

1	オクラトキシン A の評価書 (案) 毒性部分のたたき台	
2	2. 実験動物等における毒性	3
3	(1) 急性毒性	3
4	(2) 亜急性毒性	4
5	① マウス	7
6	② ラット	8
7	③ ニワトリ	10
8	④ ウサギ	11
9	⑤ イヌ	11
10	⑥ ブタ	11
11	(3) 慢性毒性・発がん性	14
12	① 44 週間発がん試験 (マウス、混餌投与)	15
13	② 70 週間発がん試験 (マウス、混餌投与)	15
14	③ 24 か月間発がん試験 (マウス、混餌投与)	16
15	④ 13 週間発がん試験 (ラット、強制経口投与)	17
16	⑤ 9 か月間発がん試験 (ラット、強制経口投与)	18
17	⑥ 15 か月間発がん試験 (ラット、強制経口投与)	18
18	⑦ 2 年間発がん試験 (ラット、強制経口投与)	18
19	⑧ 90 日間発がん試験 (ラット、強制経口投与)	22
20	⑨ 9 か月間発がん試験 (ラット、混餌投与)	23
21	⑩ 2 年間発がん試験 (ラット、混餌投与)	23
22	⑪ 2 年間発がん試験 (ラット、混餌投与)	23
23	⑫ 2 年間発がん試験 (ブタ、混餌投与)	23
24	(4) 生殖発生毒性	24
25	① マウス	25
26	② ラット	27
27	③ ウサギ	29
28	④ ウシ	29
29	(5) 遺伝毒性	29
30	① 遺伝子突然変異	35
31	② 染色体異常試験及び小核試験	37
32	③ DNA 損傷及び修復	38
33	(6) その他 (神経毒性、免疫毒性)	39
34	① 神経毒性	39
35	② 免疫毒性	40
36	(7) 腫瘍形成の機序等	43
37	① OTA の腎毒性とトランスポーター	43
38	② OTA の発がん性メカニズム	44

1	a. 遺伝毒性発がん物質としてのメカニズム	44
2	b. 非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズム	49
3	(8) 毒性試験のまとめ	57
4	3. ヒトにおける知見	58
5	(1) 各国における 暴露量	58
6	① 血液中 OTA 濃度	58
7	② 尿中 OTA 濃度	60
8	③ 母乳中 OTA 濃度	61
9	④ OTA 暴露のバイオマーカー	62
10	⑤ OTA 暴露量の推定	63
11	(2) 疫学研究	64
12	(3) ヒトにおける知見のまとめ	68
13	4. 諸外国における評価	68
14	(1) FAO-WHO 食品添加物合同専門家会議(JECFA)モノグラフ	68
15	(2) IARC 国際がん研究機関モノグラフ	69
16	(3) 欧州食品科学専門委員会意見書	69
17		

1 2. 実験動物等における毒性

2 毒性データのとりまとめにあたっては、OTA を投与したときに特異的な毒性兆候  
3 を明らかにするため、基本的に精製物を投与したデータを用いた。また、今回の評価  
4 は食品中の OTA に関する評価であることから、経口投与のデータを中心にとりまと  
5 めた。

6  
7 (1) 急性毒性

8 各生物種と各曝露経路における LD<sub>50</sub> 値の比較を表 1 に示した。イヌ及びブタが、  
9 OTA に感受性の高い種で、ラットやマウスが感受性の低い種であることを示して  
10 いる。

11 表 1 各動物種におけるオクラトキシン A の LD<sub>50</sub> 値

種	LD <sub>50</sub> 値(mg/kg 体重)		
	経口投与	腹腔内注射	静脈注射
マウス	46~58	22~40	26~34
ラット	20~30	13	13
ラット(新生児)	3.9	n.d.	n.d.
イヌ	0.2	n.d.	n.d.
ブタ	1	n.d.	n.d.
ニワトリ	3.3	n.d.	n.d.

12 n.d.:データなし

(参照 1(1983)#496,

13 2(2001)#1031)

14

15  
16 Long Evans ラットと Sprague-Dawley ラット (雄、各群 10 匹) に、OTA が 17  
17 及び 22 mg/kg 体重の用量で単回強制投与され、投与 48 時間後まで観察された。  
18 病理組織学的及び電子顕微鏡による観察において、12~24 時間後には、膀胱、胃、  
19 腸管、心内膜下、脾臓及び肝臓に多数の局所出血が観察され、脾臓、脳の脈絡叢、  
20 肝臓、腎臓及び心臓における線維素血栓がみられた。これらの所見は播種性血管内  
21 凝固症 (DIC) であることを示していた。原因は、内因性及び外因性の血液凝固活  
22 性化によるものと推定されている。また、肝臓の肝細胞及びリンパ細胞の壊死、消  
23 化管の絨毛の萎縮を伴う腸炎 (最も重度な影響は空腸にあった) 並びにネフローゼ  
24 がみられた。当該研究では、心筋の変化は、血栓形成とその後の虚血障害に関連す  
25 ると考えられた(参照 3(1987)#51)。また、新生児ラットは、成熟ラットよりも影  
26 響を受けやすいと考えられている(参照 1(1983)#496)。

27 薬物代謝酵素を誘導するフェノバルビタール (80 mg/kg 体重) を 5 日間、又は  
28 3-メチルコラントレン (20 mg/kg 体重) を 2 日間、経口により前投与した結果、  
29 OTA を強制経口投与した場合の LD<sub>50</sub> 値は増加し、OTA の急性毒性を防いだ。ミ  
30 クロソームのモノオキシゲナーゼ阻害剤であるピペロニルブトキシドを投与した  
31 場合、OTA の 144 時間後の LD<sub>50</sub> は 40 mg/kg 体重から 18.9 mg/kg 体重に減少し  
32 た。(参照 4(1988)#80)

1 ホルスタイン (5 週齢) に OTA を 11、25 mg/kg 体重投与すると 24 時間以内に  
 2 死亡した。牛における致死的な単回投与量は 13 mg/kg を数 mg/kg 上回るとされた。  
 3 (参照 5(1978)#37)

4

5 (2) 亜急性毒性

6 OTA の亜急性毒性試験の結果を表 2 に示した。

7

8

表 2 オクラトキシン A の亜急性毒性試験の結果

動物種等 (動物数/ 一群)	投与 期間	投与量		所見	LOAEL mg/kg 体重	NOAE L mg/kg 体重	備考	参照
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 Swiss、雌 雄(10)	45 日		0、1.5、 3	・肝臓及び腎臓で濃度依存的な DNA 及び RNA 減少。 ・総タンパク質量、酸性、塩基性、中性タンパク質量の濃度依存的な減少。 ・精巣への生化学的影響。				(参照 6(2008) #410) (参照 7(2008) #402)
ラット、 Wistar、 雄、離乳後 (10)	14 日	0、2.4、 4.8、 9.6、24	0、0.24、 0.48、 0.96、 2.4(*1)	・体重増加抑制。 ・BUN の増加。 ・腎臓重量の増加、尿量の減少、腎臓障害。	0.96	0.24	指標：腎臓重量の増加	
ラット、 Wistar 雌雄、離乳 後(15)	90 日	0、0.2、 1.0、5	0、 0.015、 0.075、 0.37*1)	・体重増加抑制、腎臓重量の増加。 ・BUN に変化なし。 ・細胞の表皮落屑、平滑面小胞体(SER)の増加、粗面小胞体(RER)の変化、近位曲尿細管細胞の基底膜肥厚。 ・全ての投与群で近位曲尿細管で顆粒状好酸変性細胞及び巨大核細胞の増加。	0.015		指標腎近位尿細管の携帯変化	(参照 8(1974) #179)
ラット、 Wistar 雄	3 日		0、5、 15	・腎皮質に PAH が蓄積 ・基底膜肥厚。		<5		(参照 9(1975) #219)
ラット、 Wistar、 雄 (数不明)	10 日		0、0.5、 1、2	・2 mg/kg 投与一群ではコントロール群に比べて有意に腎臓重量、尿容量の増加。 ・1 mg/kg 投与以上の群で BUN の増加。				(参照 10(1977) #507)
ラット、 Sprague- Dawley、 雄(6)	2 日		0、2	・腎皮質におけるピルビン酸塩からの糖新生は 26% 減少し、PEPCK 活性は約 55% 低下。				(参照 11(1979) #172)
ラット、 Sprague- Dawley、 雄(4~6)				・腎臓で、PEPCK の mRNA 量の減少。				(参照 12(1983) #173)
ラット、 Sprague- Dawley、 雄	1~5 日		0、2~2.5	・腎臓の PEPCK mRNA 量が 50~60% 減少。				(参照 13(1986) #171)
ラット、 Wistar	56~84 日	0、2	0、0.145	・腎臓における LDH、ALP ロイシンアミノペプチタ		<0.145		(参照 14(1986))

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
 平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

雄(3)				ーゼ及びγGTP 酵素活性の減少と共に尿中におけるこれらの酵素活性の増加。				6#139)
ラット、F344/N、雄(3)	14 日、週 5 回		0、0.25、0.5、1、2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿管におけるアポトーシスの増加、巨大核細胞の増加。</li> <li>・腎臓における細胞核抗原増殖発現の増加。</li> <li>・トリメチルアミノキシドの排泄増加。</li> </ul>			近位尿細管への毒性とは異なる変化	(参照 15(2005)#308)
ラット、Wistar、雄(5)	28 日間	0、0.2		<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清中のクレアチニン、BUN、ALP、ALT、MDA 濃度の有意な増加、血清の抗酸化作用の有意な低下。</li> <li>・OTA 投与群では、近位尿細管に変性。</li> </ul>				(参照 16(2011)#630)
ラット、Wistar、雄(10)	30 日間	0、4		<ul style="list-style-type: none"> <li>・OTA 投与群では、チロキシン、プロラクチンの血中濃度が、対照群に比べて有意に増加し、トリヨードサイロニン、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。</li> </ul>				(参照 17(2011)#664)
ニワトリ、肉用鶏(10)	3 週間	0、4		<ul style="list-style-type: none"> <li>・致死率は 42.5%。</li> <li>・飼料に L-フェニルアラニンを 0.8 又は 2.4% 添加した場合、致死率はそれぞれ 12.5% と 15.0% に減少。</li> </ul>	4			(参照 18(1990)#119)
ニワトリ、肉用鶏(32)	14 日以上	0、2?		<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞の硝子様腫大、単核細胞浸潤、クッパー細胞の過形成、凝固壊死、充出血。</li> <li>・腎臓では、局所の出血、尿管上皮変性、尿管肥大、壊死、間質性腎炎、糸球体の萎縮。</li> <li>・ファブリキウス囊では、軽度の萎縮、髄質リンパ球の減少、間質結合組織の増加。</li> <li>・脾臓や胸腺でもリンパ球が減少。</li> </ul>				(参照 19(2008)#407)
ニワトリ、肉用鶏(10)	42 日	0、0.5、1		<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎臓と肝臓の相対重量増加。</li> <li>・LDH、γGTP 及び AST の上昇。</li> <li>・腎臓近位尿管上皮細胞の重度な壊死。</li> </ul>				(参照 20(2008)#396)
ニワトリ。産卵鶏、ハイセックスブラウン、47 週齢(7)	3 週間	0、2		<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓の相対重量の有意な増加。</li> </ul>				(参照 21(2008)#394)
ウサギ、雌、妊娠 28 日(4、対照群 3)	～19 日間	0、 <u>0.1934</u>	0、 <u>0.01</u> ～ <u>0.02</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳中の OTA 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、OTA の哺乳子への効率的移行を示唆していた。</li> </ul>				(参照 22(2000)#98)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
 平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

ウサギ、 <u>New Zealand White</u> 、 6-8 週 齢 (4)	60 日	0、0.75		<ul style="list-style-type: none"> <li>腎臓近位尿管上皮細胞でミトコンドリアにおける細胞退化及び壊死的変化。</li> <li>刷子縁の消失、微繊毛の退化、細胞小器官の消失を伴う細胞質空洞形成。</li> <li>巨大核及び核小体の消失。</li> </ul>	0.75			(参照 23(200 7)#297)
ウサギ、 <u>New Zealand White rabbit</u> (8)	30 又 は 60 日間	0、1		<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加の抑制及び生存率の低下。</li> <li>30 日及び 60 日投与の腎臓における SOD 活性及びカタラーゼ活性並びに 60 日投与肝臓における MDA 活性が上昇。</li> <li>投与期間依存的に、腎臓に腫大及び退色がみられた。</li> </ul>		1		(参照 24(201 1)#622)
イヌ、 <u>Beagle</u> 、 雄(3~6)	14 日		0、0.1、 0.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能に変化なし。</li> <li>全ての投与群で尿管壊死及び近位尿管上皮細胞における細胞質空洞化及びミエロイド小体の形成。</li> <li>胸腺と扁桃腺のリンパ系組織の壊死。</li> </ul>		>0.2		(参照 25(197 7)#145, 26(197 7)#146, 27(197 7)#147)
ブタ、雌 (8)	5~6 日		0、1	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿量増加、尿比重低下。</li> <li>尿中タンパク増加、LDH、GOT、ICDH の増加。</li> <li>血中タンパク量及び BUN の増加。</li> <li>近位尿管及び近位尿管上皮細胞の壊死。</li> </ul>				(参照 28(197 3)#102 0)
ブタ、ラン ドレース、 雌(9)	3~4 か 月	0、0.2、 1、 <u>4</u>	0、 <u>0.008</u> 、 <u>0.04</u> 、 <u>0.16</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.2 mg/kg 飼料以上で TmPAH の減少及び TmPAH/Cin の減少。</li> <li>1 mg/kg 飼料以上で尿の濃縮能の減少及び尿タンパク量の増加。</li> <li>8 µg/kg 体重/日群の 9 匹中 4 匹、40µg/kg 体重/日以上以上の投与群では全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。</li> </ul>			自然汚染 大麦	(参照 29(197 4)#101 4)
ブタ、ラン ドレース、 雌、8~10 週 齢(3)	5 日	0、5	0、0.04	<ul style="list-style-type: none"> <li>近位尿管の形態変化。</li> <li>近位尿管上皮細胞の壊死。</li> <li>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。</li> </ul>				(参照 30(197 9)#95)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
 平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

	3 か月	0、1	0、0.008	<ul style="list-style-type: none"> <li>・近位尿細管上皮細胞に局所的な萎縮及び壊死。</li> <li>・局所的な間質の線維化。</li> <li>・近位尿細管で NADH-テトラゾリウム還元酵素、コハク酸脱水素酵素、AP 活性の減少。</li> </ul>				
ブタ、25、32、又は 50 kg、雌雄不明(10 又は 12)	～8 週間、又は 70～90 kg まで	0、1.38 又は 2.33		<ul style="list-style-type: none"> <li>・若齢のブタでは、老齢のブタに比べ腎臓重量の増加、近位尿細管の構造変化等の毒性に対する感受性が強かった。</li> </ul>			自然汚染大麦	(参照 31(1983)#96)
ブタ、ランドレース、雌、25～38 kg(4)	5 日		0、0.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎臓において近位曲尿細管下部における尿細管上皮細胞の脱落。</li> </ul>				(参照 32(1985)#97)
ブタ(6)種、性差不明	5 週間	0、0.2、1		<ul style="list-style-type: none"> <li>・0.2 mg/kg 飼料投与より用量依存的に腎皮質の PEPCK 活性が有意に低下。</li> </ul>				(参照 33(1986)#170)
ブタ、ランドレース、雌、8～12 週齢(3)	5 週間	0、0.2、1	0、0.008、0.04 <sup>(*)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TmPAH、TmPAH/Cln の減少。</li> <li>・糖排出の用量依存的増加</li> <li>・1 mg/kg 飼料投与群において腎皮質における PEPCK 活性及びγGTP 活性が有意に減少。</li> </ul>				(参照 34(1988)#152)
ブタ、ランドレースとブルガリアンホワイトの交雑種雌雄(各 3)	90 日	0、0.09、0.13、0.18(最初 3 か月)、0、0.13、0.305、0.79(続く 2 か月)		<ul style="list-style-type: none"> <li>・全ての用量で、近位尿細管上皮細胞に顆粒状、空胞状変性などの退行性変性が主に認められ、後期には間質増殖変化。</li> </ul>			汚染飼料	(参照 35(2001)#350)
ブタ、雌雄	1 年	0、0.8		<ul style="list-style-type: none"> <li>・軽度の腎症、組織学的には近位尿細管上皮細胞の退行性変性及び間質の増殖性変化。</li> </ul>				(参照 36(2002)#351)

(\*)JECFA 換算

① マウス

Swiss マウス (雄、一群 10 匹) に OTA を 0、50 及び 100 µg/動物/日を 45 日間経口投与した結果、50 µg/動物/日以上投与群で肝臓及び腎臓で濃度依存的に DNA 及び RNA が有意に減少した。総タンパク質量、酸性、塩基性、中性タンパク質量も濃度依存的に有意に減少した (参照 6(2008)#410)。同じ条件で OTA を投与した結果、精巣における脂質過酸化反応が有意に亢進した。非酵素性の抗酸化物質であるグルタチオン及び総アスコルビン酸並びに酵素性の抗酸化物質である SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクターゼ及びグルタチオントランスフェラーゼの活性は、精巣中で著しく減少した(参

1 照 7(2008)#402)。

2

3 ② ラット

4 Wistar ラット (雄、一群 10 匹) に 0、2.4、4.8、9.6 又は 24 mg/kg 飼料/日 (0、  
5 0.24、0.48、0.96 又は 2.4 mg/kg 体重/日に相当 : JECFA 換算) の粗精製 OTA  
6 を離乳後に 2 週間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。9.6 mg/kg 飼料/  
7 日以上の投与群で、体重増加抑制及び飼料摂餌量の減少が認められた。24 mg/kg  
8 飼料/日投与群では、腎臓の相対重量が増加した。血清中尿素窒素 (BUN) は、  
9 投与量依存的に増加した。全ての投与群で尿量が有意に減少し、比重は有意に増  
10 加した。尿の pH は、コントロール群の pH7.0 に対し、全ての投与群で pH6.5  
11 であった。組織学的検査では、全ての投与群に用量依存的に腎臓に病変が認めら  
12 れ、近位曲尿細管上皮細胞に好酸性の顆粒及び細胞核の凝縮が認められた。また、  
13 全ての投与群でヘンレーループ下降脚に細胞肥大が認められた。24 mg/kg 飼料/日  
14 投与群では近位尿細管、ヘンレーループ、遠位尿細管及び集合管に剥離細胞が認め  
15 られた。(参照 8(1974)#179)

16 Wistar ラット (雌雄、一群 15 匹) に 0、0.2、1 又は 5 mg/kg 飼料 (0、0.015、  
17 0.075 又は 0.37 mg/kg 体重/日に相当 : JECFA 換算) の OTA を含む半精製飼料  
18 を離乳後より 90 日間投与する反復投与毒性試験が実施された。試験終了後に各  
19 群 8 匹をと殺し、残りのラットには回復期間として引き続き OTA を含まない飼  
20 料を 90 日間投与した。5 mg /kg 飼料 OTA 摂取群で雌雄とも体重増加率が減少し  
21 た。1 mg/kg 飼料以上の投与群において投与期間後に、腎臓の相対重量は雌雄共  
22 に非投与群と比較して減少したが、90 日間の回復期間後には、5 mg /kg 飼料 OTA  
23 投与群の雄を除いて OTA 非投与群と同じ値まで回復した。投与期間後には、全  
24 ての投与群において近位尿細管上皮細胞における巨大核細胞及び好酸性変性細胞  
25 の増加が認められ、5 mg /kg 飼料 OTA 投与群において近位尿細管上皮細胞の剥  
26 離及び尿細管基底膜の肥厚が認められた。90 日間の回復期間後もこれらの巨大核  
27 と尿細管基底膜肥厚は残存した。腎臓の肉眼的観察では投与後及び回復期間後共  
28 に正常であった。尿パラメータ及び BUN などの血液パラメータは、いずれの投  
29 与群においても変化が認められなかった。(参照 8(1974)#179)

