

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

オクラトキシンA毒性部分の知見の整理表(亜急性及び慢性毒性表)

番号#	動物種・系統・性	数/群	投与材料	投与方法	投与期間	投与量(mg)/飼料	投与量(mg)/体重/日	所見	LOAEL	NOAEL	年	指標
13	SAF/ICRマウス	各1	精製OTA	腹腔内投与				胎子死亡率が上昇し、胎子体重が減少し(妊娠9日に投与したものは除く)、様々な胎子の奇形が認められた。脳脱出ならびに眼球、顔面、指および尾の奇形が最も共通した異常であった。最も深刻な先天性異常は脳脱出および眼球異常に関連した完全な正中の顔面裂であった。肋骨、脊椎および頭蓋骨を含む骨格異常も認められた。			1974	
140	ddYマウス(26g)	10	精製OTA	混餌投与	45週	0、40	0、5.6	・生存した9匹のうち、5匹に肝臓がん、9匹に腎臓の嚢胞性線種、2匹に結節性腎臓腫瘍	5.6		1978	
57	CBAマウス、雌	9~10	精製OTA(溶媒:コーン油)	経口投与	妊娠8及び9日目		0、1、2又は4 mg/kg体重	・4 mg/kg体重のOTA投与は、胎子期の生存を低下させ、胎児の成長を減少させた ・8日目2mg/kg投与より脳ヘルニアが認められ(1/62)9日目の4 mg/kg投与では90%にみられた(50/56) ・9日目投与の頭蓋顔面奇形への影響は8日目より大きく、用量依存的に脳ヘルニア、無眼球症、小眼球症の発症度、多重度及び重傷度は増加した。			1981	
		4~26	精製OTA(溶媒:コーン油)	経口投与	妊娠2日前、妊娠2、4、6、7、10、11、12、13、14又は16日	0又は4 mg/kg体重	・胎子への影響は受胎前の処理から生じた。 ・妊娠7~9日の影響がもっとも大きかった。 ・明白な頭蓋顔面奇形は、8日か9日の曝露によって生じ、投与量に応じてそれらの発生率、多重度および重症度は増加し、9日がピークであった。 ・頭蓋顔面の骨格の解剖学的機能の研究により、神経頭蓋閉鎖不全および頭蓋骨の底部および側壁の異常な立体配置、位置、サイズが明らかになった。					
193	Swissマウス、雌(19~23g)	30	OTA(市販品)	経口投与		4		・体重増加、脾臓重量、脾臓リンパ球数、抗Brucella abortus抗体反応及びConA刺激による脾臓リンパ球の幼若化反応において有意差は認められなかった。		4 mg/kg飼料(約0.5 mg/kg bw 事務局換算)	1982	
497	DDDマウス、雄(6週齢)	20	精製OTA	混餌投与	~70週	0、25	0、3.5	・腎臓にのう胞、ネフロンの変形並びに尿細管上皮細胞にリンパ球の浸潤又は変性 ・生存した20匹のうち、すべてに腎臓の嚢胞性腺腫、6匹に腎臓腫瘍、8匹に肝細胞癌形成 ・OTAの25 ppmとシトリニン(CTN)の200 ppmの同時投与は、顕著に腎細胞腫瘍の発生頻度を増加させたが、肝細胞癌の発生頻度を増加させなかった	3.5		1984	
	ddYマウス、雄	16	精製OTA	混餌投与	~30週	0、50	0、7	・総量約26 mg/マウスのOTA混餌投与または50 ppmの20週間投与により、肝細胞癌が誘発 ・10週以下では腫瘍の発生なし ・腎細胞腫瘍の発生頻度は、15、20、25、30週間投与群で、それぞれ3/15、1/14、2/15、4/17 ・肝臓腫瘍の投与25週間(5/15)と30週間(6/17)投与で増加	7			

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

63	B6C3F1マウス、雌雄(3週齢)	雌雄各々50	粗精製OTA(84% OTA; 7% OTB; 9% ベンゼン)	混餌投与	24ヶ月	0、1、は40	<ul style="list-style-type: none"> ・40mg/kg飼料投与群の雄マウスに腎臓の良性(発生率53%)と悪性の腫瘍(29%)発生 ・40mg/kg飼料投与群の雌マウス5匹に肝細胞腫瘍 			1985	
205	CD1マウス	10~13	精製OTA(市販)	経口投与	妊娠8日目に単回投与	0、2、3	<ul style="list-style-type: none"> ・OA投与により、特に低濃度タンパク群2群(4及び8%カゼイン)で出生前生存率が低下した ・高用量のOA投与により全群で胎児の成長が抑制された ・低用量のOA投与によっても16%タンパク群および4%タンパク群で同様の影響が認められた ・OAに関連する肉眼的な奇形はタンパク含量と逆相関が認められ、例えば高用量のOA投与により、26%タンパク群および4%タンパク群でそれぞれ同腹仔の26%及び100%が影響を受けた。同様の傾向は、骨格の奇形や異形でも認められた 			1985	
62	B6C3F1マウス、雌雄(3週齢)	雌雄各々50		混餌投与	24ヶ月	0、1、40	<ul style="list-style-type: none"> ・閉塞性尿路疾患(マウス泌尿器症候群、MUS)は、対照群および1 ppm群の雄マウスにおける自然死(50例中それぞれ12例および13例)の原因の大部分を占めた。MUSは雄の40 ppm群では観察されなかった。 ・MUSの予防効果としてOTA投与による、グラム陽性菌の生育阻害や近位尿管障害によって生ずる多尿が含まれると考えられた。 			1986	
105	妊娠Slc:ICRマウス	8~13	精製OTA	i.p.	単回投与	5mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・母体血清および母体組織におけるオクラトキシンA濃度は投与後2時間以内に最高値に達し、速やかに減少した。 ・血清中における毒素の半減期は妊娠11日目投与では28.7時間、妊娠13日目投与では23.6時間であった。他方で、胎子中のオクラトキシンA濃度は投与後2時間では非常に低く、それから徐々に上昇し、妊娠11または13日目投与ではそれぞれ投与後48または30時間まで上昇した。 ・妊娠10日目にオクラトキシンAを処理したマウスでは、胎子の終脳における核濃縮した細胞の出現が投与後12時間に上昇し始め、36から48時間の間にピークとなり、これは胎子における毒素濃度のピークと一致した。 			1987	
133	B6C3F1マウス、雌(6週齢)	5	OTA(市販品)	腹腔内投与	1日おき1週間	0、20、40	<ul style="list-style-type: none"> ・オクラトキシンA投与動物では、骨髄顆粒球系マクロファージ前駆細胞(CFU-C)の抑制が見られた。この抑制は、20 mg/kg投与群では最終投与から2週間後、40 mg/kg投与群では最終投与から5週間に正常値に戻った。 			1988	
17	ICRマウス、妊娠10日目	各1	精製OTA	腹腔内投与	単回	0、2、3	<ul style="list-style-type: none"> ・6週目に子供の体重、脳重量、脳の大きさ、厚さおよび背側新皮質の細胞密度を調べた。背側新皮質のV層におけるピラミッド状のニューロンの基底樹状突起の成長についても、核部より直接生じた樹状突起の数、消滅した樹状突起の数、分岐指標(消滅数/発生数)、樹状突起の先端から周核体までの平均距離および帯状の境界と樹状突起の交差の数に関して、Golgi-Cox法で作成した標本により調査した。有意な変化が脳重量、大脳の背部の長さ、樹状突起の先端から周核体までの平均距離および帯状の境界と樹状突起の交差の数に見られた。 			1988	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

106	ICRマウス、 妊娠10日目	6	OTA(市販 品)	腹腔内投与	単回		0、3	<ul style="list-style-type: none"> ・小頭症は出産前にオクラトキシンA処置されたマウスに高頻度で認められた。立体定量形態学的方法を用いて、6週齢の小頭症マウスの体性感覚皮質におけるニューロンとシナプスの分布密度を調査した結果、オクラトキシンA処置されたマウスにおけるニューロンの分布密度は対照のマウスに比較して39%の上昇を示したが、シナプスの分布密度に差はなかった。 ・対照のマウスの体性感覚皮質は1つのニューロンに約13000のシナプスが存在したのに対し、オクラトキシンA処置したマウスでは1つのニューロンに約9400のシナプスが存在した。オクラトキシンAにより誘導された小頭症に見られたシナプス-ニューロン比の不足は樹枝状成長不足の結果であると考えられた。 			1992	
246	アルビノ Swissマウ ス	18	OTA(市販)	経口投与	45日		1μg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・ビタミンC(VC)を10 mg/kg bw投与 ・OTA投与により精子頭部の全体的形態、有糸分裂及び減数分裂染色体の異常が増加した。精巢上体頭の懸濁液の単位体積当たりの精子の数も減少した。VCとOTAの共投与で、これら異常の発生が有意に抑えられた。(有糸分裂染色体>減数分裂染色体>精子頭部の形態)精子の数の改善は最も小さかった。 			1994	
298	アルビノ Swissマウ ス	18	OTA(市販)	経口投与	14日		1μg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・有糸分裂(骨髓細胞)異常、減数分裂の異常及び精子頭部の著しい形態の異常の発生率を増加。 ・精巢上体頭の懸濁液の単位容量あたりの精子数の減少。 ・これらの遺伝毒性影響は臨床治療上の2倍の用量でレチノールを同時に経口投与することにより減少した。 			1994	
221	BALB/cマウ ス、雌		精製OTA			0.18、6、250、 2600 μg/kg飼料	0.03、1、40、400 μg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> ・250 μg/kg以上で脾臓細胞で曝露28日後にヒツジ赤血球の抗体産生が濃度依存的に抑制された ・250 μg/kg群では胸腺細胞数の減少 ・OTA投与群で90日以降では、胸腺細胞成熟細胞(CD4+、CD8+)の割合の低下、胸腺細胞や脾臓細胞のコンカナバリンA(Con A)に対するマイトジェン応答性の有意な低下 ・コンカナバリンA刺激リンパ球のインターロイキン2産生、ナチュラルキラー細胞活性、ウイルス抗原に対する液性抗体力価への影響はなし 			1996	
222	BALB/cマウ ス、雌	24又は 32	精製OTA		妊娠前2週 間と妊娠の 間	0.18(コントロ ール)、30、200 μ g/kg飼料	0.03、5、30 mg/kg体重(原文 中)	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時に、子は曝露されていない雌親に交換養育した ・雌親のOA曝露は同腹子の数、産子数、および体重に影響しなかった ・出生14および28日後に、高用量群(餌200 μg/Kg)からの子において脾臓のCD4+およびCD8+T細胞の割合が減少したが、これらの細胞集団の絶対数と脾臓細胞の総数における有意な変化はみられなかった。 ・OTA投与群において出生14日後の子の胸腺ではCD4+T細胞が絶対的及び相対的に増加した。 ・胸腺において、出生28日後にCD4+、CD8+及びCD4+/CD8+(2重の陽性)細胞の絶対的数は増加し、高用量群において胸腺細胞数の上昇を反映した。 ・子の液性免疫及び細胞免疫への影響は認められなかった。 			1996	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

