重の用量で¹⁴C-DONを投与した試験では、
24 代謝物はみられなかった(参照32 #138)。

25 3-アセチル化DON(3-AcDON)をブタ糞便とともに*in vitro*で嫌気的に培養した
26 結果、脱アセチル化されDONになり、さらに脱エポキシ化体に代謝された。また、
27 脱エポキシ化能のないブタの畜舎に脱エポキシ化能を有する糞便を散布すると、
28 1週間後には、ブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した(参照33 #472)。

29 DONと雌ウシの第一胃液とを*in vitro*で嫌気的に培養したところ、約80%が脱
30 エポキシ化された(参照34 #381)。

31 乾物1kg当たりDON 8.21 mgを含む飼料を乳牛に給餌したところ、飼料の摂
32 取量にかかわらずDONは、十二指腸に到達するまでに大部分が(94%~99%)脱
33 エポキシ化DONに代謝された(参照35 #574)。

34 ニワトリの腸内細菌叢によるトリコテセンの分解を*in vitro*で検討した試験に
35 おいては、DONは脱エポキシ化され、3-アセチルDON(3-AcDON)及び15-アセチ
36 ル化DON(15-AcDON)は主に脱アセチル化された(参照36 #618)。

37 ヒトの糞便を3-AcDONアセチルDONとともに*in vitro*で嫌気的に48時間培養
38 した結果、DONに代謝されたが、脱エポキシ化体は認められなかった(参照37

1 #583)。

3 ②吸収、~~→~~生物学利用能(バイオアベイラビリティ)

4 雄のPVGラットに¹⁴C-DONを10 mg/kg体重の用量で経口投与した試験におい
5 ては、生物学利用能バイオアベイラビリティは測定されていないが、96時間
6 後で投与量の25%が尿から回収され、吸収率はヒツジやウシより高い可能性が示
7 唆された(参照38 #90)。

8 去勢ブタにDONを混餌投与(4.2 mg/kg飼料)した結果、胃及び近位小腸におい
9 てほとんどのDONが吸収された。投与後4.1時間に血清中濃度は最大に達し、5.8
10 時間で全身に吸収されたDONの半分が排泄された。脱エポキシ化DONは、遠位
11 小腸において多く見られた(参照39 #453)。

12 ¹⁴C-DONをブタに0.30 mg/kg体重の用量で静脈内投与した試験では、代謝や抱
13 合体の形成はほとんど認められず、バイオアベイラビリティ生物学利用能は
14 55%と推定された(参照32 #138)。

15 去勢ブタにDONを5.7 mg/kg飼料の濃度で単回または5~8週間混餌投与した
16 結果、バイオアベイラビリティ生物学利用能はそれぞれ54及び89%であっ
17 た(参照40 #484)。

18 トリコテセンの脱エポキシ化能を有する腸内細菌叢を持つブタに3-AcDONを
19 2.5 mg/kg飼料の濃度で2.5日間混餌投与した試験では、血漿、尿、糞便中におい
20 て3-AcDONおよび脱エポキシ化体は見られなかった。血漿では、DONが初回サ
21 ンプリング時点である投与20分後から検出された。投与3時間後に血漿中DON
22 濃度は最大に達し、その後急速に減少した(参照41 #473)。

23 ヒツジにDONを5.0mg/kg体重の用量で経口投与すると30分以内に血中で
24 DONが検出されたが、バイオアベイラビリティ生物学利用能は7.5%であっ
25 た。血中では遊離DONが吸収量の平均24.8%を占め、それ以外は脱エポキシ化代
26 謝物またはグルクロン酸抱合体であった。血漿中に検出された脱エポキシ化代謝
27 物は、経口では投与量の0.3%未満、静脈内投与では投与量の2%未満であった。
28 (参照42 #133)。

29 ヒツジにおいて5.0mg/kg体重の用量でDONを経口投与したときの吸収率は約
30 7%であり、投与量の平均6.9%が尿(うち1.3%が脱エポキシ化代謝物またはその
31 抱合体、5.7%がDONまたはその抱合体)から、0.11%が胆汁(脱エポキシ化代謝物
32 のグルクロン酸抱合体)から回収された(参照43 #135)。

33 乳牛に1頭につき920 mgのDONを経口投与した試験では、具体的な数値は求
34 められていないもののバイオアベイラビリティ生物学利用能が低いことが示
35 唆された(参照44 #132)。

36 健康ブタの消化管(胃、十二指腸、空腸、回腸)のin vitro実験モデルを用いて、
37 DONの吸収を調べた結果、大半が空腸部分で吸収された(参照45 #414)。

③分布

雌のB6C3F1マウスにDONを5 mg/kg体重で経口及び経鼻投与したところ、いずれの投与経路においても15～30分後に血漿、脾臓、肝臓、肺、腎臓のDON濃度は最高となり、120分後には75～90%減少した。また、経鼻投与の方が、血漿及び組織への分布濃度が1.5～3倍高かった(参照46 #412)。

離乳期(3～4週齢)及び若齢(8～10週齢)の雌のB6C3F1マウスにDONを5 mg/kg体重の用量で経口投与した試験では、DONの血漿中レベルは、若齢マウスでは投与15分後に最高濃度である1.0 µg/mlとなり、離乳期マウスでは同じ時点で約2倍の濃度を示した。臓器への分布についても同様であった(参照47 #553)。

DONを5および25 mg/kg体重の用量でマウスに経口摂取させたところ、すべての組織において30分または1時間後に最高濃度に達し、その後、2コンパートメントモデルに従い急速に消失した(参照48 #6)。

ブタにDONを1 mg/kg体重の用量で単回静脈内投与したところ、各組織における分布は、投与3時間後では、血漿で550 ng/g、腎臓で930 ng/g、肝臓で440 ng/g、腹部脂肪で330 ng/g、背部脂肪で130 ng/g、リンパ節で140 ng/g、肺で78 ng/g、副腎で69 ng/g、脾臓で74 ng/g、精巣で54 ng/g、脳で29 ng/g、心臓で11 ng/g、筋肉で19 ng/g、皮膚で16 ng/g、腸で5 ng/g、膵臓で4 ng/gであった。投与24時間後では、血漿で18 ng/g、腎臓で10 ng/g、肝臓で8.2 ng/g、腹部脂肪で3.4 ng/g、背部脂肪で12 ng/g、リンパ節で0.8 ng/g、肺で1 ng/gであり、それ以外の組織では検出されなかった(参照49 #130)。