30 Wistar ラット (雄) に 3 日間 0、5 又は 15 mg/kg/日の OTA が経口投与され、  
31 最終投与 24 時間後にと殺された。血中パラアミノ馬尿酸 (PAH) 濃度は、非投  
32 与群に比べて OTA 投与群で有意に増加した。腎皮質切片を用いて *in vitro* におけ  
33 る PAH の取り込み能を調べた結果、OTA 投与群では非投与群に比べて腎皮質切  
34 片における PAH の取り込みが有意に減少した。組織学的検査では、OTA 投与群  
35 において近位曲尿細管基底膜の肥厚及び楕円形に膨張したミトコンドリアが認め  
36 られた。(参照 9(1975)#219)

37 Sprague-Dawley ラット (雄、一群 4~6 匹) に 0 又は 2 mg/kg 体重の OTA が  
38 2 日間経口投与され、腎臓における糖新生への影響が調べられた。腎皮質におけ

1 るピルビン酸塩からの糖新生は、OTA 非投与群に比べて OTA 投与群では 26%減  
2 少し、糖新生を制御する酵素の一つであるホスホエノールピルビン酸カルボキシ  
3 ナーゼ (PEPCK) 活性は約 55%低下した。ピルビン酸カルボキシラーゼ、リン  
4 ゴ酸脱水素酵素、ヘキソキナーゼ及び $\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ ( $\gamma$ GTP)  
5 などの他の酵素には影響が認められなかった。肝臓では PEPCK 活性の低下は認  
6 められなかった。PEPCK の mRNA 量は腎臓で減少したが、肝臓では減少しな  
7 かった。また、Sprague-Dawley ラット (雄、一群 6 匹) に 3~5 日間 OTA を摂取  
8 させると poly(A)<sup>+</sup> RNA の総量は、腎臓で 50 %減少したが、肝臓では変化しな  
9 かった。(参照 11(1979)#172, 12(1983)#173, 13(1986)#171)

10 Wistar ラット (雄、一群 3 匹) に 0 又は 2 mg/kg 飼料/日 (0 又は 145  $\mu$ g/kg  
11 体重相当) の OTA を 8~12 週間経口投与する反復投与毒性試験が実施された。  
12 投与量は、食品及び飼料中にみられる自然汚染の範囲に設定された。腎臓にお  
13 ける障害部位を調べるために、1 週間毎に腎臓及び尿における酵素活性が測定され  
14 た。腎臓における乳酸脱水素酵素 (LDH)、ALP、ロイシンアミノペプチターゼ  
15 及び $\gamma$ GTP の活性は投与 1 週間後より有意に減少し、腎臓における酵素活性の減  
16 少に付随して尿中にこれらの酵素が出現した。後者の 3 つの酵素は近位曲尿細管  
17 の刷子縁に存在し、その部位に損傷があったことを示していた。投与開始 4~5  
18 週間目に OTA 投与群では尿中の酵素活性が最高値となり、OTA 非投与群に比較  
19 して 70%から 100%増加した。酵素活性は 6 週間目には減少し、8 週間目に再び  
20 増加した。著者らは、この結果より尿細管の損傷と再生が繰り返されていると考  
21 えた。PAH クリアランスは、OTA 投与開始から 2 週間目に OTA 非投与群に比較  
22 して 56%減少した。12 週間後には、PAH クリアランスは回復し、OTA 非投与群  
23 に比べ 8%の減少であった。*N*-アセチル $\beta$ -D-グルコシダーゼ活性は 2 週間後より  
24 尿中で増加した。この酵素はリソソームに存在する酵素であり、壊死した細胞の  
25 リソソームより放出されたと考えられた。肝臓における *N*-アセチル $\beta$ -D-グルコシ  
26 ダーゼ活性は OTA の影響を受けなかった。(参照 14(1986)#139)

27 Wistar ラット (雄、一群匹数不明) に OTA を 0、0.5、1、2 mg/kg で 10 日間  
28 経口投与する反復投与毒性試験が実施された。OTA 投与群では BUN の減少とと  
29 もに、尿容量の増加が認められた。血中総タンパク質濃度と BUN は OTA 非投与  
30 群より高くなったが、総脂質とコレステロール濃度は低下した。血中グルコース  
31 濃度に変化はなかった。(参照 10(1977)#507)

32 F344 ラット (雄、一群 3 匹) に 0、0.25、0.5、1、2 mg/kg 体重/日の OTA を  
33 1 週間に 5 日、2 週間強制経口投与する反復投与毒性試験が実施された。用量依  
34 存的に血中、肝臓及び腎臓における OTA 濃度が上昇した。組織学的検査におい  
35 て全ての投与群の腎髄質外層外帯の近位尿細管 (S3 セグメント) に用量依存的に  
36 巨大核及び核異形を有する細胞の増加が認められたことから、著者は、DNA 合  
37 成後の細胞質分裂に異常が生じたことで多核の細胞が増加すると考察している。  
38 腎髄質外層外帯には用量依存的に細胞配列等の組織障害が認められ、2 mg/kg 体

1 重/日投与群では非投与群に比べて分裂期にある細胞数が明らかに多く、基底膜上  
2 又は基底膜から剥離したアポトーシスの細胞が管腔内に認められた。OTA 投与群  
3 の腎臓で、細胞核抗原 (PCNA) が用量に依存して増加し、細胞が増殖している  
4 ことが示されたが、肝臓の PCNA に増加はみられなかった。1 mg/kg 体重/日以上  
5 の OTA 投与群では、非投与群より尿量が明らかに増加し、尿中トリメチルア  
6 ミンオキシドが増加した。尿中グルコース濃度の増加など近位尿細管に毒性を示  
7 す物質にみられる典型的な変化は認められず、著者らこれらの結果は OTA によ  
8 る腎毒性には特有のメカニズムが関与している可能性を示唆すると考えた。(参照  
9 15(2005)#308)

10 Wistar ラット (雄、一群 5 匹) に 0 又は 0.2 mg/kg 飼料の OTA を 28 日間経  
11 口投与した。OTA 投与群では、病理組織検査の結果、近位尿細管に変性が認めら  
12 れ、腎組織のうっ血及び炎症細胞の浸潤等 OTA 特異的な腎毒性がみられた。生  
13 理学的検査の結果、OTA 投与群では血清中のクレアチニン、BUN、ALP、ALT  
14 及び 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  
15 意に低かった。(参照 16(2011)#630)

16  
17 Wistar ラット (雄、一群 10 匹) に 0 又は 4 mg/kg 飼料の OTA を 30 日間混餌  
18 投与し、ホルモンに及ぼす影響が調べられた。OTA 投与群では、チロキシシン(T4)、  
19 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増加し、トリ  
20 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  
21 濃度は有意に減少した。(参照 17(2011)#664)

### 22 23 ③ ニワトリ

24 ニワトリ (肉用鶏、雄、一群 10 羽) に 0 又は 4 mg/kg 飼料の OTA を 3 週間投  
25 与する反復投与毒性試験が実施された。OTA 投与群では、非投与群に比べて体重  
26 が減少し、飼料効率が低下した。肝臓や前胃、砂嚢及び心臓の相対重量は増加し、  
27 ファブリキウス嚢の相対重量は減少した。致死率は 42.5%であった。飼料に L-  
28 フェニルアラニンを 0.8 又は 2.4%添加した場合、致死率はそれぞれ 12.5%又は  
29 15.0%に減少した。(参照 18(1990)#119)

30 ニワトリ (肉用鶏、雌雄、一群 32 羽) に 2 mg/kg 飼料の OTA を 14 日以上混  
31 餌投与した結果、肝臓では肝細胞の硝子様腫大、炎症性単核細胞の浸潤、クッパ  
32 ー細胞の過形成、凝固壊死及び充出血がみられた。腎臓では、局所の出血、尿細  
33 管上皮変性、尿細管腫大、壊死及び間質性腎炎が認められ、糸球体の萎縮もみら  
34 れた。ファブリキウス嚢では、軽度の萎縮、髄質リンパ球の減少及び間質結合組  
35 織の増加がみられ、脾臓や胸腺でもリンパ球が減少した。(参照 19(2008)#407)

36 ニワトリ (肉用鶏、一群 10 羽) に 0、0.5 又は 1 mg/kg 飼料の OTA が 42 日間  
37 混餌投与された。その結果、腎臓と肝臓の相対重量増加は OTA 投与群で認めら  
38 れたが、ファブリキウス嚢と脾臓の相対重量への著しい影響は見られなかった。

1 血清の LDH、 $\gamma$ -GTP 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の  
2 上昇、腎臓近位尿細管上皮細胞の壊死が認められた。(参照 20(2008)#396)  
3 ハイセックスブラウン産卵鶏 (47 週齢、一群 7羽) に 0 又は 2 mg /kg 飼料の  
4 OTA が 3 週間混餌投与された。OTA 非投与のコントロール群では肝臓中に OTA  
5 は検出できなかった ( $<0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) が、OTA 投与群では肝臓中 OTA 濃度は 15.1  
6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。コントロール群と比較して投与群では相対肝重量が有意に増加  
7 した。(参照 21(2008)#394)

8

#### 9 ④ ウサギ

10 ウサギ (雌、妊娠 28 日、投与群 4 及び対照群 3) に OTA を 193.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (10~20  
11  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) 含む人工汚染飼料を 19 日間投与した。投与 5、9、12 及び 19 日  
12 目に乳及び乳児の血液を採取し OTA 濃度を調べた結果、乳中の OTA 濃度と乳児  
13 の血清中 OTA 濃度との間に直線的相関が認められた。(参照 22(2000)#98)

14 New Zealand White ウサギ (一群 4 頭) に、OTA を 0 又は 0.75 mg/kg 含む  
15 飼料が 60 日間投与された。腎臓近位曲尿細管上皮に巨大核細胞及び細胞の基底  
16 膜からの剥離が認められた。また、刷子縁の消失、微絨毛の退化、細胞小器官の  
17 消失を伴う細胞質空胞形成、核小体の消失及びミトコンドリアの内部構造である  
18 クリステの消滅が認められた。(参照 23(2007)#297)

19 New Zealand White ウサギ (一群 8 頭) に OTA を 0 又は 1 mg/kg 含む飼料が  
20 30 又は 60 日間投与された。OTA 投与群では体重増加の抑制及び生存率の低下が  
21 みられた。生理学的検査では、30 日及び 60 日 OTA 投与群の腎臓におけるスー  
22 パーオキシドジスムターゼ活性及びカタラーゼ活性並びに 60 日 OTA 投与群の肝  
23 臓におけるマロンジアルデヒド (MDA) が対照群に比べて上昇した。腎臓は OTA  
24 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  
25 疹がみられた。投与 60 日後には、腎臓は更に腫大及び退色していた。電子顕微  
26 鏡による組織学的観察の結果、OTA 投与群ではミトコンドリアの変形及びクリス  
27 テの消失が認められた。(参照 24(2011)#622)

28

#### 29 ⑤ イヌ

30 ビーグル犬 (雄、一群 3~6 匹) に、0.1、0.2 mg/kg 体重/日の OTA がカプセル  
31 を用いて 14 日間経口投与された。腎機能変化は、これらの投与レベルでは認  
32 められなかった。組織学的検査により、尿細管壊死及び近位尿細管上皮細胞にお  
33 ける細胞質空胞化及びミエロイド小体と呼ばれる層状構造の形成が全ての投与群  
34 で認められた。胸腺と扁桃腺のリンパ系組織の壊死も全ての投与群で認められた。  
35 (参照 25(1977)#145, 26(1977)#146, 27(1977)#147)

36

#### 37 ⑥ ブタ

38 ブタは、OTA による腎臓への毒性影響に最も感受性のある種と考えられ、腎臓

1 近位尿細管に特異的な形態的及び機能的変化が報告されている。(参照  
2 30(1979)#95, 32(1985)#97, 37(1977)#150)

3 ブタ(雌、一群 8 匹)に 0 又は 1 mg/kg 体重/日の OTA が 5~6 日経口投与さ  
4 れた結果、尿量の増加、尿比重の低下、尿中タンパク質濃度及び糖濃度の増加並  
5 びに血中タンパク質濃度及び BUN の増加が認められた。尿における LDH、AST  
6 及びイソクエン酸脱水素酵素 (ICDH) 濃度は増加した。組織学的検査により、  
7 曲尿細管及び集合管の上皮に水腫が認められた。近位尿細管、特に近位曲尿細管  
8 の上皮細胞に壊死がみられ、近位曲尿細管腔内には壊死した細胞片及び基底膜か  
9 ら剥離した細胞が認められた。また、腸管上皮細胞及び粘膜固有層に壊死が認め  
10 られ、単球及び好中球の浸潤がみられた。(参照 28(1973)#1020)

11 ブタ(雌、一群 6~11 匹)に OTA で自然汚染された大麦(オクラトキシン B  
12 及び C、オクラトキシンエステル、シトリニン、viridicatumtoxin 並びにアフラ  
13 トキシンは不検出)を混じた飼料を用いて、0、0.2、1 又は 4 mg/kg 飼料(0、8、  
14 40 又は 160 µg/kg 相当)の OTA を毎日給与し、投与開始後 9 日目及び 68 日目  
15 に各群のブタを 1 匹ずつと殺し、残りのブタには 20kg から 90kg に増体重する 4  
16 か月間、上記飼料が給与された。尿及び血液は、試験開始 1 週間前、試験開始後  
17 1 週間目及びその後は 3 週間ごとに採取された。血液の pH、糖濃度、ヘマトクリ  
18 ット値、ヘモグロビン値、クレアチニン濃度、BUN、ナトリウム濃度、カリウム  
19 濃度、塩素濃度、白血球数、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性、グルタミン酸脱水素  
20 酵素 (GLDH) 活性、ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP) 活性及び α-porcine  
21 low-molecular-weight(α-PLMW)並びに尿の pH、比重、浸透圧、糖濃度、ナトリ  
22 ウム濃度、カリウム濃度、塩素濃度、イヌリン及び PAH 濃度が検査された。と  
23 殺後は、剖検及び病理組織学的検査が実施され、肝臓及び腎臓の LDH 活性、  
24 GLDH 活性、LAP 活性、ヘキソキナーゼ活性、AST (GOT) 活性及びグルコー  
25 ス 6 リン酸脱水素酵素 (G-6-PD) 活性が測定された。0.2、1、又は 4 mg/kg の  
26 OTA 汚染飼料を給餌した各群における給餌期間中の体重当たり一日 OTA 投与量  
27 は、それぞれ 7.2~8.6mg/kg、36.2~43.3mg/kg 又は 145.0~173.6mg/kg であっ  
28 た。OTA 投与により障害が認められたのは腎臓であった。160 µg/kg 体重飼料投  
29 与群において投与後 2 週間で尿に LAP が認められ、尿中たん白は、40 及び 160  
30 µg/kg 体重/日の投与群で投与開始 20 日後より有意に増加した。OTA の用量に依  
31 存して、パラアミノ馬尿酸の尿細管最大排泄量 (TmPAH) 及び TmPAH のイヌ  
32 リンクリアランスに対する割合が減少し(対照群と 0.2 mg/kg 群との間に有意差  
33 あり)、尿濃縮能が低下することが認められた。90 kg 体重時の腎臓について、0.2  
34 mg/kg 群においては肉眼的病理変化が認められず、顕微鏡所見として 8 µg/kg 体  
35 重/日投与群の 9 匹中 4 匹に及び 40 µg/kg 体重/日の用量以上では全てのブタの近  
36 位尿細管上皮細胞の刷子縁縮小、細胞核の凝縮及び分裂像がみられ、尿細管内に  
37 は剥離した尿細管上皮細胞が認められた。1 mg/kg 及び 4 mg/kg 投与群において  
38 は、全てのブタの腎臓に病変が認められた。(参照 29(1974)#1014)

1           ブタ (25、32 又は 50 kg のブタ、一群 10 又は 12 頭) に OTA が自然汚染した  
2           大麦を用いて 25 kg のブタには 0 又は 1.38 mg OTA /kg 飼料を 8 週間、その他  
3           のブタにはそれぞれ 70 又は 90 kg になるまで 0 又は 2.33 mg/kg 飼料の OTA を  
4           混餌投与した。OTA 投与群には腎臓重量の増加、近位尿細管の構造変化、尿細  
5           管の萎縮及び間質の線維化並びに尿細管基底膜の肥厚が認められた。若齢のブタ  
6           では、老齢のブタに比べ OTA の毒性に対する感受性が強く、若齢時に引き起こ  
7           された腎臓の病変は、OTA を含まない餌に変えても治癒しなかった。(参照  
8           31(1983)#96)

9           ブタ (雌、一群 6 匹) に、0 又は 5 mg/kg/飼料 (約 0.4 mg/kg 体重/日) の OTA  
10           を 5 日間並びに、0 又は 1 mg/kg/飼料の OTA を 3 か月間混餌投与し、腎臓にお  
11           ける各種脱水素酵素及びリン酸化酵素の活性が調べられた。5 mg /kg/飼料の OTA  
12           を 5 日間投与した群では、いくつかのネフロンにおいて近位尿細管上皮細胞の脱  
13           落及び局所的な壊死がみられた。近位曲尿細管及び近位直尿細管で NADH テト  
14           ラゾリウム還元酵素活性の低下及び近位曲尿細管でコハク酸テトラゾリウム還元  
15           酵素活性の低下が認められた。1 mg /kg/飼料の OTA を 3 か月間投与した群では、  
16           いくつかのネフロンにおいて近位尿細管上皮細胞に局所的な萎縮及び壊死並びに  
17           間質の線維化が認められた。近位尿細管では NADH テトラゾリウム還元酵素、  
18           コハク酸テトラゾリウム還元酵素及び ALP の酵素活性が低下したことから、著  
19           者らは呼吸鎖の機能低下が生じたと考えた (参照 30(1979)#95)。

20           ブタ (ランドレース、雌、一群 4 匹) に 0.8mg/kg 体重/日の OTA が 5 日間経  
21           口投与された結果、近位曲尿細管下部に変化がみられ、尿細管上皮細胞の脱落が  
22           認められた。遠位尿細管及び集合管には変化がみられなかった。(参照  
23           32(1985)#97)

24           ブタ (種及び性差不明、一群 6 匹) に 0、0.2 又は 1 mg/kg 飼料 (0、0.008 又  
25           は 0.04 mg/kg 体重/日 : JECFA 換算) の OTA が 5 週間投与された。用量依存的  
26           な PEPCK 及び  $\gamma$ TG 活性減少が認められた。(参照 33(1986)#170)

27           ブタ (ランドレース、雌、一群 3 匹) に 0、0.2 又は 1 mg/kg 飼料 (0、0.008  
28           又は 0.04mg/kg 体重-事務局換算) の OTA が 5 週間経口投与され、腎臓への影響  
29           が調べられた。OTA 投与により  $T_{mPAH}$  の有意な減少、 $T_{mPAH}/C_{In}$  の減少並びに糖  
30           排出の増加及び用量依存的な近位尿細管の機能障害が認められた。1 mg/kg 飼料  
31           投与群において、腎皮質における PEPCK 活性及びミトコンドリアの  $\gamma$ GTP 活性  
32           が OTA 非投与群に比べて有意に減少したが、肝臓の PEPCK 活性は変化しな  
33           かった(参照 34(1988)#152)。

34           ブタ (雌雄、一群各 3 頭) に 0、90、130 又は 180  $\mu$ g/kg 飼料の OTA を 3 か  
35           月、続く 2 か月間には 0、130、305 又は 790  $\mu$ g/kg 飼料の OTA 投与する反復投  
36           与毒性試験が実施された。試験には OTA とペニシリン酸を産生する *Aspergillus*  
37           *ochraceus* 菌を汚染させた大麦が用いられた。組織学的、血液学的及び生化学的  
38           パラメータの変化が全投与群で認められた。投与 3 か月後にはアシドーシスの傾