410	Swissマウス(30~33g)	10	精製OTA	経口投与	45日	0、1.5、3(0、0.05、0.1 mg/マウス)	<ul style="list-style-type: none"> ・OTAを投与したマウスの肝臓および腎臓で濃度依存的にDNA及びRNAが有意に減少 ・総タンパク量、酸性、塩基性、中性タンパク質量が濃度依存的に有意に減少 ・エンブリカ水抽出物(2 mg/動物/日)を45日間OTAと一緒に投与すると、OTAによるマウス肝臓および腎臓のDNA、RNAおよびタンパク質含量の低下を有意に回復させた 			2008	
402	マウス	10	<i>Aspergillus ochraceus</i> を培養後抽出(精製度記載なし)	経口投与	45日	0、1.5、3(0、0.05、0.1 mg/マウス)	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA投与群のマウス精巢中で脂質過酸化反応(LPO)が有意に増加 ・非酵素性の抗酸化物質: グルタチオン(GSH)およびアスコルビン酸の合計(TAA)並びに酵素性の抗酸化物質: スーパーオキシド・ジスムターゼ(SOD)、カタラーゼ(CAT)、グルタチオン・ペルオキシダーゼ(GPX)、グルタチオン・レダクターゼ(GRX)及びグルタチオン転移酵素(GST)は、精巢中で著しく減少した ・エンブリカオキシナリス(インドスグリ: 2 mg/動物/日)をOTAと共に経口投与すると抗酸化物質が有意に増え、LPOに改善がみられた 			2008	
643	p53-deficient gpt delta マウス	5	OTA(市販品)	経口投与	4週間	1、5	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床症状は試験期間中に認められなかった。 ・5 mg/kg OTA投与群では、p53の有無にかかわらず体重減少及び腎臓の絶対及び相対重量が明らかに減少した。 ・p53の発現は、OTAの投与量に依存して増加した。(p53ノックアウトマウスは発現せず) ・腎臓皮質/髄質外層(OSOM)の近位尿管上皮細胞に、用量依存的にアポトーシス細胞及び巨大核を有する細胞が認められた。5 mg/kg投与において、p53野生型 gpt deltaマウスと比べてp53欠損 gpt deltaマウスでアポトーシス細胞及び巨大核を有する細胞が有意に増加した。5 mg/kg投与のp53欠損 gpt deltaマウスでは、これらの細胞が、腎皮質にも認められた。 ・OTAが、DNAの二重鎖切断を誘導した。 			2012	
179	Wistarラット、雄、100g	10	<i>P. viridicarium</i> 培養より粗精製OTA	混餌投与	2週間	0、2.4、4.8、9.6、24	<ul style="list-style-type: none"> ・9.6mg/kg飼料以上で成長遅延や摂餌量の減少 ・24 mg/kg飼料のOTAを与えられたラットは、血清中尿素窒素(BUN)値が上昇し、尿管全体に関する著しい変性が伴う腎臓重量の増加が認められた ・すべての用量で尿量の有意な低下が認められた 			1974	巨大核細胞
	Wistarラット(雌雄、80g)	15	精製OTA		90日	0、0.2、1、5	<ul style="list-style-type: none"> ・5.0 ppm群で体重が著しく減少 ・腎臓の相対重量は1.0および5.0 ppmのグループで減少した。また、後者のグループはBUN値が上昇した。用量反応性の病理学的変化が、すべての処置されたラットの腎臓で示された ・0.2 ppm群では、近位尿管曲部中の少数の細胞に顆粒状好酸性変性が見られた ・0.2 ppm群より少数の細胞には異型性の巨大核が認められた。より高用量でより広範囲な変化が観察された 	0.015			
219	Wistarラット、雄、180~220及び200~300g		精製OTA	経口投与	3日	0、5、15	<ul style="list-style-type: none"> ・腎皮質におけるパラアミノ馬尿酸(PAH)の蓄積が減少 ・5 mg/kg/日投与群ではPAHクリアランス(CPAH)はイヌリンクリアランス(CIN)より低下した ・濾過率はOTA処理により増加した ・OTA、OTAおよびシトリンはin vitroで腎組織でのPAHの蓄積を抑制した 			1975	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

3	Sprague-Dawleyラット、妊娠6～15日目	10	精製OTA	強制経口投与	妊娠8日目から15日目まで	0.25、0.50、0.75、1、2、4および8 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・オクラトキシンによる急性毒性では腎不全が特徴的であり、4または8 mg/kg投与群では、それぞれ1匹又は10匹が死亡した。腹の子は吸収された。 ・1または2 mg/kg投与では、母親に毒性兆候は見られなかったが、腹の子はやはり吸収された。0.25、0.75おまたは0.75 mg/kg投与では、妊娠20日目に0.75 mg/kg投与の母親で、胎子の吸収発生率が増加した。 ・0.25、0.50または0.75 mg/kg投与の母親から得た妊娠20日目の胎子はすべて、コントロールより体重が小さかった。 ・0.75または1.0 mg/kg投与の母親から得た胎子は発育不良で、鼻の変形は、それぞれ96匹中5匹又は28匹中16匹に認められた。1.0 mg/kg投与ではすべてが開眼していた。その他の主な変化としては、0.25 mg/kg以上の投与量で用量依存的な肋骨の彎曲及び胸骨文節の形成不全がみられた。 ・低濃度投与では、オクラトキシンAは催奇形性を有し、高濃度では殺胎子性を有する。 			1976	
109	ラット雄			経口投与		10mg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中濃度は8時間でピークとなった後、徐々に減少した。赤血球中の濃度は0.1～0.3µg/5ml血液であった。 ・OTAは摂食後胃での濃度が高く、腸の濃度は低いことより、ほとんどが胃で吸収されると考えられた。 ・摂取8～48時間後、血漿中95%のOTAがタンパク質と結合していた。 ・OTAは腸内細菌により加水分解されて解毒された。 			1978	
11	ラット、Wister		精製OTA	経口投与	4、6、8又は10日	4mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・止血についての試験では、血漿フィブリノゲンの低下が見られ、また、第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子および血小板数と巨核球数の減少が見られた。 			1979	
64	Sprague-Dawleyラット、Wistarラット、雌雄(200～250g)	4～6	精製OTA(市販)	i.p.	5～7日	0、0.75、2	<ul style="list-style-type: none"> ・グルコースおよびタンパクの過剰な排泄を伴った、尿の浸透圧の持続的低下が惹起された ・腎切片における数種の有機化合物の輸送も変化した ・腎切片における電解質および水分は、OTAの前処置により影響を受けなかった ・OTAを新鮮な腎皮質切片に直接添加した場合においても、いくつかの有機化合物の輸送が低下した ・OTAで前処置したラットは体重が大きく減少するものの、体重減少だけでは腎機能の変化を総合的に説明することはできなかった 			1979	
172	ラット、雄	4～6		経口投与	2日間	0、2	<ul style="list-style-type: none"> ・ビルビン酸カルボキシラーゼ、リンゴ酸脱水素酵素、ヘキソキナーゼ及びγGTIには影響がなかった ・腎におけるビルビン酸塩からの糖新生は26%減少し、腎臓部のホスホエノールビルビン酸カルボキシラーゼ活性は約55%低下 ・10 mM乳酸塩や20 mMリンゴ酸やグルタミンからの糖新生もまた有意に低下 ・肝臓のホスホエノールビルビン酸カルボキシラーゼは変化せず、もしくは増加し、腎臓と肝臓のヘキソキナーゼ活性は変化なし 			1979	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

111	Wisterラット、雄(250g)	9	精製OTA	胃内投与	10日間	0、4	<ul style="list-style-type: none"> フェニルプタゾン、ビスクマセチン酸エチル又はスルファメトキシピリダジンを10、20、50 mg/kg/日の用量でOTAと共投与した。OTAをビスクマセチン酸エチルまたはフェニルプタゾンと同時投与した場合、オクラトキシンAの毒性が増加することが示された。 スルファメトキシピリダジンは、オクラトキシンAの毒性を減少させ、おそらくは、腸マイクロフローラにおけるオクラトキシンの腸炎誘発作用を妨害したことによると考えられた。 	1980
30	Sprague-Dawley (SD) ラット、雄		精製OTA	胃内投与	2日間		<ul style="list-style-type: none"> 腎臓のPEPCK活性は、0.3~0.5 mgの用量で50%減少した。PEPCK活性が50%減少した場合、腎臓の糖新生のキャパシティーも50%阻害された。肝臓のPEPCK活性に影響のない最高用量である1.5-2.0 mgのOTAで試験を行ったところ、リン酸依存性グルタミナーゼ、γ-グルタミルトランスベプチダーゼ、ピルビン酸塩カルボキシル化酵素およびNa(K-ATPアーゼ)などの近位尿細管曲部にある酵素は影響されなかった。 [3H]フェニルアラニンあるいは[3H]ロイシンの腎のタンパク合成は、オクラトキシンAによって30-40%抑制された。 OTAからのフェニルアラニン基の除去は、タンパク質合成と同様にPEPCK活性の生体内抑制を妨げ、OTAによる腎PEPCK活性の阻害には、フェニルアラニン基が必要であると考えられた。 	1981
19	F344ラット、雄	20			6週間	0、50	<ul style="list-style-type: none"> N-2-フルオレニルアセトアミド(2-FAA)をイニシエーターもしくはプロモーターとして用い、イニシエーションもしくはプロモーション段階においてシトリン、オクラトキシンA、ステリグマトシスチン、(+)-ルプラトキシン、パツリンを同期間、一定量で投与した。過形成性結節の誘導を増やすため、部分肝切除および四塩化炭素(CCl4)の投与を実施した。オクラトキシンA、ステリグマトシスチン、(+)-ルプラトキシンを投与したものは、イニシエーション、プロモーション段階のいずれも過形成性結節の誘導が有意に増加した。シトリン、パツリンを開始段階で投与してものでは過形成性結節の誘導が有意に増加したが、誘導段階に投与したときは効果がなかった。 	1982
24	ラット、雑種		OTA	単回皮下注射	妊娠4~10日のうち一回投与	0、1.75 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠4、5、6、及び7日におけるOTA投与は胎児吸収を増加させ、胎児体重を低下させた。 OTAを5、6、7日のいずれかに投与したとき、吸収が最も高く、体重の減少や奇形の発生が最も大きかった。外水頭症、臍帯ヘルニア、無眼症が主要な重い奇形であった。内水頭症と食道の位置変化は主な体内の軟組織異常であった。主な骨格異常は、胸骨文節、脊椎、肋骨に関与していた。 	1982
25	SD CD1ラット、雑種、妊娠6日目	23~31	OTA	単回皮下注射	単回	1.75 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 離乳したラットに4週間5%タンパク食を与え、さらに残りの試験期間は普通タンパク食を与えたもの(5%普通タンパク食群)、10%タンパク食を与えたもの、試験期間を通して普通タンパク食を与えたラットについて交尾後妊娠したラットの妊娠6日目にOTAを注射し、胎児への影響を調べた。 10%タンパク食群では、22%が交尾に失敗し、39%が受精の失敗が認められた。5%普通タンパク食群では、受精率は100%であった。OTA処置は、5%普通タンパク食と、試験期間を通して普通タンパク食を与えたラットで有意な胎子体重の減少を起こした。有意な数の奇形(肉眼的や骨格的)はすべての群でみられた。5%普通タンパク食と普通食群では、有意な数の体内軟組織奇形を持った胎子が生じた。オクラトキシンAを投与し、試験期間中10%タンパク食を与えたラット群で、骨奇形が最も多く発生した。完全な回復が低タンパク食と普通タンパク食での交換で起きた。 	1983