¹⁴C-DONを1.3～1.7 mg/kg体重の用量で単回経口投与したニワトリにおける分布は、投与3時間後で血液416、血漿570、胆汁4,345、皮下脂肪19、腹部脂肪10、胸筋5、大腿筋5.3、脾臓91、肝臓205、心臓27、腎臓733、脳21、卵管5 dmp/g²であった。投与72時間後の平均分布は、血液0、血漿0、胆汁661、皮下脂肪10、腹部脂肪9.8、胸筋0.5、大腿筋2、脾臓8、肝臓10、心臓0、腎臓18、脳0、卵管2 dmp/g²であった。96時間後になると、放射標識体は皮下脂肪、腎臓、砂嚢および胆汁にしか認められなかった(参照50 #134)。

④生体内における代謝

ラット(参照28 #183、38 #90、51 #187)およびブタ(参照29 #84)において脱エポキシ化が認められている一方、別の試験(1992)- (参照30 #56)ではブタにおける脱エポキシ化の欠如が示されている。ウシにおいて脱エポキシ化体およびグルクロン酸抱合体の形成が明らかになっており(参照52 #25、53 #188)、ヒツジではグルクロン酸抱合体、脱エポキシ化体および硫酸抱合体の形成が認められている(参照42 #133、54 #137)。

² dpm は disintegration per minute の略で1分当たりの壊変数を示し、cpm/計測効率で求められる。

1
2 ⑤排泄

3 雄のPVGラットに ^{14}C -DONを 10 mg/kg体重の用量で経口投与した試験では、
4 投与 96 時間後で 25%が尿、64%が糞便、0.11%が呼気から回収された。尿および
5 糞便を分析した結果、DONおよび脱エポキシ化代謝物が同定された（参照 38
6 #90）。

7 ^{14}C -DONを雄のSprague-Dawley ラットに 5 mg/kg体重の用量で強制経口投
8 与した結果、血漿中のDONおよび代謝物の濃度は 8 時間後に最大となり、9%が
9 血漿タンパク質と結合していた。投与量の 37%が尿中に排泄され、グルクロン酸
10 抱合体が主な尿中代謝物であった（参照 55 #538）。

11 ブタにDONを 1 mg/kg体重の用量で静脈内投与した試験では、血漿消失半減
12 期は 3.9 時間であり、胆汁および尿からDONが回収された（参照 49 #130）。

13 トリコテセンの脱エポキシ化能を有する腸内細菌叢を持つブタに 3-~~Acアセチ~~
14 ~~ル化DON (3-aDON)~~を 2.5 mg/kg飼料の濃度で 2.5 日間混餌投与した試験では、
15 ~~血漿、尿、糞便中において 3-aDONおよび脱エポキシ化体は見られなかった。血~~
16 ~~漿では、DONが初回サンプリング時点である投与 20 分後から検出された。投与~~
17 ~~3 時間後に血漿中DON濃度は最大に達し、その後急速に減少した。~~血漿中のDON
18 の 42%がグルクロン酸抱合型であった。DONの排泄は、主に尿中であり（投与
19 量の $45 \pm 26\%$ ）、糞便中からは 3-~~Ac~~DONの代謝物がごく少量回収されたのみで
20 あった（ $2 \pm 0.4\%$ ）。脱エポキシ化DONは、糞便中から検出された 3-~~Ac~~DON代
21 謝物の総量の $52 \pm 15\%$ を占めており、残りはDONであった。DONは、最終投与
22 48 時間後のサンプリング期間終了時でも、尿および糞便中に存在していた。（参
23 照 56 #473）。

24 去勢ブタに 4.2 mg/kgのDONを含む飼料を 7 日間摂取させた結果、脱エポキシ
25 化DONの割合は遠位小腸で増加し、直腸から収集された糞便では、DONと脱エ
26 ポキシ化DONの合計量に対する脱エポキシ化DONの割合は約 80%であった。（参
27 照 39 #453）。

28 ブタに ^{14}C -DONを静脈内投与 (0.30 mg/kg : 0.35 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) または胃内投与 (0.60
29 mg/kg : 0.60 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) した結果、静脈内投与では、93.6%が尿中に、胃内投与で
30 は、68.2%が尿中に、20.3%が糞中に排泄された（参照 32 #138）。

31 ^{14}C -DON 2.2 mg (1.3~1.7 mg/kg体重の用量に相当)を単回経口投与したニワ
32 トリにおいては、DONは速やかに排泄された。24、48 および 72 時間までの回収
33 率は、投与量のそれぞれ 79、92 および 98%であった（参照 50 #134）。

34 雄のヒツジにDONを 5 mg/kg体重の用量で強制経口単回投与した結果、DON
35 および脱エポキシ化代謝物は 30 時間以内に血漿から完全に消失した（参照 42
36 #133）。

37 DONを 5 mg/kg体重の用量でヒツジに経口投与した試験では、投与量の 6.9%
38 が尿から、0.11%が胆汁から、65%が糞便からDONおよび代謝物として回収され

1 た (参照 43 #135)。

2 雌のヒツジに ^{14}C -DONを 4 mg/kg体重の用量で静脈内投与した試験では、24
3 時間後までに 91%が尿から、6%が胆汁から回収された (参照 54 #137)。

4 また、ヒトにおいてDONのグルクロン酸抱合体が尿中に排泄されることが確認
5 されている (参照 55 #538)。

7 ⑥卵および乳汁への移行

8 ニワトリに ^{14}C -DON 2.2 mg(1.3~1.7 mg/kg体重の用量に相当)を単回経口投
9 与した結果、投与から 24 時間以内の初回卵に含まれていたDONまたは代謝物の
10 最大量は投与量の 0.087%であった(卵 1 個あたりDONまたは代謝物 1.9 μg に相
11 当)。6 日間の反復経口投与後の卵 1 個あたりのDONまたは代謝物の最大量は、1
12 日投与量の 0.19%であった(卵 1 個あたりDONまたは代謝物 4.2 μg に相当) (参
13 照 57 #136)。

14 ニワトリに ^{14}C -DONを 5.5 mg/kg飼料の濃度で 65 日間混餌投与した試験では、
15 卵中のDONまたは代謝物の蓄積量は増加しなかった。卵に含まれるDONまたは
16 代謝物は 8 日間の投与後に最大に達し(60 gの卵 1 個あたりDONまたは代謝物 1.7
17 μg に相当)、その後数週間にわたって徐々に減少した (参照 58 #139)。

18 雌のヒツジに ^{14}C -DONを 4 mg/kg体重の用量で静脈内投与し、48 時間にわた
19 って乳汁中への移行を測定した結果、回収率は投与量の 0.25%未満であった。乳
20 汁中のDONの最大濃度は 61 ng/~~ml~~mL (抱合体および非抱合体の比は約 2 : 1)、
21 脱エポキシ化代謝物の最大濃度は 1,220 ng/~~ml~~mLであった(抱合体および非抱合
22 体の比は約 3 : 1~5 : 1) (参照 54 #137)。

