

かび毒評価書

(案)

デオキシニバレノール 及び ニバレノール

2010年 月

食品安全委員会

目次

	頁
1	
2	
3	○審議の経緯..... 4
4	○食品安全委員会委員名簿..... 4
5	○食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿..... 4
6	
7	I. 背景..... 6
8	1. 経緯 6
9	2. 現行規制等 6
10	(1) 国内規制等 6
11	(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値 6
12	
13	II. 評価対象物質の概要 8
14	1. 名称、分子式、分子量、構造式..... 8
15	(1) デオキシニバレノール (DON) 8
16	(2) ニバレノール (NIV) 8
17	2. 物理化学的特性..... 9
18	(1) デオキシニバレノール (DON) 9
19	(2) ニバレノール (NIV) 9
20	3. 産生生物..... 9
21	4. 発見の経緯 11
22	
23	III. 安全性に係る知見の概要 12
24	1. 実験動物等における体内動態..... 12
25	A. デオキシニバレノール (DON) 12
26	(1) 吸収、分布、代謝、排泄 12
27	①消化管内における代謝 12
28	②吸収、バイオアベイラビリティ 13
29	③分布 14
30	④生体内における代謝..... 14
31	⑤排泄 15
32	⑥卵および乳汁への移行 16
33	(2) 酵素および他の生化学パラメータへの影響..... 17
34	B. ニバレノール (NIV) 18
35	(1) 吸収、分布、代謝、排泄 18
36	①消化管内における代謝 18
37	②吸収、バイオアベイラビリティ 19
38	③分布 19

1	④生体内における代謝、排泄.....	20
2	⑤卵および乳汁への移行.....	20
3	(2) 酵素および他の生化学パラメータへの影響.....	20
4	2. 実験動物等における毒性.....	21
5	A. デオキシニバレノール(DON).....	21
6	(1) 急性毒性.....	21
7	(2) 亜急性毒性試験.....	27
8	① マウス.....	30
9	② ラット.....	31
10	③ ブタ.....	31
11	④ シチメンチョウ.....	32
12	⑤ サル.....	32
13	(3) 慢性毒性・発がん性.....	32
14	(4) 生殖発生毒性.....	33
15	(5) 遺伝毒性.....	36
16	(6) その他(免疫毒性・血液毒性等).....	38
17	① 免疫毒性.....	38
18	a. 免疫応答及び感染抵抗性への影響.....	38
19	(a) マウス.....	38
20	(b) ニワトリ.....	40
21	(c) ブタ.....	40
22	b. 血清中 IgA レベルの変化および IgA 腎症.....	42
23	c. サイトカイン発現.....	47
24	d. リンパ系組織におけるアポトーシス.....	48
25	② 血液毒性.....	49
26	③ その他.....	49
27	B. ニバレノール(NIV).....	53
28	(1) 急性毒性.....	53
29	(2) 亜急性毒性.....	53
30	① マウス.....	55
31	② ラット.....	55
32	③ ブタ.....	56
33	④ ニワトリ.....	57
34	(3) 慢性毒性・発がん性.....	57
35	① 慢性毒性試験.....	57
36	② その他.....	58
37	(4) 生殖発生毒性.....	59
38	(5) 遺伝毒性.....	60

1	(6) その他 (免疫毒性・血液毒性等)	62
2	① 免疫毒性	62
3	a. 免疫応答への影響	62
4	b. 血清中 IgA レベルの変化および IgA 腎症	62
5	c. サイトカイン発現	65
6	② 血液毒性	66
7	③ その他	66
8	C. DON と NIV の複合毒性	68
9	(1) <i>in vivo</i>	68
10	(2) <i>in vitro</i>	69
11	3. ヒトにおける知見	72
12	(1) 臨床的所見	72
13	(2) 疫学研究	72
14	4. 諸外国における評価	73
15	(1) FAO-WHO 食品添加物合同専門家会議 (JECFA) モノグラフ	73
16	(2) IARC 国際がん研究機関 (IARC) モノグラフ	73
17	(3) 欧州連合 (EU) の食品科学委員会 (SCF) 意見書	74
18	5. 暴露状況	78
19	(1) 汚染実態	78
20	① 農林水産省による調査結果	79
21	② 厚生労働省による調査結果	81
22	(2) 暴露量の推定	82
23	① 平均値を用いた試算	83
24	② 確率論的手法を用いた試算	84
25	a. DON の暴露量推定	84
26	b. NIV の暴露量推定	85
27	(3) 製粉及び調理過程等での減衰	87
28		
29	IV. 食品健康影響評価	91
30		
31	V. まとめ及び今後の課題	93
32		
33	< 参考文献 >	94
34		

1 <審議の経緯>

2009年 3月 19日 第278回食品安全委員会（自ら評価の実施を決定）
2009年 5月 1日 第12回かび毒・自然毒等専門調査会
2009年 9月 28日 第13回かび毒・自然毒等専門調査会
2009年 12月 4日 第14回かび毒・自然毒等専門調査会
2010年 2月 5日 第15回かび毒・自然毒等専門調査会
2010年 月 日 第16回かび毒・自然毒等専門調査会

2

3 <食品安全委員会への報告>

2010年 月 日 第 回食品安全委員会（報告）

4 <食品安全委員会委員名簿>

5 (2009年6月30日まで)

(2009年7月1日から)

6 見上 彪（委員長）

小泉直子（委員長）

7 小泉直子（委員長代理）

見上 彪（委員長代理）

8 長尾 拓

長尾 拓

9 廣瀬雅雄

廣瀬雅雄

10 野村一正

野村一正

11 畑江敬子

畑江敬子

12 本間清一

村田容常

13

14 <食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>

15 (2009年9月30日まで)

(2009年10月1日から)

16 佐竹元吉（座長）

熊谷 進（座長）

17 高鳥浩介（座長代理）

高鳥浩介（座長代理）

18 荒川 修

荒川 修

19 大島泰克

大島泰克

20 河合賢一

川原信夫

21 熊谷 進

久米田祐子

22 合田幸広

合田幸広

23 小西良子

小西良子

24 塩見一雄

渋谷 淳

25 渋谷 淳

長島祐二

26 豊田正武

伏谷伸宏

27 伏谷伸宏

矢部希見子

28 矢部希見子

山浦由郎

29 山浦由郎

山崎寛治

30 芳澤宅實

山田雅巳

31

芳澤宅實

1
2

要 約

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)が策定され汚染低減対策が進められているリスク低減が図られている。

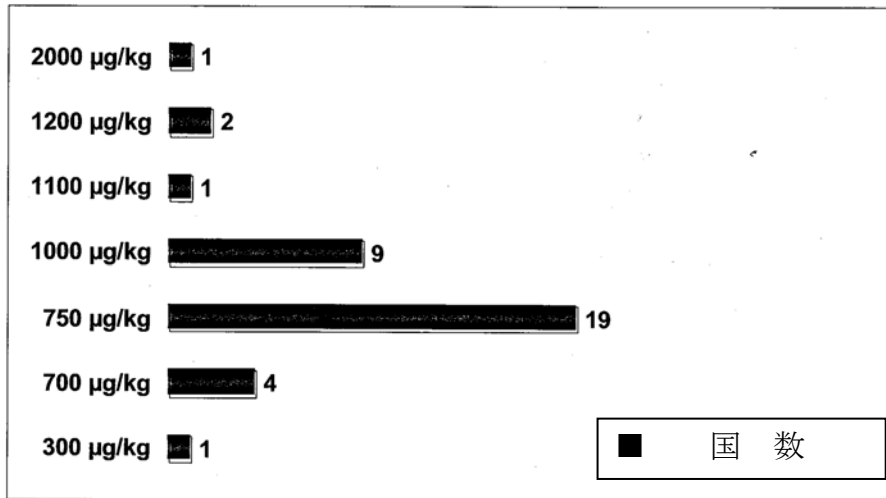
(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値

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DONの規制値または指針値は図1のとおりである。一方、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、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)。

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

1 ている。表1に EUにおける DONの基準値を示した(参照2)。
 2



3
 4 図1 各国の定めているにおける小麦(粉)または穀類中の DON 規制値の分布
 5

6 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
直接消費以外以外のトウモロコシ粉(径 500 µm 超)	750
直接消費以外以外のトウモロコシ粉(径 500 µm 以下)	1,250

7 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

DONと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

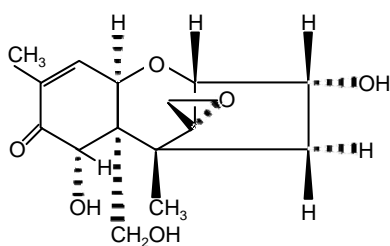
和名：12,13-エポキシ-3 α ,7 α ,15-トリヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

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

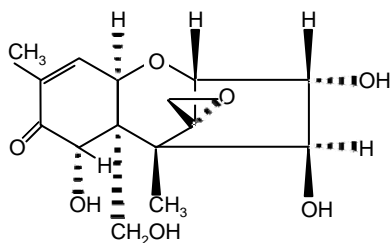
4 英名：

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： $[\alpha]_D^{25} + 6.35^\circ$ $[\alpha]^{25D} + 6.35^\circ$ (c=0.07：エタノール溶液)

20 (d) 分光データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトル及びおおよび
21 NMR 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(五酸化ニリン存在下で減圧乾燥したもの)

28 (c) 比旋光度： $[\alpha]_D^{24} + 21.54^\circ$ $[\alpha]^{24D} + 21.54^\circ$ (c=1.3：エタノール溶液)

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

31 (e) 溶解性：水にわずかに溶ける。極性有機溶媒に可溶。(参照5)

32
33 **3. 産生生物**

34 DON 及び NIV 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

1 である *Gibberella zeae* 及びその無性胞子を形成する不完全時代の
 2 *Fusarium graminearum*, *F. culmorum* などにより産生される(参照6、7 #539)。
 3 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
 4 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
 5 て13種に細分されている(参照8、9 #1045)。DON 及び NIV を産生する主要な
 6 菌の種類及び産生するカビ毒について、表2に示した。

7 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
 8 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
 9 の調査では、DON 産生カビは主として、*F. graminearum*(第7系統)、NIV 産生カ
 10 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
 11 理的分布として、寒冷地域が *F. graminearum*、温暖地域が *F. asiaticum* となっ
 12 ている(参照11 #1033、12 #1017、13 #1042)。日本国内の調査では、北海道で
 13 の DON 汚染原因菌は *F. graminearum*、*F. vorosii*、NIV 汚染原因菌は *F.*
 14 *crookwellense*、*F. poae* である。一方、本州以南における DON 汚染原因菌は
 15 *F. graminearum*、NIV 汚染原因菌は *F. asiaticum* であり、さらに西日本では NIV
 16 汚染原因菌に *F. kyushuense* も加えられている(参照11 #1033、14、15)。

17
 18 **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**
 19 **主要な *Fusarium* 属かびの種類**

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
<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

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

21 2) NIV: NIV、4-アセチル化 NIV(フザレノン-X)を含む。

22 3) *F. graminearum* s.str.(狭義)

23

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、DON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*)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年に我が国において最初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)。

DONの毒性については、一般毒性作用と共に、既知トリコテセンとの差異や、ブタに対するDONの拒食・嘔吐活性について、我が国が中心となって研究が進められた。その後、DONの毒性研究は世界中で活発に進められ、慢性毒性、免疫抑制作用等の知見が明らかにされていった。(参照24)

NIVは、'*Fusarium nivale*' Fn2Bから我が国において最初に単離された(参照16 #710)。1966~1969年に4-アセチル化NIV(フザレノン-X)とともに化学構造が決定された(参照25 #295、26 #296、27 #310)。この本菌はその後、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28 #1048)。毒素は、1966~1969年にトリコテセン化合物のNIV、4-アセチル化NIV(フザレノン-X)として構造決定された(参照29 #295、30 #296、31 #310)。

NIVの毒性に関する研究は、我が国において、1970年代から90年代にかけ分子毒性学的手法などの先進的な方法を用いて精力的に行われた。これにより、アポトーシス誘起など細胞毒性発現機構が証明され、その後の研究の方向性を決定づけた。(参照32)

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)(参照3)、
3 欧州食品科学委員会(SCF) (1999、2000 および 2002年) (参照33、34、35)、国際
4 がん研究機関(IARC) (1993年) (参照4) の資料等を基に、安全性に関する主な科
5 学的知見を整理した。

7 1. 実験動物等における体内動態

8 A. デオキシニバレノール(DON)

9 (1) 吸収、分布、代謝、排泄

10 ①消化管内における代謝

11 DONと雄のSprague-Dawleyラット盲腸内容物を *in vitro* で24時間まで嫌
12 氣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生成
13 され、24時間後には90%が脱エポキシ化体に代謝された(参照36 #183)。

14 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
15 細菌叢によるDONの代謝を検討した試験においては、最も大きい強い脱エポキ
16 シ化活性が認められたのは結腸内容物で、未変化体未代謝のDONとして回収さ
17 れた割合は適用量のわずか1%であった(参照37 #84)。

18 別の試験においてDONは、ブタ大腸内容物との96時間の嫌氣的培養では脱エ
19 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
20 一胃液では35%が脱エポキシ体に代謝された(参照38 #56)。

21 なお、DONは、*Eubacterium sp.*によりよってDONが脱エポキシ化されるこ
22 とが知られており、この知見を基に *Eubacterium* 属(BBSH 797)を含むもとに飼
23 料添加物が開発され、EU以外のヨーロッパ諸国、中東、アジア、南アメリカで
24 用いられている(参照39 #1051)。

25 *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、
26 DONの代謝産物はみられなかった(参照40 #138)。

27 3-アセチル化DON(3-AcDON)をブタ糞便とともに *in vitro* で嫌氣的に培養し
28 た結果、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。
29 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便を散布す
30 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41 #472)。

31 DONと雌ウシの第一胃液とを *in vitro* で嫌氣的に培養したところ、約80%が
32 脱エポキシ化された(参照42 #381)。

33 乾物1 kg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
34 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%)
35 脱エポキシ化DONに代謝された(参照43 #574)。

36 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
37 おいては結果、DONは脱エポキシ化され、3-AcDON及び15-アセチル化
38 DON(15-AcDON)は主に脱アセチル化された(参照44 #618)。

1 ヒトの糞便を 3-AcDON とともに *in vitro* で嫌氣的に 48 時間培養した結果、
2 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45 #583)。

4 ②吸収、バイオアベイラビリティ

5 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
6 いては、バイオアベイラビリティは測定されていないが得られていないが、96
7 時間後で投与量の 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
8 が示唆された (参照46 #90)。

9 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
10 てほとんどの DON が吸収された。投与後4.1時間後に血清中濃度は最大に達し、
11 5.8 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、
12 遠位小腸遠位部において多く見られた (参照47 #453)。

13 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
14 抱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は 55%と推定さ
15 れた (参照40 #138)。

16 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
17 結果、バイオアベイラビリティはそれぞれ 54 及び 89%であった (参照48
18 #484)。

19 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
20 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
21 いて 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
22 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 3 時間後に血漿中
23 DON 濃度は最大に達し、その後急速に減少した (参照49 #473)。

24 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
25 DON が検出されたが、バイオアベイラビリティは 7.5%であった。血中では遊
26 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謝物またはグ
27 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物は、経口投
28 与では投与量の 0.3%未満、静脈内投与では投与量の 2%未満であった。(参照50
29 #133)。

30 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
31 約 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体または
32 その抱合体、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
33 謝物のグルクロン酸抱合体)から回収された (参照51 #135)。

34 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
35 求められていないもののバイオアベイラビリティが低いことが示唆された (参
36 照52 #132)。

37 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
38 て、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53 #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54 #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55 #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、検索した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56 #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からは検出されなかった (参照57 #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/g (下記注2参照) 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/g (下記注2参照) であった。96 時間後になるとは、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58 #134)。

④生体内における代謝

ラット (参照36 #183、46 #90、59 #187) およびブタ (参照37 #84) において 脱エポキシ化脱エポキシ能 が認められている一方、別の試験 (参照38 #56) ではブタにおける 脱エポキシ化脱エポキシ能 の欠如が示されている。ウシ

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 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
2 (参照60 #25、61 #188)、ヒツジではグルクロン酸抱合体、脱エポキシ化体
3 および硫酸抱合体の形成が認められている (参照50 #133、62 #137)。

4 5 ⑤ 排泄

6 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では、
7 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
8 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46
9 #90)。

10 ¹⁴C-DONを雄のSprague-Dawleyラットに5 mg/kg体重の用量で強制経口投
11 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
12 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
13 抱合体が主な尿中代謝物であった (参照63 #538)。

14 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
15 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57 #130)。

16 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
17 2.5 mg/kg飼料の濃度で2.5日間混餌投与した試験では、血漿中のDONの42%
18 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 (投与量の45
19 ±26%)、糞便中からは3-AcDONの代謝物がごく少量回収されたのみであった
20 (2±0.4%)。脱エポキシ化DONは、糞便中から検出された3-AcDON代謝物の
21 総量の52±15%を占めており、残りはDONであった。DONは、最終投与48
22 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。(参照
23 49 #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
25 シ化DONの割合は遠位小腸遠位部で増加し、直腸から収集された糞便では、DON
26 と脱エポキシ化DONの合計量に対する脱エポキシ化DONの割合は約80%であ
27 った。(参照47 #453)。

28 ブタに¹⁴C-DONを静脈内投与(0.30 mg/kg:0.35 μCi/kg)または胃内投与(0.60
29 mg/kg : 0.60 μCi/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40 #138)。

31 ¹⁴C-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
33 収率は、投与量のそれぞれ79、92 および 98%であった (参照58 #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50
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

1 れた (参照51 #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62 #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
5 認されている (参照63 #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、
12 1 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64 #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
16 は代謝物は 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
17 1.7 μg に相当)、その後数週間にわたって徐々に減少した (参照65 #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 (抱合体および非抱合体の比は約 2 : 1)、脱
21 エポキシ化代謝物の最大濃度は 1,220 ng/mL であった(抱合体および非抱合体の
22 比は約 3 : 1~5 : 1) (参照62 #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) (参照
25 52 #132)。

26 初産分娩後で泌乳 13~22 週 of ホルスタイン種雌牛について、飼料中の DON
27 が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
28 行が 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
29 れ 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つ
30 たが、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
31 汁中への 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
32 ng/mL) (参照66 #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
34 量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
35 行率 (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
36 0.0004~0.0024 であった (参照43 #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

1 中には 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
2 下～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
3 ルであった (参照67 #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 含有飼料
10 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($p<0.05$)。さらに空
11 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 50%減少
12 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リブデン含
13 有率が低かった (参照68 #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、タンパク質
15 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(阻害率はそ
16 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69 #40)。

17 DON は、*in vivo* または 及び *in vitro* の試験 でニワトリ小腸からの での グルコース
18 およびアミノ酸の取り込みを Na⁺/D-グルコース共輸送体および Na⁺/アミノ酸共
19 輸送体を阻害することにより抑制した (参照70 #420、71 #419、72 #418)。

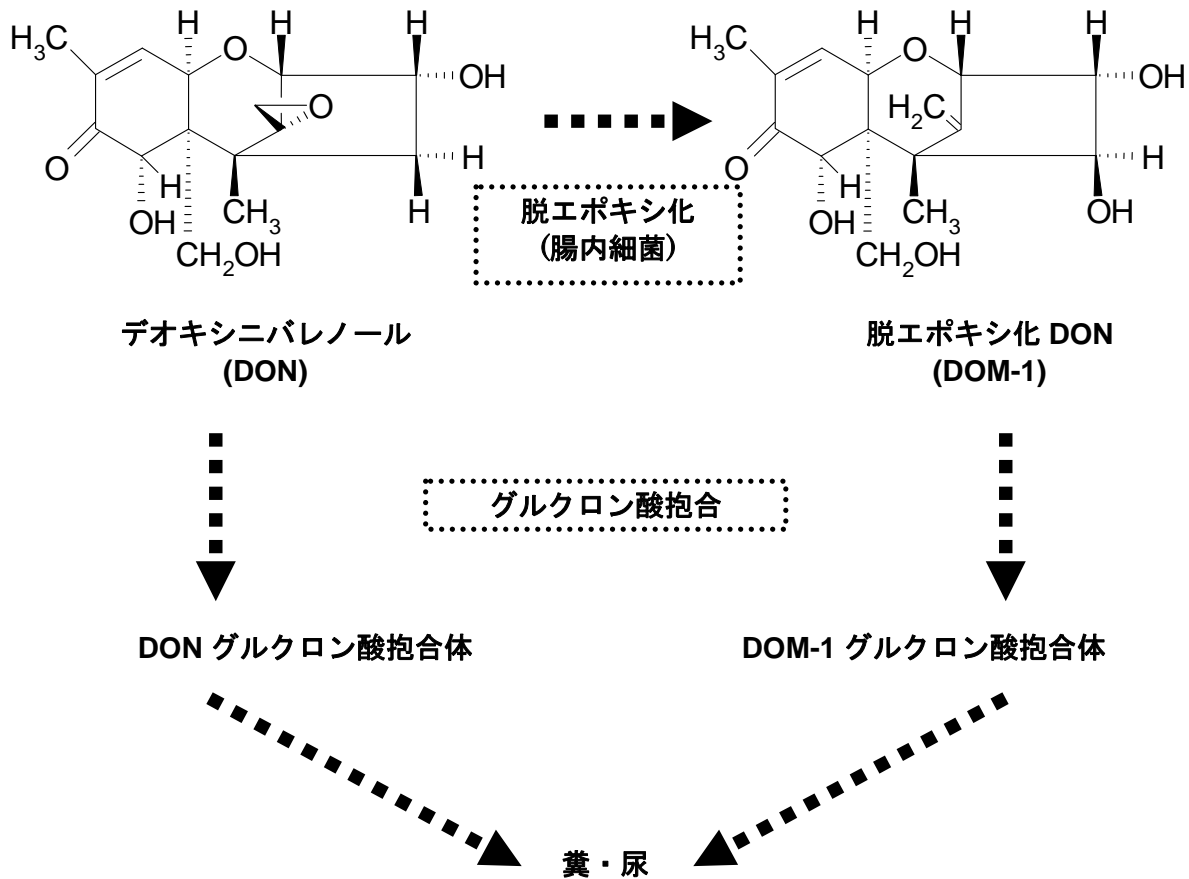
20 雄の Wistar ラットに 1 mg/kg 体重の用量で DON を皮下投与した結果、投与 3
21 日後に血中インスリン、グルコース、遊離脂肪酸が増加した。また、筋肉中のグリ
22 コーゲンの沈着が増加し、トリグリセライドが減少した (参照73 #588)。

23 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よ
24 って異なり、この阻害には、C-9、C-10 位の不飽和結合と 12,13-エポキシ環を必要
25 とする。し、その阻害力価は置換基によって異なる。トリコテセンは真核細胞リボ
26 ソームの 60S サブユニットに結合し、ペプチジルトランスフェラーゼ活性を阻害す
27 る。C-4 位に置換基を持たない DON はペプチド鎖伸長を阻害する (参照74、75)。
28 タンパク質合成の阻害は、DON を含むトリコテセンの主要な毒性作用と考えられ
29 る (参照76 #157)。DON の *in vitro* での毒性は、T-2 トキシンの約 100 分の 1 で
30 ある。脂溶性の違いなどのため、DON の *in vivo* での毒性は、*in vitro* でのタンパ
31 ク質合成に対する作用から 基づいて予想される毒性よりも夫きい強くなる と考え
32 られる (参照76 #157、77 #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 合体の細胞毒性について、を MTS アッセイによりを用いたバイアビリティーアッ
35 セイによって比較した結果、DON は 1.31 μM で細胞数の 50%細胞数 (活性) 阻害
36 を観測したが、グルクロン酸抱合された DON では 270 μM まで有意な細胞毒性は認
37 められなかった(参照78 #614)。また、ブタ腎臓細胞を用いて DON とブタ腸内容
38 物を培養して得られた脱エポキシ化 DON の細胞毒性を MTT アッセイにより検討

1 | した結果、DONの脱エポキシ化は細胞毒性の減少と相関した(37#84)。

2
3 以上より、DONは、動物種及び用量によって差があるものの、主に脱エポキシ
4 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に代謝され、元のDON
5 とともに、尿及び糞便中に排泄される。(図2)



7
8 図2 主なデオキシニバレノールの代謝

9
10
11 **B. ニバレノール (NIV)**

12 **(1) 吸収、分布、代謝、排泄**

13 **① 消化管内における代謝**

14 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
15 代謝された。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
16 糞便を散布すると、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41
17 #472)。

18 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

1 ろ、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
2 mg/kg 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
3 脱エポキ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
4 ろ、*in vitro* で DON の脱エポキシ化代謝物を生成することができた。また、NIV
5 とウシ第 1 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
6 (参照42 #381)。

8 ②吸収、バイオアベイラビリティ

9 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
10 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たところ、NIV
11 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した。アセ
12 チル化 NIV 投与群の血漿中最大濃度と AUC は、NIV 投与群と比較してそれぞれ
13 5 及び 10 倍量であった。アセチル化 NIV は吸収された後、肝臓や腎臓で速やか
14 に NIV に代謝された。(参照79 #652)。

15 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
16 間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
17 吸収され、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
18 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
19 間で最大に達した (参照80 #382)。アセチル化 NIV を 2.2 mg/kg 体重の用量で
20 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測定したところ、静
21 脈内投与では投与後直ちに NIV が認められ 20 分まで高い値であった。また、経
22 口投与では投与 10 分後に、アセチル化 NIV 及び NIV の血中濃度は最大に達し、
23 大部分のアセチル化 NIV は NIV に直ちに変換されていた。経口投与でのアセチ
24 ル化 NIV のバイオアベイラビリティはブロイラーで 9.8%、アヒルで 19.5% で
25 あった (参照81 #651)。

26 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
27 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)。

28 ニワトリの腸内細菌叢によるトリコセシンの分解を *in vitro* で検討した試験に
29 においては、NIV は脱エポキシ化され、アセチル化 NIV は主に脱アセチル化され
30 た (参照44 #618)。

31 *In vitro* において、ヒト腸細胞の由来の Caco-2 細胞を用いた実験では、NIV
32 の基底-先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
33 散であることが示された (参照82 #658)。

35 ③分布

36 トリチウム標識した NIV とアセチル化 NIV を妊娠 17 日目の ICR マウスに、
37 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
38 間後に測定を行った。母動物では、投与 6 および 24 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は肝臓および腎臓を含む全臓器に6時間後から分布放射活性が認められ、放射活性はこれは母動物と同程度であった。(参照83 #653)。

④生体内における代謝、排泄

トリチウム標識したNIVとアセチル化NIV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79 #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84 #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80 #382)。

雌ニワトリにNIVを1、3および5mg/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85 #631)。

⑤卵および乳汁への移行

トリチウム標識したNIVとアセチル化NIV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。非ラベル化合物の分析から、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83 #653)。

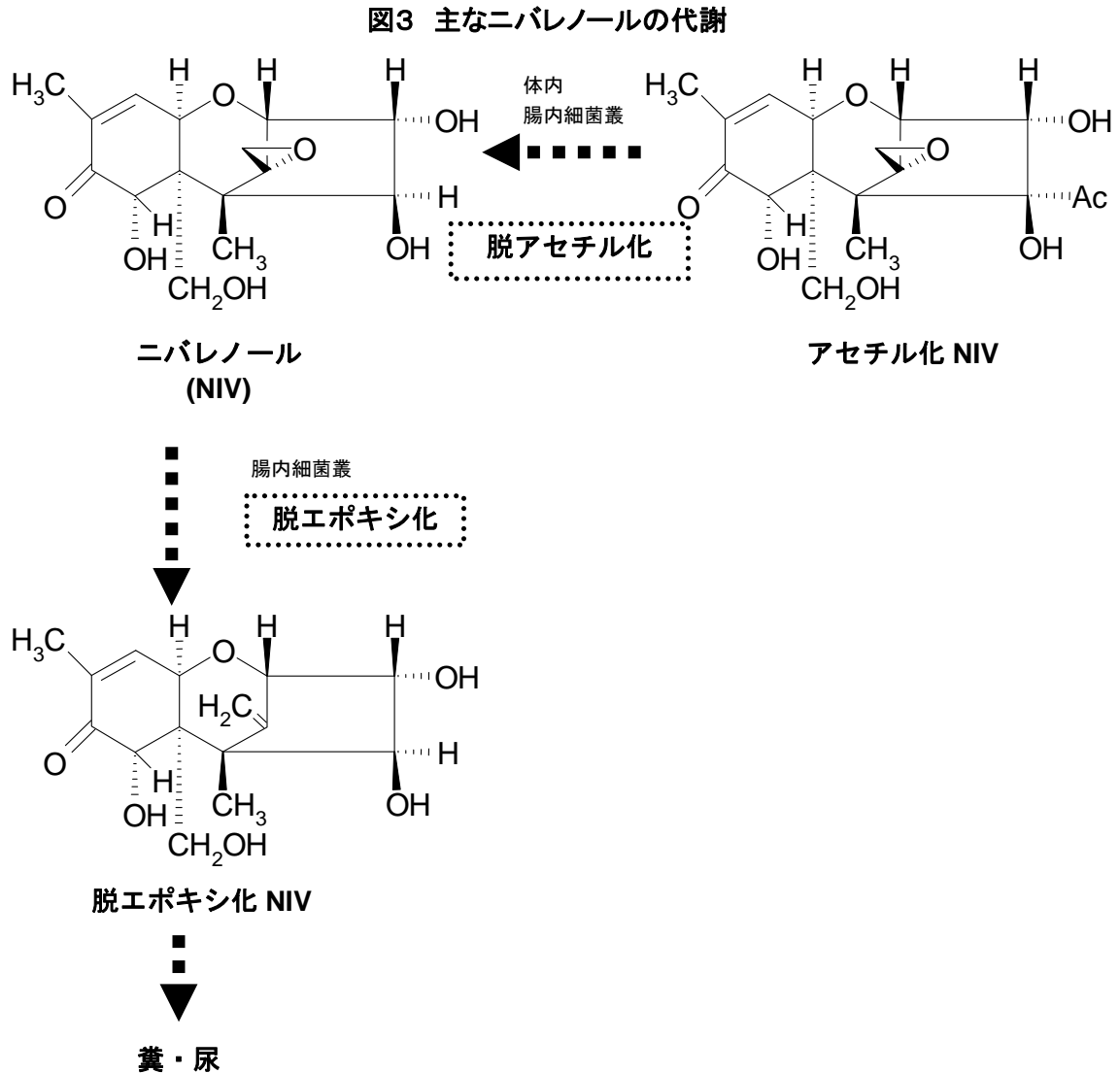
(2) 酵素および他の生化学パラメータへの影響

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86 #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、尿及び糞便中に排泄される。また、アセチル化NIVは主に脱アセチル化

1 されて NIV に変換される (図 3)。

2
3
4



5

6 2. 実験動物等における毒性

7 毒性データのとりまとめにあたっては、DON または NIV それぞれを投与したと
8 きに特異的な毒性兆候所見を明らかにするため、他の毒素が混入している可能性の
9 ある自然汚染の飼料を投与した実験を除き、基本的に精製物を投与したデータを用
10 い、他の毒素が混入している可能性のある自然汚染の飼料を投与した実験について
11 は、必要に応じて参考とした。また、今回の評価は食品中の DON 及び NIV に関す
12 る評価であることから、経口投与のデータを中心にとりまとめた。

13

14 A. デオキシニバレノール (DON)

15 (1) 急性毒性

16 DON の経口投与による半数致死量(LD₅₀)を表 3 に示した。経口単回投与による

1 DON の毒性兆候所見としては、消化管、リンパ組織への障害、また、嘔吐作用が
2 特徴である。

3
4 **表3 デオキシニバレノール(DON)の急性経口毒性試験におけるLD₅₀値**

動物種および系統	投与物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照 文献
マウス、ddy、6週齢雄 および4週齢雌	精製DON	46	87 #186
マウス、B6C3F ₁ 、雌、離乳後	精製DON	78	88 #37
マウス、ddy、6週齢雄 および4週齢雌	精製3-AcDON*	34	87 #186
マウス、B6C3F ₁ 、雌、離乳後	精製15-AcDON**	34	88 #37
ニワトリ	精製DON	140	89 #61

5 *: 3-アセチル化デオキシニバレノール

6 **: 15-アセチル化デオキシニバレノール

7
8 経口LD₅₀値は、マウスに精製DONを投与したとき46(参照87 #186)および78
9 mg/kg 体重(参照88 #37)と報告されており、消化管出血壊死、骨髄、腎臓の壊死
10 などが顕著であった。

11 マウスの単回経口単回投与の実験では、100 mg/kg 体重の用量で、消化管、骨髄
12 とリンパ組織の広範な壊死が報告されており(参照88 #37)、別のマウスを用いた
13 実験では、32 mg/kg 体重以上の投与で、胃底部出血、くも膜下出血および睾丸充
14 血が認められている(参照87 #186)。

15 ブタの単回投与の実験では、0.4 mg/kg 体重のDON投与により、十二指腸(粘膜
16 充血・浮腫)、空腸(絨毛の充血、好酸球浸潤、リンパろ胞拡張)、回腸(リンパろ胞
17 拡張増加)、肝臓(肝細胞空胞変性・壊死、充血)に影響がみられた(参照90 #1043)。

18
19 実験動物ブタにおけるDONの投与による嘔吐催吐試験の結果を表4に整理示し
20 た。静脈内及び腹腔内投与であっても経口投与と同レベルの用量で催嘔作用がで
21 嘔吐が見られていることから、嘔吐作用は神経系を介したものと考えら
22 れる。この作用が考えられる。

1 表4 デオキシニバレノール(DON)を投与した実験動物における嘔吐のまとめ

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与物質	投与量	所見	ED ₅₀ (mg/kg 体重)	嘔吐が認められた最小投与量 (mg/kg 体重)	嘔吐が認められた最大の投与量 (mg/kg 体重)	参照文献
ブタ、雑種、9～10 kg (1群 3～6頭)	経口(水)、単回	精製 DON	0.075、0.1、0.2、0.4 mg/kg 体重	0.1 mg/kg 体重では、6頭中1頭が投与後82分で1回嘔吐。 0.2 mg/kg 体重では3頭中2頭が投与後平均68.5分で嘔吐、 0.4 mg/kg 体重では3頭すべてが平均59分後に嘔吐		0.1	0.075	91 #38
	腹腔内投与、単回	精製 DON	0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	0.05 mg/kg 体重で3頭中2頭が嘔吐、0.075 mg/kg 体重以上では3頭すべてが嘔吐		0.05	0.025	
ブタ、ヨークシャー、10～15 kg (1群 3頭)	経口(生理食塩水)、単回	精製 DON	0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	0.05 mg/kg 体重で3頭中1頭が投与後56分で嘔吐、14分間継続。0.075、0.1 mg/kg 体重では嘔吐なし。0.2 mg/kg 体重では3頭すべてが平均19.3分後に嘔吐、平均16.3分間継続。		0.05	0.025	92 #119
	腹腔内投与(生理食塩水)、単回	精製 DON	0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	0.05 mg/kg 体重で3頭中1頭、0.075、0.1 mg/kg 体重で3頭すべて、0.2 mg/kg 体重で3頭中2頭が嘔吐		0.05	0.025	
	経口(生理食塩水)、単回	精製 15-AcDON*	0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	0.075 mg/kg 体重で3頭中1頭が嘔吐。0.1 mg/kg 体重では嘔吐なし。0.2 mg/kg 体重で3頭中2頭が嘔吐		0.075	0.05	
	腹腔内投与(生理食塩水)、単回	精製 15-AcDON*	0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	0.075 mg/kg 体重以上で3頭すべてが嘔吐		0.075	0.05	