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

173	Sprague-Dawleyラット、雄	6		経口投与	2~5日間		0、2	<ul style="list-style-type: none"> 腎臓で、PEPCKの翻訳可能なmRNA量を大きく減少させるのに対し、poly(A)+ RNAの翻訳効率には影響なし オクラトキシンAは腎臓の総mRNA量を減少させ、特定の種類、特にPEPCKはRNAプールと比較して50~70%減少 肝臓のPEPCKは変化なし 			1983	
27	Sprague-Dawley (SD) ラット、雌	10	OTA市販	単回皮下投与			0、1、1.75	<ul style="list-style-type: none"> オクラトキシンA(OA)の催奇形性を腎機能低下雌ラット(IRF)、偽手術雌ラット(SO)と比較した。片側ずつ結紮法または電気凝固法を用いて全腎組織の約70%を外科的に除去した。対照動物は偽手術とした。 妊娠7日目に催奇形性を惹起する用量のOA(1.75 mg/kg)を単回皮下投与したところ、IRF、SO共に胎子吸収の有意な増加、胎子体重の有意な減少、胎子の先天性異常の有意な増加が認められた。先天性異常の総合的な発現率はIRFラットの方がより多かった。 催奇形性の閾値以下の用量(1 mg/kg)では、IRFラットはSOラットと比較して、胎子毒性や先天性異常の有意な増加は認められなかった。 			1984	
28	Sprague-Dawley (SD) ラット、雌、妊娠	6-9	OTA市販	皮下投与	OTAは妊娠7日目に投与。Pheは単回又は、10日目まで毎日投		0、1.75	<ul style="list-style-type: none"> OAにより誘導された胎児先天性異常の発生率(全体および骨格)はPheの存在下で有意に減少した。これらの結果は、Pheの同時投与がOAの催奇形性を出生前、部分的に保護することを示している。 			1984	
180	Albinoラット、雄	6~10	半精製OTA	皮下注射	5日		10	<ul style="list-style-type: none"> 4日目より尿中たん白質量の有意な増加 7日目より有意な尿量の増加 尿中のムラミダーゼは1日目より並びに乳酸脱水素酵素(LDH)及びグルタミン脱水素酵素(GDH)は2日目より活性が有意に増加 腎臓におけるLDH、GDH及びAP活性並びにグリコーゲンは7日目には有意に減少 肝臓のLDH及びGDH活性は減少し、グリコーゲンは有意に増加 血漿LDH及びGDH活性は有意に増加 OTAの毒性は腎臓尿細管がターゲットとなっている 			1985	
63	B6C3F1マウス、雌雄(3週齢)	雌雄各々50	粗精製OTA(84% OTA; 7% OTB; 9% ベンゼン)	混餌投与	24ヶ月	0、1、40		<ul style="list-style-type: none"> 40mg/kg飼料投与群の雄マウスに腎臓の良性(発生率53%)と悪性の腫瘍(29%)発生 40mg/kg飼料投与群の雌マウス5匹に肝細胞腫瘍 			1985	
139	Wistarラット、雄300~350g)	3	精製OTA		8~12週間	2	0、0.145	<ul style="list-style-type: none"> 1週間の摂取後に酵素尿症が増加し、尿細管のアルカリフォスファターゼ、ロイシニアミノペプチターゼ及びγGTの酵素活性が有意に低下。これらの存在する近位曲尿細管刷子縁の損傷が示唆された。乳酸脱水素酵素の活性も低下。 酵素活性の低下に伴い、尿中にこれらの酵素が認められた 尿中にはシソゾーム酵素であるN-アセチル-D-グルコシターゼ活性の上昇が認められた 尿と尿細管における酵素活動の変化は周期的(変性と再生)であった フェニルアラニン(20 ppm)は、OTAのこの作用を部分的に防止した p-[14C]aminohippurate蓄積は、2週間で60%抑制されたが、治療開始後6週間でほとんど正常なレベルに戻った 	0.145		1986	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

508	Sprague-Dawleyラット、雄					15	<ul style="list-style-type: none"> ・OTAの投与はアラニン-アミノペプチターゼ(AAP)活性の断続的な増加を誘導 ・in vitro試験において近位直尿細管部分を0.1 mMのOTAと培養すると、AAP、ロイシンアミノペプチターゼ及びAPのそれぞれ60、50及び35%が遊離 ・プロベネシド(0.4 mM)が遊離を90%阻害することより、OTAが有機アニオン輸送系により近位尿細管細胞に入ることが示唆された 			1986
170	ラット、雄	5	精製OTA	経口投与	0及び24時間後	0、2	<ul style="list-style-type: none"> ・2回目の投与後48時間でと殺。フォスフォエノールピルベートカルボキシナーゼ(PEPCK)の活性が、コントロール群に比べて50～70%減少 	2		1986
171	Sprague-Dawleyラット、雄			経口投与	1～5日	0、2～2.5	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓におけるmRNAの発現がOTA投与によって変化 ・フォスフォエノールピルベートカルボキシナーゼ(PEPCK)mRNA量が50～60%減少 	0.1		1986
293	Wistarラット、雄		精製OTA(市販)		90日	0、4	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中に近位尿細管の刷子縁から分泌される酵素レベルが上昇 ・腎臓及び肝臓においてアルカリ溶出法によりDNA一本鎖切断が認められた 			1986
211	Alderley Parkラット、雄	8～13	?	経口投与			<ul style="list-style-type: none"> ・腎障害モデルマウスにおいて、近位尿細管の損傷とN-アセチル-D-グルコシターゼの上昇が相関 ・p-アミノ馬尿酸クリアランスが、投与開始の2週間後で56%まで減少、12週間で8%減少したことは損傷後の再生を示唆している 			1987
51	Long-Evansラット、Sprague-Dawleyラット、雄	10	OTA(市販品)	経口投与	単回	0、17、22	<ul style="list-style-type: none"> ・播種性血管内凝固症候群(DIC)の示唆病変が、投与後12時間後に光学顕微鏡により見られた ・脾臓、脳脈絡叢、糸球体毛細血管、肝臓、心臓でフィブリン沈着が見られた ・腎尿細管ネフローゼ、肝およびリンパ系の壊死、腸絨毛の萎縮を伴う壊死性腸炎も見られた ・心筋の変化は、介在板の近傍に限局性の収縮したサルコメア伴っていた。肥大したサルコレンマ、間質性水腫を伴う筋原線維の溶解やZ帯の断裂、血栓塞栓、内皮障害も見られた ・腸、肝臓、リンパ組織においてオクラトキシンAにより引き起こされた急性の病理学的変化の方が、尿細管ネフローゼ、心筋変化が悪化因子となっているDIC様症状の進行より明らかであった 			1987
5	Dark agouti(DA)ラット、Lewis系ラット			単回または5回/週で8週		0.5、2.5、5	<ul style="list-style-type: none"> ・単回投与では、全ての投与群で投与後96時間まで4-水酸基の代謝物質(4-ヒドロキシラーゼ-OA)が尿に排泄された。 ・すべての投与量でOAの代謝率:4-ヒドロキシラーゼ-OAは、デブリソキン:デブリソキン-4-ヒドロキシラーゼの代謝比率のように、DAではLewisラットより2～5倍高かった。これらの結果は、肝臓および腎臓のOA-4-ヒドロキシラーゼ活性は、DAではLewisラットより3～4倍低いという以前のin vitroでの発見と一致した。 			1989
218	Albinoラット、120g		精製OTA			100 µg/ラット	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA投与により有意な血中グルコースの増加、血清インスリンの減少、肝臓乳酸及びグリコーゲンの有意な低下が認められた ・OTAは、糖分解酵素の活性は低下させるが、糖新生酵素の活性は増加させた 			1989

オクラトキシン毒性表(暫定版)
 平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

318	F344/Nラット、雌雄、離乳後(溶媒:コーン油)	15	精製OTA(94~98%)	経口投与	2年	0、0.021、0.70、0.21 mg/kg体重、5回/週	<ul style="list-style-type: none"> ・210mg/kg体重投与の雄で9ヶ月後に腎臓に尿管に腫瘍 ・210mg/kg体重投与の雄6匹、雌3匹及び70mg/kg体重投与の雄3匹の尿管に過形成 ・70mg/kg体重投与以上の雌雄で尿管上皮細胞に巨大核 ・210mg/kg体重投与の雌雄で尿量が増加及び比重が低下して、尿の濃縮能に以上がみられた ・雄F344/Nラットに対し、腎臓の異常な尿管腺腫と尿管細胞癌の投与でもたらされた発生頻度増加により示されたように、OTAの発がん性の明らかな科学的証拠が認められた ・雌F344/Nラットに対し、腎臓の異常な尿管腺腫と尿管細胞癌、ならびに、乳腺線維腺腫の発生頻度増加と多重度により示されたように、OTAの明らかな発がん性証拠が認められた。 ・OTAの投与はまた、尿管細胞過形成、尿管細胞増殖、腎尿管上皮の細胞質の変質、細胞核肥大および退化などの、非腫瘍性の腎臓の変化を誘発した。 ・103週後の腎臓がんの発生率は、雄で0.021、0.7又は0.21mg/kg体重投与群でそれぞれ0/50、16/51及び30/50並びに雌では0/50、1/50及び3/50 	0.07	0.021	1989	0.07で巨大核細胞。0.21で発がん。
				経口投与	1年	0、0.021、0.70、0.21 mg/kg体重、5回/週	<ul style="list-style-type: none"> ・クレアチニン、BUN及びグルコースの増加は認められなかった ・尿を濃縮する能力が減少 	0.07(雄) 0.021(雌)	0.021		
	F344/Nラット、雌雄、7週齢(溶媒:コーン油)	5		経口投与	16日	0、1、4、16mg/kg体重、5回/週	<ul style="list-style-type: none"> ・16mg/kg体重投与ではすべて死亡 ・4mg/kg体重投与で10%以上体重減少 ・腎臓、心臓及び脳相対重量の増加、前胃におけるネクロシス、胸腺の萎縮、副腎における出血(4 mg/kg以上) ・すべての投与群で腎臓において細胞障害と尿管上皮細胞の変性 ・すべての投与群で骨髄細胞数減少 				
	F344/Nラット、雌雄、7週齢(溶媒:コーン油)	10		経口投与	13週	0、0.0625、0.125、0.25、0.5、1mg/kg体重、5回/週	<ul style="list-style-type: none"> ・0.25mg/kg体重投与以上で雌雄ともに体重減少 ・0.25mg/kg体重投与以上で腎臓相対重量の減少 ・1mg/kg体重以上で近位尿管細胞の壊死による損傷と再生 ・すべての投与群で腎臓に巨大核細胞 ・0.0625~0.5mg/kg体重投与で尿管萎縮による腎臓の軽度な異常 	0.0625			
138	Sprague-Dawleyラット、雄		精製OTA				<ul style="list-style-type: none"> ・in vitroで尿管の各部位を15分間OTAと培養した結果、細胞内ATPIは用量依存的に減少 ・近位尿管の中間(S2)及び末端(S3)セグメントの感受性が高かった 			1989	
71	Sprague-Dawleyラット、雌	4~5	精製OTA	単回投与		10、50、250	<ul style="list-style-type: none"> ・24時間目と72時間目におけるオクラトキシンAの乳と血液中の濃度比は、それぞれ0.4、0.7であった。 ・投与72時間後に、母ラットの乳中と子の血液中との間のオクラトキシンA濃度だけでなく、母ラットの乳中と子の腎臓中の濃度間にも直線的相関が認められた。オクラトキシンAの子の血中と乳中の濃度比は、およそ6であった。 ・投与72時間目に、血液中と腎臓中ともに、乳児ラットのオクラトキシンAの濃度レベルは、母ラットより高かった。 			1993	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