1 向が、5 か月後及び試験終了 1 か月後では呼吸性アシドーシスが認められ、尿の  
 2 pH は有意に低下していた。投与 3 か月目には主に 790 µg/kg 飼料投与群におい  
 3 て、更に 5 か月目には全ての投与群において近位尿細管上皮細胞に顆粒状及び空  
 4 胞状変性などの退行性変性が認められ、間質では線維芽細胞の増殖がみられた(参  
 5 照 35(2001)#350)。追加試験として、ランドレース と ブルガリアンホワイト  
 6 の交雑種(雌雄、一群各 3 頭)に OTA を 1 年間 800 µg/kg の濃度で混餌投与し  
 7 た結果、軽度の腎症発生が報告された。組織検査の結果、6 か月後のブタに近位  
 8 尿細管上皮細胞の退行性変性並びに間質への炎症性単球浸潤及び間質線維芽細  
 9 胞の異常な増殖が確認された。OTA を投与しない対照群ではこれらの異常は観  
 10 察されなかった。(参照 36(2002)#351)

11  
 12 (3) 慢性毒性・発がん性

13 OTA の慢性毒性、発がん性試験の結果を表 3 に示した。

14  
 15 表 3 オクラトキシン A の慢性毒性・発がん性試験の結果

動物種(動物数/群)	投与方法・期間	投与量		所見	LOAEL mg/kg 体重	NOAEL mg/kg 体重	備考	参考文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、ddY、雄(10)	混餌、44 週	40	5.6	・生存した 9 匹のうち、5 匹に肝細胞癌、9 匹に腎臓の嚢胞性腺腫、2 匹に結節性腎細胞腫瘍形成。	5.6			(参照 38(1978)#140)
マウス、DDD、雄(20)	混餌、70 週	25	3.5	・生存した 20 匹のうち、全てに腎臓の嚢胞性腺腫、6 匹に腎細胞腫瘍、8 匹に肝細胞癌形成。	3.5			(参照 39(1984)#497)
マウス、ddY、雄(16)	混餌、5 ~30 週	50	7	・OTA 投与 10 週間以下のマウスでは腎臓及び肝臓の腫瘍は発生なし。 ・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。 ・肝細胞癌の投与 25 週間(5/15)と 30 週間(6/17)投与で増加。	7		マウスは投与開始から 70 週間観察された。	
マウス、B6C3F1、雌雄(各 50)	混餌、24 か月	1、40		・40mg/kg 飼料投与群の雄マウスに腎臓の良性(発生頻度 53%)と悪性の腫瘍(29%)発生が認められた。	8		OTB を 7%及びベンゼンを 9%含む飼料。	(参照 40(1985)#63)
ラット、F344/N、雌雄(各 80)	強制経口、9 か月、15 か月、2 年		0.021,0.07,0.21	・2 年後の腎細胞癌の発生頻度は、0、21、70、210 µg/kg 群の雄ではそれぞれ 0/50、0/50、16/51、30/50、雌では 0/51、0/51、1/50、3/50。	0.07	0.021	9 及び 15 ヶ月後に各群雌雄各 15 匹をと殺。	(参照 41(1989)#318)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

ラット、 F 344/N、 雄(5)	90 日、週 5 回		0、0.021、 0.070、 0.21	・0.07 mg/kg 体重投与以 上で髄質外層外帯の近 位直尿細管の単細胞 死、顕著な細胞核拡大。		0.021		(参 照 42(2007)#331)
Dark Agouti ラ ット(雄)、 8 週	混餌投 与、3、6 又は 9 か 月投与後 2 年まで 観察及び 年間投 与。	5 (3、6 又は 9 か 月投与) 又は 0.4 (2 年間)	0.009~0. 25	・ 5 ppm の OTA 投与群 における発がん率は 20%。6 か月投与群の、 1 匹に両側の腎臓に 癌、9 か月投与群の、 20 匹中 4 匹の片側の腎 臓に癌が認められた。 ・ 400 ppb の OTA を 2 年間混餌投与した群に 発がんは認められな かった。			人工培養 による OTA (OTB が 5~10% 混入)。	(参 照 43(2009)#367)
ラット、 F344、雄 (34)	混餌投 与、2 年		0.05 (ラ ット~333 g)、 その後は 100 mg/ ラット/日	・ 34 匹中 4 匹 (12%) に 腎臓がんがみられ、こ の割合は NTP の同用 量の OTA 強制投与結 果 (30%) より少なか った。				(参 照 44(2010)#1017)
ブタ、ラン ドレース、 雌、8~10 週齢(6)	混餌、2 年	0、1	0、0.041 mg/kg 体 重(*1)	・ 細尿管の萎縮と局所的 な間質の線維化。 ・ 損傷を受けた腎臓で萎 縮した細尿管に単核 細胞の浸潤。 ・ 近位尿細管で 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。				(参 照 30(1979)#95)

(\*1)JECFA 換算

① 44 週間発がん試験 (マウス、混餌投与)

ddY マウス (雄、一群 10 匹) に 0 又は 40 mg/kg (約 5.6 mg/kg 体重/日に相当 : JECFA 換算) の OTA を含む飼料を 44 週間投与する反復投与毒性試験が実施された。試験終了後 5 週間は回復期間として観察された。OTA 投与群では 9 匹が生存し、そのうちの 5 匹に肝細胞腫瘍、9 匹に腎嚢胞腺腫及び 2 匹には結節性の腎細胞腫瘍が認められた。肝臓や腎臓の腫瘍は OTA 非投与の対照群では認められなかった(参照 38(1978)#140)。この種のマウス対照群に関してのこれら腫瘍の自然発生頻度に関するデータは示されていなかった。観察された肝腫瘍が良性か悪性かは、明確に示されていなかった。(参照 2(2001)#1031)

② 70 週間発がん試験 (マウス、混餌投与)

同じ研究室で更に 2 種類の反復投与毒性試験が実施された。DDD マウス (6 週齢雄、一群 20 匹) に 25 mg/kg の OTA を含む飼料 (約 3.5 mg/kg 体重/日相当 JECFA 換算) が 70 週間投与された結果、生存した 20 匹の OTA 投与マウス全てに腎臓の腎細胞癌が認められ、そのうち 6 匹には結節性の腎細胞腫瘍が、8 匹には肝細胞癌が認められた。17 匹の対照マウスの 1 匹に、肝細胞癌が認められた。毒性所見として、腎臓に複数の嚢胞形成、リンパ球の浸潤を伴うネフロンの変形及び線維化又は尿細管上皮細胞の変性が報告された。ddY マウス (雄、一群 16 匹) を用いた 70 週間の毒性試験では、50 mg/kg の OTA (約 7 mg/kg 体重/日に

1 相当：JECFA 換算) を含む飼料が 0、5、10、15、20、25 又は 30 週間投与され、  
 2 いずれの群も 70 週目まで OTA 無添加の飼料で飼育され、回復期間とされた。腎  
 3 臓及び肝臓の腫瘍は、OTA 非投与の対照群及び OTA 投与 10 週間以下のマウス  
 4 では認められなかった。肺癌も認められたが、これは非投与群でも発生し、OTA  
 5 投与群において用量依存性が認められないことより OTA 特異的に発生する腫瘍  
 6 とは考えられなかった。腎細胞癌の発生頻度は、OTA を 15、20、25 及び 30 週  
 7 間投与した場合、それぞれ 3/15、1/14、2/15、4/17 であった。腎臓における嚢胞  
 8 性腺腫の発生頻度は示されていなかった。肝細胞癌の発生頻度の有意な増加が、  
 9 OTA 投与 25 週間 (5/15) と 30 週間 (6/17) 投与群に認められた。(参照  
 10 39(1984)#497)

11 腫瘍発生頻度の結果を表 4 に示す。

12  
13

表 4 オクラトキシン A を摂取した ddy 雄マウスの腫瘍発生頻度

投与期間 (週)	一群匹数	肝細胞癌(%)	腎細胞癌(%)	肺癌(%)
0	15	0	0	4 (26.7)
5	16	0	0	8 (50.0)
10	15	0	0	3 (20.0)
15	15	0	3 (20.0)	11 (73.3)
20	14	2 (14.3)	1 (7.1)	6 (42.9)
25	15	5 (33.3)	2 (13.3)	4 (26.7)
30	17	6 (35.3)	4 (23.5)	8 (47.1)

14

15 これらの試験において、OTA 投与により、乳頭状の嚢胞腺腫(良性)及び結節性  
 16 の腎細胞癌といった 2 つのタイプの腎臓腫瘍が識別された。これらは、異型の細  
 17 胞を含み浸潤性の増殖が認められるため、JECFA では悪性であると評価された。  
 18 腎臓又は肝臓腫瘍に起因した転移は認められなかった。(参照 39(1984)#497,  
 19 45(1990)#1030)

20

21 **③ 24 か月間発がん試験 (マウス、混餌投与)**

22 B6C3F1 マウス (離乳後、一群雌雄各々 45~50 匹) に 0、1 又は 40 mg/kg の  
 23 OTA を含む飼料 (6 mg/kg 体重/日、事務局換算<sup>1)</sup>) を 24 か月間投与する反復投  
 24 与毒性試験が実施された。試験に使用された粗精製 OTA は約 84%の OTA、7%  
 25 の OTB 及び 9%のベンゼンを含むものであった。40 mg/kg 飼料の OTA 投与群に  
 26 において、体重が雌 25%及び雄で 33%減少し、雄では、上皮の過形成を伴う腎尿細  
 27 管の嚢胞性拡張によって特徴づけられる腎臓への影響が認められた。OTA 無添加  
 28 飼料を摂取させた対照群又は 1 mg/kg 飼料の OTA 投与群では、雄雌ともに腎臓

<sup>1</sup> JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

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

1 にはがんは認められなかった。40 mg/kg 飼料の OTA 投与群の雄マウスで、21 か月  
 2 目以降に腎臓に良性の腺腫と主に尿細管上皮細胞に悪性のがんが認められ、それ  
 3 らの発生頻度は、それぞれ 49 匹中 26 匹 (53%) 及び 14 匹 (29%) であった。  
 4 良性の腫瘍が発生した 26 匹中 9 匹に悪性のがんが認められた。転移は認められ  
 5 なかった(参照 2(2001)#1031, 40(1985)#63)。肝細胞癌の発生頻度は、対照群と  
 6 比較して雌マウスに統計的に有意な増加がみられた。試験に使用した OTA には、  
 7 既知の発がん物質であるベンゼンを不純物として 9%含んでいることを考慮する  
 8 と、著者らは、その相乗作用の可能性は否定できないと考えた。

9 当該研究結果における腫瘍発生頻度を表 5 に示す。(参照 40(1985)#63)

11 **表 5 オクラトキシシン A を摂取した B6C3F1 マウスの腫瘍発生頻度**

投与群 (mg/kg 飼料)	一群匹数	腎腺腫	腎臓癌	肝細胞腺腫	肝細胞癌
雄					
0	50	0	0	1	0
1	47	0	0	5	3
40	50	26	14	6	4
雌					
0	47	0	0	0	0
1	45	0	0	1	1
40	49	0	0	2	5

12  
 13 この試験において試験開始 18 か月後の生存率は、対照群、1 mg/kg 飼料及び  
 14 40 mg/kg 飼料の OTA 投与群においてそれぞれ 65%、75%及び 98%であり、腎  
 15 細胞癌による生存率の低下は認められなかった。対照群及び 1 mg/kg 飼料の OTA  
 16 投与群では 4 か月目より致命的な閉塞性の泌尿器疾患の発生がみられた(参照  
 17 40(1985)#63)。40 mg/kg 飼料の OTA 投与群で生存率が高くなった原因は、OTA  
 18 によるグラム陽性細菌の生育阻害効果及び OTA が誘発した近位尿細管損傷の結  
 19 果としての多尿症によると推定されている(参照 46(1986)#62)。本結果について  
 20 は、ケージ内におけるマウス同士の攻撃による障害が、慢性の尿路疾患に関与し  
 21 た可能性も指摘されている(参照 47(1987)#198)。

23 **④ 13 週間発がん試験 (ラット、強制経口投与)**

24 F344/N ラット(雌雄、一群各 10 匹)に、0、0.0625、0.125、0.25、0.5 又は 1 mg/kg  
 25 体重/日の OTA (純度 98%) を 13 週間、1 週間に 5 回の頻度で強制投与する予備  
 26 試験が米国国家毒性プログラム (NTP) において実施された。13 週試験の結果、  
 27 腎臓毒性が明らかに認められた。また、腎臓、心臓及び脳の相対重量の増加、胸  
 28 腺の萎縮、胃上皮の壊死、副腎における出血、骨髄細胞の減少等が認められた。  
 29 OTA を投与した全てのラットの腎臓に巨大核細胞がみられた。高投与量群では、  
 30 尿細管上皮細胞の壊死及び変性がみられ、その他の用量では、皮質内帯及び髓質

1 外帯の直尿細管部分の尿細管上皮細胞の萎縮が認められた。発がんは認められな  
2 かった。(参照 41(1989)#318)

3

4 ⑤ 9 か月間発がん試験 (ラット、強制経口投与)

5 F344/N ラット(雌雄、一群各 15 匹)に、0、21、70 又は 210 µg/kg 体重/日の  
6 OTA (純度 98%) を 9 か月、1 週間に 5 回の頻度で強制投与する毒性及び発がん  
7 試験が NTP において実施された。

8 9 か月試験の結果、70 及び 210 µg/kg 体重/日の OTA 投与群の雌雄全てに巨大  
9 核又は倍数体の核と突起状の核小体を持つ大きな腎臓上皮細胞 (有核細胞肥大)  
10 が認められた。有核細胞肥大は尿細管上皮細胞に広く分布し、特に皮髄境界上部  
11 の近位直尿細管に多くみられ、投与量の増加に伴って増加した。高投与群の雄 1  
12 匹に尿細管細胞腺腫が 1 個認められた。雌雄ラットに尿細管細胞の過形成がみら  
13 れ、過形成病変部位には、好塩基性尿細管細胞が観察された。(参照  
14 41(1989)#318)

15

16 ⑥ 15 か月間発がん試験 (ラット、強制経口投与)

17 F344/N ラット(雌雄、一群各 15 匹)に、0、21、70 又は 210 µg/kg 体重/日の  
18 OTA (純度 98%) を 15 か月、1 週間に 5 回の頻度で強制投与する毒性及び発が  
19 ん試験が NTP において実施された。

20 15 か月試験の結果、70 及び 210 µg/kg 体重/日の OTA 投与群の雌雄全てに巨  
21 大核細胞が認められた。210 µg/kg 体重/日投与群の雄 2 匹及び 70 µg/kg 体重/日  
22 投与群の雄 1 匹に腎細胞癌並びにそれぞれの投与群の雄に 1 匹ずつ腎細胞腺腫が  
23 認められた。(参照 41(1989)#318)

24

25 ⑦ 2 年間発がん試験 (ラット、強制経口投与)

26 F344/N ラット (雌雄、一群各 50 匹) に、0、21、70 又は 210 µg/kg 体重/日  
27 の OTA (純度 98%) を 2 年間強制投与する毒性及び発がん試験が NTP において  
28 実施された。2 年間の投与試験の結果、以下に記したように、OTA は F344/N 雄  
29 及び雌ラットにおいて明らかな発がん性を示した。(参照 41(1989)#318)

30 ラットは毎日 2 回観察され、最初の 13 週間は毎週、その後は毎月体重と摂餌  
31 量が記録された。飼料及び水は自由摂取とされた。各群雌雄各 15 匹のラットが、  
32 9 及び 15 か月後にと殺された。210 µg/kg 体重/日の OTA 投与群において、雄ラ  
33 ットでは 18~77 週間の間に、雌のラットでは 6~89 週間の間に体重が 4~7%減  
34 少した。一般所見上の変化はみられなかった。血液学的検査と血清の化学分析の  
35 結果、生物学的に有意な影響は認められなかった。OTA 投与により尿量の増加と  
36 比重の低下が認められ、尿を濃縮する能力にわずかな変化がみられたが、腎臓機  
37 能の変化は伴わなかった。雄における腎細胞腺腫及び腎細胞癌の発生頻度は、0、  
38 21、70 又は 210 µg/kg 体重/日の OTA 投与群で 1/50 (2%)、1/51 (2%)、6/51 (12%)

1 及び 10/50(20%) 並びに 0/50 (0%)、0/51 (0%)、16/51 (31%) 及び 30/50 (60%)  
2 であった。70 及び 210 µg/kg 体重/日の OTA 投与群で、腎細胞腺腫と腎細胞癌を  
3 合わせた発生頻度は、それぞれ 36/50 (72%) 及び 20/51 (39%) であった。210  
4 µg/kg 体重/日の OTA 投与群では、腎細胞腺腫及び腎細胞癌が、複数個又は両側  
5 の腎臓に認められた。最終と殺の前に死亡又は瀕死の状態の雄の数は、投与量に  
6 依存して増加し、210 µg/kg 体重投与群では有意に増加した (0、21、70 又は 210  
7 µg/kg 体重の OTA 投与群で、それぞれ 7、19、23 又は 26 匹)。70 及び 210 µg/kg  
8 体重/日の OTA 投与群において、生存数の減少が腎臓癌の存在に起因していると  
9 考えられ、死亡したラットのうち腎細胞癌が認められた割合はそれぞれの投与群  
10 で 15/23 (65%) 及び 18/26 (69%) であった。転移性のがんを有していたラット  
11 は、と殺前に死亡する例が多かった。転移性のがんを有していた割合は、と殺前  
12 に死亡したラットでは 70 及び 210 µg/kg 体重投与でそれぞれ 3/8 (38%) 及び  
13 11/15 (73%) であったが、最終日にと殺されたラットでは、それぞれ 0/7 (0%)  
14 及び 3/15 (20%) であった。一方で、OTA を 21 µg/kg 体重投与した群の雄ラッ  
15 トでは、生存率の減少が OTA を 70 又は 210 µg/kg 体重投与した群と同様であっ  
16 たにもかかわらず、腎臓にがんは認められなかった。雌では、腎細胞腺腫と腎細  
17 胞癌の合計頻度は、0、21、70 又は 210 µg/kg 体重の OTA 投与群で、それぞれ 0/51  
18 (0%)、0/51 (0%)、2/50 (4%) 又は 8/50 (16%) であった。ラットにおいて  
19 OTA により誘発された腎細胞癌は、主に肺及びリンパ節に転移した。OTA を 210  
20 µg/kg 体重/日投与した雌ラットでは、多発性の乳腺線維腺腫が認められた。乳腺  
21 線維腺腫の発生頻度は、対照及び低用量投与群の 4~5/50 (8~10%) と比較し、  
22 14/50 (28%) であった。非腫瘍性の毒性は主として腎臓に関係するものであった。  
23 13 週間の予備試験ラット並びに 9、15 及び 24 か月の毒性試験ラットにおいて、  
24 70 及び 210 µg/kg 体重/日の OTA 投与群の雌雄に、巨大核又は倍数体の核と突起  
25 状の核小体を持つ大きな腎臓上皮細胞 (有核細胞肥大) が認められた(参照  
26 41(1989)#318)

27 第 44 回 JECFA において、この NTP 試験結果について検討された。雄ラット  
28 における腎細胞癌発生頻度が、70 及び 210 µg/kg 体重 OTA 投与群でそれぞれ  
29 16/51 (31%) 及び 30/50 (60%) であり、それ以下の低用量投与群ではがんが認  
30 められなかったことが着目された。雌ラットの腎細胞癌発生頻度は低く、21、70  
31 又は 210 µg/kg 体重の OTA 投与群でそれぞれ 0/50、1/50、3/50 であった。腎臓  
32 腺腫は、全ての投与群の雄で認められ、投与量に応じて発生頻度が増加した。雌  
33 ラットにおける腎臓腺腫は 70 及び 210 µg/kg 体重投与群でのみ認められた。乳腺線  
34 維腺腫は、全ての用量の OTA 投与ラットの 45~46%で認められ、OTA 非投与の  
35 対照群より有意に高い発生頻度であった(参照 2(2001)#1031)。

36 NTP の試験における腎臓標本が、その後レビューされ JECFA において検討さ  
37 れた。障害部位は、髓質外層の外帯にある近位直尿細管 S3 分節であることが確  
38 認された。2 年間慢性・発がん試験における組織学的所見は、巨大核細胞及び肥