ブタ、ヨークシャー、6~8週齢、15~20kg、(1群2頭)	胃内投与(DMSO)、絶食4時間後、単回	精製DON			0.075			93 #131
	静脈内投与、単回	精製DON			0.02			
ブタ、ヨークシャー、去勢雄、8~12週齢、15-20kg(1群2~4頭)	胃内投与(生理食塩水)、30分おきに6回投与	精製DON	0.03 mg/kg 体重	嘔吐なし			0.03	94 #127
	静脈内投与(生理食塩水)、30分おきに6回投与	精製DON	0.01 mg/kg 体重	嘔吐なし			0.01	
ブタ、ヨークシャー、去勢雄、8~12週齢、15~20kg(1群2~4頭)	胃内投与(生理食塩水)、単回	精製DON	0.03、0.3 mg/kg 体重	0.3 mg/kg 体重で4頭すべてが15分以内に嘔吐		0.3	0.03	95 #128
	静脈内投与(生理食塩水)、単回	精製DON	0.01、0.1mg/kg 体重	0.1 mg/kg 体重で4頭すべてが15分以内に嘔吐		0.1	0.01	
ブタ、雑種、20kg(1群4頭)	混餌、4日	精製DON	3.6、7.2、40 mg/kg 飼料/日	嘔吐なし				91 #38
ブタ、ヨークシャー、去勢雄、9~10週齢27.5kg(1群3頭)	混餌、49日	精製DON	4.7 mg/kg 飼料/日(0.19 mg/kg 体重/日**)	嘔吐なし			0.19**	96 #39
ブタ、7.5kg(1群4頭)	混餌、4日	人工汚染トウモロコシ	44.4、97.2、124.9、227.5 mg/kg 飼料/日	44.4 mg/kg 飼料/日で4頭中2頭が、97.2 mg/kg 飼料/日で4頭中1頭、124.9 mg/kg 飼料/日で4頭中4頭、227.5 mg/kg 飼料/日で4頭中3頭が嘔吐				97 #189
ブタ、8.4kg(1群4頭)	混餌、11日	人工汚染トウモロコシ	9.0、19.7、33.5、43.4 mg/kg 飼料/日	19.7 mg/kg 飼料/日以上で1日目に嘔吐		0.8**		
ブタ、7.1kg(1群3頭)	混餌、21日	人工汚染トウモロコシ	1.34、2.55、5.12、6.39、7.83、8.63、11.9 mg/kg 飼料/日	嘔吐なし			0.6**	
ブタ、ヨークシャー、去勢雄及び未経産雌、34~39kg(1群雌雄各5頭)	混餌、5週	人工汚染トウモロコシ又は自然汚染小麦	5.08、14.5 mg/kg 飼料/日(0.2、0.42 mg/kg 体重/日)	嘔吐なし			0.42	98 #42

ブタ、雌、74kg (1群 64頭)	混餌、35日	汚染小麦	5 mg/kg 飼料/日	嘔吐なし				99 #167
ブタ、離乳雄雌、7.7 kg (1群 4頭)	混餌、3週	汚染小麦	0.9、2.0、2.8 mg/kg 飼料/日	嘔吐なし				100 #126
ブタ、23-27kg (1群 15頭)	混餌、9週	自然汚染トウモロコシ	1、5mg/kg 飼料/日	5 mg/kg 飼料/日で嘔吐				101 #289
ネコ、アメリカンショートヘア、1~9歳、2~4kg (1群 2~8頭)	混餌、14日	自然汚染小麦	1、2、4、6、8、10 mg/kg 飼料/日 (0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mg/kg 体重/日**)	4 mg/kg 飼料/日で2頭中1頭が嘔吐。6、8 mg/kg 飼料/日では嘔吐なし。10 mg/kg 飼料/日で8頭中4頭が嘔吐。		0.2**	0.1**	102 #62
イヌ、6ヶ月、2~3kg (1群 5~7頭)	皮下投与、単回	精製 DON	0.025、0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、3.8 mg/kg 体重	0.1~0.2 mg/kg 体重で投与十数分後に嘔吐、1~2 mg/kg 体重で投与数分後に嘔吐		0.10	0.025	87 #186
イヌ、ビーグルまたはブリタニー、1~7歳、15~20kg (1群 2~14頭)	混餌、14日	自然汚染小麦	1、2、4、6、8、10 mg/kg 飼料/日 (0.075、0.15、0.13、0.45、0.6、0.75 mg/kg 体重/日**)	8 mg/kg 飼料/日以上で嘔吐		0.6**	0.45**	102 #62

1 * : 15-アセチル化デオキシニバレノール

2 ** : JECFA による換算値

3

4 ブタへの単回経口投与の場合、最小嘔吐用量は 0.05~0.1 mg/kg 体重であった。
5 一方、混餌投与では 0.19~0.6 mg/kg 体重/日の用量まで嘔吐は認められていない。
6 また、イヌでは精製 DON の 0.1 mg/kg 体重の皮下投与で嘔吐が認められたが、混
7 餌投与では 0.45 mg/kg 体重/日の用量まで嘔吐は認められていない(参照87 #186、
8 参照102 #62)。 ヒツジおよびブタに 1.0 mg/kg 体重の用量を静脈内投与後、DON
9 は、脳脊髄液中に検出された。ブタではヒツジの約 2.5 倍の毒素が脳脊髄液に達す
10 ることが示された(参照103 #140)。セロトニン (5HT₃, 5-hydroxytryptamine,
11 type3)受容体拮抗薬の投与により、DON によるブタにおける嘔吐が抑制されたとい
12 う報告がある(参照93 #131)。また、げっ歯類で 5HT₃受容体を介した小腸運動
13 の抑制作用が報告されており、胃の弛緩や胃内容排泄遅延が認められている(参照
14 104 #32)。

15

16 【論点メモ】

17 ブタを用いた催吐試験において、比較的低用量で嘔吐が認められている点につい
18 て、どのように解釈するか。

1 (参考)

2 JECFA (2000) では、強制経口投与の方が混餌投与よりも嘔吐を引き起こす用量が
3 かなり低い点に着目し、この差は強制経口投与に伴う急速大量摂取の影響としてい
4 る。また、通常、人が暴露する場合は、混餌投与に相当するとしている。

5
6 <食品健康影響評価の方向性 (案) >

7 嘔吐については、ブタの単回経口投与試験において、かなり低い用量 (0.05~0.1
8 mg/kg 体重) で認められた。ただし、これは溶媒として水又は生理食塩水を用いた強
9 制経口投与の結果であり、混餌投与ではこれよりも高い用量 (0.19~0.6 mg/kg 体重/
10 日) で嘔吐は認められていない。このことから、ブタの強制経口投与で認められた嘔
11 吐は急速摂取の影響と考えられ、実際に人が食品から暴露する場合には、混餌投与に
12 よる結果を考慮すべきと考えられた。

13

1 (2) 亜急性毒性試験

2 表5に DON の投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

3

4

5

表5 精製デオキシニバレノール(DON)の経口または
混餌投与による亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体 重/日)	備考	参照 文献
		(mg/kg 飼 料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 BALB/c、 4~6 週齢 (1 群雌 4 匹)	7 日	2.5、5、10、 20、 50	0.35、 0.67、 1.3、2.7、 6.5	2.5 mg/kg 飼料以上で 摂餌量減少、10 mg/kg 飼料/日以上で体重増加 率、胸腺重量の減少	1.3	0.67	指標:体重 減少	105 #149
	30 日	10~20		2~3 週投与で 4 匹中 3 匹に石灰化を伴う心内 膜炎病巣				
マウス、 ICR、3 週齢 (1 群雌 雄各 10 匹)	14 日	2、4、8	(雄)0.37、 0.76、 1.49 (雌)0.41、 0.81、 1.59	8 mg/kg 飼料で摂餌量 減少、2 mg/kg 飼料/日 以上で体重増加率の減 少(雄)、赤血球数の 減少	0.37			106 #153
マウス、 ICR、3 週齢 (1 群雌 10 ~ 12 匹)	14 日	8、12、16	1.2、1.8、 2.4	体重増加率及び摂餌量 の用量依存的な減少	1.2			107 #152
		4、8	0.6、1.2	4mg/kg 飼料以上で体 重増加抑制	0.6			
マウス、 Swiss-W ebstar、 離乳後 (1 群雄 24 匹)	35 日		0.75、 2.5、7.5	試験期間内に 7.5mg/kg 体重/日投与群では 24 匹中 23 匹、2.5 mg/kg 体重/日投与群では 24 匹中 12 匹死亡。2.5 mg/kg 体重/日以上で脾 臓・胸腺・リンパ節・ 消化管の変化、 0.75mg/kg 体重/日以上 で摂餌量減少、胸腺細 胞減少	0.75		指標:摂取 量減少	108 #3
マウス、 NMRI、 18 g (1 群雄 10 匹)	42 日	0.1、1、 10	0.014、 0.14、 1.4*	10mg/kg 飼料で体重増 加抑制、栄養素取り込 み障害	1.4*	0.14*	指標:体重 増加抑制	68 #63
マウス、 B6C3F ₁ 、 離乳後 (1 群雌 8 匹)	56 日	0.5、2、 5、10、 25	0.07、 0.28、 0.7、 1.4、3.5*	2 mg/kg 飼料で体重増 加抑制、肝臓重量、腎 臓重量の減少	0.28*	0.07*	指標:体重 増加抑制	109 #36

マウス、 B6C3F ₁ 、 離乳後 (1 群雌 10 匹)	56 日	0.5、2.0、 5.0	0.07、 0.28、 0.7*	5 mg/kg 飼料で摂餌量、 体重、肝臓および腎臓 の重量の減少	0.7*	0.28*	15-AcDO N**のデー タ	110 #117
ラット、 Sprague- Dawley、 離乳後 (1 群雌 雄各 25 匹)	60 日		0.25、 0.5、1	雌 0.25 mg/kg 体重/日 以上および雄 12 mg/kg 体重/日で体重増加率減 少、摂餌量減量、1 mg/kg 体重/日で空腸お よび脾臓のチミジン取 り込み率減少	0.25		指標:体重 増加抑制	111 #4
ラット、 Sprague- Dawley、 190-210g (1 群雄 10 匹)	90 日	20	1*	飼料効率減少	1*			112 #264
ブタ、ヨ ークシャ ー、10~ 13 kg (1 群去 勢雄 6 頭)	32 日	1、3	0.08、 0.24*	3mg/kg 飼料で摂餌量 および体重増加率の減 少。血漿中αグロブリン 、コルチゾール減少。	0.24*	0.08*		113 #141
ブタ、27 kg (1 群去 勢雄 3 頭)	49 日	4.7	0.19*	摂餌量減少(29%)、体重 増加率減少(27%)	0.19*			96 #39
ブタ、10 kg (1 群雌 9 頭)	56 日	0.3、0.6、 1.2	0.012、 0.024、 0.048*	体重増加率減少なし		0.048*		114 #48
ブタ、60 kg (1 群 3 ~6 頭)	90 日	1	0.04*	体重増加率減少なし、 臨床的影響なし、腎臓 にリンパ球浸潤や尿細 管上皮の変性などあり (統計学的に有意でない)		0.04*		115 #99
ブタ、ヨ ークシャ ー、12-15 週齢 (1 群雄 5 頭)	2~3 週	6 mg/kg DON +2 mg/kg 15-AcDO N**または 3-AcDON ***		6 mg/kg 飼料 DON で 摂餌量及び体重増加率 の減少。DON とその他 のトリコテセン類との 間に重大な複合作用は 認められなかった。			精製 DON、 15-AcDO N、 3-AcDON との複合 作用なし	116 #360
シチメン チョウの ヒナ、1 日齢 (1 群雌 24 匹)	21 日	20	1.6*	摂餌量、体重増加率、 血液学的、大部分の血 清パラメータ、組織検 査所見、心臓重量およ び腎臓重量への影響な し、血清中カルシウム 減少	1.6*		トウモロ コシで培 養した半 精製	117 #104

アカゲザ ル	14日		1、5	1 mg/kg 体重/日以上 で血小板数の減少、血 小板の付着能の減少、 フィブリノゲン濃度減 少	1			118 #35
-----------	-----	--	-----	---	---	--	--	------------

- 1 *: JECFA による換算値
- 2 **: 15-アセチル化デオキシニバレノール
- 3 ***: 3-アセチル化デオキシニバレノール

① マウス

BALB/c マウス (1 群雄 4 匹) に、0、2.5、5、10、20 または 50 mg/kg 飼料/日(0、0.35、0.67、1.3、2.7 または 6.5 mg/kg 体重/日に相当、~~JECFA~~による換算値) の DON を 7 日間混餌投与した結果、すべての用量で摂餌量減少、10 mg/kg 飼料/日投与以上の群で体重減少および、胸腺重量減少および心蛋白質合成の減少が認められた。また、10~および20 mg/kg 飼料/日の DONを 2~3 週投与した場合結果、4 匹中 3 匹に石灰化を伴う心膜炎病巣が出現し認められた。LOAEL は 10 mg/kg 飼料/日(1.3 mg/kg 体重/日(10 mg/kg 飼料))、NOAEL は 5 mg/kg 飼料/日(0.67 mg/kg 体重/日(5 mg/kg 飼料))であった(参照105 #149)。

ICR マウス (1 群雌雄各 108匹) に 0、2、4 または 8 mg/kg 飼料/日の DON を 14 日間投与したところ、8 mg/kg 飼料/日投与群で最初の 7 日間、後半の 7 日間とも特に雄の摂餌量が有意に減少した。2 mg/kg 飼料/日投与群以上の雄の体重増加率が初期に減少したが、後半の 2 週目では 8 mg/kg 飼料/日投与群のみが減少した。(参照106 #153)。

ICR マウス (1 群雌雄各 10~12 匹) に DON を 0、~~4~~、8、12 または、~~16~~ または 20 mg/kg 飼料/日の濃度で混餌投与した結果、7 日目から 8 mg/kg 飼料/日投与群以上で摂餌量の減少と体重増加率の用量依存的有意な減少が認められた(参照107 #152)。

離乳後の Swiss-Webstar マウス(1 群雄 24 匹)に、0、0.75、2.5 または 7.5 mg/kg 体重/日の DON を 35 日間強制経口投与する反復投与毒性試験が実施された。高用量の 2 群では試験中にほとんどのマウスが死亡した。2.5 mg/kg 体重/日投与群で、胸腺細胞減少、脾臓におけるリンパ球と髄外造血の減少、および胃粘膜腺の拡張と小腸陰窩上皮壊死が認められ、骨髄(網状赤血球および赤血球造血増加)および血液学的パラメータ(赤血球数、HCT、Hb、MCHC の減少)にも影響が認められた。全ての投与群において、摂餌量減少、体重減少、胸腺、心臓および胃の相対重量の増加が認められた。LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日、NOAEL は 0.75 mg/kg 体重/日であった(参照108 #3)。

体重 18 g の NMRI 雄マウス (1 群雄 10 匹) に、0、0.1、1 または 10 mg/kg 飼料/日の DON を 6 週間混餌投与した結果、体重増加は 10 mg/kg 飼料/日の DON を与えた群で有意に減少した(参照68 #63)。

B6C3F₁ マウス(1 群雌各 8 匹)に、0.5、2、5、10 または 25 mg/kg 飼料/日の DON を 56 日間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。2 mg/kg 飼料/日以上の投与群で体重増加率の減少が認められた。胸腺、脾臓、肝臓、腎臓および脳の重量が用量依存的に減少したが、組織学的変化はなかった。LOAEL は 2 mg/kg 飼料 (0.28 mg/kg 体重/日(2 mg/kg 飼料/日))、NOAEL は 0.5 mg/kg 飼料 (0.07 mg/kg 体重/日、いずれも JECFA による換算値(0.5 mg/kg 飼料/日))と考えられた(参照109 #36)。

1 B6C3F₁ マウス(1 群雌 10 匹)に、0.5、2 または 5 mg/kg 飼料/日(0.07、0.28
2 または 0.7 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)の 15-AcDON を 56 日混餌投
3 与する反復投与毒性試験が実施された。5 mg/kg 飼料/日、0.7 mg/kg 体重/日の投
4 与群で、摂餌量、体重、肝臓および腎臓の重量が減少し、脾臓の体重比重量が減
5 少した。LOAEL は 5 mg/kg 飼料/日 (0.7 mg/kg 体重/日)、NOAEL は 2 mg/kg
6 飼料/日 (0.28 mg/kg 体重/日)と考えられた(参照110 #117)。

8 ② ラット

9 離乳後の Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹からなる群に、精製 DON 含有
10 飼料(0.25、0.5、または 1 mg/kg 体重/日に相当)を 60 日間投与する反復投与毒性
11 試験が実施された。すべての群の雌および 1 mg/kg 体重/日投与群の雄で、摂餌
12 量減少による体重増加抑制が認められた。また、1 mg/kg 体重/日投与群の雄にお
13 いて雄の空腸および脾臓におけるチミジン取り込み率が有意に減少した。臓器重
14 量、血液学および骨髄パラメータおよび病理組織学的所見に有意な変化は認め
15 られなかった。雌では LOAEL は 0.25 mg/kg 体重/日と考えられた(参照111 #4)。

16 精製した DON を 20 mg/kg 飼料/日の濃度で雄の Sprague-Dawley ラットに
17 90 日間自由摂取させたところ、有意な臨床症状所見は観察されなかった。DON
18 摂取群のラットは飼料効率が低かったが、飼料忌避はなかった。最終体重は、
19 DON 摂取群で減少した(参照112 #264)。

21 ③ ブタ

22 精製 DON または自然汚染トウモロコシとして、DON を 0、1 または 3 mg/kg
23 含む飼料を体重 10~13 kg の去勢雄性ヨークシャーブタに 32 日間投与する反復
24 投与毒性試験が実施された。精製 DON の推定摂取量は 0.08 および 0.24 mg/kg
25 体重/日、自然汚染 DON の推定摂取量は 0.09 および 0.22 mg/kg 体重/日 (い
26 ずれも JECFA による換算値)であった。汚染飼料には 3 mg/kg 飼料の 15-AcDON
27 および 1.3 mg/kg 飼料の NIV も含まれていた。DON の 3 mg/kg 飼料/日投与群
28 では、給餌開始後間もなく摂餌量および体重増加率が有意に減少した。精製 DON
29 摂取ブタの体重増加率が数日後に回復したのに対し、自然汚染 DON 摂取ブタの
30 値は試験を通じて減少し続けた。対照群と比較して DON 摂取群のブタにおける
31 血清中αグロブリン濃度が低値となり、高用量群でコルチゾール濃度が高かった
32 (参照113 #141)。

33 去勢ブタ(27.5±0.5 kg 体重)に精製 DON を 4.7 mg/kg 飼料/日の濃度で添加し 7
34 週間与えたところ、摂餌量および体重増加率が減少した。換算した LOAEL は
35 4.7 mg/kg 飼料 (0.19 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)であった(参照96
36 #39)。

37 0.3、0.6 または 1.2 mg/kg の濃度で DON を含む飼料を 8 週間にわたってブタ
38 に与えたところ、飼料中の DON により引き起こされる体重増加への有意な影響

1 は見られなかった。換算したNOAELは 1.2 mg/kg 飼料 (0.048 mg/kg 体重/日、
2 JECFAによる換算値) であった(参照114 #48)。

3 DONを1 mg/kg 飼料の濃度でDONを含む飼料を90日間ブタに投与する反復
4 投与毒性試験が実施された。病理組織学的検査では、1 mg/kg 飼料/日のDONに
5 より腎臓のリンパ球浸潤や尿細管上皮の変性などが少数例に見られたが、統計
6 学的に有意な変化ではなかった(参照115 #99)。

7 雄ヨークシャーブタにDONを6 mg/kg 飼料で混餌投与した結果、投与開始か
8 ら1~2週間で対照群に比べて有意な摂餌量および体重増加率の減少が認められ
9 た(参照116 #360)。

11 ④ シチメンチョウ

12 七面鳥家禽シチメンチョウ雛に生後1日齢から21日間DONを20 mg/kg 含む
13 飼料を給餌した。摂餌量、体重増加率、血液学的パラメータ(MCV、MCH、MCHC)、
14 組織検査所見、心臓重量および腎臓重量への影響はなかったものの、血清中カル
15 シウムが減少した(参照117 #104)。

17 ⑤ サル

18 アカゲザル各1~2頭からなる群にDON 1、5、10、25または50 mg/kg 体重
19 の単回経口投与および1または5 mg/kg 体重/日を2週間反復経口投与したとこ
20 ろ、3週間後から1 mg/kg 体重/日以上で血小板数の減少、血小板の付着能の減少、
21 フィブリノゲン濃度減少などの血液凝固能の減少が認められた。血液凝固パラメ
22 ータは1.5~2ヶ月後に正常化した(参照118 #35)。

25 (3) 慢性毒性・発がん性

26 B6C3F1マウスを用いた2年間の混餌投与による慢性毒性試験が行われた(表
27 6)。雌雄各50匹からなる群にDON(純度95%超; 3-AcDONおよび15-AcDON
28 を含まない)を0、1、5または10 mg/kg 含有する飼料(雄でそれぞれ0、0.1、0.5
29 または1.1 mg/kg 体重/日、雌でそれぞれ0、0.1、0.7 またはおよび1.6 mg/kg 体
30 重/日に相当、JECFAによる換算値)が与えられた。雌の平均1日摂餌量に変化は
31 なかったが、雄では高用量の2群における摂餌量が有意に約8%減少した。500
32 日後の体重(および体重増加率)の減少が1、5および10 mg/kg 飼料/日群の雌でそ
33 れぞれ8.7%(13%)、21%(32%)、38%(56%)、雄でそれぞれ1%(1.6%)、6.8%(11%)、
34 21%(33%)であった。5及び10mg 試料投与群の雌雄において体重が有意に減少し
35 た。5および10 mg/kg 飼料/日投与群の雌で血清中のIgAの56%増加およびIgG
36 の10%未満の増加が認められた。5および10 mg/kg 飼料/日投与群の雄において
37 肝臓の相対重量が減少し、10 mg/kg 飼料/日投与群では脾臓の相対重量が減少す
38 るとともに精巣の相対重量が有意に増加した。脳、脳下垂体、延髄、胸腺、眼、

1 涙腺、ハーダー腺、鼻甲介、気管、肺、甲状腺、副腎、大動脈、肝臓、脾臓、腎
 2 臓、膵臓、唾液腺、食道、胆のう、胃、十二指腸、腸、回腸、空腸、直腸、盲腸、
 3 リンパ節、骨髄、胸骨、尿管、前立腺、精嚢、精巣、乳腺、子宮、子宮頸部、卵
 4 巣、卵管、末梢神経、骨格筋、平滑筋を組織学的に調べた結果、各臓器・組織に
 5 おける前腫瘍性病変および腫瘍性病変の発生率増加は認められなかった。肝臓に
 6 おける前腫瘍性病変および腫瘍性病変の発生率ならびに豚ランゲルハンス島にお
 7 ける非腫瘍性病変の発生率は用量依存的に減少し、この減少は統計学的に有意で
 8 あった。肝臓における増殖性病変の減少は、この系統のマウスで知られている体
 9 重と肝細胞癌自然発生率との正の相関を反映した影響と考えられた。NOAELは
 10 飼料中の含有率で1 mg/kg 飼料/日、つまり(0.1 mg/kg 体重/日)であった(参照119
 11 #71)。
 12

表6 デオキシニバレノールの慢性毒性試験結果

動物種等	投与方法、期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照 文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 B6C3F ₁ 、 22 ~ 28 日齢 (1 群雌 50 匹)	混餌、2 年	1、5、10	(雄) 0.1、 0.5、1.1 (雌) 0.1、0.7、 1.6*	体重増加率減少、腫瘍発 生率低下	0.5*	0.1*		119 #71

13 *: JECFA による換算値
 14
 15

16 (4) 生殖発生毒性

17 表7にDONの生殖発生毒性試験の結果を示した。
 18
 19

表7 デオキシニバレノールの生殖発生毒性試験結果

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照 文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 Swiss Webster 、30 g (1 群15 ~19 匹)	食道挿 管投与 (水溶 液)、妊 娠8~ 11日、		0.5、1、 2.5、5、 10、15	5 mg/kg 体重/日以上で 催奇形性、胎児吸収増 加、1 mg/kg 体重/日 以上で骨格異常	1	0.5	発生毒性	120 #78
マウス、 Swiss Webster 、離乳後 (1 群雄 7 あるいは15 匹、 雌 10 ~	混餌、30 日間投 与後交 配		0.375、 0.75、 1.5、2	0.375 mg/kg 体重/日で 親の摂餌量、飲水量減 少、1.5 mg/kg 体重/日 で母動物体重減少、2 mg/kg 体重/日で胚毒性	0.375		繁殖毒性、 1 世代、胎 内	121 #79

20匹)								
マウス、3系統 (1群3~6匹)	混餌、90日	10	1.5*	体重増加抑制、精巣上体尾部の重量減少	1.5*		生殖器への影響	122 #162
ラット、Sprague-Dawley、30日齢 (1群雄雌各15匹)	混餌、6週間投与後交配させ妊娠期間中も投与を継続		0.25、0.5、1	1 mg/kg 体重/日で父動物の体重減少、0.25 mg/kg 体重/日より胎児の腎盂と膀胱拡張	0.25		繁殖毒性、1世代、胎内	121 #79
ラット、F344 (1群23匹)	混餌、20日(妊娠期間中)	0.5、2、5	0.025、0.1、0.25*	催奇形性なし、繁殖毒性なし、母動物体重減少傾向(統計学的に有意でない)		0.25*	発生毒性、第1~21日	123 #105
ラット、Sprague-Dawley 165g (1群10匹)	混餌、交配前雄60日、雌15日	20	2*	妊娠率減少	2*		繁殖毒性	124 #106
ラット	経口投与、妊娠7~15日		0.2、1、5、10	胎児毒性、骨化遅延	1	0.2	発生毒性	125 #172
ウサギ、3.2kg (1群13~15匹)	混餌、妊娠中30日	7.5、15、30、60、120、240	0.3、0.6、1、1.6、1.8、2	胎児吸収増加、母動物および胎児の体重減少	1	0.6	発生毒性、	126 #80

*: JECFA による換算値

① マウス

妊娠第8~11日の Swiss Webster マウスに0、0.5、1、2.5、5、10または15 mg/kg 体重/日の DON を強制経口投与する発生毒性試験が実施された。10または15 mg/kg 体重/日投与群における胎子胎児吸収発生率は100%、5 mg/kg 体重/日投与群では80%だった。1、2.5および5 mg/kg 体重/日投与群のでは、胎子胎児に骨格および内臓の異常が低頻度で認められた。外脳症(26%)、合指(19%)および小脳形成不全(93%)などの内臓異常は主に5 mg/kg 体重/日投与群で認められた。1、2.5および5 mg/kg 体重/日投与群で用量依存的な骨格異常が認められた。NOAELは、0.5 mg/kg 体重/日であった(参照120 #78)。

雌雄マウスに、0、0.375、0.75、1.5または2.0 mg/kg 体重/日の DON を混餌投与する生殖および発生毒性試験が実施された。30日間の投与後にマウス(F0)を交尾、出産させ、子児動物(F1a)は21日齢まで検査した。F0マウスは飼育を続け、2回目の妊娠雌は妊娠19日にと殺し、それらの胎子胎児(F1b)について肉

1 眼観察、内臓、骨格の奇形を検査した。F0 雌雄マウスでは、0.375 mg/kg 体重/
2 日投与以上の群で摂餌量、飲水量の減少が、F0 雌マウスでは、1.5 mg/kg 体重/
3 日投与群で体重減少が認められたが、妊娠率への影響は認められなかった。また、
4 2.0 mg/kg 体重/日投与群の F1a 児動物において、F1a 子孫では生存子数、生後
5 生存数、生後体重の減少が、F1b 胎子で生存胎子数胎児数、平均胎子胎児重量の
6 減少が認められたが、催奇形性はなかった(参照121 #79)。

7 3 種類の系統のマウス：IL-6KO [B6129-IL6 (tmlKopf) (IL-6 遺伝子欠損)]、
8 WT [B6129F2(無傷 IL-6 遺伝子を持つ B6129-IL6 の野生型)]、B6C3F₁ マウスに
9 DON を 10 mg/kg 飼料/日の濃度で 90 日間混餌投与する生殖毒性試験が実施され
10 た。DON 投与群の体重は、対照群に比べて有意に減少したが、組織学的変化は
11 認められなかった。DON 投与 IL-6 KO および B6C3F₁ マウスでは、精巣上体尾
12 部の重量が有意に減少した(参照122 #162)。

14 ② ラット

15 雌雄 Sprague-Dawley ラットに 0.25、0.5 または 1.0 mg/kg 体重/日の DON を
16 混餌投与する発生毒性試験が実施された。混餌飼料を 6 週間投与後、交尾させた
17 雌に妊娠全期間中各々の飼料投与を継続し、妊娠最終日にと殺して胎子胎児の生
18 前発生に及ぼす影響を調べた。最低用量から胎児胎子にの有意な腎盂と膀胱の
19 有意な拡張が認められた。そのほかの形態異常、および胎児生存数への影響はみ
20 られなかった(参照121 #79)。

21 雌性-Fischer 344(F344)ラット(1 群雌各 23 匹)からなる群に、精製 DON 0.0、
22 0.5、2.0 または 5.0 mg/kg を添加した飼料(それぞれ 0、0.025、0.1 または 0.25
23 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値に相当)を妊娠期間中に給餌する発生毒性
24 試験が実施された。2.0 および 5.0 mg/kg 飼料/日投与群では、妊娠期終了時の母
25 動物体重が軽い傾向があり、子動胎児物および子宮摘出後の母体体重がでは対照
26 群に比べて有意に軽い結果ではあったがかつたが、いずれの投与群においても、
27 肉眼的異常、骨格異常および内臓異常の発生頻度については統計的に有意な影響
28 は認められなかった(参照123 #105)。

29 精製 DON を 20 mg/kg/日を含む飼料(約 2 mg/kg 体重/日、JECFA
30 による換算値に相当)を、交配前の雄(1 群 10 匹) および雌(1 群 25 匹) の
31 Sprague-Dawley ラットにそれぞれ 60 日間および 15 日間投与する生殖毒性試験
32 が実施された。妊娠率は、対照群で 80%であるのに対し、DON 投与群では 50%
33 に減少した。子児動物の性別比、生存率または同腹子の平均数および体重は差が
34 なかった。また、精巣または卵巣の病理組織変化はなかった(参照124 #106)。

35 妊娠第 7~15 日にかけて、DON 水溶液 0.2、1、5 または 10 mg/kg 体重/日を
36 ラットに強制経口投与した結果、1 mg/kg 体重/日以上用量の群で胎児胎子毒性
37 (骨化遅延などの骨格異常)が認められ、NOAEL は、0.2 mg/kg 体重/日であった
38 (125 #172)。

1
2 **③ ウサギ**

3 ニュージーランド白色ウサギ（1群 13～15匹）に、0、0.3、0.6、1、1.6、1.8
4 および 2 mg/kg 体重/日の DON が混餌投与された。1.8 および 2 mg/kg 体重/日
5 投与群における胎児胎子吸収率は 100%であり、1 および 1.6 mg/kg 体重/日投与
6 群では胎児胎子体重が減少した。これは母動物の体重および摂餌量減少の影響で
7 あると考えられた。催奇形性作用は認められなかった。NOAEL は、0.6 mg/kg
8 体重/日であった(参照126 #80)。

9
10
11 **(5) 遺伝毒性**

12 DON の遺伝毒性試験の結果を表 8 にまとめた。

13 *Salmonella typhimurium* を用いたエームス試験では、代謝活性化系の有無にか
14 かわらず DON は突然変異を誘発せず(参照127 #179、128 #83)、初代ラット培
15 養肝細胞を用いた *in vitro* の UDS 試験は陰性であった(参照129 #22)。また、DON
16 は V79 細胞の *Hprt* 遺伝子座の遺伝子突然変異を誘導しなかった(参照130 #151)。

17 *in vitro* において、DON は染色体異常誘発作用をラット初代肝細胞(参照128
18 #83)およびチャイニーズハムスター V79 細胞(参照131 #60、132 #495)で誘導し、
19 ギャップ結合での細胞間伝達を阻害した(参照133 #75)。また、DON はマウス
20 BALB/3T3 胚細胞の形質転換を亢進した(参照134 #158)。

1
2
3

表8 デオキシニバレノールの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

評価項目	試験系	濃度	結果	参考文献
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537*	0.4~400 µg/plate	陰性	127 #179
復帰突然変異	<i>S typhimurium</i> TA98, TA100*	0.7~500 µg/plate	陰性	128 #83
復帰突然変異	<i>E. coli</i> PQ37 による SOS*	5~500 µg/assay	陰性	128 #83
遺伝子突然変異	チャイニーズハムスターV79細胞 <i>Hprt</i> 遺伝子**	1~3 µg/mL***	陰性	130 #151
不定期 DNA 合成	ラット初代肝細胞	0.1~1000 µg/mL	陰性	129 #22
DNA 修復	<i>E. coli</i> K12(2株)	0.7~500 µg/mL	陰性	128 #83
染色体異常	チャイニーズハムスターV79細胞	0.1~1 µg/mL	陽性 (5倍)	131 #60
染色体異常	チャイニーズハムスターV79細胞	0.03~0.3 µg/mL	陽性 (5倍)	132 #495
染色体異常	ラット初代肝細胞	0.001~100 µg/mL	陽性 (6倍)	128 #83
小核形成	ラット初代肝細胞	最高 100 µg/mL	陰性	128 #83
ギャップ結合細胞 間連絡	チャイニーズハムスターV79細胞	0.1~0.5 µg/mL	阻害	133 #75
形質転換	BALB/c3T3 マウス胚細胞	0.1~1.6 µg/mL	陽性	134 #158

4
5
6
7

*: S9 活性活性化を伴う場合と伴わない場合あり

**: 肝細胞を用いた代謝活性化を伴う場合と伴わない場合あり

***: 1 µg/mL でコロニーサイズ縮小 ; 10 µg/mL で細胞致死率 90%

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

【論点メモ】

遺伝毒性試験で一部陽性の結果が得られている点について、どのように解釈するか。

(参考)

①JECFA (2000)