118	Wisterラット、雄	5		胃内投与	2, 4, 6および8週間	0, 2	289 mg/kg体重、48時間毎	OTA投与による精巣の酵素活性への影響が調べられた。胚細胞のステージ分類(LeblondとClermontにしがう)を行った。 ・精巣ホモジネート中のこれらの酵素活性のいくつかは、オクラトキシンAの曝露により変化した。8週後には、 α -アミラーゼが 1905 ± 145 unit/gから 3190 ± 128 unit/gに、アルカリフォスファターゼが 259 ± 20 unit/gから 323 ± 15 unit/gに、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ GT)が 170 ± 59 unit/gから 900 ± 65 unit/gに変化した。成獣のラットでは、これらの酵素のうち特に γ GTの増加は、OTAによる精子形成不全と前減数分裂細胞の蓄積に関連するかもしれない。関連したステージの胚細胞数に関しては、ステージIIとVIIで減少し、一方、ステージXIIとXIIIではOTA処置後に増加し、これは精子形成不全を示している。すべてのこれらの変化は、アンドロゲンの初期修飾によると思われる。精巣のテストステロンレベルは、コントロールでは $5.3 \pm 1 \mu\text{g/g}$ タンパク質に対して3週間のOTA処置後には、 $10.4 \pm 3.6 \mu\text{g/g}$ タンパク質であった。				1993
114	Wisterラット、雄				5日間		1.25 $\mu\text{mol/kg/day}$	・糸球体濾過率を減少(コントロールの63%まで)させ、分画水(コントロールの194%)や Na^+ (コントロールの199%)、 K^+ (コントロールの147%)、 Cl^- (コントロールの270%)排泄を増加させ、尿流量のオスモクリアランス依存を増加させた。ラットへのOTAの急性毒性試験(3 $\mu\text{mol/kg}$)は6.0 \pm 0.2から6.6 \pm 0.1まで尿pHと尿の NaCl 排泄を増加させたが、滴定酸度排出はコントロールの47%まで減少した				1993
113	Wisterラット、雄	6		i.p.			1.25mmol/kg体重/日	・OTAを動物に慢性投与するとカビ毒自身の排泄が対照の約15%減少した。近位尿管におけるOTAの作用はOTAの除去能力を減少させ、結果的に自己増強効果をもたらしている可能性がある				1994
58	Wistar系ラット、雄			OTA投与1時間前にSOD及びカタラーゼを各々20 mg/kg体重を皮下注射	3週間		289 mg/kg体重、48時間毎	・SOD及びカタラーゼを各々20 mg/kg体重を皮下注射によりOTA(体重あたり289 M/kg、48時間毎)の胃管栄養法の1時間前に48時間毎、3週間ラットに投与した ・SODおよびカタラーゼは、酵素尿、蛋白尿、クレアチン血症およびOTAの尿中排泄の増加として観察される。OTAによって起こる腎毒性の大部分を予防した。要するにこれらの結果は(i)スーパーオキシドラジカルおよび過酸化水素が生体内におけるOTAの損傷過程に関与している可能性、(ii)オクラトキシン中毒の際に腎毒性の予防のためSODとカタラーゼが利用できる可能性を示している。				1994
223	Sprague-Dawleyラット、雌、授乳11日め	4~5	精製OTA	単回投与			10, 50 又は250 $\mu\text{g/kg}$ 体重	・哺乳開始14日目に哺乳ラットの、脾臓および胸腺の細胞数への影響及びリンパ球のマイトジェン応答への影響が調べられた ・10または50 $\mu\text{g/kg}$ 体重のOTAを投与された母ラットの哺乳ラットは、対照哺乳ラットに比較して、T細胞マイトジェンのコンカナバリンA(Con A)に対する脾細胞の増殖反応は有意に増加した。 ・50 $\mu\text{g OA/kg}$ 体重投与された母ラットからの哺乳ラットは、Con Aに対する胸腺細胞の増殖反応が増加した。				1996

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

236	Fisherラット(雌)	10	精製OTA	胃内投与	10、20又は35日間	120 µg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> ・ラットの脳でいくつかの膜結合および細胞質やリソソームの酵素活性の変化を測定することでオクラトキシンAの向精神活性を調べた。 ・乳酸脱水素酵素やN-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼの活性と同様にエクト-5'-ヌクレオチダーゼ、エクト-Ca2+/Mg2+ATPase、アラニンアミノペプチダーゼ、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼの可溶性画分と膜結合画分の両方の活性をオクラトキシン投与後調べた ・生化学的影響を大脳皮質や小脳、海馬で調べた。得られた結果は、調べた酵素の活性において、生理学的に有意な変化を示した。変化は、時間依存的であり、また部位選択的であることが分かった ・3つ全ての脳の領域において、コントロールと比べガンマ-グルタミルトランスフェラーゼで統計学的に有意な増加がみられた ・アラニンアミノペプチダーゼの場合、活性は部位ごとに異なり、海馬で最も高い活性がみられた。エクト-Ca2+/Mg2+ATPase、エクト-5'-ヌクレオチダーゼは、20日間の投与で明確な変化を示した ・N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼや乳酸脱水素酵素の活性の増加は、最初の投与のときだけに見られた。試験の終わりまでに、ほとんど全部の酵素の活性が、通常の値に戻った。 			1996
157	Wistarラット、雄	4~8	OTA	i.p.		<ul style="list-style-type: none"> ・3 µmol/kg単回 ・1.25 µmol/kgの用量で6日間 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎乳頭における下行性及び上行性の直血管血(VR)のpHを測定した結果、急性、亜慢性投与のいずれの場合も、下行性、上行性VRともに著明なpHの上昇(0.4-0.6)が引き起こされた ・OTA処置したラットの腎動脈血及び大動脈血におけるpHは上昇しなかった ・OTAを3 µmol/kgの用量で投与後、集合管の尿のpH変化を調査した結果、投与後30分の尿pHは著明に上昇し、これは120分間の実験中認められた ・OTAが尿の酸性化を障害するのに加え、腎乳頭間質のpH恒常性を障害することが示唆された 			1997
507	Wistarラット、雄(経口投与	10日	0、0.5、1、2	<ul style="list-style-type: none"> ・2 mg/kg投与1群ではコントロール群に比べて有意に腎重量、尿用量の増加 ・1 mg/kg投与以上の群で血中尿素窒素の増加 			1997
61	Wisterラット、雄、6~8週齢			胃内投与	4週間	289µg/kg体重、48時間毎	<ul style="list-style-type: none"> ・OTAが脳に時間関数的に蓄積された ・OTAは脳中の遊離アミノ酸、主として主にチロシン(Tyr)およびフェニルアラニン(Phe)濃度の変更を誘発した。Tyrは対照と比較して有意に減少し(p<0.05)、Pheは対照と比較して有意に増加した(p<0.05) ・5. 組織学的試験では、濃縮した核を持つ壊死細胞が対照動物およびアスパルテーム処置動物に比較してOTA処置動物でより高頻度の検出が見られた 			1998

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

124	Sprague-Dawleyラット、雌(259g)	39			交配前2週間、妊娠期間中5回/週で5週、授乳期7回/週で2週間	50µg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> ・OAによる処理は結果として出生時体重または生後21日間の子の発育発達に対して少しも影響を及ぼさなかった。乳脂肪、蛋白質または乳糖濃度により測定した乳汁の質、または乳腺のRNAおよびDNA含有量により評価した乳生産に対して全く影響はなかった。乳の平均的なOTA濃度は110~160µg/lであった。 ・交叉哺育の結果、乳汁から14日齢の哺乳子へのOAの量は体重あたり1日約50・g/kgと推定され、それは母畜への投与量と同じであった。 ・乳汁を介してのみOAに曝露された子は血液および腎臓のOA値が母畜より約3倍高値であり、このことは哺乳子におけるOAの高吸収および/または低排泄を示している。 ・胎盤および乳汁の両方を介して曝露された子では、14日齢で血液および腎臓のOAの最高値が見られ、乳汁からの寄与が最も高かった。 ・乳汁を介してのみ曝露された子は、胎盤を介してのみ曝露された子と比較して血液および腎臓におけるOA値が約4-5倍高かった。 			1998	
248	DAラット、雄及びLewisラット	10~40				0.4 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・DB代謝能がない雌性DAラットおよびDB代謝能が高いLewisラットを用いてOTA誘導性腎癌とDNA付加体を比較した。 ・OTA誘導性腎臓腺癌は、雄性DAラットで最も感受性が強かった。Lewisラットでは腎臓のがん反応は中程度であった。OTAは雄性DAラットでのみ膀胱の悪性の移行上皮癌も誘導した。 ・腎臓のDNA付加体は、OTAの腎臓の癌原性と有意な相関を示し、雄性DAラットで最も高く、雌性DAラットで最も低かった。 ・核の巨大化と腎臓の癌に類似性が認められた。 			1998	
50	Sprague-Dawleyラット(180~210g)		精製OTA	経口投与	妊娠6~15日	1	<ul style="list-style-type: none"> ・L-メチオニン(43mg/kg体重)は、妊娠メスラットでオクラトキシンAによって引き起こされた発生毒性を予防した。 ・胎児(妊娠20日目)は有意に体重が低かった。オクラトキシンAを処置されたメス親と胎児は内臓及び骨格に異常があったが、L-メチオニンとオクラトキシンAとの併用投与ではコントロールと比較して異常を示さなかった。 ・組織病理学検査では、オクラトキシンAが妊娠中のラットの肝臓、腎臓、および膈に変化を引き起こし、メチオニンの添加により腎臓と肝臓組織を部分的に保護した。 			1999	
164	Wistarラット(雌雄不明)	6~9	OTA	i.p.	30日(0.8のみ)90日	0、0.4、0.8 mg/kg体重、72時毎	<ul style="list-style-type: none"> ・核巨大化は尿細管組織の変化を伴っていた。対照動物では核巨大化細胞は全く検出されなかった ・中毒の初期(30日)に見られる巨大核細胞とともに見られる異常な有糸分裂は、もしOTA傷害が止まるならば、再生の可能性を示唆する ・処置90日後、変性の増加と、核巨大化細胞およびアポロシス性の細胞見られたが、これは再生が起こらず変性が不可逆になったことを示していた 			1999	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

