

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

3

4 **I 背景**

5 **1. 経緯**

6 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、  
7 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。

8 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、  
9 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  
10 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  
11 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。

12 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  
13 びニバレノール」及び「食品中のヒ素（有機ヒ素、無機ヒ素）」を、自ら食品健康影響  
14 評価を行う案件として決定し、「オクラトキシンA」及び「デオキシニバレノール及びニ  
15 バレノール」については、かび毒・自然毒等専門調査会で調査審議を行うこととされた。

16 「オクラトキシンA」については2008年10月14日に開催された第9回かび毒・自  
17 然毒等専門調査会での審議において、「デオキシニバレノール及びニバレノール」の審  
18 議の後実施することとされ、今般「デオキシニバレノール及びニバレノール」の調査会  
19 でのとりまとめが終了したことから、第17回かび毒・自然毒専門調査会（2010年6月  
20 18日開催）から審議を開始するに至った。

21

22 **2. 現行規制等**

23 **（1）国内規制等**

24 現在、我が国においては、食品および動物用飼料ともにオクラトキシンA (OTA)に関  
25 する基準値の設定又はリスク管理に係る具体的な措置等を行われていない。

26

27 **（2）諸外国等の規制またはガイドライン値**

28 コーデックス委員会では、2008年に小麦、大麦及びライ麦におけるOTAの最大基準  
29 値を5 µg/kgと設定している。また、実施規範(Code of Practice)として、「穀類のかび毒  
30 汚染の防止及び低減に関する実施規範(オクラトキシンA、ゼアラレノン、フモニシン及  
31 びトリコテセン類に関する付属書を含む)(CAC RCP 51-2003)及び「ワインのオクラト  
32 キシンAによる汚染の防止・低減のための実施規範」(CAC63-2007)を定め、各国に対し  
33 て汚染低減策の実施を呼びかけている。

34 OTAのヒト曝露源は主に穀類と考えられている。各国の穀類及び穀類製品中のOTA  
35 に基準値の設定状況について図1に示す。これら基準値を設定している国の数は増加傾  
36 向にある。(参照 1,#)

37 EUでは、穀類以外の食品についても基準値(EC規則 No.1881-2006)が設定されてい  
38 る。(表 1.1 及び 1.2)(参照 2,#)

1

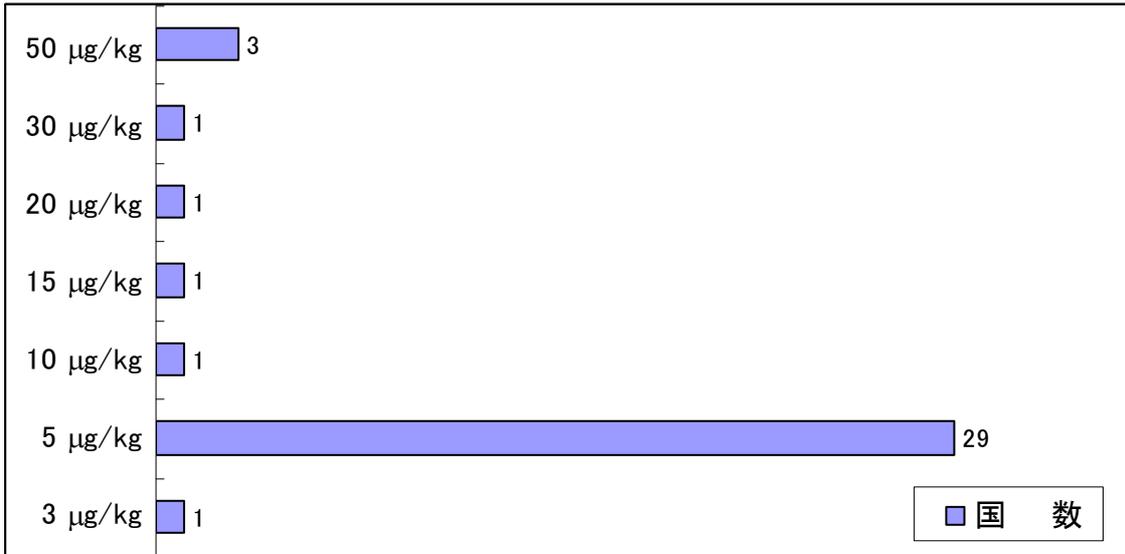


図 1 各国の穀類及び穀類製品中オクラトキシン A 基準値 (2003)

表 1.1 EU の OTA 基準値 (参照 2, # EU Regulation No. 1881/2006)

食 品	最大基準値 (µg/kg)
未加工穀類(コメおよびソバを含む)	5
穀類加工品(ベビーフード及び幼児向け穀類加工食品ならびに乳児向け医療用食品を除く)	3
干しブドウ	10
焙煎コーヒー豆(水溶性コーヒーを除く)	5
水溶性コーヒー(インスタントコーヒー)	10
ワイン(15%以上のリキュール)、果実ワイン	2
アロマワイン、ワインベース飲料	2
ブドウジュース	2
ベビーフードおよび幼児向け穀類加工食品	0.50
乳児向け医療用食品	0.50

表 1.2 EU の OTA 基準値 (参照 3, # EU Regulation No. 105/2010)

食 品	最大基準値(µg/kg)
香辛料	
トウガラシ類 (chili, chili powder, cayenne, paprika)	30 (2010年7月1日～ 2012年6月30日)
コショウ類	
ナツメグ	15
ショウガ	(2012年7月1日～)
ターメリック	
上記香辛料混合物	
甘草	
甘草根(抽出成分)	20
甘草抽出液(飲料及び菓子類用)	80

2010年2月5日追加改訂

8

## II. 評価対象物質の概要

### 1. 名称、分子式、分子量、構造式(参照 4,#)

OTAは、ジヒドロイソクマリンの基本骨格に、7位のカルボキシル基を介してフェニルアラニン分子がアミド結合したものである。(参照 5,#)

#### (1) 化学名

CAS(No.303-47-9)

和名：L-フェニルアラニン、-N-[(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-8-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソ-1*H*-2-ベンゾピラン-7-イル)-カルボニル]-, (*R*)-

英名：L-Phenylalanine, -N-[(5-chloro-3,4-dihydro-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-1*H*-2-benzopyran-7-yl)-carbonyl]-, (*R*)-

IUPAC

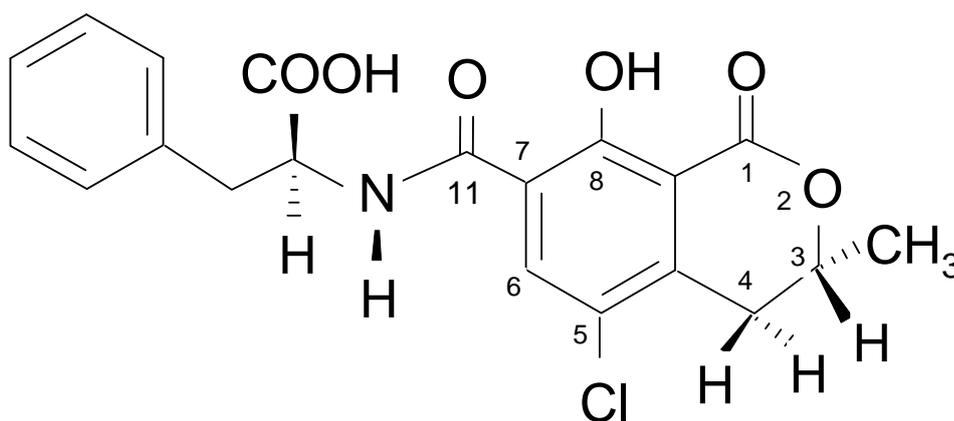
和名：(2*S*)-2-[[*(3R)*]-5-クロロ-8-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソククロメン-7-カルボニル]アミノ]-3-フェニルプロパン酸

英名：(2*S*)-2-[[*(3R)*]-5-chloro-8-hydroxy-3-methyl-1-oxo-3,4-dihydroisochromene-7-carbonyl]amino]-3-phenylpropanoic acid

(2) 分子式：C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>6</sub>

(3) 分子量：403.82

#### (4) 構造式



## 2. 物理化学的特性(参照 4,#)

- (a) 性状：結晶構造を持ち、酸性溶液中では緑色蛍光、アルカリ溶液中では青色蛍光を示す。
- (b) 融点：169℃
- (c) 比旋光度： $[\alpha]_D^{21}$ - 46.8° [c=2.65 mmol/L(1.07 g/L)クロロホルム溶液]
- (d) 分光データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトルおよび水素 NMR スペクトルの報告がある。
- (e) 溶解性：クロロホルム、エタノール、メタノール、キシレンに可溶。
- (f) 安定性：通常の調理条件下で一部分解する。溶液を過剰の次亜塩素酸ナトリウム溶液で処理すると完全に分解する。
- (g) 液性：酸性化合物で pKa=7.1 である。

## 3. 産生生物

各種食品における OTA の自然汚染の原因となる主要糸状菌の分布及び汚染食品等について表 2 に示す。表に示されるとおり、OTA 産生菌は熱帯から寒冷地における多種多様な農産物及び様々な食品で生育する。

OTA 産生菌種は *Aspergillus* 属の *Circumdati* 節である *A. ochraceus*、*A. westerdijkiae* 及び *A. steynii* 並びに *Flavi* 節の *A. alliaceus* 並びに *Nigri* 節である *A. carbonarius* 並びに *A. niger* 種複合体(特に *A. niger* s. str.、*A. tubingensis*)並びに *Penicillium* 属の *P. verrucosum* 及び *P. nordicum* である。各食品への汚染への各菌の関与は、それぞれの生態、宿主となる農作物及び食品の特異性、地理的分布及び発育条件(温度、湿度など)によって、大きく異なる。

これら *Aspergillus* 及び *Penicillium* に属する OTA 産生菌の分類については、それぞれ複雑な経緯を経て現在の種名に至っている。

*Aspergillus* 属 *Circumdati* 節については、まず南アフリカで *A. ochraceus* において OTA 産生能が確認された後、1972 年に米国(参照 6,#129)にて、当時知られていた *A. ochraceus* 菌群(*Circumdati* 節)の 9 種中 7 種 (*A. ochraceus*、*A. melleus*、*A. ostianus*、*A. petrakii*、*A. sclerotiorum*、*A. sulphureus* 及び *A. alliaceus*) について OTA 産生能が報告されている。この 7 種のうち *A. alliaceus* については、その後 *A. flavus* などのアフラトキシン産生菌が所属する *Flavi* 節に移されている。なお、*A. melleus*、*A. ostianus* 及び *A. petrakii* の 3 種は、最近の検証で OTA 産生能を持たないことが確認されている。また、*A. sclerotiorum* 及び *A. sulphureus* については、食品での検出頻度がやや低く OTA の産生量もわずかであるため、食品中の OTA 汚染濃度への寄与が少ないと考えられている(参照 7,#549)。

生コーヒー豆の OTA 汚染に関与するとされる *A. westerdijkiae* 及び *A. steynii* はかつて *A. ochraceus* に含まれており、最近になって形態的な特徴のわずかな違いとともに、生育温度の差異によって、*A. ochraceus* と区別されるようになった(参照 7,#549)。従って、これまでの多くの OTA 自然汚染に関する報告では、*A. ochraceus* の種名の中に *A.*

1 *westerdijkiae*, *A. steynii*が含まれている可能性がある。なお、南アフリカから報告さ  
2 れた OTA 産生菌は、再同定された結果 *A. westerdijkiae* と一致したといわれている。  
3 わが国では、アズキ及び唐辛子粉から分離した *A. ochraceus* から最初に OTA 産生が報  
4 告され(参照 8,#550)、次いで、国産米から分離した *A.ochraceus* について OTA 産生が  
5 認められている(参照 9,#551 ; 10,#552 ; 11,#553)。

6 *Penicillium* 属の OTA 産生菌に関する最初の報告は、1969 年にカナダにおいてハム  
7 から分離した *P. viridicatum* の菌株によるものである(参照 12,#229)。その後、このマ  
8 イコトキシン産生 *P. viridicatum* について、多数の菌株の検討が行われた結果、生育速  
9 度や集落の色調などの形質、OTA 及びシトリニンの産生性及び分離源(基質)から 3 群に  
10 分け、OTA とシトリニンを産生しない *P. viridicatum* I 型、OTA とシトリニンの産生を  
11 主とし穀類、豆類、種実類等の植物を基質とする菌群を *P. viridicatum* II 型、OTA のみ  
12 の産生を主とし熟成ハムを基質とする菌群を *P. viridicatum* III 型と分類した(参照  
13 13,#548)。

14 1979 年になり、*P. viridicatum* III 型は *P. verrucosum* に移された(参照 14,#554)。1987  
15 年には、II 型についても *P. verrucosum* が正当名とされた(参照 15,#191)。従って、こ  
16 の段階では、OTA を産生する *P. viridicatum* は *P. verrucosum* に一括されることとなっ  
17 た。ところが、2001 年になり *P. verrucosum* の OTA 産生菌について、二次代謝産物の  
18 プロフィールを基に再検討された結果、*P. viridicatum* II 型に相当する OTA・シトリニ  
19 ン産生菌を *P. verrucosum* のままとし、III 型に相当する OTA のみを産生する菌を別種  
20 の *P. nordicum* とすることとされた(参照 16,#299)。なお、両種は酵母エキス・スクロー  
21 ス寒天培地(YES)の集落裏面の色調の違いによって識別できるとされている。

22 以上のとおり OTA 産生 *Penicillium* の分類については、変遷が認められるため、2000  
23 年以前の OTA 産生菌については、*A. ochraceus* の場合と同様に種名に十分留意する必  
24 要がある。なお、現在では、生態的な違いを含めて、温帯地域の寒冷地で生産される穀  
25 類の OTA 自然汚染原因は *P. verrucosum* の生育によるとみなし、一方 *P. nordicum* は  
26 主として食肉加工品やチーズなどの OTA 汚染源とされている。

27 *Aspergillus* 属 *Nigri* 節の菌種については、いずれも生育が早く、暗黒褐色～黒色の集  
28 落を形成し、OTA 産生における高温と多湿環境の影響及び紫外線に対する強い抵抗性等  
29 の生理学的特性が共通している。従って、しばしば汚染実態調査等においては、黒色コ  
30 ウジカビ菌群(black aspergilli)として扱われている。この菌種の中で、*A. carbonarius*  
31 は以前から明確に同定されていた種であるが、OTA 産生に関する報告は 1995 年が最初  
32 であり(参照 17,#289)、これ以降ブドウ、ワイン用ブドウ液及び干しブドウ等の乾燥果  
33 実並びに生コーヒー豆における重要な汚染原因菌として認識されるようになった。

34 2000 年以降、ワイン用ブドウ液及びワインの OTA 自然汚染に関連して、ポルトガル、  
35 スペイン、フランス及びイタリアをはじめとする地中海沿岸諸国、オーストラリア並び  
36 に南米のワイン用ブドウ生産地における実態調査が実施され、分離された *A.*  
37 *carbonarius* 菌株がいずれも強力な OTA 産生能を示したことから注目を集めた。(参  
38 照 18,#555 ; 19,#583 ; 20,#556 ; 21,#557 ; 22,#558 ; 23,#427)