細菌を用いた試験では突然変異を誘発しなかったが、染色体異常が *in vivo* 及び *in vitro* で認められ、DON が遺伝毒性を示すことが示唆された。ただし、*in vivo* で行われた試験では、異常型のほとんどはギャップであり、結果の全体的な意義は不明確とされている。(なお、当該試験については、JECFA の参考文献の記載が間違っており、原著が確認できないため、今回の評価書案には記載していない)

最終的には、マウス発がん性試験で発がん性が認められなかったことを考慮し、TDI

1 を設定。

2 ②SCF (1999)

3 チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 試験において、DON が染色体異
4 常を誘発する濃度で、タンパク質合成を阻害することに留意すべきとしている。

5 結論部分では、DON に発がん性及び変異原性は認められず、毒性試験で得られた
6 NOAEL に基づき TDI を設定。

7
8 <食品健康影響評価の方向性 (案) >

9 遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られている
10 が、その程度は強いものではなく、また、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験でも
11 発がん性は認められなかったことから、生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有す
12 る可能性は低いと考えられた。なお、IARC では、DON を含む Fusarium 属菌が産
13 生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない (グループ3) と評価し
14 ている。

15 以上のことから、DON については、現時点においては、遺伝毒性及び発がん性が
16 あるとは判断できず、TDI を設定することが可能と判断された。

17
18 (6) その他 (免疫毒性・血液毒性等)

19 ① 免疫毒性

20 a. a) 免疫応答及び感染抵抗性への影響

21 表9に、DONの免疫応答及び感染抵抗性への影響をまとめた。DONの投与
22 により免疫毒性としては、胸腺および脾臓の重量減少、感染抵抗性の低下、
23 白血球減少などが報告されている。

24
25 (a) マウス

26 離乳後の Swiss Webster マウス(1 群雄 12 匹)に、DON を 0、0.75、2.5、
27 7.5 mg/kg 体重/日の濃度で、5 週間強制経口投与する免疫毒性試験が実施さ
28 れた。7.5 mg/kg 体重/日投与群のマウスは、3 週間以内にすべて死亡し、0.75、
29 2.5 mg/kg 体重/日投与群においては、ヒツジ赤血球に対する抗体応答が抑制
30 され、脾臓および胸腺の重量が減少し、血清中 α -グロブリンが減少した。
31 LOAEL は 0.75 mg/kg 体重/日であった(参照135 #169)。

32 同一研究グループによる追加試験として群における追試が実施され、離乳
33 後の Swiss Webster マウス(1 群雌各 6~10 匹)に、精製 DON を 0、0.25、
34 0.5、1 mg/kg 体重/日の濃度で混餌投与する免疫毒性試験が実施された。0.5
35 mg/kg 体重/日以上投与群で血清中 α 2-及び β -グロブリンの有意な減少が認
36 められ、リステリア(*Listeria monocytogenes*)感染から死亡までの時間が用
37 量依存的に短縮した。NOAEL は 0.25 mg/kg 体重/日であった(参照136

1 #170)。

2 B6C3F₁ マウス(1 群雌 8~115匹)に、精製 DON を 0、5、25 mg/kg 飼料
3 /日の濃度で 2~3 週間混餌投与した結果、25 mg/kg 飼料/日投与群では、等
4 量給餌対照群に比べてヒツジ赤血球に対するプラーク形成細胞応答が弱く、
5 スカシガイヘモシアニンへの過敏症反応が遅延し、リステリア感染抵抗能が
6 減少した。5 mg/kg 飼料/日(1 mg/kg 体重/日に相当、JECFA による換算値)
7 の摂取ではこれらのパラメータへの影響がなかった。NOAEL は 5 mg/kg 飼
8 料/日(1 mg/kg 体重/日)1.0 mg/kg 体重/日であった(参照137 #118)。

9 B6C3F₁ マウス(1 群雌 8 匹)に、0、0.5、2、5、10、25 mg/kg 飼料/日(0、
10 0.1、0.4、1、1.2、5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)の濃度で精製
11 DON を 86週間混餌投与した結果、10 mg/kg 飼料/日以上投与群において
12 白血球数が用量依存的に減少した。NOAEL は 5 mg/kg 飼料/日(1 mg/kg 体
13 重/日)であった(参照109 #36)。

14 BALB/c マウス(1 群雄 4~178匹)に、DON を 0、2.5、5、10、20、50 mg/kg
15 飼料/日(0、0.37、0.75、1.5、3、7.5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)
16 の濃度で 1~2 週間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。10 mg/kg 飼料
17 /日以上投与群において、ヒツジ赤血球に対する応答、フィトヘマグルチ
18 ニン(PHA)およびリポ多糖類に対する脾臓リンパ球応答、PHA に対する胸
19 腺リンパ球応答の有意な減少及び萎縮を伴う胸腺重量の減少が認められた。
20 NOAEL は 5 mg/kg 飼料 0.75 mg/kg 体重/日 (0.75 mg/kg 体重/日 5 mg/kg
21 飼料/日) であった(参照138 #150)。

22 BALB/c マウス(1 群雄 10 匹)に、DON を 0、0.2、1、3 mg/L/日(0、0.024、
23 0.12、0.36 mg/kg 体重/日相当)の濃度で 4 週間飲水投与することによる、
24 *Salmonella* Enteritidis 感染に対する抵抗性の検討が行われた。14 日目にサル
25 モネラ菌を胃内投与した結果、1 および 3 mg/L/日投与群において感染に
26 よる死亡が認められたが、0.2 mg/L/日投与群では死亡は認められなかった。
27 また DON を 0.2 mg/L/日の濃度で 3 週間飲水投与したマウスで投与群の
28 *Salmonella* Enteritidis に対する免疫応答を検討したところ、遅延過敏反応
29 の有意な減少と特異的 IgM の有意な減少が認められた。LOAEL は 1 mg/L/
30 日 (0.12 mg/kg 体重/日 1 mg/L/日) であった(参照139 #163)。

31 Balb/c マウス(1 群雄 4 匹)に、DON を 0、2.5、5、10、20、50、~~100~~-mg/kg
32 飼料/日 (0、0.35、0.67、1.3、2.7、6.5 mg/kg 体重/日相当) の濃度で 1 週
33 間混餌投与した結果、10 mg/kg 飼料/日以上投与群で胸腺、~~脾臓~~重量の減
34 少が認められた。胸腺重量の減少を指標とした NOAEL は、5 mg/kg 飼料/
35 日 (0.67 mg/kg 体重/日 5 mg/kg 飼料/日) であった(参照105 #149)。

36 BALB/c マウス(1 群雄 6 匹)に、DON を 2 mg/kg 飼料/日の濃度で 14 日間
37 混餌投与した後、トレッドミル上で疲労するまで運動させた結果、コンカナ
38 バリン A (ConA) 刺激に対して有意な脾臓細胞増殖抑制を認めたのは運動

1 を負荷せずに投与したマウスのみであった(~~換算した LOAEL は約 0.28~~
2 ~~mg/kg 体重/日~~)(参照140 #521)。

3 授乳中の同系交配 Han:NMR1 マウス(1 群 5~10 匹)に、DON を 12.5
4 mg/kg 体重で単回または 6.25 mg/kg 体重/日で連続 7 日間強制経口投与した
5 結果、乳房炎起炎菌の *Staphylococcus hyicus* および *Mycobacterium avium*
6 感染による症状病状の軽減緩和が認められた。この作用は、血清中の IgA、
7 IgM および IgG の増加が関与することが示唆された(参照141 #5)。

8 9 (b) ニワトリ

10 1 日齢の雌性白色レグホンのヒナ 10 羽に、18 mg/kg 飼料の DON を含有
11 する自然汚染コムギ飼料(2.25 mg/kg 体重/日)を 18 週間給餌した結果、ニュー
12 ーカッスル病ワクチンに対する抗体応答が抑制された。また、1 日齢のブロ
13 イラー3 羽に、50 mg/kg(~~6.25 mg/kg 体重/日~~)の DON を含有する飼料(6.25
14 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)を単回投与した結果、リンパ球幼若
15 化現象の抑制が認められた(参照142 #53)。

16 17 (c) ブタ

18 育成期のノルウェーランドレースブタ(1 群雌雄各 8 頭)に、DON を 0.6(対
19 照群)、1.8、4.7 mg/kg/日の濃度で含有する自然汚染オートムギ飼料(0.024、
20 0.072、0.2 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)を 9 週間混餌投与した結
21 果、破傷風毒素に対する二次抗体応答が 1.8 mg/kg 飼料 (0.072/kg 体重/日)
22 より用量依存的に減少した。しかしながら、IgA 腎症への影響を示す証拠は
23 認められなかった(参照143 #113)。

24 離乳子ブタ(1 群去勢雄または雌各 ~~6~~12 頭)に、精製 DON 汚染飼料を 0、
25 280、560、840 µg/kg 飼料で 28 日間混餌投与する免疫毒性試験が実施され
26 た。血液学的検査(白血球数、赤血球数、血小板数、好中球とリンパ球の相
27 対数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度など)または、血液生化学検査(陽
28 イオン濃度、グルコース濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度、ビリルビン濃
29 度、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度、血漿酵素活性など)に変化
30 は認められなかった。免疫応答(免疫グロブリンサブセット濃度、リンパ球
31 増殖、サイトカイン産生)への作用も認められなかった(参照144 #407)。

1
2

表9 デオキシニバレノール(DON)の経口または混餌投与における免疫応答及び感染抵抗性に対する影響

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	免疫毒性が認められた最小投与量(mg/kg体重)	免疫毒性が認められなかった最大投与量(mg/kg体重)	備考	参考文献
		(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)					
マウス、Swiss Webster、離乳後(1群雄12匹)	強制経口投与(溶媒:プロピレングリコール・エタノール・蒸留水)、5週		0.75、2.5、7.5	7.5 mg/kg 体重/日では死亡、0.75、2.5 mg/kg 体重/日でヒツジ赤血球に対する抗体応答の抑制、胸腺の重量減少	0.75		抗体応答	135 #169
マウス、Swiss-Webster、21日齢(1群雄6~10匹)	混餌、5週		0.25、0.50、1	0.50mg/kg 体重/日以上で血清中α2-グロブリンの減少、 <i>L. monocytogenes</i> 感染後死亡までの時間短縮	0.5	0.25	宿主抵抗性	136 #170
マウス、B6C3F1、15~18g(1群雌8~11匹)	混餌、2~3週	5、25	1、5*	25 mg/kg 飼料でヒツジ赤血球に対するブラーク形成細胞応答低下、過敏症反応が遅延、 <i>L. monocytogenes</i> 感染抵抗能の低下	5*	1*	抗体応答、過敏症反応、宿主抵抗性	137 #118
マウス、B6C3F1(1群雌8匹)	混餌、8週	0.5、2.0、5.0、10、25	0.1、0.4、1、2、5*	10mg/kg 飼料以上で白血球数の減少	2*	1*		109 #36
マウス、BALB/c、4~6週齢(1群雄4~17匹)	混餌、1~2週	2.5、5、10、20、50	0.37、0.75、1.5、3、7.5*	10 mg/kg 飼料以上でヒツジ赤血球に対する応答低下、マイトジェンに対する脾臓および胸腺の白血球応答低下、胸腺重量減少	1.5*	0.75*	抗体応答	138 #150
マウス、BALB/c、7週齢(1群雄10匹)	飲料水、4週	0.2、1、3 mg/l	0.024、0.12、0.36	1 および 3 mg/l で <i>S. Enteritidis</i> 感染による死亡	0.12	0.024	宿主抵抗性	139 #163
マウス、BALB/c、4~6週齢(1群雄4匹)	混餌、7日	2.5、5、10、20、50	0.35、0.67、1.3、2.7、6.5	10mg/kg 飼料以上で胸腺重量の減少	1.3	0.67		105 #149

マウス、Balb/c、8週齢(1群雄6匹)	混餌、14日	2	0.3**	脾細胞増殖抑制	0.3**			140 #521
マウス、Han:NMRI、8~10週(1群5~10匹)	強制経口投与(溶媒:2%エタノール)、1週		6.25	<i>S. hyicus</i> および <i>M. avium</i> への抵抗性増加、血清中 IgA、IgM および IgG の増加			宿主抵抗性	141 #5
ニワトリ、白色レグホン(1群雌10羽)	単回混餌投与(自然汚染飼料)	50	6.25*	PHAに対する脾臓リンパ球幼若化現象の抑制	6.25*			57 #53
ブタ、ノルウェーランドノース(1群雄雌各8頭)	混餌、9週間(自然汚染飼料)	0.6、1.8、4.7	0.024、0.072、0.2*	破傷風毒素に対する二次抗体応答が減少傾向。	0.072*	0.024*	宿主抵抗性	58 #113
ブタ(1群雄雌各6頭)	混餌、28日(自然汚染飼料)	0.28、0.56、0.84		免疫応答への影響なし				59 #407

1 *: JECFA による換算値

2 **: 換算係数を用いて摂取量を推定

3
4 **b. ② 血清中 IgA レベルの変化および IgA 腎症**

5 実験動物等を用いた試験において IgA に対する影響、およびマウスでは腎
6 糸球体メサングウム細胞の IgA 沈着に伴う腎症が報告されている。(表 10)

7
8 離乳後の B6C3F1 マウス(1群雌 8 匹)に、精製 DON を 0、0.5、2、5、10、
9 25 mg/kg 飼料/日(0、0.1、0.4、1、2、5 mg/kg 体重/日、JECFA による換
10 算値)の濃度で 6 週間混餌投与した結果、20、5、10、4 mg/kg 飼料投与群体
11 重/日以上で血清 IgA が増加し、25 mg/kg 飼料体重/日投与群の動物の血清
12 IgM が減少した。NOAEL は 0.5 mg/kg 飼料 (0.1 mg/kg 体重/日) であった
13 (参照 109 #36)。

14 B6C3F1 マウス(1群雌 65~130匹)に、半精製の DON を 2、10、25、50
15 mg/kg 飼料で 24 週間混餌投与した結果、25 mg/kg 飼料/日(5 mg/kg 体重/
16 日、JECFA による換算値)の濃度で 4 週間混餌投与した結果、血清 IgA レ
17 ベルが最大に上昇しが検出可能となり、24 週間経過後の値は対照群値の 17 倍
18 となった。一方、血清 IgM および IgG のレベルは減少した。また、脾細胞
19 において IgA 産生の有意な増加及び腎臓の糸球体間質において IgA の沈着

1 が認められた(参照145 #120)。

2 B6C3F₁ マウス(1群雌雄各 7~9 匹)に、DON を 0、2、10 または 25mg/kg
3 飼料/日(0、0.4、2 または 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)の濃度で
4 4~12 週間混餌投与し、血清 IgA 産生に及ぼす影響が調べられた。10 mg/kg
5 飼料以上の投与群の雄と 25 mg/kg 飼料投与群の雌の血清 IgA が 4 週目に増
6 加した。8 週目には、最小用量である 2 mg/kg 飼料投与群の雄マウスと 10
7 mg/kg 飼料/日の雌マウスも血清 IgA が増加したが、12 週目では 10 mg/kg
8 飼料投与群のみ有意な増加が認められた。また、腎糸球体のメサンギウム細
9 胞への IgA 沈着が用量依存的に増加し、特に雄では雌より強かった。雄では
10 すべての用量で 4 週目から、雌では 10 mg/kg 飼料以上の用量で 12 週目に
11 潜血尿が認められた(参照146 #49)。投与群において、雄では雌より IgA
12 レベルが一貫して高かった。10 mg/kg 飼料/日以上 DON を混餌投与によ
13 り、第 4、8 および 12 週の血清 IgA レベルが雌雄とも持続的に有意に高値
14 を示した。DON の投与が 2 mg/kg 飼料/日では影響がなかった。NOAEL は
15 0.4 mg/kg 体重/日であった(参照 62#49)。

16 B6C3F₁ マウス (1群雌雄各 50 匹) に、精製 DON を 0、1、5、10 mg/kg
17 飼料/日(雄で 0、0.1、0.5、1.1 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.1、0.7、1.6 mg/kg
18 体重/日、JECFA による換算値)の濃度で 2 年間混餌投与した結果、10 mg/kg
19 飼料/日投与群の雌での血清 IgA および IgG レベルが有意用量依存的に増加
20 した(参照119 #71)。

21 B6C3F₁ マウス(1群雌 5~610 匹)に、精製 DON を 10~25 mg/kg 飼料/
22 日の濃度(2~5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値に相当)で 4、8 または
23 12 週間混餌投与した結果、血清中の IgA が経時的に増加した。4 週間以上
24 の 25 mg/kg 飼料/日投与によりまた、パイエル板リンパ球および脾臓リンパ
25 球の IgA 産生能力が有意に増加した(参照147 #121、148 #122)。

26 B6C3F₁ マウス(1群雌 9 匹)に、精製 DON を 25 mg/kg 飼料/日の濃度(5
27 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)で 8 週間混餌投与した結果、血清中
28 の IgA が増加した。また、パイエル板リンパ球および脾臓リンパ球の IgA
29 産生能力が有意に増加した(参照149 #19)。

30 B6C3F₁ マウス(1群雄 4 匹)に、精製 DON を 5 または 25 mg/kg 体重/日の
31 用量で、単回経口投与した結果、2 時間後にはマウスパイエル板リンパ球の
32 IgA 産生能力が有意に高値を示し、投与から 24 時間たっても産生能力が認
33 められた(参照150 #184)。

34 C57BL/6 マウス(1群雄 10 匹)に DON を 0.071 または 0.355 mg/kg 体重
35 の用量で単独または NIV と併用して、週 3 日で 4 週間強制経口投与(溶媒：
36 5%アラビアゴム水溶液)した結果、個々の毒素の曝露により血漿中 IgA が
37 増加した。肝 ethoxyresorufin O-dealkylase、pentoxyresorufin
38 O-depentylase および GST の活性は、CYP 1a 及び CYP 2b サブファミリー

1 一の発現に合わせて増加した。~~DONとNIVの併用投与により、各トキシン~~
2 ~~を単独で用いた場合に観察されたものと類似した反応が生じたが、相加的な~~
3 ~~反応(血漿中IgA及び肝DCNB抱合)や相乗的な反応(血漿中尿酸)も一部認め~~
4 ~~られた。IgAは0.071 mg/kg体重から有意に増加した(参照151 #482)。~~

5 B6C3F₁マウス(1群雄6匹)に、DONを0.83、2.5、7.5 mg/kg体重の用量
6 で8日間連続強制経口投与する免疫毒性試験が実施された。血漿中IgAは
7 7.5 mg/kg体重/日投与群で減少したが、IgE値は変化しなかった。ハプトグ
8 ロビンは2.5 mg/kg体重/日投与群から増加し、IgG及びIgMは0.83 mg/体
9 重/日投与群から用量依存的に減少した。LOAELは0.83 mg/kg体重/日であ
10 った。また、Wisterラットに7.5 mg/kg体重の用量でDONを8日間連続
11 強制経口投与した結果、ハプトグロビンの増加とIgGおよびIgAの減少が
12 認められた(参照152 #512)。

13 B6C3F₁マウス(1群雌12匹)に、DONを25 mg/kg飼料/日(5 mg/kg体重/
14 日)の濃度で、24週間投与した結果、血清IgAレベルが増加し、これによっ
15 てヒト糸球体腎炎に似た糸球体メサンギウム細胞への著明なIgA沈着を引
16 き起こした。IgA沈着は、8週間のDON含有飼料摂取後に通常の飼料に戻
17 した場合でも、少なくとも16週にわたって腎臓に認められた(参照153
18 #30)。

19 ~~B6C3F₁マウス(1群雌雄各7~9匹)からなる群に、DONを0、2、10また~~
20 ~~は25 mg/kg飼料/日(0、0.4、2または5 mg/kg体重/日に相当)の濃度で12~~
21 ~~週間混餌投与した免疫毒性試験が実施された。10 mg/kg飼料/日以上の雄と~~
22 ~~25 mg/kg飼料/日の雌の血清IgAが4週目に増加した。8週目には、最少用~~
23 ~~量である2 mg/kg飼料/日の雄マウスと10 mg/kg飼料/日の雌マウスも血清~~
24 ~~IgAが増加した。第12週目に腎糸球体でのメサンギウム細胞へのIgA沈着~~
25 ~~が用量依存的に増加し、特に雄では雌より強かった。雄ではすべての用量で~~
26 ~~4週目から、雌では10 mg/kg飼料/日以上の用量で12週目に潜血尿が認め~~
27 ~~られた(参照69 #49)。~~

28 B6C3F₁マウス(1群雌8~9匹)に、精製DONを20 mg/kg飼料/日の濃度
29 で持続的に、または1週間おきに13週間断続投与した結果、体重は持続群
30 で低値が続き、断続群でも低値であったが休止期間に増加する傾向があった。
31 断続群の血清IgAレベルは対照群と差がなく持続群が高かった。断続群と持
32 連続群の血清IgGとIgMは対照群と比べて減少した。腎臓のメサンギウム
33 細胞へのIgA沈着は持続群に比べ断続群で少なく、無処置対照群と同等レ
34 ベルであった(参照154 #8)。

35 全身性エリテマトーデス³のモデルマウス(NZBW/F1、MRL/lpr及び
36 BXS^Bの3系統)に、精製DONを5または10 mg/kg飼料/日(0.75¹または

³ 全身性紅斑性狼瘡のこと。全身の臓器に炎症が起きる原因不明の自己免疫疾患

1 1.52 mg/kg 体重/日⁴⁾の濃度で 9～14 週間混餌投与した結果、血清中の IgA
 2 に変化は認められなかったが、BXSB マウスの 10 mg/kg 飼料/日投与群で腎
 3 臓のメザンギウム細胞への IgA の蓄積が増加した。IgA 腎症が誘発されたが、
 4 ループス症状を悪化させることはなかった。また、これらの免疫異常系統の
 5 マウスが、他の一般的な近交系マウスより DON への感受性が高いとは認め
 6 られなかった(参照155 #9)。

7 育成期のノルウェーランドレースブタ(1 群雌及び去勢雄 7～11 頭)に、
 8 DON を 0、0.7、1.7 または 3.5 mg/kg 飼料/日(0、0.04、0.1 または 0.2 mg/kg
 9 体重/日)の濃度で含む自然汚染オートムギを投与した結果、血清 IgA は変化
 10 せず、IgA 腎症は認められなかった(参照 75 #13)。

11 ブタ(1 群雌 8 頭)に、精製 DON を 0、0.3、0.6 または 1.2 mg/kg 飼料/日
 12 の濃度で、8 週間混餌投与した結果、0.6 mg/kg 飼料/日投与群以上で血清中
 13 IgA 値の増加傾向が認められたが有意に増加した(参照156 #469)。

14 育成期のノルウェーランドレースブタ(1 群雌及び去勢雄 7～11 頭)に、
 15 DON を 0、0.7、1.7 または 3.5 mg/kg 飼料/日(0、0.04、0.1 または 0.2 mg/kg
 16 体重/日、JECFA による換算値)の濃度で含む自然汚染オートムギを投与した
 17 結果、血清 IgA の変化は認められなかった(参照157 #13)。

18
 19 **表 10 デオキシニバレノール (DON) の経口または混餌投与における IgA 産生への影響**

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	IgA 産生への影響が認められた最小投与量(mg/kg 体重)	IgA 産生への影響が認められなかった最大投与量(mg/kg 体重)	参考文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)				
マウス、 離乳後、 B6C3F ₁ (1 群雌 8 匹)	混餌、6 週	0.5、2.0、 5.0、10、 25	0.1、0.4、 1、2、5*	2.0 mg/kg 飼料以上で血清中 IgA が増加、25 mg/kg 飼料で血清 IgM レベルが低下	0.4*	0.1*	109 #36
マウス、 B6C3F ₁ 、 8～10 週 齢 (1群雌6 ～13 匹)	混餌、24 週	2, 10, 25, 50	0.4、2、 5、10*	血清 IgA レベルは 25 mg/kg 飼料 DON 投与群で最大上昇、IgG および IgM は減少、腎臓の糸球体間質における IgA の沈着増加			145 #120

4 JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150

マウス、 B6C3F1、 8週齢 (1群雄 雌各7~9 匹)	混餌、12 週	2, 10, 25	0.4、2、 5*	10 mg/kg 飼料で持続的 な血清 IgA の増加、腎糸 球体のメサングウム細 胞への IgA 沈着が用量 依存的に増加 (特に雄で 顕著)	2*	0.4*	146 #49
マウス、 B6C3F1 (1群雌 雄各50 匹)	混餌、2 年	1, 5, 10	(雄)0.1、 0.5、1.1* (雌)0.1、 0.7、1.6*	10 mg/kg 飼料の雌で血 清 IgA が有意に増加	1.6*	0.7*	119 #71
マウス、 B6C3F1、 8~10週 齢 (1群雌5 ~6匹)	混餌、4、 8, 12週	25	3.75**	血清 IgA の経時的増加 パイエル版及び脾臓リ ンパ球の IgA 産生能が 有意に増加	3.75**		147 #121 148 #122
マウス、 B6C3F1、 8~10週 齢 (1群雌9 匹)	混餌、8 週間	25	3.75**	血清 IgA の増加 パイエル版及び脾臓リ ンパ球の IgA 産生能が 有意に増加	3.75**		149 #19
マウス、 C57BL/6 (1群雄4 匹)	単回経 口投与 (炭酸 緩衝液)		5、25	5 mg/kg 体重/日以上の パイエル板細胞培養液 中で IgA 産生の増加	5		150 #184
マウス、 C57BL/6 、6週齢 (1群雄 10匹)	強制経 口投与 (5%ア ラビア ゴム水 溶液) 週3日、 4週		0.071、 0.355 mg/kg 体 重を週3 回投与	血漿中 IgA の上昇	0.03***		151 #482
マウス、 B6C3F1、 8週齢 (1群雄6 匹)	強制経 口投与 (水溶 液)1日 1回、8 日		0.83、 2.5、7.5	血清中の IgG 及び IgM は用量依存的に減少、 IgA は DON 7.5mg/kg 体重で減少、IgE 値は変 化なし	7.5	2.5	152 #512
マウス、 B6C3F1、 8~9週齢 (1群雌 12匹)	混餌、24 週	25	3.75**	血清 IgA の増加 腎臓メサングウム細胞 への IgA 沈着	3.75**		153 #30
マウス、 B6C3F1、 7~8週 齢 (1群雌8 ~9匹)	混餌、13 週	20	3**	血清 IgA の増加、腎臓メ サングウム細胞への IgA 沈着	3**		154 #8
マウス、 雌 NZBW/F 1、雌 MRL/lpr	混餌、9 ~14週	5、10	0.75、 1.5**	血清 IgA レベルは変化 なし、BXS B マウスの 10 mg/kg 飼料/日群での み腎臓メサングウム細 胞への IgA 沈着の増加			155 #9

雄、 BXSB、5 ～6 週齢 (1群各7 匹)							
ラット、 Wistar、 雄、7 週齢	強制経 口投与 (水溶 液)、8 日		7.5	血清中 IgG、IgA の減少	7.5		152 #512
ブタ、雌、 離乳、9.8 kg (1群雌8 頭)	混餌、56 日	0.3、0.6、 1.2		0.6mg/kg 飼料以上で血 清中 IgA 値が増加傾向			156 #469
ブタ、雌 及び去勢 雄、59 日 齢 (1群雌 雄各 7～ 11 頭)	混餌、96 日	0.7、1.7、 3.5(自然汚 染オート ムギ)	0.04、 0.1、0.2	血清 IgA の変化なし		0.2	154 #13

- 1 *: JECFA による換算値
2 **：換算係数を用いて摂取量を推定
3 ***:週 3 回投与を 1 日あたりに換算した値
4

5 c. ~~e~~③ サイトカイン発現

6 DON により、インターロイキン等の炎症・免疫性サイトカインが遺伝子
7 レベルで誘導されることが報告されている。

8
9 マウス T 細胞系における IL-2 産生については、DON 濃度 100～250
10 ng/mL で NF-κB および AP-1 の関与する転写活性の増加が認められた(参照
11 158 #111,159 #95)。また、この T 細胞では IL-2 mRNA の安定化作用が
12 確認されている(参照160 #94)。IL-8 産生については、DON 濃度 1 μg/mL
13 でヒト単球由来 U937 細胞において NF-κB および p65 が転写活性の増加に
14 関与することが示唆された(参照161 #491)。

15 B6C3F₁ マウス(1群雌 3 匹)に、精製 DON を 0、0.1、0.5、1、5 または
16 25 mg/kg 体重の濃度で単回経口投与し、脾臓およびパイエル板におけるサ
17 イトカイン mRNA 発現への影響が検討された。5 及び 25 mg/kg 体重の DON
18 は炎症性サイトカインの IL-1β、IL-6、TNF-α、T ヘルパー1 型サイトカ
19 インのインターフェロン(IFN)-γ 及び並びに IL-2 並びに及び T ヘルパー2 型サ
20 イトカインの IL-4 及び並びに IL-10 の mRNA を有意に誘導した。IL-12p40
21 mRNA も誘導されたが、IL-12p35 mRNA は誘導されなかった。これらの
22 作用は、パイエル板よりも脾臓の方で顕著であった。NOAEL は 1 mg/kg 体
23 重/日であった(参照162 #732)。

1 B6C3F₁ マウス(1 群雄 3 匹)に、精製 DON を 0、0.5、2、5 mg/kg 体重/
2 日の用量で 2、4 または 7 日間経口投与し、2 時間後の脾臓およびパイエル
3 板におけるサイトカイン mRNA に与える影響が検討された。IL-1β、IL-6、
4 TNF-α、IL-12p35、IL-12p40、IL-2 及び、~~および~~IL-10 の mRNA が用量
5 依存的に増加を示したが、IFN-γ および IL-4 への影響はなかった。NOAEL
6 は 0.5 mg/kg 体重/日であった(参照163 #733)。

7 B6C3F₁ マウス(1 群雄 15 匹)に、DON 25 mg/kg 体重の用量で強制経口投
8 与し、DON のサイトカイン mRNA の発現に与える影響が検討された。脾
9 臓のサイトカイン(IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-11)、ケモカイン(MCP-1、MCP-3、
10 CINC-1、MIP-2)、AP-1 複合体の構成成分(c-Fos、Fra-2、c-Jun、JunB)、
11 および 2 種類の脱リン酸化酵素(MKP1、CnAβ)の発現誘導が直ちに認めら
12 れたが、mRNA 発現誘導は一過性であり 2~4 時間以内にピークに達した後
13 減少した。IL-11 については 8 時間後も増加した(参照164 #514)。

14 B6C3F₁ 及び COX-2 ノックアウトマウス並びにその系統背景野生型であ
15 る C57BL/6 マウス(1 群雌 3 匹)に、DON を 5 mg/kg 体重の用量で強制経口
16 投与することによって、DON のサイトカイン mRNA 発現への影響が検
17 討された。B6C3F₁ マウスにおいては、パイエル板および脾臓における
18 COX-2 mRNA 発現が 2 時間後にピークに達した。IL-6 mRNA のピークは 2
19 ~4 時間後であった。COX-2 阻害剤は DON による IL-6 mRNA 発現を減少
20 させた。これは、DON 誘導 COX-2 遺伝子発現および COX-2 代謝物が、IL-6
21 遺伝子発現に寄与したと考えられた。また、COX-2 ノックアウトマウスは
22 C57BL/6 マウスに比べて経口曝露に対する脾臓 IL-6 mRNA および血清中
23 IL-6 の応答が有意に減少した(参照165 #541)。

24 雌の離乳 B6C3F₁ マウス(3~4 週)に、DON を 5 mg/kg 体重の用量で経口
25 投与した結果、最大血中 DON 濃度は成体マウスの 2 倍となり、脾臓の TNF-α、
26 IL-1β および IL-6 mRNA の発現量は成体マウスより 2~3 倍多かった(参照
27 55 #553)。

29 d) d. ④ リンパ系組織におけるアポトーシス

30 *in vitro* で DON(0.1~50 μg/mL)は、マウス胸腺、脾臓及びパイエル板由
31 来 T 細胞におけるデキサメタゾン誘導性のアポトーシスを阻害した。また脾
32 臓及びパイエル板由来 B 細胞では、低濃度の DON によりアポトーシスが抑
33 制されるが高濃度ではわずかに亢進された(参照166 #123)。

34 *in vitro* で、マウスマクロファージ由来 J774A.1 細胞を DON(10~100
35 μM)存在下で培養した結果、濃度依存的にアポトーシスを誘導した(参照167
36 #1023)。

②⑤ 血液毒性

ICR マウスに、精製 DON を 0、2、4、8 mg/kg 飼料/日の濃度で 14 日間混餌投与した結果、赤血球数の減少が認められた(参照106 #153)。

Wistar 系ラット(1 群雄 5 匹)に、DON を 7.5 mg/kg 体重/日の用量で 8 日間強制経口投与した結果、血漿中のハプトグロビンが有意に増加し、IgG 及び IgA は減少した(参照152 #512)。

*in vitro*において、濃度 130、200、250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の DON のラット赤血球に対する溶血作用が調べられた。200 および 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では完全溶血したが、マンニトール、グルタチオン、アスコルビン酸、 α -トコフェロールおよびヒスチジンは溶血反応を阻害した。これらの結果から、DON の作用経路には脂質二重層の透過と細胞内レベルでの作用、細胞膜との相互作用、およびフリーラジカル仲介リン脂質過酸化の 3 通りが考えられた(参照168 #147)。

③⑥ その他

初代ラット肝細胞を 10~2500 ng/mL の DON で 24 時間曝露した後、4 時間培養した結果、乳酸デヒドロゲナーゼ、ALT および AST が増加し、細胞生存率が減少した。MTT アッセイによる IC₅₀ は 1200 ng/mL であった。また、10 ng/mL 以上の濃度で形態的傷害が認められた。細胞傷害作用は用量依存的で、閾値は 50 ng/mL であった(参照169 #171)。

ヒト肝芽腫細胞系(HuH-6KK 細胞)(1×10^5 細胞/mL)を、DON、アセチル化 NIV 及び NIV を各 0.15 mg/L 含有する無血清培地で培養した結果、細胞増殖が抑制された。MTT アッセイにおける DON の 50%抑制濃度(Inhibition Concentration 50%, IC₅₀)は 1.1 mg/L であった(参照170 #68、171 #69)。

ヒトリンパ球を DON 0、30、60、400 ng/mL 存在下で最長 72 時間培養した。細胞増殖は DON 濃度によりそれぞれ 8%、19%、99%抑制された。CD69 は 6 時間後に減弱し、その後増加したことから CD69 が発現抑制を受けることが示された。CD25 発現は IC₅₀ 値未満の投与で観察されたが、400 ng/mL では逆に抑制された。CD71 発現への影響については、多くの点で CD25 と類似していた。したがって、DON は主にリンパ球が CD25 を発現する以前もしくは初期に増殖を抑制すると考えられた。(参照172 #73)。

ラット骨髄細胞より分離した造血前駆細胞に、3、30 または 300 ng/mL で DON を曝露させ、CFU-GM のコロニー形成能を測定した結果、3 ng/mL では毒性が認められなかった(参照173 #114)。