266	SPF Wag/mbi ラット、雌、12週及び30週	10	精製OTA	経口投与	26~28日間	0、0.07、0.34又は1.68mg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率は両郡で最も高用量の群で有意に減少 ・臨床症状、体重、生化学的パラメーター(ALAT、ASAT、クレアチニンおよび尿素)、対象臓器(重量および病理検査により特定された-腎臓、肝臓、副腎、前胃、脳)は加齢および用量に影響を受け、弱齢ラットよりも高齢ラットにてより重篤になる頻度が多かった ・OTAは初期の腎症を誘導した。老齢ラットは尿管の巨大核、空胞変性/壊死の誘導に対してより高感受性であった ・若齢ラットでは、OTAは用量相関性の基底膜の肥厚および脾臓T細胞分画の減少を誘導した。0.34 mg/kg OTA(若齢、老齢)および1.68 mg/kg OTA(若齢)ではIgGレベルの減少が見られた。脳白質(白質および脳幹の腹側部)の空胞変性は、0.34および1.68 mg/kg OTAの若齢ラット、0.07および0.34 mg/kg OTAの老齢ラットで有意に増加した ・OTAの標的器官は腎臓と脳で、免疫系は変化がみられなかった。 			2001
243	Wistarラット、雄(100~150g)	8	精製OTA(市販)	飲料水	4週間	289 ug/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA、OTA+melatonin(MEL, 10 mg/kg) ・MELの抗酸化作用及びグルタチオントランスフェラーゼ活性の増強によりOTAを投与したラットにおける腎臓及び肝臓障害が防げることが示されている。MELの抗OTA作用を病理組織学的に観察した。 ・肝細胞に顆粒形成、空胞形成及びネクロシス。肝中心静脈及び類洞の拡張。胆管の増殖。単細胞の浸潤及び線維組織の増殖による門脈周辺の肥大。尿管上皮細胞の変性、ネクロシス、増殖及び巨大核細胞。管周囲及び傍糸球体のリンパ球浸潤。間質線維組織の増殖、動脈の充血。 ・OTAにより認められた腎臓及び肝臓の病理所見は、MEL投与により明らかに緩和した。 			2003
260	Wistarラット、雄(100~150g)	8	精製OTA	飲料水	4週間	289 ug/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> ・コントロール、OTA投与(一日あたりOTA 289 μg/kg)、OTA+メラトニン投与(一日あたりメラトニン10 μg/kg)の3群用について海馬におけるN-methyl-D-aspartate(NMDA)レセプターサブユニット2A(NR2A)と2B(NR2B)の発現量を調べた。 ・OTA群のNR2AとNR2Bのたん白質量はコントロール群よりも有意に低かった。NR2BのレベルはOTA単独投与と比較して、メラトニンとOTAを併用した時有意に増加した。メラトニンとOTAを併用した時NR2Aレベルも有意に増加した。 ・海馬のNMDAレセプターは記憶や学習過程に関与するため、認知機能に影響する可能性がある。 			2003

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

365	F344 ラット (雌雄,8週)	18	精製 OTA(市販)	経口投与	単回投与		0.5	<ul style="list-style-type: none"> ・尿及び糞は12時間ごとに回収し、OTA濃度を測定。 ・24、48、72、96、672、1344時間後に雌雄それぞれ3匹ずつと殺し、血液、肝臓及び腎臓中のOTA濃度を測定。 ・投与後96時間までに尿に排泄されたのは、摂取されたOTAの2.1%(雄)及び5.6%(雌)、糞に排泄されたのは、5.5%(雄)及び1.5%(雌)であった。 ・血中に検出された主な代謝物は、Otα (4.2%:雄、3.5%:雌)であり、わずかにOTAグルコシドが検出された。 ・血中OTA濃度が最高となったのは摂取後24~48時間で、4.6 μmol/l(雄)及び6.6 μmol/l(雌)であった。OTAの代謝は、1-コンパートメントモデルに適合し、血中濃度の半減期は230時間であった。 ・肝臓におけるOTA濃度は雌雄ともに12 pmol/g以下で、投与24時間後に最高値となった。 ・腎臓では雄で24時間後に480 pmol/gであった。肝臓、腎臓ともにOTA濃度は、雄の方が有意に高かった。 ・672時間後以降は、OTA濃度は定量限界(2 pmol/g)以下となった。肝臓及び腎臓では、OTαは検出されなかった。 			2003
636	Wistarラット、雄(~200g)	10 (溶媒投与8)		経口投与	1、3及び7日	・MEL+OTA	1、10	<ul style="list-style-type: none"> ・24時間後、72時間後に腎臓の組織化学的検査。72時間後に両用量とも主に皮質及び髄質外層に変性病変が認められた。ネクローシスをおこした尿細管上皮細胞が、尿細管内に剥奪していた。 ・腎臓皮質よりマイクロアレイ解析の結果、DNA損傷に関係しているGADD45遺伝子の発現に用量依存的な増加がみられた。 			2003
326	Wistarラット、雄(240~280g)	8	精製 OTA(市販)	胃内投与	10、30、60日間		0、0.12	<ul style="list-style-type: none"> ・腎での毒素濃度は曝露時間に比例しており、腎臓器1gあたりのOTAは10、30、60日後でそれぞれ547.2、752.5、930.3 ngとなった ・近位および遠位上皮腎細胞でのアポトーシス増加 ・60日間処置したラットにおいて、脂質過酸化濃度は増加(36%)が見られたが、スーパーオキシドディスムターゼ活性は減少した(26%) 			2003
262	Wistarラット、雄(240-280g)	3		腹腔内投与	単回		1	<ul style="list-style-type: none"> ・1 mg/kg体重投与でアポトーシスが認められた。 			2004
		4~5		腹腔内投与	週3回、4週間		0、0.25、0.5、1	<ul style="list-style-type: none"> ・用量に依存した血清及び腎臓OTA濃度の増加並びに尿細管上皮細胞におけるアポトーシスの増加 ・壊死は認められなかった 			
		4~5		腹腔内投与	~12回		0.5	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿及び腎臓OTA濃度の増加並びに尿細管上皮細胞におけるアポトーシスは6回目の反復投与まで徐々に増加 ・腎臓のOTA濃度は12回にj最高値となったが、血漿濃度及びアポトーシスは減少 			
245	Wisterラット、雄(180-200g)	6	OTA(市販)	胃内投与	14日		289 μ g/kg 2日に1度	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿クレアチニン、尿細管の酵素尿、腎の脂質ヒドロペルオキシド(LOOH)、還元型グルタチオン(GSH)、酸化型グルタチオン(GSSG)、腎のスーパーオキシドジスムターゼ活性(SOD)を腎組織で測定。 ・赤ワインもしくはエタノール群では、腎毒性が弱まり、LOOHによって明らかになったように酸化障害が減少した。 			2005

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

237	Sprague-Dawleyラット、雄	10	精製OTA	混餌投与	15日	0、3 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量、体重増加、血清総蛋白質、アルブミン、アルカリフォスファターゼ、G-グルタミン酸転移酵素およびクレアチンキナーゼ活性、肝臓および腎臓のグルタチオンペルオキシダーゼ、スーパーオキシジスムターゼおよびマロンジアルデヒドの測定。 ・メラトニン(20 mg/kg bw)の前投与、OTAと共投与又はOTA後の投与により、全ての検査項目でOTAの影響改善がみられた。最も有効なのは前投与であった。 ・メラトニンはフリーラジカルの除去およびまたは脂質過酸化の防止での役割を通して、OTA誘発性酸化ストレスに対して予防効果を示すと考えられた。 			2005
314	F344,雄	70?? ?、コントロール 30	精製OTA	混餌投与	2年	0.3(ラット~333g)、 その後は100 µg/ ラット/日	<ul style="list-style-type: none"> ・実験の終了前18か月は、血中OTA濃度は8 µg/mlと一定の値となった。 ・腎臓がんが最初に見つかったのは投与後75週目であった。 ・腎臓がんが認められる前に白血病を発症したマウスがいたが、膀胱がん、前立腺がんは認められなかった。 ・2年目には64匹が生残り、16匹に腎臓がんがみられた。罹患率は25%であった。 			2005
292	F344,雄 (160~180g)	5		経口投与	4週間	0、0.03、0.1、0.3	<ul style="list-style-type: none"> ・Fpgを用いたコメットアッセイにより、すべての用量で腎臓及び肝臓に酸化的DNA損傷が認められた ・腎臓及び肝臓におけるタンパク質酸化は認められなかった 			2005
308	F344,雄 (170~190g)	3	精製 OTA(市販)	胃内投与	5回/週で2 週間	0、0.25、0.5、1、2	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿、肝及び腎のOTA濃度が濃度依存的上昇 ・酸化ストレスはOTAの発癌性に関係しているが、OTAによる処置は、明確な脂質過酸化も、腎臓での8-オキソ-7,8ジヒドロ-2'-デオキシグアノシン(8-OH-dG)の増加も誘導しなかった ・髄質の外帯に、尿細管配列の組織崩壊 ・用量依存的に髄質の外帯に多くのアポトーシスの細胞及びS3細管に点在する異常に拡大した核を有する細胞 ・組織変化と一致して、細胞増殖を示す核内増殖抗原(PCNA)の発現の用量依存的増加は、処置動物の腎では観察されたが、肝臓においては観察されなかった ・OTA摂取群の尿は、1H NMRと、トリメチルアミン N-オキシドの排泄が増加したが、グルコース排泄の増加といった他の近位尿細管毒で見られる典型的な変化はみられなかった ・ALAT、ASAT及びALPはすべての用量で変化がなかった 	組織壊死を招く酸化ストレスはOTAの毒性メカニズムの主要因ではないようだ		2005
315	Fisherラット (雄)				2年	300 mg/kg/日、体重が333 kg以降は100 mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> ・研究の最後の6か月で、腎臓がんが認められた。研究の終わりまでに、腫瘍の発現率は25%であった。 ・7日から12か月の期間で採取された動物群の遺伝子発現プロファイルを分析した結果、肝臓に対し腎臓で、組織特異的な反応がみられ、OTAにより腎臓障害のマーカーとして知られているいくつかの遺伝子と細胞の再生が調節されていた。 ・DNA合成や修復に関わっていることが知られている遺伝子の発現、あるいはDNA傷害の結果として誘導される遺伝子の発現がわずかに調節されていたがアポトーシスに関わる遺伝子は、ごくわずかあるいはほとんど影響がなかった ・カルシウムホメオスタシスに影響していると示されている遺伝子発現の変化や肝細胞核因子4α(HNF4α)や核因子赤血球2関連因子2(Nrf2)に制御されている経路の崩壊が腎臓でみられた 			2006