1 一方、コーヒー作物では、南米、東南アジア、アフリカの海拔 800 m 以下の熱帯地域  
2 で栽培されるロブスタ種に *A. carbonarius* の感染が報告されている。コーヒー果実での  
3 *A. carbonarius* 感染の気象条件は、高温と降雨による多湿にあり、同じ熱帯圏のコーヒ  
4 ー生産地でも海拔 1,000 m 以上の高地で栽培されるアラビカ種のコーヒーでは、*A.*  
5 *ochraceus*、*A. westerdijkiae* 及び *A. steynii* 等の耐乾性菌が OTA 汚染の主原因となっ  
6 ている。しかしながら、ブドウ又はコーヒー栽培で OTA 産生菌が発生する地域であつ  
7 ても、穀類、トウモロコシ、種実類などの農作物では *A. carbonarius* の検出率が低く、  
8 OTA 汚染への関与は低い。(参照 24,#559 ; 25,#560 ; 26,#561 ; 27,#562 ; 28,#563)

9 *A. niger* 種複合体(*A. niger* aggregate)は、*A. carbonarius* と共に熱帯圏のブドウ及び  
10 コーヒーに同時発生することが多いが、*A. carbonarius* よりも分布に多様性があり、温  
11 帯にも広く分布しする。さらに、表 2 に示すように穀類、穀類加工品など多種類の食品  
12 および原材料に発生する。また、*A. niger* 種複合体には、*A. niger*(s. str.)の他、*A. awamori*、  
13 *A. foetidus* 及び *A. tubingensis* 等が含まれる。これらの種は形態学的にも遺伝学的にも  
14 非常に類似しているため、これまでの OTA 汚染関連報告では、*A. niger* 種複合体とし  
15 て一括され、種複合体にまとめることは実用上差し支えないとの見解があつた。しかし  
16 最近ではワイン用ブドウからの分離株の同定において遺伝的多様性による系統解析が  
17 導入され、*A. niger*(s. r.)と *A. tubingensis* を識別する調査結果も多数報告されている。  
18 (参照 21,#557 ; 29,#564 ; 30,#565)

19 OTA 自然汚染に関して、*A. carbonarius* と *A. niger* 種複合体あるいは *A.*  
20 *tubingensis* のいずれが最も OTA 汚染濃度に寄与しているかを判定することは難しい。  
21 地中海沿岸の 6 ヶ国のブドウ栽培における黒色コウジカビ菌群の分布とブドウの OTA  
22 汚染との関連性を調査した結果から、次のような点が明らかになっている。

- 23  
24 i) *A. niger* 種複合体は、ブドウ果実の成熟段階の全てにおいて主体となる菌群である。  
25 ii) *A. carbonarius* の発生率は、*A. niger* 種複合体より 2~3 倍低く、成熟期から収穫期  
26 にかけて増加する。  
27 iii) *A. carbonarius* の発生率は高温と降雨による湿度の増加といった条件に影響され、  
28 地理的分布を調べると、イスラエルからヨーロッパ南部のフランス、スペインに向か  
29 って発生が増加し、気象との相関がみられる。(参照 20,#556 ; 23,#427)

30  
31 ブドウから分離された *A. carbonarius*、*A. tubingensis* 及び *A. niger*(s. str.)の OTA  
32 産生を比較するために培養試験を行った結果では、*A. carbonarius* の集団に短期間で大  
33 量の OTA を産生する菌株が非常に多く認められ、野外での検出率は *A. niger* 種複合体  
34 よりも低いが、*A. carbonarius* をブドウにおける OTA 汚染の指標菌(key fungus)として  
35 差し支えないとされている。(参照 20,#556)

36 この他に、*Nigri* 節には、*A. lacticoffeatus* 及び *A. sclerotioniger* 等の OTA 産生菌が  
37 知られているが、ブドウや生コーヒー豆中の OTA 汚染への関与についての十分な情報  
38 が得られていない。(参照 31,#335)

1  
2  
3

表2 食品におけるオクラトキシンA汚染に関与する  
 主要な *Aspergillus* 属及び *Penicillium* 属かびの種類

菌種	主な汚染食品	地理的分布	<i>in vitro</i> における 生育特性
<i>Aspergillus</i> 属			
<i>Circumdati</i> 節			
<i>A. ochraceus</i>	穀類、穀類加工品、トウモロコシ、豆類、種実類、香辛料、オリーブ、ブドウ、乾燥果実、コーヒー豆、乾物類(カツオブシ等)、食肉加工品、	温帯～熱帯： 日本、世界各地	37℃で生育
<i>A. westerdijkiae</i>	コメ、コムギ、ソルガム、種実類、香辛料、ブドウ、コーヒー豆	米国、ヨーロッパ、南アフリカ、イスラエル、インド、タイ、ベトナム、中国、オーストラリア、ブラジル、ベネズエラ	37℃で生育しない
<i>A. steynii</i>	コメ、ダイズ、ブドウ、コーヒー豆	スペイン、インド、スリランカ、タイ、ベトナム、中国、オーストラリア、パナマ、アルゼンチン	37℃で生育しない
<i>Flavi</i> 節			
<i>A. alliaceus</i> * <sup>1</sup>	コムギ、種実類、イチジク、タマネギ、ニンニク	米国、メキシコ、英国、イタリア、アルジェリア、中近東、インド、中国、オーストラリア、ペルー	37℃で生育
<i>Nigri</i> 節* <sup>2</sup>			
<i>A. niger</i> 種複合体* <sup>3</sup>	穀類、穀類加工品、トウモロコシ、豆類、種実類、香辛料、生鮮果実・野菜(ブドウ、トマト、タマネギ、ニンニク等)、乾燥果実、コーヒー豆、カカオ豆、食肉、食肉加工品、チーズ	温帯～熱帯： 日本、世界各地	生育適温は35℃
<i>A. carbonarius</i>	穀類、トウモロコシ、種実類、香辛料、カンキツ、ブドウ、イチジク、乾燥果実、コーヒー豆(ロブスタ種)、カカオ豆	米国、ヨーロッパ(地中海沿岸)、チュニジア、ガーナ、ナイジェリア、中近東、インド、インドネシア、タイ、ベトナム、日本、オーストラリア、ブラジル、アルゼンチン	生育適温は30℃

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

(表 2 の続き)

<i>Penicillium</i> 属			
<i>Viridicata</i> 節			
<i>P. verrucosum</i>	穀類、穀類加工品、トウモロコシ、ジャガイモ、タマネギ、豆類、種実類、チーズ、クリーム、ケーキ	温帯(特に寒冷地) 米国、カナダ、ロシア、ヨーロッパ、日本、フィリピン	37℃で生育しない、 生育適温は20℃
<i>P. nordicum</i>	コムギ、タマネギ、食肉、食肉加工品、魚卵、塩魚、ジャム、チーズ	カナダ、グリーンランド、ヨーロッパ、インドネシア、日本、オーストラリア	37℃で生育しない

\*1 : 完全時代は *Petromyces alliaceus*

\*2 : 黒色コウジカビ菌群(black aspergilli)

\*3 : *A. niger* 種複合体には、*A. awamori*(*A. citricus*), *A. foetidus*,  
*A. niger* s. str., *A. tubingensis* などが含まれる。

#### 4. 発見の経緯

OTA は、1960 年代の初めに南アフリカにおける病因不明の疾患に関する調査研究の過程において、毒素産生かびの探索中にトウモロコシから分離された *Aspergillus ochraceus* (2004 年に *A. weterdijkiae* と再同定) の代謝産物として発見され、1965 年に単離及び構造決定がなされている。(参照 32,#174 ; 33,#566)

OTA による農産物の最初の自然汚染の報告は、1969 年に米国の市販トウモロコシについてであり(参照 34,#567 ; 35,#568)、その後、世界各地で麦類及び豆類での自然汚染例が報告された(参照 36,#569 ; 37,#570 ; 38,#571)。

さらに、1974 年に生コーヒー豆、1990 年代には OTA 汚染穀類を原料として発酵生産されたビールの汚染(参照 39,#578 ; 40,#579)、1996 年にワインの自然汚染例(参照 41,#580)が報告されている。また、欧州においては、デンマークなどの北欧で発生しているブタの腎症やバルカン諸国で発生しているバルカン風土病腎症の要因の一つであるとの疑いが強まっていた(参照 42,#573 ; 43,#574 ; 44,#575 ; 45,#576)。これらの状況から、これまでに世界各国において大規模な汚染実態調査や疫学調査等が実施され、OTA の世界的な汚染実態が明らかにされている(参照 18,#555 ; 19,#583 ; 20,#556 ; 46,#585 ; 47,#582)(参照 40,#579)。

OTA の毒性については、自然汚染例の発見を受けて、1970 年代から世界各国で精力的に進められており、一般毒性と共に、腎毒性、生殖毒性、神経毒性、発がん性及び遺伝毒性等が報告されている。発がん性については、IARC は 2B (ヒトに対して発がん性の危険性はある) とし、その原因については、我が国を含め世界各国で研究が精力的に進められているところである。(参照 48,#1003)

### 1 III. 安全性に係る知見の概要

2 公表文献、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA ; (参照 5 ; 49 ; 50,#))、欧州  
3 食品安全機関(EFSA ; (参照 51,#273))及び国際がん研究機関 (IARC ; (参照 4,#)) の資料  
4 等を基に安全性に関する主な科学的知見を整理した。

#### 6 1. 実験動物等における体内動態

##### 7 (1) 吸収、分布、代謝、排泄

##### 8 ① 消化管での代謝・変換

9 OTA は、体内でアミド結合が加水分解されることによって、毒性が低いとされる  
10 OT $\alpha$ とフェニルアラニンへ変化する。(参照 52,#1002)

11 OTA は *in vitro* でラットの膵臓、十二指腸、回腸のホモジネートと共培養すること  
12 によって OT $\alpha$ に加水分解された(参照 53,#220)。OTA をラットの結腸又は盲腸のホ  
13 モジネートと培養すると 6 時間で約 50%が、12 時間で 85~91%が OT $\alpha$ に加水分解さ  
14 れた (参照 54,#165)。ラット腎臓(参照 53,#220)、ラット肝臓(参照 55,#125 ; 56,#23)  
15 又はウサギ肝臓(参照 57,#215 ; 58,#140)のホモジネートと OTA を共培養した結果、  
16 OT $\alpha$ は検出されなかった。

17 ddY マウス(雄、一群 5 匹)に 15mg/kg の OTA を腹腔内投与すると、OTA は、肝臓  
18 から胆汁及び小腸へ循環した。肝臓では OT $\alpha$ は検出されず OTA は腸管で加水分解さ  
19 れると考えられた。(参照 59,#176)

20 Sprague-Dawley ラット (雄、一群 8 匹) に、2.7 mg/kg 体重の<sup>[14C]</sup>-OTA を経口  
21 又は静脈内投与し OTA と OT $\alpha$ を測定した結果、盲腸及び結腸を除き各組織に検出さ  
22 れたのは主に OTA であり、OTA の加水分解産物である OT $\alpha$ は盲腸及び結腸でのみ検  
23 出された。本結果は、盲腸内細菌叢に OTA の加水分解能が存在することを裏付ける。  
24 (参照 60,#110)

25 Sprague-Dawley ラット(雄、一群 4~6 匹)を用いて、OTA の体内変換における胃・  
26 腸管内のマイクロフローラの影響が調べられた。ネオマイシンを混餌投与後、ネオマイ  
27 シン投与群及び非投与群(コントロール群)に 1 mg/kg 体重の OTA が経口投与された。  
28 5 日間の観察期間中、糞及び尿中に排出された OTA 及び OT $\alpha$ はコントロール群で 68.6  
29  $\pm$  6  $\mu$ g 及び 41  $\pm$  6  $\mu$ g であった。一方、ネオマイシン投与群では 111  $\pm$  14  $\mu$ g 及び 21  
30  $\pm$  2  $\mu$ g であり、OTA から OT $\alpha$ への加水分解が阻害されたことが確認された。また、  
31 ネオマイシン投与群の血中 OTA 濃度はコントロール群に比べ高かった。(参照  
32 54,#165)

33 ウシの第 1、2、3 及び 4 胃内容物それぞれと OTA との共培養試験の結果、第 1~3  
34 胃のマイクロフローラに OTA から OT $\alpha$ への加水分解能が認められた。一方、第 4 胃内  
35 容物においては、加水分解能は認められなかった。*in vivo*において同様の反応速度と  
36 仮定すると、飼料中で最大 12 mg/kg までの OTA が分解されうる。したがって、ウシ  
37 の胃内マイクロフローラは、飼料中の OTA を解毒する作用があると推定された。(参照  
38 61,#134 ; 62,#494)

1 ヒツジ(性別及び頭数不明)に 5mg/kg 飼料の OTA を混餌投与した結果、投与後 1 時  
2 間後の第一胃液中に OTA 及び Ota が認められたが、血中には両者とも検出されず、  
3 OTA は血液に達する前に解毒された。(参照 63,#144)

4 Ota への加水分解に関与する酵素は、ウシ及びラットにおいて、腭液に含まれる酵  
5 素であるカルボキシペプチダーゼ A とキモトリプシンであることが示された(参照  
6 64,#189 ; 65,#190)。しかしながら、OTA の加水分解に関与する腸内微生物由来の酵  
7 素は同定されていない(参照 54,#165)。

8 かび毒の一種であるペニシリン酸は、*in vitro* でカルボキシペプチダーゼ A の酵素  
9 反応を阻害し、OTA の加水分解を抑制する。(参照 66,#185)

## 11 ② 吸収

### 12 a. 吸収

13 OTA の吸収部位を調べるために、Wistar ラット(雄、一群 3 匹)の胃腸管の各部位  
14 を 4~8cm 長さで結紮・閉管し、その閉鎖管腔内に 1.17 mg の OTA を注入した。注  
15 入 5 分後より 10 分毎に門脈における OTA の血中濃度を測定した結果、OTA は主に  
16 空腸近位部から吸収され、この空腸からの吸収は OTA の濃度勾配に逆らうことも可  
17 能であった。また、空腸粘膜表面の pH が低下すると OTA の取り込みが増加した。  
18 吸収された OTA は、その非極性構造により脂質に可溶であった。(参照 67,#156 ;  
19 68,#155)

20 Wistar ラット(雄、匹数不明)の十二指腸内に 0.33mg/kg 体重の OTA を投与すると、  
21 投与量の約 60%が投与後 8 時間内に吸収された。血漿中に OTA の代謝産物は検出さ  
22 れなかった。(参照 69,#493)

23 Wistar ラット(雄、一群 15 匹)に 2 mg/kg の OTA を経口投与すると、胆汁中に OTA  
24 が認められた。胆汁中の OTA 濃度は 6 時間以内に 1 µg/ml 以上となり、以後減少し  
25 た。OTA 投与後の胆汁を 24 時間採取し、別のラット(雄、一群 6 匹)の十二指腸に  
26 経口投与した結果、投与 24 時間後に投与量の 2/3 が血漿中から検出された。本結果は、  
27 ラットにおける OTA の腸管循環の所見と考えられる。(参照 70,#481)