23 DON 920 mgを単回経口投与したウシから 1 日 2 回採取された乳汁においても、
24 遊離型および抱合体型のDONが低濃度で認められた (最大濃度 4 ng/~~ml~~mL) (参
25 照 44 #132)。

26 初産分娩後で泌乳 13~22 週のホルスタイン種雌牛について、飼料中のDONが
27 乳量に及ぼす影響ならびにDONおよびその脱エポキシ代謝物の乳汁中への移行
28 が 10 週間にわたって調べられた。DONの投与量(1 日あたりの摂取量がそれぞれ
29 0.001、0.085 および 0.21 mg/kg 体重)は摂餌量および総乳量に影響しなかったが、
30 DONを投与した 2 群において乳脂肪の含有率および総量が減少した。乳汁中への
31 DONおよび脱エポキシ代謝物の移行は認められなかった(検出限界 5 ng/~~ml~~mL)
32 (参照 59 #24)。

33 乳牛にDONを 8.21 mg/kg乾燥重量およびゼアラレノン を 0.09 mg/kg乾燥重量
34 の濃度で混餌投与した試験では、DON及び脱エポキシ化DONの乳汁中への移行
35 率(投与量に対する乳汁中への排泄割合)はそれぞれ 0.0001~0.0002 及び 0.0004
36 ~0.0024 であった (参照 35 #574)。

37 ホルスタイン種雌牛にDONを 5.3 mg/kg乾燥重量の濃度で 11 週間または 4.4
38 あるいは 4.6 mg/kg乾燥重量の濃度で 18 週間にわたり混餌投与した結果、乳汁中

1 にはDONは検出されなかったが、脱エポキシ化体が乳 1 kgにつき検出限界以下
2 ～3.2 µg検出された。乳汁中への移行率は0.0001～0.0011 と無視できるレベルで
3 あった（参照 60 #1014）。

4 5 (2) 酵素および他の生化学パラメータへの影響

6 雄のNMRIマウスへの6週間混餌投与試験において、DON 10 mg/kg含有飼料
7 投与群（1.4 mg/kg体重に相当）で体重増加率が有意(p<0.01)に低下した。投与期
8 間終了時の摘出灌流空腸を使った*in vitro*の吸収試験では、水、ロイシン、トリプ
9 トファンおよび鉄の吸収への影響は認められなかったが、DON 10 mg/kg含有飼
10 料投与群においてグルコース移行率のわずかな減少が認められた(p<0.05)。さら
11 に空腸における5-メチルテトラヒドロ葉酸の移行率および組織蓄積率が最大
12 50%減少した。DON 10 mg/kg含有飼料摂取群における肝臓のマンガンおよびモ
13 リブデン含有率が低かった（参照 61 #63）。

14 8～10週齢の雄のラットから摘出した脾臓の切片を用いた試験では、タンパク
15 質およびDNAの合成阻害を引き起こす最小濃度が1,000 ng/mlであった(阻害率
16 はそれぞれ72%および53%)。一方、同じ濃度でRNA合成は促進された（参照 62
17 #40）。

18 DONは、*in vivo*または*in vitro*でニワトリ小腸からのグルコースおよびアミノ
19 酸の取り込みをNa⁺/D-グルコース共輸送体およびNa⁺/アミノ酸共輸送体を阻害
20 することにより抑制した（参照 63 #420、64 #419、65 #418）。

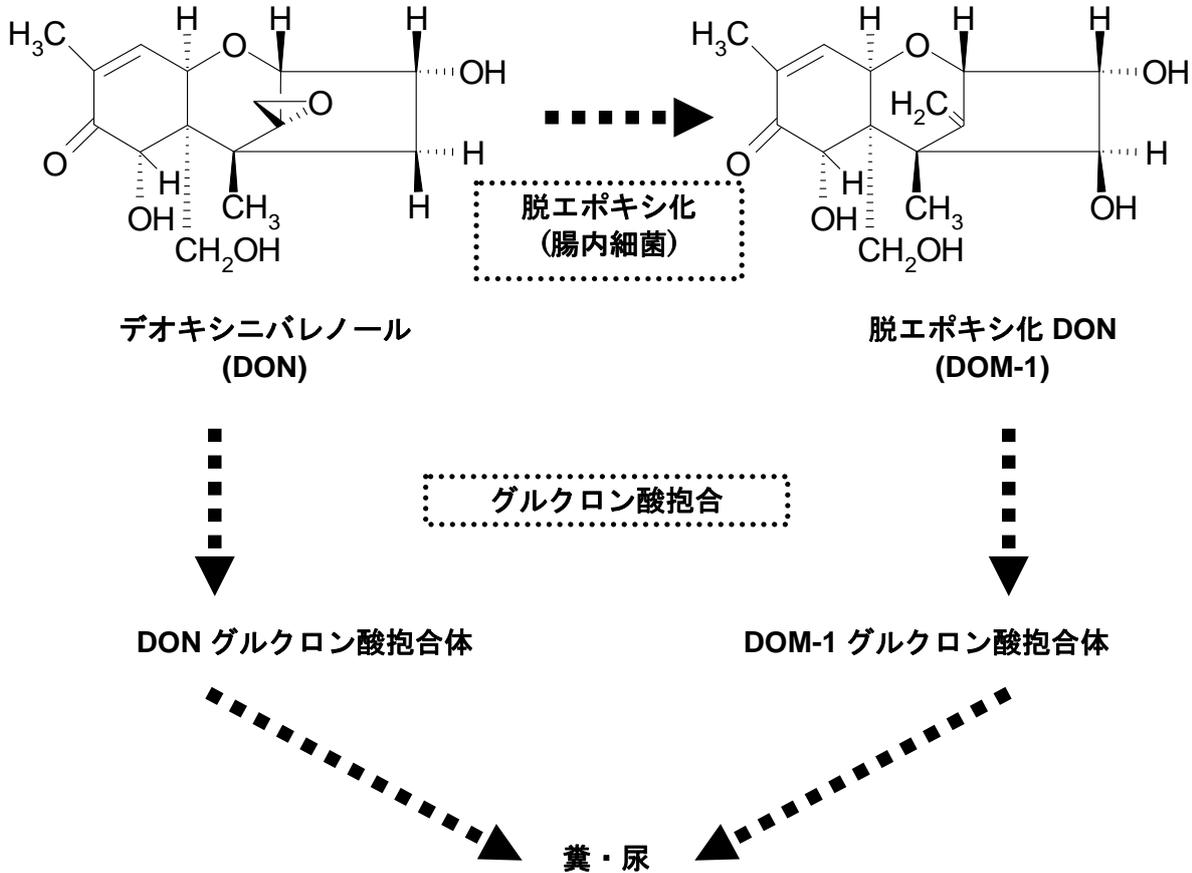
21 雄のWistarラットに1 mg/kg体重の用量でDONを皮下投与した結果、投与3
22 日後に血中インスリン、グルコース、遊離脂肪酸が増加した。また、筋肉中のグ
23 リコーゲンの沈着が増加し、トリグリセライドが減少した（参照 66 #588）。