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

250	F344ラット、雄	5	OTA(市販)	混餌投与	21日、12か月、2年		300 µg/kg、ラットが333 g以上になった後は100 µg/ラット	<ul style="list-style-type: none"> ・12か月以上のOTA投与により、解毒及び抗酸化作用に関連するNrf2関連の遺伝子発現の低下が腎臓でみられた。肝臓ではこれらの変化はみられなかった。 ・OTAによる影響は、Nrf2活性誘導因子で前処理することによって防がれた。 				2007	
331	F344/Nラット	5	OTA(市販)	経口投与	14、28又は90日		0、21、70、210mg/kg体重、5回/週	<ul style="list-style-type: none"> ・組織病理学的検査では中および高濃度処理された動物で近位尿管直部での単核細胞死および顕著な核肥大を含む腎の異常が認められた ・70および210 mg/kg体重投与では腎細胞増殖が顕著に用量及び時間依存的に増加。髓放線から髓質外層の外帯に向けて拡大した ・低濃度処理された動物の腎臓もしくは肝臓では影響がなかった ・無影響量は、21mg/kg体重であった。これは腎腫瘍が発生しなかったNTPの2年間の試験結果と関連していた ・OTAにより増大した細胞増殖と腫瘍形成の間には明白な関連があり、細胞増殖の刺激はOTAの発癌性に重要な役割を果たした 	21mg/kg体重、5回/週			2007	
458	Sprague-Dawleyラット、雄(150g)	10	精製OTA(市販)	混餌投与	4週間	200mg/kg		<ul style="list-style-type: none"> ・OTA摂取群のラットは対照群に比較して、腎臓および肝臓のRSH含量が有意に減少し、すべての組織のLOOHが増加 ・OTA摂取群で、腎臓および肝臓でのHO-1の有意な誘導 ・OTA摂取群のすべての組織でDNA損傷が起きた ・OTAの影響は酸化ストレスによって介在されると考えられた 				2007	
452	Wistarラット、雄(190g)	6	精製OTA(市販)	経口投与	15日		5 ng/kg体重、50 mg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓において酸化ストレスの指標であるマロンジアルデヒド(MDA)及びカルボニル化たんぱく質(PCS)の濃度は、5 ng/kg体重投与で有意に増加した。 ・OTAとFusは酸化的障害を生じさせる可能性 	0.000005			2007	
416	Wistarラット、雄	10	OTA(市販品)	経口投与	7又は14日間		0、0.5	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓において単細胞壊死及び巨大核が認められた ・酸化ストレス反応経路並びに代謝及び輸送に関する遺伝子の発現が阻害された ・カルシウムの恒常性に係わる遺伝子であるRGNは阻害された ・生存と増殖に係わる遺伝子は21日で発現が上昇 				2008	
421	F344ラット、雄	5	精製OTA	経口投与	14、28又は90日間、1週間5回		0、0.021、0.7、0.2	<ul style="list-style-type: none"> ・0.7 mg/kg投与群で28日目よりすべてのラットに尿管の変性、巨大核細胞及び細胞増殖が認められた ・腎臓において腎障害の指標とされる腎臓障害因子-1(Kim-1)、組織メタプロテアーゼ阻害因子-1(Timp-1)、リポカリン-2、オステオポンチン、クラスレリン、ヴィメンチンのmRNA発現が用量と時間に依存して増加、これらはOTA投与により腎臓に発現した 	0.7	0.021		2008	
367	Dark Agoutiラット(雄)、8週	20	人工培養(OTBが5~10%混入)	混餌投与	2年	5	0.009~0.25	<ul style="list-style-type: none"> ・両側の腎の癌種が6ヶ月間処置群の1匹に発生 ・9ヶ月間処置群の4匹のラットでは、片側の腎の癌種が発現 ・毒素への曝露をやめてから腫瘍を発見するまでの全般的な潜在期間は、35~97週であった ・無毒性量を実験で確認したところ400 ppb濃度の飼料であった。これはDark Agouti系ラットに2年間まで毎日~7 µgのオクラトキシンAを与えるのと同等であり、この期間での一日あたりの平均用量は50 µg/kgから始まるが、成体後期では30~20 µg/kgの幅に入った 	0.4mg/kg飼料			2009	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

377	F344ラット、雄	2~3	精製OTA(市販品)	経口投与	14及び90日	0、21、70、210 µg/kg体重/5回/週	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA投与により有糸分裂の主要制御因子(PLK1、Aurora B、Cdk1Cdc2、いくつかのサイクリン、CDK阻害因子、トポイソメラーゼIIおよびサバイピンを含む)が過剰に発現 ・免疫組織学的分析では、ラットでのOTAによる腫瘍が発生する近位尿細管終末部(S3)細胞においてCdk1、p21WAF1/CIP1、トポイソメラーゼIIおよびサバイピンの発現上昇が確認され、Aurora Bの標的であるヒストンH3のリン酸化の上昇が示された 			2009	
368	Wistarラット、雄、12~14週	不明	精製OTA	経口投与	1日おきに10日間	0、0.05、0.125、0.25、0.5	<ul style="list-style-type: none"> ・髄質のS3部分において用量依存的に細胞へダメージを与えた ・PTにおけるrOatへの2つの影響: 低用量(0.05~0.25 mg OTA/kg)はすべてのrOatの量を増加させ、一方高用量(0.5 mg OTA/kg)はrOat1の量を減少させた ・低OTA用量では、すべてのrOatのmRNA発現は変化せず、高用量では減少した。腎臓のrOatの発現変化は組織や尿の排出におけるOTA蓄積量に関連しているが、酸化ストレスの指標は変化させず(マロンジアルデヒド、グルタチオン、8-ヒドロキシデオキシグアノシン)、もしくは乱れた(微小管) ・腎臓におけるOTA蓄積とrOatの減少は、高用量のOTAによるげっ歯類における腎臓PAH分泌障害という以前の報告と一致するが、低用量OTAにおいて転写後のrOatの上昇はOTAの蓄積と腎毒性の一因となる可能性がある ・腎皮質におけるOAT1の発現は0.25 mg/kg体重投与以下で増加し、0.5 mg/kg体重投与で非投与群の発現に比べ約70%減少した。0.5 mg/kg体重投与ではOAT1mRNAの発現も約90%減少した。 ・rOatの発現上昇は組織や尿の排出におけるOTAの蓄積に関与している可能性 			2009	
474	F344ラット、雄	5	OTA(市販品)	経口投与	14、28及び90日	0、21、70、210 µg/kg体重/5回/週	<ul style="list-style-type: none"> ・投与後28日の70 µg/kg体重を投与された動物と14日間OTAを210 µg/kg体重を投与された動物はOTAを投与しない対照と比べて有意に差が認められ、これは腎の軽度な病理組織学的変化と関連していた ・尿では2-オキソグルタレートとクエン酸の排泄が減少し、グルコース、クレアチニン、プソイドウリジン(細胞増殖の指標)、5-オキソプロリン(酸化ストレスの指標)およびmyo-イノシトール排泄が増加 			2009	
476	F344ラット		OTA(市販品)	経口投与	単回	0.5	<ul style="list-style-type: none"> ・性別及び加齢によるOTAの体内動態の違いを調べた。 ・病理学的、血液生理学的等の一般毒性影響は認められなかった。 ・OTAの血漿中濃度は、15週の雌で投与6時間後、その他のグループでは投与後2時間で最大となった。 ・血漿中濃度の動態解析では、2コンパートメントモデルが最も適合した。 ・血漿における半減期(時間)は、若齢雄で219、成熟雄264、若齢雌191、成熟雌205であった。 ・若齢雄雌、成熟雄雌の4グループのOTA体内動態の比較では、成熟雌において分布容積が大きく、バイオアベイラビリティが低く、他のグループと異なっていた。分布容積は、体重と相関が認められた。 			2010	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

663	F344ラット、 Dark Agouti、雄	各4		経口投与	4日		F344: 0、6.8 mg/kg bw/日 Dark Agouti: 0、 ~8.3 mg/kg bw/日	<ul style="list-style-type: none"> ・OTAの最終投24時間後に腎臓からDNAを単離し、³²P-ポストラベリング法により、DNAアダクトを調べた。 ・DNAとOTAを in vitro で光反応させ、LC-MSによりその構造を分析した結果、C-C8 OTA 3'dGMPは認められなかった。 雄ラット腎臓にOTB-2'-dGアダクトが存在することを示していた。 			2010	
1017	F344ラット、 雄	34	精製OTA	混餌投与	2年		0.05(ラット~333 g)、 その後は100 µg/ ラット/日	<ul style="list-style-type: none"> ・34匹中4匹(12%)に腎臓がんがみられた。白血病で死亡した例を含めると、発がん率は35%(10~81%)だった。 			2010	
649	F344/NSIc- Tg (gpt delta) ラット (雌雄)	雄5、 雌5	精製OTA		4、13週間	0、5	0.36(雄)、0.38 (雌)	<ul style="list-style-type: none"> ・発がんが認められる投与量でOTAを13週間混餌投与した結果、雌雄ともに腎臓の絶対重量及び相対重量が対照群に比べて有意に低下した。雌雄ともに4週目から腎臓皮質髄質外層に巨大核細胞及びアポトーシスが誘導された。 ・in vivoにおける遺伝毒性を調べた結果、投与4週間目に髄質外層にSpi-変異がみられ、DNA欠損が誘導されていることが示された。点突然変異は認められなかった。 ・腎臓から抽出したDNAの8-OHdGは、対照群とOTA投与群で差がなかった。 			2011	
630	Wisterラット、 10~12 週齢	5	OTA(市販 品)	経口投与	28日		200 µg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA投与群では血清中のクレアチニン、BUN、ALP、ALT、MDA濃度が溶媒投与の対照群に比べて有意に高く、血清の抗酸化作用は有意に低かった。 ・OTA投与群では、近位尿細管に変性及び炎症細胞の浸潤が認められ、腎毒性がみられた。 			2011	
635	Wisterラット、 雄 (#636)	3						<ul style="list-style-type: none"> ・OTA処理したヒト由来初代培養細胞、RPTEC/TERT1細胞株、HK-2細胞株、ラット腎臓を用いて、遺伝子発現の変化を調べた。 ・すべてのモデルで細胞骨格、ヌクレオソーム、転写、翻訳、ユビキチン化にかかわる複数の経路に異常がみられた。 ・アクチンのリモデリング遺伝子であるadvillinの産生が最も亢進されており、得られた結果は、OTAの作用機序はエピジェネティックなものであることを示唆している。 ・酸化ストレスにより活性化されるNfr2関連遺伝子に大きな変化は見られなかった。 ・OTAの発がん性は、遺伝毒性によるものではないことをサポートしている。 			2011	
664	Wisterラット、 雄	10	精製OTA	混餌投与	30日	0、4		<ul style="list-style-type: none"> ・OTA投与群では、チロキシン(T4)、プロラクチンの血中濃度が、溶媒を投与した対照群に比べて有意に減少し、トリヨードサイロニン(T3)、テストステロン、インスリン及びコルチゾールの血中濃度は有意に減少した。 ・Endsulfan(農薬、5 mg/kg bw)との共投与により、これらの傾向は相加的に強まった。 			2011	
639	F344/NSIc ラット、雄、	10	精製OTA	経口投与	28日		210 µg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> OTA投与群では、腎臓皮質/髄質外層(OSOM)において、DNA損傷応答遺伝子の発現及びG(2)/M期の移行阻害が認められた。 			2012	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
 平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