28 Swiss マウス(雄、一群 5 匹)に OTA の加水分解物であるフェニルアラニンと OTA  
29 と共に 10:1 のモル比で筋肉内投与すると、胃と腸からの OTA の吸収が増加した。最  
30 初の 12 時間で、血清及び肝臓中の OTA 濃度がフェニルアラニン非投与群と比較し、  
31 それぞれ 8 倍及び 4 倍高い値となった。フェニルアラニン投与群の血中 OTA 濃度は、  
32 周期性を示さなかった。(参照 71,#199)

### 34 b. バイオアベイラビリティ<sup>1</sup>

35 ラットに 3.6 mg の [<sup>14</sup>C] - OTA を経口投与した結果バイオアベイラビリティは  
36 56%であった(参照 53,#220)。ブタに 0.5mg/kg 並びにウサギ及びニワトリに 2mg/kg

<sup>1</sup> 投与量に対する循環血液における未変化体の総量の割合で示される。

1 の OTA 経口投与後のバイオアベイラビリティは、それぞれ 66%及び 56%並びに 40%  
2 であった(参照 53,#220 ; 72,#112)。コイ、ウズラ、マウス (NIH-Bethesda、雄)、  
3 ラット (Wistar 系ラット、雄) 及びサルに 50 ng/kg 体重の OTA を経口投与した結  
4 果、バイオアベイラビリティは、それぞれ 1.6%、62%、97%、44%及び 57%であっ  
5 た(参照 73,#122)。

### 6 7 ③ 分布

#### 8 a. 血球移行、血漿タンパク質との結合

9 OTA は吸収後、血液中ですぐに血清アルブミンと結合し、未結合分画は、ヒトでは  
10 0.02%、サルで 0.08%、マウス及びブタで 0.1%、コイで 22%であった(参照 73,#122)。  
11 また、赤血球において、痕跡程度の OTA が検出された(参照 74,#109)。

12 ブタ、ニワトリ及びラットの血清アルブミンに結合する OTA の結合定数は、それ  
13 ぞれ  $7.1 \times 10^4 \text{ mol}^{-1}$ 、 $5.1 \times 10^4 \text{ mol}^{-1}$  及び  $4.0 \times 10^4 \text{ mol}^{-1}$  であった。血清アルブミン及び  
14 その他の血清中の高分子に結合した OTA は、徐々に遊離 OTA となり、長期間にわた  
15 って血液中へ放出される。(参照 74,#109 ; 75,#135)

16 アルブミン結合 OTA が OTA の体内動態に与える影響を調べるため、アルブミン欠  
17 損ラット及びその野生型の Sprague-Dawley ラット (性別不明、一群 3~4 匹) に 2.2  
18 mg/kg 体重の OTA が静脈内投与され、投与後 90 分まで血漿中、尿中及び胆汁中の  
19 OTA 濃度が調べられた。野生型ラットでは、投与後の尿及び胆汁に排泄される OTA  
20 濃度は低く、血漿中 OTA 濃度は投与 90 分後に 50  $\mu\text{g/ml}$  だった。血漿中ではほとん  
21 どの OTA が血清アルブミンと結合していた。一方、アルブミン欠損ラットでは、OTA  
22 は投与後に尿及び胆汁から急速に排出され、それに伴って血漿中の遊離 OTA 濃度は  
23 急減して投与後 10 分には 0.5  $\mu\text{g/ml}$  となった。遊離 OTA は、肝臓及び腎臓において  
24 濃度勾配に逆らって血液中から胆汁又は尿中に排泄された。(参照 76,#154)

25 Wistar ラット (雄、一群 9 匹) に 4 mg/kg 体重の OTA と 0、10、20 又は 50 mg/kg  
26 体重の酸性薬剤のフェニルブタゾンが 10 日間投与された。フェニルブタゾンは *in*  
27 *vitro* で OTA とアルブミンの結合を競合的に阻害する。雄ラットにおいて、フェニル  
28 ブタゾン存在下で OTA はより強い毒性を示し、LD<sub>50</sub> 値が 33 から 21 mg/kg へと有意  
29 に減少した。(参照 77,#111)

30 OTA と結合するヒト又はブタの血漿中タンパク質が *in vitro* で調べられた。その結  
31 果、それぞれの血漿中にアルブミンよりも OTA と強い親和性を示す未同定の高分子  
32 (MW=20 kDa)が認められた。結合定数は、ブタ由来の未同定高分子が  $2.3 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1}$   
33 であり、ヒト由来の未同定高分子が  $0.59 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1}$  であった。この未同定の高分子へ  
34 の OTA の結合は、血漿中 OTA 濃度 10~20 ng/ml で飽和した。血漿中アルブミンは  
35 血漿中 OTA 濃度が数 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で飽和した。(参照 78,#210)

#### 36 37 b. 組織残留と消失半減期

38 OTA が吸収された後の組織及び血清中の OTA 及び OTA 代謝物の残留濃度は、飼

1 育期間、投与量、投与した OTA が自然汚染か純品使用か、投与経路、血清中高分子  
 2 との結合度合、OTA 半減期及び屠殺前の OTA 未投与期間などに依存する(参照  
 3 79,#153)。OTA の血清半減期が生物種により異なることが報告されている(表3)。  
 4 この生物種間差は、OTA の吸収速度、血漿中でのピーク値、アルブミンなどの血清中  
 5 高分子への結合度合及び排出経路などの違いによる(参照 72,#112 ; 80,#261)。

7 **表3 各種動物種におけるオクラトキシンAの消失半減期**

種	半減期(時間)	参考文献
ニワトリ	4.1	(参照 72,#112)
ウズラ	6.7	(参照 73,#122)
マウス	24~39	
ラット	55~264	(参照 73,#122 ; 81,#11 ; 82,#483 ; 83,#365 ; 84,#242 ; 85,#476)
ブタ	72~120	(参照 72,#112 ; 86,#482)
子ウシ	77	(参照 87,#208)
サル	510	(参照 73,#122)
ヒト	853	(参照 88,#352)

8  
 9 単回経口投与後の OTA の最大血中濃度は、トリでは 0.33 時間後(参照 72,#112)、  
 10 ラットは 4~8 時間後(参照 53,#220 ; 74,#109)、ウサギは 1 時間後(参照 72,#112)、  
 11 ブタでは 10 時間後 (参照 72,#112)及び子ウシでは 2~4 時間後(参照 87,#208)に認め  
 12 られた。また、ラットにおける腎臓、肝臓及び心臓での組織中最大濃度は、血中濃度  
 13 と同様に 4 時間以内に認められた(参照 53,#220)。

14 C57B1 マウス(雌雄)6 匹に<sup>14</sup>C]-OTA を約 200 ng/kg 体重の用量で静脈内投与し、  
 15 経時的に 1 匹ずつと殺してオートラジオグラフィー法により分布が調べられた。OTA  
 16 は血液中に 4 日間以上残留することが示された。この投与量では OTA は主にタンパ  
 17 ク質に結合した状態で存在すると考えられた。(参照 89,#10)

18 Wistar ラット(雄)6 匹に<sup>14</sup>C]-OTA が 68ng/kg 体重の用量で単回静脈投与され、経  
 19 時的に 1 匹ずつと殺し、経時的な OTA の分布の変化が調べられた。24 時間後の分布  
 20 濃度は、肺>副腎髄質>皮膚>肝臓>心筋>腎臓>唾液腺>副腎皮質>筋肉>胃粘膜  
 21 >骨髄の順であった。(参照 90,#2)

22 ブタ、ラット、ニワトリ及びヤギに OTA を混餌投与後の組織分布が調べられた結  
 23 果、腎臓>肝臓>筋肉>脂肪の順(参照 91,#496)であったが、同じ動物種を用いた別  
 24 の実験では腎臓>筋肉>肝臓>脂肪の順であった(参照 86,#482 ; 92,#166)。

25 F344 ラット(雌雄、一群の匹数不明)に 1mg/kg 体重の<sup>3</sup>H]-OTA を経口投与した結  
 26 果、24 時間の観察期間中において OTA が血漿中に 14.0%、肝臓に 1.3%、腎臓に 0.3%  
 27 認められた。肝臓及び腎臓では 88%以上が未代謝の OTA であった。(参照 93,#281)

1 Swiss マウス(雄、一群 5 匹)に 6.6  $\mu\text{g}$  の $^3\text{H}$ -OTA(OTA6.5  $\mu\text{g}$  相当)を筋肉内投与す  
2 ると 30 分後には胆汁中及び腸内容物中に $^3\text{H}$ -OTA が認められた。腸内容物中におい  
3 ては、投与後 1 時間に OTA 濃度が最高値となった。血中 OTA 濃度は投与後 3 時間で  
4 最高値となり、その後速やかな減少とそれに続く増加を伴う周期的に振動するパター  
5 ンを示した。薬物と毒物の腸肝循環を妨げることで知られるコレステラミンを投与す  
6 ると周期的なパターンを示さなかった。(参照 71,#199)

7 ラット(雌雄、一群各 3 匹)に OTA を経口投与した場合の生体内変換および毒性動力  
8 学試験が実施された。OTA をコーン油中 0.5 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後  
9 24 時間から 12 時間毎に 1,344 時間まで尿、便、血液、肝臓及び腎臓中の OTA 並び  
10 に代謝物濃度が測定された。胃腸器官からの OTA の吸収が認められた。投与量の大部分は吸収され、96 時間後に OTA は血液中または組織中に残存していた。OTA の最大血中濃度は投与 24 時間と 48 時間の間に認められ、雄で 4.6  $\mu\text{mol/L}$ 、雌で 6.0  $\mu\text{mol/L}$  であった。OTA の血中濃度は 10~15 nmol/L と低かった。血液からの OTA の排泄は一次速度式に従い、半減期はおよそ 230 時間であった。雌雄ラット肝臓における OTA 濃度は、12 pmol/g 組織以下で、投与 24 時間後に最大となった。OTA は腎臓中に蓄積され、投与 24 時間後の雄で 480 pmol/g 組織の濃度に達した。OTA は肝臓及び腎臓中には認められなかった。(参照 83,#365)

18 ラットにおいて投与量、投与期間及び系統による OTA の毒物動態が調べられた。  
19 Fischer ラット (雄、一群 3 匹)に 12 mg/kg 体重の OTA を単回経口投与した結果、  
20 投与後 3 時間以内に血漿中濃度が最大となり、投与後 4 日まで平均 50  $\mu\text{g/mL}$  の血漿  
21 中濃度を維持した後、28 日目まで穏やかに減少した。半減期は 7.57 日であった。投  
22 与した OTA の約 25%が吸収されたと考えられた。Fischer ラット(雄、一群 3 匹)に 5  
23 mg/kg/飼料/日の OTA (285  $\mu\text{g/kg}$  体重/日)を 1 年間給餌すると、OTA 血漿中濃度は 1  
24 ヶ月間上昇を続けた後 6~8  $\mu\text{g/mL}$  と安定した。Fischer ラット (雄、一群 4~6 匹)  
25 に 7 ヶ月以上 300  $\mu\text{g/kg}$  体重又は 50  $\mu\text{g/kg}$  体重の OTA を摂取させたところ投与期間  
26 中の OTA 平均血漿濃度はそれぞれ 11.4  $\mu\text{g/mL}$  及び 3.2  $\mu\text{g/mL}$  並びに半減期は 10.14  
27 日及び 6.25 日であった。Fischer ラット (雄、一群 3 匹) 及び Dark Aguti ラット (雄、  
28 一群 3 匹) に OTA を 1.5 mg/日 (各々約 20 mg/kg/日又は約 30 mg/kg/日) の用量で  
29 3 日間投与すると 1 日目の血漿濃度は各々 45.7  $\mu\text{g/mL}$  及び 36.8  $\mu\text{g/mL}$  であり、血漿  
30 からの消失半減期は各々 8.64 日及び 3.68 日であった。ラット(Sprague Dawley の雌  
31 ×Fischer の雄 F1、雌雄、一群各 3 匹)に 5mg/kg 飼料の OTA(雄 406  $\mu\text{g/kg}$  体重及び  
32 雌 254  $\mu\text{g/kg}$  体重)を 5 ヶ月間連続投与したところ、OTA の平均血中濃度は雄 6.03  
33  $\mu\text{g/mL}$  及び雌 11.17  $\mu\text{g/mL}$  と雌が高かった。雌の血中半減期は 10 日であった。(参  
34 照 94,#424)

35 F344 ラット(雌雄、一群 3 匹)に 0.5 mg/kg 体重の OTA を単回経口投与し、性別と  
36 年齢が OTA の毒物動態に与える影響が調べられた。若齢(10 週齢)および成熟(15 週齢)  
37 ラットの最高血中濃度(CMAXobs)は、成熟雌で投与後 6 時間、その他の全ての群では  
38 投与後 2 時間となった。成熟雌では、同じ週齢のオスより高い CMAXobs に達した。

1 見かけの分布容積は体重とともに有意に上昇し、血漿からの消失半減期は、若齢雄、  
2 成熟雄、若齢雌及び成熟雌で各々219時間、264時間、191時間及び205時間であった。  
3 (参照 85,#476)

4 ブタ(性別及び一群の頭数不明)において、血液からの OTA の消失率は、腎臓、肝臓  
5 および他の組織より遅かった。(参照 95,#484) (→原著:(参照 96,#1001)未入手)

6 サバンナモンキー(*Cercopithecus aethiops*, 雌、一群3匹)に、0.8、1.5 又は 2 mg/kg  
7 体重の OTA が単回静脈投与され、21 日間血液および尿試料が採取された。OTA 血中  
8 濃度は投与後 2 時間で最大となり、血中に代謝物は検出されなかった。サルにおける  
9 OTA の血液からのクリアランスは 2 コンパートメントモデルに一致し、OTA の消失  
10 半減期は、19~21 日であった。体循環コンパートメント(中心)と末梢組織コンパート  
11 メントの平均見かけ分布容量は、59 mL/kg であった。(参照 97,#346)

12 Danish-Landrace ブタ(雌、一群4頭)に 0.8 mg/kg 体重/日の OTA を 5 日間経口投  
13 与して肝臓と腎臓中の OTA 濃度が調べられた。OTA は肝臓に 189 ng/g、腎臓に  
14 283 ng/g 検出された(参照 98,#97)。

15 OTA の毒物動態プロファイルを調べるため、395 ng の<sup>3</sup>H - OTA (0.14 MBq)がヒ  
16 ト男性志願者(1名)に空腹時に経口投与され、75 日間血液が採取された。投与後 8 時  
17 間で投与した<sup>3</sup>H - OTA の 84.5%以上が血漿中に、0~4%が赤血球に認められた。6  
18 日後には血中の<sup>3</sup>H - OTA は、投与量の 36.3%となり、以後ゆるやかに減少した。  
19 HPLC 分析の結果、血中ではほとんどが遊離 OTA であり、OTA 代謝物は検出されな  
20 かった。OTA の血液からのクリアランスは 2-コンパートメントオープンモデルに一  
21 致した。この 2-コンパートメントモデルは、迅速な消失および分布期とその後の緩や  
22 かな消失期(腎臓クリアランス 0.11 mL/分)と続き、血中の消失半減期は最初の 6 日間  
23 は約 20 時間、6 日後からは 35 日と算出された。腎臓クリアランスは 0.093~  
24 0.109 mL/min (およそ 0.13 L/日)と算出された。また、食品に由来する OTA の血中濃  
25 度の個体間変動が、8 人の志願者において 2 ヶ月間調査された。OTA の血中濃度は、  
26 0.2~0.88 ng/ml であった。ある数人の血中濃度は期間中ほぼ一定に推移したが、別の  
27 数人は、観察期間中に増減が認められた。血中濃度における男女差は認められなかつ  
28 た。(参照 88,#352)