1 大した有核細胞の増加による S3 尿細管の萎縮と組織破壊が認められた。この変  
 2 化は、雌雄ともに明らかな用量反応関係を示した。16 日間及び 13 週間試験にお  
 3 いて髄質外層の外帯を含む尿細管における局所的な細胞死、細胞分裂の活性化及  
 4 び尿細管過形成を伴った好塩基性細胞の増加が認められた。これらの損傷部位  
 5 と 2 年間試験の発がん部位に相関が認められ、発がんのメカニズムに關与する可  
 6 能性も考えられたが、組織化学的な所見のみでは不十分とされた。髄質外層の外  
 7 帯に關わるこの他の非腫瘍性の障害は、拡張した異型尿細管、色素嫌性尿細管、  
 8 嚢胞性尿細管であり、嚢胞性尿細管は雄より雌ラットに顕著に認められた。低用  
 9 量 (マイクログラムオーダー) の OTA が、腎細胞癌を高頻度で誘発し (高用量  
 10 群雄の 74%)、腺腫より多く認められた。腎細胞癌は比較的迅速に発症し、悪性  
 11 で急速に進行した。通常とは異なって、未分化の表現型を示す傾向が認められ、  
 12 比較的高頻度で転移し、明らかに死亡の原因と考えられるケースもあった。これ  
 13 ら OTA で誘発されるがんの各特徴は、非遺伝毒性物質である d-リモネンやクロ  
 14 ロホルムなどに誘発される腎臓癌にみられる特徴とは異なっている。未分化で活  
 15 発な性質を持つ傾向は、フモニシン B<sub>1</sub> で腎尿細管に誘発されるがんと類似性が  
 16 あった。フモニシン誘発の腫瘍は、スフィンゴ脂質代謝の変化を介した間接的な  
 17 ものと推定されている。OTA が DNA に作用している可能性も考えられたが、  
 18 JECFA では OTA の腫瘍の誘発メカニズムが、DNA との反応によるかどうかは  
 19 不明であるとされた。(参照 2(2001)#1031)

20 NTP の試験結果をまとめ、表 6～表 8 に示した。

21  
 22 **表 6 雄のマウスとラットにおけるオクラトキシン A による巨大核及び発がん性**  
 23 **の LOAEL 及び NOAEL**

動物種	影響	試験期間	LOAEL ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	NOAEL ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
マウス(雄) <sup>a</sup>	腎臓腫瘍	2 年間	4,400	130
ラット(雄) <sup>b</sup>	近位尿細管細胞 の巨大核	90 日間	62.5	設定せず
		9 及び 15 か月間	70	21
	腎臓腫瘍	2 年間	70	21

24 a : OTA 混餌投与

25 b : OTA 5 日/週強制投与

26  
 27 **表 7 オクラトキシン A に曝露した雄ラットにおける巨大核の発生頻度**

OTA 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) <sup>a</sup>	0	21	70	210
巨大核 (%)	0/50	1/51(2)	51/51(100)	50/50(100)

28 a : 5 日/週で 2 年間強制経口投与 NTP(1989)より (参照 41(1989)#318)

29  
 30 **表 8 オクラトキシン A に曝露した雄ラットにおける腎臓腫瘍の発生頻度**

OTA 投与量( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) <sup>a</sup>	0	21	70	210
腺腫 (%)	1/50(2)	1/51(2)	6/51(12)	10/50(20)
生命表検定	$P < 0.001$	$P = 0.669$	$P = 0.023$	$P < 0.001$

ロジスティック 回帰テスト	$P<0.001$	$P=0.669$	$P=0.053$	$P=0.004$
がん (%)	0/50	0/51	16/51(31)	30/50(60)
生命表検定	$P<0.001$	-	$P<0.001$	$P<0.001$
ロジスティック 回帰テスト	$P<0.001$	-	$P<0.001$	$P<0.001$
腺腫 及び/又はがん (%)	1/50(2)	1/51(2)	20/51(39)	36/50(72)
生命表検定	$P<0.001$	$P=0.669$	$P<0.001$	$P<0.001$
ロジスティック 回帰テスト	$P<0.001$	$P=0.669$	$P<0.001$	$P<0.001$

a: 5 日/週で 2 年間強制経口投与 NTP(1989)より (参照 41(1989)#318)

リスク評価のための追加情報を得るために JECFA では、NTP のラット OTA 発がん性試験データ(参照 41(1989)#318)を用いてベンチマークドーズ (BMD)<sup>2</sup>法により、定量的な評価が実施された。腎臓を標的とした発がんに対する性及び種感受性として、雄ラット腎臓における腫瘍とがんの組合せ発生頻度 (表 6) が用量-反応モデリングの最も適当なデータとされた。

シミュレーションには米国環境保護局 (EPA) の BMD ソフトウェア ver.1.4.1(参照 48(2007)#956)が用いられた。対照群のバックグラウンド発生頻度と比較した腫瘍及びがんの発生頻度の 10%増加に対する BMD<sub>10</sub> とその 95% 信頼下限値である BMDL<sub>10</sub> の値が、250 回の繰り返し計算 (イテレーション) を行うことにより推定された。使用したモデルの BMD<sub>10</sub> と BMDL<sub>10</sub> の値を、関係する統計量とともに表 9 示した。

算出された OTA の BMD<sub>10</sub> 値は 18~33 µg/kg 体重/日で、最も信頼できる BMD<sub>10</sub> 値は 30 µg/kg 体重/日付近にあった。BMDL<sub>10</sub> 値は、15~ 25 µg/kg 体重/日の範囲で、最も信頼できる BMDL<sub>10</sub> 値は 25 µg/kg 体重/日であった。従って、PTWI 設定のために参照する出発点 (Point of departure: POD) として、BMDL<sub>10</sub> 値は、現行の根拠となっているブタにおける腎臓毒性を指標とした LOAEL 8 µg/kg 体重/日と比較し、低い値とはならなかった(参照 49(2008)#1032)。

表 9 NTP の試験からの雄 F344 ラットにおける腎臓腫瘍発生頻度に基づく BMD<sub>10</sub> 及び BMDL<sub>10</sub> 算出 (JECFA)

モデル	対数 (尤度)	p-値	AIC	χ <sup>2</sup> 乗	p-値	許容	BMD <sub>10</sub> µg/kg 体重/日	BMDL <sub>10</sub> µg/kg 体重/日
Full model	-71.61							
Gamma multi-hit	-76.36	0.02	158.7	4.91	0.03	??	30	18
Log-logistic	-75.57	0.05	157.1	3.46	0.06	Yes??	32	21
Multistage	-77.29	0.01	160.6	5.96	0.01	??	24	15

<sup>2</sup> BMD 手法は、対照群に対し 5%又は 10%で代表的に選ばれた軽度であるが確認可能な反応(ベンチマーク反応)を引き起こすことが感知できる範囲及び推定量を含む実験データに適合する数学モデルに基づいている。用量-反応評価において、定量的な低濃度の分析が可能なことより、健康影響のため NOAEL と LOAEL 手法の代案として提唱された(国際化学物質安全性プログラム)。BMD の下限値(BMDL)は、BMD の 95%信頼区間片側に相当する下限を意味している。下限値を用いることは、その試験の持つ不確かさを考慮に入れ、選択したベンチマーク反応が限度を超えないことを保証(95%信頼水準)することになる。

Log-probit	-75.05	0.09	156.1	2.64	0.1	Yes	33	25
Quantal-linear	-77.74	0.02	159.5	5.99	0.05	??	18	15
Weibull	-76.68	0.01	159.4	5.27	0.02	??	28	17
Reduced model	-120.77	<0.001						

1 AIC:赤池情報量規準の略でモデルの選択基準、一般に小さいほうが良いモデルとされる。  
2 NTP(1989)のデータより。OTA を 5 日/週で 2 年間強制経口投与(参照 49(2008)#1032)

3  
4 かび毒・自然毒専門委員会では、実験動物における発がん影響についてこの  
5 後に公表された毒性試験結果も含めてレビューした。発がん試験として用量相関  
6 が示され、最も低い投与量で発がん影響が認められていることが確認された。ベ  
7 ンチマークドース法の適用にあたっては、NTP のラットへの 2 年間投与試験は週  
8 5 日投与であることから、一日あたりの平均投与量として 5/7 倍の投与量補正を  
9 行うこととした。改訂された EPA の BMD ソフトウェア ver.2.3.1 において全て  
10 のモデル (Restriction に関する設定がある場合は on 及び off の両条件) を用い  
11 て解析した結果、LogProbit (Restriction : on) 及び LogProbit (Restriction :  
12 off) の両モデルが適合した。両適合モデルのうち最も低い BMDL<sub>10</sub> を算出したの  
13 は、LogProbit (Restriction : off) モデルとなり、BMD<sub>10</sub>は 23.7 µg/kg 体重/日、  
14 BMDL<sub>10</sub>は 16.1 µg/kg 体重/日であった。(表 10)

15  
16 **表 10 NTP の試験からの雄 F344 ラットにおける腎臓腫瘍発生頻度に基づく**  
17 **BMD<sub>10</sub> 及び BMDL<sub>10</sub> 算出**

モデル	Power parameter	Slope parameter	AIC	p-値	許容	BMD <sub>10</sub> µg/kg 体重/ 日	BMDL <sub>10</sub> µg/kg 体重/ 日
Gamma	restricted		158.866	0.0253		22.1248	13.0134
	unrestricted		158.866	0.0253		22.1248	13.0134
Logistic		not restricted	168.437	0.0003		37.4076	30.6388
LogLogistic	restricted	restricted	157.279	0.05972		2.7799	14.8076
	unrestricted	restricted	157.279	1.1597		22.7799	14.8076
LogProbit	restricted	restricted	156.201	0.1004	OK	23.7466	18.1891
	unrestricted	not restricted	156.201	0.1004	OK	23.7466	16.092
Multistage	restricted(2)		160.789	0.0135		17.4057	11.0617
	restricted(3)		160.789	0.0135		17.4057	11.0617
	Unrestricted(2)		160.789	0.0135		17.4057	10.5968
	Unrestricted(3)		155.253			27.1372	20.7351
Probit		not restricted	166.647	0.0005		35.1238	29.1336
Weibull	restricted		159.52	0.0203		20.4683	12.051
	not restricted		159.52	0.0203		20.4684	12.0357
Quantal-linear			159.753	0.0464		13.2651	10.5944

18  
19  
20 **⑧ 90 日間発がん試験 (ラット、強制経口投与)**

21 低用量 OTA 投与がラット腎臓における発がんに与える影響を検証する目的で、  
22 F344/N ラット (雄、一群 5 匹) に OTA が 0、21、70 又は 210 µg/kg 体重/日の  
23 濃度 (NTP による 2 年間試験で用いられた投与量) で、14、28 又は 90 日間、5  
24 日/週で強制経口投与された。血液検査及び尿検査の結果は、高用量で血中クレア  
25 チニンの上昇及び尿中のリソソーム N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) 活性  
26 がわずかであるが有意に上昇したことを除いては腎毒性を示す指標はみられなか

1 った。組織検査において、70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重以上の投与群で、OTA 誘発腫瘍の発生  
2 部位である腎髄質外層外帯の近位直尿細管に巨大核細胞及び細胞死などの変化が  
3 認められた。また、70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重以上の投与群において用量及び時間依存的に異  
4 常な細胞増殖が認められ、その範囲は髄放線から髄質外層の外帯まで認められた。  
5 21  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群の腎臓と肝臓には影響がみられなかった。この試験の  
6 NOAEL は 21  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であった。OTA で誘発される細胞増殖の促進と腫瘍  
7 形成との間に明らかな相関がみられたことから、本研究では細胞増殖を刺激する  
8 ことが OTA の発がん性に主要な役割を果たしていると考えられたとされている。  
9 (参照 42(2007)#331)

#### 10 11 ⑨ 9 か月間発がん試験 (ラット、混餌投与)

12 Dark Agouti ラット (雄、一群 5 匹) に 5  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料の用量で OTA を 3、6 又  
13 は 9 か月投与し、2 年間観察すると共に 0.4  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料の用量で OTA を 2 年間  
14 する慢性毒性試験が実施された。後者の用量は、NTP 試験の結果無毒性用量であ  
15 った投与群の約 2 倍に設定した。試験には人工培養物 (OTB を 5-10% 含む。ペ  
16 ニシリン酸とシトリニンは含まず。) が用いられた。5  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料の OTA 投与群  
17 における発がん率は 20% であった。6 か月投与群では 1 匹の両側の腎臓にがんが、  
18 9 ヶ月投与群では 20 匹中 4 匹の片側の腎臓にがんが認められた。OTA 投与終了  
19 後腫瘍発生までの潜伏期間は、35~97 週であった。0.4  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料の OTA を 2  
20 年間混餌投与した群に発がんは認められなかった。この用量は、毎日~7  $\mu\text{g}$  の  
21 OTA を与えるのと同様であり、平均用量は 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  から始まるが、成体後期  
22 では 30~20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  であった。(参照 43(2009)#367)

#### 23 24 ⑩ 2 年間発がん試験 (ラット、混餌投与)

25 F344 ラット (一群 64 匹) にラットの体重が 333 g になるまでは 0.05  $\text{mg}/\text{ラッ$   
26  $\text{ト}/\text{日}$ 、その後は 100  $\text{mg}/\text{ラット}/\text{日}$  で 2 年間 OTA (OTB を 5-10% 含む。ペニシ  
27 リン酸とシトリニンは含まず。) が混餌投与された。腎臓にがんがみられたのは  
28 64 匹中 16 匹 (25%) であった。(参照 43(2009)#367)

#### 29 30 ⑪ 2 年間発がん試験 (ラット、混餌投与)

31 F344 ラット (一群 34 匹) に 2 年間 OTA (OTB を 5-10% 含む。ペニシリン  
32 酸とシトリニンは含まず。) が混餌投与された。ラットの体重が 175 g になるまで  
33 の OTA 用量は 0.05  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日であった。腎臓にがんがみられたのは 34 匹中  
34 4 匹 (12%) であり、NTP における同じ用量の OTA 強制投与による発がん試験  
35 結果 (30%) より少なかった。(参照 44(2010)#1017)

#### 36 37 ⑫ 2 年間発がん試験 (ブタ、混餌投与)

38 ブタ (雌、一群 3 匹) に 1  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料/日の OTA が 2 年間混餌投与された。発

1 がんは認められなかった。投与開始 3 か月後には、いくつかのネフロンにおいて  
 2 近位尿細管上皮細胞に局所的に尿細管の萎縮及び間質の線維化が認められた。こ  
 3 の所見は 2 年後には更に広範囲に認められ、近位尿細管に構造変化及び壊死が生  
 4 じ、萎縮した尿細管の上皮細胞間に単球の浸潤が認められた。腎不全は認められ  
 5 なかった。近位尿細管では NADPH テトラゾリウム還元酵素、コハク酸テトラゾ  
 6 リウム還元酵素及び ALP の酵素活性が低下したことから、当該研究では TCA 回  
 7 路及び呼吸鎖の機能が低下したと考えられた。(参照 30(1979)#95)

8  
 9 (4) 生殖発生毒性

10 いくつかの発生毒性影響についての試験では、OTA が胎盤を通過し、ラット及  
 11 びマウスに対する胎児毒性及び催奇形性が示されている。OTA の発生毒性試験の  
 12 主なものを表 11 にまとめた。

13  
 14 表 11 オクラトキシシン A の生殖発生毒性試験の結果

動物種、系 統、性、齢	試験	用量		投 与 経 路	作用	LOAE L(mg/k g 体重/ 日)	NOAE L (mg/kg 体重/ 日)	参考文献
		飼料中の 含有率 (mg/kg)	1 日あたりの 摂取量 (mg/kg 体 重/日)					
マウス、 CBA、 妊娠(10)	発生毒性、 妊娠 8、9 日 妊娠 2 日、妊娠 2 ~14 日		0、1、2、 4 (コーン油)	強 制 経 口	・全ての投与群 で胎児に影響。 ・妊娠 8 又は 9 日目投与群で胎 児の顔面上部構 造の無形成と形 成異常。	4<		(参 照 50(1981)#57)
マウス、 CD-1、 妊 娠 (10~13)	発生毒性、 妊娠 8 日 目に投与 し、18 日 目に検査		0、2、3 [タンパク 質(カゼイ ン)量を調 整]	飼 料	・胎児頭蓋顔面 の奇形。	2		(参 照 51(1985)#205)
マウス、 ICR、妊娠	発生毒性、 発生毒性、 妊娠 10 日 目に投与		0、3	腹 腔 内	・小脳症。	3		(参 照 52(1992)#106)
マウス、遺 伝的多指症/ 無嗅脳症マ ウス、 妊娠	発生毒性、 妊娠 7.5 日 目に投与		2 (NaHCO3 溶液)	腹 腔 内	・神経管欠損。	2		(参 照 53(2007)#451)
ラット、 Wistar、妊 娠(12~20)	発生毒性、 妊娠 8 日 目から投 与		8 及び 9 日 目に 2.5、 8~11 日目 に 1.2、 8~13 日目 に 0.83 又 は 8~15 日 目に 0.63	腹 腔 内	・数回の投与及 び妊娠初期に分 けて投与され た。雌親に最も 影響。 ・胎児の吸収胚 の増加、平均胎 子数、平均胎児 体重、胎盤の平 均重量減少。	4		(参 照 54(1974)#498)
ラット、	発生毒性、		8 及び 9 日	強	・催奇形性、	N/A		(参 照

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

Wistar、妊娠	妊娠 8 ~ 15 日		目に 2.5、8~11 日目に 1.2、8~13 日目に 0.83 又は 8~15 日目に 0.63	制経口	胎児数、胎児重量減少。			55(1975)#499)
ラット、Sprague-Dawley、妊娠(10)	発生毒性、妊娠 6 ~15 日		0.25、0.50、0.75、1、2、4 又は 8	強制経口	・急性毒性では腎不全。 ・全ての投与群で腹の子の吸収又は体重減少。	0.25		(参照 56(1976)#3)
ラット、Wistar ラ、雄(5)			2, 4, 6 又は 8 週間、289 mg/kg 体重、48 時間毎	胃内投与	・精巣の $\alpha$ -アミラーゼ、ALP 及び $\gamma$ GTP 活性の増加。 ・精子形成不全	2		(参照 57(1993)#118)
ラット、Sprague-Dawley、妊娠(6~9)	発生毒性、妊娠 6~15 日		0、1	強制経口	・胎児の骨格、肺、腎臓奇形。	1		(参照 58(1999)#50)
ラット、Wistar、妊娠(10)	発生毒性、妊娠 6~15 日		0、0.125、0.25、0.50、0.75	強制経口	・0.5 mg/kg 投与以上で有意な催奇形性、胚吸収の増加。 ・0.25 mg/kg 投与以上で有意な胎児数減少。	0.25		(参照 59(2004)#361) (参照 60(2004)#362)
ラット、Wistar、妊娠(10)	発生毒性、妊娠 6~15 日		0、2.0、2.5、2.75、3.0、3.5、4.0	強制経口	・外水頭症、頭蓋骨不完全閉鎖、臍帯ヘルニア、内水頭症、小眼症、腎盂拡張、腎臓形成不全。	2.75		(参照 61(2006)#325)
ウサギ New Zeal White、妊娠(5)	発生毒性、妊娠 6~18 日		0、0.025、0.05、0.10	強制経口	・胎児体重と生存胎児数減少、催奇形性。	0.10		(参照 62(2005)#500)
Holstein、妊娠 3-6 か月目(1)			0.2、0.75、1.66	胃内投与	・流産又は胎児死亡は認められなかった。		1.66	(参照 5(1978)#37)