ヒト臍帯血とラット骨髄由来の顆粒単球前駆細胞(GM)を DON(10^{-6} ~ 10^{-8} mol/L)の存在下で 14 日間培養し、コロニー形成能を測定し結果、DON はヒトとラットの CFU-GM (顆粒球単球コロニー形成細胞)を 1×10^{-6} ~ 2.5×10^{-7} mol/L の濃度範囲で濃度依存的に阻害した。7 日、10 日、14 日目の IC₅₀ は、ヒト GM では 3×10^{-8} 、 2.9×10^{-8} 、 3.9×10^{-8} mol/L で、ラットでは 2.6×10^{-7} 、 1.5×10^{-7} 、 1.6×10^{-7}

1 mol/Lであった。ヒト GM に対する DON の毒性は T-2 トキシンや HT-2 トキシ
2 ンの約 1/10、ラットでは約 1/100 だった(参照174 #92)。

3 ヒト造血前駆細胞に 3、90 または 300 ng/mL の DON を曝露し、顆粒球一単
4 球/マクロファージ系前駆細胞(CFU-GM)のコロニー形成能への影響を測定した
5 結果、90 ng/mL 以上で阻害が認められた。3 ng/mL では第 7 日にコロニー形成
6 阻害が認められた。ヒト中毒の血液学的病変は造血前駆細胞の破壊による可能性
7 が示唆された(参照175 #115)。

8 ヒト末梢血より分離した赤芽球前駆細胞のコロニー形成能において DON 3～
9 75 ng/mL は、ヒト CFU-GM と同程度の影響を示したことから、赤芽球前駆細
10 胞は DON の標的細胞と考えられた(参照176 #146)。

11 初代ラット肝細胞を 10～2500 ng/mL の DON で 24 時間曝露した後、4 時間
12 培養した結果、乳酸デヒドロゲナーゼ、ALT および AST が増加し、細胞生存率
13 が減少した。MTT アッセイによる IC₅₀ は 1200 ng/mL であった。また、10 ng/mL
14 以上の濃度で形態的傷害が認められた。細胞傷害作用は用量依存的で、閾値は
15 50 ng/mL であった(参照 93 #171)。

16 ヒト大腸腺癌細胞系-Caco-2 及びヒト T84 細胞の構造および機能特性に対する低
17 濃度 DON の影響を検討した結果、Caco-2 細胞では、刷子縁の減少ならびに微絨
18 毛が伸張あるいは短縮化する異常形成形態異常が認められた。また、Caco-2 お
19 よび T84 細胞の経上皮電気抵抗(TEER)は DON により減少し、色素(ルシファー
20 イエロー)の細胞間隙からの透過性は増加した。Caco-2 細胞のアルカリ性フォス
21 ファターゼ、スクラーゼ-イソマルターゼ活性は減少した。これらの結果は、DON
22 が腸細胞分化の構造的機能的に影響を及ぼす可能性を示す(参照177 #76)。

23 Caco-2 細胞とブタ由来の小腸上皮細胞 IPEC-1 において、DON は TEER を減
24 少させ、4 kDa のデキストランおよび病原性 *Escherichia coli* の透過性を増加さ
25 せた。これらのバリア機能の変化は細胞間の接着分子であるクラウディンタンパ
26 ク質の特異的減少に関連し、DON 汚染した飼料に曝露された子ブタの空腸にお
27 いて *in vivo* でも認められた(参照178 #1026)。

28 ヒト造血前駆細胞に 3、90 または 300 ng/mL の DON を曝露し、顆粒球一単
29 球/マクロファージ系前駆細胞(CFU-GM)のコロニー形成能への影響を測定した
30 結果、90 ng/mL 以上で阻害が認められた。3 ng/mL では第 7 日にコロニー形成
31 阻害が認められた。ヒト中毒の血液学的病変は造血前駆細胞の破壊による可能性
32 が示唆された(参照 95 #115)。

33 ラット骨髓細胞より分離した造血前駆細胞に、3、30 または 300 ng/mL で DON
34 を曝露させ、CFU-GM のコロニー形成能を測定した結果、3 ng/mL では毒性が
35 認められなかった(参照 96 #114)。

36 ヒト臍帯血とラット骨髓由来の顆粒単球前駆細胞(GM)を DON(10⁻⁶～10⁻⁸
37 mol/L)の存在下で 14 日間培養し、コロニー形成能を測定し結果、DON はヒトと
38 ラットの CFU-GM を 1×10⁻⁶～2.5×10⁻⁷ mol/L の濃度範囲で濃度依存的に阻害し

1 た。7日、10日、14日目の IC₅₀は、ヒト GM では 3×10^{-8} 、 2.9×10^{-8} 、 3.9×10^{-8} mol/L
2 で、ラットでは 2.6×10^{-7} 、 1.5×10^{-7} 、 1.6×10^{-7} mol/L であった。ヒト GM の DON
3 の毒性は T-2 トキシンや HT-2 トキシンの約 1/10、ラットでは約 1/100 だった(参
4 照 97 #92)。

5 ヒト末梢血より分離した赤芽球前駆細胞のコロニー形成能において DON 3~
6 75 ng/mL は、ヒト CFU-GM と同程度の影響を示したことから、赤芽球前駆細
7 胞は DON の標的細胞と考えられた(参照 98 #146)。

8 ヒトリンパ球を DON 0、30、60、400 ng/mL 存在下で最長 72 時間培養した。
9 細胞増殖は DON 濃度によりそれぞれ 8%、19%、99%抑制された。CD69 は 6
10 時間後に減弱し、その後増加したことから CD69 が発現抑制を受けることが示さ
11 された。CD25 発現は IC₅₀ 値未満の投与で観察されたが、400 ng/mL では逆に抑
12 制された。CD71 発現への影響については、多くの点で CD25 と類似していた。
13 したがって、DON は主にリンパ球が CD25 を発現する以前もしくは初期に増殖
14 を抑制すると考えられた。(参照 99 #73)。

15 4~5 週齢のブタの腸に *ex vivo* で DON を 4 時間曝露させ、短縮化および癒着
16 した絨毛、小腸細胞融解、浮腫などを調べた結果、1 fμM では影響を示さなかつ
17 た(参照 179 #1015)。

18 マウスマクロファージ由来 RAW264 細胞株を用いて LPS 刺激による NO 産生
19 におよぼす DON あるいは NIV の影響を *in vivo* で検討した。DON と NIV は容
20 量依存的に NO 合成酵素 iNOS の産生と IFNβ機能を抑制し、NO 産生が低下し
21 た (参照 180 #735)。

22 IL-6 ノックアウトマウス(B6126-IL6(tmi Kopf))とその野生型の B6126 マウス
23 に DON を投与すると血清 IgA 値の上昇はどちらも同様に認められたが、IgA の
24 腎臓への沈着は野生型マウスに比べ IL-6 ノックアウトマウスでは少なかった(参
25 照 181 #736 Pestka ら 2000, Food Chem Toxicol Jul;38(7):565)。

26 ドコサヘキサエン酸(DHA)が豊富な魚油と DON の影響が調べられた。DON
27 と腹腔内マクロファージを培養すると IL-6 発現は 3 時間で最高となった。また、
28 転写因子 cAMP 反応因子結合蛋白質タンパク質(CREB)のノックダウンをした場
29 合、あるいは CREB のキナーゼである Akt1/2、MSK1 と RSK1 を抑制した場合
30 にこの発現が抑制された。二本鎖 RNA 活性化タンパク質キナーゼ(PKR)の
31 抑制は、IL-6 発現だけでなく、CREB とその上流のキナーゼである Akt1、MSK1
32 と RSK1 のリン酸化を抑制した。一方、6~8 週間 DHA に富む魚油を摂取した
33 マウスから得られた腹腔内マクロファージでは、PKR、CREB キナーゼおよび
34 CREB のリン酸化が著明に減少した。また、DHA 食を摂取したマウスにおいて
35 蛋白質プロテインフォスファターゼ 1 および 2A が抑制された。これらの知見か
36 ら、DON は PKR がおよび CREB 依存的に IL-6 発現を誘導した IL-6 発現は
37 CREB が介在する PKR 依存性であり、これらの経路に必要なキナーゼ活性が、
38 DHA を長期間摂取したマウスから得られたマクロファージでは抑制されるさ

1 たと考えられた(参照182 #1031)。

2 PKR が DON によって誘導される ribotoxic ストレス応答を規定するの上流メ
3 ディエーターであるという仮説を検証するために、マウスマクロファージ RAW
4 264.7 細胞に DON を作用させた。DON は培地に添加 5 分以内に濃度依存的に
5 JNK1/2、ERK1/2 および p38 のリン酸化を容易に誘導し、1~5 分以内に PKR
6 を活性化した。また、DON によるアポトーシス誘導は、PKR ノックダウン細胞
7 において、ほぼ完全に阻止された。以上より、DON によって誘導される ribotoxic
8 ストレス応答には PKR が上流で重要な役割を果たすことが示された(参照183
9 #623)。

11 **【論点メモ】**

12 マウスを用いた試験において、比較的低用量で IgA の増加が認められている点につ
13 いて、どのように解釈するか。

14 (参考)

15 ①JECFA (2000)

16 マウスの試験結果から、Listeria monocytogenes に対する宿主抵抗性の抑制に関す
17 る NOEL は 0.25 mg/kg 体重/日、Salmonella Enteritidis に対する宿主抵抗性の抑制
18 に関する LOEL は 0.12 mg/kg 体重/日としている。また、抗体反応については、NOEL
19 はマウスで 1 mg/kg 体重/日、自然汚染飼料を与えたブタでは 0.08 mg/kg 体重/日と
20 している。

21 ②SCF (1999)

22 マウスで感染症に対する易感染性の増大が認められ、マウスの試験結果から NOEL
23 を 0.25 mg/kg 体重/日としている。

24 <食品健康影響評価の方向性(案)>

25 免疫系への影響(感染抵抗性や IgA 産生)については、要検討。

26 ○感染抵抗性については、一部の試験において、比較的低用量で影響が認められてい
27 るが、この結果をどのように解釈するか。

28 ○IgA 産生への影響については、表 10 の文献を精査した結果を踏まえ、IgA の上昇及
29 び腎糸球体への IgA 沈着との関係や種差などについて、要検討。(マウスでは強制経
30 口投与(溶媒:5%アラビアゴム水溶液)で 0.03 mg/kg 体重/日とかなり低い用量で影
31 響が認められているが、上昇は軽微であり、また、混餌投与では 0.1~0.7 mg/kg 体
32 重/日まで IgA の増加は認められていない。)

1 B. ニバレノール (NIV)

2 (1) 急性毒性

3 NIV の経口投与による半数致死量(LD₅₀)を表 1 1 に示した。

4
5 **表 1 1 ニバレノール(NIV)の急性経口毒性試験における LD₅₀ 値**

動物種および系統	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照 文献
マウス、ddy、6 週齢雄	38.9	184 #284
ラット、F344、5 週齢雌雄	19.5	185 #237

6
7 6 週齢の雄 ddY マウスに対する NIV の LD₅₀ は、経口投与で 38.9 mg/kg 体重、
8 腹腔内投与で 7.4 mg/kg 体重、皮下投与で 7.2 mg/kg 体重、静脈内投与で 7.3 mg/kg
9 体重であった。経口投与後の死亡は主に 3 日以内に起こり、腸に顕著なうっ血と出
10 血が観察された。参照184 #284)。

11 **Fischer344** ラットにおける NIV の LD₅₀ は、経口投与で 19.5 mg/kg 体重、皮下
12 投与で 0.9 mg/kg 体重であり、下痢および肺と消化管のうっ血が見られた(参照185
13 #237)。

14
15 アヒルに 1.0 mg/kg 体重の用量の NIV を皮下投与した結果、嘔吐が認められた。
16 4-アセチル化 NIV(フザレノン-X) の皮下投与では 0.4 mg/kg 体重で嘔吐が観察さ
17 れた(参照186 #303)。 ネコに 1.0 mg/kg 体重の用量の 4-アセチル化 NIV を皮下
18 投与した結果、30 分後に嘔吐が観察され、1 日後には死亡した(参照187 #312)。
19 イヌに 4-アセチル化 NIV を 0.1 mg/kg の用量で静脈内投与した結果、4 匹中 1 匹
20 に嘔吐が認められた(参照186 #303)。

23 (2) 亜急性毒性

24 表 1 2 に NIV 投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

25
26 **表 1 2 精製ニバレノール(NIV)の経口または混餌投与における亜急性毒性試験の結果**

動物種等	投与方法(溶媒)、 期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	備考	文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス C57BL/6 CrSlc 6 週齢 (1 群雌 6 匹)	混餌、 24 日	5、10、 30	0.6、1.2、 3.5*	30 mg/kg 飼料で赤血球減 少と白血球の減少傾向、お よび骨髓細胞のポリリボソ ームの損傷	3.5*	1.2*	カビ米使 用	188 #283

マウス、 C54B16、 6週齢 (1群雄 10匹)	強制経 口投与 (5%ア ラビア ゴム水 溶液、 週3回、 28日)		0.014、 0.071、 0.355、 1.774、 8.870 mg/kg 体 重を週3 回投与	8.870 mg/kg 体重/日で血漿 中のリン酸増加、尿素およ び IgM の減少、ならびにア ルカリフォスファターゼ活 性および IgG の増加	3.8***	0.76***		86 #634
マウス C57BL/6 CrSlc 7週齢 (1群雌 雄各10 匹)	混餌、4 週、12 週	6、12、 30	0.7、 1.4、3.5*	摂餌量減少、体重増加抑制。 血清アルカリフォスファター ゼ活性が用量依存的増加、 脂肪組織減少	0.7*		カビ米使 用	189 #405
ラット、 SD、5週 齢 (1群雄5 匹)	混餌、 28日	6、12	0.6、 1.2**	6 mg/kg 飼料以上で摂餌量 減少(投与初期)、臓器重 量の変化、肝ミクロソーム の CYP2B1/2 の増加、 CYP1A2 のわずかな誘導	0.6**			190 #404
ラット、 F344、5 週齢 (1群雌 雄各12 匹)	強制経 口投与 (溶媒: 蒸留 水)30 日		0.4、2.0	血液学および組織学的に 異常は認められなかった				185 #237
ラット、 F344、6 週齢 (1群雌 雄各10 匹)	混餌、 90日	6.25、 25、100	0.4、1.5、 6.9	1.5 mg/kg 体重以上で体重 減少	1.5	0.4	指標:体重 減少	191 #640
ラット、 F344、6 週齢 (1群雌 雄各10 匹)	混餌、 90日	6.25、 25、100	0.4、 1.5、6.9	100 mg/kg 飼料以上で体重 減少、軟便、胸腺萎縮、骨 髄細胞数減少、下垂体前葉 去勢細胞の増加を伴う好塩 基球びまん性肥大、卵巣閉 鎖卵胞増加、25 mg/kg 飼料 以上の雄で体重減少、6.25 mg/kg 飼料以上の雌で白血 球数減少	0.4		指標:血 液学的デ ータ	192 #657
ブタ、51 日齢 (1群雄6 頭)	混餌、 21日	2.5、5		一部で胃腸のびらんと腎 症、5 mg/kg 飼料で脾細胞 減少、2.5 mg/kg 飼料で IgA 産生量の時間依存的増加				193 #637
ニワトリ、 7日齢 (1群雄2 羽)	混餌、 20日	試験 I: 0.5、 2.5、5、 試験 II: 3、6、 12		血漿中尿酸濃度は 2.5 およ び 5 mg/kg 飼料で増加、6 および 12 mg/kg 飼料で体 重増加率、摂餌量、飼料効 率減少、3 mg/kg 飼料以上 で砂嚢びらん				194 #635

ニワトリ、 白色レグ ホン、産卵 鶏、55週 (1群雌5 羽)	混餌、 50日	1、3、5	血漿中アルカリフォスファ ターゼ、全タンパク質量、 グルコースは5 mg/kg 飼料 で減少、3および5 mg/kg 飼料で砂囊びらん、十二指 腸内出血、排泄腔腫大およ び未熟卵を有する輸卵管、1 mg/kg 飼料で肝臓の淡褐色 化、肥大、脆弱化	85 #631
--	------------	-------	---	------------

1 *: SCF による換算値

2 **: 換算係数を用いて摂取量を推定

3 ***: 週3回投与を1日あたりに換算した値

5 ① マウス

6 C57BL/6 マウス(1群雌6匹)にNIVを0、5、10または30 mg/kg/母含む飼料
7 を24日間混餌投与する亜急性毒性試験が実施された。—30 mg/kg 飼料/母投与
8 群において、赤血球数の有意な減少とわずかな白血球数の減少が認められたが、
9 他の血液パラメータ、摂取量、体重増加率、臓器重量に有意な影響はみられなか
10 った。30 mg/kg 飼料投与群においてまた、電顕観察により骨髓細胞のポリリポ
11 ソームポリリポソームの損傷が認められた。NOAELは10 mg/kg 飼料/日(換算値:
12 1.3 mg/kg 体重/日、SCFによる換算値)であった(参照188 #283)。

13 C54B16 マウス(1群雄10匹)に0、0.014、0.071、0.355、1.774または8.87
14 0mg/kg 体重/日のNIVを週3回4週間経口投与した結果、8.870 mg/kg 体重/日
15 投与群において、血漿中リン酸の有意な増加、血漿中尿素およびIgMの有意な
16 減少、血漿中のアルカリフォスファターゼ活性およびIgGの有意な増加が認めら
17 れた。NOAELは0.761-774 mg/kg 体重/日(1日あたりに換算した値)であった
18 (参照文86 #634)。

19 C57BL/6 マウス(1群雌雄各10匹)にNIVを0、6、12または30 mg/kg 飼料/
20 母の濃度で混入した含む飼料を4週間または12週間混餌投与した。試験に供し
21 たNIVは、精伯したコメで*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献
22 によるとコメではNIV以外のトリコテセンを産生しないとされている。6 mg/kg
23 飼料/日以上で体重と胸腺の絶対および相対重量が減少した。用量依存的な体重増
24 加抑制がみられ、雄では4週間の6、30 mg/kg 飼料投与群及び12週間の12 mg/kg
25 飼料以上投与群で、雌では4及び12週間ともに12 mg/kg 飼料以上の投与群で
26 体重の有意な減少が認められた。血清アルカリフォスファターゼ活性は用量依存
27 的に増加した。肉眼的および組織学的な異常は認めみられなかったが脂肪組織の
28 減少が認められた。LOAELは6 mg/kg 飼料/母(換算値:-0.7 mg/kg 体重/日に相
29 当、SCFによる換算値)であった(参照189 #405)。

31 ② ラット

32 雄のSDラットにNIVを0、6または12 mg/kg/母含有する飼料を2または4

1 週間摂取させた結果、6 mg/kg 飼料/日以上の投与群で 1 および 2 週間後に摂餌
2 量の明らかな減少が認められたが、4 週間後には回復した。また、2 週間の 12
3 mg/kg/日飼料投与群で肝臓および脾臓の絶対および相対臓器重量が有意に減少
4 した。および 4 週間の 6 mg/kg 飼料/日以上の投与群では肝臓、腎臓の臓器相対
5 臓器重量が有意に減少増加したし、12mg/kg 飼料/日投与群では脾臓の絶対およ
6 び相対臓器重量の有意な減少が認められた。肝ミクロソームにおいては、
7 CYP2B1/2 の一時的な増加とともに、CYP1A2 のわずかな誘導も認められた。臓
8 器重量減少を指標とした LOAEL は 6 mg/kg 飼料/日 (換算値÷0.46 mg/kg 体重
9 /日⁵)であった(参照190 #404)。

10 F344 ラット(雌-1 群雌雄各 10 匹)に NIV を 0、0.4、1.5 または 6.9 mg/kg 体重
11 /日の用量で 90 日混餌投与した結果、6.9 mg/kg 体重/日投与群で IgM のわずか
12 かな増加が認められ、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重が減少した。NK 活性の
13 増加は 0.4 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、体重減少を指標とすると
14 LOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日であった(参照191 #640)。

15 F344 ラット (1 群雌雄核 12 匹) に NIV を 0.4 および 2.0 mg/kg 体重/日投与
16 群で 30 日間強制経口投与する反復毒性試験が実施された。2.0 mg/kg 体重/日で、
17 体重の変化に雄は減少傾向および雌は増加傾向がみられたが有意差はなかった。
18 血液パラメータおよび組織学的に調べたところ異常は認められなかった (参照
19 185 #237)。

20 F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹)に NIV を 0、6.25、25、100 mg/kg 飼料/日の濃
21 度で混入した含有する飼料を 90 日間摂取させる反復投与毒性試験が実施された。
22 25 mg/kg 飼料/日以上投与の雄および 100 mg/kg 飼料/日投与の雌で有意な体重
23 減少が認められ、100 mg/kg 飼料投与の雌雄で体重減少によるよりでは、脾臓、
24 腎臓などの臓器絶対重量が有意に減少したが認められた。また、100 mg/kg 飼料
25 /日での NIV を摂取した雌では、胸腺の絶対重量及び相対重量が有意に減少した。
26 白血球数の減少が、雄では 100 mg/kg 飼料/日、雌では 6.25 mg/kg 飼料/日以上
27 の投与群で有意に認められた。100 mg/kg 飼料/日投与の雌雄で血小板数減少、
28 赤血球数が有意に減少し、100 mg/kg 飼料投与の雌でヘモグロビン濃度の有意
29 な減少がみられた。組織学的観察では胸腺萎縮、骨髓細胞数減少、下垂体前葉
30 の去勢細胞の増加を伴う好塩基性細胞のびまん性肥大、卵巣閉鎖卵胞の増加など
31 が観察さみられた。LOAEL は 6.25 mg/kg 飼料/日(0.4 mg/kg 体重/日に相当)で
32 あった(参照192 #657)。

33 ③ フタ

5 JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg 体重/日)
ラット	0.1	10	100

1 雄のブタ(1群6匹)に精製 NIV を 0、2.5、5 mg/kg 飼料/日の濃度で添加した
2 飼料を 21 日間摂取させた結果、摂食忌避、嘔吐、一般状態の変化を示す徴候は
3 認められず、体重および臓器重量の変化もなかった。病理解剖検査では NIV 投
4 与群の一部で胃腸のびらんと腎症が認められた。脾臓細胞数の用量依存的な減少
5 が認められた。2.5 mg/kg 飼料/日投与群において時間依存的な IgA 産生量の時間
6 依存的増加傾向および IgG 産生量の減少傾向がみられたを誘発した(参照193
7 #637)。

9 ④ ニワトリ

10 7 日齢の雄鶏に、試験 I では、NIV を 0、0.5、2.5 または 5 mg/kg 飼料/日の濃
11 度で添加した飼料を 20 日間摂取させた。血漿中の尿酸濃度が 2.5 および 5 mg/kg
12 飼料/日摂取群で増加した。試験 II では、NIV を 0、3、6 または 12 mg/kg 飼料/
13 日とした。6 および 12 mg/kg 飼料/日摂取群において、体重増加率が減少し、摂
14 餌量および飼料効率が約 6%減少した。また、3 mg/kg 飼料以上摂取群で砂嚢び
15 らんが認められた(参照194 #635)。

16 55 週齢の白色レグホン(1群雌5羽)に NIV を 0、1、3 または 5 mg/kg 飼料/
17 日の濃度で添加した飼料を 50 日間摂取させた。飼料摂取量は減少したが、体重、
18 卵生産性および卵品質に対する影響はなかった。血漿中のアルカリフォスファタ
19 ーゼ、全タンパク蛋白質量およびグルコースは 5 mg/kg 飼料/日摂取群で減少し
20 た。3 および 5 mg/kg 飼料/日摂取群の 40~75%で砂嚢びらん、十二指腸内出血、
21 および排泄腔腫大ならびに未熟卵を有する輸卵管が認められた。1 mg/kg 飼料/
22 日摂取群の一部で肝臓の淡褐色化、肥大および脆弱化が認められた(参照85
23 #631)。

26 (3) 慢性毒性・発がん性

27 ① 慢性毒性試験

28 表 1 3 に NIV 投与による慢性毒性試験の結果を示した。

29 7 週齢の C57BL/6 マウス(1群雌6匹)に NIV を 0、6、12 または 30 mg/kg 飼
30 料/日 (0、0.68、1.51 または 3.84 mg/kg 体重/日相当) の濃度で混入させた飼料
31 を 1 年間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。試験に供した NIV は、
32 精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV
33 以外のトリコテセンを産生しないとされており、アセチル化 NIV も不検出とさ
34 れている。体重増加およびすべての投与群で体重と飼料摂取量の用量依存的な抑
35 制減少が認められた。また、肝臓、腎臓および胸腺の絶対器官重量が用量依存的
36 に減少し、肝臓、腎臓、胸腺および脾臓の相対器官重量が用量依存的に有意に増
37 加した。肉眼的および組織学的観察において、肝臓、胸腺、脾臓、腎臓、胃、副
38 腎、下垂体、卵巣、胸骨、骨髄、リンパ節、脳および小腸に異常は認められな

1 つた。6ヶ月後には30 mg/kg 飼料/日投与群において、1年後には6 mg/kg 飼料/日
 2 以上投与群において有意な白血球数の減少が見られた。LOAELは6 mg/kg 飼
 3 料/日(0.768 mg/kg 体重/日に相当)であった(参照184 #284)。

4 7週齢のC57BL/6マウス(1群雌42匹)に、NIVを0、6、12または30 mg/kg
 5 飼料/日(0、0.66、1.38または3.49mg/kg 体重/日相当)の濃度で混入させた飼
 6 料を2年間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。試験に供したNIVは、
 7 精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV
 8 以外のトリコセンを産生しないとされており、アセチル化NIVも不検出とさ
 9 れている。6 mg/kg 飼料/日投与群以上すべての投与群で体重増加が減少し、体重
 10 増加抑制と飼料摂取量の用量依存的な減少が認められた。30 mg/kg 飼料/日投与
 11 群では肝臓絶対重量および腎臓絶対重量が有意に減少した。血清中のアルカリホスファターゼとおよび非エステル
 12 化脂肪酸濃度が用量依存的に増加し、30 mg/kg 飼料/日投与群で有意であった。
 13 肉眼的および組織学的観察においていずれの投与群においてもNIV投与に起因
 14 すると考えられる腫瘍の誘発は認められなかった。自然発生の腫瘍はほとんどが
 15 リンパ腫であり、発生率の群間差はみられなかった。30 mg/kg 飼料投与群では
 16 リンパ腫の発現が遅く成長速度も遅かった。小腸にアミロイドーシスが散見され
 17 たが、発生率は12および30 mg/kg 飼料群で低かった。LOAELは6 mg/kg 飼
 18 料/日(0.766 mg/kg 体重/日に相当)であった(参照195 #272)。

21 表13 ニバレノール(NIV)の慢性毒性試験結果

動物種等	投与方法 (溶媒)、 期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	文献
		(mg/kg 飼料/日)	(mg/kg 体重/日)				
マウス C57BL/6 CrSlc (1群雌 6匹)	混餌、1 年	6、12、30	0.68、 1.51、 3.84	6ヶ月後には30 mg/kg 飼料群 に、1年後には全NIV投与群 に有意の白血球減少、肝臓、腎 臓、胸腺の用量依存的絶対重量 の減少ならびに相対重量の増 加、組織学的異常は認められな かった。	0.7		184 #284
マウス C57BL/6 CrSlc (1群雌 42匹)	混餌、2 年	6、12、 30	0.66、 1.38、 3.49	すべての投与群で体重増加減 少。12及び30 mg/kg 飼料群 で腎臓絶対重量減少、12 mg/kg 飼料群のみに腎臓重量 の減少、アルカリホスファター ゼと非エステル化脂肪酸の血 清中濃度は用量依存的に増加、 NIVを原因とする腫瘍は認め られなかった	0.7		195 #272

22
23 ② その他

24 NIVのアフラトキシンB₁(AFB₁)による肝細胞癌誘発への影響を検討するため

1 に、1 週齢の C57B1/6×C3HF₁ マウス(1 群雌雄各 15~26 匹)に 6 mg/kg 体重の
2 AFB1 を腹腔内投与し、6 週間後に NIV を 0、6 または 12 mg/kg 飼料/日の濃度
3 で混入させた飼料を 1 年間混餌投与する試験が実施された。試験に供した NIV
4 は、精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメで
5 は NIV 以外のトリコテセンを産生しないとされており、アセチル化 NIV も不検
6 出とされている。3 群すべての雄で肝細胞癌および腺腫が発生したが、雌の発生
7 率は NIV 0、6、12mg/kg 飼料投与群でそれぞれ 31%、21%および 0%であった。
8 12 mg/kg 飼料/日 (1.8mg/kg 体重/日⁶) の NIV を投与した雌で、AFB1 による肝
9 細胞癌誘発の抑制が認められた(参照196 #316)。

10 F344 ラット(1 群雄 4~16 匹)にジエチルニトロソアミン(DEN)および2週間後
11 に AFB1 を単回腹腔内投与し、その後 6 週間にわたって NIV を 6 mg/kg 飼料/
12 日(0.6 mg/kg 体重/日⁶)の濃度で混入させた飼料を混餌投与する中期肝発癌試験
13 が実施された。試験に供した NIV は、精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にした
14 ものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセンを産生しないとさ
15 れており、アセチル化 NIV も不検出とされている。試験開始後第 3 週目に肝の
16 部分切除を行い、第 8 週目に GST-P 陽性肝細胞巢の出現を調べた結果、NIV の
17 単独投与群ならびに DEN との共投与では顕著な変化を引き起こさなかった。
18 DEN と AFB1 投与群においては GST-P 陽性細胞が顕著に増加し、DEN、AFB1
19 および投与後-NIV を投与したラットにおいては、GST-P 陽性細胞巢の数および
20 面積の増加が認められた(参照197 #666、198 #719)。

23 (4) 生殖発生毒性

24 表 1 4 に NIV 投与による生殖発生毒性試験の結果を示した。

25 DDD または ddN マウス(1 群雄 3 匹以上)に、NIV を 0.4~60 mg/kg 体重/日の用
26 量で皮下、腹腔内または経口投与した結果、精子形成細胞数の減少、精細胞の一部
27 の壊死が見られ、多核巨細胞が精細管中に認められた(用量の記載なし)(参照199
28 #287)。

29 妊娠 ICR マウス(1 群雌 9~10 匹)に妊娠 7~15 日の期間、0、0.1、0.5 または 1.5
30 mg/kg 体重/日の NIV を腹腔内投与した。1.5 mg/kg 体重/日投与群で 10 匹中 6 匹
31 が臍出血の後死産した。0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で胚致死の増加が認められた
32 が、奇形は観察されなかった。NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日であった(参照200
33 #386)。

6 JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット	0.1	10	100

1 妊娠 ICR マウス(1 群雌 10~11 匹)に妊娠 0~18 日の期間、NIV 産生カビ米を
 2 NIV が 0、6、12 および 30 mg/kg 飼料/日の濃度となるよう混入させた飼料を妊娠
 3 0~18 日の期間に摂取させた。30 mg/kg 飼料群において母動物で有意な体重増加
 4 抑制が、胎児で生存率の有意な低下 (82.6%) および椎骨の化骨化進度の遅れが認
 5 められた。12 mg/kg 飼料以上では、胎児の体重が有意に減少した。また、別の妊
 6 娠 ICR マウス(1 群雌 10~11 匹)に妊娠 7~15 日目にかけて、精製 NIV を 0、1、5、
 7 10 または 20 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。~~30 mg/kg 飼料/日群~~
 8 および 10 mg/kg 体重/日以上強制経口投与群において、母動物の有意な体重増加
 9 抑制および死産あるいは胎児後期吸収の増加が認められた。また、~~12 mg/kg 飼料/~~
 10 ~~日以上を給餌した群~~および 5 mg/kg 体重/日以上を強制経口投与した群の胎児の子
 11 宮内体重増加遅延が認められた。催奇形性は認められなかった(参照 201 #714)。
 12
 13

表 1 4 ニバレノール (NIV) の生殖発生毒性試験

動物種等	投与方法 (溶媒)、 期間	投与量		所見	LOAE L (mg/kg 体重)	NOAE L (mg/kg 体重)	備考	文献
		(mg/kg 飼料/日)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、ICR (1 群雌 10 ~11 匹)	混餌、妊 娠 0~18 日	0、6、12、 30	0、0.7、 1.4、3.5*	30 mg/kg 飼料で母動物の体 重増加抑制および胚毒性、 12 mg/kg 飼料以上で胎児成 長抑制	1.4*	0.7*	カビ 米投 与	201 #714
マウス、ICR (1 群雌 5~ 10 匹)	胃内投与 (生理食 塩水)、妊 娠 7~15 日		0、1、5、 10、20	10 mg/kg 体重/日以上で母 動物の体重増加抑制および 胚毒性、5 mg/kg 体重/日以 上で胎児成長抑制	5	1		201 #714

14 *:SCF による換算値

15
16
17 (5) 遺伝毒性

18 NIV の遺伝毒性試験の結果を表 1 5 にまとめた。

19 NIV はチャイニーズハムスター V79-E 細胞を用いた *in vitro* での試験において細
 20 胞周期遅延作用を示した。代謝活性化系の存在下(+S9mix)で染色体異常がわずかに
 21 見られた。姉妹染色分体交換(SCE)の頻度のわずかな増加が認められた。これら観
 22 察された影響は非特異的なものであり、蛋白タンパク質合成阻害に起因するもので
 23 あることが示唆された(参照文 202 #660)。

24 チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた染色体異常試験において、汚染トウモ
 25 ロコシから精製した NIV は、0.001~0.03 µg/mL で対照の 2~3 倍の数の染色体異
 26 常を誘発した(参照 131 #60)。

27 チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた染色体異常試験において、汚染コムギ、
 28 オオムギまたはトウモロコシから精製した NIV は、各々 0.030 µg/mL でトキシシ

を添加していない対照の 2~3 倍の数の染色体異常を誘発したが、出現頻度は 5% 以下であった(参照132 #495)。

チャイニーズハムスターCHO 細胞および ICR マウス (1 群雄 4 匹) を用いて、NIV の単細胞ゲル電気泳動試験(コメットアッセイ)が行われた。50 および 100 µg/mL の NIV は、代謝活性化系非存在下で CHO 細胞の DNA を損傷した。*In vivo* でのコメットアッセイにおいては、NIV (20 mg/kg 体重) の経口投与により DNA 損傷が腎臓、骨髄、胃、空腸および結腸に認められた。腹膜内投与では、結腸を除いて DNA 損傷は認められなかった(参照203 #398)。

表 15 ニバレノール (NIV) の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

評価項目	試験系	濃度	結果		参考文献
			代謝活性化系なし	代謝活性化系あり	
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター V79-E 細胞	5~50 µM/plate	弱陽性	弱陽性	202 #660
染色体異常	チャイニーズハムスター V79-E 細胞	5~50 µM/plate	陰性	弱陽性* ¹	202 #660
染色体異常	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.001~0.03 µg/ml	陽性 (3 倍)	—	131 #60
染色体異常	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.03 µg/ml	陽性 (3 倍)	—	132 #495