29 一方、2-コンパートメントモデルでは OTA の投与経路、生物種又性差による血中  
30 半減期の違い並びに腎臓への集積を十分に説明できず、OTA の動態の理解に 3-コン  
31 パートメントモデル又はそれ以上のコンパートメントモデルに基づく解析が検討さ  
32 れた。(参照 99,#277 ; 100,#278)

### 33 c. 卵、乳汁、胎盤及び胎児への移行

34 ニワトリ(雌、一群27羽)に生後1日から0.3及び1 mg/kg 飼料の OTA を 341 日間  
35 給餌して卵への移行が調べられた。卵中(各群 60~70 個)に OTA は認められなかった。  
36 (参照 101,#151)

37 ニワトリ(Plymouth Rock、雌、一群4~8羽)に OTA が 2.5 又は 10 mg/kg 飼料(0、  
38

1 0.1 又は 0.4 mg/kg 体重)で 7 日間混餌投与された。4 日目に 10 mg/kg 飼料投与群の  
2 卵黄中に 1.1 µg/kg の OTA が検出された。投与終了 3 日後でも 0.9 µg/kg の OTA が  
3 卵黄中に検出された。(参照 102,#544)

4 産卵鶏(Hisex Brown、雌、28 羽)に OTA が 2 mg /kg 飼料の用量で 3 週間混餌投与  
5 された。分析した卵の OTA 残留量は検出限界以下(0.05 µg/kg)以下であった。(参照  
6 103,#394)

7 日本ウズラ(多産卵品種、雌、一群の羽数不明)に [<sup>14</sup>C]-OTA を 70 µg/kg 体重の用量  
8 で投与すると、6 時間後には黄色卵胞の周囲に環状に放射能残留が認められ、24 時間  
9 後には卵アルブミン中に OTA が検出された。(参照 104,#104)

10 日本産卵ウズラ(雌、一群 3~4 羽)に OTA を、0、1、5 又は 20 mg/kg 体重で単回  
11 投与すると、5 mg/kg 体重以上の投与において OTA の卵への移行が認められた。6 時  
12 間後の黄色卵胞の OTA 濃度は、5 mg/kg 体重投与で 13 µg/kg、20 mg/kg 体重投与で  
13 34 µg/kg であった。OTA は、投与 4 日後の黄色卵胞になお存在し、平均濃度は全卵  
14 中より 10 倍高かった。5 mg/kg 体重の OTA 投与群で卵中 OTA 濃度は 72 時間後に  
15 2.06 µg/kg と最高値となった。20 mg/kg 体重投与群において卵中の OTA 濃度は高く  
16 なったが、産卵は抑制された。(参照 105,#188)

17 Sprague-Dawley ラット(一群 4~5 匹)の授乳期に OTA を 10、50 及び 250 µg/kg  
18 体重の用量で単回経口投与すると、乳中に OTA が認められた。母動物において乳と  
19 血中の濃度比は 24 時間後に 0.4 及び 72 時間後に 0.7 であった。72 時間後では母乳中  
20 と子の血液中の OTA 濃度および母乳中と子の腎臓中の OTA 濃度との間に直線的相関  
21 が認められた。子における血液及び腎臓中 OTA 濃度はそれぞれ母動物の OTA 濃度よ  
22 り高かった。(参照 106,#71)

23 C57B1 マウス(雌、一群 2~3 匹)に 120~170 mg/kg の [<sup>14</sup>C]-OTA を静脈投与した。  
24 妊娠 10 日目以降は、完成した胎盤が OTA の通過を妨げ、全身ラジオオートグラフィ  
25 ー法により [<sup>14</sup>C]-OTA は、妊娠 10 日目よりも 8、9 日目に投与したときに迅速に胎盤  
26 を通過した。OTA 投与後 20 分以内に子宮壁、胎盤、胎児組織で放射能が認められた。  
27 妊娠 17 日目に OTA を投与した場合は、胎児にわずかな放射能が認められた。(参照  
28 107,#55 ; 108,#56)

29 妊娠 11 日目及び 13 日目の Slc:ICR マウス(雌、一群 8~10 匹)に OTA を 5 mg/kg  
30 体重の用量で腹腔内投与し、母体及び胎児への分布が調べられた。母体の血漿中及び  
31 臓器中の OTA 濃度は投与 2 時間後に最大値に達した。胎盤中の OTA 濃度は、投与 2  
32 ~6 時間後が高く、以後は他の組織より緩やかに減少した。母動物における OTA の血  
33 中半減期は、妊娠 11 日目又は 13 日目投与で各々 29 時間又は 24 時間であった。(参照  
34 109,#105)

35 Sprague-Dawley ラット(雌、1 群 39 匹)に 50 µg/kg 体重の OTA が、交尾 2 週間前  
36 及び妊娠中に週 5 回、その後 2 週間に渡る授乳期に週 7 回投与された。OTA を投与  
37 した母動物から生まれた児動物は、出生時に、溶媒のみで処理されたコントロール母  
38 獣と交叉哺育(一群各 3~4 匹)された。逆に、コントロール母獣から生まれた新生子は

OTA 投与の母畜へ交叉哺育された。OTA 処置は、母ラットの体重に影響せず、児動物の体重、肝重量及び発育にも変化を及ぼさなかった。暴露のない児動物コントロール群で血漿及び腎臓における OTA 濃度は、 $11\pm 13 \mu\text{g/L}$  及び  $4.0\pm 5 \mu\text{g/kg}$ 、子宮内暴露群では  $130\pm 14 \mu\text{g/L}$  及び  $42\pm 5 \mu\text{g/kg}$ 、授乳期暴露で  $640\pm 14 \mu\text{g/L}$  及び  $180\pm 63 \mu\text{g/kg}$  であった。子宮内及び授乳期の両方の期間に暴露した群において、児動物の OTA 濃度が最も高く、血漿及び腎臓における OTA 濃度は  $860\pm 100 \mu\text{g/L}$  及び  $240\pm 52 \mu\text{g/kg}$  であり、OTA 投与の母動物より 4~6 倍高かった。この結果は哺乳児における OTA の高吸収及び又は低排泄を示唆している。(参照 110,#124)

妊娠 12 日目の Sprague-Dawley ラット(一群 4 匹)に  $2.5 \text{ mg/kg}$  の  $^3\text{H}$ -OTA を皮下投与して各臓器への分布が調べられた。胎児において OTA は、投与 48~72 時間後に最高濃度となり投与量の約 0.1%であった。(参照 82,#483)

授乳期のウサギ(Blanc de Termonde、一群 4 匹)に、 $190 \text{ ng/g}$ ( $16 \mu\text{g/kg}$  体重相当)の OTA を含む自然汚染飼料が授乳期の 3~19 日目に投与された。OTA は血液から乳に移行し、最終的に児動物へ移行した。OTA 濃度比は血漿を 1 とすると乳では 0.015 であった。乳と児動物の血漿中の OTA 濃度には直線的相関が認められた。児動物における血漿と腎臓の濃度比は、母動物より高く、児動物においては解毒が緩やかであると考えられた(表 4)。(参照 111,#98)

表 4 ウサギの授乳における母動物と児動物のオクラトキシン A 濃度

	オクラトキシン A 濃度		
	(ng/L)	(ng/L)	(ng/kg)
	血漿	乳	腎臓
母動物	$3,144 \pm 704$	$49 \pm 11$	$1,241 \pm 366$
児動物	$51 \pm 24.8$	—	$41 \pm 25.7$

妊娠したブタ(Danish Landrace、一群 2 頭)に  $0.38 \text{ mg/kg}$  体重/日の OTA が、妊娠 21~28 日目に給餌投与された。OTA は胎盤に  $0.04\sim 0.06 \mu\text{g/g}$  の濃度で認められたが、胎児からは検出されず、胎盤を通過しなかった(参照 112,#186)。同様に、妊娠期間中 OTA を  $7\sim 16 \mu\text{g/kg}$  体重/日(JECFA 換算)で給餌投与したブタ(一群 2 頭)の児動物に OTA 残留は認められなかった(参照 113,#485)。一方、自然汚染した飼料(OTA  $193.1 \text{ mg/kg}$  飼料、ZEA  $152.9 \text{ mg/kg}$  飼料)を摂取した雌ブタから子宮内の胎児に OTA が移行した報告があり、母ブタの血中濃度は  $0.20 \text{ ng/ml}$  及び出生時動物 (6 頭) の血中濃度は  $0.075\sim 0.12 \text{ ng/ml}$  であった(参照 114,#492)。

健全なヒトを対象に、母体と胎児の血液中及び乳中の OTA 濃度が調べられた。母親 30 人の OTA 血中濃度の平均は  $1.14 \text{ ng/ml}$  であったが、さい帯血 OTA 濃度の平均は有意に高く、 $1.96 \text{ ng/mL}$  であった。母乳 13 サンプル中 5 サンプルに OTA が検出され、OTA 濃度比は母体血中濃度を 1 とすると乳では 0.0058 であった。(参照 115,#517)一方、反すう動物では経口摂取された OTA がほとんど消化管内で分解されると考えられている(参照 61,#134)。ウシに  $0.317\sim 1.1 \text{ mg/kg}$  の OTA を 11 週間経口

1 投与した結果、乳への移行は認められなかった(参照 116,#1005)。

#### 3 ④代謝

4 ヒト、ブタ、およびラットの肝臓から調整したマイクロソームを、還元型ニコチンア  
5 ミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH)の存在下で OTA と培養すると、少量の  
6 4(*R*)-ヒドロキシオクラトキシシン A (4(*R*)-OH-OTA)及び 4(*S*)-OH-OTA が形成された。  
7 ヒト及びラット肝臓のマイクロソームを用いると 4(*R*)-OH-OTA エピマーが主要な代謝  
8 物で、ブタの肝臓マイクロソームを用いると 4(*S*)-OH-OTA エピマーが主要な代謝物で  
9 あった(参照 117,#214)。4(*R*)-OH-OTA エピマーは OTA より毒性が低いと考えられ  
10 ている(参照 118,#1009)が、4(*S*)-OH-OTA エピマーの毒性については利用できるデー  
11 タはみられない(参照 117,#214)。 <(参照 118,#1009)→未入手>

12 OTA の代謝について、*in vitro*において各種マイクロソーム調製物、ラット CYP 調  
13 製物及び各種ヒト CYP サブファミリーの組換え体を用いて調べられた。OTA をラッ  
14 ト又はマウスの肝臓マイクロソームと共培養すると、ごく少量の 4(*R*)-及び  
15 4(*S*)-OH-OTA が認められた。OTA の酸化は認められなかった(参照 119,#364)。  
16 4(*R*)-OH-OTA は、ヒト CYP サブファミリーである CYP3A4、CYP1A1 及び  
17 CYP2C19 の組換え体と OTA との共培養でも少量生成し、CYP1A2 では生成しな  
18 かった。OTA の酸化は、ヒト CYP2E1、ラット CYP1A2 及び雄ラット CYP2C11 の組  
19 換え体を用いた試験では認められなかった(参照 93,#281)。

20 ウサギ肝臓のマイクロソームと OTA を共培養すると 10-OH-OTA が形成された(参照  
21 57,#215)。反すう胃液で OTA の代謝物であるオクラトキシシン C(OTC)が生成された。  
22 Wistar ラット(雄、一群の匹数不明)に 50 ng/g の OTA 又は 53.5 ng/g の OTC を経口  
23 投与すると、血中 OTA 濃度は 1 時間後に最大となり、OTC は投与後すみやかに体内  
24 で OTA に変換されると考えられた。OTC が自然界で認められた知見はなく、コメで  
25 *A. ochraceus* を培養しても OTC は検出されなかった。(参照 72,#112 ; 116,#1005 ;  
26 120,#1007 ; 121,#1006 ; 122,#1008) <(参照 116,#1005)は未入手>。

27 ラット及びヒトの初代肝細胞と、毒性を示さない濃度として  $10^{-7}$ ~ $10^{-5}$  mol/L の  
28 [<sup>3</sup>H]-OTA を *in vitro* で 8 時間共培養すると、OTA は低率で 3 種類の生成物に代謝さ  
29 れた。OTA の生体内代謝物として知られる 4-OH-OTA の他に、新たな 2 種の代謝物  
30 が認められ、OTA のヘキソース又はペントースとの抱合体と推定された。薬物代謝酵  
31 素の誘導剤である 3-メチルコラントレン刺激により 4-OH-OTA 生成は増加したが、  
32 抱合体生成には変化がなかった。(参照 123,#285)

33 OTA のジクロロ誘導体オクラトキシシン B(OTB)は、穀物製品の中に OTA と共存す  
34 るかもしれない。ラットでは、OTB は OTA より毒性が低く、4-OH-OTB とオクラト  
35 キシンβに代謝された。(参照 124,#216)

#### 36 ⑤排泄

37 ラットの血中 OTA のクリアランスにおいては、胆汁排泄及び糸球体濾過が重要な  
38

1 役割を担っている。これは、遊離 OTA の分子量が 403.8 であることと関連付けられる。  
2 える。ラットでは分子量 350 と 450 の間の物質が胆汁排泄及び糸球体濾過を受けやすい。  
3 主な排出経路である尿又は便への相対的分布は OTA の投与経路及び投与量などに依  
4 存する(参照 79,#153)。ddY マウス(雄、一群 5 匹)に薬物代謝酵素の誘発剤であるフ  
5 エノバルビタール(PB) を 1 週間前投与した後、OTA を 15mg/kg の用量で腹腔内投与  
6 した。OTA の胆汁への排泄は PB 非処理群に比較して約 2 倍増加した。PB 処理群に  
7 おける投与後 24 時間の尿への排出は、非処理群に比べて OTA は 1/2 及び OT $\alpha$ は1/4  
8 と減少した (参照 59,#176)。

9 Wistar ラット(雄、一群 3 匹)に OTA を静脈内注射後に胃腸管を灌流した結果、腸  
10 管灌流液中に顕著な量の OTA が出現し、OTA は腸管からも排出されることが認めら  
11 れた。(参照 67,#156)

12 Sprague-Dawley ラット(雄、一群 6 匹)にネオマイシンを混餌投与した後、ネオマ  
13 イシン投与群及び非投与群(コントロール群)に 1 mg/kg 体重の OTA を経口投与した。  
14 ネオマイシン投与群では OTA から OT $\alpha$ への加水分解が阻害され、投与量に対する回  
15 収率はコントロール群で 56%及びネオマイシン投与群で 71%であった。(参照  
16 54,#165)