638	F344/NSic ラット、雄	10	精製OTA	経口投与	28日		210 µg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> ・実験1:近位尿細管に巨大核細胞を誘導及び/又は腎腫瘍を誘導する物質(Fe-NTA、OTA、MON、PNBA、APAP、TRCP又はKBrO3)をラットに投与(経口投与又は混餌投与) ・最終投与1日後にと殺し、DNAマイクロアレイ解析により腎臓における遺伝子発現の変化を調べた結果、OTA投与群ではアポトーシス誘導遺伝子及びG2/M期に発現するTopo II αと共に異所的にユビキチンの発現が有意に増加。 			2012
661	Sprague-Dawley albinoラット、雄	10	OTA(市販)	混餌投与	4週間		200 ppb	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA投与群では肝臓と腎臓にiNOSが認められた。eNOS及びDDAH-1(内因性のNO S阻害物質であるADMAを分解する)の過剰発現が認められたのは腎臓のみであった。1 g/kg飼料のcyanidin 3-O-β-D-glucose(C3D)を同時投与すると、これらの影響は軽減した。 			2012
639	F344ラット、				28日			<ul style="list-style-type: none"> ・発がん性物質で巨大核細胞を誘導しない化学物質の投与群では、近位尿細管上皮細胞の増殖とトポイソメラーゼ II αを発現する細胞の増加がみられた。一方、巨大核細胞及び発がんを誘導する化学物質の投与群では、DNA損傷に関与する核内Cdc-2及びγH2AXの発現細胞並びにG2/M細胞周期チェックポイントに関与するChk2のリン酸化が認められた。 ・OTA投与群では、OSOMにおけるDNA損傷及びG2/M細胞周期チェックポイントに関与する因子の発現増加が対照群に比べて有意に増加した。 			2012
613	F344ラット、 雄、10週齢	15	精製OTA (市販)	経口投与			0.5 µg/kg体重 OTA 0.25 µg/kg体重 AFB1	<ul style="list-style-type: none"> ・病理所見は認められなかった。 ・投与後、OTAは10分後から血漿中に検出され、2時間後に最高濃度(4326.2 µg/L)となった。 ・腎臓及び肝臓中のOTA濃度は同程度であり、投与8時間後に最高濃度となった。 ・AFB1は投与8時間後に肝臓に検出され、腎臓では検出されなかった(LOD: 0.01 µg/kg)。血漿中AFB1は、投与10分後及び30分後に24.8 及び9.5 µg/Lであった。投与24時間後には検出できなくなった。 			2012
665	<i>gpt delta</i> ラット	5	精製OTA	混餌投与	4週間	0、5		<ul style="list-style-type: none"> ・投与後、3匹/投与群のラットの腎臓を皮質(the renal cortex)及び外髄質(the renal outer medulla)に分け、それぞれの部位よりRNAを抽出し、発現遺伝子を調べた。 ・外髄質では、部位特異的にDNA損傷、DNA修復、細胞周期及びアポトーシスに関与する遺伝子発現の発現増加がみられた。 ・酸化ストレスに関与する遺伝子発現変化は、皮質及び外髄質ともに認められなかった。 			2013
15	ゴールデン ハムスター			腹腔内投与		妊娠7~10日目 の間に1回	0、2.5~20 mg/kg	7日、8日または9日目に与えた最大投与量は胎児死亡率を増加させ、9日目には胎児成長を減少させた。小顎症、水頭症、短尾、欠指症、合指症、口唇裂、小肢症、心欠陥のような形成異常が生じたが、骨格の形成異常はみられなかった。			1976
146	ビーグル 犬、雄、 2.26~ 4.32kg	3~11	精製 OTA(市販)	経口投与	14日		0、0.1、0.2	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中の乳酸脱水素酵素が増加 ・臨床的疾患の重症度および死亡率は OTAとシトリニン(5及び10mg/kg)の併用で増加し、相乗作用を示した 			1977

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

147	ビーグル 犬、雄、10 週	3~11	精製 OTA(市販)	経口投与	14日	0、0.1、0.2	<ul style="list-style-type: none"> ・0.1mg/kgOTA投与より尿細管上皮細胞の剥離を伴う変性・壊死(主に位尿細管直部)が認められた ・0.1mg/kgOTA投与より胸腺リンパ細胞の壊死が見られた ・OTA及び シトリン(5及び10mg/kg)の併用投与犬では、近位および遠位尿細管、細部、集合管における変性・壊死が見られ、管腔には剥離した細胞と顆粒円柱が認められた ・OTA・シトリンの併用投与犬(高用量)では、腸管粘膜の潰瘍が認められた ・腎臓機能は変化なし 			1977	
145	ビーグル 犬、雄、10 週		精製 OTA(市販)	腹腔内投与	14日	0、0.1、0.2	<ul style="list-style-type: none"> ・OTA投与群の顕著な変化は、主に近位尿細管上皮細胞の細胞質空胞化、myelin figureの形成並びにミトコンドリアの膨潤及び破損であり、上皮細胞の剥離が認められた。 			1977	
91	ブロイラー	10~22	精製OTA(市 販)	混餌投与	20日間	0、2又は4	<ul style="list-style-type: none"> ・生育や相対的な器官の大きさ、肝、腎、リンパ器官の組織構造におけるその効果について調べた ・OAは腎、肝および砂嚢の有意な肥大化を引き起こし、一方胸腺とファブリキウス嚢は小さくなっていった ・OAは主に腎の近位尿細管に作用し、重篤な膨張、拡張、肥大を引き起こし、また糸球体基底膜が肥厚した ・肝では、肝細胞における空胞形成とグリコーゲンの蓄積が見られた ・免疫組織でのリンパ性細胞の数の退行と劇的な減少を引き起こした 			1984	
92	ブロイラー	10~22	精製OTA(市 販)	混餌投与	20日間	0、2又は4	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓、腎臓、リンパ系組織におけるIgG、IgA、IgMの免疫蛍光法は免疫能力の評価に用いられた。血清免疫グロブリンレベルは放射線免疫拡散法で測定した ・オクラトキシンは用いたすべてのリンパ系器官において免疫グロブリン含有細胞の有意な減少を引き起こした。それと一致して、総免疫グロブリンレベルもまたOAと与えたトリの血清で減少し、免疫抑制は2または4 ppmのOAレベルで同様であった ・糸球体基底膜における免疫グロブリン、特にIgGの沈着はOAと与えたニワトリの腎臓で最も頻繁に見られた。免疫グロブリン含有リンパ系細胞は、これらトリの腎実質で最も見られた。 			1984	
119	ニワトリ、 雄、1日	10	精製OTA		3週間	0、4	<ul style="list-style-type: none"> ・OAを摂取したブロイラーは、摂取していないものよりも体重が減少し、飼料効率が低下した。OAを摂取したブロイラーは、肝臓や前胃、砂嚢、心臓の相対的体重は増加し、嚢の相対的体重は減少した ・4 mgのOA/kg食餌でのPheの回帰勾配は、体重および腎臓や脾臓、膵臓の相対的体重でPheなしの食餌と有意な差があり、また死亡率で有意な値に近づいた(P=0.65) ・4 mgのOA/kgの食餌を与えたところ、Phe補給なしでは試験中に42.5%のブロイラーが死んだ。しかしながら、0.8%および2.4%のPheを補充すると、それぞれブロイラーは12.5%および15.0%だけしか死ななかった。Pheの補充は明白に体重を改善しなかったが、Pheの補充はOAを含んだ低タンパクの食餌を与えられたブロイラーにおいて、死亡率を低下させるかもしれない 			1990	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

206	ニワトリ		精製 OTA(市販)		21日間	0、0.5、2		<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚感受性試験、移植片対宿主反応、Tリンパ球数の測定結果より、有意(p<0.05)な細胞性免疫の抑制が見られた。 ・ヒツジ赤血球に対する血液凝集素(HA)反応の結果、0.5 mg/kg飼料投与群で総HAタイターが有意に(p<0.05)減少した。 ・総リンパ球数、血清総タンパク、血清アルブミン、血清グロブリンは、投与21日後では優位に低下していた。ニトロブルー・テトラゾリウム試験陽性細胞数は、コントロール群と比較していずれの投与群においても有意(p<0.05)に減少し、リンパ器官重量は中毒群のファブリキウス嚢と脾臓で減少した。 			1990	
232	ニワトリ							<ul style="list-style-type: none"> ・4日目のニワトリ胎子肢芽由来の前軟骨形成間葉細胞を、6日間OTA又はOTBと共に培養した。両毒素は、濃度依存的に軟骨プロテオグリカンおよび一般的なタンパク質合成の蓄積を阻害した。IC50はOAで1.9 μM、OBで6.2 μMであった。 			1990	
93	ニワトリ、胚							<ul style="list-style-type: none"> ・AFB1及びOTAのニワトリ胚毒性を調べた。 			1995	
117	ブロイラー					0、2.5		<ul style="list-style-type: none"> ・OTAを0及び34 mg cyclopiazonic acid(CPA)/kg飼料を共投与し、生産効率、血清生化学および肉眼病理学的観察が実施された。 ・体重増加は3週目の終わりにOTA、CPAおよびOTA-CPAの併用により減少した(P<0.05)。OTAは、有意に腎の比重量と血清尿酸とトリグリセリド濃度を増加させ、総タンパク質、アルブミンおよびコレステロールを減少させた。 ・剖検では、CPAあるいはOA-CPAを与えられた鶏は、粘膜が肥厚して砂嚢の内腔を拡張していた。 ・相互作用は、主として相加的か、関連が生じたパラメーターにおいて相加未満であった。 			1999	
407	ニワトリ、雌雄、1日	32、52	精製OTA	経口投与	14日	2		<ul style="list-style-type: none"> ・腎およびファブリキウス嚢に所見 ・腎における退行性変化および間質性腎炎、ならびに濾胞のリンパ球枯渇がみられた 			2008	
396	ニワトリ、1日	10	精製OTA			0、0.5、1		<ul style="list-style-type: none"> ・42日後の腎臓の病理組織学的検査では、用量依存的に近位尿管曲部の上皮細胞および近位尿管の上皮細胞の重篤な壊死の退行性変化がみられた 			2008	
98	ウサギ、雌、妊娠28日						0.8mg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿および乳中のオクラトキシンA濃度は、授乳期間の間有意な変化はなく、平均の乳/血漿の濃度比は0.015であった。 ・屠殺時、雌ウサギ体内に蓄積したオクラトキシンAの最大濃度は、腎臓(1.2 μg/kg)に認められ、肝臓(158 ng/kg)、乳腺(105 ng/kg)、筋肉(38 ng/kg)の順であった。 ・乳中のオクラトキシンA濃度と乳児の血漿中濃度との間に直線的相関が認められ、オクラトキシンAの哺乳子への効率的移行を示唆していた。 			2000	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