24 ほとんどのトリコテセンがタンパク質の合成を阻害する。阻害力価は置換基に
25 よって異なり、C-9、C-10位の不飽和結合と12,13-エポキシ環を必要とする。ト
26 リコテセンは真核細胞リボソームの60Sサブユニットに結合し、ペプチジルトラ
27 ンスフェラーゼ活性を阻害する。C-4位に置換基を持たないDONはペプチド鎖伸
28 長を阻害する（参照 67、68）。タンパク質合成の阻害は、DONを含むトリコテセ
29 ンの主要な毒性作用と考えられる（参照 69 #157）。DONの*in vitro*での毒性は、
30 T-2 トキシンの約100分の1である。脂溶性の違いなどのため、DONの*in vivo*
31 での毒性は、*in vitro*でのタンパク質合成に対する作用から予想される毒性よりも
32 大きい（参照 69 #157、70 #165）。

33 K562細胞（ヒト赤白血病細胞株）を用いてDONおよびDONのグルクロン酸抱
34 合体の細胞毒性をMTSアッセイにより比較した結果、DONは1.31 µMで細胞数
35 の50%阻害を観測したが、グルクロン酸抱合されたDONでは270 µMまで有意な
36 細胞毒性は認められなかった(参照 71 #614)。

37
38 以上より、DON デオキシニバレノールは、動物種及び用量によって差があるも

1 この、主に脱エポキシ化及びグルクロン酸抱合体化により、より毒性が低い代謝物
 2 に代謝され、元の DON とともに、尿及び糞便中に排泄される。(図2)



4
 5 図2 主なデオキシニバレノールの代謝
 6
 7

8 **B. ニバレノール (NIV)**

9 **(1) 吸収、分布、代謝、排泄**

10 **① 腸管内消化管内における代謝**

11 NIVをブタ糞便とともに *in vitro* で嫌氣的に培養した結果、脱エポキシ化体に代
 12 謝された。また、脱エポキシ化能のないブタの畜舎に脱エポキシ化能を有する糞
 13 便を散布すると、1週間後にはブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した (参照 33
 14 #472)。

15 NIVを投与する前のブタの糞便をNIVとともに *in vitro* で嫌気培養したところ、
 16 NIVの脱エポキシ化代謝物は生成しなかった。一方、ブタに 2.5 または 5.0 mg/kg
 17 飼料の濃度でNIVを1週間にわたり混餌投与した結果、同菌叢がNIVを脱エポキ
 18 シ化する能力を獲得した。これらの動物の糞便をDONと培養したところ、*in vitro*

1 | でDONの脱エポキシ化代謝物を生成することがもできた。また、NIVとウシ第1
2 | 胃液とを*in vitro*で嫌気培養した結果、約 80%が脱エポキシ化された（参照 72
3 | #381）。

5 | ②吸収、生物学的利用能(バイオアベイラビリティ)

6 | 放射性同位体標識トリチウム標識したNIVとアセチル化NIV(フザレノン-X)
7 | をそれぞれ 20 および 18 µg/kg体重の用量で、雌のICRマウスに強制経口投与し
8 | たところ、NIVは 60 分後に、アセチル化NIVは 30 分後に血漿中濃度は最大に達
9 | した。アセチル化NIV投与群の血漿中最大濃度とAUCは、NIV投与群と比較して
10 | それぞれ 5 及び 10 倍量であった。アセチル化NIVは吸収された後、肝臓や腎臓
11 | で速やかにNIVに代謝された。（参照 73 #652）。

12 | ブタに 0.05 mg/kg体重の用量でNIVを 1 日 2 回混餌投与し、肝門脈および腸間
13 | 膜動脈末梢部のカテーテルを通じて血液検体を採取したところ、NIVは腸から吸
14 | 収され、初回サンプリング時点の投与 20 分後からNIVが検出された。投与 7.5
15 | 時間後までに、投与量の 11~48%が吸収され、血漿中濃度は投与後 2.5~4.5 時
16 | 間で最大に達した（参照 74 #382）。アセチル化NIV(~~フザレノン-X~~)を 2.2
17 | mg/kg体重の用量でブロイラー及びアヒルに静脈内または経口投与し血中濃度を
18 | 測定したところ、静脈内投与では投与後直ちにNIVが見認められ 20 分まで高い
19 | 値であった。また、経口投与では投与 10 分後に、アセチル化NIV及びNIVの血
20 | 中濃度は最大に達し、大部分のアセチル化NIVはNIVに直ちに変換されていた。
21 | 経口投与でのアセチル化NIVのバイオアベイラビリティ生物学的利用能はブロ
22 | イラーで 9.8%、アヒルで 19.5%であった（参照 75 #651）。

23 | 健常ブタの消化管（胃、十二指腸、空腸、回腸）の *in vitro* 実験モデルを用い
24 | て、NIVの吸収を調べたところ、大半が空腸部分で吸収された（参照 45 #414）。

25 | ニワトリの腸内細菌叢によるトリコテセンの分解を*in vitro*で検討した試験に
26 | おいては、NIVは脱エポキシ化され、アセチル化NIV(~~フザレノン-X~~)は主に
27 | 脱アセチル化された（参照 36 #618）。

28 | *In vitro*において、ヒト腸細胞のCaco-2 細胞を用いた実験では、NIVの基底-先
29 | 端への輸送はエネルギー依存型であり、先端-基底側への輸送は単純拡散であるこ
30 | とが示された（参照 76 #658）。

32 | ③分布

33 | トリチウム放射性同位体標識したNIVとアセチル化NIV(~~フザレノン-X~~)を妊
34 | 娠 17 日目のICRマウスに、それぞれ 40 および 43 mg/kg体重の用量で強制経口
35 | 投与した後、6 および 24 時間後に測定を行った。母動物では、投与 6 および 24
36 | 時間後ともに、血漿、肝臓、腎臓、胎盤に分布が見られた。胎児マウスにおいて
37 | は肝臓および腎臓を含む全臓器に 6 時間後から分布が認められ、放射活性は母動
38 | 物と同程度であった。（参照 77 #653）。