1

2

① マウス

3

妊娠 8 又は 9 日目（膈栓形成を 1 日目とする）の CBA マウス（一群 10 匹）にコーン油に溶解した OTA が 0、1、2 又は 4 mg/kg 体重で投与される発生毒性試験が実施された。妊娠 19 日目にと殺し、母体及び胎児の生死、生存胎児の体重、肉眼的観察及び骨格が検査された。4 mg/kg 体重 OTA を妊娠 8 又は 9 日目に投与した群における胎児の死亡率はそれぞれ 17.3 又は 22.2%であった。生存胎児の体重は、用量依存的に減少し、対照群として溶媒を妊娠 8 又は 9 日目に投与した群ではそれぞれ 1.04±0.024 g 又は 1.09±0.02 g であったが、4 mg/kg 体重 OTA を妊娠 8 又は 9 日目に投与した群ではそれぞれ 0.93±0.02 g 又は 0.62±0.02 g であった。4 mg/kg 体重の OTA 投与により認められた主な異常は、妊娠 8 又は 9

4

5

6

7

8

9

10

11

1 日目投与群で脳ヘルニアがそれぞれ 10.4%(7/67;67 匹中 7 匹)又は 89.3%(50/56)、  
 2 小眼球症が 6% (4/67) 又は 26.8% (15/56)、眼瞼開裂が 6% (4/67) 又は  
 3 16.1%(9/56)並びに奇形のあご及び舌突出が 1.5% (1/67) 又は 41.1% (23/56)  
 4 であった。半数の胎児について更に骨格を調べた結果、椎骨及び胸骨における癒  
 5 合が認められた。これらの胎児の異常は、頭蓋骨の骨格と側部壁の骨の位置及び  
 6 大きさの配置異常による脳頭蓋の閉鎖の不具合から起こると考察された。さらに、  
 7 交尾 1 日前、妊娠 2、4、6、7、10、11、12、13、14 又は 16 日目に 4 mg/kg 体  
 8 重を強制経口投与し、妊娠 19 日目に母体及び胎児が観察された結果、胎児への  
 9 影響は全ての投与群で認められた。妊娠 7 日目投与群で胚致死数の有意な増加が、  
 10 妊娠 10、11、13 及び 14 日目投与群で有意な胎児体重の減少が認められた。妊娠  
 11 9 日目投与群では、形成阻害への影響が明らかに認められた。これらの結果から、  
 12 本研究では母体への毒性はなかったとしている。(参照 50(1981)#57)

13 CD-1 マウス(雌、一群 10~13 匹)に精製タンパク質食としてカゼインを 26%、  
 14 16%、8%又は 4%を含有する飼料を交配中及び妊娠中に摂取させて、OTA の催奇  
 15 形性作用におけるタンパク質欠乏の影響が調べられた。妊娠(膈栓形成を 1 日目  
 16 とする)8 日目に、0、2、3 mg/kg 体重の OTA を単回強制経口投与し、母動物は  
 17 妊娠 18 日目にと殺された。OTA 投与は、母動物の摂餌量に影響しなかった。OTA  
 18 非投与群の母動物は、いずれのタンパク質食でも死亡例はなかったが、3 mg/kg  
 19 体重の OTA 投与群において、26%、16%、8%及び 4%のタンパク質食を含有す  
 20 る飼料を摂取させた群の OTA 投与後 48 時間以内の母動物の死亡数は、それぞれ  
 21 5、4、1 及び 14 匹であった。胎児の生存率は、8%及び 4%のタンパク質食摂取  
 22 群において OTA 投与により有意に減少した。OTA を投与しない 26%タンパク質  
 23 食摂取群(対照群)及び 16%タンパク質食摂取群に胎児の外表奇形はみられな  
 24 かった。OTA の用量依存的に外表奇形の増加が認められ、その発生頻度はタンパク  
 25 含有量が少ないほど増加した(表 12 オクラトキシシン A と摂餌タンパク質含量が  
 26 OTA 投与により主に唇顎口蓋裂及び骨格異常がみられ、4%のタンパク質食摂  
 27 取群では四肢及び尾に外見の奇形が認められた。(参照 51(1985)#205)

28  
 29 表 12 オクラトキシシン A と摂餌タンパク質含量が  
 30 奇形形成に及ぼす影響

31 奇形胎児数/全胎児数 (%)

OTA 投与量mg/kg 体重	タンパク質含有率 (%)			
	26	16	8	4
0	0/120 (0)	0/142 (0)	3/119 (3.0)	14/141 (9.8)
2	6/127 (4.7)	30/131 (21.3)	10/79 (12.6)	35/48 (77.7)
3	23/91 (25.2)	23/133 (17.0)	50/111 (45.0)	48/60 (81.3)

32  
 33 妊娠 10 日目の ICR マウスに 0 又は 3 mg/kg 体重の OTA を腹腔内投与した結  
 34 果生まれた雄マウス(一群 6 匹)の脳重量は OTA を投与しない母動物から生ま  
 35 れた雄マウスより有意に少なく、大脳皮質の厚さは有意に薄かった。発生した小

1 脳症について、6 週齢でニューロンとシナプスの定量的評価を行ったところ、体  
2 性感覚皮質において、OTA に暴露された群では、OTA の暴露のない対照群より  
3 ニューロンあたりシナプス数が少なく、神経細胞樹状突起の発育不良を示してい  
4 た。(参照 52(1992)#106)

5 多指症/無嗅脳症 (*Pdn/Pdn*) マウスには神経管欠損 (NTD) が 13.2 %の割合  
6 で認められた。*Pdn/+*の雌雄を交雑した後、妊娠 7.5 日に 2 mg/kg 体重の OTA  
7 を腹腔内投与した結果、神経管欠損の発生頻度は 51.6 %に増加した。(参照  
8 53(2007)#451)

9

## 10 ② ラット

11 妊娠ラット Sprague-Dawley、妊娠 (一群 10 匹) に 0.25、0.50、0.75、1、  
12 2、4 又は 8 mg/kg の用量で OTA が強制経口投与された。OTA による急性毒性  
13 では腎不全が特徴的であり、4 又は 8 mg/kg 投与群では、それぞれ 1 匹又は 10  
14 匹が死亡した。胚は吸収された。1 又は 2 mg/kg 投与では、母親に毒性兆候は見  
15 られなかったが、胚は吸収された。0.25、0.75 又は 0.75 mg/kg 投与では、妊娠  
16 20 日目に 0.75 mg/kg 投与の母親で胎児の吸収率が増加した。0.25、0.50 又は 0.75  
17 mg/kg 投与の母親から得た妊娠 20 日目の胎児は全てコントロールより体重が軽  
18 かった。0.75 又は 1.0 mg/kg 投与の母親から得た胎児は発育不良で、鼻の変形は、  
19 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 投与では全てが  
20 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  
21 的な肋骨の彎曲及び胸骨分節の形成不全がみられた。(参照 56(1976)#3)

22 Wistar ラット (雄、一群 5 匹) に 289 mg/kg 体重の用量で 2, 4, 6 又は 8 週間  
23 OTA が 48 時間毎に胃内投与された。精巣中の  $\alpha$ -アミラーゼ、ALP 及び  $\gamma$ GTP 活  
24 性が増加し、精子形成不全が認められた(参照 57(1993)#118)。

25 妊娠 6~15 日目の Wistar ラット (一群 12~20 匹) の 5 群に、0.16 mol/L 炭  
26 酸水素ナトリウム溶液として、総量 5 mg/kg 体重の OTA が強制投与された。各  
27 群の詳細は、妊娠 (膈栓形成を 1 日目とする) 8 及び 9 日目に 2.5 mg/kg 体重/  
28 日の投与群、妊娠 8~11 日目に 1.2 mg/kg/日体重投与群、妊娠 8~13 日目に 0.83  
29 mg/kg 体重/日投与群、妊娠 8~15 日目に 0.63 mg/kg 体重/日投与群並びに非投与  
30 の対照群であった。同様の方法で、ラット (各群 20 匹) に妊娠 8 及び 9 日目に  
31 2.5 mg/kg 体重の OTA を単回投与並びに妊娠 8~10 日目に 1.67 mg/kg 体重単回  
32 投与する発生毒性試験が実施された。ラットは妊娠 20 日目にと殺された。各群  
33 の雌 1 匹あたりの着床数に有意差はなかった。総量が同じ OTA であっても、数  
34 回の投与及び妊娠初期に分けて投与された雌が、最も影響を受けた。雌 1 匹あた  
35 り胚吸収の数は、用量に依存する増加があり、雌 1 匹あたりの平均胎児数、平均  
36 胎児体重及び胎盤の平均重量の減少に用量依存性が認められた。高用量投与に関  
37 係する胎児の出血の発生頻度 (1.2 mg/kg/日投与の 2、2.5、4 倍認められた) 及  
38 び体腔に水腫があるものとなないものがみられ、著者らは、奇形反応の影響と考察

1 している。(参照 54(1974)#498, 63(1993)#136)  
2 同じグループで、同様に OTA を 1.25 又は 5 mg/kg/日の用量で計 5mg/kg/日投与  
3 し、生後 82 日後まで出生児ラットを観察する発生毒性試験が実施された。出生  
4 ラットの平均数、4 日後に生存していたラットの平均数及び生存率に、用量に依  
5 存した減少が認められたが、離乳時生存率には認められなかった。OTA を 2.5  
6 mg/kg 体重で 2 回投与した群では、82 日目の雄と雌の出生児の平均体重が、それ  
7 ぞれ 12 又は 8%減少した。同じ群で、出生 15 日後に雄児動物の 26%に水頭症が  
8 観察され、これらのラットの 40%は生後 20 日までに死亡した。(参照  
9 55(1975)#499)

10 妊娠 6~15 日目の Sprague-Dawley ラット(一群 6~9 匹、膈栓形成を 1 日目)  
11 に OTA を 0 又は 1 mg/kg 体重で経口投与し、妊娠 20 日目にと殺して母動物と胎  
12 児が観察された。胎児体重の減少と吸収胚数の増加が認められたが、母動物に明  
13 らかな悪影響は見られなかった。OTA の暴露を受けた胎児には、骨格の骨化不全、  
14 胸骨欠損又は尾椎欠損が 30 匹中 6 匹 (20%)、3 匹 (10%) 又は 2 匹 (6.7%) 認  
15 められた。腎臓及び肺の奇形が 15 匹中 6 匹 (40%) 又は 3 匹 (20%) 認められ  
16 た。抗酸化作用のある L-メチオニンを 43.0mg/kg 体重の用量で OTA と同時に投  
17 与すると、OTA を投与していない対照群とほぼ同様の結果となった。(参照  
18 58(1999)#50)

19 妊娠 6~15 日目の Wistar ラット(一群 10 匹)に OTA を、0、0.125、0.25、  
20 0.50 又は 0.75 mg/kg 体重/日で OTA を強制経口投与する発生毒性試験が実施さ  
21 れた。OTA は、0.25 mg/kg 体重/日以上 OTA 投与群で、用量に依存して生存  
22 胎児数が減少し、0.75 mg/kg 体重/日の OTA 投与群では有意に減少した。胎児体  
23 重と頭殿長も用量に依存して減少し、胎児の体重増加は 0.50 mg/kg 体重/日以上  
24 の OTA 投与群で有意に減少した。外表奇形、骨格及び臓器の異常が、全ての OTA  
25 投与群において用量に依存して増加し、OTA 0.5 mg/kg 体重/日の用量以上で統計  
26 的に有意な増加であった。外表奇形には、脳ヘルニア、頭蓋骨の閉鎖不全、小顎  
27 症、小肢症、尾の湾曲、脊柱側湾症及び後部矮小などが認められた。骨格異常に  
28 は、多数の骨の不完全骨化並びに融合又は分岐肋骨が認められた。臓器の異常に  
29 は、水頭症、小眼症、腎盂拡張、水腎症及び停留精巢などが認められた。胎児の  
30 肝臓、腎臓、脳及び眼の組織学的検査において、0.25 mg/kg 体重/日以上 OTA  
31 投与群の母動物からの胎児に、水腫、腎臓の線維化及び尿細管上皮細胞の変性、  
32 肝細胞変性、胆管増殖、小脳の不完全形成並びに水晶体及び網膜の欠陥などの発  
33 生頻度の増加が認められた。(参照 59(2004)#361, 60(2004)#362)

34 妊娠 6~15 日の Wistar ラット(一群 10 匹)に 0、2.0、2.5、2.75、3.0、3.5 又  
35 は 4.0 mg/kg 体重/日の OTA が単回経口投与された。催奇形性を指標とした OTA  
36 の最小投与量は、2.75 mg/kg 体重/日であった。催奇形性に対し最も感受性の高  
37 い時期は、妊娠 6 日目と 7 日目であった。(参照 61(2006)#325)

38

③ ウサギ

New Zealand White ウサギ (一群 5 匹) に OTA を妊娠 6~18 日目に、0.025、0.05 又は 0.10 mg/kg 体重/日で OTA を経口投与する発生毒性試験が実施された。0.10 mg/kg 体重/日投与群で、胎児体重及び生存胎児数に有意な減少があった。胎児には、水頭症、小眼症、球節の突き出し、尾の未発達又は無発育、波状肋骨、腎臓の無形成並びに頭蓋骨及び背骨の骨化不良の発生頻度が増加した。肝臓、腎臓、脳、眼の組織学的検査により、胎児の肝臓及び腎臓に用量依存的な障害の増加が認められた。(参照 62(2005)#500)

④ ウシ

ホルスタインの妊娠 3-6 か月目 (1 頭) に 0.2、0.75 又は 1.66 mg/kg 体重の OTA が胃内投与された。1.66 mg/kg 投与で、投与 1 日後から 6 日後まで乳に OT $\alpha$  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 OT $\alpha$  が検出されたが、OTA は検出されなかった。流産又は胎児死亡はみられなかった。(参照 5(1978)#37)

(5) 遺伝毒性

遺伝毒性試験の結果を表 12 及び表 13 にまとめた。

表 12 オクラトキシン A の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

表 12-1 細菌を用いた突然変異試験 (*in vitro*)

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化		年	参考文献	
			活性化に用いた物質	無			有
復帰突然変異	TA1535	0.1、1、10、100 $\mu$ g/プレート	ラット肝臓 S9-mix	—	—	1978	(参照 64(1978)#41)
	TA100			—	—		
	TA1538			—	—		
	TA1537			—	—		
	TA98			—	—		
復帰突然変異	TA1535	0.5、5、50、500 $\mu$ g/プレート	ラット肝臓 S9-mix	—	—	1980	(参照 65(1978)#296)
	TA100			—	—		
	TA1537			—	—		
	TA98			—	—		
復帰突然変異	TA1535	50、100、200、400、600 $\mu$ g/プレート	ラット肝臓 S9-mix	—	—	1985	(参照 66(1985)#244)
	TA100			—	—		
	TA1538			—	—		
	TA1537			—	—		
	TA98			—	—		
復帰突然変異	TA1535,	1、3.3、10、33、100 $\mu$ g/プレート	ハムスター及びラットの肝臓 S9-mix	—	—	1989	(参照 41(1989)#318)
	TA100			—	—		
	TA98			—	—		
	TA97			—	—		
復帰突然変異	TA102,	37、111.1、333.3、991.2 $\mu$ g/プレート	ラット肝臓 S9-mix	—	—	1991	(参照 67(1991)#234)
復帰突然変異	TA1535,	0.2 $\mu$ M/2ml	OTA をラット初代肝細胞と培養した調整培地、2 時間	n.d.	+	1991	(参照 68(1991)#502)
	TA100	0.2 $\mu$ M/2ml		n.d.	+		
	TA1538	0.2 $\mu$ M/2ml		n.d.	+		
	TA1537	0.2 $\mu$ M/2ml		n.d.	—		

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

	TA98	0.2 μM/2ml		n.d.	-		
復帰突然変異	TA1535	0、121、403、1210 μg/プレート (0、0.3、1、3 mM/プレート)	マウス肝臓 S9+NADP、ラット肝臓 S9+NADP、マウス腎臓 S9+NADP、マウス腎臓 S9+アラキドン酸	-	+	1999	(参照 69(1999)#321)
	TA1538			-	+		
	TA98			-	+		
復帰突然変異	TA100	10~200 mg/プレート	ラット腎臓ミクロソーム/細胞質+NADPH+GSH、ラット肝臓細胞質、ラット肝臓 GSH S-転換酵素粗抽出物、ラット肝臓 S-9+NADPH+GSH、ヒト CYP3A4、HRP+過酸化水素	-	-	2001	(参照 70(2001)#364)
	TA2638			-	-		
復帰突然変異	TA100	2.5、5、10、25、50 mM/L	HepG2 由来 S9-mix	-	-	2002	(参照 71(2002)#267)
	TA98			-	-		
復帰突然変異	TA100	0.01、0.04、0.05、0.1、0.2、0.25、0.5 mM/プレート	ラット肝臓 S9-mix (市販) 又はラット初代培養肝細胞と OTA を共培養した上清(参照 68(1991)#502 と同じ条件)	-	-	2003	(参照 72(2003)#278)
	TA102			-	-		
	TA104			-	-		
	TA1538			-	-		
	TA1537			-	-		
復帰突然変異	<i>Escherichia coli</i> WP2	0.1~1000 mg/ml	ラット肝臓 S9-mix	-	-	1985	(参照 66(1985)#244)
	WP2uvrA-	0.1~1000 mg/ml	ラット肝臓 S9-mix	-	-		
復帰突然変異	<i>S.cerevisiae</i> D3	0.1~100 mg/plate	ラット肝臓 S9-mix	-	-	1978	(参照 64(1978)#41)

1 n.d.:データ無し

2

3 表 1 2 - 2 ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (in vitro)

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化			コメント	年	参照文献
			活性化に用いた物質	無	有			
復帰突然変異	C3H マウス乳腺細胞	5、10 mg/ml		-	n.d.	・pSV.SPORTlacZ を用いた復帰突然変異試験。	1977	(参照 73(1977)#358)
前進突然変異	マウス L5178Y TK+/-	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、12.5 mg/ml	ラット肝臓 S9-mix	-	-	・25 mg/ml 以上は細胞毒性。	1985	(参照 66(1985)#244)
遺伝子変異	マウス胎児線維芽細胞由来 NIH/3T3(ヒトシクローム P450 発現)	2、10、50、100 mg/ml	ヒトシクローム P450 を発現させた細胞	-	+	・CYP1A1、CYP1A2、CYP2C10、CYP3A4 は OTA による変異を誘導 ・CYP2D6 及び CYP2E1 は変異を誘導しなかった。	1996	(参照 74(1996)#258)
前進突然変異 (HP RT 突然変異アッセイ)	チャイニーズハムスター V78 細胞	0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、50、100 mM	ラット肝臓 S9-mix	-	-		2003	(参照 72(2003)#278)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

前進突然変異 (HP RT 突然変異アッセイ)	チャイニーズハムスター V78 細胞	35、80、187、483 mM(3h)	ラット肝臓及び腎臓 S9-mix	(+)	(+)	・弱い染色体異常、用量相関性はない ・代謝は関係なし。	2007	(参照 75(2007) #457)
前進突然変異 (マイクロタイター法)	マウスリンフォーマ LY5178/TK +	3、81、188、438 mM(3h)	ラット腎臓 S9-mix	(+)	(+)	・81 mM 以上 (-S9) 又は 3~188 mM (+S9) で弱い染色体異常。		

1 n.d.:データ無し

2

3 表 1 2-3 哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化			コメント	年	参考文献
			活性化に用いた物質	無	有			
<i>in vitro</i> 小核試験	ヒツジ精嚢小細胞由来 OSV 細胞	12、18、24、30 µM/L		+		・12 µM/L から用量依存的に陽性。 ・キネトコア染色により OTA の作用は主に構造異常。	1997	(参照 76(1997)#257)
<i>in vitro</i> 小核試験	ハムスター胚由来 SHE 細胞	5、10、15、20 µM/L		+	n.d.	・5~15 µM/L で用量依存性あり。20 は細胞毒性。 ・OTA 培養 36 時間で影響が最も強く認められた。 ・キネトコア染色により OTA の作用は構造異常。 ・細胞内カルシウムの変化による誘発効果、アクチンフィラメントに作用。	1999	(参照 77(1999)#263)
<i>in vitro</i> 小核試験	ヒト肝臓癌由来 HepG2 細胞	25 µg/ml (1 時間又は 2 時間培養)				・時間依存的な小核を有する細胞数の増加。	2002	(参照 71(2002)#267)
		5、10、25、50 µg/ml (24 時間培養)		+	n.d.	・5~25 µg/ml で小核を有する細胞数の用量依存的増加。		
染色体異常	CHO 細胞	30、50、100、160、300 µg/ml		-	-		1989	(参照 41(1989)#318)
染色体異常	ヒトリンパ細胞 (6 人健康女性)	0.015 µM/L	ラット肝臓 S9-mix	+	+	・数的異常及び構造異常。 ・数的異常では X 染色体のトリソミーが多い (バルカン腎症によくみられる。)	1990	(参照 78(1990)#313)
染色体異常	ウシリンパ球	0.1、0.5、1、2 µM/L		+	n.d.	・0.1 µM/L から用量依存的な染色体切断、染色分体切断、フラグメンテーション、ギャップの	2004	(参照 79(2004)#305)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