17 Wistar ラット (雄、一群 3~4 匹) に 15 mg/kg 体重の [<sup>14</sup>C]-OTA が単回経口投与  
18 された。投与 6 時間後までに放射能活性の 33%が胆汁中に排泄された。また、投与さ  
19 れた OTA の約 56%が、投与後 120 時間の間に OTA 又は OT $\alpha$ として尿及び糞便中に  
20 排泄された。相対的に OTA より OT $\alpha$ の排泄量が多かった。また、微量の OT $\alpha$ が胆汁  
21 から検出された。(参照 53,#220)

22 Wistar ラット(雄、匹数不明)に 6.6 mg/kg 体重の OTA を経口又は腹腔内投与する  
23 と、8 日間の観察期間中に尿中に排出されたのは OT $\alpha$ 、OTA 及び 4(*R*)-OH-OTA エ  
24 ピマーであり、それぞれ投与量の 27%、12%及び 1~2%であった。4(*S*)-OH-OTA エ  
25 ピマーは検出されなかった。OTA と OT $\alpha$  は糞にも僅かに認められた。血液中に OTA  
26 の代謝物は検出されず、OTA は代謝されるとすみやかに尿中に排出された。(参照  
27 69,#493)

28 Albino ラット(雄、一群の匹数不明)に 6.6 mg/kg の用量で OTA を経口投与し、5~  
29 6 日間の観察期間における回収率が調べられた。尿に検出されたのは OTA、Ota及び  
30 4(*R*)-OH-OTA であり、各々投与量の 6.9%、27.2%及び 1.6%であった。糞中には微量  
31 の OTA と OT $\alpha$ が検出された。(参照 125,#212)

32 F344 ラット(雌雄、一群匹数不明)に 1 mg/kg 体重の [<sup>3</sup>H]-OTA を経口投与した結果、  
33 24 時間の観察期間中、尿に 14 $\pm$ 1%及び糞に 18.0 $\pm$ 2.6 %排出された。尿中には 85%  
34 が OT $\alpha$ 、3.9%が OTA、微量(0.01%以下)の 4-(*R*)-OH-OTA 及び未同定の 2 種類の代  
35 謝物が検出された。糞には OTA 及び OT $\alpha$ ともに検出されなかった(参照 93,#281)。

36 F344 ラット(雌雄、1 群 3 匹)に、0.5 mg/kg 体重(溶媒：コーン油)の OTA を単回経口  
37 投与された。投与後 96 時間の観察期間中に尿中 OTA 及び OT $\alpha$ の投与量に対する回  
38 収率は、雄ラットで 2.1%及び 4.2%並びに雌ラットでは 5.2%及び 3.5%であった。尿

1 中には低濃度の OTA-グルコシド(ペントース又はヘキソース抱合体)が検出された。96  
2 時間内における大便中の OTA 及び OT $\alpha$ の回収率は、雄で 5.5%及び 2.9%並びに雌で  
3 1.5%及び 2.2%であった。(参照 83,#365)

4 子ウシ(雄、一群 2 頭)に 0.5 mg/kg 体重の用量で OTA を経口投与し、120 時間の観  
5 察が行われた。その結果、投与された OTA の 85~90%が、OT $\alpha$ として排出され、大  
6 部分は尿中に認められた。一方、未代謝の OTA は尿(3.2~3.2%)と糞(7.8~10%)に認  
7 められた。(参照 87,#208)

8 サバンナモンキー(*Cercopithecus aethiops*, 雌、一群 3 匹)に、0.8、1.5 又は 2 mg/kg  
9 体重の OTA を単回静脈投与し、21 日間血液および尿試料が採取された。採取試料の  
10 分析を行った結果、OTA の平均の総体重あたりクリアランスは、0.22 mL/h/kg 体重  
11 であった。(参照 97,#346)

12 ヒト男性志願者(1名)に 395 ng の[<sup>3</sup>H] - OTA (0.14 MBq)を空腹時に経口投与して尿  
13 試料が HPLC により分析された。投与 1 日後から 9 日後までの 4 回のサンプリング  
14 において尿中に排泄された放射性物質の 42~54%が遊離 OTA であった。サンプリング  
15 期間を通じて、放射性物質の 14~20%が遊離 OTA よりも速く溶出され、これは  
16 OTA 代謝物またはグルクロン酸抱合体と考えられた。6 日間の観察期間中に投与量の  
17 20%が尿に排泄された。(参照 88,#352)

18 OTA の 99%は血漿タンパク質と結合しているため糸球体からはほとんど濾過され  
19 ない(参照 73,#122)。OTA の尿への排出は尿細管分泌に依存し、そのほとんどは多様  
20 なイオン性薬物の尿細管分泌を媒介する有機アニオン輸送によると考えられた(参照  
21 126,#207)。

22 Organic Anion Transporter 1 (Oat1)は主に腎臓の近位尿細管基底膜側に発現し、  
23 SLC22A トランスポータファミリーに含まれる有機アニオントランスポータである。  
24 Oat1 を発現させた卵母細胞を用いた試験で、OTA は Oat1 を介して膜輸送された。  
25 アルブミンと結合した OTA では、この Oat1 依存的な OTA 輸送が抑制された。(参照  
26 127,#256 ; 128,#224)

27 OTA 毒性の性間差及び種間差に Oat1 発現が関与していると考えられ、腎臓におけ  
28 る Oat1 タンパク質の発現がマウス及びラットを用いて調べられた。Oat1 の発現には  
29 種間差、雌雄差及び年齢差が認められた。(参照 80,#261 ; 129,#486 ; 130,#487 ;  
30 131,#488)

31 オクラトキシンの主な代謝経路を図 2 に示した。

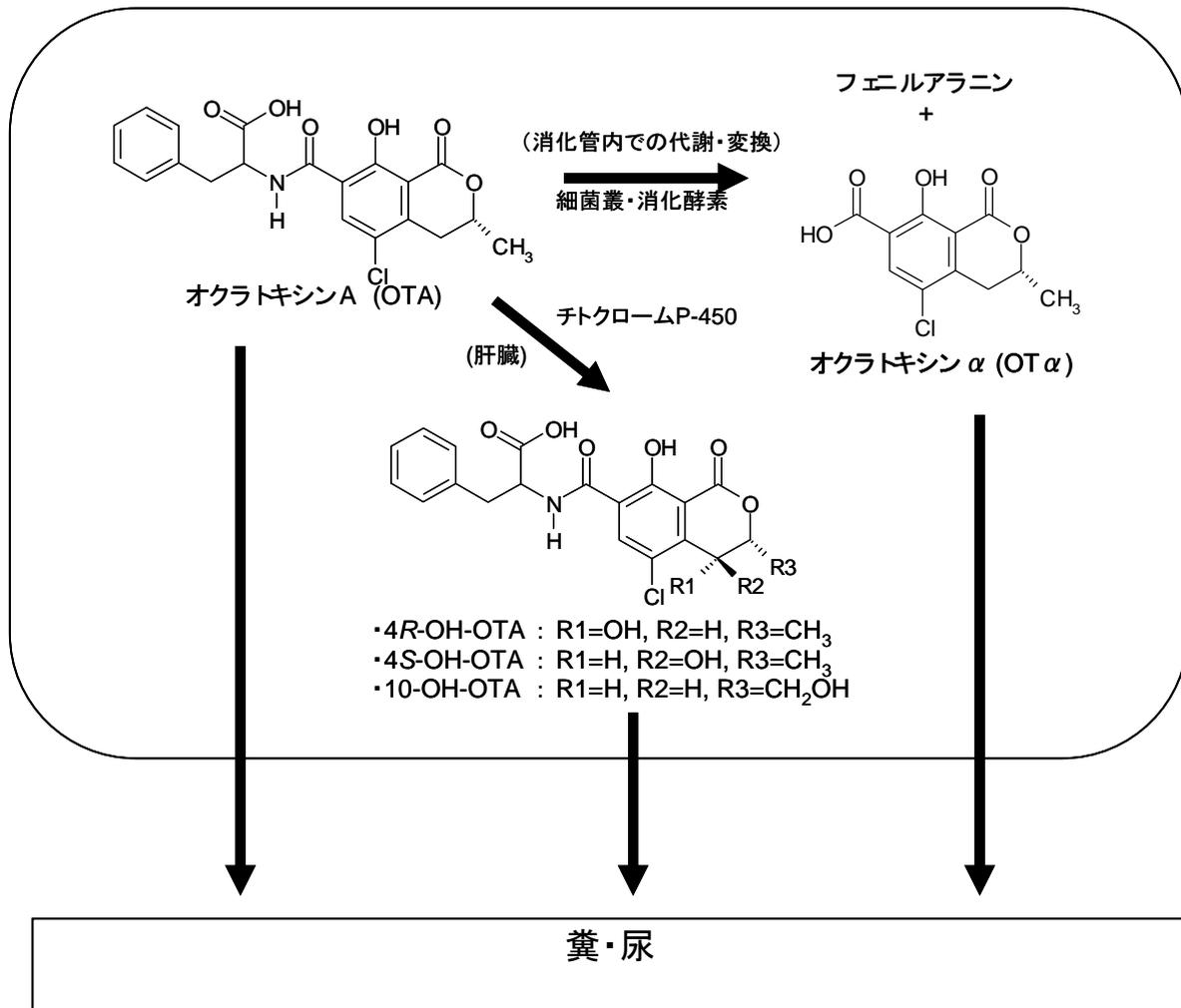


図2 オクラトキシンAの主な代謝経路

(2) 酵素及び他の生化学的パラメータへの影響

ラット(性別不明、一群15匹)に100  $\mu$ g/匹のOTAを8週間経口投与した結果、血中糖濃度が有意に増加し、血中インスリン濃度は有意に低下した。肝臓における糖分解酵素活性は低下したが、糖新生酵素活性は増加した。OTAの糖尿病誘発作用は、膵臓細胞からのインシュリン合成または放出の阻害による糖分解、糖生成の抑制並びに糖新生及びグリコーゲン分解の促進によると考えられた。(参照 132,#218)

Sprague-Dawley ラット(雄、一群5~6匹)にOTAを10 mg/kg 体重の単回又は0.5~2 mg/kg 体重で4日間腹腔内投与した結果、腎臓の小胞体カルシウムポンプ活性に増加が認められた。4 mg/kg 体重を投与した群ではカルシウムポンプ活性は低下した。(参照 133,#495)

ブタ腎臓皮質細胞を用いてOTAによるタンパク質、RNA及びDNA生合成の阻害が調べられた結果、OTAによるこれらの高分子化合物生合成の阻害は細胞内呼吸の損傷によるものではないことが示された。(参照 134,#68)

OTAはラット肝臓がん由来HTC細胞の増殖を抑制した。HTC細胞にOTAを添加すると30分後にタンパク質合成の阻害、120分後にRNA合成阻害が認められた。DNAの合成阻害が認められたのはOTA添加後5時間以上経過してからであった。この結果

1 より、OTA の主な作用はタンパク質の合成阻害であり、これに付随して RNA や DNA  
2 の合成が阻害されることが確認された。(参照 135,#1004)

3 Balb-c マウス(性別不明、一群 15 匹)に 1 mg/kg 体重又はそれ以上の OTA を腹腔内投  
4 与すると、投与量に依存したタンパク質合成阻害が認められた。OTA を 1 mg/kg 体重  
5 で投与 5 時間後のタンパク質合成阻害の程度は、肝臓、腎臓及び脾臓で異なり、非投与  
6 群と比較してそれぞれ 26%、68%及び 75%であった。(参照 136,#89)

7 OTA のタンパク質合成阻害は mRNA からタンパク質への翻訳レベルで起こり、アミ  
8 ノアシル反応及びペプチド伸長を阻害することが示された。アミノアシル tRNA 合成酵  
9 素は、アミノ酸とそのアミノ酸に対応したアンチコドンを有する tRNA との結合に係わ  
10 る二段階の反応を触媒する。第一段階では、アミノ酸が AMP と結合してアデニルアミ  
11 ノ酸となり活性化される。第二段階では、アデニルアミノ酸が tRNA とエステル結合を  
12 形成し、アミノアシル tRNA となる。酵母細胞より抽出されたフェニルアラニン tRNA  
13 合成酵素を用いて OTA の作用が調べられた結果、OTA はアミノアシル tRNA 合成酵素  
14 のひとつであるフェニルアラニン-tRNA 合成酵素の第一段階の反応を主に阻害した。(参  
15 照 137,#490)

16 HTC 細胞を用いた *in vitro* 試験では、OTA によるタンパク質合成拮抗阻害が、フェ  
17 ニルアラニンの濃度を増加すると回復することが認められた。OTA のタンパク質合成阻  
18 害において、OTA はフェニルアラニンの類縁体とみなされ、フェニルアラニン-tRNA  
19 合成酵素とフェニルアラニンの結合を競合的に阻害することが確認された。(参照  
20 135,#1004)。同様に、ddY マウス(雄)の OTA 経口投与による LD<sub>50</sub> は 46.0 mg/kg 体重  
21 であったが、フェニルアラニン 100 mg/kg 体重を OTA と同時に経口投与したところ、  
22 OTA の経口 LD<sub>50</sub> は 71 mg/kg 体重となった(参照 59,#176)。また、Swiss マウス(性別  
23 不明、一群 10 匹)において、OTA を 0.8 mg の用量で単回腹腔内投与するとマウスは 100%  
24 死亡するが、1 mg のフェニルアラニンを同時に腹腔内投与することにより、致死は完  
25 全に防止された。(参照 138,#86)

26 フェニルアラニン-tRNA 生成とタンパク質合成に対する影響に関して、OTB は OTA  
27 に対し拮抗しなかった(参照 139,#200)。OTA 代謝物のタンパク質合成抑制作用が酵母  
28 を用いて調べられた。OTA の代謝物である rR-OH-OTA エピマーは OTA と同様にタン  
29 パク質合成抑制作用を示したが、OTα はフェニルアラニンを分子内に含まず、タンパク  
30 質合成抑制作用は認められなかった(参照 140,#88)。

31 OTA 分子内のフェニルアラニンをチロシンなどの他のアミノ酸に置き換えると、OTA  
32 と同様に各アミノ酸の特異的 tRNA 合成酵素を阻害した。(参照 141,#87)

33 フェニルアラニン-tRNA 合成酵素の OTA に対する結合親和性は、フェニルアラニン  
34 に対する結合親和性より弱く、酵母のフェニルアラニン-tRNA 合成酵素を用いた実験で  
35 は、OTA の親和性はフェニルアラニンの親和性の 1/300(OTA では  $K_M=1.3$  mmol/L、フ  
36 ニルアラニンでは 3.3 μmol/L) であり、ラットの肝臓では 1/20 程度であった(OTA で  
37 は  $K_M=0.28$  mmol/L、フェニルアラニンでは 6 μmol/L) (参照 140,#88 ; 142,#489)。

38 *in vitro* で HTC 培養細胞と OTA を培養した結果、HTC 細胞内の OTA 濃度は、培地

1 中濃度の 200~300 倍となり、OTA はフェニルアラニン-tRNA 合成酵素との結合親和  
2 性は低くても、フェニルアラニンより容易に細胞内に濃縮されやすいため、阻害作用を  
3 示すことが確認された(参照 141,#87)。