④ 生体内における代謝、排泄

放射性同位体トリチウム標識したNIVとアセチル化NIV(~~フザレノン=X~~)をそれぞれ 20 および 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の用量で、雌のICRマウスに強制経口投与した試験では、投与 48 時間後で、アセチル化NIV投与マウスでは主に尿を介して放射性同位体が排泄されたが、NIV投与マウスでは主に糞便を介しての排泄であった (参照 73 #652)。

雄のWistarラットに 2~3 日の間隔で 5 mg/kg 体重の用量のNIVを計 12 回経口投与した結果、投与したNIVの 80%は脱エポキシ化NIVとして糞便中に排泄され、1%は尿中に排泄された。投与したNIVの 7%は糞便中に、1%は尿中に代謝されずに検出された (参照 78 #274)。

ブタに 0.05 mg/kg 体重の用量でNIVを 1 日 2 回混餌投与した結果、NIVは主に糞便中に排泄された。血漿中、尿中、糞便中においてNIVの代謝産物はグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、脱エポキシ化NIVのいずれも認められなかった (参照 74 #382)。

雌ニワトリにNIVを 1、3 および 5 mg/kg 飼料の濃度で 50 日間混餌投与した結果、肝臓および胆汁中に痕跡量の未変化体NIVが認められた。また、糞便中にNIVおよび脱エポキシ化NIVが摂取量の最大 10%排泄された (参照 79 #631)。

⑤ 卵および乳汁への移行

放射性同位体トリチウム標識したNIVとアセチル化NIV(~~フザレノン=X~~)を授乳期のICRマウスに、それぞれ 40 および 43 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した後、6 および 24 時間後に測定を行った結果、母動物の乳汁から放射活性が検出された。また、哺乳マウスの肝臓及び腎臓からも放射活性が検出された。非ラベル化物質の分析から、アセチル化NIVは主に母動物の体内でNIVに変換された後、胎児及び哺乳マウスに移行するものと考えられた (参照 77 #653)。

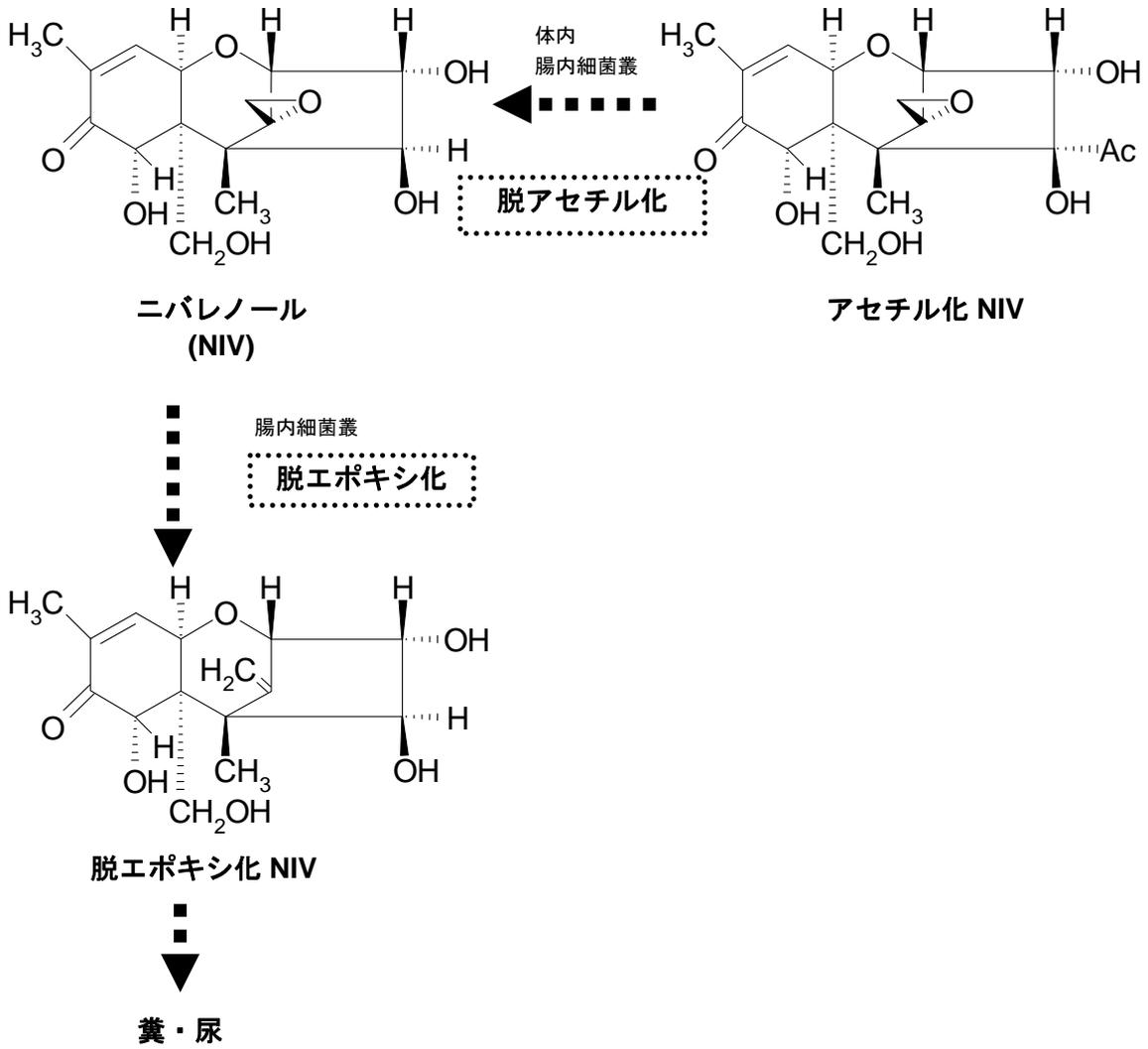
(2) 酵素および他の生化学パラメータへの影響

NIVを 0.014, 0.071, 0.355, 1.774 及び 8.87 mg/kg 体重の用量で週 3 回、4 週間にわたって雄のC57B16 マウスに経口投与した結果、ウエスタンブロット法による解析ではP450 1a, 2b, 2c, 3a及び 4aは変化しなかった (参照 80 #634)。

以上より、ニバレノールは、動物種及び用量によって差があるものの、主に腸内細菌叢による脱エポキシ化により毒性が低い代謝物に代謝され、元のニバレノールとともに、尿及び主として糞便中に排泄される。また、アセチル化NIV(~~フザレノン=X~~)は主に脱アセチル化されてNIVに変換されるた後、代謝を受ける (図 3)。