						増加。 ・ 0.1 μM/L で 2~3 倍、2 μM/L で 4~5 倍。		
染色体異常	チャイニーズハムスター V78 細胞	24.8、53.2、114.9、247.6、	ラット肝臓又は腎臓 S9-mix	—	—	・ 2476.4 μM は細胞毒性。	2008	(参照 80(2008)#411)
	ヒトリンパ細胞(健常男性 1 名)	532.4、1149.0、2476.4 μM/L	ラット肝臓 S9-mix	—	—	・ 532.4 μM 以上で細胞毒性。		

1 n.d.:データ無し

2

3 表 1 2-4 インディケーター試験 (in vitro)

試験	生物種	OTA 濃度	代謝活性化			コメント	年	参考文献
			活性化に用いた物質	無	有			
SOS 試験	<i>B.subtilis rec</i>	20~100 mg/disc		—			1975	(参照 81(1976) #357)
SOS 試験	<i>E.coli</i>			—	n.d.		1986	(参照 82(1986) #242)
SOS 試験	<i>Escherichia coli</i> PQ37	1、2、4mM		+		・ ビタミン E の水溶性型であるトロロックス C(Trolox C は、OTA の遺伝毒性を完全に消失させた。	1994	(参照 83(1994) #167)
<i>in vitro</i> DNA 一本鎖切断	BALB/c 雄マウス脾臓初代培養細胞	10 μg/ml		+	n.d.	・ 48 時間培養で DNA 一本鎖切断。	1985	(参照 84(1985) #254)
<i>in vitro</i> DNA 一本鎖切断	チャイニーズハムスター卵巣細胞、	25、50、100、200 μg/ml		+	n.d.	・ 200 μg/ml で陽性。	1986	(参照 85(1986) #349)
	ラット線維芽細胞			—	n.d.			
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	ヒト肝臓癌由来 HepG2	5、10、15、20、25、30 μM/L		+	n.d.	・ 用量依存的に陽性。	2002	(参照 71(2002) #267)
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	イヌ腎臓 MDCK 細胞	0.001、0.01、0.1、10、100、500 μM	ラット肝臓 S9-mix	+	+	・ S9-mix は DNA 損傷を増強。 ・ 濃度依存的に一本鎖切断を誘導。	2003	(参照 86(2002) #300)
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	チャイニズハムスター肺由来 V79 細胞	500、1000、2000 μM/L(1 時間) 0.25、0.5、1、2.5 μM/L(24 時間)		+	n.d.	・ 2.5 μM 以上 24 時間で生存率低下、アポトーシス増加。 ・ 1 時間の OTA 処理で 500 μM/L 以上で増加傾向、2000 μM/L で Fpg 存在下で有意に DNA 損傷の増加。 ・ 24 時間の 0.5 μM/L 以上の OTA 濃度で有意に DNA	2005	(参照 87(2005) #291)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

						損傷増加し、Fpg 処理により全ての用量で増加。		
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	アフリカン モンキー腎 臓由来 CV-1 細胞			+	n.d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率の明らかな低下なし。</li> <li>・1mM/L 以上でアポトーシス増加。</li> <li>・1 時間の OTA 処理で 1000 μM/L で有意に DNA 損傷の増加、Fpg 及び EndoIII 処理により全ての用量で増加。</li> <li>・24 時間では OTA による DNA 損傷の増加は認められなかったが、Fpg 処理により全ての用量で増加。</li> </ul>		
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	雄ラット腎 臓初代培養 細胞	25、50、100 μM/L		+	n.d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・OTA による DNA 損傷の増加は認められなかった。</li> <li>・Fpg 及び EndoIII 存在下では DNA 損傷増加。</li> </ul>		
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	ヒト CYP2C9 又 は CYP3A4 を発現させ た NIH/3T3 細胞	10、25、50、100、 150、200 mM (8h)	ヒト CYP2C9 又は CYP3A4	-	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>・非発現細胞では OTA の影響ほとんどなし。</li> <li>・CYP2C9 発現により 200 μM で陽性。</li> </ul>	2006	(参照 88(2006) #345)
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	ヒト尿路上 皮細胞初代 培養	100 uM/L	OTA 3h	±	n.d.	・個人差あり。	2006	(参照 89(2006) #301)
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	ヒト腎臓由 来 HK-2 細胞	50 uM (6 及び 24 時間)		+	n.d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>・6 時間では陰性。24 時間で陽性；細胞毒性の影響あり。</li> <li>・FpgEndoIII 処理の結果は陽性。DNA の酸化的ダメージを示唆。</li> </ul>	2007	(参照 90(2007) #241)
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	ヒト腎臓由 来 HK-2 細胞	50、100、200、 400、600 mM (6 時間)	ラット肝臓 S9-mix	-	±	<ul style="list-style-type: none"> <li>・3 時間では S9 の有無にかかわらず陰性。</li> <li>・EndoIII 及び Fpg により酸化的 DNA 損傷、S9 存在下の Fpg では有意に増加。</li> </ul>	2007	(参照 91(2007) #240)
DNA 損傷	CHO 細胞	0.2、0.8、1 mM、 3h		+	n.d.	・用量依存的に陽性。	2009	(参照 92(2009) #369)
不定期 DNA 合成試験	ACI ラット初 代培養肝細 胞	0.1、1 mM (0.4、 4)		+	n.d.	・1 mM で細胞毒性。	1984	(参照 93(1984) #175)
	C3H マウス 初代培養肝 細胞	1、10 mM (4、40)		+	n.d.	・10 mM で細胞毒性。	1984	

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

不定期 DNA 合成試験	F344 雄ラット初代培養肝細胞	0.0000025、0.000005、0.00025、0.0005、0.0025、0.005、0.025、0.05 µg/ml		-	n.d.	・0.025 µM 以上で細胞毒性。	1985	(参照 66(1985) #244)
不定期 DNA 合成試験	F344 ラット肝細胞	0.01、0.1、0.5、0.75、1 µM		+	n.d.	・1 µM 以上は細胞毒性。 ・0.75~1 µM で弱い陽性。	1997	(参照 94(1997) #264)
	ブタ膀胱上皮細胞	0.25、0.5、0.75、1、1.5、3 µM	0.5~1 µM で用量依存的に増加	+	n.d.	・1 µM 以上は細胞毒性。		
不定期 DNA 合成試験	ヒト尿路上皮細胞	0.05、0.1、0.25、0.5、0.75、1、1.52 µM/L(24 時間)		+	n.d.		1998	(参照 95(1998) #503)
不定期 DNA 合成試験	ヒト初代培養尿路上皮細胞(胎児から 66 歳まで 4 例)	0.05、0.1、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2 µM/L(24 時間)		+	n.d.	・0.5 µM/L 以上では全ての細胞で細胞毒性・0.05 µM/L で DNA の修復率は最大・成人由来培養細胞で 0.05~0.5 µM/L の OTA 濃度範囲において陽性。	2000	(参照 96(2000) #265)
姉妹染色分体交換	ヒト末梢血リンパ細胞 (PHA 刺激)	5~10 µg/ml		-	n.d.	・10 µg/L で有糸分裂阻害。	1984	(参照 97(1984) #83)
姉妹染色分体交換	CHO 細胞	5、16、50、160、500 µg/ml(2 時間)	ラット肝臓 S9-mix	-	+	・S9 存在下で弱い陽性、用量依存性 ・500 µg/ml は細胞毒性。	1989	(参照 41(1989) #318)
姉妹染色分体交換	ヒトリンパ細胞	0.001、0.01、0.1、1、10 µM/L	OTA をラット初代肝細胞と培養した調整培地	+	+	・OTA 0.01~0.1 µM/L で陽性 ・10 µM/L で細胞毒性。	1991	(参照 68(1991) #502)
姉妹染色分体交換	ウシリンパ球	0.1~2 µM/L	マイトジェンで刺激後、72 h	+	n.d.	・細胞生存率の減少、アポトーシスの増加	2004	(参照 79(2004) #305)
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター V79 細胞	24.8、53.2、114.9、247.6、532.4、1149.0、2476.4 µM	ラット肝臓及び腎臓 S9-mix	-	-	・2476.4 µM は細胞毒性。	2008	(参照 80(2008) #411)
	ヒトリンパ細胞		ラット肝臓及び腎臓 S9-mix	-	-	・532.4 µM は細胞毒性。		

+ : 陽性、- : 陰性、n.d. : データなし

表 13 オクラトキシン A の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験	生物種	OTA 濃度	結果	コメント	年	参考文献
<i>in vivo</i> 小核試験	Swiss マウス	1 µg/kg 体重、14 日、混餌投与	+	・有糸分裂及び減数分裂における染色体異常。 ・ビタミン A 投与は OTA の影響を有意に抑えた。	1994	(参照 98(1994)#298)
<i>in vivo</i> 染色体異常試験	マウス 骨髄細胞、精子	1 µg/kg 体重/日、45 日混餌投与	+	・有糸分裂及び減数分裂における染色体異常。 ・ビタミン C 投与(10 mg/kg 体重/日)は	1994	(参照 99(1994)#246)

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

	細胞			OTA の影響を有意に抑えた。		
<i>in vivo</i> 染色体異常試験	F344 ラット,雄	0、250、500、1000、2000 µg/kg 体重、5 回/週、2 週間経口投与	—	・脾臓細胞において染色分体と染色体型欠失の染色体異常のわずかな増加、統計的な有意差なし (DNA に直接結合しない物質でみられる異常)。	2005	(参照 100(2005)#309)
<i>in vivo</i> 染色体異常試験	BALB/c 雄マウス	腹腔内投与 0.6、1.2、2.4 mg/kg 体重、24 時間後にと殺		・骨髄細胞において用量依存的に構造的染色体異常 (癒合、切断、リング形成、欠失)。	2008	(参照 101(2008)#405)
<i>in vivo</i> 姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター、雄、一群 3 匹	0、25、50、100、200、400 mg/kg 体重	—	・100 mg/kg 以上で細胞毒性。	1985	(参照 66(1985)#244)
<i>in vivo</i> DNA 損傷、一本鎖切断、アルカリ溶出法	BALB/c マウス、脾臓細胞	2.5 mg/kg 体重 OTA、単回、腹腔内投与	+	・24 時間後に脾臓、腎臓、肝臓で DNA 損傷が認められた。 ・48 時間後には腎臓では回復したが肝臓ではより強い影響が認められた。	1985	(参照 84(1985)#254)
<i>in vivo</i> DNA 損傷、一本鎖切断、アルカリ溶出法	Wistar ラット、雄、一群 10 匹	0.29 mg/kg 体重、48 時間毎に 12 週強制投与	+	・腎臓と肝臓で一本鎖切断。	1986	(参照 102(1986)#293)
<i>in vivo</i> コメットアッセイ	F344 ラット、雄	0、250、500、1000、2000 µg/kg 体重、1 週間に 5 回、2 週間強制投与	+	肝臓及び脾臓で 500 µg/kg 以上で用量依存的な DNA 損傷。 ・腎臓では 250 µg/kg 以上で DNA 損傷、用量依存性なし。 ・Fpg 処理により腎臓における DNA 損傷が増加したが、脾臓及び骨髄細胞では Fpg の影響は認められなかった ・骨髄では 500 µg/kg 以上で DNA 損傷が増加し、末梢血では陰性。	2005	(参照 100(2005)#309)
<i>in vivo</i> コメットアッセイ	F344 ラット、雄	0、0.03、0.1、0.3 mg/kg 体重/日 4 週間経口投与、5 匹/群	+	・Fpg 処理により全ての投与群で腎臓及び肝臓に DNA 損傷がみられた。 ・タンパク質の酸化は認められなかった。	2005	(参照 103(2005)#292)
<i>in vivo</i> コメットアッセイ	Wistar ラット、雌、一群 5 匹	0.5 mg/kg 体重、7、14、21 日間、腹腔内投与、5 匹/群	+	・腎臓、7 日から陽性。 ・腎臓組織では OTA 濃度に依存した。 ・DNA 損傷。	2006	(参照 104(2006)#363)
<i>in vivo</i> 姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター骨髄細胞	経口投与 25、50、100、200、400 mg/kg 体重	—		1985	(参照 66(1985)#244)
<i>in vivo</i> レポーター遺伝子アッセイ	F344 gpt delta ラット、雌、雄、	5 mg/kg 飼料(事務局換算：0.5 mg/kg 体重) 4 週・13 週経口投与	+	・腎臓全体では gpt 試験及び Spi 試験共に変異体頻度 (MF) は非投与対照群に比して増加しなかったが、腎髄質外帯では Spi 試験において MF の有意な増加がみられ、腎髄質外帯特異的に DNA の欠失が誘発されていることを示していた。	2011	(参照 105(2011)#649)

1 CYP: シトクローム P450、Endo III : エンドヌクレアーゼ III、Fpg : ホルムアミド・ピリミジン-DNA-グリコ  
2 シラーゼ、GST : グルタチオントランスフェラーゼ、S9 : 肝臓 9000×g 上清

3

4 ① 遺伝子突然変異

5 ・ In vitro 試験

1            細菌を用いたほとんどの復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無にか  
2            かわらず OTA 曝露の影響は認められなかった(表 1 2-1)。

3            Wistar ラット初代培養肝細胞を 100  $\mu$ M/L の OTA と 24 時間培養後の培地を  
4            細菌のプレインキュベーション (200 nM OTA /2ml) に用いた復帰突然変  
5            異試験で、サルモネラ菌株 *S. Typhimurium* TA1535、TA1538 及び TA100 株 に  
6            おいて陽性の結果であった(参照 68(1991)#502)が、同じ条件を用いて実施され  
7            た試験では、*S. Typhimurium* TA100、TA1535、TA97a、TA102、TA1537、TA1538  
8            株において陰性であった(参照 72(2003)#278)。また、アラキドン酸を添加した  
9            マウス腎臓ミクロソーム存在下で代謝活性化された *S. Typhimurium* TA98  
10           (403~1210  $\mu$ g OTA/プレート) 及び TA1538 株 (121~1210  $\mu$ g OTA/プレート)  
11           は陽性であったが、アラキドン酸を添加したマウス肝臓ミクロソーム存在下では  
12           陰性であった(参照 69(1999)#321)。酸化ストレスに対し感受性がある *S.*  
13           *Typhimurium* TA102 株(参照 67(1991)#234)、*S. Typhimurium* TA2638 株(参  
14           照 70(2001)#364)を用いた OTA の復帰突然変異試験において、ラットの肝臓又  
15           は腎臓ミクロソーム又はラット GST 又はヒト CYP3A4 を用いた代謝活性化の有  
16           無にかかわらず、結果は陰性であった。

17           大腸菌株 *E. coli* WP2 及び *E. coli* WP2 *uvrA* 株を用いた OTA の遺伝子突然変  
18           異試験の結果、S9 による代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。(参照  
19           66(1985)#244)

20           哺乳細胞を用いた *in vitro* の OTA の遺伝子突然変異試験 (表 1 2-2) では、  
21           L5178Y 細胞(マウスリンパ由来株化細胞)を用いたマウスリンフォーマ tk 試験、  
22           V 78 細胞 (チャイニーズハムスター肺由来株化細胞) 及び C3H 細胞 (マウス乳  
23           腺由来株化細胞) を用いたヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ  
24           (HPRT) 突然変異試験の 3 試験において代謝活性化の有無にかかわらず陰性で  
25           あった(参照 66(1985)#244, 72(2003)#278, 73(1977)#358)。一方、ヒト CYP450  
26           を導入した NIH/3T3 細胞 (マウス胎児線維芽由来株化細胞) では陽性結果が認  
27           められた(参照 74(1996)#258)。また、L5178Y 細胞を用いたマウスリンフォー  
28           マ tk 試験、V 7 細胞を用いた HPRT 突然変異試験で弱い陽性が認められたが、  
29           当該結果について著者は、これらの細胞で自然発生する突然変異を増強している  
30           結果であると考察している。(参照 75(2007)#457)

### 31            ・ *In vivo* 試験

32            F344/NS1c-Tg (*gpt delta*)<sup>3</sup>ラット (雌雄各 5 匹/群) に 0 又は 5 mg/kg 飼料(雄:  
33            0.36 mg/kg 体重/日、雌: 0.38 mg/kg 体重/日) の OTA を 13 週間混餌投与し、  
34            腎臓における遺伝毒性が調べられた。*in vivo*における遺伝毒性を調べた結果、投  
35            

<sup>3</sup> 生体内における遺伝子突然変異誘発性を調べる目的で、*gpt* 遺伝子及び *red/gam* (*Spi*<sup>-</sup>) を持つ  
ラムダファージが体細胞染色体上に挿入されているラット。*gpt* 遺伝子をレポーターとして、部位  
特異的な点突然変異 (塩基置換変異とフレームシフト) が検出でき、*Spi*-セレクションでは約 10  
kb 以下の欠失変異が検出できる。

1 与 4 週間目に発がん部位である髄質外層外帯特異的に対照群と比べて、Spi-変異  
2 体頻度の有意な増加がみられ、DNA の欠失が誘発されていることが示された。  
3 点突然変異体頻度の有意な増加は認められなかった。腎臓から抽出した DNA 中  
4 の 8-OHdG は、対照群と OTA 投与群で有意な差がなかった。著者らは、ラット  
5 における OTA の発がん作用には DNA 損傷が関与していると考えた。(参照  
6 105(2011)#649)

## 8 ② 染色体異常試験及び小核試験

### 9 ・ *In vitro* 試験 (表 1 2 - 3)

10 ヒトリンパ細胞 (健常女性 6 人由来) を用いた染色体異常試験において、染色  
11 体数の異常及び染色体の構造異常が観察された(参照 78(1990)#313)。また、ウ  
12 シリンパ細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において OTA は陽性であった。(参  
13 照 79(2004)#305)。V78 細胞及びヒトリンパ細胞(健常男性 1 名由来)を用いた染  
14 色体異常試験では陰性であった。いずれの染色体異常試験においてもラット肝臓  
15 及び腎臓 S9 による代謝活性化の影響は認められなかった(参照 78(1990)#313)。

16 *in vitro* の小核試験では、OSV 細胞 (ヒツジ精嚢小胞細胞由来株化細胞)、SHE  
17 細胞 (ハムスター胚由来株化細胞) 及び Hep2 細胞 (ヒト肝細胞癌由来株化細胞)  
18 を用いた試験で陽性であった (参照 71(2002)#267, 76(1997)#257,  
19 77(1999)#263)。 (参照 98(1994)#298, 99(1994)#246)。

20 *in vitro* の姉妹染色分体交換試験において、肝臓及び腎臓由来の S9 mix により  
21 活性化された CHO 細胞 (チャイニーズハムスター卵巣由来株化細胞)、ヒトリン  
22 パ細胞及びウシリンパ細胞において OTA は陽性の結果であった(参照  
23 41(1989)#318, 68(1991)#502, 79(2004)#305)。一方、CHO 細胞、V76 細胞及び  
24 ヒトのリンパ球を用いた *in vitro* の姉妹染色分体交換試験では S9 mix の有無に  
25 かかわらず結果は陰性であった。(参照 66(1985)#244, 80(2008)#411)。

### 26 27 ・ *In vivo* 試験 (表 1 3)

28 チャイニーズハムスターに OTA を強制投与した *in vivo* 姉妹染色分体交換試験  
29 の結果は陰性であった(参照 66(1985)#244)。