*¹ : すべて娘染色分体交換

— : 未試験

【論点メモ】

遺伝毒性試験で一部陽性の結果が得られている点について、どのように解釈するか。

(参考)

SCF (2000) では、既存データからは遺伝毒性を適切に評価できないとしている。

<食品健康影響評価の方向性 (案) >

遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、既存のデータは限られており、現時点では遺伝毒性について評価することは困難と考えられた。一方、マウスを用いた 2 年間慢性毒性試験では発がん性は認められていない。なお、IARC では、NIV を含む *Fusarium* 属菌が産生する毒素について、ヒトに対する発がん性について分類できない (グループ 3) と評価している。

以上のことから、NIV については、現時点においては、遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できず、TDI を設定することが可能と判断された。

1 (6) その他 (免疫毒性・血液毒性等)

2 ① 免疫毒性

3 a. a) 免疫応答への影響

4 C57BL/6CrSlc マウス(1 群雌 12 匹)に、NIV を 0、6、12 または 30 mg/kg
5 飼料/日の濃度含有する飼料を~~て~~1 年間混餌投与した結果、6 および 30 mg/kg
6 飼料/日投与群で有意な白血球数の減少が見られた。LOAEL は 6 mg/kg 飼料/
7 日(換算すると 0.7 mg/kg 体重/日に相当)であった(参照 184 #284)。

8 C57BL/6 マウス(1 群雌 10 匹)に、NIV を 0、6、12 または 30 mg/kg (0、
9 0.68、1.51 又は 3.84mg/kg 体重/日相当) 含有する飼料を混餌投与した結果、6
10 ヶ月後には 30 mg/kg 飼料投与群において、1 年後には全ての NIV 投与群にお
11 いて有意な白血球数の減少が認められた(参照 184 #284)。

12 雄の OVA-TCR Tg (オボアルブミン T 細胞レセプタートランスジェニック)
13 マウスに、OVA を単独もしくは 6 mg/kg 飼料/日の NIV とともに経口投与し
14 た結果、OVA 単独では、血清中 IgE、IgG₁、および IgA レベルが増加するが、
15 OVA とともに NIV を投与すると、全体的な IgE 産生ならびに OVA 特異的 IgE、
16 IgG₁ および IgA 産生が有意に阻害された(参照 122 #376)。

17 F344 ラット/DuCrj (1 群雌雄 ~~2~~各 10 匹)に、NIV を 0、6.25、25、100 mg/kg
18 試料 (0、0.4、1.5 または 6.9 mg/kg 体重/日に相当) の用量で、90 日間混餌投
19 与した結果、~~する~~免疫毒性試験が実施された。~~6.9 mg/kg 体重/日で IgM の若~~
20 ~~手の増加が観測されたが、IgG および IgA のレベルは変化しなかった。~~脾細胞
21 においては、~~1.5 mg/kg 体重/日~~25mg/kg 飼料から以上の投与群で T リンパ球
22 /B リンパ球 (CD3+/B220+) 比が投与量に依存して有意に減少し、~~6.9~~
23 ~~mg/kg~~100mg/kg 飼料投与群体重/日において CD4⁺ヘルパー/CD8⁺細胞傷害性
24 T リンパ球比が有意に増加した。すべての投与量で NK 活性の有意な増加が観
25 測された(参照 191 #640)。

26 雄の F344/DuCrj ラットに、NIV を 0、6.25、25 または 100 mg/kg 飼料/日
27 の濃度含有する飼料を~~て~~90 日間の混餌投与を行ったした結果、100 mg/kg 飼
28 料投与群で脾臓リンパ球のうち、細胞障害性 CD8⁺T 細胞数および NK 細胞数
29 が ~~25 mg/kg 飼料/日から~~障害を受けた有意に減少し。また、100 mg/kg 飼料/
30 日の NIV 投与によって NK 細胞への細胞毒性したが、~~が~~観察されたが、~~6.25~~
31 および 25 mg/kg 飼料/日投与群では NK 活性の増加が見られた(参照 204
32 #657)。

33
34 b.) ② 血清中 IgA レベルの変化および IgA 腎症

35 NIV は DON と同様に IgA に対する影響と、マウスで IgA 腎症が報告され
36 ている、~~0.071 mg/kg 体重/日以上で、~~影響が認められた(参照 58 #482)。 (表
37 16)

1 C54B16 マウス(1 群雄 10 匹)に 0、0.014、0.071、0.355、1.774 または 8.87
2 0mg/kg 体重の NIV を週 3 回 4 週間経口投与した結果、8.870 mg/kg 体重投与
3 群において、血漿中の IgG が有意に増加したが、IgA に変化は認められなかつ
4 た(参照文86 #634)。

5 C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)に NIV を 0、0.071 または 0.355 mg/kg 体重/
6 日の用量で、週 3 日 4 週間強制経口投与 (溶媒：5%アラビアゴム水溶液) し
7 た結果、血漿中 IgA は 0.071 mg/kg 体重/日から有意に増加した(参照151
8 #482)。

9 雌の C3H/HeN、C3H/HeJ および BALB/C マウスに、精製 NIV を 6 または
10 12 mg/kg 飼料/日(約 0.9 または 1.8 mg/kg 体重/日)の濃度含有する飼料を~~て~~、
11 4 または 8 週間混餌投与した結果、~~8 週間後には全てのマウスで、糸球体への~~
12 IgA 沈着ならびに血清 IgA の増加が認められ、特に 8 週間後の 12 mg/kg 飼料
13 投与群で顕著であった。(参照205 #383)。

14 BALB/c マウス(1 群雌 20 匹)に、NIV を 15 mg/kg 体重/日の用量で単回経口
15 投与し、24 時間までリンパ器官の細胞を観察する免疫毒性試験が実施された。
16 パイエル板では投与後 9 時間以降 IgA+細胞数が有意に増加した。3 時間後に分
17 離したパイエル板中では、pan-T 細胞、pan-B 細胞ならびに生細胞数の有意な
18 減少が認められた。9 時間後に分離したパイエル板中ではすべての B 細胞亜集
19 団、特に IgA+B 細胞は有意に増加し、その後 IgA+および IgM+B 細胞数は対照
20 より高い値のままであった。(参照206 #649)。

21 雄の OVA-TCR Tg (オボアルブミン T 細胞レセプタートランスジェニック)
22 マウスに、OVA を飲料水中に単独もしくは 6 mg/kg の用量の NIV とともに経
23 口投与した結果、OVA 単独では、血清中 IgE、IgG₁、および IgA レベルが増
24 加するが、OVA とともに NIV を投与すると、全体的な IgE 産生ならびに OVA
25 特異的 IgE、IgG₁ および IgA 産生が有意に阻害された(参照207 #376)。

26 F344 ラット(1 群雌雄 ~~2~~各 10 匹)に、NIV を 0、0.4、1.5 または 6.9 mg/kg
27 体重/日の用量で、90 日間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。6.9 mg/kg
28 体重/日投与群で IgM の若干の有意な増加が観測されたが、IgG および IgA の
29 レベルは変化しなかった(参照 #640)。

30 雄のブタ(1 群 6 匹)に精製 NIV を 0、2.5、5 mg/kg 飼料/日の濃度で含む添
31 加した飼料を 21 日間摂取させた結果、対照群と投与群の間に血漿中 IgA レベ
32 ルの有意な差は認められなかった。2.5 mg/kg 飼料投与群において時間依存的
33 な IgA 産生量の増加傾向および IgG 産生量の減少傾向がみられた(参照193
34 #637)。

7 JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150

表16 ニバレノール (NIV) の IgA 産生への影響

動物種等	投与方法 (溶媒)、 期間	投与量		所見	IgA 産 生の影 響が認 められ た最小 投与量 (mg/k g 体重)	IgA 産 生への 影響が 認めら れなか った最 大投与 量 mg/kg 体重	備考	文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 C54B16、6 週齢 (1 群雄 10 匹)	強制経口投 与 (5%アラ ビアゴム水 溶液、週 3 回、28 日)		0.014、 0.071、 0.355、 1.774、 8.870 mg/kg 体重を 週 3 回 投与	8.870 mg/kg 体重投与群 で血漿中の IgG 増加、IgA は変化なし		3.8**		86 #634
マウス C57BL/6、 (1 群雄 10 匹)	経口投与 (5%アラ ビアゴム水 溶液)、週 3 日、4 週間		0.071、 0.355 mg/kg 体重を 週 3 回 投与	血漿中 IgA の増加	0.03**			151 #482
マウス、 C3H/He N、 C3H/HeJ 、 BALB/C、 (1 群雌 9~12 匹)	混餌、4 週、 8 週	6、 12	0.9、 1.8*	血清 IgA の増加、それに伴 いヒト IgA 腎障害に似た 腎臓の免疫病理学的変化	0.9*		カビ 米使 用	205 #383
マウス、 BALB/C、 (1 群雄 20 匹)	単回、精製 ニバレノール (DMSO)		15	パリエル板中 IgA+細胞 の増加、リンパ器官におけ る pan-T 細胞、pan-B 細 胞の減少	15			206 #649
卵白アル ブミン (OVA) 特 異的 T 細胞 受容体 α β -Tgマ ウス、 BALB/C	飲料水、2 週、4 週	6	0.9*	OVA に反応した全体的な IgE 産生および OVA 特異的 IgE、IgG1、および IgA 産 生を有意に阻害、脾細胞の IL-4 産生阻害、IL-2 産生 増大	0.9			207 #376
ラット、 F344、(1 群雌雄各 10)	混餌、90 日	6.25、 25、 100	0.4、 1.5、 6.9	6.9 mg/kg 体重/日投与群 で IgM 増加、IgA、IgG は 変化なし		6.9		191 #640
ブタ、51 日齢 (1 群雄 6 頭)	混餌、21 日	2.5、 5		血漿中の IgA は対照と比 較して有意差なし (2.5 mg/kg 飼料で IgA 産生量 の時間依存的増加傾向)				193 #637

1 *:換算係数を用いて摂取量を推定

2 **:週 3 回投与を 1 日あたりに換算した値

4 **c.③ サイトカイン発現**

5 OVA-TCR Tg マウスに OVA と共に NIV を 6 mg/kg 飼料/日(約 0.9 mg/kg 体
6 重/日⁸⁾の濃度を含む飼料を~~て~~混餌投与後、脾細胞におけるサイトカインを測定
7 した結果、IL-4 産生の阻害および IL-2 産生の増加が認められた。これらの機
8 序により、抗原特異的 IgE 産生が阻害されたことが示唆された(参照 207
9 #376)。

10 C3H/HeN、C3H/HeJ および BALB/c マウスに、NIV を 12 mg/kg 飼料/日
11 (約 1.8 mg/kg 体重/日⁸相当)の濃度で含む飼料を、8 週間混餌投与した結果、パ
12 イエル板リンパ球において、IgA 産生細胞が有意に増加していた。また、これ
13 らの細胞において IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、TGF-β(Th2 型サイトカイン)mRNA
14 が増加していることから、~~た~~パイエル版において ~~Th2~~ 型リンパ球が活性化さ
15 れていることが認められた(参照 208 #708)。

16 LPS で前刺激したマウス骨髄由来樹状細胞に、NIV または DON を 1~3 μM
17 の濃度でそれぞれ単独もしくは同時に刺激した結果、LPS 誘導による IL-12
18 と IL-10 産生を用量依存的に抑制したが、TNF-α産生は増加した(参照 209
19 #1021)。

21 **d.④ リンパ系組織におけるアポトーシス**

22 BALB/c マウス(1 群雌 5 匹)に、NIV を 15 mg/kg 体重/日の用量で経口投与
23 した結果、NIV は投与後 3 時間には最初にパイエル板で有意にアポトーシスを
24 誘導し、さらに胸腺では 6 時間後に最も強くアポトーシスを誘導した。胸腺、
25 パイエル板版および腸間膜リンパ節中では、CD4+と CD8+細胞が影響を受けた
26 にアポトーシスが誘導された。パイエル板では IgA+細胞数が有意に増加した。
27 NIV 投与 3 時間後にマウスをと殺し分離したパイエル板中では、pan-T 細胞、
28 pan-B 細胞ならびに生細胞数の有意な減少が認められたが、NIV 投与 9 時間後
29 に分離したパイエル版中ではすべての B 細胞亜集団、特に IgA+B 細胞は有意
30 に増加し、その後 IgA+および IgM+B 細胞数は対照より高い値のままであった。
31 パイエル版に NIV が作用した回復過程で、NIV とパイエル板との相互作用の
32 結果、インターロイキン産生が刺激され、その後の IgA 分泌性 B 細胞の増殖
33 および分化の増加が起る可能性が示された(参照 206 #649)。

34 ICR:CD-1 マウス(1 群雄 5 匹)に、NIV を 5、10 および 15 mg/kg 体重の用

8 JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150

1 量で経口投与し 12、24 および 48 時間後に胸腺、脾臓、パイエル板リンパ球
2 のアポトーシスの進行を調べた結果、リンパ球のアポトーシス数が誘導され
3 たリンパ球数は、12 時間で用量依存的に胸腺、パイエル Peyer 板、脾臓に
4 おいて増加した。脾臓では 2412 時間後にでは 15 mg/kg 体重群の胸腺より
5 抽出した DNA にラダーを検出したピークとなった。(参照210 #650)。

6 *in vitro* において、マウスマクロファージ J774A.1 細胞に NIV または
7 DON(各 10~100 μ M)存在下で培養した結果、いずれも濃度依存的にアポトー
8 シスを誘導し、この作用は NIV でより強く認められた。NIV と DON の同時
9 曝露による相互作用はなかった。アポトーシスの誘導は、カスパーゼ-3 を介し、
10 G0/G1 期をブロックすることも関与していると考えられた。DON および NIV
11 は、ERK、Bax、カスパーゼ-3、ポリ-ADP-リボース合成酵素(PARP)、DNA
12 修復酵素の係わるによるアポトーシスシグナル伝達経路に影響を及ぼすこと
13 が考えられた(参照167 #1023)。

14 15 ②⑤ 血液毒性

16 F344 マウス(1 群雌雄各 12 匹)に、NIV を 0.4 または 2.0 mg/kg 体重/日の用量
17 で 30 日間強制経口投与した結果、血液学のおよび生化学的パラメータに有意な
18 変化は認められなかった(参照91 #237)。

19 C57BL/6 マウス(1 群雌 6 匹)において、人為的にカビを生えさせた米を加えた
20 NIV を 5、10 または 30 mg/kg 飼料/日の濃度で含む飼料を用いて、24 日間の短
21 期摂取試験が実施された。有意な赤血球減少と軽微な白血球減少が 30 mg/kg 飼
22 料投与/日群(約 34.5 mg/kg 体重/日、SCF による換算値)で認められたが、他の血
23 液学的パラメータ、餌摂取量、体重増加、および肝臓、脾臓ならびに胸腺の重量
24 に顕著な変化は認められなかった(参照188 #283)。

25 F344 ラット(1 群雌雄各 12 匹)に、NIV を 0.4 または 2.0 mg/kg 体重/日の用量
26 で 30 日間強制経口投与した結果、血液学のおよび生化学的パラメータに有意な
27 変化は認められなかった(参照185 #237)。

28 C57BL/6 マウス(1 群雌 10 匹)に、NIV を 0、6、12 または 30 mg/kg 飼料/日
29 の濃度で混餌投与した結果、6 ヶ月後には 30 mg/kg 飼料/日群において、1 年後
30 には 6 および 12 mg/kg 飼料/日群(それぞれ約 0.9 および 1.8 mg/kg 体重/日)を含
31 む全ての NIV 投与群において有意な白血球数減少が認められた(参照90 #284)。

32 33 ③⑥ その他

34 ヒト末梢血より分離したリンパ球の *in vitro* におけるマイトジェン誘発性の増
35 殖における NIV の阻害作用を検討した。NIV は平均 72 ng/mL の濃度で、トリ
36 チウムチミジンの取り込み増殖を 50%阻害した(参照211 #378)。

37 フィトヘマグルチニン(PHA)(IC₅₀: 350 nM)やポークウィード(PW)(IC₅₀: 270
38 nM)によるヒト末梢血より分離したヒトリンパ球の増殖は、NIV により阻害され

1 た。また、NIVはPWが誘発する免疫グロブリンの生成を阻害した。DONにお
2 いても同程度の濃度範囲でその影響が認められた。NIVをT-2トキシン、ジアセ
3 トキシシルペノールまたはDONと併用すると、免疫グロブリン生成阻害の相加
4 効果作用が認められた(参照212 #397)。

5 マウスマクロファージ由来RAW264細胞株を用いてLPS刺激によるNO産生
6 におよぼすDONあるいはNIVの影響をin vivoで検討した。DONとNIVは用
7 量依存的にNO合成酵素iNOSの産生とIFN- β 機能を抑制し、NIVは125 μ M/ml
8 以上で有意にNO合成酵素であるiNOSの産生を抑制した。NO産生が低下した
9 (参照180 #735)。

10 LPSで前刺激したマウス骨髄由来樹状細胞に、NIVまたはDONを1~3 μ M
11 の濃度でそれぞれ単独もしくは同時に刺激した結果、NO産生の減少および
12 MHCクラスIIと補体CD11c分子の発現減少が認められたが、CD86の発現影
13 響はなかった。また、NIVは有意に樹状細胞の壊死を引き起こしたが、この現
14 象はDONでは認められなかった。両毒素はLPS誘導によるIL-12とIL-10産
15 生を用量依存的に抑制したが、TNF- α 産生は増加した。これらの結果から、NIV
16 とDONは成熟中の樹状細胞に影響することで免疫毒性の原因となることが示唆
17 された(参照209 #1021)。

18 HeLa細胞に、NIVを15 μ g/mL用量で1分間作用させた結果、RNA合成阻
19 害は認められなかったが、ポリリボソームの分解を引き起こした(参照213
20 #210)。また、その他のヒト由来細胞(子宮癌、胎児胎子腎臓、およびリンパ球)
21 に対しても増殖阻害が認められ、そのIC₅₀値は0.3~1.0 μ g/mLであった(参照
22 214 #293)。

23 ウサギの網状赤血球にNIVを作用させた結果、タンパク蛋白質合成を阻害し、
24 その50%抑制量(Inhibition Dose 50%, ID₅₀)は6 μ g/mLであった。また、ポリフ
25 ェニルアラニンの合成阻害でのID₅₀値は0.5 μ g/mLであったことから、リボゾー
26 ムレベルでタンパク蛋白質合成を阻害することが考えられた(参照215 #308)。
27 NIVはエールリッヒ腹水腫瘍細胞におけるタンパク蛋白質合成(ID₅₀, 6 μ g/mL)
28 およびDNA合成(ID₅₀ > 10 μ g/mL)を阻害した(参照216 #313)。

29 マウス繊維線維芽由来3T3細胞を用いてNIVとDONの細胞毒性が検討され
30 た。DNA合成の50%抑制濃度(IC₅₀)は、同レベル(1.19 \pm 0.06と1.50 \pm 0.34
31 μ M)であり、アセチル化NIVと15-AcDONの毒性については、それぞれNIVと
32 DONと同等であった。3-AcDONについては、DONや15-AcDONよりも毒性
33 が低く、脱エポキシ化DONおよび脱エポキシ化NIVは、DONおよびNIVよ
34 りもそれぞれ54および55倍高かった(参照217 #1047)。

35 LPSで前刺激したマウス骨髄由来樹状細胞に、NIVまたはDONを1~3 μ M
36 の濃度でそれぞれ単独もしくは同時に刺激した結果、NO産生の減少および
37 MHCクラスIIと補体CD11c分子の発現減少が認められたが、CD86の発現影
38 響はなかった。また、NIVは樹状細胞の壊死を引き起こしたが、この現象はDON

1 では認められなかった。両毒素は LPS 誘導による IL-12 と IL-10 産生を用量依
2 存的に抑制したが、TNF- α 産生は増加した。これらの結果から、NIV と DON は
3 成熟中の樹状細胞に影響することで免疫毒性の原因となることが示唆された(参
4 照 138 #1021)。

6 【論点メモ】

7 マウスを用いた試験において、比較的低用量で IgA の増加が認められている点につ
8 いて、どのように解釈するか。

9 <食品健康影響評価の方向性 (案) >

10 IgA 産生への影響については、表 16 の文献を精査した結果を踏まえ、IgA の上昇及
11 び腎糸球体への IgA 沈着との関係や種差などについて、要検討。(マウスでは強制経
12 口投与(溶媒:5%アラビアゴム水溶液)で、C57BL/6 では 0.03 mg/kg 体重/日とかな
13 り低い用量で影響が認められているが、上昇は軽微であり、一方、C54B16 では 3.8
14 mg/kg 体重/日まで IgA の増加は認められていない。また、ラットでは 6.9 mg/kg 体重
15 /日まで IgA の増加は認められていない。)

17 C. DON と NIV の複合毒性

18 (1) *in vivo*

19 C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)に DON を 0.071 または 0.355mg/kg 体重/日の用量
20 で、単独または同用量の NIV とともに、週 3 回 4 週間強制経口投与(溶媒:5%ア
21 ラビアゴム水溶液)する複合毒性試験が実施された。併用投与により血漿中 IgA の
22 増加ならびに DCNB を基質とした GST 活性の上昇に相加的な影響が、また血漿中
23 尿酸値の増加に相乗的な影響が認められた(参照 151 #482)。

24 *F. graminearum* の代謝物であるサムブシノール、15-AcDON、3-AcDON、
25 カルモリン、ジヒドロキシカロネクトリンのいずれかを 2 mg/kg 含み、6 mg/kg
26 飼料/日の DON を含む飼料または含まない飼料を 14~17 週の去勢雄ブタ(1 群 5
27 ~6 頭)に 21 日間混餌投与した。DON には摂餌量および体重増加抑制作用が認
28 められたが、DON とその他のトリコテセン類との間に複合作用は認められな
29 かった(参照 23 #360)。

30 生後 12~13 週の未経産雌ブタおよび去勢雄ブタ(1 群各 3 匹)に、T-2 トキシ
31 ンを 0.4、0.8、1.6 または 3.2 mg/kg 飼料/日の濃度、DON を 2.5mg/kg 飼料/日
32 の濃度で単独あるいは併用して 5 週間混餌投与する複合毒性試験が実施された。
33 DON 単独投与において明らかな摂餌量減少および体重増加抑制が認められた。
34 T-2 トキシンと DON の複合投与では、T-2 トキシンの最低および最高投与量に
35 おいて摂餌量減少および体重増加抑制が認められたが、0.8~3.2 mg/kg 飼料/日
36 においては体重増加率の低下が有意ではなかった。剖検では DON 単独曝露にお
37

1 いて、食道および胃粘膜の肉眼的病理スコアの増加(胃底粘膜の紅斑、噴門部の
2 灰色化、食道の菲薄化・壁の増加)が認められ、T-2 との複合投与においては食道
3 における肉眼的病理スコアが増加したものの、用量依存性はなかった(#45)。

4 3週齢のブロイラー若鶏雄(1群 60羽)に、非汚染小麦(対照)、DON 汚染小麦
5 (16 mg/kg 飼料/日)、精製 T-2 トキシン(4 mg/kg 飼料/日)を添加した飼料または
6 DON および T-2 トキシン併用飼料を 3 週間給餌した結果、体重増加と最終体重
7 は DON/T-2 トキシンの複合投与群で有意に減少した。DON 単独および複合投
8 与群において平均血球容積(MCV)の低下が認められ、T-2 トキシン単独および併
9 用群においては血清総蛋白、アルブミンおよび LDH の減少が認められたが、い
10 ずれも相加性はなかった。血清コレステロールについては、併用群で有意に低下
11 した(参照 138 #355)。

12 13 (2) *in vitro*

14 DON と NIV の *in vitro* における複合作用の結果を表 17 にまとめた。

15 DON、ベルカリン A、T-2 トキシン、ジアセトキシルペノール(DAS)の単独また
16 は複合暴露が、Vero 細胞およびラット脾臓細胞のタンパク質合成に及ぼす阻害作用
17 を検討した。タンパク質合成 50%抑制濃度(50%PSI)は、DON で 1499 nM、NIV
18 は 8131 nM であった。DON のタンパク質合成阻害能は T-2 トキシンの 1/100 未満
19 であったが、T-2 トキシンとの等モル混合によりやや拮抗性が認められた。4 種の
20 フザリウムカビ毒を同時に混合暴露させた結果、相乗作用および拮抗作用は認めら
21 れなかった。(参照** #165)。

22 ヒト末梢リンパ球の *in vitro* における PHA またはポークウイード-PW による刺
23 激誘導性増殖に及ぼす DON、NIV、DAS および T-2 トキシンの単独あるいは複合
24 暴露の抑制作用が検討された。いずれのフザリウムカビ毒素も単独でリンパ球増殖
25 を抑制し、IC₅₀ は、NIV (IC₅₀: 350, 270 nM; PHA およびポークウイード-PW の
26 順)、DON(IC₅₀: 430, 380 nM)、DAS(IC₅₀: 4.1, 4.0 nM)、T-2 トキシン(IC₅₀: 1.4,
27 1.1 nM)であった。NIV(1×10^{-7} M)とその他の毒素を DON(2×10^{-7} M)を組み合わせ
28 た場合の阻害作用は、相加的であり相乗的ではなかった。DON と T-2 トキシンま
29 たは DAS と組み合わせた場合の阻害作用は、T-2 トキシンまたは DAS 単独よりも
30 同等以下に減弱したことから、DON が拮抗作用を有することが示唆された(参照
31 212 #397)。

32 T-2 トキシンと HT-2 トキシン、T-2 トキシンと T-2 テトロール、DON と NIV、
33 DON と T-2 の組み合わせをディスクに浸み込ませ、酵母菌(*Kluyveromyces*
34 *marxianus*)を培養したシャーレに置いて生じた増殖抑制ゾーンを計測して、酵母に
35 対する毒性を比較した。T-2 トキシンと HT-2 トキシン、DON と NIV の組み合わ
36 せは相乗作用を呈したが、DON と T-2 トキシンの組み合わせは、拮抗反応を示し
37 た(参照 140 #356)。

38 フモニシン B1 (FB1)、 α -ゼアラレノール (α -ZEA)、NIV および DON が、

1 ブタ全血細胞の Con A によるマイトジェン誘導性細胞増殖に及ぼす抑制作用が検
 2 討された。 α -ZEA (0.5~20 μ M)、NIV および DON(0.065~2 μ M)は用量依存的に
 3 増殖を抑制し、作用の強さは NIV>DON> α -ZEA の順だった。FB1 (0.5~80 μ M)
 4 は増殖に影響しなかった。FB1 と α -ZEA では相乗的に増殖抑制が認められたが、
 5 DON と NIV では相乗効果および相加効果は認められなかった。(参照218 #531)。

6 マウスマクロファージ由来細胞株 J774A.1 を NIV(10~100 μ M)または DON(10
 7 ~100 μ M)存在下で単独または混合培養した結果、72 時間における 50%細胞致死
 8 濃度(IC₅₀)は、NIV、DON および複合のそれぞれで、11.2、16.8 および 14.0 μ M
 9 であり、相乗効果は認められなかった。また、濃度依存的にアポトーシスを誘導し、
 10 この作用は NIV でより強く認められたがかったが、NIV と DON の同時曝露によ
 11 る相互作用はなかった(参照167 #1023)。

12 T-2 トキシンと HT-2 トキシン、T-2 トキシンと T-2 テトロール、DON と NIV、
 13 DON と T-2 での組み合わせで各かび毒を混合したものをディスクに浸み込ませ、
 14 ペーパーディスク法により酵母菌(Kluyveromyces marxianus)に対する生育阻害を
 15 比較した。T-2 トキシンと HT-2 トキシン、DON (5~50 μ g/ディスク)と NIV (5
 16 ~100 μ g/ディスク)の組み合わせは 25 μ g/プレート以下の濃度において相乗作用を
 17 呈したが、DON と T-2 トキシンの組み合わせは、拮抗反応を示した(参照219 #356)。

18
 19 **表 17 デオキシニバレノールとニバレノールの *in vitro*における複合作用**

試験系	濃度	結果	文献
ヒト末梢リンパ球	NIV : 1×10^{-7} M、 DON : 2×10^{-7} M	PHA または PW 刺激誘導細胞増殖の阻害 作用は相加的であり相乗的ではなかった。	212 #397
ブタ血液細胞	各々 0.065~2 μ M	Con A 刺激誘導性細胞増殖の抑制作用に おいて、DON と NIV の併用は相加およ び相乗効果が認められなかった。	218 #531
マウスマクロファージ 由来細胞株 J774A.1	各々 10~100 μ M	アポトーシスの誘導に関して、DON と NIV の相互作用は認められなかった。	168 #1023
酵母菌 (Kluyveromyces marxianus)	DON:5~10 μ g/プ レート、NIV: 5~ 100 μ g/プレート	25 μ g/プレート濃度以下では DON と NIV の組み合わせは相乗的に酵母菌の増殖を 抑制した。	219 #356

20
 21 **【論点メモ】**

22 複合毒性に関するこれまでの知見から、グループ TDI の設定に必要な情報が十分で
 23 あるか。

24 (参考)

25 SCF (2002) では、T-2 トキシン、HT-2 トキシン、NIV および DON のグループ評価に
 26 ついては、入手可能なデータが限られており、評価したすべてのトリコテセンに対す
 27 るグループ TDI を設定する裏付けにはならなかったことから、グループ TDI の設定は
 28 保留とされている。
 29

1 <食品健康影響評価の方向性（案）>

2 DON と NIV の複合影響について検討した試験は限られており、結果が錯綜してい
3 ること、作用メカニズムが明らかでないことから、現時点では、グループ TDI の設定
4 は困難と考えられた。しかしながら、DON と NIV はその化学構造が非常に類似して
5 おり、同様な毒性作用を有する可能性が高いと推察されることから、今後、関連する
6 知見が集積されれば、グループ TDI 設定の必要性について検討することが望ましいと
7 考える。

8

3. ヒトにおける知見

(1) 臨床的所見

DON に曝露されると、30 分以内に悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまいおよび発熱といった急性作用症状が現れる。*Bacillus cereus* に由来する催吐性毒素の存在など、微生物に起因すると思われる胃腸疾患による症状とこうした症状とを見分けることは難しい(参照3#96)。

(2) 疫学研究

表 18 に DON および NIV に関する疫学研究等の報告をまとめた。

表 18 デオキシニバレノール (DON) およびニバレノール (NIV) に関する疫学研究等

国	年	原因	摂取量	症状	参考文献
中国	1961 ~ 1985	赤かび病のコムギおよびトウモロコシの摂取による 35 件の大発生(7818 例以上)	邢台 (ケイタイ) 県における 1984 年の大発生では、4 試料が DON 3.8 ~ 93 mg/kg およびゼアラレノン 0.13 ~ 0.59 mg/kg を含んでおり、1 試料が DON 0.34 mg/kg およびゼアラレノン 0.004 mg/kg を含んでいた。T-2 トキシンおよび NIV は認められなかった。	一般に摂取から 5 ~ 30 分で悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまいおよび発熱といった症状が現れた。死亡例は報告されなかった。	3 (220 #98)
中国	1985	赤かび病コムギの摂取	DON 含有率平均 0.92 mg/kg および NIV 平均含有率 0.13 mg/kg(5 ~ 10 µg/kg 体重)	急性症状なし	3 (221 #51)
中国	1990	食道癌と対照患者のトウモロコシ中の DON 摂取量を比較	DON 平均含有率はそれぞれ 0.57 mg/kg および 0.099 mg/kg		222 #97
中国	1995	食道癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒曝露量を比較	トウモロコシ中の DON 含有率(0.4 vs. 0.05 mg/kg)、15-アセチル化 DON 含有率(0.24 vs. 検出せず)、NIV 含有率(0.086 vs. 0.059)	DON および NIV ではなく、トリコテセンおよびゼアラレノンの含有率が食道癌発生頻度に相関	223 #46
中国	1993	原発性肝癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒曝露量を比較	ハイリスク地域で平均含有率 0.89 mg/kg の DON を含んでおり、低リスク地域では 0.49 mg/kg であった。		224 #177
中国	1992	カシン・ベック病(風土性変形性関節症)の発生頻度に関連して調査	DON 含有率は発生頻度の高いすべての地域(範囲 0.005 ~ 3.9 mg/kg)において発生頻度の低い地域(範囲 0.002 ~ 0.7 mg/kg)より有意に高かった。15-アセチルおよび 3-アセチル DON の		220 #98

			含有率も有意に高かった。		
中国	2004	食道癌及び胃噴門癌ハイリスク地域の汚染穀物中のNIV量を測定し、米国と比較	コムギ、オオムギ、トウモロコシ中のNIV及びDON平均濃度は各々、830±927 µg/kg および 4281±6114 µg/kg であり、米国の平均濃度の400～800倍と推定された。		132 #495
インド	1987	雨の害を受けたコムギから作られたパンの摂取	DON(24 試料中 11 試料において 0.34～8.4 mg/kg)、アセチルDON(24 試料中 4 試料において 0.6～2.4 mg/kg)、NIV(24 試料中 2 試料において 0.03～0.1 mg/kg)およびT-2トキシン(24 試料中 3 試料において 0.55～4 mg/kg) LOAELは0.44 µg/kg 体重と推定されているが、上記のとおり他の毒素も含有しているため不確か。	下腹部痛、腹部膨満感、目眩、頭痛、のどの炎症、悪心、嘔吐、下痢、および血便	225 #16、 226 #17

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

4. 諸外国における評価

(1) FAO-WHO 食品添加物合同専門家会議(JECFA)モノグラフ (参照3)

JECFAは、2000年にDONの評価を実施し、マウスにおける2年間混餌投与試験の結果において、発がん性が認められなかったこと、最低用量群での動物の平均体重は対照群の平均体重より低かったが、この体重差は生物学的に重要であるとはみなされずはせず、この同用量では他の毒性学的変化は認められなかったことから、この試験におけるNOAEL 100 µg/kg 体重/日およびに安全係数100を用いて、暫定最大耐容1日摂取量(PMTDI)を1 µg/kg 体重/日と設定した。このレベルの摂取量では免疫系、発育または生殖毒性に対して影響を及ぼさないと結論している。

NIVについては、これまでに評価は行われていない。

(2) IARC 国際がん研究機関(IARC)モノグラフ (参照4)

IARCでは、1993年に *Fusarium-F. graminearum*、*F. culmorum*、および *F. crookwellense* に由来する毒素 (ZEA、DON、NIV、アセチル化 NIV) の発がん性について評価を行っている。

その結果、ヒトにおいて、*Fusarium graminearum* に由来する毒素の発がん性

1 は、証拠が不十分であり、*F. culmorum* および *F. crookwellense* に由来する毒素
2 のヒトに対する発がん性に関するデータは入手できなかったとされている。また、
3 実験動物における DON、NIV およびアセチル化 NIV の発がん性については、証拠
4 が不十分であるとされている。

5 結論として ~~*Fusarium*~~ *F. graminearum*、*F. culmorum*、および *F. crookwellense*
6 に由来する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できないとされている
7 (IARC 発がん性分類のグループ 3)。
8