1
2
3

図3 主なニバレノールの代謝



1 | < 参考文献 >

2 |

- 1 Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003: FAO Food and Nutrition Paper 81.
- 2 EC Commission Regulation No.1126/2007
http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission_Regulation_EC_No_1126_2007.pdf
- 3 JECFA monographs DEOXYNIVALENOL: Evaluation of certain mycotoxins. WHO Food Additives Series, No.47/FAO Food and Nutrition Paper 74, 2001.
- 4 IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Vol.56: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins, 1993, 397-444.
- 5 The MERCK INDEX, 13th., Published by Merck Research Laboratories Division of MERCK & CO., INC. (2001).
- 6 Mirocha, C. J., Xie, W. and Filho, E. R. Chemistry and detection of Fusarium mycotoxins. In: Fusarium Head Blight of Wheat and Barley (edit. K.J.Leonard and W.R.Bushnell), pp.144-164, 2003: The American Phytopathological Society, St. Paul, Minn, USA.
- 7 Miller, J. D. Mycotoxins in small grains and maize: Old problems, new challenges. Food Addit. Contam., 25, 219-230 (2008).(#539)
- 8 Leslie, J. F. and Summerell, B. A. The Fusarium Laboratory Manual. Blackwell Publ., Ames, Iowa, USA, p.388 (2006).
- 9 青木孝之. Fusarium 属の分類法. Microbiol. Cult. Coll., 25, 1-12 (2009).(#1045)
- 10 Bushnell, W. R., Hazen, B. E. and Pritsch, C. Histology and physiology of Fusarium head blight. In: Fusarium Head Blight of Wheat and Barley (edit. K.J.Leonard and W.R.Bushnell), pp.44-83,2003: The American Phytopathological Society. St. Paul, Minn, USA
- 11 Suga, H., Karugia, G. W., Ward, T., Gale, L. R., Tomimura, K., Nakajima, T., Miyasaka, A., Koizumi, S., Kageyama, K. and Hyakumachi, M. Molecular characterization of the Fusarium graminearum species complex in Japan. Phytopathology, 98, 159-166 (2008).(#1033)
- 12 Lee, J., Chang, I.-Y., Kim, H., Yun, S.-H., Leslie, J. F. and Lee, Y.-W. Genetic diversity and fitness of Fusarium graminearum populations from rice in Korea. Appl. Environ. Microbiol., 75, 3289-3295 (2009).(#1017)
- 13 Zhang, J.-B., Li, H.-P., Dang, F.-J., Qu, B., Xu, Y.-B., Zhao, C.-S. and Liao, Y.-C. Determination of the trichothecene mycotoxin chemotypes and associated geographical distribution and phylogenetic species of the Fusarium graminearum clade from China. Mycol. Res., 111, 967-975 (2007).(#1042)
- 14 Tatsuno, T. Scabby wheat intoxication and discovery of nivalenol (a review). Mycotoxins, 45, 11-12 (1997).
- 15 O'Donnell, K. Phylogenetic evidence indicates the important mycotoxigenic strains Fn-2, Fn-3, Fn-2B, Fn-M represent a new species of Fusarium. Mycotoxins, 45, 1-10, (1997).

- 16 芳澤宅實. トリコテセン系マイコトキシンによるヒトの中毒事例. マイコトキシン, 53, 113-118 (2003).(#710)
- 17 宇田川俊一・辰野高司. 米穀の安全性とカビ毒(マイコトキシン) -黄変米研究史から-. 薬史学雑誌, 39, 321-342 (2004).(#1050)
- 18 芳澤宅實. DON 研究 30 年の軌跡. マイコトキシン, 56, 11-16 (2006). (#711)
- 19 諸岡信一・裏辻憲昭・芳沢宅実・山本弘幸. 赤カビ自然罹病麦中の毒性物質による研究. 食品衛生学雑誌, 13, 368-375(1972).(#261)
- 20 Yoshizawa, T. and Morooka, N. Deoxynivalenol and its monoacetate: new mycotoxins from *Fusarium roseum* and moldy barley. Agric.Biol.Chem., 37, 2933-2934 (1973).(#325)
- 21 Vesonder, R. F., Ciegler, A. and Jensen, A. H. Isolation of the emetic principle from *Fusarium*-infected corn. Appl. Environ. Microbiol., 26, 1008-1010 (1973).(#322)
- 22 Miller, J. D., Taylor, A. and Greenhalgh, R. Production of deoxynivalenol and related compounds in liquid culture by *Fusarium graminearum*. Can. J. Microbiol., 29, 1171-1178 (1983).(#258)
- 23 Greenhalgh, R., Levandier, D., Adams, W., Miller, J. D., Blackwell, B. A., McAlees, A. J. and Taylor, A. Production and characterization of deoxynivalenol and other secondary metabolites of *Fusarium culmorum* (CMI 14764; HLX 1503). J. Agric. Food Chem., 34, 98-102 (1986).(#222)
- 24 Aoki, T. and O'Donnell, K. *Fusarium kyusyuense* sp. nov. from Japan. Mycoscience, 39, 1-6 (1998).(#1048)
- 25 Tatsuno, T., Saito, M., Enomoto, M. and Tsunoda, H. Nivalenol, a toxic principle of *Fusarium nivale*. Chem. Pharm. Bull., 16, 2519-2520 (1968). (#295)
- 26 Tatsuno, T., Fujimoto, Y. and Morita, Y. Toxicological research on substances from *Fusarium nivale* III. The structure of nivalenol and its monoacetate. Tetrahedron Lett., 33, 2823-2826 (1969). (#296)
- 27 Ueno, Y., Ishikawa, Y., Saito-Amakai, K. and Tsunoda, H. Environmental factors influencing the production of fusarenon-X, a cytotoxic mycotoxin of *Fusarium nivale* Fn2B. Chem. Pharm. Bull., 18, 304-312 (1970). (#310)
- 28 Worrell, N. R., Mallett, A. K., Cook, W. M., Baldwin, N. C. P. and Shepherd, M. J. The role of gut microorganisms in the metabolism of deoxynivalenol administered to rats. Xenobiotica, 19, 25-32 (1989). (#183)
- 29 Kollarczik, B., Gareis, M. and Hanelt, M. In vitro transformation of the fusarium mycotoxins deoxynivalenol and zearalenone by the normal gut microflora of pigs. Nat. Toxins, 2, 105-110 (1994). (#84)
- 30 He, P., Young, L.G. and Forsberg, C. Microbial transformation of deoxynivalenol (vomitoxin). Appl. Environ. Microbiol., 58, 3857-3863 (1992). (#56)
- 31 Schatzmayr, G., Moll, W.-D., Hofstetter, U., Vekiru, E., Schatzmayr, D., and Cheng, Y. H. Mycotoxin deactivating feed additives in animal nutrition. In: Tagungsband: 5-BOKU-Symposium TIERERNÄHRUNG, Wien, Austria, November 2006, edited by T. Ettle, pp.47-52 (2006). (#1051)
- 32 Prelusky, D. B., Hartin, K. E., Trenholm, H. L. and Miller, J. D.