30 1 µg/kg 体重/日の用量で 14 日間 OTA を投与したマウスの骨髄細胞及び同じ用  
31 量で 45 日間投与したマウスの骨髄細胞及び精子細胞を用いた染色体異常試験の  
32 結果、OTA は染色体異常を誘発した。マウスに OTA と同時に抗酸化剤であるア  
33 スコルビン酸又はビタミン A を投与するとこれらの OTA の影響は、軽減された  
34 (参照 98(1994)#298, 99(1994)#246)。

35 BALB/c マウスに 0.6、1.2 又は 2.4 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与し、24 時  
36 間後にと殺して分離した骨髄細胞に、用量依存的に癒合、切断、リング形成及び  
37 欠失といった構造異常が認められた。(参照 101(2008)#405)

1 ③ DNA 損傷及び修復

2 ・ *In vitro* 試験 (表 1 2 - 4)

3 バクテリアを用いた SOS 試験において、DNA 損傷が起こった結果としての  
4 DNA 修復の証拠はみられなかったが、BALB/c マウス脾臓初代培養細胞及び  
5 CHO 細胞を用いたほ乳細胞の *in vitro* 試験の結果、DNA 一本鎖切断が認められ  
6 た (参照 81(1976)#357, 82(1986)#242, 84(1985)#254, 85(1986)#349,  
7 106(1986)#545)。

8 *in vitro* 不定期 DNA 合成試験により、損傷した DNA の修復がラット及びマウ  
9 スの初代培養肝細胞、ブタ膀胱上皮細胞並びにヒト尿路上皮細胞に認められた。

10 (参照 66(1985)#244, 93(1984)#175, 94(1997)#264, 95(1998)#503,  
11 96(2000)#265)

12 *in vitro* コメットアッセイは、マウス線維芽細胞、CHO 細胞、MDCK 細胞 (イ  
13 ヌ腎臓由来株化細胞)、HepG2 細胞において陽性であった(参照 71(2002)#267,  
14 86(2002)#300, 88(2006)#345, 92(2009)#369)。ホルムアミドピリミジン DNA グ  
15 リコシラーゼ (Fpg) 又はエンドヌクレアーゼ III (EndoIII) 処理により、V79  
16 細胞 (チャイニーズハムスター肺由来株化細胞)、CV-1 細胞 (アメリカモンキー  
17 腎臓由来株化細胞)、HK-2 細胞 (ヒト腎臓由来株化細胞) において OTA 曝露に  
18 よる DNA の損傷が有意に増加した。Fpg 又は EndoIII は、それぞれ DNA の酸  
19 化されたプリン塩基又は酸化されたピリミジン塩基を認識して除去する。これが  
20 コメットアッセイにより DNA 損傷として観察される。これらの結果は、OTA が  
21 DNA 塩基の酸化修飾を誘発していることを示唆していると考えられた(参照  
22 87(2005)#291, 90(2007)#241, 91(2007)#240)。

23 NIH/3T3 細胞において、コメットアッセイにより示された OTA 依存的な DNA  
24 損傷の増加が活性酸素種 (ROS) の増加と相関を示した(参照 88(2006)#345)。

25 また、HK-2 細胞を ROS のスカベンジャーである抗酸化剤の N-アセチル-L-シス  
26 テインで処理すると DNA 損傷が低減した(参照 87(2005)#291)。

27 ヒト初代培養尿路上皮細胞を 100  $\mu$ M の OTA と共に 3 時間培養する *in vitro*  
28 コメットアッセイの結果、22 サンプルで陰性、28 サンプルで陽性であり、OTA  
29 がヒト DNA に及ぼす影響には個体差が認められた。(参照 89(2006)#301)

30  
31 ・ *In vivo* 試験 (表 1 3)

32 BALB/c マウスに 2.5  $\mu$ g/kg 体重の OTA を腹腔内注射した *in vivo* 試験では、  
33 脾臓、肝臓及び腎臓細胞を用いたアルカリ溶出法による解析の結果、投与 24 時  
34 間後に DNA 一本鎖切断が認められた。腎臓では 48 時間後及び肝臓では 72 時間  
35 後に DNA 一本鎖切断は修復された。(参照 84(1985)#254)

36 Wistar ラットに 0.29  $\mu$ g/kg 体重の OTA を 48 時間毎に 12 週経口投与し、最終  
37 投与直後に摘出された肝臓及び腎臓に DNA 一本鎖切断が認められた。(参照  
38 102(1986)#293)

1 F344 ラット (雄) に、0、0.25、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重の OTA が 1 週間に  
2 5 回、2 週間投与され、最終投与 72 時間後にと殺された。*in vivo* コメットアッ  
3 セイにより、肝臓、脾臓、腎臓及び骨髄細胞において、それぞれ 0.5、0.5、0.25  
4 及び 0.5 mg/kg 体重以上で用量依存的な DNA 損傷の増加が認められた。Fpg 処  
5 理により、腎臓細胞で DNA 損傷の増加が認められた。(参照 100(2005)#309)

6 F344 ラット (雄) に 0、0.03、0.1 又は 0.3 mg/kg 体重の OTA が 4 週間経口  
7 投与投与され、最終投与 24 時間後にと殺された。*in vivo* コメットアッセイの結  
8 果、Fpg で処理した肝臓及び腎臓の細胞において全ての用量で DNA 損傷の促進  
9 が認められた(参照 103(2005)#292)。Wistar ラット (雌) に 0.5 mg/kg 体重の  
10 OTA が 7、14 又は 21 日間腹腔内投与され、最終投与 24 時間後にと殺された。  
11 肝臓、腎臓、脾臓の細胞を用いた *in vivo* コメットアッセイの結果は全て陽性で  
12 あった。(参照 104(2006)#363)

## 13 14 (6) その他 (神経毒性、免疫毒性)

### 15 ① 神経毒性

#### 16 マウス

17 Swiss ICR マウス (雄、一群 4~6 匹) に、OTA を 3~6 mg/kg 体重で腹腔内  
18 単回投与後 24 時間後に線条体のドーパミンを測定した結果、ドーパミンが OTA  
19 の用量に依存して減少した。酸化ストレス、酸化的 DNA 損傷及び酸化的 DNA  
20 修復の一過性阻害も、小脳、大脳皮質、海馬、中脳、尾状核/被殻及び脳橋/髄質  
21 に認められた。(参照 107(2006)#339)

#### 22 23 ラット

24 Wistar ラット (雄、一群 4 匹) に 0 又は 290 µg/kg 体重の OTA が 48 時間毎  
25 に 1~6 週間、経口投与された。4 週間後に OTA 摂取ラットの体重がわずかに減  
26 少したが、摂餌量及び摂水量は、OTA 非投与の対照群と有意差はなかった。脳中  
27 の OTA は時間依存的に蓄積され、6 週間後の OTA 濃度はおよそ 100 ng/g となっ  
28 た。摂取 4 週間後には脳内の遊離チロシンが有意に減少し、遊離フェニルアラニ  
29 ンは有意に増加し、タンパク質合成阻害が生じていると考えられた。組織学的観  
30 察の結果、海馬組織の損傷が認められた。(参照 108(1998)#61)

31 Fischer ラット(雌、一群 10 匹)に 0 又は 120 µg/kg 体重/日の OTA が 10、20  
32 又は 35 日間強制経口投与され、脳における OTA の作用が調べられた。10 日間  
33 及び 20 日間の OTA 投与により、大脳皮質、小脳及び海馬の 3 つの脳領域におい  
34 て可溶性画分及び膜結合画分の乳酸脱水素酵素及び N-アセチル-β-D-グルコサミ  
35 ニダーゼの活性並びにエクト-5' -ヌクレオチダーゼ、エクト-Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>ATPase、  
36 アラニンアミノペプチダーゼ及びγGTP の活性が変化した。10 日間又は 20 日間  
37 の OTA 投与でγGTP 活性は、3 つの脳領域において対照群に比べ有意に増加した。  
38 投与 35 日目には、ほとんどの活性が OTA が投与されない対照群と同じレベルと

1 なった。(参照 109(1996)#236)

2 SPF Wag ラット (雌、一群 10 匹) の若年 (12 週齢) 及び高齢 (27~30 か月  
3 齢) ラットに、0、70、340 又は 1,680  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の OTA が 4 週間強制経口投与  
4 された。両者の 1,680  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の OTA 投与群で、OTA を投与しない対照群に  
5 比べ有意な死亡率増加が起こった。OTA 摂取群で脳白質 (小脳髄質及び脳幹の腹  
6 側部) の空胞形成が認められ、若年ラットの 340  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上  
7 の OTA 投与群と高齢ラットの 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上  
8 の OTA 投与群において、対照群と比べ統計的に有意な増加がみられた。(参照 110(2001)#266)

9 Wistar ラット (雄、一群 8 匹) に 289  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の OTA 又は OTA 及び活  
10 性酸素のスカルベンジャーであるメラトニン (10  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日) が飲水により 1  
11 週間経口投与され、海馬の N-メチル-D-アスパルテート受容体サブユニット 2A  
12 (NR2A) 及び 2B(NR2B)タンパク質の発現が調べられた。溶媒のみを投与され  
13 た対照群と比較して OTA 投与ラットでは、NR2A 及び NR2B に有意な減少が認  
14 められた。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  
15 能に影響する可能性が考えられた。メラトニンは、OTA により引き起こされる  
16 NR2A 及び NR2B 減少を阻害した。(参照 111(2003)#260)

17

## 18 ② 免疫毒性

### 19 *In vitro*

20 ヒト末梢血から分離した単核球を *n vitro* で OTA と培養した結果、酸化ストレ  
21 スのマーカーである ROS 及び 8-OHdG が産生された。 $\gamma$ -H2AX 発現の増加及び  
22 コメットアッセイの結果は、OTA による DNA 損傷が生じていることを示してい  
23 た。抗酸化剤である N-アセチル-L-システイン (NAC) で前処理すると、OTA に  
24 誘導される ROS が減少し、DNA 損傷も抑制された。CDK4 及びサイクリン D1  
25 たん白質の発現が減少し、G1 期遅延の誘導とともにアポトーシスが認められた。  
26 これらの結果は、OTA のヒト免疫細胞に対する OTA の毒性に、ROS 産生、酸化  
27 的 DNA 損傷及び G1 期遅延及びアポトーシスが関与していることを示していた。  
28 (参照 112(2012)#616)

29

### 30 マウス

31 Swiss マウス (雌、30 匹/群) に 0 又は 4  $\text{mg}/\text{kg}$  飼料の用量で OTA が投与され、  
32 免疫毒性が調べられた。体重増加、脾臓重量、脾臓リンパ球数、抗 *Brucella abortus*  
33 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  
34 られなかった。(参照 113(1982)#193)

35 BALB/c マウス (雌、一群 8 匹) に、0、6、250 又は 2,600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の OTA を  
36 含む飼料が 28 又は 90 日間投与された (0、1、40 又は 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日相当)。  
37 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  飼料以上の OTA 投与群で 28 日目及び 2,600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  飼料 OTA 投与群で  
38 90 日目に腎臓重量が減少した。腎臓中の OTA 濃度は、用量に相関した。体重及

1       びリンパ器官重量に OTA の影響はなかった。白血球数に差は認められなかった  
2       が、2,600 µg/kg 飼料の OTA 投与群で 90 日目に、OTA 非投与の対照群に比べ脾  
3       細胞の数に有意な減少(約 20%)が認められた。28 日目の血中又は胸腺中の T  
4       リンパ球に変化はみられなかった。90 日目に、250 µg/kg 飼料以上の OTA 投与  
5       群で対照群に比べて未分化細胞である CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>細胞の有意な増加並びに成熟  
6       CD4<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>細胞の割合の減少が認められ、これは OTA が T 細胞の後期の分  
7       化へ影響することを示すと考えられた。24 日目に、各群 10 匹のマウスにヒツジ  
8       赤血球細胞(SRBCs)が腹腔内注射し、28 日目に脾細胞を用いてプラーク法により  
9       抗 SRBC 抗体産生能が調べられた結果、用量依存的な抗体産生能の低下が認めら  
10      れた。一方、OTA は、ウイルス抗原 PR8 で免役したマウスの血清中抗体価に影  
11      響を及ぼさなかった。これらの結果は、OTA 曝露がマウスの特定の免疫機能を変  
12      化させ、脾臓が OTA に感受性の高い免疫組織であることが示された。(参照  
13      114(1996)#222)

14      雌の BALB/c マウス(雌、一群)に、交尾前 2 週間にわたり、OTA が 0.18 (対  
15      照群)、30 又は 200 µg/kg 飼料、平均で 5~30 µg/kg 体重/日の OTA 摂取量にな  
16      るように混餌投与された。出生後の児動物は、全て対照群の母動物に哺育された。  
17      児動物は生後 14 又は 28 日目にと殺され、免疫毒性試験が実施された。14 日目  
18      の児動物において脾臓重量、胸腺重量及び各々の細胞数に差は認められなかった。  
19      28 日目では、母動物に 200 µg/kg 飼料の OTA 投与群の児動物において胸腺重量  
20      及び細胞数は対照群の児動物に比べてそれぞれ 20%及び 67%増加した。200  
21      µg/kg の OTA 投与群の児動物では、脾臓 T 細胞の CD4<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>細胞の割合が  
22      対照群の児動物に比べて減少傾向にあったが、T 細胞の細胞数及び脾臓の細胞数  
23      に変化は認められなかった。児動物の脾臓又は胸腺リンパ球のマイトジェンに対  
24      する増殖反応、コンカナバリン A (Con A) 刺激培養細胞のインターロイキン  
25      -2(IL-2)の生成、ヒツジ赤血細胞及びウイルス抗原 PR8 に対する抗体反応並びに  
26      ナチュラルキラー(NK)細胞活性への影響は認められなかった。母動物への OTA  
27      投与は、児動物の免疫機能を抑制しなかった。(参照 114(1996)#222)

## 28 29      ラット

30      授乳期 11 日目の Sprague-Dawley ラット(雌、一群 4~5 匹)に 0、10、50  
31      又は 250 µg/kg 体重の OTA が単回投与され、授乳 14 日目の児動物について免疫  
32      毒性試験が実施された。OTA 非投与の母動物に授乳された児動物を対照群とした。  
33      母動物及び児動物において OTA の血中濃度は OTA の用量に依存して増加し、乳  
34      を通して OTA が児動物に移行したと考えられた。児動物のリンパ器官重量は  
35      OTA 投与により変化しなかった。250 µg/kg 体重 OTA 投与群では、児動物の脾  
36      細胞を用いたりポポリサッカライド(LPS)刺激後の増殖反応は、対照群に比べて  
37      有意に減少した。一方、10~50 µg/kg 体重/日投与群では、児動物の脾細胞及び  
38      胸腺細胞の Con A 刺激後の増殖反応は対照群に比べて有意に増加した。(参照

1 115(1996)#223)

2 Sprague-Dawley ラット (雌、一群 4~5 匹) に 1 週間に 5 回、0 又は 50 µg/kg  
3 体重の OTA が交尾前 2 週間及び妊娠中に反復投与された。授乳中は同量の OTA  
4 が毎日投与され、児動物は交差哺育された。OTA に暴露していない対照群、出生  
5 前暴露群、出生後暴露群及び出生前後暴露群の 4 群に分類された。児動物におい  
6 て授乳 14 日目、22 日目又は 13 週における免疫応答が調べられた。対照群、出  
7 生前暴露群、出生後暴露群及び出生前後暴露群における授乳 14 日目の OTA 血中  
8 濃度は、各々 4.1±0.8、130±14、640±86 及び 860±100 µg/L であった。児動  
9 物の体重及びリンパ器官重量に変化は認められなかった。OTA 出生前曝露群では、  
10 Con A の有無に係わらず、脾細胞の増殖反応が対照群に比較して有意に低かった。  
11 5 週目にインフルエンザ PR8 ウィルス抗原で免役し、その 18 日後に ELISA 法に  
12 より血清中の抗 PR8 抗体価を検査した結果、対照群の 10.7 ±0.45 に対し出生前  
13 曝露群は 10.0±0.36 と、抗体価の低下が認められた。13 週目における脾細胞の  
14 NK 細胞活性に、OTA の影響は認められなかった。本論文では、OTA の出生前  
15 曝露は、免疫抑制を誘発し、出生後の曝露はリンパ球のマイトジェン刺激による  
16 増殖を促進すると結論付けている。(参照 115(1996)#223)。なお、JECFA では、  
17 本試験について、投与した OTA の詳細がなかったことを指摘している(参照  
18 2(2001)#1031)。

19 SPF Wag ラット (雄、一群 10 匹) の若年 (12 週齢) 及び高齢 (27~20 月齢)  
20 ラットに、OTA を 70、340 又は 1,680 µg/kg 体重で 4 週間強制経口投与し、加齢  
21 による OTA の免疫毒性への影響が調べられた。1,680 µg/kg 体重投与群で老若両  
22 群に有意な死亡率増がみられた。高用量の高齢群では、死亡のために免疫パラメ  
23 ータの試験ができなかった。両群の 340 µg/kg 体重/日投与群及び若年の 1,680  
24 µg/kg 体重/日群で、各々 OTA 非投与の対照群に比べて血中イムノグロブリン G  
25 減少が認められた。(参照 110(2001)#266)

26 若年ラットの脾臓 T 細胞の比率では、用量依存性の減少を誘発し、1,680 µg/kg  
27 体重投与群で統計的に有意な減少が認められた。(参照 110(2001)#266)

28 Wistar ラット(雄、一群)に 0、50、150 又は 450 µg/kg 体重/日の OTA を 28 日  
29 間経口投与し、免疫毒性試験が実施された。この試験は、OECD ガイドライン  
30 407 (1995 年)<sup>4</sup>に従って実施された。全ての OTA 投与群でマウスリンパ腫由来  
31 株化細胞 Yac-1 細胞に対する NK 細胞活性が用量依存的に有意に減少し、450  
32 µg/kg 体重/日では、NK 細胞活性は完全に抑制された。と殺 4 日前に HRBC で免  
33 疫したラットの脾細胞を用いて HRBC に対する抗体産生能が試験された結果、抗  
34 体産生能は用量依存的に減少したが、統計的に有意ではなかった。細胞障害性 T  
35 細胞活性は、50 µg/kg 体重/日投与群でのみ低下した。マクロファージの溶菌活性  
36 は、50 及び 450 µg/kg 体重/日群で OTA を投与しない対照群に比べ有意に減少し

<sup>4</sup> OECD (経済協力開発機構) が化学物の安全性確保のために定めた、28 日反復毒性試験のテスト  
ガイドライン

1 たが、150 µg/kg 体重/日の中間用量では減少はなかった。組織病理観察において、  
2 胸腺及び脾臓に変化は認められなかった。(参照 116(2004)#238)

3 Fischer ラット (雌雄、一群 5 匹) に 0、1 又は 4 mg/kg 体重の OTA が 1 週間  
4 に 5 回、16 日間投与された結果、胸腺用量依存的に相対重量の減少及び萎縮が認  
5 められた(参照 41(1989)#318)。また、Wistar ラット (雄、一群 10 匹) に OTA  
6 が 5~50 mg/kg 体重で単回投与され結果、脾臓及びリンパ節内の胚中心に壊死が  
7 認められた。(参照 117(1977)#141)

8

## 9 ニワトリ

10 ニワトリ (雌雄、一群 10~22 羽) に 0、2 又は 4 mg/kg 飼料の OTA が 20 日  
11 間投与された。OTA 投与群では、胸腺、脾臓及び腸管パイエル板組織のリンパ球  
12 細胞数が減少した。(参照 118(1984)#91)

13 ニワトリに 0、5 mg/kg 飼料 の OTA が、56 日間混餌投与された結果、OTA 投  
14 与群では、血漿中の  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta$  及び  $\gamma$ -グロブリン量が減少した。(参照  
15 119(1978)#546)

16 ニワトリに 0、2、又は 4 mg/kg 飼料の OTA が 20 日間混餌投与された結果、  
17 OTA 投与群では用量依存的にリンパ組織及び血清中の IgG、IgA 及び IgM が減  
18 少し(参照 120(1984)#92)、OTA が 2 mg/kg 飼料で 5~6 週間投与された結果、  
19 補体価がわずかに減少した。(参照 121(1983)#78)