4 OTA はまた、フェニルアラニンを基質とする他の酵素にも作用する可能性はあるが、  
5 他の単離された酵素系の活性において、OTA の直接の影響証拠は認められなかった。(参  
6 照 142,#489)

7 Sprague-Dawley ラット(雄、一群 4~6 匹)に OTA を 2 mg/kg 体重/日の用量で給餌投  
8 与した。2 日後の腎臓では、腎臓の糖新生経路の主要な酵素である腎臓のホスホエノ  
9 ールピルベートカルボキシキナーゼ(PEPCK)の mRNA 量及び酵素活性が 50%まで低下  
10 した。肝臓の PEPCK には影響がなかった(参照 143,#170)。5 日後の腎臓では、投与前  
11 には比較し総 mRNA 量が約 50%減少し、PEPCK mRNA 量は 75%減少した。2 日間投与  
12 後の PEPCK mRNA 産生量は OTA を投与しないコントロール群と同じレベルであった  
13 ことより、mRNA の特異的分解によると考えられた (参照 144,#173)。

14 フェニルアラニン代謝における OTA の影響が、*in vitro* ラットの初代培養肝細胞で検  
15 討された。OTA は 0.12~1.4 mmol/L の濃度でフェニルアラニンからチロシンへの加水  
16 分解を触媒するフェニルアラニン加水分解酵素及びその後のチロシン代謝に関与する  
17 ホモゲンチジン酸酸化酵素を阻害した。フェニルアラニン加水分解酵素の IC<sub>50</sub> は、0.43  
18 mmol/L であった。OTA ではこの阻害作用は認められなかった。(参照 145,#90)

19 OTA は、ラット肝臓ミクロソームにおける NADPH 又はアスコルビン酸による脂質  
20 過酸化及び腎臓ミクロソームにおける NADPH による脂質過酸化を増強した。OTA は  
21 Fe<sup>3+</sup>と 1 : 1 で結合し Fe<sup>3+</sup>から Fe<sup>2+</sup>への還元を促進することにより脂質の酸化剤として  
22 作用し、過酸化脂質の生成を促進すると示唆されている。OTA の脂質過酸化作用に遊離  
23 活性酸素の供与対であるチトクローム P450、又は遊離水酸基ラジカルが関与している  
24 とは考えられなかった。Wistar ラットに OTA を 6 mg/kg 体重で経口投与すると、*in vivo*  
25 における脂質過酸化は増加し、過酸化脂質生産量を示すエタン排出は 7 倍増加した(参照  
26 146,#195 ; 147,#182)。

27 ブタの腎臓皮質組織において、OTA とシトリンを単独または両方を 10<sup>-6</sup>または 10<sup>-3</sup>  
28 mol/L 添加し、テトラエチルアンモニウムイオンおよび p-アミノ馬尿酸イオンの移動、  
29 または<sup>3</sup>H-ロイシンによりタンパク質合成を測定したとき、単一の影響や相乗作用は認  
30 められなかった(参照 148,#69)。

31 Wistar ラット(雌雄、一群 6 匹)に OTA を 290 µg/kg 体重で 48 時間ごとに 3 週間強制  
32 経口投与し、OTA で誘発される腎毒性に活性酸素及びフリーラジカルを消去する抗酸化  
33 酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)及びカタラーゼの及ぼす作用が検討さ  
34 れた。SOD は過酸化物の反応性酸素を過酸化水素に変換し、過酸化水素は更にカタラー  
35 ゼにより分解される。試験期間中、OTA 投与の 1 時間前に SOD 及びカタラーゼを 20  
36 mg/kg 体重で 48 時間おきに皮下注射した結果、蛋白尿、クレアチン尿並びに尿中 LDH、  
37 LAP 及びγGTP 酵素活性の上昇といった OTA で誘発される腎毒性影響のほとんどを有  
38 意に防止し、OTA の尿中排泄を増加させた。(参照 149,#58)

1       ラットにおける OTA の腎臓への影響を、腎系球体のろ過速度減少で測定すると、近  
2 位尿細管以降において水、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>排泄の増加、並びに尿における浸透圧クリア  
3 ランス依存性の増加が認められた。さらに、OTA は、*in vitro*においてイヌ腎臓細胞に  
4 ける細胞膜アニオン伝導を阻害した(参照 150,#114)。

### 6       (3) 実験動物等における体内動態のまとめ

7       OTA は、消化管内微生物及び消化酵素によって OTa に分解される。特に牛などの反  
8 すう動物においては、反すう胃のマイクロフローラで経口摂取された OTA の大部分が  
9 OTa に分解されると考えられた。OTa 及び少量の加水分解代謝物は、全て OTA 本体よ  
10 り毒性が低いと報告されている。OTA は消化器のうち、特に近位小腸から効果的に吸収  
11 される。消化器官からの吸収後、多くの種においては、主に血液を経由して腎臓に分布  
12 し、肝臓、筋肉及び脂肪には低濃度での分布が認められた。この OTA の腎臓への分布  
13 には、特異的トランスポーターの関与が考えられる。乳への移行が、ラット、ウサギお  
14 よびヒトで確認されたが、牛において経口摂取した OTA が牛乳中に移行するという知  
15 見は認められなかった。OTA は、尿及び便中に排泄され、種間におけるこれら各経路の  
16 相対的寄与は、OTA の腸肝循環の程度や血清中タンパク質との結合の程度により影響さ  
17 れると考えられている。これらの要因は、OTA の血中半減期を決定に関与すると考えら  
18 れ、血中半減期は、マウスでは1~1.5日、ラットでは2~5日、ブタで3~5日、マカ  
19 ク及びサバンナモンキーでは約20日並びにヒトでは約35日と示されている。

1 <参考文献>

- 2 1 FAO. Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003: FAO  
3 Food and Nutrition Paper 81. 2003; 1-165;  
4 2 EC.  
5 [http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission\\_Regulation\\_EC\\_No\\_1126\\_20](http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission_Regulation_EC_No_1126_2007.pdf)  
6 [07.pdf](http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission_Regulation_EC_No_1126_2007.pdf)EC. Commision Regulation No.1126/2007. 2007;  
7 3 EC.  
8 [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:035:000](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:035:0007:0008:EN:PDF)  
9 [7:0008:EN:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:035:0007:0008:EN:PDF). Commision Regulation No.105/2010. 2010;  
10 4 IARC. "IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to  
11 humans; Vol.56: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and  
12 Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins.". 1993;  
13 489-521;  
14 5 JECFA. "JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series,  
15 No.28, 1990.". 1990;  
16 6 C. W. Hesseltine, E. E. Vandegrift, D. I. Fennel, M. L. Smith and O. L.  
17 Shortwell. Aspergilli as ochratoxin producers. Mycologia. 1972; 64:  
18 539-550; #129  
19 7 J. C. Frisvad, J. M. Frank, J. A. M. P. Houbraken, A. F. A. Kuijpers and R.  
20 A. Samson. New ochratoxin A producing species of Aspergillus section  
21 Circumdati. Stud. Mycol. 2004; 50: 23-43; #549  
22 8 S. Natori, S. Sakaki, H. Kurata, S. Udagawa, M. Ichnoe, M. Saito and M.  
23 Umeda. Chemical and cytotoxicity survey on the production of ochratoxins  
24 and penicillic acid by Aspergillus ochraceus Wilhelm. Chem.Pharm.Bull.  
25 1970; 18: 2259-2268; #550  
26 9 宮木高明, 山崎幹夫, 堀江義一 and 宇田川俊一. 米に着生する有害糸状菌の  
27 検索と分布について. 食衛誌. 1970; 11: 373-380; #551  
28 10 M. Yamazaki, Y. Maebayashi and K. Miyaki. Production of ochratoxin A by  
29 Aspergillus ochraceus isolated in Japan from moldy rice. Appl.Microbiol.  
30 1970; 20: 452-454; #552  
31 11 堀江義一. オクラトキシシン生産菌について. マイコトキシシン. 1983; 18: 2-5;  
32 #553  
33 12 W. v. Walbeek, P. M. Scott, J. Harwig and J. W. Lawrence. Penicillium  
34 viridicatum Westling: A new source of ochratoxin A. Can. J. Microbiol.  
35 1969; 15: 1281-1285; #229  
36 13 A. Ciegler, D. I. Fennell, R. W. Sansing, R. W. Detroy and G. A. Bennett.  
37 Mycotoxin-producing strains of Penicillium viridicatum: Classification into  
38 subgroups. Appl.Microbiol. 1973; 26: 271-278; #548

- 1 14 J. I. Pitt. The Genus *Penicillium* and its teleomorphic states *Eupenicillium*  
2 and *Talaromyces*. "Academic Press, London". 1979; #554
- 3 15 J. I. Pitt. "*Penicillium viridicatum*, *Penicillium verrucosum* and production  
4 of ochratoxin A.". *Appl. Environ. Microbiol.* 1989; 53: 266-299; #191
- 5 16 T. O. Larsen, A. Svendsen and J. Smedsgaard. Biochemical  
6 characterization of ochratoxin A-producing strains of the genus *Penicillium*.  
7 *Appl. Environ. Microbiol.* 2001; 67: 3630-3635; #299
- 8 17 堀江義一. *Aspergillus carbonarius* (*Aspergillus* section *Nigri*)の ochratoxin  
9 A 生産性. *日菌報.* 1995; 36: 73-76; #289
- 10 18 L. Sage, D. Garon and F. Seigle-Murandi. Fungal flora and ochratoxin A  
11 risk in French vineyards. *J. Agric. Food Chem.* 2004; 52: 5764-5768; #555
- 12 19 P. Battilani, P. Giorni and A. Pietri. Epidemiology of toxin-producing fungi  
13 and ochratoxin A occurrence in grape. *Eur.J.Pl.Pathol.* 2003; 109: 715-722;  
14 #583
- 15 20 P. Battilani, P. Giorni, T. Bertuzzi, S. Formenti and A. Pietri. Black  
16 aspergilli and ochratoxin A in grapes in Italy. *Int.J.Food Microbiol.* 2006;  
17 111: S53-S60; #556
- 18 21 G. Perrone, G. Mule, A. Susca, P. Battilani, A. Pietri and A. Logrleco.  
19 "Ochratoxin A production and amplified fragment length polymorphism  
20 analysis of *Aspergillus carbonarius*, *Aspergillus tubingensis* and  
21 *Aspergillus niger* strains isolated from grapes in Italy.". *Appl. Environ.*  
22 *Microbiol.* 2006; 72: 680-685; #557
- 23 22 P. V. Martinez-Culebras and D. Ramon. An ITS-RFLP method to identify  
24 black *Aspergillus* isolates responsible for OTA contamination in grapes and  
25 wine. *Int.J.Food Microbiol.* 2007; 113: 147-153; #558
- 26 23 A. Visconti, G. Perrone, G. Cozzi and M. Solfrizzo. Managing ochratoxin A  
27 risk in the grape-wine food chain. *Food Addit.Contam.* 2008; 25: 193-202;  
28 #427
- 29 24 H. Joosten, J. Goetz, A. Pittet, M. Schellenberg and P. Bucheli. Production  
30 of ochratoxin A by *Aspergillus carbonarius* on coffee cherries. *Int.J.Food*  
31 *Microbiol.* 2001; 65: 39-44; #559
- 32 25 M. H. Taniwaki, J. I. Pitt, A. A. Teixeira and B. T. Iamanaka. The source of  
33 ochratoxin A in Brazilian coffee and its formation in relation to processing  
34 methods. *Int.J.Food Microbiol.* 2003; 82: 173-179; #560
- 35 26 A. I. Kouadio, N. G. Agbo, A. Lebrini, F. Mathieu and M. Dosso. Effect of  
36 the frequency of the mixing of coffee cherries put out for drying on the  
37 kinetics of drying and the relationship to ochratoxin A production. *Food*  
38 *Addit.Contam.* 2006; 23: 295-304; #561

- 1 27 S. L. Leong, L. T. Hien, T. V. An, N. T. Trang, A. D. Hocking and E. S. Scott.  
2 Ochratoxin A-producing Aspergilli in Vietnamese green coffee beans.  
3 Lett.Appl.Microbiol. 2007; 45: 301-306; #562
- 4 28 G. Perrone, A. Susca, G. Cozzi, K. Ehrlich, J. Varga, J. C. Frisvad, M.  
5 Meijer, P. Noonim, W. Mahakamchanaku and R. A. Samson. Biodiversity  
6 of Aspergillus species in some important agricultural products. Stud. Mycol.  
7 2007; 59: 53-66; #563
- 8 29 A. Medina, R. Maeto, L. Lopez-Ocaña, F. M. Vallw-Algarra and M. Jimenez.  
9 Study of Spanish grape mycobiota and ochratoxin A production by isolates  
10 of Aspergillus tubingensis and other members of Aspergillus section Nigri.  
11 Appl. Environ. Microbiol. 2005; 71: 4696-4702; #564
- 12 30 P. V. Martinez-Culebras, A. Crespo-Sempere, M. Sanchez-Hervas, P.  
13 Elizaquivel, R. Aznar and D. Ramon. Molecular characterization of a black  
14 Aspergillus isolates responsible for ochratoxin A contamination in grapes  
15 and wine in relation to taxonomy of Aspergillus section Nigri. Int.J.Food  
16 Microbiol. 2009; 132: 33-41; #565
- 17 31 R. A. Samson, J. A. M. P. Houbraeken, A. F. A. Kuijpers, J. M. Frank and J. C. Frisvad.  
18 New ochratoxin A or sclerotium producing species in Aspergillus section Nigri. Stud.  
19 Mycol. 2004; 50: 45-61; #335
- 20 32 K. J. v. d. Merwe, P. S. Steyn, L. Fourie, D. B. Scott and J. J. Theron.  
21 "Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by Aspergillus ochraceus Wilh."  
22 Nature. 1965; 205: 1112-1113; #174
- 23 33 D. B. Scott. Toxigenic fungi isolated from cereal and legume products.  
24 Mycopathol.Mycol.Appl. 1965; 25: 213-222; #566
- 25 34 O. L. Shortwell, C. W. Hesseltine and M. L. Goulden. Ochratoxin A:  
26 Occurrence as natural contaminant of a corn sample. Appl.Microbiol. 1969;  
27 17: 765-766; #567
- 28 35 O. L. Scotwell, C. W. Hesseltine, M. L. Goulden and E. E. Vandegraft.  
29 "Survey of corn for aflatoxin, zearalenone, and ochratoxin.". Cereal Chem.  
30 1970; 47: 700-707; #568
- 31 36 P. M. Scott, W. v. Walbeek, J. Harwig and D. I. Fennel. "Occurrence of a  
32 mycotoxin, ochratoxin A, in wheat and isolation of ochratoxin A and  
33 citrinin producing strains of Penicillium viridicatum. ". Can.J.Plant Sci.  
34 1970; 50: 583-585; #569
- 35 37 P. M. Scott, W. v. Walbeek, B. Kennedy and D. Anyeti. "Mycotoxins  
36 (ochratoxin A, citrinin and sterigmatocystin) and toxigenic fungi in grains  
37 and other agricultural products.". J. Agric. Food Chem. 1972; 20:  
38 1103-1109; #570