- Pharmacokinetic fate of carbon-14-labeled deoxynivalenol in swine. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 10, 276-286 (1988). (#138)
- 33 Eriksen, G. S., Pettersson, H., Johnsen, K. and Lindberg, J. E. Transformation of trichothecenes in ileal digesta and faeces from pigs. *Arch. Tierernahr.*, 56, 263-274 (2002). (#472)
- 34 Hedman, R. and Pettersson, H. Transformation of nivalenol by gastrointestinal microbes. *Archives of animal nutrition - Archiv fur Tierernahrung*, 50, 321-329 (1997). (#381)
- 35 Seeling, K., Danicke, S., Valenta, H., Van Egmond, H. P., Schothorst, R. C., Jekel, A. A., Lebzien, P., Schollenberger, M., Razzazi-Fazeli, E. and Flachowsky, G.. Effects of Fusarium toxin-contaminated wheat and feed intake level on the biotransformation and carry-over of deoxynivalenol in dairy cows. *Food Addit. Contam.*, 23, 1008-1020 (2006). (#574)
- 36 Young, J. C., Zhou, T., Yu, H., Zhu, H. and Gong, J. Degradation of trichothecene mycotoxins by chicken intestinal microbes. *Food Chem. Toxicol.*, 45, 136-143 (2007). (#618)
- 37 Sundstol Eriksen, G. and Pettersson, H. Lack of de-epoxidation of type B trichothecenes in incubates with human faeces. *Food Addit. Contam.*, 20, 579-582 (2003). (#583)
- 38 Lake, B. G., Phillips, J. C., Walters, D. G., Bayley, D. L., Cook, M. W., Thomas, L. V., Gilbert, J., Startin, J. R. and Baldwin, N. C. P. Studies on the metabolism of deoxynivalenol in the rat. *Food Chem. Toxicol.*, 25, 589-592 (1987). (#90)
- 39 Danicke, S., Valenta, H. and Doll, S. On the toxicokinetics and the metabolism of deoxynivalenol (DON) in the pig. *Arch. Anim. Nutr.*, 58, 169-180 (2004). (#453)
- 40 Goyarts, T. and Danicke, S. Bioavailability of the Fusarium toxin deoxynivalenol (DON) from naturally contaminated wheat for the pig. *Toxicol. Lett.*, 163, 171-182 (2006). (#484)
- 41 Eriksen, G. S., Pettersson, H. and Lindberg, J. E. Absorption, metabolism and excretion of 3-acetyl DON in pigs. *Arch. Tierernahr.*, 57, 335-345 (2003). (#473)
- 42 Prelusky, D. B., Veira, D. M. and Trenholm, H. L. Plasma pharmacokinetics of the mycotoxin deoxynivalenol following oral and intravenous administration to sheep. *J. Environ. Sci. Health B*, 20, 603-624 (1985). (#133)
- 43 Prelusky, D. B., Veira, D. M., Trenholm, H. L. and Hartin, K. E. Excretion profiles of the mycotoxin deoxynivalenol following oral and intravenous administration to sheep. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6, 356-363 (1986). (#135)
- 44 Prelusky, D. B., Trenholm, H. L., Lawrence, G. A. and Scott, P. M. Nontransmission of deoxynivalenol (vomitoxin) to milk following oral administration to dairy cows. *J. Environ. Sci. Health B*, 19, 593-609 (1984). (#132)
- 45 Avantaggiato, G., Havenaar, R. and Visconti, A. Evaluation of the intestinal absorption of deoxynivalenol and nivalenol by an in vitro gastrointestinal model, and the binding efficacy of activated carbon and other adsorbent

- materials. *Food Chem. Toxicol.*, 42, 817-824 (2004). (#414)
- 46 Amuzie, C. J., Harkema, J. R. and Pestka, J. J. Tissue distribution and proinflammatory cytokine induction by the trichothecene deoxynivalenol in the mouse: comparison of nasal vs. oral exposure. *Toxicology*, 248, 39-44 (2008). (#412)
- 47 Pestka, J. J. and Amuzie, C. J. Tissue distribution and proinflammatory cytokine gene expression following acute oral exposure to deoxynivalenol: comparison of weanling and adult mice. *Food Chem. Toxicol.*, 46, 2826-2831 (2008). (#553)
- 48 Azcona-Olivera, J. I., Ouyang, Y., Murtha, J., Chu, F. S. and Pestka, J. J. Induction of cytokine mRNAs in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): Relationship to toxin distribution and protein synthesis inhibition. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 133, 109-120 (1995). (#6)
- 49 Prelusky, D. B. and Trenholm, H. L. Tissue distribution of deoxynivalenol in swine dosed intravenously. *J. Agric. Food Chem.*, 39, 748-751 (1991). (#130)
- 50 Prelusky, D. B., Hamilton, R. M. G., Trenholm, H. L. and Miller, J. D. Tissue distribution and excretion of radioactivity following administration of carbon-14-labeled deoxynivalenol to white Leghorn hens. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 7, 635-645 (1986). (#134)
- 51 Yoshizawa, T., Hiroaki, T. and Ohi, T. Structure of a novel metabolite from deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, in animals. *Agric. Biol. Chem.*, 47, 2133-2135 (1983). (#187)
- 52 Cote, L.-M., Dahlem, A. M., Yoshizawa, T., Swanson, S. P. and Buck, W. B. Excretion of deoxynivalenol and its metabolite in milk, urine and feces of lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 69, 2416-2423 (1986). (#25)
- 53 Yoshizawa, T., Cote, L.-M., Swanson, S. P. and Buck W. B. Confirmation of DOM-1, a deepoxidation metabolite of deoxynivalenol, in biological fluids of lactating cows. *Agric. Biol. Chem.*, 50, 227-229 (1986). (#188)
- 54 Prelusky, D. B., Veira, D. M., Trenholm, H. L. and Foster, B. C. Metabolic fate and elimination in milk, urine and bile of deoxynivalenol following administration to lactating sheep. *J. Environ. Sci. Health B*, 22, 125-148 (1987). (#137)
- 55 Meko, F. A., Turner, P. C., Ashcroft, A. E., Miller, J. D., Qiao, Y. L., Roth, M. J. and Wild, C. P. Development of a urinary biomarker of human exposure to deoxynivalenol. *Food Chem. Toxicol.*, 41, 265-273 (2003). (#538)
- 56 Eriksen, G. S., Pettersson, H. and Lindberg, J. E. Absorption, metabolism and excretion of 3-acetyl DON in pigs. *Arch. Tierernahr*, 57, 335-345 (2003). (#473)
- 57 Prelusky, D. B., Trenholm, H. L., Hamilton, R. M. G. and Miller, J. D. Transmission of carbon-14 deoxynivalenol to eggs following oral administration to laying hens. *J. Agric. Food Chem.*, 35, 182-186 (1987). (#136)
- 58 Prelusky, D. B., Hamilton, R. M. G. and Trenholm, H. L. Transmission of residues to eggs following long-term administration of carbon-14 labelled deoxynivalenol to laying hens. *Poultry Sci.*, 68, 744-748 (1989). (#139)
- 59 Charmley, E., Trenholm, H.L., Thompson, B.K., Vudathala, D., Nicholson, J.