297	New Zealand White rabbit、ウサギ(6~8週)	4	精製OTA	混餌投与	60日間			<ul style="list-style-type: none"> ・近位尿管上皮細胞の構造が不規則となり、巨大核が認められた ・糸球体上部に膨張 ・近位尿管(PCT)細胞ミトコンドリアの分解、ゆがみ、多形成、クラスター形成、印環型、ダンベル型、カップ型、U字型といった変形が含まれた。退行するミトコンドリアの大槽内の隔離および部分的剥離を伴うPCT上皮細胞の基底層の肥大化は、OTAおよびCIT併用でみられた。 			2007	
622	New Zealand White rabbit、ウサギ(6~8週)	8	精製OTA	混餌投与	30及び60日間	0、1		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加の抑制及び生存率の低下がみられた。アフラトキシン5 ppbとの共投与では、更に影響が大きかった。 ・肝臓、腎臓におけるスーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ及びマロンジアルデヒド活性が上昇した。 ・OTA投与群を含め、投与群では液性免疫細胞が抑制された。OTAの胞性免疫への影響は認められなかったが、AFB1との共投与では、細胞性免疫が抑制された。 ・腎臓は投与30日後にはわずかに腫大し、退色していた。表面全体に白色から無色の丘疹がみられた。投与60日後には、更に腫大及び退色していた。 			2011	
1020	ブタ、雄	2~8	精製OTA	経口投与	5~6日			<ul style="list-style-type: none"> ・尿量増加、尿比重低下 ・尿中及び血中のタンパク質濃度及び糖濃度増加 ・LDH、AST及びICDHの増加 ・近位尿管に障害 ・消化管上皮細胞及び粘膜固有層に壊死及び単核、好中球の浸潤 			1973	
1014	ブタ、Danish Landrace、雌	9		混餌投与	3~4か月	0、8、40、160 µg/kg体重/日相当(文献中)		<ul style="list-style-type: none"> ・0.2 mg/kg飼料以上で尿管上皮の損傷、TmPHAの減少及びTmPHA/Cinの減少 ・1 mg/kg飼料以上で尿の濃縮能の減少、尿中にグルコース排泄量の有意な増加 ・尿タンパクの増加 ・肉眼所見では40以上に変化 ・4 mg/kg飼料投与群で2週間で尿にロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)が認められた ・顕微鏡所見では8µg/kg体重/日群の9匹中4匹、40以上ではすべてに近位尿管細胞の刷子縁縮小、核凝縮及び核分裂像がみられ、尿管内には剥離した尿管上皮細胞が認められた 	0.008		1974	JECFAのPTWI設定の根拠論文
95	Danish Landraceブタ、雌、8~10週齢	3	精製OTA	混餌投与	5日	0、0、400 µg/kg体重/日(文献中)		<ul style="list-style-type: none"> ・近位尿管の形態変化 ・近位尿管上皮細胞の壊死 ・近位尿管でNADH-テトラゾリウム還元酵素、コハク酸脱水素酵素、ALP活性の減少 			1979	進行性腎症
		3		混餌投与	3ヶ月	0、1		<ul style="list-style-type: none"> ・局所の変性及び尿管細胞の壊死による尿管の萎縮 ・局所的な間質の繊維化 ・近位尿管でNADH-テトラゾリウム還元酵素、コハク酸脱水素酵素、ALP活性の減少 				
		6		混餌投与	2年	0、1	0、0.041 mg/kg体重(JECFA換算)		<ul style="list-style-type: none"> ・3ヶ月の暴露より広範囲な尿管の萎縮と局所的な間質の繊維化 ・損傷を受けた腎臓では萎縮した尿管への単核細胞の浸潤が認められた ・近位尿管でNADH-テトラゾリウム還元酵素、コハク酸脱水素酵素活性の減少 			

オクラトキシン毒性表(暫定版)
 平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

166	ブタ、8週齢 (14~18 kg)			汚染大麦		0~2.3		<ul style="list-style-type: none"> ・摂取量の減少、体重増加の抑制、飲み水量の増加、尿量の増加は、OTA摂取量に依存していた。 ・0~200 μgOTA/kgの摂取量では、OTAの影響はほとんどみられなかったが、1400 μgOTA/kg以上では、顕著な影響が認められた。数週間投与後、OTAを含まない飼料に置き換えると症状は回復した。 ・OTAの残留は、腎臓に最も多く、以下、筋肉、肝臓、脂肪の順であった。 			1982	
96	ブタ、25kg	12	自然汚染大麦(デンマーク)	混餌投与	8週間	0、1.38		<ul style="list-style-type: none"> ・腎重量の増加 ・近位尿細管に局所的な構造変化 ・尿細管の萎縮及び間質の腺維化 ・尿細管基底膜の肥厚 			1983	
	32kg、50kg	12			70 kg、90 kgまで	0、2.33		<ul style="list-style-type: none"> ・若齢のブタは老齢のブタより毒素による感受性が高かった。若齢時に引き起こされた腎症は、OTAフリーの餌に変えても治癒しなかった。 				
97	Danish-Landraceブタ、雌、25~38kg	4	精製OTA	強制経口投与	5日		0、0.8	<ul style="list-style-type: none"> ・OTAおよびOtaが尿中に検出された ・肝臓(189 μg/g)と比較した際の腎臓(283 μg/g)の毒素蓄積の亢進および腎臓におけるタンパク合成と酵素活性の毒素を介した低下 ・腎臓の微細構造観察により、膜の消失に伴う細胞質の凝集、近位尿細管の下部における持続的な剥離が確認された。 ・標的細胞では、ペルオキシソームの膜の完全性が失われ、細胞内小器官は内容を細胞質に漏出 			1985	
170	ブタ	6		混餌投与	5週間	0、0.2、1 mg/kg飼料	0、0.008、0.041mg/kg体重/日相当(JECFA換算)	<ul style="list-style-type: none"> ・用量依存的なPEPCK及びγTG活性減少 ・用量依存的なインスリンの単位排泄あたりのp-アミノ馬尿酸の最大尿細管排泄量の減少及びブドウ糖排泄量の増加(=腎機能の低下) ・OTAによるPEPCK活性の低下はサイトソル内でのみ認められ、ミトコンドリアのPEPCK活性は変化しなかった 	0.008		1986	
152	Landrace-Durocブタ、雌、8~12週齢(12~34 kg)	3	精製OTA	経口投与	5週間	0、0.2、1	(0、0.0080、0.04)事務局換算	<ul style="list-style-type: none"> ・血中OTA濃度は、それぞれ77±31ng/ml、1309±100ng/ml ・腎臓機能の用量依存的な減少 ・TmPAH、TmPAH/Clnの有意な減少 ・糖排出の用量依存的増加 ・1mg/kg飼料投与群において腎臓皮質細胞では細胞質のホスホエノールピルビン酸カルボキシナーゼ(PEPCK)活性及びγグルタミルトランスペプチターゼが用量依存的に有意に減少したが、ミトコンドリアのPEPCK活性には影響はなかった 	0.008		1988	
101	ブタ、雌、14~27kg	6		in vitro				<ul style="list-style-type: none"> ・腎皮質スライスを5X10⁻⁴ ~ 5X10⁻¹ mM OTAと培養すると濃度依存的に腎臓に蓄積 ・OTAは有機アニオン輸送システムにより近位尿細管に入ると考えられた 			1988	

オクラトキシン毒性表(暫定版)
 平成25年3月18日第24回かび毒・自然毒専門調査会資料

93	Danish Landraceブタ、雌、25～38kg	4			5日	800 µg/kg体重	<ul style="list-style-type: none"> 尿には同定されていない蛍光物質及びOTA及びOTαが排出された。 OTAおよびその加水分解物(オクラトキシンα)は尿中に検出された。 OTAは主に腎臓に集積し、腎臓におけるタンパク合成と酵素活性の低下がみられた。 OTAに暴露された動物の腎臓の電顕観察により、膜の消失に伴う細胞質の凝集、近位尿細管の下部における持続的な落屑の変化が確認された。標的細胞では、ペルオキシソームは膜の完全性が失われ、細胞内小器官は内容を細胞質に漏出していると思われた。 			1995
350	ブタ(雌雄)	各3頭	大麦で培養(OTAとペニシリン酸)	混餌投与	3ヶ月、5ヶ月	0、90、130、180mg/kg飼料 3ヶ月、更に130、305、790 mg/kgで2ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> 3ヶ月後にはすべての群で血中クレアチニン、グルコース、尿素窒素及びたんぱく量が有意に増加 3ヶ月後、180 µg/kg飼料投与群で近位尿細管に巨大核細胞、組織学的生化学的パラメータの変化 尿の濃度低下、 尿細管上皮細胞の顆粒状、空胞状変性などの退行性変性が主に認められた 間質における変化:初期は細胞増殖、後期は変生 			2001
351	Landrace X Bulgarian whiteブタ、雌雄(12～14kg)	各3頭	小麦で培養	混餌投与	6ヶ月、1年	0、0.8	<ul style="list-style-type: none"> 1年摂取で体重が非摂取群に比べ僅かに減少、腎重量が1年で有意に減少、その他の一般(?)所見なし 6ヶ月で近位尿細管上皮細胞に空胞、巨大核、核凝集、原形質分離などがみられ、間質に炎症性単核細胞が局所的浸潤 1年で間質に局所的な繊維化、糸球体の硬化症及び近位尿細管の萎縮 			2002
37	Holstein、5か月齢	1		単回胃内投与		11、25	<ul style="list-style-type: none"> 11、25 mg/kg bw投与で24時間以内に死亡。牛における致死的な単回投与量は高く、おそらく13 mg/kgを数ミリグラム上回る。ヤギへの反復摂取による致死域は3 mg/kgである。 			1978
	Holstein、妊娠3-6か月目	1		胃内投与	4～5日	0.2、0.75、1.66	<ul style="list-style-type: none"> 1.66 mg/kg投与で、投与1日後から6日後まで乳にOTαが認められた。OTAは投与3、4、5日後にわずかに検出された。それ以下の投与量では、乳と尿にわずかにOTαが検出されたが、OTAは検出されなかった。牛においてオクラトキシンAは大量に摂取した時に限り、乳中や尿中に生じる。流産もしくは胎児死亡はげっ歯類では起こるが、牛では起こりえない。 			
	Holstein、妊娠3-6か月目	1		単回胃内投与		13.3	<ul style="list-style-type: none"> 投与1日後に、乳に650 mgのOTA及び4500 mgのOTαが認められた。 			