9 (3) 欧州連合(EU)の食品科学委員会(SCF)意見書 (参照33、34、35)

10 EU の SCF は 1999 年に DON、2000 年に NIV、2002 年に T-2 トキシン、HT-2
11 トキシン、NIV および DON のグループ評価に関する意見書を公表している。

12 DON については、発がん性および変異原性は認められなかったことから、マウ
13 スを用いた長期混餌投与試験で得られた NOAEL 0.1 mg/kg 体重/日に、不確実係数
14 100 を用いて、暫定 TDI(tTDI)を 1 µg/kg 体重/日と設定している。この tTDI 値を
15 用いれば、DON の急性の嘔吐に対する影響だけでなく、亜慢性毒性および生殖毒
16 性に対する影響を防ぐことが可能としている。

17 NIV については、マウスを用いた長期混餌投与試験から得た LOAEL 0.7 mg/kg
18 体重/日に、LOAEL を使用することおよびデータベースが限られていることから不
19 確実係数 1000 を適用し、暫定 TDI(t-TDI) を 0.7 µg/kg 体重/日と設定している。

20 T-2 トキシン、HT-2 トキシン、NIV および DON のグループ評価については、
21 入手可能なデータが限られており、評価したすべてのトリコテセンに対するグルー
22 プ TDI を設定する裏付けにはならなかったことから、グループ TDI の設定は保留
23 とされている。

1
2
3

付表 1 デオキシニバレノール (DON) 投与による経口・混餌投与以外の経路、
または精製していない試料を用いた亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与方法	投与材料	投与期間	投与量 (mg/kg 飼料)	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	LOAEL (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	参考文献
ラット、 Wistar、 雌、139 g (5)	混餌	汚染トウモロコシ	8 日	40	2	摂餌量、体重増加率の減少；肝および胸腺の絶対重量減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清パラメータ値の増加	2		227 #10
ラット、 Wistar、 雌、139 g (5)	混餌	オートクレーブ で無毒化した汚 染トウモロコシ	8 日	40	2	血清アルカリフォ スファターゼ活性 の減少	2		227 #10
ラット、 Sprague- Dawley、 雄、190～ 210g (雄 10、雌 25)	混餌	人工汚染トウモ ロコシ (<i>Fusarium graminearum NRRL 58839</i> 、 96% DON、他の トリコテセン類、 ZEA は検出せず)	90 日	20	1	体重増加率減少	1		124 #106
ブタ、若 齢 (2~6)	混餌	人工汚染トウモ ロコシ(825 ppm DON、3.9 ppm ZEA ^{*1} 。T-2 トキ シン、 diacetoxyscirpe nol、FUS-X ^{*2} は 検出できなかった)	21 日	1.3, 12, 20, 43	0.06, 0.6, 0.8, 1.6	体重増加率減少	0.06		97 #189
ブタ、雄 雌、8 kg (4)	混餌	汚染コムギ (DON のみ定量)	21 日	1~4.2	0.04, 0.09	摂餌量、体重増加 率の減少	0.18	0.09	100 #126
ブタ、去 勢雄、49 日齢、14 kg (6)	混餌	汚染コムギ(26 mg/kg DON、 ZEA、T-2 トキシ ン、ochratoxin、 aflatoxin は検出 限界(20 µg/kg)以 下	28 日	4.5	0.2	摂餌量、体重増加 率の減少；腎病 変；フモニシン B ₁ との相互作用	0.2		228 #54
ブタ、ヨ ークシャ ー、去勢 雄、6~7 週、13 kg (6~8)、	混餌	自然汚染トウモ ロコシ(28.7 mg/kg DON、8.6 mg/kg 15-AcDON ^{*3} 、1.1 mg/kg ZEA)	28 日	0.95, 1.8, 2.8	0.08, 0.13, 0.18	体重増加率減少； 甲状腺重量減少、 チロキシン、血清 中アルブミンおよ び A/G 比増加、α グロブリン減少	0.13	0.08	229 #154
ブタ、ヨ ークシャ ー、去勢 雄、10~ 20 kg (6)、	混餌	DON 汚染飼料、 7%の 15-AcDON、3% の NIV を含む	32 日	1, 3	0.09, 0.22	体重増加抑制、血 清中 α グロブリン 減少；コルチゾー ルの増加	0.22	0.09	113 #141
ブタ、84 日齢、38 kg (6)	混餌	汚染トウモロコ シ(2.5 mg/kg、 <i>F. graminearum Schwabe DAOM180377</i> を感染させた。	35 日	2.5	0.1	摂餌量、体重増加 率の減少	0.1		230 #45

ブタ、ヨークシャー、雄雌 12週 (6)	混餌	DON(2.5 mg/kg、 <i>F. graminearum Schwabe DAOM180377</i> を感染させた)精製 T-2 トキシン (米に <i>F.sporotrichoides</i> を感染後抽出)	35日	2.5 mg/kg DON と 0.4, 0.8, 1.6 および 3.2 mg/kg T-2 トキシン	(0.1DON と 0.016, 0.032, 0.064 および 0.128 T-2 トキシン)	最終体重と体重増加について、DON 処置ブタは無処置対照より有意に減少、その他の臨床科学、血液化学的検査に変化なし				230 #45
ブタ、去勢雄、18 kg (8)	混餌	自然汚染トウモロコシ(28.7 mg/kg DON, 8.6 mg/kg 15-AcDON, 1.1 mg/kg ZEA)	42日	4	開始時 0.26, 終了時 0.16	体重増加率、摂餌量の減少; しわの多い胃; 血清中タンパク質減少	0.26			231 #155
ブタ、雄雌、8 kg (1~2)	混餌	汚染コムギ (DONのみ定量)	42日		0.18	摂餌量、体重増加率の減少	0.09	0.04		100 #126
ブタ、雌、去勢雄、59日齢、21 kg (7~11)	混餌	自然汚染エン麦 (A トリコセチン を分析。12.4 mg/kg DON, 1.5 mg/kg 3-AcDON ^{*4} , 少量の NIV と FUS-X, 0.75 mg/kg ZEA)	95日	0.7, 1.7, 3.5	0.04, 0.1, 0.2	摂餌量、体重増加率の減少、肝重量増加、血清中アルブミン減少	0.1	0.04		157 #13
ブタ、去勢雄、雌、25 kg (8)	混餌	自然汚染エン麦 (14.6 mg/kg DON, 1.76 mg/kg 3-AcDON, 少量の NIV と ZEA)	100日	0.5, 1, 2, 4; 対照: 0.1~0.4	0.02, 0.04, 0.08, 0.16	体重増加率および摂餌量の減少	0.16	0.08		232 #12
ウマ、雌雄、12.5歳、444 kg	混餌	自然汚染オオムギ(36-44 ppm DON)	40日	飼料 40 mg/kg + 干草 1.3 kg/日	0.11	摂餌量、体重増加率、血清評価項目への影響なし		0.11		233 #74
多産および少産ホルスタイン、泌乳期初期 (1)	混餌	汚染オオムギ(24 mg/kg)	21日	2.1, 6.3, 8.5	0.075, 0.22, 0.3	摂餌量、体重増加率、第1胃 pH、乳量への影響なし		0.3		234 #65
ウシ、去勢仔ウシ、293 kg (16)	混餌	人工汚染オオムギ(22.2 ppm)	84日	0.9, 3.7, 6.4, 9.2	0.01, 0.05, 0.07, 0.1	摂餌量、体重増加率、血清評価項目への影響なし		0.1		235# 2
仔ヒツジ、雌雄、3~6ヵ月、18 kg (3~4)	混餌	自然汚染コムギ (26 mg/kg DON、<0.1 mg/kg ZEA)	28日	16	0.94	摂餌量、体重増加率、血液学的、血清および組織学的評価項目への影響なし		0.94		236 #52
ブロイラーのヒナ、雄、1日齢 (36)	混餌	自然汚染コムギ (27 mg/kg DON。 aflatoxin、ZEA、ochratoxin、cyclopiazonic acid、moniliformin、fumonisins は検出限界以下)	21日	16	1.5	摂餌量、体重増加率、血液学的、血清および組織学的パラメータへの影響なし		1.5		237 #55

ブロイラーのヒナ、1日齢(60)	混餌	自然汚染コムギ(26 mg/kg DON、ZEA、T-2 トキシン、diacetoxyscirpenol、afrotoxin、ochratoxin は検出せず)および精製 T-2 トキシン(99%)	21日	16	1.3	飼料効率減少。DONとT-2トキシン(4 mg/kg)の混合で飼料効率は有意に減少、さらに、血清総蛋白、アルブミン、コレステロール、乳酸脱水素酵素の減少	1.3		238 #85
ブロイラーのヒナ、雄、1日齢(36)	混餌	自然汚染コムギ(26 mg/kg DON、ZEA、T-2 トキシン、diacetoxyscirpenol、afrotoxin、ochratoxin は検出せず)および精製 T-2 トキシン(>99%)およびトウモロコシで <i>F.moniliforme</i> を培養した fumonisin B1(4700 mg/kg FB1、1400 mg/kg FB2、430 mg FB3)	21日	15	1.3	摂餌量、体重増加率、血液学および血清パラメータへの影響なし(心臓、ファブリキュウ囊、砂囊の相対重量が増加したが毒性影響かどうかは不明)		1.3	239 #86
ブロイラーのヒナ、雌雄、1日齢(240)	混餌	自然汚染オートムギ(DON、3-AcDON、ZEA)	35日	DON : 3-ADON : ZEA 0.1:0:0(コントロール)、1.0:0.18:0.15、2.1:0.3:0.26、3.4:0.53:0.5	0.01, 0.1, 0.21, 0.34	摂餌量、体重増加率、屠体重量、心臓、および組織学的パラメータへの影響なし(0.21 mg/kg では他の群に比べてわずかに成長が促進)		0.34	240 #11
ブロイラーのヒナ、1日齢(45)	混餌	汚染トウモロコシ(9.8 mg/kg DON、1.24 mg/kg 15-AcDON、0.725 mg/kg NIV、1.15 mg/kg ZEA、1.05 mg/kg moniliformin、1.43 mg/kg beauvericin、0.1 mg/kg FB1)	37日	1.8, 3.6, 5.3 + 50%の他のマイコトキシン	0.14, 0.3, 0.46	体重増加率、飼料変換率、および血清パラメータへの影響なし(心重量が最高用量で有意に増加)		0.46	241 #93
マガモ、雌雄、1歳(10)	混餌	自然汚染コムギ	14日	5.8	1.5	血清、血液学的、および組織学的パラメータへの影響なし		1.5	242 #21
イヌ、ビーグルまたはブリタニー、1~7歳	混餌	自然汚染コムギ(37 mg/kg DON、1 mg/kg の 15-AcDON)	14日	1, 2, 4, 6, 8, 10	0.075, 0.15, 0.3, 0.45, 0.6, 0.75	嘔吐、摂餌量減少	0.45	0.3	102 #62
ネコ、アメリカンショートヘア、1~9歳	混餌	自然汚染コムギ(37 mg/kg DON、1 mg/kg の 15-AcDON)	14日	1, 2, 4, 6, 8, 10	0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5	嘔吐、摂餌量減少	0.4	0.3	102 #62

- *1: ゼアラレノン
- *2: アセチル化 NIV
- *3: 15-アセチル化デオキシニバレノール
- *4: 3-アセチル化デオキシニバレノール

**付表 2 精製していないニバレノールまたはアセチル化 NIV を用いた
亜急性毒性試験の結果**

動物種等	投与方法	投与材料	投与期間	投与量 (mg/kg 飼料)	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	LOAEL (mg/kg 体重)	NOAEL (mg/kg 体重)	参考文献
マウス、 Donryu 系、8 週齢、 雄	経口 挿管	アセチル化 NIV (<i>F.nivale Fn 2b</i> を PFC 培養液で培養 し、クロマトグラ フィーで抽出。)	50 日		0.4	投与群：1/12 で肝が ん 対照群：0/10			243 #286
マウス、 C57BL/6C rSlc、雌 雄、7 週齢	混餌	汚染コメ	84 日	6、12、30	0.9、1.8、 4.5	雌雄ともに体重増加 抑制、雄の場合用量 依存的減少。摂取量 減少。肝臓、腎臓、 脾臓、および胸腺の 重量変化。血清アル カリフォスファター ゼ活性が用量依存的 増加。	0.9		189 #405

5. 暴露状況

DON 及び NIV は主に小麦、大麦及びトウモロコシなどの穀類を汚染する事が知られている。穀類のうち、米については、我が国において主食であり摂取量が多いが、その汚染程度は非常に低いことが明らかにされている(参照244)。また、EU や Codex での報告でも、ライ麦、オート麦、米などの穀類からの検出に関する報告は限られている(参照245、246)。従って、米と並んで摂取量の多い小麦が、我が国における DON 及び NIV の主たる暴露源と考えられることから、汚染実態調査や暴露評価に関する研究も小麦を中心に行われている。

(1) 汚染実態

小麦(玄麦)における DON の暫定的な基準値(1.1 mg/kg)が 2002 年 5 月に厚生労働省によって設定されたことを受け、農林水産省では輸入小麦の検査項目に DON を追加し、輸入商社に検査の実施を義務付けており、その結果が公表されている(参照247)。また、国内産麦類については、小麦及び大麦を対象としたかび毒含有実態調査が継続的に実施されており、DON と共に NIV についても調査が行われている(参照248)。また、厚生労働省においても、厚生労働科学研究等により、DON 及び NIV の汚染実態調査が行われている。なお、小麦の国内生産量及び輸入量は表 19 に示すとおりであり、国内消費量の約 85%がアメリカ、カナダ、オーストラリアからの輸入で国内生産量は 15%となっている。

1

表 19 小麦の国内生産量及び国別輸入量（単位：万トン）

	2002年度	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度	2007年度	2008年度	
国産	83	86	86	88	84	91	88	
輸入	アメリカ	230.3	286.0	275.7	257.7	272.6	294.5	294.2
	カナダ	122.1	100.4	109.2	114.2	108.6	109.5	111.9
	オーストラリア	87.6	119.8	112.9	106.8	114.8	85.3	79.9
	その他						0.3	0.3
輸入合計	440.0	506.1	497.9	478.7	496.0	489.6	486.3	

2 平成 21 年度及び平成 19 年度農林水産省「麦の需給に関する見通し」（参照249、250）から食品
3 安全委員会にて作表

4

5 ① 農林水産省による調査結果

6 a. DON

7 国内産小麦における DON の含有実態調査の結果を表 20 に、輸入小麦の検
8 査結果（船積み時）を表 21 に示す。DON の調査及び検査の結果、国産及び
9 輸入小麦ともに一部の検体で定量限界を超える DON が検出されているが、
10 2002 年度を除き、暫定基準を超えるものは確認されていない。

11

12

表 20. 国産麦類の DON 含有実態調査の結果（2002～2007 年度）

品目	年度	調査 点数	定量 限界 (mg/kg)	定量限界 未満の点数		最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg) ①	平均値 (mg/kg) ②	平均値 (mg/kg) ③
					割合				
小麦	2002	199	0.05	118	59%	2.1	0.16	-	-
	2003	213	0.05	136	64%	0.58	0.067	-	-
	2004	226	0.05	145	64%	0.93	0.044	-	-
	2005	200	0.010	128	64%	0.23	0.015	0.019	-
	2006	100	0.010	16	16%	0.88	-	-	0.13
	2007	100	0.009	43	43%	0.29	-	-	0.023
大麦	2002	50	0.05	28	56%	4.8	0.26	-	-
	2003	54	0.05	34	63%	3.7	0.29	-	-
	2004	56	0.05	23	41%	1.8	0.24	-	-
	2005	50	0.010	23	46%	0.46	-	-	0.060
	2006	10	0.010	0	0%	2.5	-	-	0.55
	2007	10	0.007	3	30%	0.32	-	-	0.064

13

14 注 1：本表は食品安全に関するリスクプロファイルシート(検討会用)（参照251）を引用（一部改変）

15 注 2：平均値は、2002-2004 年度は平均値①により算出した。

16 2005 年度以降は、GEMS/Food が示す方法に従い、定量限界未満の試料数が 60%を超えていたものについて
17 は、平均値①及び②を、定量限界未満の試料数が 60%以下であったものについては、平均値③を、以下によ
18 りそれぞれ算出した。

19 平均値①：定量限界未満の濃度を「0」として算出。

20 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限界として算出。

21 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。

22

1

表 2.1. 輸入小麦における DON の検査結果（船積み時）

	定量 限界 (mg/kg)	アメリカ				オーストラリア				カナダ				フランス			
		検査 件数	検出 数	検出 率	範囲 (mg/kg)	検査 件数	検出 数	検出 率	範囲 (mg/kg)	検査 件数	検出 数	検出 率	範囲 (mg/kg)	検査 件数	検出 数	検出 率	範囲 (mg/kg)
2002年度	—	84	19	0.23	0.05-0.68	33	0	0		40	7	0.18	0.07-0.28				
2003年度	—	167	53	0.32	0.05-0.60	58	9	0.16	0.05-0.32	59	0	0					
2004年度	0.05	168	77	0.46	0.05-0.71	51	0	0		63	1	0.02	0.07				
2005年度	0.05	157	83	0.53	0.05-0.97	48	0	0		62	16	0.26	0.05-0.35				
2006年度	0.05	162	94	0.58	0.05-1.00	53	0	0	0	59	22	0.37	0.06-0.38				
2007年度	0.05	187	67	0.36	0.05-0.55	42	0	0		56	8	0.14	0.05-0.16	8	4	0.5	0.06-0.30
2008年度	0.05*	187	59	0.32	0.05-0.62	62	12	0.19	0.08-0.31	55	24	0.44	0.06-0.31	6	2	0.33	0.2

注) 本表は農林水産省の輸入小麦の残留農薬等の調査結果（参照247）を基に食品安全委員会において作成

*：フランスの定量限界は 0.1 mg/kg。

2
3
4
5
6
7

国内産小麦の DON 含有実態調査では、定量限界以上の割合が 36～84 %、平均値についても 0.015～0.16 mg/kg と、年度によってばらつきが認められる。

輸入小麦の DON の検査でも、検出率に関しては米国産小麦で 23～58 %、オーストラリア産小麦で 0～19 %、カナダ産小麦で 0～44 %であり、また汚染濃度の範囲でも米国産小麦で 0.05～1.00 mg/kg、オーストラリア産小麦で 0.05～0.32 mg/kg、カナダ産小麦で 0.05～0.38 mg/kg となっており、国内産小麦と同様に、年度によってばらつきが認められる。

国内産大麦での DON の含有実態については、定量限界以上の割合が 37～100 %、平均値については 0.060～0.55 mg/kg であり、国内産大麦についても小麦での結果と同様に、年度によってばらつきが認められている。（参照247、248）

b. NIV

NIV の含有実態調査の結果を表 2.2 に示す。

NIV については、国内産小麦のかび毒の含有実態調査の中で、DON と共に実施されており、小麦では、定量限界以上の割合が 32～70 %、平均値が 0.010～0.087 mg/kg であり、大麦では、定量限界以上の割合が 56～90 %、平均値が 0.042～0.58 mg/kg であった。このように、NIV においても、DON と同様に、年度によってばらつきが認められている。（参照248）

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

1

表 2.2. 国産麦類の NIV 含有実態調査の結果 (2002~2007 年度)

品目	年度	調査 点数	定量限 界 (mg/kg)	定量限界 未満の点数		最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg) ①	平均値 (mg/kg) ②	平均値 (mg/kg) ③
					割合				
小麦	2002	199	0.05	130	65%	0.64	0.059	-	-
	2003	213	0.05	144	68%	0.55	0.040	-	-
	2004	226	0.024	118	52%	0.55	0.033	-	-
	2005	200	0.006	111	56%	0.20	-	-	0.010
	2006	100	0.007	30	30%	1.0	-	-	0.087
	2007	100	0.006	60	60%	0.21	-	-	0.013
大麦	2002	50	0.05	22	44%	1.2	0.16	-	-
	2003	54	0.05	23	43%	0.95	0.13	-	-
	2004	56	0.024	14	25%	1.2	0.20	-	-
	2005	50	0.006	16	32%	0.38	-	-	0.042
	2006	10	0.007	1	10%	3.0	-	-	0.58
	2007	10	0.004	3	30%	0.33	-	-	0.051

注 1 : 本表は食品安全に関するリスクプロファイルシート(検討会用) (参照252) を基に作成 (一部改変)。

注 2 : 平均値は、2002-2004 年度は平均値①により算出した。

2005 年度以降は、GEMS/Food が示す方法に従い、定量限界未満の試料数が 60%を超えていたものについては、平均値①及び②を、定量限界未満の試料数が 60%以下であったものについては、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。

DON と NIV の国内での汚染実態調査からは、相関性について特に傾向は認められなかった。

② 厚生労働省による調査結果

2001 年度に、麦類中の DON 及び NIV の汚染実態調査が厚生労働特別科学研究として実施された。結果のまとめを表 2.3 に示す。輸入小麦 21 試料、国産小麦 36 試料、輸入大麦 3 試料、はだか麦 22 試料の合計 82 試料を検査した (検出限界 0.001mg/kg)。全試料中の汚染試料の平均値及びその範囲は、DON が 238ug/kg 及び 1~2248ug/kg、NIV が 10ug/kg 及び 1~110ug/kg であった。全体の 74%で共汚染が認められた。(参照253)

2002 年度に、国内産玄米 124 試料を用いた DON 及び NIV の汚染実態調査が厚生労働特別科学研究として実施された。結果のまとめを表 2.3 に示す。DON 汚染は 4 試料 (4.8~60.7ug/kg、汚染試料の平均 21.8ug/kg、全試料の平均 4.8ug/kg (加重平均 0.7ug/kg))、NIV 汚染は 15 試料 (2.0~17.4ug/kg、汚染試料の平均 5.0ug/kg、全試料の平均 6.7ug/kg (加重平均 0.6ug/kg)) に認められ、DON と NIV の同時汚染は 1 試料で認められた。汚染玄米を精米した場合、玄米中の DON 及び NIV の約 40%が精白米中に残存することが示された。(参照244)

2003 年度に、北海道、関東、大阪、九州で購入した家庭用小麦粉 (市販薄力粉、強力粉、天ぷら粉等) 84 試料での DON 及び NIV 並びに乳児用食品 (ビスケット類、カレールー類、麺類等) 88 試料での DON に関する汚染実態調査が厚生労働

1 働省により実施された。結果のまとめを表 2 3 に示す。家庭用小麦粉の DON 検
 2 出率は 80%、NIV で 31% であり平均値は DON 138ug/kg (5-1147ug/kg)、NIV
 3 81ug/kg (5-247ug/kg) であった。DON と NIV の汚染の相関性については、九
 4 州で購入された小麦粉 (21 試料中 14 試料が地元産) では、認められたが、全国
 5 平均では相関性は認められなかった。また乳児用食品の DON 検出率は 80% であ
 6 り、その平均値は 20ug/kg (2.5-59ug/kg) であった。(参照 254)

7 **表 2 3 麦類、乳幼児用食品及び米 (国産玄米) の DON・NIV 汚染実態調査**

試験実 施年度 (参照)	検体	検 体 数	汚染試料での平均値(ug/kg)		全試料での平均値(ug/kg)	
			DON	NIV	DON	NIV
2001 年度 (253)	小麦 (輸入)	21	133.9(1-740)	2.9(1-7)	95.6*	1.2*
	小麦 (国産)	36	358.4(1-2248)	8.8(1-27)	388.3*	8.3*
	大麦 (輸入)	3	9(2-20)	5.5 (5-6)	9.0*	3.66*
	はだか麦 (国産)	22	8.1(1-47)	15.1(1-110)	6.2*	12.8*
2002 年度 (244)	米 (国産玄米)	124	21.8(4.8-60.7)	5.0(2.0-17.4)	0.7****	0.6****
2003 年度 (254)	家庭用小麦粉	84	172.5**	89.8**	138(5-1147)***	81(5-247)***
	乳幼児用食品	88	20**	—	20(2.5-59)***	—

8 注：本表は、各参照資料を基に食品安全委員会にて作成。

9 *：ND を 0 として食品安全委員会にて算出。

10 **：食品安全委員会にて、全試料での平均値×(検出数/検体数)にて算出。

11 ***：ND を 5mg/kg として算出。 ****：ND を 0 として算出。

12
 13 2007 年度に、後述する NIV の暴露量推定のために、北海道産を除く国内産小
 14 麦 59 試料を用いた DON 及び NIV の汚染実態調査が厚生労働科学研究として実
 15 施された。その結果、DON と NIV の汚染の相関性は比較的高いと考えられた。
 16 また、表 2 4 に示すとおり検出下限以下の割合は、DON のみが 6 検体 (10.2%)、
 17 NIV のみが 23 検体 (39.0%)、いずれも検出下限以下のものが 5 検体 (8.5%)
 18 であった。(参照 255)

19 **表 2 4 DON・NIV 含有量調査 (2007 年年度・全 59 試料)**

mg/kg	DON	NIV	合計値として
<0.005	6	23	5
0.005~	24	21	20
0.05~	11	7	12
0.1~	15	6	14
0.4~	1	2	3
0.6~	0	0	3
1.1~	2	0	2

20 注) 厚生労働科学研究カビ毒を含む食品の安全性に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書 (参照 255) から引用

21
 22
 23
 24 **(2) 暴露量の推定**

25 DON 及び NIV の汚染が知られている主な穀類のうち、我が国での食品摂取量が
 26 多いものとしては米と小麦が考えられる。このうち米については、平均汚染濃度及

1 び平均摂取量を基に暴露量を試算した結果、成人では DON 0.0029 ug/kg 体重/日、
 2 NIV 0.0032 ug/kg 体重/日、1~6 歳の幼児についても DON 0.0052 ug/kg 体重/日、
 3 NIV 0.0056 ug/kg 体重/日と非常に低い程度であるとの報告がある（参照 243）。
 4 従って、我が国では小麦が DON 及び NIV の摂取に寄与する主要な食品と考えられ
 5 ることから、厚生労働科学研究において、小麦を含む食品を対象に食品摂取量及び
 6 かび毒の含有実態調査等のデータに基づき、DON 及び NIV の暴露量の推計が行わ
 7 れている。

8
 9 **① 平均値を用いた試算**

10 2002 年度に実施された厚生労働科学特別研究により、DON に関する暴露量の
 11 推定が行われた。DON の汚染データは、先に述べた農林水産省によって実施さ
 12 れた 2002 年度の輸入及び国内産小麦に関する調査結果（国内産小麦：0.16 mg/kg、
 13 輸入小麦：0.06 mg/kg）を用い、国産及び輸入小麦の 1997 年度の国内供給量（国
 14 内産小麦：54 万トン、輸入小麦：456 万トン）を考慮した DON 濃度の加重平均
 15 値を算出した。日本人の平均小麦摂取量は国民栄養調査（2000 年度）を用いた。
 16 また、同時に実施した小麦加工における毒素の減衰実験から算出した毒素残存率
 17 を加味し、これらから DON の平均暴露量を推計した。

18 結果を表 2 5 に示す。

19 **表 2 5 平均値を用いた DON の推定暴露量の試算（2002 年度）**

年齢	小麦摂取量 (g/日)	一日摂取量 (ug/kg 体重/日)	日本人体重 (kg)	一日摂取量 (ug/日人)
全年齢平均	94.3	0.13	52.6	6.70
1-6 歳平均	64.1	0.29	15.9	4.55

20 注：小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究報告書（参照258）を基に食品安全委員会にて作表

21 推定摂取量は、全年齢平均で 0.13 ug/kg 体重/日（6.70 ug/日人）となり、1-6
 22 歳平均では 0.29 ug/kg 体重/日（4.55 ug/日人）であった。（参照258）

23
 24 2003 年度に厚生労働省により、家庭用小麦粉と乳幼児用小麦製品の DON の汚
 25 染実態調査が実施され、その平均汚染濃度を基に DON の一日摂取量が推定され
 26 た。なお、小麦粉から製造されるパンでは残存率を 1 とし、麺調理における残存
 27 率を 0.5 とした。また、小麦粉をパン類として摂取している割合を約 50%、麺類
 28 で消費している割合を 50%と仮定した。

29 結果を表 2 6 に示す。

30 **表 2 6 平均値を用いた DON の推定暴露量の試算（2003 年度）**

年齢	小麦摂取量 (g/日)	一日摂取量 (ug/kg 体重/日)	日本人体重 (kg)	一日摂取量 (ug/日人)
全年齢平均	98.0	0.17	52.6	8.8
1-6 歳平均	64.1	0.36	15.9	5.7

31 注：食品中のかび毒に係る試験検査報告書（参照254）を基に食品安全委員会にて作表

1 推定摂取量は、全年齢平均で 0.17 ug/kg 体重/日 (8.8 ug/日人) となり、1-6 歳
2 平均では 0.36 ug/kg 体重/日 (5.7 ug/日人) であった。(参照254)

3 4 ② 確率論的手法を用いた試算

5 a. DON の暴露量推定

6 2002 年の「国民栄養調査」より小麦を含む食品を抽出し、食品を 5 種類 (粉
7 もの、パン類、麺類、中華及び菓子類) に分けて、摂取量を集計した。次に、
8 小麦の摂取量分布を求めるために、それぞれの区分ごとに小麦の含有率を設定
9 し、年齢階層別 (1~6 歳、7~14 歳、15~19 歳、20 歳以上の 4 階層) に、対
10 数正規分布を仮定したシミュレーション用のデータセットを作成した。

11 また、先に示した農林水産省での国内産小麦における DON 含有実態調査の
12 うち 2002~2004 年度の結果及び厚生労働省により実施された 2003 年度に実
13 施した汚染実態調査の結果から、小麦の DON 含有量について、次の 3 つの基
14 準値を設定するシナリオを想定 (玄麦から製粉段階での減衰率を 50%と仮定)
15 し、先に求めた小麦の摂取量分布に関するシミュレーション用データセットを
16 用いて、DON の暴露量の推定をモンテカルロ・シミュレーション法によって
17 行った。

18
19 シナリオ①：規制無し

20 シナリオ②：小麦粉として 0.55 mg/kg (玄麦として 1.1 mg/kg)

21 シナリオ③：小麦粉として 1 mg/kg (玄麦として 2.2 mg/kg)

22
23 結果は表 2 7 に示されている。

24 規制に関するシナリオ間においては、大きな差は認められなかった。年齢階
25 層別では、1~6 歳が最も高く、7 歳以上ではほぼ同様の値を示している。暴
26 露量の推定値としては、95 パーセンタイルにおいて、1 μ g/kg 体重/日を超える
27 ものは無いが、99 パーセンタイルにおいては 1~6 歳で 2~3 μ g /kg/日、7 歳以
28 上ではほぼ 1 μ g /kg/日となった。

29 なお、本結果については、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、
30 最大値の設定を行っていないため現実的でない小麦の摂取量が分布データに入
31 れられている。従って、特に高いパーセンタイルにおいて、この分布の不適合
32 の影響が強くなることを考慮する必要がある。(参照255)

33 加えて、2002 年度の調査研究において、輸入小麦より国内産小麦の方が DON
34 の平均汚染量が高い傾向であったことを踏まえ、ワーストシナリオを想定し摂
35 取する小麦が国内産小麦のみと仮定していること、DON の汚染は収穫された
36 年の気候等に影響され (参照 256)、ばらつきが大きいこと等についても留意
37 する必要があると考えられる。

1

表27 モンテカルロ法によるDONの年齢別暴露量

仮定A(検出下限未満については、全てのサンプルが検出下限の値=0.05mg/kg)

年齢	規制	推定暴露量(μg/kg体重/日)										MAX
		MIN	1パーセ ンタイル	5パーセ ンタイル	10パーセ ンタイル	25パーセ ンタイル	50パーセ ンタイル	75パーセ ンタイル	90パーセ ンタイル	95パーセ ンタイル	99パーセ ンタイル	
1~6才	なし	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.48	0.85	2.58	772.53
	1.1mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.07	0.19	0.46	0.82	2.38	807.73
	2mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.47	0.85	2.54	915.47
7~14才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.08	0.20	0.36	0.97	513.98
	1.1mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.08	0.19	0.35	0.89	319.57
	2mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.08	0.20	0.36	0.95	1092.02
15~19才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.36	1.08	3357.92
	1.1mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.34	0.98	5485.20
	2mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.35	1.06	3929.46
20~才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.18	0.32	0.94	32.66
	1.1mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.07	0.18	0.31	0.87	7.43
	2mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.18	0.32	0.93	11.07

仮定B(検出下限未満については、0から0.05mg/kgの一樣分布)

年齢	規制	推定暴露量(μg/kg体重/日)										MAX
		MIN	1パーセ ンタイル	5パーセ ンタイル	10パーセ ンタイル	25パーセ ンタイル	50パーセ ンタイル	75パーセ ンタイル	90パーセ ンタイル	95パーセ ンタイル	99パーセ ンタイル	
1~6才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.14	0.43	0.81	2.54	889.48
	1.1mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.14	0.41	0.77	2.33	917.10
	2mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.14	0.43	0.80	2.49	1466.35
7~14才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.19	0.35	0.96	363.30
	1.1mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.19	0.34	0.88	243.03
	2mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.19	0.35	0.94	263.86
15~19才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.18	0.34	1.02	10165.50
	1.1mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.18	0.33	0.92	5416.47
	2mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.18	0.34	1.00	15834.00
20~才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.17	0.32	0.94	23.31
	1.1mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.16	0.31	0.87	11.43
	2mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.17	0.32	0.93	11.72

注：モンテカルロ法による日本人の小麦摂取によるデオキシニバレノール(DON)暴露量の推定(参照255)から引用(一部改変)

2

3

4

5

b. NIVの暴露量推定

6

7

8

9

10

11

2004年度の「食品摂取頻度・摂取量調査」より小麦を含む食品を抽出し、食品を5種類(a.粉もの、b.パン類、c.麺類、d.中華、e.菓子類)に区分した。また、小麦の摂取量分布を求めるために、同調査等に基づきそれぞれの区分ごとに小麦の含有率を設定し、年齢階層別(1~6歳、7~14歳、15~19歳、20歳以上の4層)に、対数正規分布を仮定したシミュレーションデータセットを作成した。

12

13

14

15

16

17

18

次に、先に示した厚生労働科学研究による、2007年度に実施された北海道を除く国内産小麦でのDON・NIVの汚染実態の調査結果(参照255)から、小麦のDON・NIVの含有量について、DONの現行規制下(玄麦:1.1mg/kg)において、NIVの規制値を次の4つ設定するシナリオを想定し、摂取量分布に関するシミュレーションデータセットを用いて、NIVの暴露量を推計した(玄麦から製粉段階での減衰率を50%と仮定)。