- W. G., Prelusky, D. B. and Charmley, L. L. Influence of level of deoxynivalenol in the diet of dairy cows on feed intake, milk production, and its composition. *J. Dairy Sci.*, 76, 3580-3587 (1993). (#24)
- 60 Keese, C., Meyer, U., Valenta, H., Schollenberger, M., Starke, A., Weber, I. A., Rehage, J., Breves, G. and Danicke, S. No carry over of unmetabolised deoxynivalenol in milk of dairy cows fed high concentrate proportions. *Mol. Nutr. Food Res.*, 52, 1514-1529 (2008).(#1014)
- 61 Hunder, G., Schumann, K., Strugala, G., Gropp, J., Fichtl, B. and Forth, W. Influence of subchronic exposure to low dietary deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, on intestinal absorption of nutrients in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 29, 809-814 (1991). (#63)
- 62 Friedman, L., Gaines, D. W., Eppley, R., Smith, M. C., Chi, R. K. and Braunberg, R.C. Effects of T-2 toxin (T2), deoxynivalenol (DON), zearalenone (Z) and DON+Z on macromolecular synthesis by male rat spleen slices. *FASEB J.*, 10, A458 (1996). (#40)
- 63 Awad, W. A., Rehman, H., Bohm, J., Razzazi-Fazeli, E. and Zentek, J. Effects of luminal deoxynivalenol and L-proline on electrophysiological parameters in the jejunums of laying hens. *Poult. Sci.*, 84, 928-932 (2005). (#420)
- 64 Awad, W. A., Razzazi-Fazeli, E., Bohm, J. and Zentek, J. Influence of deoxynivalenol on the D-glucose transport across the isolated epithelium of different intestinal segments of laying hens. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*, 91, 175-180 (2007). (#419)
- 65 Awad, W. A., Razzazi-Fazeli, E., Bohm, J. and Zentek, J. Effects of B-trichothecenes on luminal glucose transport across the isolated jejunal epithelium of broiler chickens. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*, 92, 225-230 (2008). (#418)
- 66 Szkudelska, K., Szkudelski, T. and Nogowski, L. Short-time deoxynivalenol treatment induces metabolic disturbances in the rat. *Toxicol. Lett.*, 136, 25-31 (2002). (#588)
- 67 Ehrlich, K. C. and Daigle, K. W. Protein synthesis inhibition by 8-oxo-12,13-epoxytrichothecenes. *Biochem. Biophys. Acta.*, 923, 206-213 (1987).
- 68 Betina, V. Structure-activity relations among mycotoxins. *Chem. Biol. Interactions*, 71, 105-146 (1989).
- 69 Sato, N. and Ueno, Y. Comparative toxicities of trichothecenes. In *Mycotoxins in Animal and Human Health* (eds. Rodricks, J.V., Hesseltine, C.W. & Mehlman, M.A.) 295-307 (Park Forest South, Illinois, 1977). (#157)
- 70 Thompson, W. L. and Wannemacher, R. W., Jr. Structure-function relationships of 12,13-epoxytrichothecene mycotoxins in cell culture: Comparison to whole animal lethality. *Toxicon*, 24, 985-994 (1986). (#165)
- 71 Wu, X., P. Murphy, J. Cunnick, and Hendrich, S. Synthesis and characterization of deoxynivalenol glucuronide: its comparative immunotoxicity with deoxynivalenol. *Food Chem. Toxicol.*, 45, 1846-1855 (2007). (#614)
- 72 Hedman, R. and Pettersson, H. Transformation of nivalenol by

- gastrointestinal microbes. *Archives of animal nutrition - Archiv fur Tierernahrung*, 50, 321-329 (1997). (#381)
- 73 Poapolathep, A., Sugita-Konishi, Y., Doi, K. and Kumagai, S. The fates of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice. *Toxicon*, 41, 1047-1054 (2003). (#652)
- 74 Hedman, R., Pettersson, H. and Lindberg, J. E. Absorption and metabolism of nivalenol in pigs. *Archives of animal nutrition - Archiv fur Tierernahrung*, 50, 13-24 (1997). (#382)
- 75 Poapolathep, A., Poapolathep S., Sugita-Konishi, Y., Imsilp, K., Tassanawat, T., Sinthusing, C., Itoh, Y. and Kumagai, S. Fate of fusarenon-X in broilers and ducks. *Poult. Sci.*, 87, 1510-1515 (2008). (#651)
- 76 Tep, J., Videmann, B., Mazallon, M., Balleydier, S., Cavret, S. and Lecoeur, S. Transepithelial transport of fusariotoxin nivalenol: mediation of secretion by ABC transporters. *Toxicol. Lett.*, 170, 248-258 (2007). (#658)
- 77 Poapolathep, A., Sugita-Konishi, Y., Phitsanu, T., Doi, K. and Kumagai, S. Placental and milk transmission of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice. *Toxicon*, 44, 111-113 (2004). (#653)
- 78 Onji, Y., Dohi, Y., Aoki, Y., Moriyama, T., Nagami, H., Uno, M., Tanaka, T. and Yamazoe, Y. Deepoxynivalenol: a new metabolite of nivalenol found in the excreta of orally administered rats. *J. Agric. Food Chem.*, 37, 478-481 (1989). (#274)
- 79 Garaleviciene, D., Pettersson, H. and Elwinger, K. Effects on health and blood plasma parameters of laying hens by pure nivalenol in the diet. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*, 86, 389-398 (2002). (#631)
- 80 Gouze, M. E., Laffitte, J., Pinton, P., Dedieux, G., Galinier, A., Thouvenot, J. P., Loiseau, N., Oswald, I. P. and Galtier, P. Effect of subacute oral doses of nivalenol on immune and metabolic defence systems in mice. *Vet. Res.*, 38, 635-646 (2007). (#634)