- 1 38 P. Krogh, B. Hald and E. J. Pedersen. Occurrence of ochratoxin A and  
2 citrinin in cereals associated to mycotoxic porcine nephropathy. *Acta*  
3 *Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B.* 1973; 81: 689-695; #571
- 4 39 M. Nakajima, H. Tsubouchi, M. Miyabe and Y. Ueno. Survey of aflatoxin  
5 B1 and ochratoxin A in commercial green coffee beans by high performance  
6 liquid chromatography linked immunoaffinity chromatography. *Food*  
7 *Agric.Immun.* 1997; 9: 77-86; #578
- 8 40 R. Mateo, A. Medina, E. M. Mateo, F. Mateo and M. Jimenez. An overview  
9 of ochratoxin A in beer and wine. *Int.J.Food Microbiol.* 2007; 119: 79-83;  
10 #579
- 11 41 B. Zimmerli and W. Dick. Ochratoxin A in table wine and grape-juice:  
12 Occurrence and risk assessment. *Food Addit.Contam.* 1996; 13: 655-668;  
13 #580
- 14 42 P. Krogh. Causal association to mycotoxic nephropathy. *Acta Pathol.*  
15 *Microbiol. Scand. Sect. A.* 1978; Suppl 269: 1-28; #573
- 16 43 A. Pfohl-Leszkowicz, T. Petkova-Bocharova, I. N. Chernozemsky and M.  
17 Castegnaro. Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract  
18 tumours: A review on aetiological causes and the potential role of  
19 mycotoxins. *Food Addit.Contam.* 2002; 19: 282-302; #574
- 20 44 M. M. Abouzied, A. D. Horvath, P. M. Poldlesny, N. P. Reina, D. Metodier,  
21 R. M. Kamenova-Tozeva, N. D. Niagolova, A. D. Stein, E. A. Petropoulos  
22 and V. S. Ganey. Ochratoxin A concentrations in food and feed from a  
23 region with Balkan Endemic Nephropathy. *Food Addit.Contam.* 2002; 19:  
24 755-764; #575
- 25 45 T. Vrabcheva, T. Petkova-Bocharova, F. Grosso, I. Nikolov, I. N.  
26 Chernozemsky, M. Castegnaro and S. Dragacci. Analysis of ochratoxin A in  
27 foods consumed by inhabitants from an area with Balkan Endemic  
28 Nephropathy: A 1 month follow-up study. *J. Agric. Food Chem.* 2004; 52:  
29 2404-2410; #576
- 30 46 杉本貞三, 南沢正敏, 高野和子, 笹村靖子 and 鶴田理. *Penicillium*  
31 *viridicatum* と *Aspergillus versicolor* による貯蔵米のオクラトキシン A、シト  
32 リニンおよびステリグマトシスチンの自然汚染について. *食衛誌.* 1977; 18:  
33 176-181; #585
- 34 47 C. A. D. R. Rosa, V. Palacios, M. Combina, M. E. Fraga, A. D. O. Rekson, C.  
35 E. Magnoli and A. M. Dalcero. Potential ochratoxin A producers from wine  
36 grapes in Argentina and Brazil. *Food Addit.Contam.* 2002; 19: 408-414;  
37 #582
- 38 48 中島正博. オクラトキシン A—その発癌性と汚染実態. *マイコトキシン.* 2005;

1 55: 139-148; #1003

2 49 JECFA. "JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series,  
3 No.47". 2001;

4 50 JECFA. JECFA monograph: Ochratoxin A: WHO Food Additives Series  
5 No.59. 2008; 357-429;

6 51 EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain  
7 on a request from the Commission related to ochratoxin A in food. the EFSA  
8 Journal. 2006; 365: 1-56; #273

9 52 F. S. Chu and C. C. Chang. Sensitivity of chicks to ochratoxins. J Assoc Off  
10 Anal Chem. 1971; 54: 1032-4; #1002

11 53 S. Suzuki, T. Satoh and M. Yamazaki. The pharmacokinetics of ochratoxin  
12 A in rats. Jpn.J. Pharmacol. 1977; 27: 735-744; #220

13 54 M. S. Madhyastha, R. R. Marquardt and A. A. Frohlich. Hydrolysis of  
14 ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal  
15 tract of rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1992; 23: 468-472; #165

16 55 C. E. Hansen, S. Dueland, C. A. Drevon and F. C. Størrmer. Metabolism of  
17 ochratoxin A by primary cultures of rat hepatocytes. Appl. Environ.  
18 Microbiol. 1982; 43: 1267-1271; #125

19 56 S. M. Madhyastha, R. R. Marquardt, F. A.A., G. Platford and D. Abramson.  
20 Effect of different cereal and oilseed substrates on the growth and  
21 production of toxins by *Aspergillus alutaceus* and *Penicillium verrucosum*.  
22 J. Agric. Food Chem. 1990; 38: 1506-1510; #23

23 57 F. C. Stømer, O. Storen, C. E. Hansen, J. I. Pedersen and A. J. Aasen.  
24 Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A and 10-hydroxyochratoxin  
25 A from ochratoxin A by rabbit liver microsomes. Appl. Environ. Microbiol.  
26 1983; 45: 1183-1187; #215

27 58 M. Kanisawa and S. Suzuki. Induction of renal and hepatic tumors in mice  
28 by ochratoxin A; a mycotoxin. Gann. 1978; 69: 599-600; #140

29 59 K. Moroi, S. Suzuki, T. Kuga, M. Yamazaki and M. Kanisawa. Reduction of  
30 ochratoxin A toxicity in mice treated with phenylalanine and phenobarbital.  
31 Toxicol. Lett. 1985; 25: 1-5; #176

32 60 P. Galtier, J. L. Charpentreau, M. Alvinerie and C. Labouche. The  
33 pharmacokinetic profile of ochratoxin A in the rat after oral and  
34 intravenous administration. Drug Metabol. Dispos. 1979; 7: 429-434; #110

35 61 K. Hult, A. Teiling and S. Gatenbeck. Degradation of ochratoxin A by a  
36 ruminant. Appl. Environ. Microbiol. Appl. Environ. Microbiol. 1976; 32:  
37 443-444; #134

38 62 H. Pettersson, K. H. Kiessling and P. Ciszuk. Degradation of ochratoxin A

- 1 in rumen. "In: Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins  
2 and Phycotoxins, September 1-3, 1982, Vienna, Austria.". 1982; Austrian  
3 Chemical Society: 313-316; #494
- 4 63 K. H. Kiessling, H. Pettersson, K. Sandholm and M. Olsen. "Metabolism of  
5 aflatoxin, ochratoxin, zearalenone, and three trichothecenes by intact  
6 rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria.". *Appl. Environ.*  
7 *Microbiol.* 1984; 47: 1070-1073; #144
- 8 64 M. J. Pitout. The hydrolysis of ochratoxin A by some proteolytic enzymes.  
9 *Biochem.Pharmacol.* 1969; 18: 485-491; #189
- 10 65 M. J. Pitout and W. Nel. The inhibitory effect of ochratoxin A on bovine  
11 carboxypeptidase A in vitro. *Biochem.Pharmacol.* 1969; 18: 1837-1843;  
12 #190
- 13 66 R. W. Parker, T. D. Phillips, L. F. Kubena, L. H. Russel and N. D.  
14 Heidelbaugh. Inhibition of pancreatic carboxypeptidase A: A possible  
15 mechanism of interaction between penicillic acid and ochratoxin A. *J.*  
16 *Environ. Sci. Health.* 1982; B17: 77-91; #185
- 17 67 S. Kumagai and K. Aibara. Intestinal absorption and secretion of  
18 ochratoxin A in the rat.. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1982; 64: 94-102; #156
- 19 68 S. Kumagai. Effects of plasma ochratoxin A and Luminal pH on the jejunal  
20 absorption of ochratoxin A in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1988; 26: 753-758;  
21 #155
- 22 69 O. Storen, P. Helgerud, H. Holm and F. C. Størmer. Formation of  
23 (4R)-4-hydroxyochratoxin A and ochratoxin B from ochratoxin A by rats.  
24 "In: Proceedings, V International IUPAC Symposium Mycotoxins and  
25 Phycotoxins, September 1-3,1982, Vienna, Austria, Austrian Chem. Soc.,  
26 Vienna". 1982; 321-324; #493
- 27 70 R. Fuchs, B. Radi?, M. Peraica, K. Hult and R. Plestina. Enterohepatic  
28 circulation of ochratoxin A in rats. *Period.Biol.* 1988; 90: 69-42; #481
- 29 71 A. Roth, K. Chakor, E. E. Creppy, A. Kane, R. R?schenthaler and G.  
30 Dirheimer. Evidence for an enterohepatic circulation of ochratoxin A in  
31 mice. *Toxicology.* 1988; 48: 293-308; #199
- 32 72 P. Galtier, M. Alvinerie and J. L. Charpentreau. "The pharmacokinetic  
33 profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens.". *Food Cosmet.*  
34 *Toxicol.* 1981; 19: 735-738; #112
- 35 73 S. Hagelberg, K. Hult and R. Fuchs. Toxicokinetics of ochratoxin A in  
36 several species and its plasma-binding properties. *J. Appl. Toxicol.* 1989; 9:  
37 91-96; #122
- 38 74 P. Galitier. Contribution of pharmacokinetic studies to mycotoxicology -

- 1 ochratoxin A. *Vet. Sci. Commun.* 1978; 1: 349-358; #109
- 2 75 K. Hult, R. Plestina, V. Habazin-Novak, B. Radic and S. Ceovi? Ochratoxin  
3 A in human blood and Balkan endemic nephropathy. *Arch.Toxicol.* 1982;  
4 51: 313-321; #135
- 5 76 S. Kumagai. Ochratoxin A: Plasma concentration and excretion into bile  
6 and urine in albumin-deficient rats. *Food Chem. Toxicol.* 1985; 23: 941-943;  
7 #154
- 8 77 P. Galtier, J. L. Charpenteau and G. Bodin. Evidence for in vitro and in  
9 vivo interaction between ochratoxin A and three acidic drugs. *Food Cosmet.*  
10 *Toxicol.* 1980; 18: 493-496; #111
- 11 78 R. Stojkovic, K. Hult, S. Gamulin and R. Plestina. High affinity binding of  
12 ochratoxin A to plasma constituents. *Biochem.Int.* 1984; 9: 33-38; #210
- 13 79 T. Kuiper-Goodman and P. M. Scott. Risk Assessment of the Mycotoxin  
14 Ochratoxin A. *Biomed. Environ. Sci.* 1989; 2: 179-248; #153
- 15 80 D. R. Dietrich, A. H. Heussner and E. O'Brien. Ochratoxin A: comparative  
16 pharmacokinetics and toxicological implications (experimental and  
17 domestic animals and humans). *Food Addit.Contam.* 2005; 22: 45-52; #261
- 18 81 P. Galtier, B. Boneu, J.-L. Charpenteau, B. G., M. Alvinerie and J. Mor?  
19 Physiopathology of haemorrhagic syndrome related to ochratoxin A  
20 intoxication in rats. *Food Cosmet.Toxicol.* 1979; 17: 49-53; #11
- 21 82 M. B. Ballinger, T. D. Phillips and L. F. Kubena. Assessment of the  
22 distribution and elimination of ochratoxin A in the pregnant rat. *J.Food*  
23 *Saf.* 1986; 8: 11-24; #483
- 24 83 H. Zepnik, W. Volkel and W. Dekant. Toxicokinetics of the mycotoxin  
25 ochratoxin A in F344 rats after oral administration.  
26 *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 2003; 192: 36-44; #365
- 27 84 Y. Auffray and P. Boutibonnes. "Evaluation of the genotoxic activity of  
28 some mycotoxins using *Escherichia coli*, in the SOS spot test.". *Mutat.Res.*  
29 1986; 171: 79-82; #242
- 30 85 A. Vettorazzi, E. Conzalez-Penas, I. Troconiz, L. Arbillage, L. Corcuera, A.  
31 Gil and A. d. Cerain. A different kinetic profile of ochratoxin A in mature  
32 male rats. *Food Chem. Toxicol.* 2009; 47: 1921-1927; #476
- 33 86 H. P. Mortensen, B. Hald and A. Madeson. Feeding experiments with  
34 ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. 5. Ochratoxin A in pig  
35 blood. *Acta Agric.Scand.* 1983; 33: 235-239; #482
- 36 87 O. Sreemannarayana, A. A. Frolich, T. G. Vitti, R. R. Marquardt and D.  
37 Abramson. Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in  
38 young calves. *J.Anim.Sci.* 1988; 66: 1703-1711; #208

- 1 88 I. Studer-Rohr, J. Schlatter and D. R. Dietrich. Kinetic parameters and  
2 intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans. Arch.  
3 Toxicol. 2000; 74: 499-510; #352
- 4 89 R. Fuchs, L.-E. Appelgren and K. Hult. Distribution of <sup>14</sup>C-ochratoxin A in  
5 the mouse monitored by whole-body autoradiography. Pharmacol. Toxicol.  
6 1988; 63: 355-360; #10
- 7 90 A. Breitholz-Emanuelsson, F. R., K. Hult and L. E. Appelgren. Synthesis of  
8 <sup>14</sup>C-ochratoxin A and <sup>14</sup>C-ochratoxin B and a comparative study of their  
9 distribution in rats using whole body autoradiography. Pharmacol. Toxicol.  
10 1992; 70: 255-261; #2
- 11 91 J. Harwig, T. Kuiper-Goodman and P. M. Scott. Microbial food toxicants:  
12 Ochratoxins. "In: Rechcigl, M., ed., Handbook of Foodborne Diseases of  
13 Biological Origin, Boca Raton, FL: CRC Press". 1983; 193-238; #496
- 14 92 A. Madsen, H. P. Mortensen and B. Hald. Feeding experiments with  
15 ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. I. Influence on pig  
16 performance and residues. Acta Agric. Scand. 1982; 32: 225-239; #166
- 17 93 J. C. Galtier, J. Richoz, D. H. Welte, J. Markovic, E. Gremaud, F. P.  
18 Guengerich and R. J. Turesky. Metabolism of ochratoxin A: Absence of  
19 formation of genotoxic derivatives by human and rat enzymes. Chem. Res.  
20 Toxicol. 2001; 14: 34-45; #281
- 21 94 P. Mantle. "Interpretation of the pharmacokinetics of ochratoxin A in blood  
22 plasma of rats, during and after acute or chronic ingestion.". Food Chem.  
23 Toxicol. 2008; 46: 1808-16; #424
- 24 95 K. Hult, E. Håkby, U. Hågglund, S. Gatebeck, L. Rutqvist and G. Sellyey.  
25 Ochratoxin A in pig blood: method of analysis and use as a tool for feed  
26 studies. Appl. Environ. Microbiol. 1979; 38: 772-776; #484
- 27 96 P. Krogh, F. Elling, B. Hald, A. E. Larsen, E. B. Lillehoj, A. Madsen and H.  
28 P. Mortensen. Time-dependent disappearance of ochratoxin A residues in  
29 tissues of bacon pigs. Toxicology. 1976; 6: 235-242; #1001
- 30 97 M. A. Stander, T. W. Nieuwoudt, P. S. Steyn, G. S. Shephard, E. E. Creppy  
31 and V. Sewram. Toxicokinetics of ochratoxin A in vervet monkeys  
32 (*Cercopithecus aethiops*). Arch. Toxicol. 2001; 75: 262-269; #346
- 33 98 F. Elling, J. P. Nielsen, E. B. Lillehoj, M. S. Thomassen and F. C. Stamer.  
34 Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Enzyme and ultrastructure  
35 changes after short-term exposure. Toxicology. 1985; 23: 247-254; #97
- 36 99 J. Fink-Gremmels. "Conclusion from the workshops on ochratoxin A in  
37 food: recent developments and significance. Organized by ILSI Europe in  
38 Baden (Austria), 29 June-1 July 2005.". Food Addit. Contam. 2005;