19

DON 現行規制下(小麦(玄麦):1.1mg/kg)において、

20

◎NIVの暴露量を推定

21

シナリオ①: NIVの規制なし

22

シナリオ②: NIVについて小麦(玄麦)として0.2mg/kg

1 シナリオ③：NIVについて小麦（玄麦）として0.5 mg/kg

2 シナリオ④：NIVについて小麦（玄麦）として1.0 mg/kg

3
4
5 結果は表28に示されている。

6 年齢階層別では、1～6歳が最も高く、年齢階層が高くなるに従って暴露量
7 が小さくなる傾向が認められた。NIVの暴露量の推定値としては、95パーセ
8 ンタイルにおいて、0.4 μg/kg体重/日を超えるものは無いが、99パーセン
9 タイルにおいては1～6歳でNIV単独0.2 mg/kg規制の他は0.7 μg/kg体重/日以上
10 となった。（参照257）

11 なお、本結果については、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、
12 最大値の設定を行っていないため現実的でない小麦の摂取量が分布データセッ
13 トに組み入れられている。従って、特に高いパーセンタイルにおいて、この分布
14 の不適合の影響が強まることを考慮する必要がある。また、摂取する小麦が国
15 内産小麦のみと仮定されていること、汚染実態調査において、比較的NIVの汚
16 染が少なく生産量が多い北海道産小麦を試料として用いておらずDONとNIV
17 の汚染の相関性が高くなる可能性があること、DON・NIVの汚染は収穫され
18 た年の気候等に影響さればらつきが大きいこと等について留意する必要がある。

表 28. モンテカルロ法による NIV の年齢別暴露量

1～6歳

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.52	0.85	1.17	1.71	2.20
ニバレノール 単独規制0.2mg/kg	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.26	0.39	0.61	0.81	1.13	1.42
ニバレノール 単独規制0.5mg/kg	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.51	0.83	1.13	1.63	2.09
ニバレノール 単独規制1mg/kg	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.52	0.85	1.17	1.70	2.21

7～14歳

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.36	0.58	0.79	1.13	1.44
ニバレノール 単独規制0.2mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.06	0.11	0.19	0.27	0.41	0.53	0.72	0.89
ニバレノール 単独規制0.5mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.35	0.56	0.76	1.07	1.35
ニバレノール 単独規制1mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.36	0.58	0.79	1.12	1.44

15～19歳

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.28	0.44	0.59	0.83	1.04
ニバレノール 単独規制0.2mg/kg	0.01	0.01	0.02	0.05	0.09	0.15	0.21	0.31	0.39	0.52	0.63
ニバレノール 単独規制0.5mg/kg	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.27	0.43	0.57	0.79	0.98
ニバレノール 単独規制1mg/kg	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.28	0.44	0.59	0.83	1.04

20歳～

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.28	0.37	0.53	0.67
ニバレノール 単独規制0.2mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.06	0.09	0.13	0.19	0.25	0.34	0.41
ニバレノール 単独規制0.5mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.27	0.36	0.50	0.63
ニバレノール 単独規制1mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.28	0.37	0.53	0.67

注 1：厚生労働科学研究カビ毒を含む食品の安全性に関する研究平成 19 年度総括・分担研究報告書（参照257）より引用（一部改変）

注 2：推定暴露量の単位は $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

(3) 製粉及び調理過程等での減衰

小麦玄麦（家庭用、菓子用、麺用及びパン用）とその玄麦から製粉した対となる小麦粉（家庭用、菓子用、麺用及びパン用）について、それぞれ 20 試料（合計 160 試料）を用いて、製粉時の DON 及び NIV の減衰率が調査された。その結果、玄麦の平均値は DON では $184\mu\text{g}/\text{kg}$ (6-2452 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、NIV では $23\mu\text{g}/\text{kg}$ (7-174 $\mu\text{g}/\text{kg}$) であった。一方、小麦粉の平均値は、DON では $42.4\mu\text{g}/\text{kg}$ (8-1620 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、NIV では $3.41\mu\text{g}/\text{kg}$ (4-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) であった。製粉段階での減衰率を表 29 に示す。DON

では平均 73%、NIV では平均 57.7%の減衰が認められた。(参照258)

表 29 小麦玄麦の製粉時の減衰

		全体	小麦種類			
			家庭用	菓子用	麺用	パン用
DON 平均減衰率 (%)	平均値±SE	73.0±2.70	69.4±5.75	78.9±5.31	74.0±6.75	72.6±4.61
減衰率範囲(%)		25-97	38-92	43-94	25-94	29-97
製粉後検出数 / 製粉前検出数		59/77	18/20	11/20	11/17	19/20
NIV 平均減衰率 (%)	平均値±SE	57.7±4.30	63.8±5.28	47.0±12.9	59.9±10.8	38.3±13.2
減衰率範囲(%)		0-91	31-91	21-77	0-84	13-57
製粉後検出数 / 製粉前検出数		24/73	16/20	4/20	8/14	3/19

注：小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究（参照258）を基に食品安全委員会にて作表

なお、本結果では、製粉後検出限界以下となった検体については検出率を算出せず集計を行っていない。NIV では、製粉後検出限界以下となる割合が高く、また製粉前の汚染量が比較的低くなっている点に留意する必要がある。

製粉及び調理工程での DON の減衰に関する研究が厚生労働科学研究によって実施された。汚染小麦（玄麦）を製粉した後 DON 濃度が測定された。次に、それぞれ用意した DON 汚染強力粉からパン及び蒸しパン、うどん用小麦粉からうどんを調理加工し DON 濃度が測定された。製粉工程の減衰率は、DON 濃度が 0.78 ug/kg の玄麦では平均 61.3%、0.20 ug/kg の玄麦では 49.5%であった。調理工程では、パンでは 0.12%、うどんでは 71.1%、蒸しパンでは 17.9%減衰した。DON は水溶性のため、うどんでは DON がゆで汁に移行することで効果的に減衰すると考えられた（参照258）。

表 30 製粉・調理工程での DON の減衰

製粉工程減衰率(%)	調理工程減衰率(%)	
61.3%(玄麦 0.78ug/kg) 49.5%(玄麦 0.20ug/kg)	パン	0.12
	うどん	71.1
	蒸しパン	17.9

注：小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究（参照258）を基に食品安全委員会にて作表

1
2 日本国内 9 地域の製パン工場産のパン製品とその原料となった小麦粉を対とし
3 て、事業規模の製パン工程での DON 及び NIV の減衰について調査された。各 35
4 試料（合計 70 試料）の DON 及び NIV 汚染量を検査した結果、事業規模での製パ
5 ンでの平均減衰率は DON で 25.6%、NIV で 34.2%であった。（参照259）

6 なお、前述のパンの減衰率と値が大きく異なる理由としては、前者では製パン工
7 程においてホームベーカリーを使用しているが、後者では大規模なパン製造工程で
8 あることから、パン製造の規模で減衰の傾向が異なる可能性や、汚染量が微量の場
9 合では減衰率が大きくなる可能性が考えられた。

10 **表 3 1 製パン工程（事業規模）での DON 及び NIV の平均減衰率**

	DON	NIV
製パン（事業規模） での減衰率	25.6%	34.2%

11
12
13 焙煎による自然汚染大麦中の DON 及び NIV の分解について、GC-MS またはモ
14 ノクローナル抗体を用いた ELISA で検討された。DON と NIV が加熱温度と加熱
15 時間に依存して分解されることが GC-MS で確認された。しかし、150°Cで 5 分あ
16 るいは 30 分の加熱条件では、GC-MS 分析ではわずかな減少が認められる一方で、
17 ELISA では逆に増加が認められた。この結果は、DON 及び NIV の加熱生成物がモ
18 ノクローナル抗体に対して高い交差反応性を示すことを示唆している。（参照
19 260）

20 デュラム小麦を用いたスパゲッティでの、製粉から調理工程での DON の減衰
21 が調査された。各工程後の DON 残存率は、玄麦を 100%とした場合、製粉後の小
22 麦粉で 36.5±12.9%、製麺後のスパゲッティ（調理前）で 32.6±12.3、調理後の
23 スパゲッティで 19.5±7.8%であった（参照 261）。従って、デュラム小麦を用
24 いたスパゲッティの調理による減衰は約 40%となる。

25 発酵の過程で、DON が増加する現象が知られており、イースト発酵でのパンで
26 は DON はほとんど減衰しない（参照 262、263、264、265、266）、もしくは逆
27 にイースト発酵により DON が増加するという報告がある（参照 267）。また、こ
28 のような加工工程での DON の増加については、醸造に関する研究で、原料中の
29 DON 前駆体や DON 複合体の変換に起因することが示唆されている（参照 268、
30 269、270）。

31
32 この他、製粉・調理過程による DON の減衰については多くの研究が行われてい
33 る。これらの文献では、DON は製粉過程で減衰するが、耐熱性を持つため通常の
34 調理工程では完全に除去できないとされている。しかし、煮沸調理では高い水溶性
35 を持つため容易に沸騰水中に移行するとされている（参照271）。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

＜日本人の暴露量に関する食品健康影響評価の方向性（案）＞

我が国におけるDON及びNIVの暴露に対する食品別の寄与度についての詳細な分析は行われていないが、汚染実態及び食品摂取量を踏まえれば、小麦を含む食品が主要な暴露源と推定される。

汚染実態調査における小麦の平均汚染濃度及び日本人の平均小麦摂取量からDONの暴露量の推計を行った結果、全年齢平均では0.13～0.17 ug/kg 体重/日、1～6歳平均では0.36 ug/kg 体重/日であった。

また、国内産小麦の汚染実態調査結果と小麦を含む食品の摂取量から確率論的手法を用いてDON及びNIVの暴露量の推定を行った結果では、DONについては、いずれの年齢群においても95パーセントタイル値は1 ug/kg 体重/日以下であった。NIVについては、いずれの年齢群においても95パーセントタイル値は0.4 ug/kg 体重/日以下であった。ただし、これらの推計では、玄麦から製粉段階におけるDON及びNIVの減衰率については50%と仮定しているが、その他の加工・調理工程による減衰を考慮していないことから、実際の暴露量はこの推定値よりも低くなると考えられる。また、国内産小麦の汚染実態調査結果のみを用いた試算であり、輸入小麦の汚染実態は考慮されていないことや、かび毒の汚染は収穫された年の気候等に影響さればらつきが大きいという不確実性を含んでいることに留意する必要がある。

1 IV. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いてデオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康
3 影響評価を実施した。

5 1. デオキシニバレノール (DON)

6 経口投与された DON は、主に脱エポキシ化及びグルクロン酸抱合体化により、
7 より毒性が低い代謝物に代謝され、元の DON とともに、尿及び糞便中に排泄され
8 る。

9 DON の実験動物を用いた試験では、主に嘔吐、摂餌量の減少、体重増加抑制及
10 び免疫系に及ぼす影響（血中 IgA の増加など）が認められた。また、これらの影響
11 が認められた用量よりも高用量で胎児毒性及び催奇形性が認められた。

12 遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られてい
13 るが、その程度は強いものではなく、また、マウスを用いた2年間慢性毒性試験でも
14 発がん性は認められなかったことから、生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有
15 する可能性は低いと考えられた。なお、IARC では、DON を含むフザリウム属菌が
16 産生する毒素について、ヒトに対する発がん性について分類できない（グループ3）
17 と評価している。

18 以上のことから、DON については、既存のデータからは、遺伝毒性及び発がん
19 性があるとは判断できず、TDI を設定することが可能と判断された。

20 TDI の設定に当たっては、以下の点を考慮した。

21 各種毒性試験で認められた所見のうち、嘔吐については、ブタの単回経口投与試
22 験において、かなり低い用量（0.05～0.1 mg/kg 体重）で認められた。ただし、こ
23 れは溶媒として水又は生理食塩水を用いた強制経口投与の結果であり、混餌投与で
24 はこれよりも高い用量（0.19～0.6 mg/kg 体重/日）で嘔吐は認められていない。こ
25 のことから、ブタの強制経口投与で認められた嘔吐は急速摂取の影響と考えられ、
26 実際に人が食品から暴露する場合には、混餌投与による結果を考慮すべきと考えら
27 れた。

28 免疫系への影響について記載

30 TDI について記載

33 2. ニバレノール (NIV)

34 経口投与された NIV は、主に腸内細菌叢による脱エポキシ化により、より毒性
35 が低い代謝物に代謝され、元の NIV とともに、尿及び糞便中に排泄される。

36 NIV の実験動物を用いた試験では、主に摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系
37 に及ぼす影響（血中 IgA の増加など）が認められた。また、これらの影響が認めら
38 れた用量よりも高用量で胚毒性が認められた。

1 遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られている
2 が、既存のデータは限られており、現時点では遺伝毒性について評価することは困
3 難と考えられた。一方、マウスを用いた2年間慢性毒性試験では発がん性は認めら
4 れていない。なお、IARCでは、NIVを含むフザリウム属菌が産生する毒素につい
5 て、ヒトに対する発がん性について分類できない（グループ3）と評価している。

6 以上のことから、NIVについては、既存のデータからは、遺伝毒性及び発がん性
7 があるとは判断できず、TDIを設定することが可能と判断された。

8 TDIの設定に当たっては、以下の点を考慮した。

9 NIVについては、ほとんどの動物試験において、最小毒性量しか求められていな
10 いが、血中IgAに対する影響を除くと、最小毒性量の最小値はラットを用いた90
11 日間反復投与毒性試験の0.4 mg/kg 体重/日であった。

12 免疫系への影響について記載

13
14 TDIについて記載

15 16 17 3. グループTDIの設定

18 DONとNIVの複合影響について検討した試験は限られており、結果が錯綜して
19 いること、作用メカニズムが明らかでないことから、現時点では、グループTDI
20 の設定は困難と考えられた。しかしながら、DONとNIVはその化学構造が非常に
21 類似しており、同様な毒性作用を有する可能性が高いと推察されることから、今後、
22 関連する知見が集積されれば、グループTDI設定の必要性について検討することが
23 望ましいと考える。

24 25 4. 日本人の暴露量

26 我が国におけるDON及びNIVの暴露に対する食品別の寄与度についての詳細な
27 分析は行われていないが、汚染実態及び食品摂取量を踏まえれば、小麦を含む食品
28 が主要な暴露源と推定される。

29 汚染実態調査における小麦の平均汚染濃度及び日本人の平均小麦摂取量から
30 DONの暴露量の推計を行った結果、全年齢平均では0.13~0.17 ug/kg 体重/日、1
31 ~6歳平均では0.36 ug/kg 体重/日であった。

32 また、国内産小麦の汚染実態調査結果と小麦を含む食品の摂取量から確率論的手
33 法を用いてDON及びNIVの暴露量の推定を行った結果では、DONについては、
34 いずれの年齢群においても95パーセントタイル値は1 ug/kg 体重/日以下であった。
35 NIVについては、いずれの年齢群においても95パーセントタイル値は0.4 ug/kg
36 体重/日以下であった。ただし、これらの推計では、玄麦から製粉段階におけるDON
37 及びNIVの減衰率については50%と仮定しているが、その他の加工・調理工程に
38 よる減衰を考慮していないことから、実際の暴露量はこの推定値よりも低くなる

1 考えられる。また、国内産小麦の汚染実態調査結果のみを用いた試算であり、輸入
2 小麦の汚染実態は考慮されていないことや、かび毒の汚染は収穫された年の気候等
3 に影響さればらつきが大きいという不確実性を含んでいることに留意する必要が
4 ある。

5

6

7 **V. まとめ及び今後の課題**

8

9

1 < 参考文献 >

- 1 Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003: FAO Food and Nutrition Paper 81.
- 2 EC Commision 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 Sood 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., Publishe by Merck Research Lqboratories 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 #539: 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 #1045: 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 #1033: 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 #1017: Lee, J., Chang, I.-Y., Kim, H., Yun, S.-H., Leslie, J. F. and Lee, Y.-W. Genetic diversity and fitness of Fusarium grameneorum populations from rice in Korea. Appl. Environ. Microbiol., 75, 3289-3295 (2009).(#1017)
- 13 #1042: 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 #1052: Tatsuno, T. Scabby wheat intoxication and discovery of nivalenol (a review). *Mycotoxins*, 45, 11-12 (1997)(#1052)
- 15 #1053: 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)(#1053)
- 16 #710: 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 #1050: 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 #711: 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 #261: 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 #325: 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 #322: 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 #258: 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 #222: 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 芳澤宅實、DON 研究 30 年の軌跡、*マイコトキシン*, 56, 11-16 (2006).
- 25 #295: 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 #296: 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 #310: 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 #1048: Aoki, T. and O'Donnell, K. *Fusarium kyusyuense* sp. nov. from Japan. *Mycoscience*, 39, 1-6 (1998).(#1048)

- 29 #295: Tatsuno, T., Saito, M., Enomoto, M. and Tsunoda, H. Nivalenol, a toxic principle of *Fusarium nivale*. *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 2519-2520 (1968). (#295)
- 30 #296: 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)
- 31 #310: 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)
- 32 上野 芳夫、マイコトキシン研究会—その方向性とリスク予知、マイコトキシン、53, 33-41 (2003) .
- 33 Opinion of the fusarium toxins part I: deoxynivalenol(DON), Scientific Committee on Food, Health & Consumer Protection Directorate-general, European Commission (1999)
- 34 Opinion of the scientific committee on food on fusarium toxin PART 4*= Nivalenol(2000)
- 35 Opinion of the scientific counnrittee on food on fusarium toxins Part 6: Group evaluation of T-2 toxin, HT-2 toxin, nivalenol and deoxynivalenol, Committee on Food, Health & Consumer Protection Directorate-general, European Commission (2002)
- 36 #183: 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)
- 37 #84: 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)
- 38 #56: He, P., Young, L.G. and Forsberg, C. Microbial transformation of deoxynivalenol (vomitoxin). *Appl. Environ. Microbiol.*, 58, 3857-3863 (1992). (#56)
- 39 #1051: 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)
- 40 #138: 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)
- 41 #472: 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)

- 42 #281:Hedman, R. and Pettersson, H. Transformation of nivalenol by gastrointestinal microbes. Archives of animal nutrition - Archiv fur Tierernahrung, 50, 321-329 (1997). (#381)
- 43 #574: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)
- 44 #618: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)
- 45 #583: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)
- 46 #90: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)
- 47 #453: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)
- 48 #484: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)
- 49 #473: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)
- 50 #133: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)
- 51 #135: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)
- 52 #132: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)
- 53 #414: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)

54 #412: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)

55 #553: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)

56 #6: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)

57 #130:Prelusky, D. B. and Trenholm, H. L. Tissue distribution of deoxynivalenol in swine dosed intravenously. *J. Agric. Food Chem.*, 39, 748-751 (1991). (#130)

58 #134: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)

59 #187: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)

60 #25: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)

61 #188: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)

62 #137: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)

63 #538:Meky, 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)

- 64 #136: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)
- 65 #139: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)
- 66 #24: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)
- 67 #1014: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)
- 68 #63: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)
- 69 #40: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)
- 70 #420: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)
- 71 #419: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)
- 72 #418: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)
- 73 #588:Szkudelska, K., Szkudelski, T. and Nogowski, L. Short-time deoxynivalenol treatment induces metabolic disturbances in the rat. *Toxicol. Lett.*, 136, 25-31 (2002). (#588)
- 74 #1054: Ehrlich, K. C. and Daigle, K. W. Protein synthesis inhibition by 8-oxo-12,13-epoxytrichothecenes. *Biochem. Biophys. Acta.*, 923, 206-213

(1987)(#1054)

- 75 #1055: Betina, V. Structure-activity relations among mycotoxins. *Chem. Biol. Interactions*, 71, 105-146 (1989)(#1055)
- 76 #157: 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)
- 77 #165: 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)
- 78 #614: 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)
- 79 #652: 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)
- 80 #382: 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)
- 81 #651: 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)
- 82 #658: 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)
- 83 #653: 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)
- 84 #274: 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)
- 85 #631: 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)
- 86 #634: 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)
- 87 #186: 芳沢宅実, 諸岡信一. 自然罹病穀類中の毒性物質に関する研究(第 3 報).

食品衛生学雑誌, 15, 261-269 (1974). (#186)

- 88 #37:Forsell, J.H., Jensen, R., Tai, J.-H., Witt, M., Lin, W.S. and Pestka, J.J. Comparison of acute toxicities of deoxynivalenol (vomitoxin) and 15-acetyldeoxynivalenol in the B6C3F1 mouse. *Food Chem. Toxicol.*, 25, 155-162 (1987). (#37)
- 89 #61:Huff, W.E., Doerr, J.A., Hamilton, P.B. and Vesonder, R.F. Acute toxicity of vomitoxin (deoxynivalenol) in broiler chickens. *Poultry Sci.*, 60, 1412-1414 (1981). (#61)
- 90 #1043:Zielonka, L., Wisniewska, M., Gajecka, M., Obremski, K. and Gajecki, M. Influence of low doses of deoxynivalenol on histopathology of selected organs of pigs. *Pol. J. Vet. Sci.*, 12, 89-95 (2009). (#1043)
- 91 #38:Forsyth, D.M., Yoshizawa, T., Morooka, N. and Tuite, J. Emetic and refusal activity of deoxynivalenol to swine. *Appl. Environ. Microbiol.*, 34, 547-552 (1977). (#38)
- 92 #119:Pestka, J.J., Lin, W.S. and Miller, E.R. Emetic activity of the trichothecene 15-acetyldeoxynivalenol in swine. *Food Chem. Toxicol.*, 25, 855-858 (1987). (#119)
- 93 #131:Prelusky, D.B. and Trenholm, H.L. The efficacy of various classes of anti-emetics in preventing deoxynivalenol-induced vomiting in swine. *Nat. Toxins.*, 1, 296-302(1993)(#131)
- 94 #127:Prelusky, D.B. The effect of low-level deoxynivalenol on neurotransmitter levels measured in pig cerebral spinal fluid. *J. Environ. Sci. Health B.*, 28, 731-761(1993) (#127)
- 95 #128:Prelusky, D.B. The effect of deoxynivalenol on serotonergic neurotransmitter levels in pig blood. *J., Environ. Sci. Health B*, 29, 1203-1218(1994) (#128)
- 96 #39:Foster, B.C., Trenholm, H.L., Friend, D.W., Thompson, B.K. and Hartin, K.E. Evaluation of different sources of deoxynivalenol (vomitoxin) fed to swine. *Can. J. Anim. Sci.*, 66, 1149-1154 (1986). (#39)
- 97 #189:Young, L.G., McGirr, L., Valli, V.E., Lumsden, J.H. and Lun, A. Vomitoxin in corn fed to young pigs. *J. Anim. Sci.*, 57, 655-664 (1983). (#189)
- 98 #42:Friend, D.W., Trenholm, H.L., Young, J.C., Thompson, B. and Hartin, K.E., Effects of adding potential vomitoxin (deoxynivalenol) detoxicants or a *F. graminearum* inoculated corn supplement to wheat diets to pigs. *Can. J. Anim. Sci.*64,3,733-741 (1984).(#42)
- 99 #167:Trenholm, H.L., Hamilton, R.M., Friend, D.W., Thompson, B.K. & Hartin, K.E. Feeding trials with vomitoxin (deoxynivalenol)-contaminated wheat: Effects on swine, poultry, and dairy cattle., *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 185, 527-531(1984) (#167)

- 100 #126:Pollmann, D.S., Koch, B.A., Seitz, L.M., Mohr, H.E. and Kennedy, G.A. Deoxynivalenol-contaminated wheat in swine diets. *J. Anim. Sci.*, 60, 239-247 (1985). (#126)
- 101 #289:Schuh, M., Leibetseder, J. and Glawischnig, E. Chronic effects of different levels of deoxynivaleriol (vomitoxin) on weight gain, feed consumption, blood parameters, pathological as well as histopathological changes in fattening pigs. Proceedings of the International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Vienna, 1-3 September 1982, Vienna, Austrian Chemical Society In: Pfannhauser, W. & Czedik-Eysenberg, P.B., eds, 5th, 273-276(1982)(#289)
- 102 #62:Hughes, D.M., Gahl, M.J., Graham, C.H. and Grieb, S.L. Overt signs of toxicity to dogs and cats of dietary deoxynivalenol. *J. Anim. Sci.*, 77, 693-700 (1999). (#62)
- 103 #140:Prelusky, D.B., Yeung, J.M., Thompson, B.K. and Trenholm, H.L. Effect of deoxynivalenol on neurotransmitters in discrete regions of swine brain. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 22, 36-40 (1992). (#140)
- 104 #32:Fioramonti, J., Dupuy, C., Dupuy, J. and Bueno, L. The mycotoxin, deoxynivalenol, delays gastric emptying through serotonin-3 receptors in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 266, 1255-1260 (1993). (#32)
- 105 #149:Robbana-Barnat, S., Loridon-Rosa, B., Cohen, H., Lafarge-Frayssinet, C., Neish, G.A. and Frayssinet, C. Protein synthesis inhibition and cardiac lesions associated with deoxynivalenol ingestion in mice. *Food Addit. Contam.*, 4, 49-56 (1987). (#149)
- 106 #153:Rotter, B.A., Thompson, B.K. and Rotter, R.G. Optimization of the mouse bioassay for deoxynivalenol as an alternative to large animal studies. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 53, 642-647 (1994). (#153)
- 107 #152:Rotter, B.A., Rotter, R.G., Thompson, B.K. and Trenholm, H.L. Investigations in the use of mice exposed to mycotoxins as a model for growing pigs. *J. Toxicol. Environ. Health*, 37, 329-339 (1992). (#152)
- 108 #3:Arnold, D.L., McGuire, P.F., Nera, E.A., Karpinski, K.F., Bickis, M.G., Zawidzka, Z.Z., Fernie, S. and Vesonder, R.F. The toxicity of orally administered deoxynivalenol (vomitoxin) in rats and mice. *Food Chem. Toxicol.*, 24, 935-937, 939-941 (1986). (#3)
- 109 #36:Forsell, J.H., Witt, M.F., Tai, J.H., Jensen, R. and Pestka, J.J. Effects of 8-week exposure of the B6C3F1 mouse to dietary deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. *Food Chem. Toxicol.*, 24, 213-219 (1986). (#36)
- 110 #117:Pestka, J.J., Lin, W.S. and Forsell, J.H. Decreased feed consumption and body-weight gain in the B6C3F1 mouse after dietary exposure to 15-acetyldeoxynivalenol. *Food Chem. Toxicol.*, 24, 1309-1313 (1986). (#117)
- 111 #4:Arnold, D.L., Karpinski, K.F., McGuire, P.F., Nera, E.A., Zawidzka, Z.Z.,

- Lok, E., Campbell, J.S., Tryphonas, L. and Scott, P.M. A short-term feeding study with deoxynivalenol (vomitoxin) using rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6, 691-696 (1986). (#4)
- 112 #264:Morrissey, R.E., Norred, W.P. and Vesonder, R.F. Subchronic toxicity of vomitoxin in SpragueDawley rats. *Food Chem. Toxicol.*, 23, 995-999 (1985). (#264)
- 113 #141:Prelusky, D.B., Gerdes, R.G., Underhill, K.L., Rotter, B.A., Jui, P.Y. and Trenholm, H.L. Effects of low-level dietary deoxynivalenol on haematological and clinical parameters of the pig. *Nat. Toxins*, 2, 97-104 (1994). (#141)
- 114 #48:Gotz-Schrom, S., Schollenberger, M., Lauber, U., Muller, H.-M. and Drochner, W. Effect of purified deoxynivalenol in growing pigs-results. Proceedings of the 20th Workshop on Mycotoxins, Bundesanstalt fur Getreide-, Kartoffel- und Fettforschung Detmold, Germany, (in German). 171-175 (1998). (#48)
- 115 #99:Lusky, K., Gobel, R., Tesch, D., Tenner, G., Haider, W., Kruger, M. and Lippert, A. Studies on the effects of ochratoxin A and deoxynivalenol toxicity on the health of pigs and tissue residue concentrations. *Tierarztl. Umsch.*, 53, 623-630 (1998). (#99)
- 116 #360:Rotter, R.G., Thompson, B.K., Trenholm, H.L., Prelusky, D.B., Hartin, K.E. and Miller, J.D. A preliminary examination of potential interactions between deoxynivalenol (DON) and other selected Fusarium metabolites in growing pigs. *Can. J. Anim. Sci.*, 72, 107-116 (1992). (#360)
- 117 #104:Morris, C.M., Li, Y.C., Ledoux, D.R., Bermudez, A.J. and Rottinghaus, G.E. The individual and combined effects of feeding moniliformin, supplied by Fusarium fujikuroi culture material, and deoxynivalenol in young turkey poults. *Poultry Sci.*, 78, 1110-1115 (1999). (#104)
- 118 #35:Fomenko, V.N., Adzhigitov, F.I., Shariya, M.I. and Belova, E.G. Changes in hemostasis system after administration of mycotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) to Macaca-rhesus monkeys. *Gematol. Transfuziol.*, 36, 17-19 (1991). (#35)
- 119 #71:Iverson, F., Armstrong, C., Nera, E., Truelove, J., Fernie, S., Scott, P., Stapley, R., Hayward, S. and Gunner, S. Chronic feeding study of deoxynivalenol in B6C3F1 male and female mice. *Terat Carcinog Mutagen*, 15, 283-306 (1995). (#71)
- 120 #78:Khera, K.S., Whalen, C., Angers, G., Vesonder, R.F. and Kuiper-Goodman, T. Embryotoxicity of 4-deoxynivalenol (vomitoxin) in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 29, 487-491 (1982). (#78)
- 121 #79:Khera, K.S., Arnold, D.L., Whalen, C., Angers, G. and Scott, P.M. Vomitoxin (4-deoxynivalenol): Effects on reproduction of mice and rats.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 74, 345-356 (1984). (#79)

122 #162:Sprando, R.L., Pestka, J., Collins, T.F.X., Rorie, J., O'Donnell, M., Hinton, D. and Chirtel, S. The effect of vomitoxin (deoxynivalenol) on testicular morphology, testicular spermatid counts and epididymal sperm counts in Il-6ko [B6129-Il6 (Tmlkopf) (Il-6 gene deficient)] and Wt [B6129f2 (wild type to B6129-Il6 with an intact Il-6 gene)] mice. Food Chem. Toxicol., 37, 1073-1079. (1999). (#162)

123 #105:Morrissey, R.E. Teratological study of Fischer rats fed diet containing added vomitoxin. Food Chem. Toxicol., 22, 453-457 (1984). (#105)

124 #106:Morrissey, R.E. and Vesonder, R.F. Effect of deoxynivalenol (vomitoxin) on fertility, pregnancy, and postnatal development of Sprague-Dawley rats. Appl. Environ. Microbiol., 49, 1062-1066 (1985). (#106)

125 #172:Tutel'ian, V.A., Krinitskaia, N.A., Avreneva, L.I., Kuzmina, E.E., Levitskaia, A.B. and Kravchenko, L.V. Embryotoxic effects of deoxynivalenol mycotoxin (vomitoxin) in rats. Gig. Sanit., 10, 49-51 (1991). (#172)

126 #80:Khera, K.S., Whalen, C. and Angers, G. A teratology study on vomitoxin (4-deoxynivalenol) in rabbits. Food Chem. Toxicol., 24, 421-424 (1986). (#80)

127 #179:Wehner, F.C., Marasas, W.F.O. and Thiel, P.G. Lack of mutagenicity to Salmonella typhimurium of some Fusarium mycotoxins. Appl. Environ. Microbiol., 35, 659-662 (1978). (#179)

128 #83:Knasmuller, S., Bresgen, N., Kassie, F., Mersch-Sundermann, V., Gelderblom, W., Zohrer, E. and Eckl, P.M. Genotoxic effects of three Fusarium mycotoxins, fumonisin B1, moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat hepatocytes. Mutat. Res., 391, 39-48 (1997). (#83)

129 #22:Bradlaw, J.A., Swentzel, K.C., Alterman, E. and Hauswirth, J.W. Evaluation of purified 4-deoxynivalenol (vomitoxin) for unscheduled DNA synthesis in the primary rat hepatocyte-DNA repair assay. Food Chem. Toxicol., 23, 1063-1067 (1985). (#22)

130 #151:Rogers, C.G. and Heroux-Metcalf, C. Cytotoxicity and absence of mutagenic activity of vomitoxin (4-deoxynivalenol) in a hepatocyte-mediated mutation assay with V79 Chinese hamster lung cells. Cancer Lett., 20, 29-35 (1983). (#151)

131 #60:Hsia, C.C., Wu, J.L., Lu, X.Q. and Li, Y.S. Natural occurrence and clastogenic effects of nivalenol, deoxynivalenol, 3-acetyl-nivalenol, 15, acetyl-deoxynivalenol, and zearalenone in corn from a high-risk area of oesophageal cancer. Cancer Detect. Prev., 13, 79-86 (1988). (#60)

- 132 #495:Hsia, C.C., Wu, Z.Y., Li, Y.S., Zhang, F. and Sun, Z.T. Nivalenol, a main Fusarium toxin in dietary foods from high-risk areas of cancer of esophagus and gastric cardia in China, induced benign and malignant tumors in mice. *Oncol. Rep.*, 12, 449-456 (2004). (#495)
- 133 #75:Jone, C., Erickson, L., Trosko, J.E. and Chang, C.C. Effect of biological toxins on gap-junctional intercellular communication in Chinese hamster V79 cells. *Cell Biol. Toxicol.*, 3, 1-15 (1987). (#75)
- 134 #158:Sheu, C.W., Moreland, F.M., Lee, J.K. and Dunkel, V.C. Morphological transformation of BALB/3T3 mouse embryo cells in vitro by vomitoxin. *Food Chem. Toxicol.*, 26, 243-245 (1988). (#158)
- 135 #169:Tryphonas, H., O'Grady, L., Arnold, D.L., McGuire, P.F., Karpinski, K. and Vesonder, R.F. Effect of deoxynivalenol (vomitoxin) on the humoral immunity of mice. *Toxicol. Lett.*, 23, 17-24 (1984). (#169)
- 136 #170:Tryphonas, H., Iverson, F., So, Y., Nera, E.A., McGuire, P.F., O'Grady, L., Clayson, D.B. and Scott, P.M. Effects of deoxynivalenol (vomitoxin) on the humoral and cellular immunity of mice. *Toxicol. Lett.*, 30, 137-150 (1986). (#170)
- 137 #118:Pestka, J.J., Tai, J.H., Witt, M.F., Dixon, D.E. and Forsell, J.H. Suppression of immune response in the B6C3F1 mouse after dietary exposure to the Fusarium mycotoxins deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. *Food Chem. Toxicol.*, 25, 297-304 (1987). (#118)
- 138 #150:Robbana-Barnat, S., Lafarge-Frayssinet, C., Cohen, H., Neish, G.A. and Frayssinet, C. Immunosuppressive properties of deoxynivalenol. *Toxicology*, 48, 155-166 (1988). (#150)
- 139 #163:Sugita-Konishi, Y., Hara, K.Y., Kasuga, F. and Kumagai, S. The effects of trichothecenes on host defense against infectious diseases. *Mycotoxins*, 47, 19-23 (1998). (#163)
- 140 #521:Landgren, C.A., Hendrich, S. and Kohut, M.L. Low-level dietary deoxynivalenol and acute exercise stress result in immunotoxicity in BALB/c mice. *J. Immunotoxicol.*, 3, 173-178 (2006). (#521)
- 141 #5:Atroshi, F., Rizzo, A.F., Veijalainen, P., Lindberg, L.A., Honkanen, B.T., Andersson, K., Hirvi, T. and Saloniemi, H. The effect of dietary exposure to DON and T-2 toxin on host resistance and serum immunoglobulins of normal and mastitic mice. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 71, 223-233 (1994). (#5)
- 142 #53:Harvey, R.B., Kubena, L.F., Huff, W.E., Elissalde, M.H. and Phillips, T.D. Hematologic and immunologic toxicity of deoxynivalenol (DON)-contaminated diets to growing chickens. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 46, 410-416 (1991). (#53)
- 143 #113:Øvernes, G., Matre, T., Sivertsen, T., Larsen, H.J.S., Langseth, W.,

Reitan, L.J. and Jansen, J.H. Effects of diets with graded levels of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on immune response in growing pigs. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.*, 44, 539-550 (1997). (#113)

144 #407:Accensi, F., Pinton, P., Callu, P., Abella-Bourges, N., Guelfi, J.F., Grosjean, F. and Oswald, I.P. Ingestion of low doses of deoxynivalenol does not affect hematological, biochemical, or immune responses of piglets. *J. Anim. Sci.*, 84, 1935-1942 (2006). (#407)

145 #120:Pestka, J.J., Moorman, M.A. and Warner, R.L. Dysregulation of IgA production and IgA nephropathy induced by the trichothecene vomitoxin. *Food Chem. Toxicol.*, 27, 361-368 (1989). (#120)

146 #49:Greene, D.M., Azcona-Olivera, J.I. and Pestka, J.J. Vomitoxin (deoxynivalenol) induced IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse: Dose-response and male predilection. *Toxicology*, 92, 245-260 (1994). (#49)

147 #121:Pestka, J.J., Dong, W., Warner, R.L., Rasooly, L. and Bondy, G.S. Effect of dietary administration of the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) on IgA and IgG secretion by Peyer's patch and splenic lymphocytes. *Food Chem. Toxicol.*, 28, 693-699 (1990). (#121)

148 #122:Pestka, J.J., Dong, W., Warner, R.L., Rasooly, L., Bondy, G.S. and Brooks, K.H. Elevated membrane IgA positive and CD4 positive (T helper) populations in murine Peyer's patch and splenic lymphocytes during dietary administration of the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol). *Food Chem. Toxicol.*, 28, 409-415, 417-420 (1990). (#122)

149 #19:Bondy, G.S. and Pestka, J.J. Dietary exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) stimulates terminal differentiation of Peyer's patch B cells to IgA secreting plasma cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 108, 520-530 (1991). (#19)

150 #184:Yan, D., Zhou, H.R., Brooks, K.H. and Pestka, J.J. Potential role for IL-5 and IL-6 in enhanced IgA secretion by Peyer's patch cells isolated from mice acutely exposed to vomitoxin. *Toxicology*, 122, 145-158 (1997). (#184)

151 #482:Gouze, M.E., Laffitte, J., Dedieu, G., Galinier, A., Thouvenot, J.P., Oswald, I.P. and Galtier, P. Individual and combined effects of low oral doses of deoxynivalenol and nivalenol in mice. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, Suppl.51 809-817 (2005). (#482)

152 #512:Kim, E.J., Jeong, S. H., Cho, J.H., Ku, H.O., Pyo, H.M., Kang, H.G. and Choi, a.K.H. Plasma haptoglobin and immunoglobulins as diagnostic indicators of deoxynivalenol intoxication. *J. Vet. Sci.*, 9, 257-266 (2008). (#512)

153 #30:Dong, W.M. and Pestka, J.J. Persistent dysregulation of IgA production and IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse following withdrawal of dietary

- vomitoxin (deoxynivalenol). *Fundam. Appl. Toxicol.*, 20, 38-47 (1993). (#30)
- 154 #8:Banotai, C., Greene-McDowelle, D.M., Azcona-Olivera, J.I. and Pestka, J.J. Effects of intermittent vomitoxin exposure on body weight, immunoglobulin levels and haematuria in the B6c3f(1) mouse. *Food Chem. Toxicol.*, 37, 343-350 (1999). (#8)
- 155 #9:Banotai, C., Azcona-Olivera, J.I., Greene-McDowelle, D.M. and Pestka, J.J. Effects of vomitoxin ingestion on murine models for systemic lupus erythematosus. *Food Chem. Toxicol.*, 37, 533-543 (1999). (#9)
- 156 #469:Drochner, W., Schollenberger, M., Piepho, H.P., Götz, S., Lauber, U., Tafaj, M., Klobasa, F., Weiler, U., Claus, R. and Steffl, M. Serum IgA-promoting effects induced by feed loads containing isolated deoxynivalenol (DON) in growing piglets. *J. Toxicol. Environ. Health. A*, 67, 1051-1067 (2004). (#469)
- 157 #13:Bergsjö, B., Langseth, W., Nafstad, I., Jansen, J.H. and Larsen, H.J. The effects of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on the clinical condition, blood parameters, performance and carcass composition of growing pigs. *Vet. Res. Commun.*, 17, 283-294. (1993). (#13)
- 158 #111:Ouyang, Y.L., Azcona Olivera, J.I., Murtha, J. and Pestka, J.J. Vomitoxin-mediated IL-2, IL-4, and IL-5 superinduction in murine CD4+ T cells stimulated with phorbol ester calcium ionophore: Relation to kinetics of proliferation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 138, 324-334 (1996). (#111)
- 159 #95:Li, S.G., Ouyang, Y.L., Yang, G.H. and Pestka, J.J. Modulation of transcription factor Ap-1 activity in murine El-4 thymoma cells by vomitoxin (Deoxynivalenol). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 163, 17-25 (2000). (#95)
- 160 #94:Li, S.G., Ouyang, Y.L., Dong, W.M., Pestka, J.J. and Dong, W.M. Superinduction of IL-2 gene expression by vomitoxin (deoxynivalenol) involves increased mRNA stability. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 147, 331-342 (1997). (#94)
- 161 #491:Gray, J.S. and Pestka, J.J. Transcriptional regulation of deoxynivalenol-induced IL-8 expression in human monocytes. *Toxicol. Sci.*, 99, 502-511 (2007). (#491)
- 162 #732:Zhou, H.R., Yan, D. and Pestka, J.J. Differential cytokine mRNA expression in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): dose response and time course. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 144, 294-305 (1997). (#732)
- 163 #733:Zhou, H.R., Yan, D. and Pestka, J.J. Induction of cytokine gene expression in mice after repeated and subchronic oral exposure to vomitoxin (Deoxynivalenol): differential toxin-induced hyporesponsiveness and recovery. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 151, 347-358 (1998). (#733)

- 164 #514:Kinser, S., Li, M., Jia, Q. and Pestka, J.J. Truncated deoxynivalenol-induced splenic immediate early gene response in mice consuming (n-3) polyunsaturated fatty acids. *J. Nutr. Biochem.*, 16, 88-95 (2005). (#514)
- 165 #541: Moon, Y. and Pestka, J.J. Cyclooxygenase-2 mediates interleukin-6 upregulation by vomitoxin (deoxynivalenol) in vitro and in vivo. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 187, 80-88 (2003). (#541)
- 166 #123: Pestka, J.J., Yan, D. and King, L.E. Flow cytometric analysis of the effects of in vitro exposure to vomitoxin (deoxynivalenol) on apoptosis in murine T, B and IgA+ cells. *Food Chem. Toxicol.*, 32, 1125-1129, 1131-1136 (1994). (#123)
- 167 #1023: Marzocco, S., Russo, R., Bianco, G., Autore, G. and Severino, L. Pro-apoptotic effects of nivalenol and deoxynivalenol trichothecenes in J774A.1 murine macrophages. *Toxicol. Lett.*, 189, 21-26 (2009). (#1023)
- 168 #147: Rizzo, A.F., Atroshi, F., Hirvi, T. and Saloniemi, H. The hemolytic activity of deoxynivalenol and T-2 toxin. *Nat. Toxins*, 1, 106-110 (1992). (#147)
- 169 #171: Tseng, H.H. Cytotoxicity of food mycotoxins, natural food additives and natural aromas in primary cultured rat hepatocytes. *Shipin Kexue (Taipei)*, 25, 799-812 (1998). (#171)
- 170 #68: Isshiki, K., Mine, H. and Shinohara, K. Effects of some food additives and mycotoxins on the growth of HuH-6KK cells. *Animal Cell Technology*, 559-563 (1992). (#68)
- 171 #69: Isshiki, K., Asano, M. and Yamashoji, S. Cytotoxicity testing for food safety evaluation. In: Beuvery, E.C., Griffiths, J.B. & Zeijlemaker, W.P., eds, *Animal Cell Technology: Developments for the 21st Century*, Amsterdam: Kluwer, 999-1003 (1995) (#69)
- 172 #73: Johannisson, A., Bjorkhag, B., Hansson, W., Gadhasson, I.L. and Thuvander, A. Effects of four trichothecene mycotoxins on activation marker expression and cell proliferation of human lymphocytes in culture. *Cell Biol. Toxicol.*, 15, 203-215 (1999). (#73)
- 173 #114: Parent-Massin, D. and Thouvenot, D. In vitro toxicity of trichothecenes on rat haematopoietic progenitors. *Food Addit. Contam.*, 12, 41-49 (1995). (#114)
- 174 #92: Lautraite, S., Parent-Massin, D., Rio, B. and Hoellinger, H. In vitro toxicity induced by deoxynivalenol (DON) on human and rat granulomonocytic progenitors. *Cell Biol. Toxicol.*, 13, 175-183 (1997). (#92)
- 175 #115: Parent-Massin, D., Fuselier, R. and Thouvenot, D. In vitro toxicity of trichothecenes on human haematopoietic progenitors. *Food Addit. Contam.*, 11, 441-447 (1994). (#115)

- 176 #146:Rio, B., Lautraite, S. and Parent-Massin, D. In vitro toxicity of trichoethecenes on human erythroblastic progenitors. *Human Exp. Toxicol.*, 16, 673-679 (1997). (#146)
- 177 #76:Kasuga, F., Hara-Kudo, Y., Saito, N., Kumagai, S. and Sugita-Konishi, Y. In vitro effect of deoxynivalenol on the differentiation of human colonic cell lines Caco-2 and T84. *Mycopathologia*, 142, 161-167 (1998). (#76)
- 178 #1026:Pinton, P., Nougayrede, J.P., Del Rio, J.C., Moreno, C., Marin, D.E., Ferrier, L., Bracarense, A.P., Kolf-Clauw, M. and Oswald, I.P. The food contaminant deoxynivalenol, decreases intestinal barrier permeability and reduces claudin expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 237, 41-48 (2009). (#1026)
- 179 #1015:Kolf-Clauw, M., Castellote, J., Joly, B., Bourges-Abella, N., Raymond-Letron, I., Pinton, P. and Oswald, I.P. Development of a pig jejunal explant culture for studying the gastrointestinal toxicity of the mycotoxin deoxynivalenol: histopathological analysis. *Toxicol. In Vitro*, (2009). (#1015)
- 180 #735:Sugiyama, K. I., Muroi, M., Tanamoto, K. I. Deoxynivalenol and nivalenol inhibit lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by mouse macrophage cells. *Toxicol Lett*, 24-Oct(2009) (#735)
- 181 #736: Pestka JJ, Zhou HR, Interleukin-6-deficient mice refractory to IgA dysregulation but not anorexia induction by vomitoxin (deoxynivalenol) ingestion. *Food Chem Toxicol.* Jul;38(7):565-75.(2000)(#736)
- 182 #1031:Shi, Y. and Pestka, J.J. Mechanisms for suppression of interleukin-6 expression in peritoneal macrophages from docosahexaenoic acid-fed mice. *J. Nutr. Biochem.*, 20, 358-68 (2009). (#1031)
- 183 #623:Zhou, H.R., Lau, A.S. and Pestka, J.J. Role of double-stranded RNA-activated protein kinase R (PKR) in deoxynivalenol-induced ribotoxic stress response. *Toxicol. Sci.*, 74, 335-344 (2003). (#623)
- 184 #284:Ryu, J.-C., Ohtsubo, K., Izumiyama, N., Nakamura, K., Tanaka, T., Yamamura, H. and Ueno, Y. The acute and chronic toxicities of nivalenol in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 11, 38-47 (1988). (#284)
- 185 #237:川崎靖, 内田雄幸, 関田清司, 松本清司, 落合敏秋, 臼井章夫, 中路幸男, 降矢強, 黒川雄二. F344 ラットによる Nivaleno1 の単回及び反復経口投与毒性試験. *食品衛生学雑誌*, 31, 144-154 (1990). (#237)
- 186 #303:Ueno, Y. Developments in Food Science. IV Trichothecenes. Chemical, Biological and Toxicological Aspects, Amsterdam, Elsevier, In: Ueno, Y., ed., *General toxicology*. pp. 135-146 (1983)(#303)
- 187 #312:Ueno, Y., Ueno, I., Itoi, Y., Tsunoda, H., Enomoto, M. and Ohtsubo, K. Toxicological approaches to the metabolites of Fusaria. III. Acute toxicity of fusarenon-X. *Jpn. Jpn.J. exp. Med.* 41,6 521-539(1971)(#312)

- 188 #283:Ryu, J.C., Ohtsubo, K., Izumiyama, N., Mori, M., Tanaka, T. and Ueno, Y. Effects of nivalenol on the bone marrow in mice. *J. Toxicol. Sci.*, 12, 11-21 (1987). (#283)
- 189 #405:Yamamura, H., Kobayashi, T., Ryu, L.C. and Ueno, Y. Subchronic feeding studies with nivalenol in C57BL/6 mice. *Food. Chem. Toxicol.*, 27, 585-590 (1989). (#405)
- 190 #404:Yabe, T., Hashimoto, H., Sekijima, M., Ddegawa, M., Hashimoto, Y., Tashiro, F. and Ueno, Y. Effects of nivalenol on hepatic drug-metabolizing activity in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 31, 573-577, 579-581 (1993). (#404)
- 191 #640:Kubosaki, A., Aihara, M., Park, B.J., Sugiura, Y., Shibutani, M., Hirose, M., Suzuki, Y., Takatori, K. and Sugita-Konishi, Y. Immunotoxicity of nivalenol after subchronic dietary exposure to rats. *Food Chem. Toxicol.*, 46, 253-258 (2008). (#640)
- 192 #657:Takahashi, M., Shibutani, M., Sugita-Konishi, Y., Aihara, M., Inoue, K., Woo, G.H., Fujimoto, H. and Hirose, M. A 90-day subchronic toxicity study of nivalenol, a trichothecene mycotoxin, in F344 rats. *Food Chem Toxicol*, 46, 125-135 (2008). (#657)
- 193 #637:Hedman, R., Thuvander, A., Gadhasson, I., Reverter, M. and Pettersson, H. Influence of dietary nivalenol exposure on gross pathology and selected immunological parameters in young pigs. *Nat Toxins*, 5, 238-246 (1997). (#637)
- 194 #635:Hedman, R., Pettersson, H., Engstrom, B., Elwinger, K. and Fossum, O. Effects of feeding nivalenol-contaminated diets to male broiler chickens. *Poult. Sci.*, 74, 620-625 (1995). (#635)
- 195 #272:Ohtsubo, K., Ryu, J.-C., Nakamura, K., Izumiyama, N., Tanaka, T., Yamamura, H., Kobayashi, T. and Ueno, Y. Chronic toxicity of nivalenol in female mice: a 2-year feeding study with *Fusarium nivale* Fn 2b-moulded rice. *Food Chem. Toxicol.*, 27, 591-598 (1989). (#272)
- 196 #316:Ueno, Y., Kobayashi, T., Yamamura, H., Kato, T., Tashiro, F., Nakamura, K. and Ohtsubo, K. Effect of long-term feeding of nivalenol on aflatoxin-B1-initiated hepatocarcinogenesis in mice. In: O'Neill, I.K., Chen, J. & Bartsch, H., eds, *Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins* (IARC Scientific Publications No. 105), Lyon, IARC, 105, 420-423 (1991). (#316)
- 197 #666:Ueno, Y., Yabe, T., Hashimoto, H., Sekijima, M., Masuda, T., Kim, D.J., Hasegawa, R. and Ito, N. Enhancement of GST-P-positive liver cell foci development by nivalenol, a trichothecene mycotoxin. *Carcinogenesis*, 13, 787-791 (1992). (#666)
- 198 #719:橋本英明, 矢部武士, 関島勝, 上野芳夫, 長谷川良平, 伊東信行. 肝中期発癌試験によるアフラトキシン B1 発癌性のニバレノールによるこう進作用. 日

本薬学会年会要旨集, 112, 144 (1992). (#719)

- 199 #287:Saito, M., Enomoto, M. and Tatsuno, T. Radiomimetic biological properties of the new scirpene metabolites of *Fusarium nivale*. *Gann*, 60, 599-603 (1969). (#287)
- 200 #386:Ito, Y., Ohtsubo, K., Ishii, K. and Ueno, Y. Effects of nivalenol on pregnancy and fetal development in mice. *Mycotoxin Res.*, 2, 71-77 (1986). (#386)
- 201 #714:伊藤美武, 上野芳夫, 田中敏嗣, 仲村賢一, 大坪浩一郎. ニバレノールのマウス胎仔毒性. *マイコトキシソ*, 27, 33-36 (1988). (#714)
- 202 #660:Thust, R., Kneist, S. and Huhne, V. Genotoxicity of *Fusarium* mycotoxins (nivalenol, fusarenon-X, T-2 toxin, and zearalenone) in Chinese hamster V79-E cells in vitro. *Arch Geschwulstforsch*, 53, 9-15 (1983). (#660)
- 203 #398:Tsuda, S., Kosaka, Y., Murakami, M., Matsuo, H., Matsusaka, N., Taniguchi, K. and Sasaki, Y.F. Detection of nivalenol genotoxicity in cultured cells and multiple mouse organs by the alkaline single-cell gel electrophoresis assay. *Mut. Res.*, 415, 191-200 (1998). (#398)
- 204 #692:小西良子, 窪崎敦隆. 食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究ニバレノールの毒性影響と毒性学的同等性. 食品中のカビ毒の毒性および暴露評価に関する研究 平成 17 年度 総括・分担研究報告書, 179-188 (2006). (#692)
- 205 #383:Hinoshita, F., Suzuki, Y., Yokoyama, K., Hara, S., Yamada, A., Ogura, Y., Hashimoto, H., Tomura, S., Marumo, F. and Ueno, Y. Experimental IgA nephropathy induced by a low-dose environmental mycotoxin, nivalenol. *Nephron*, 75, 469-478 (1997). (#383)
- 206 #649:Poapolathep, A., Nagata, T., Suzuki, H., Kumagai, S. and Doi, K. Development of early apoptosis and changes in lymphocyte subsets in lymphoid organs of mice orally inoculated with nivalenol. *Exp. Mol. Pathol.*, 75, 74-79 (2003). (#649)
- 207 #376:Choi, C.Y., Nakajima-Adachi, H., Kaminogawa, S. and Sugita-Konishi, Y. Nivalenol inhibits total and antigen-specific IgE production in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 165, 94-98 (2000). (#376)
- 208 #708:日ノ下文彦, 小椋陽介, 原茂子, 山田明, 丸茂文昭, 上野芳夫, 広井隆親, 清野宏. Nivalenol(NIV)によって惹起される IgA 腎症モデルにおける gut-associated lymphoid tissue(GALT)の関与について. *消化器と免疫*, 33, 30-33 (1996). (#708)
- 209 #1021:Luongo, D., Severino, L., Bergamo, P., D'Arienzo, R. and Rossi, M. Trichothecenes NIV and DON modulate the maturation of murine dendritic cells. *Toxicol.*, (2009). (#1021)
- 210 #650:Poapolathep, A., Ohtsuka, R., Kiatipattanasakul, W., Ishigami, N., Nakayama, H. and Doi, K. Nivalenol--induced apoptosis in thymus, spleen and Peyer's patches of mice. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 53, 441-446 (2002).

- (#650)
- 211 #378:Forsell, J.H. and Pestka, J. Relation of 8-ketotrichothecene and zearalenone analog structure to inhibition of mitogen-induced human lymphocyte blastogenesis. *Appl. Environ. Microbiol.*, 50, 1304-1307 (1985). (#378)
- 212 #397:Thuvander, A., Wikman, C. and Gadhasson, I. In vitro exposure of human lymphocytes to trichothecenes: individual variation in sensitivity and effects of combined exposure on lymphocyte function. *Food Chem. Toxicol.*, 37, 639-48. (1999). (#397)
- 213 #210:Cundliffe, E., Cannon, M. and Davies, J. Mechanism of inhibition of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 30-34 (1974). (#210)
- 214 #293:Tanaka, T., Matsuda, Y., Toyasaki, N., Ogawa, K., Matsuki, Y. and Ueno, Y. Screening of trichothecene-producing *Fusarium* species from river sediments by mammalian cell culture techniques. *Proc. Jap. Assoc. Mycotoxicol.*, 5/6, 50-53 (1978). (#293)
- 215 #308:Ueno, Y., Hosoya, M., Morita, Y., Ueno, I. and Tatsuno, T. Inhibition of the protein synthesis in rabbit reticulocyte by nivalenol, a toxic principle isolated from *Fusarium nivale*-growing rice. *J. Biochem.*, 64, 479-485 (1968). (#308)
- 216 #313:Ueno, Y., Nakajima, M., Sakai, K., Ishii, K., Sato, N. and Shimada, N. Comparative toxicology of trichothec mycotoxins: inhibition of protein synthesis in animal cells. *J. Biochem.*, 74, 285-296 (1973). (#313)
- 217 #1047:Sundstøl Eriksen, G., Pettersson, H. and Lundh, T. Comparative cytotoxicity of deoxynivalenol, nivalenol, their acetylated derivatives and de-epoxy metabolites. *Food Chem. Toxicol.*, 42, 619-624 (2004). (#1047)
- 218 #531:Luongo, D., De Luna, R., Russo, R. and Severino, L. Effects of four *Fusarium* toxins (fumonisin B(1), alpha-zearalenol, nivalenol and deoxynivalenol) on porcine whole-blood cellular proliferation. *Toxicon*, 52, 156-162 (2008). (#531)
- 219 #356:Madhyastha, M.S., Marquardt, R.R. and Abramson, D. Structure-activity relationships and interactions among trichothecene mycotoxins as assessed by yeast bioassay. *Toxicon*, 32, 1147-1152 (1994). (#356)
- 220 #98:Luo, Y., Yoshizawa, T., Yang, J.S., Zhang, S.Y. and Zhang, B.J. A survey of *Fusarium* mycotoxins (trichothecenes, zearalenone and fusarochromanone) in corn and wheat samples from Shaanxi and Shanxi Provinces, China. *Mycotoxin Res.*, 8, 85-91 (1992). (#98)
- 221 #51:Guo, H.W., Liu, Q.P., Hu, Z.H., Xu, D.D., Tanaka, T., Ueno, Y. and Wu, Q.F. The contamination of *Fusarium* toxins in wheat and the intake of

- these toxins by farmer Chin. *J. Food Hyg.*, 1, 20-24 (1989). (#51)
- 222 #97:Luo, Y., Yoshizawa, T. and Katayama, T. Comparative study on the natural occurrence of *Fusarium* mycotoxins (trichothecenes and zearalenone) in corn and wheat from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China. *Appl. Environ. Microbiol.*, 56, 3723-3726 (1990). (#97)
- 223 #46:Gao, H.P. and Yoshizawa, T. Further study on *Fusarium* mycotoxins in corn and wheat from a high-risk area for human esophageal cancer in China. *Mycotoxins*, 45, 51-55 (1997). (#46)
- 224 #177:Wang, D.S., Liang, Y.X., Iijima, K., Sugiura, Y., Tanaka, T., Chen, G., Yu, S.Z. and Ueno, Y. Co-contamination of mycotoxins in corn harvested in Haimen, a high risk area of primary liver cancer in China. *Mycotoxins*, 41, 67-70 (1995). (#177)
- 225 #16:Bhat, R.V., Beedu, S.R., Ramakrishna, Y. and Munshi, K.L. Outbreak of trichothecene mycotoxicosis associated with consumption of mould-damaged wheat production in Kashmir Valley, India. *Lancet*, 1, 35-37 (1989). (#16)
- 226 #17:Bhat, R.V., Ramakrishna, Y. and Sashidhar, R.B. Outbreak of mycotoxicosis in Kashmir Valley, India. *Nutr. News Natl. Inst. Nutr.*, 10, 5 (1989). (#17)
- 227 #10:Basilico, M.Z., Sartore, A.L. and Basilico, J.C. Detoxification of corn contaminated with deoxynivalenol (vomitoxin) using sodium bisulfite. Effect on Wistar rats. *Inf. Technol.*, 8, 57-63 (1997). (#10)
- 228 #54:Harvey, R.B., Edrington, T.S., Kubena, L.F., Elissalde, M.H., Casper, H.H., Rottinghaus, G.E. and Turk, J.R. Effects of dietary fumonisin B1-containing culture material, deoxynivalenol-contaminated wheat, or their combination on growing barrows. *Am. J. Vet. Res.*, 57, 1790-1794 (1996). (#54)
- 229 #154:Rotter, B.A., Thompson, B.K., Lessard, M., Trenholm, H.L. and Tryphonas, H. Influence of low-level exposure to *Fusarium* mycotoxins on selected immunological and hematological parameters in young swine. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 23, 117-124 (1994). (#154)
- 230 #45:Friend, D.W., Thompson, B.K., Trenholm, H.L., Boermans, H.J., Hartin, K.E. and Panich, P.L. Toxicity of T-2 toxin and its interaction with deoxynivalenol when fed to young pigs. *Can. J. Anim. Sci.* 72. 703-711. (1992)(#45)
- 231 #155:Rotter, B.A., Thompson, B.K. and Lessard, M. Effects of deoxynivalenol-contaminated diet on performance and blood parameters in growing swine. *Can.J. Anim. Sci.*, 75, 297-302 (1995). (#155)
- 232 #12:Bergsjø, B., Matre, T. and Nafstad, I. Effects of diets with graded levels

- of deoxynivalenol on performance in growing pigs. Zentralbl. Veterinarmed. A, 39, 752-758 (1992). (#12)
- 233 #74:Johnson, P.J., Casteel, S.W. and Messer, N.T. Effect of feeding deoxynivalenol (vomitoxin)-contaminated barley to horses. J. Vet. Diagn. Invest., 9, 219-221 (1997). (#74)
- 234 #65:Ingalls, J.R. Influence of deoxynivalenol on feed consumption by dairy cows. Anim. Feed Sci. Technol., 60, 297-300 (1996). (#65)
- 235 #2:Anderson, V.L., Boland, E.W. and Casper, H.H. Effects of vomitoxin (DON) from scab infested barley on performance of feedlot and breeding beef cattle. J. Anim. Sci., 74(SUPPL1), 208 (1996). (#2)
- 236 #52:Harvey, R.B., Kubena, L.F., Corrier, D.E., Witzel, D.A., Phillips, T.D. and Heidelbaugh, N.D. Effects of deoxynivalenol in a wheat ration fed to growing lambs. Am. J. Vet. Res., 47, 1630-1632 (1986). (#52)
- 237 #55:Harvey, R.B., Kubena, L.F., Rottinghaus, G.E., Turk, J.R., Casper, H.H. and Buckley, S.A. Moniliformin from *Fusarium fujikuroi* culture material and deoxynivalenol from naturally contaminated wheat incorporated into diets of broiler chicks. Avian Dis., 41, 957-963 (1997). (#55)
- 238 #85:Kubena, L.F., Huff, W.E., Harvey, R.B., Phillips, T.D. and Rottinghaus, G.E. Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler chicks. Poultry Sci., 68, 622-626 (1989). (#85)
- 239 #86:Kubena, L.F., Edrington, T.S., Harvey, R.B., Buckley, S.A., Phillips, T.D., Rottinghaus, G.E. and Casper, H.H. Individual and combined effects of fumonisin B1 present in *Fusarium moniliforme* culture material and T-2 toxin or deoxynivalenol in broiler chicks. Poultry Sci., 76, 1239-1247 (1997). (#86)
- 240 #11:Bergsjö, B. and Kaldhusdal, M. No association found between the ascites syndrome in broilers and feeding of oats contaminated with deoxynivalenol up to thirty-five days of age. Poultry Sci., 73, 1758-1762 (1994). (#11)
- 241 #93:Leitgeb, R., Lew, H., Wetscherek, W., Böhm, J. and Quinz, A. Influence of fusariotoxins on growing and slaughtering performance of broilers. Bodenkultur, 50, 57-66 (1999). (#93)
- 242 #21:Boston, S., Wobeser, G. and Gillespie, M. Consumption of deoxynivalenol-contaminated wheat by mallard ducks under experimental conditions. J. Wildl. Dis., 32, 17-22 (1996). (#21)
- 243 #282: Ruddick, J.A., Scott, P.M. & Harwig, J. Teratological evaluation of zearalenone administered orally to the rat. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 15,6, 678-681(1976) (#282)
- 244 芳澤宅實、我が国における玄米中のデオキシニバレノール及びニバレノール汚染の実態、小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調

- 査研究（主任研究者：熊谷進）、厚生労働省（2003）
- 245 Discussion Paper On Deoxynivalenol, Joint Fao/Who Food Standards Programme Codex Committee On Contaminants In Foods, First Session, Beijing, China, April, (2007)
- 246 Collection of Occurrence Data of Fusarium Toxins in Food and Assessment of Dietary Intake by the Population of EU Member States 2003 SCOOP Task 3.2.10 Final Report
(<http://europa.eu.int/comm/food/fs/scoop/task3210.pdf>.)
- 247 米麦の残留農薬等の調査結果、農林水産省
(http://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/kome/k_beibaku/index.html)
- 248 穀類のかび毒調査の結果、農林水産省
(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/kabidoku/tyosa/index.html)
- 249 平成 19 年度麦の需給に関する見通し、農林水産省（2007）
- 250 平成 21 年度麦の需給に関する見通し、農林水産省（2009）
- 251 食品安全に関するリスクプロファイルシート デオキシニバレノール(検討会用)、農林水産省（2009）
(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/kabidoku/pdf/chem_don.pdf)
- 252 食品安全に関するリスクプロファイルシート ニバレノール（検討会用）、農林水産省（2009）
(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/kabidoku/pdf/chem_niv.pdf)
- 253 食品中のかび毒のリスクアセスメントに関する調査研究報告書、厚生科学研究費補助金 行政政策研究分野 厚生科学特別研究事業（主任研究者：熊谷進）、厚生労働省(2002)
- 254 食品中のかび毒に係る試験検査、平成 15 年度食品等試験検査、厚生労働省(2004)
- 255 佐藤敏彦、モンテカルロ法による日本人の小麦摂取によるデオキシニバレノール（DON）曝露量の推定、厚生労働科学研究費補助金（食品の安全・安心確保推進研究事業）食品中のかび毒の毒性及び暴露評価に関する研究（平成 18 年度） 分担研究報告書(主任研究者：小西 良子(国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部))、厚生労働省(2007)
- 256 一戸 正勝、異常気象下における麦類赤カビ病とフザリウム毒素類、マイコトキシン、Vol. 53, No. 1 pp.5-10(2003)
- 257 佐藤敏彦、日本人の小麦摂取によるニバレノール曝露量の推定、厚生労働科学研究費補助金（食品の安全・安心確保推進研究事業）カビ毒を含む食品の安全性に関する研究（平成 19 年度） 分担研究報告書（主任研究者：小西 良子(国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部))、厚生労働省(2008)
- 258 熊谷進、小麦玄麦と小麦粉における DON と NIV の汚染実態、小麦等のデオキ

- シニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究（主任研究者：熊谷進）、厚生労働省（2003）
- 259 杉山 圭一, 田中 宏輝, 鎌田 洋一, 田中 敏嗣, 小西 良子、国産小麦粉を含む原料を用いた食パンの製造過程におけるデオキシニバレノールとニバレノールの減衰率についてマイコトキシン, 59, 1-6 (2009) .
- 260 ユンベ・ブランカ, 芳澤 宅實、焙煎による自然汚染大麦中のデオキシニバレノールとニバレノールの減少、マイコトキシン, , 53, 87-93 (2003) .
- 261 Visconti A, Haidukowski EM, Pascale M, Silvestri M. Reduction of deoxynivalenol during durum wheat processing and spaghetti cooking. *Toxicol Lett.* 10;153(1):181-9.(2004)
- 262 Scott PM, Kanhere SR, Dexter JE, Brennan PW and Trenholm HL., Distribution of the trichothecene mycotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) during the milling of naturally contaminated hard red spring wheat and its fate in baked products. *Food Addit Contam.* 1(4):313-23. (1984)
- 263 Boyacioglu, D, Hettiarachchy, N.S., and D'Appolonia, B.L. Additives affect deoxynivalenol (vomitoxin) flour during breadbaking. *Journal of Food Science* 58 (2): 416-418(1993).
- 264 Scott, P.M., Kanhere, S.R., Lau, P.-Y., Dexter, J.E. and Greenhalgh, R. Effects of experimental flour milling and breadmaking on retention of deoxynivalenol (vomitoxin) in hard red spring wheat. *Cereal Chem.* 60:421-424. (1983).
- 265 El-Banna, A. A., P.-Y. Lau, and P. M. Scott. Fate of mycotoxins during processing of foodstuffs. II. Deoxynivalenol. (vomitoxin) during making of Egyptian bread. *J. Food Prot.* 46:484-486(1983).
- 266 Seitz, L. M.; Bechtel, D. B. Chemical, physical, and microscopical studies of scab-infected hard red winter wheat. *J. Agric. Food. Chem.*,33, 373-7 (1985)
- 267 Young, J. C., Fulcher, R. G., Hayhoe, J. H., Scott, P. M. and Dexter, J. E. Effect of milling and baking on deoxynivalenol (vomitoxin) content of eastern Canadian wheats.. *J. Agric. Food Chem.* 32 , pp. 659-664(1984)
- 268 Niessen L, Donhauser S. Fate of deoxynivalenol in the process of brewing and its prevalence in commercial beer. Paper presented at the Proceedings of a UK Workshop, Brunel, University of West London, London, UK.p. 203–207.(1993.)
- 269 Schwarz PB, Casper HH, Beattie S. Fate and development of naturally occurring Fusarium mycotoxins during malting and brewing. *J Am Soc Brew Chem.* 53:121–127.(1995)
- 270 Lancova K, Hajslova J, Poustka J, Krplova A, Zachariasova M, Dostalek P. and Sachambula L., Transfer of Fusarium mycotoxins and 'masked' deoxynivalenol (deoxynivalenol-3-glucoside) from field barley through malt to beer, *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* Jun;25(6):732-44. (2008)
- 271 Kushiro, M., Effects of Milling and Cooking Processes on the Deoxynivalenol Content in Wheat, *Int. J. Mol. Sci.*, 9, 2127-2145(2008)