- 1 22(suppl.1): 1-5; #277
- 2 100 W. Föllmann and S. Lucas. Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a  
3 bacterial and a mammalian in vitro mutagenicity test system. Arch.Toxicol.  
4 2003; 77: 298-304; #278
- 5 101 P. Krogh, F. Elling, B. Hald, B. Jylling, V. E. Petersen, E. Skadhauge and  
6 C. K. Svendsen. Experimental human nephropathy.  
7 Pathol.Microbiol.Scand.A. 1976; 84: 215-221; #151
- 8 102 T. Juszkiewicz, J. Piskorska-Pliszczynska and H. Winsniewska. Ochratoxin  
9 A in laying hens.: Tissue deposition and passage into eggs. "In: Mycotoxins  
10 and Phycotoxins. Proceedings of the V international IUPAC Symposium,  
11 Vienna, Technical University, 1-2 September.". 1982; 122-125; #544
- 12 103 M. Denli, J. C. Blandon, M. E. Guynot, S. Salado and J. F. Perez. Efficacy  
13 of a new ochratoxin-binding agent (Ocratox) to counteract the deleterious  
14 effects of ochratoxin A in laying hens. Poult. Sci. 2008; 87: 2266-2272; #394
- 15 104 R. Fuchs, L.-E. Appelgren, S. Heegelberg and K. Hult.  
16 Carbon-14-ochratoxin A distribution in the Japanese quail. (Coturnix  
17 japonica) monitored by whole body autoradiography. Poult. Sci. 1988; 67:  
18 707-714; #104
- 19 105 J. Piskorska-Pliszczynska and T. Juszkiewicz. Tissue deposition and  
20 passage into eggs of ochratoxin A in Japanese quail. J. Environ. Pathol.  
21 Toxicol. Oncol. 1990; 10: 8-10; #188
- 22 106 A. Breitholtz-Emanuelsson, I. Palminger-Hallen, P. O. Wholin, A.  
23 Oskarsson, K. Hult and M. Olsen. Transfer of ochratoxin A from lactating  
24 rats to their offspring: A short-term study. Nat.Toxins. 1993; 1: 347-352;  
25 #71
- 26 107 L. E. Appelgren and R. G. Arora. Distribution of 14C-labelled ochratoxin A  
27 in pregnant mice. Food Chem. Toxicol. 1983; 21: 563-568; #55
- 28 108 L. E. Appelgren and R. G. Arora. Distribution studies of 14C-labelled  
29 aflatoxin B1 and ochratoxin A in pregnant mice. Vet Res.Comm. 1983; 7:  
30 141-144; #56
- 31 109 Y. Fukui, K. Hoshino, Y. Kameyama, T. Yasui, C. Toda and H. Nagano.  
32 Placental transfer of ochratoxin A and its cytotoxic effect on the mouse  
33 embryonic brain. Food Chem. Toxicol. 1987; 25: 17-24; #105
- 34 110 I. P. Hall, A. Breitholtz-Emanuelsson, K. Hult, M. Olsen and A.  
35 Oskarsson. Placental and lactational transfer of ochratoxin A in rats.  
36 Nat.Toxins. 1998; 6: 43-49; #124
- 37 111 E. V. Ferrufino-Guardia, E. K. Tangni, Y. Larondelle and S. Ponchaut.  
38 Transfer of ochratoxin A during lactation: Exposure of suckling via the

- 1 milk of rabbit does fed a naturally contaminated feed. Food Addit.Contam.  
2 2000; 17: 167-175; #98
- 3 112 D. S. P. Patterson, B. A. Roberts and B. J. Small. Metabolism of  
4 ochratoxins A and B in the pig during early pregnancy and the  
5 accumulation in body tissue of ochratoxin A only. Food Cosmet.Toxicol.  
6 1976; 14: 439-442; #186
- 7 113 H. P. Mortensen, B. Hald, A. E. Larsen and A. Madeson. Ochratoxin  
8 A-contaminated barley for sows and piglets. Pig performance and residues  
9 in milk and pigs. Acta Agric.Scand. 1983; 33: 349-352; #485
- 10 114 H. Barnikol and A. Thalmann. [Clinical observations in the pig in relation  
11 to the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone.]. Tierarztl. Umsch. 1988;  
12 43: 74-82; #492
- 13 115 J. Postupolski, K. Karlowski and P. Kubik. Ochratoxin A in maternal and  
14 foetal blood and in maternal milk. Roczn.Panstw.Zaki.Hig.. 2006; 57: 23-30;  
15 #517
- 16 116 B. J. Shreeve, D. S. Patterson and B. A. Roberts. The 'carry-over' of  
17 aflatoxin, ochratoxin and zearalenone from naturally contaminated feed to  
18 tissues, urine and milk of dairy cows. Food Cosmet Toxicol. 1979; 17: 151-2;  
19 #1005
- 20 117 F. C. Stomer, C. E. Hansen, J. I. Pedersen, G. Hvistendhal and A. J. Aasen.  
21 Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A from ochratoxin A by  
22 liver microsomes from various species. Appl. Environ. Microbiol. 1981; 42:  
23 1051-1056; #214
- 24 118 R. D. Hutchison, and P. S. Steyn. The isolation and  
25 structure of 4-hydroxyochratoxin A and 7-carboxy-3,4-  
26 dihydro-8-hydroxy-3-methylisocoumarin from *Penicillium*  
27 *viridicatum*. Tetrahedron Lett. 1971; 43: 4033-4036.; #1009
- 28 119 H. Zepnik, A. Pahler, U. Schauer and W. Dekant. Ochratoxin A-induced  
29 tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites?  
30 Toxicol.Sci. 2001; 59: 59-67; #364
- 31 120 P. Galtier and M. Alvinerie. In vitro transformation of ochratoxin A by  
32 animal microbial floras. Ann Rech Vet. 1976; 7: 91-8; #1007
- 33 121 R. Fuchs, K. Hult, M. Peraica, B. Radic and R. Plestina. Conversion of  
34 ochratoxin C into ochratoxin A in vivo. Appl Environ Microbiol. 1984; 48:  
35 41-2; #1006
- 36 122 H. L. Trenk, M. E. Butz and F. S. Chu. Production of ochratoxins in  
37 different cereal products by *Aspergillus ochraceus*. Appl Microbiol. 1971;  
38 21: 1032-5; #1008

- 1 123 K. Gross-Steinmeyer, J. Weymann, H. G. Hege and M. Metzler.  
2 Metabolism and lack of DNA reactivity of the mycotoxin ochratoxin A in  
3 cultured rat and human primary hepatocytes. *J.Agric.Food Chem.* 2002;  
4 50: 938-945; #285
- 5 124 F. C. Stomer, P. kolsaker, H. Holm, S. Rogstad and F. Elling. Metabolism  
6 of ochratoxin B and its possible effects upon t he metabolism and toxicity of  
7 ochratoxin A in rats. *Appl. Environ. Microbiol.* 1985; 49: 1108-1112; #216
- 8 125 O. St?ren, H. Holm and F. C. St?rmer. Metabolism of ochratoxin A by rats.  
9 *Appl. Environ. Microbiol.* 1982; 44: 785-789; #212
- 10 126 P. P. Sokol, G. Ripich, P. D. Holohan and C. R. Ross. Mechanism of  
11 ochratoxin A transport in kidney. "*J,Pharmacol.Exp.Ther.*". 1988; 246:  
12 460-465; #207
- 13 127 J. Dai, G. Park, J. L. Perry, Y. V. Il'ichev, D. A. Bow, J. B. Pritchard, V.  
14 Faucet, A. Pfohl-Leszkowicz, R. A. Manderville and J. D. Simon. Molecular  
15 aspects of the transport and toxicity of ochratoxin A. *Acc.Chem.Res.* 2004;  
16 37: 874-881; #256
- 17 128 M. Tsuda, T. Sekine, M. Takeda, S. H. Cha, Y. Kanai, M. Kimura and H.  
18 Endou. Transport of ochratoxin A by renal multispecific organic anion  
19 transporter 1. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289: 1301-5; #224
- 20 129 F. G. M. Russel, R. Masereeuw and R. A. M. H. v. Aubel. Molecular aspect  
21 of renal anionic drag transport. *Annu.Rev.Physiol.* 2002; 64: 563-594; #486
- 22 130 S. C. N. Buist, N. J. Cherrington, S. C. Dyran, P. Hartley and C. D.  
23 Klaassen. Gender-specific and developmental influences on the expression  
24 of rat organic anion transporters. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2002; 301:  
25 145-151; #487
- 26 131 S. C. N. Buist and C. D. Klaassen. Rat and mouse differences in  
27 gender-predominant expression of organic anion transporter (Oat1-3;  
28 Slc22a6-8) mRNA levels. *Drug Metab.Dispos.* 2004; 32(6): 620-625; #488
- 29 132 S. Subramanian, A. Kanthasamy, N. Balasubramanian, N. Sekar and S.  
30 Govindasany. Ochratoxin A toxicity on carbohydrate metabolism in rats.  
31 *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1989; 43: 180-184; #218
- 32 133 A. Rahimtula and X. Chong. Alterations in calcium homeostasis as a  
33 possible cause of ochratoxin A nephrotoxicity. "In: Castegnaro,M.,  
34 Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds,  
35 *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours (IARC*  
36 *Scientific Publications No. 115) Lyon: IARCPress.*". 1991; 207-214; #495
- 37 134 R. C. Braunberg, O. Gantt, C. Barton and L. Friedman. In vitro effects of  
38 the nephrotoxin ochratoxin A and citrinin upon biochemical function of

- 1 porcine kidney. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1992; 22: 464-470; #68
- 2 135 E. E. Creppy, A. A. Lugnier, G. Beck, R. Roschenthaler and G. Dirheimer.  
3 Action of ochratoxin A on cultured hepatoma cells--reversion of inhibition  
4 by phenylalanine. *FEBS Lett.* 1979; 104: 287-90; #1004
- 5 136 E. E. Creppy, R. Roschenthaler and G. Dirheimer. Inhibition of protein  
6 synthesis in mice by ochratoxin A and its prevention by phenylalanine.  
7 *Food Chem. Toxicol.* 1984; 22: 883-886; #89
- 8 137 E. E. Creppy, A. A. J. Lugnier, F. Fasiolo, K. Heller, R. Roschenthaler and  
9 G. Dirheimer. In vitro inhibition of yeast phenylalanyl-tRNA synthetase by  
10 ochratoxin A. *Chem. Biol. Interact.* 1979; 24: 257-262; #490
- 11 138 E. E. Creppy, M. Schlegel, R. Roschenthaler and G. Dirheimer.  
12 Phenylalanine prevents acute poisoning by ochratoxin A in mice.  
13 *Toxicol. Lett.* 1980; 6: 77-80; #86
- 14 139 A. Roth, E. E. Creppy, A. Kane, H. Bacha, P. S. Steyn, R. Roschenthaler  
15 and G. Dirheimer. Influence of ochratoxin B on the ochratoxin A inhibition  
16 of phenylalanyl-tRNA formation in vitro and protein synthesis in hepatoma  
17 tissue culture cells. *Toxicol. Lett.* 1989; 45: 307-313; #200
- 18 140 E. E. Creppy, D. Kern, P. S. Steyn, R. Vleggaar, R. Roschenthaler and G.  
19 Dirheimer. Comparative study of the effect of ochratoxin A analogues on  
20 yeast aminoacyl-tRNA synthetases and on the growth and protein  
21 synthesis of hepatoma cells. *Toxicol. Lett.* 1983; 19: 217-224; #88
- 22 141 E. E. Creppy, F. C. Stürmer, D. Kern, R. Roschenthaler and G. Dirheimer.  
23 Effect of ochratoxin A metabolites on yeast phenylalanyl-tRNA synthetases  
24 and on the growth and in vivo protein synthesis of hepatoma cells. *Chem.*  
25 *Biol. Interactions.* 1983; 47: 239-247; #87
- 26 142 R. Roschenthaler, E. E. Creppy and G. Dirheimer. Ochratoxin A: On the  
27 mode of action of a ubiquitous mycotoxin. *Toxin Reviews.* 1984; 3: 53-86;  
28 #489
- 29 143 H. Meisner and P. Krogh. Phosphoenolpyruvate carboxykinase as a  
30 selective indicator of ochratoxin A induced nephropathy. *Dev. Toxicol.*  
31 *Environ. Sci.* 1986; 14: 199-206; #170
- 32 144 H. Meisner, M. A. Cimbala and R. W. Hanson. Decrease of renal  
33 phospho-enolpyruvate carboxykinase RNA and poly(A) RNA level by  
34 ochratoxin A. *Arch. Biochem. Biophys.* 1983; 223: 264-270; #173
- 35 145 E. E. Creppy, K. Chakor, M. J. Fischer and G. Dirheimer. The mycotoxin  
36 ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat  
37 hepatocytes and in vivo. *Arch. Toxicol.* 1990; 64: 279-284; #90
- 38 146 A. D. Rahimtula, J. C. Breziat, V. Bussacchini-Griot and H. Bartsch. Lipid

1           peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity.  
2           Biochem.Pharmacol. 1988; 37: 4469-4477; #195  
3 147 R. F. Omar, B. B. Hasinoff, F. Mejilla and A. D. Rahimtula. Mechanism of  
4           ochratoxin A-stimulated lipid peroxidation. Biochem.Pharmacol. 1990; 40:  
5           1183-1191; #182  
6 148 R. C. Braunberg, C. Barton, O. Gantt and L. Friedman. Interaction of  
7           ctrinin and ochratoxin A. Nat.Toxins. 1994; 2: 124-131; #69  
8 149 I. Baudrimont, A. M. Betbeder, A. Ghabi, A. Pfohl-Leszkowitz, G.  
9           Dirheimer and E. E. Creppy. Effect of superoxide dimstase and catalase on  
10          the nephrotoxicity induced by subchronical administration of ochratoxin A  
11          in rats. Toxicology. 1994; 89: 101-111; #58  
12 150 M. Gekle, H. Oberleithner and S. Silbernagl. Ochratoxin A impairs  
13          postproximal nephron function in vivo and blocks plasma membrane anion  
14          conductance in Madin-Darby canine kidney cells in vitro. Pflugers Arch.  
15          1993; 425: 401-408; #114  
16  
17