20 13 日齢の卵 (一群 15 個) に 2.5 µg/卵の OTA が注射され、20 日齢の発育鶏卵  
21 のリ胚において免疫試験が実施された。OTA 投与群では、溶媒を注射された対照  
22 群に比べファブリキウス嚢中 IgG が有意に減少し、IgM が有意に増加した。同様  
23 に OTA に暴露された卵から孵化した 1、2 又は 4 週齢のニワトリに  $\beta$  溶血性大腸  
24 菌を用いた免疫応答試験では OTA の影響は認められず、OTA の免疫グロブリン  
25 への影響は一過性であると考えられた。(参照 122(1987)#127)

26 ニワトリ (一群 10~25 羽) に OTA を 0、0.5、2 mg/kg 飼料で 21 日間混餌投  
27 与した結果、OTA を投与しない対照群と比較し OTA 投与群では、総血清タンパ  
28 ク質、リンパ球数、胸腺重量、ファブリキウス嚢重量、脾臓重量が減少した。(参  
29 照 123(1990)#206)

30

## 31 ウサギ

32 New Zealand White ウサギ (一群 8 頭) に OTA を 0 又は 1 mg/kg 含む飼料が  
33 30 又は 60 日間投与された。OTA 投与群では液性免疫が抑制された。細胞性免疫  
34 への影響は認められなかった。(参照 24(2011)#622)

35

## 36 (7) 腫瘍形成の機序等

### 37 ① OTA の腎毒性とトランスポーター

38 本評価書の I. (1) ⑤排泄に記載してあるように、OTA が腎臓において有機ア

1 ニオントランスポーターを介して膜輸送されることが示されており、近位尿細管  
2 に選択的な OTA の毒性作用は、OTA が近位尿細管細胞の刷子縁又は側底膜にあ  
3 る有機アニオン輸送システムにより細胞内外に移行することと関連するという  
4 仮説が提唱されている(参照 124(1988)#101) (参照 125(1988)#207,  
5 126(1986)#508)。

6 Sprague-Dawley ラットの尿細管を部位別に OTA と *in vitro* で培養すると、細  
7 胞内 ATP が用量依存的に減少した。近位尿細管の中間 (S2) 及び末端 (S3) セ  
8 グメントが、OTA の毒性影響に対し最も感受性が高かった。OTA のこの作用が  
9 有機アニオン輸送 (Oat1 及び Oat3) 阻害剤であるプロベネシドによって抑制さ  
10 れたことより、OTA は近位尿細管側底膜の有機アニオン輸送経路を通して細胞内  
11 に入ると考えられた(参照 126(1986)#508, 127(1989)#138)。

## 12

### 13 ② OTA の発がん性メカニズム

14 げっ歯類に OTA を投与すると雄の腎皮質に腎細胞癌が認められる。OTA によ  
15 る発がん機序として、OTA の活性代謝物による DNA 付加体の形成及び DNA 損  
16 傷等の遺伝毒性の他、非遺伝毒性のメカニズムとして酸化ストレス、細胞周期の  
17 破たん、細胞増殖とアポトーシスの変化、MAP キナーゼ等のシグナル伝達の変  
18 化、ミトコンドリアの機能低下、タンパク合成阻害等の作用が考えられている。  
19 以下にそれらに関する要約を示した。

#### 20

#### 21 a. 遺伝毒性発がん物質としてのメカニズム

##### 22 (a) OTA の代謝活性化と DNA 付加体の形成

23 DNA 付加体は、生体異物や内因生成物質が共有結合により直接 DNA に結合  
24 して生じる。付加体形成により DNA の合成が阻害されて細胞死又は突然変異  
25 が誘発されるため、DNA 付加体の形成は、発がんのリスク要因とされている。  
26 OTA 及びその代謝物 (Ⅲ. 1. (1) ④代謝の項参照) の付加体形成試験が報告  
27 されているが、OTA が直接 DNA に結合するかについての結論はでていない。

#### 28

#### 29 ▪ *In vitro* 試験

30 NADPH、アラキドン酸等の存在下でマウス、ラット、ウサギ、ブタの肝臓  
31 又は腎臓ミクロソームを用いて DNA 付加体形成に関与する OTA の代謝活性化  
32 が <sup>32</sup>P-ポストラベル法により調べられている。代謝活性化しない条件下では  
33 OTA と DNA の付加体スポットはみられなかったが、OTA を CYP 又はペルオ  
34 キシダーゼで代謝活性化すると DNA 付加体スポットが認められた。CYP 1A2、  
35 3A4、2D6 及び 2C9 が OTA と DNA の付加体スポット形成を促進する一方、  
36 CYP 2A6 及び 2E1 は、OTA の解毒に関与していると考えられた。CYP1A2 に  
37 ついては、付加体形成には関与していない結果も報告されている。(参照  
38 128(2007)#467, 129(2000)#94, 130(1998)#328)

1 In vitroにおける OTA の DNA 付加体形成について、<sup>32</sup>P-ポストラベル法に  
2 より検出された DNA 付加体スポットの数を基にその形成頻度は~126 付加体  
3 /10<sup>9</sup>ヌクレオチドと推計された。また、DNA の 4 種のモノヌクレオチドを用い  
4 てスポット形成を調べた試験では、OTA とデオキシグアニンを *in vitro* でイン  
5 キュベートしたときのみ付加体スポットがみられた(参照 131(2000)#320)。

6  
7 OTA は光照射により酸化的脱塩素反応がおこり、OTA 由来の OTA キノン  
8 /OTA ハイドロキノン (OTQ/OTHQ) 酸化還元対が生成する。OTQ は、NADPH  
9 により還元されると OTHQ となり、OTHQ は GSTs により酸化されて OTQ と  
10 なる。また、この過程で ROS が産生され、DNA 損傷及び過酸化脂質 (LPO)  
11 産生に関与している可能性も指摘されている。OTB とペルオキシダーゼを *in*  
12 *vitro* で反応させると OTHQ が検出された報告もある(参照 132(2004)#256,  
13 133(2003)#1033, 134(2005)#312)。OTA と DNA 塩基を混合して光照射すると  
14 OTHQ、OTB と共にデオキシグアニンの C8 と OTA の 5 位塩素が脱落して結  
15 合した C-C8-dG-OTA 及び 同じくデオキシグアニンの C8 と OTA の 8 位水酸  
16 基を介して結合した O-C8-dG-OTA が生成することが核磁気共鳴 (NMR)、UV  
17 及びマススペクトルによって確認された(参照 132(2004)#256,  
18 135(2003)#666, 136(2010)#663, 137(2004)#274)。C-C8-dG-OTA は、OTA 及  
19 び DNA を鉄 (II) イオン、銅イオン又は西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP)  
20 /H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> と *in vitro* でインキュベートした系においても認められている(参照  
21 132(2004)#256, 135(2003)#666)。

22 OTA ハイドロキノン (OTHQ) を用いた <sup>32</sup>P-ポストラベル法による DNA 付  
23 加体試験では、代謝活性化のない条件下で DNA 付加体スポットが認められ、  
24 その位置が *in vitro* で代謝活性化された OTA にみられる主なスポットと同じ  
25 位置であったことより、OTA が酸化されて OTHQ となる可能性が考えられた。  
26 WI26 細胞 (ヒト胎児気管支上皮細胞由来株化細胞) 又は HK2 細胞 (ヒト腎臓  
27 由来株化細胞) を OTHQ 又は OTA とインキュベーションすると、DNA 付加体  
28 スポット形成が認められた。DNA 付加体の数及び強度は、OTA 又は OTHQ の  
29 用量依存的に増加したが、付加体形成速度は OTA より OTHQ が速かったこと  
30 より、OTHQ からキノン (OTQ) が迅速に生成すると考えられた。(参照  
31 131(2000)#320, 138(1991)#509, 139(2006)#506, 140(2005)#327,  
32 141(2003)#326)。OTA と DNA を *in vitro* で光酸化してできた生成物について、  
33 <sup>32</sup>P-ポストラベル法により OTA-DNA 付加体スポットを分離して LC-MS によ  
34 り解析した結果、主な生成物は C-C8-dG-OTA であった(参照 136(2010)#663)。

35  
36 一方、NADPH、GST、西洋ワサビペルオキシダーゼ、大豆リポキシゲナー  
37 ゼ等を添加した CYPs 単離酵素又はラット、ヒトの腎臓及び肝臓ミクロソーム  
38 を用いて OTA の代謝物を HPLC 及び LC-MS/MS により解析した試験では、

1 OTA 由来の活性キノン OTQ/OTHQ は検出されず、ラット肝臓ミクロソーム及  
2 びヒト CYP3A4 を用いた結果、(4R)-及び(4S)-OH-OTA が極めて少量検出され  
3 た。(参照 70(2001)#364, 142(2001)#281)

4 各種 CYP 誘導剤を前投与したラットの肝ミクロソームを用いると  
5 (4R)-OH-OTA の生成率が増加し、アルカリホスファターゼ (ALP) 及びγグ  
6 ルタミルトランスフェラーゼの尿中排泄を指標とした OTA の腎障害は、CYP  
7 誘導剤の前投与により軽減することより、CYP による酸化により OTA 毒性は  
8 低下すると考えられた。(参照 70(2001)#364, 142(2001)#281, 143(1996)#183)。

9  
10 <sup>32</sup>P-ポストラベル法は、非特異的試験法であるため、TLC 上に観察される付  
11 加体には OTA 分子又はその代謝物分子が含まれない可能性があり、付加体スポ  
12 ットのいくつかは、OTA で誘発された 酸化ストレス等による細胞毒性の影響  
13 であるとも考えられている(参照 144(2005)#306, 145(2005)#356)。雄ラット肝  
14 臓ミクロソーム、雄マウス腎臓ミクロソーム、雄ラット腎臓ミクロソーム、プ  
15 ロスタグランジン H 合成酵素又は西洋ワサビペルオキシダーゼ存在下で <sup>32</sup>P-ポ  
16 ストラベル法及び[<sup>3</sup>H]-OTA を用いた *in vitro* 試験において OTA 及び OTA 代  
17 謝物の DNA 付加体形成は認められなかった(参照 142(2001)#281)。ラット又  
18 はヒト初代培養肝細胞を [<sup>3</sup>H]-OTA と培養した結果、[<sup>3</sup>H]-OTA と DNA の結合  
19 は認められなかった(参照 146(2002)#285)。

#### 20 21 ▪ *In vivo* 試験

22 Swiss マウス (雄) に 0.6、1.2 又は 2.5 mg/kg 体重の用量で OTA を単回投  
23 与し、投与後 24、48 又は 72 時間後の脾臓、肝臓及び腎臓における付加体形成  
24 を <sup>32</sup>P-ポストラベル法を用いて調べた結果、OTA 投与 24 時間後から TLC 上に  
25 付加体スポットが認められた。スポットの数は腎臓で多く認められ、2.5 mg/kg  
26 体重投与群では、72 時間後まで腎臓及び肝臓で時間依存的にシグナルの増強が  
27 みられた。0.6 及び 1.2 mg/kg 体重投与群では 48 時間後にスポットの数がピー  
28 クとなり、72 時間後にはほとんどが消失して DNA 付加体が修復されたと考え  
29 られた。DNA 付加体スポットの頻度は、7~40 付加体/10<sup>9</sup> スクレオチドと推計  
30 された(参照 147(1991)#504)。

31 OTA を亜急性曝露 (0.02 mg/kg OTA 体重、3 週間) したブタの腎髄質及び  
32 慢性曝露 (週 3 回 2 年間、0.4 mg/kg OTA 体重) したラットの腎臓を用いて <sup>32</sup>P-  
33 ポストラベル法により付加体形成が調べられた。OTA 及び dGMP にキセノン  
34 ランプで照射することにより生成した C-C8 及び O-C8 の C8-dG-OTA を標準と  
35 して用いて DNA 付加体スポットの位置を比較した結果、ブタ腎臓及びラット  
36 腎臓から得られた DNA 付加体スポットは主に C-C8-dG-OTA であると推察され  
37 た(参照 137(2004)#274)。同様の標準を用いて OTA に単回曝露した F344 ラ  
38 ット及び Dark Agouti ラット (それぞれ 6.8 及び~8.3 mg/kg 体重/日、3 日間

1 強制経口投与) の腎臓における付加体形成を  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル法により調べた  
2 結果、TLC 上で C-C8-dG-OTA に相当する位置に DNA 付加体と考えられるス  
3 ポットが認められた。(参照 136(2010)#663)

4  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル法により OTA 投与による DNA 付加体スポットがは、精巢  
5 にも認められたとの報告がある。BALB/c マウスに 3.5~1056  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の用量  
6 で OTA を単回胃内投与すると、腎臓及び精巢に用量依存的に DNA 付加体スポ  
7 ットの数及び強度が増加した。OTA を BALB/c マウスに 0.5、1.4、8 又は 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
8 体重の用量で 4 週間経口投与後、腎臓及び精巢における OTA 代謝物を LC  
9 MS/MS で解析した結果、両臓器に共通に認められたのは、OT $\beta$ 、OTHQ-GSH、  
10 OTA-GSH、OT $\alpha$ 、OTHQ、OTHQ-NAC、脱炭素 OTHQ (DC-OTHQ)、  
11 4R-OH-OTA、OTHQ、OTC 及び未同定の 2 種の代謝物であった(参照  
12 148(2010)#1016)。また、妊娠 17 日目の SWR/J マウスに、2.5 mg/kg 体重の  
13 OTA を腹腔内投与した結果、出生 1 日目の雄児動物の 精巢及び腎臓にそれぞ  
14 れ 5.2/10<sup>9</sup> 及び 4.2/10<sup>9</sup>ヌクレオチドの DNA 付加体スポットが認められた。TLC  
15 上のスポットは標準として用いた C-C8-dG-OTA のスポットと同じ位置に認め  
16 られ、OTA は DNA のグアニン残基に付加すると推察された(参照  
17 148(2010)#1016)。

18  
19 一方、 $^{32}\text{P}$ -ポストラベル法により、DNA 付加体が確認できなかった報告もあ  
20 り、以下に述べるように *in vivo* における付加体形成については高速液体クロ  
21 マトグラフィー (HPCL) 及び液体クロマトグラフ/タンデム質量分析装置  
22 (LC-MS/MS) では確認されていない。

23 F344 ラット (雄、一群 3 匹) に 0、又は 2 mg/kg 体重の OTA が週 5 回、2  
24 週間経口投与する付加体形成試験が実施された。ラットは OTA 最終投与 72 時  
25 間後にと殺された。LC-MS/MS 法及び  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル法を用いて OTA の代  
26 謝物を調べた結果、尿に微量の OTHQ が検出され、血漿、腎臓及び肝臓には  
27 OTA は検出されたが、OTA の代謝物及び OTA 特異的な DNA 付加体は認めら  
28 れなかった。(参照 100(2005)#309, 149(2004)#307)

29 0 又は 210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の OTA を 90 日間経口投与した F344 ラット (雄) の  
30 腎臓並びに 0、250、500、1,000 又は 2,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の OTA を 2 週間投与し  
31 た F344 ラット (雄) の腎臓における DNA 付加体の有無が安定同位体希釈  
32 LC-MS/MS 法 (検出限界は 3.5 dG-OTA/10<sup>9</sup>DNA ヌクレオチド) により調べら  
33 れた。OTA の生体における排出速度及び単回投与後に  $^{32}\text{P}$ -ポストラベル法によ  
34 り検出された腎臓における付加体スポット形成の結果(参照 150(2003)#243,  
35 151(1993)#1015) を考慮して、ラットは OTA 最終投与の 72 時間後にと殺され  
36 たが、腎臓に DNA 付加体は検出されなかった。(参照 152(2008)#259)。

37 F344 ラット(雄、一群 4 匹)に $^3\text{H}$ -OTA(1 mg/kg 体重相当)を経口投与する *in*  
38 *vivo* 試験の結果、投与 24 時間後に腎臓 DNA と $^3\text{H}$ -OTA の結合は検出されな

1 かった。検出限界は、2.7 分子付加体/10<sup>9</sup>DNA ヌクレオチドであった。同じサ  
2 ンプルを用いて <sup>32</sup>P-ポストラベル法により DNA 付加体形成が調べられた。OTA  
3 非投与の対照群におけるバックグラウンドが 6~24 DNA 付加体/10<sup>9</sup> ヌクレオ  
4 チドに対し、OTA 投与群では 31~71 DNA 付加体/10<sup>9</sup>ヌクレオチドと試算され、  
5 この <sup>32</sup>P-ポストラベル法で検出された OTA 投与による DNA 付加体スポットの  
6 増加は、OTA が直接 DNA に結合した結果ではないと考えられた(参照  
7 142(2001)#281)

8 F344 ラット (雄、一群 3 匹) に 0 又は 500 µg/kg 体重の [<sup>14</sup>C]-OTA が単回経  
9 口投与され、72 時間後にと殺された。肝臓と腎臓から単離した DNA について  
10 AMS (加速質量分析) により <sup>14</sup>C 濃度を測定した結果、溶媒のみを投与した対  
11 照動物と比べ、投与による <sup>14</sup>C 濃度の増加が認められなかったことから、DNA  
12 付加体は不検出 (検出限界=3 付加体/10<sup>9</sup> ヌクレオチド) とされた。(参照文献(参  
13 照 149(2004)#307)。なお、EFSA では、この試験結果を解析する上での問題  
14 点として、他の試験では OTA 曝露の 24 時間後に、DNA が単離されているのに  
15 対し、この試験では [<sup>14</sup>C]-OTA を比較的低濃度で単回投与した 72 時間後に DNA  
16 が単離されているため、DNA 付加体が修復された可能性があることを指摘して  
17 いる(参照 153(2006)#273)。

#### 18 (b) OTA の in vivo 変異原性

19 F344/NS1c-Tg (gpt delta) ラット (雌雄各 5 匹/群) に 0、又は 5 mg/kg 飼  
20 料(雄 : 0.36 mg/kg 体重/日、雌 : 0.38 mg/kg 体重/日) の OTA を 13 週間混餌  
21 投与し、腎臓の病理組織学的検査及び変異原性試験が実施された (36 ページ参  
22 照)。OTA 投与群の雄雌ともに投与後 4 週間目には腎髄質外帯における近位尿  
23 細管上皮細胞にアポトーシス、巨大核細胞及び空胞化が認められた。雄ラット  
24 の腎臓より DNA を抽出してレポーター遺伝子の点突然変異及び欠失変異を調  
25 べた結果、OTA 投与群と非投与群に差はみられなかったが、腎髄質外帯を分離  
26 して抽出した DNA では、非投与群に比べて Spi-変異体頻度が有意に増加して  
27 おり、髄質外帯特異的に欠失変異が生じていることが示された。皮質では、OTA  
28 による欠失変異の誘導は認められず、皮質及び髄質外帯共に点突然変異頻度  
29 には差がなかった。(参照 105(2011)#649)。

30 同じグループにより、髄質外帯における OTA の作用メカニズムを分子病理  
31 学的解析により調べる目的で F344/NS1c-Tg(gpt delta)ラットに同用量の OTA  
32 を 4 週間投与して皮質及び髄質外帯における網羅的遺伝子発現変化が比較され  
33 た。OTA 投与により髄質外帯特異的に発現が増加したのは、DNA 二重鎖切断  
34 修復 (Chek1、Rad18、Brip1、Brcc3 等)、細胞周期促進、DNA 損傷応答を  
35 介した G<sub>2</sub>/M 期停止誘発、Bcl-2 ファミリー遺伝子、及びがん抑制遺伝子 p53 に  
36 係る遺伝子群であった。DNA 二重鎖切断修復、特に相同組み換えに関連した遺  
37 伝子の発現が誘導されていることより、OTA 曝露により髄質外帯に DNA 二重  
38 鎖切断修復

1 鎖切断が起こり、相同組み換えを介した修復過程で欠失変異が生じていると推  
2 測された。OTA による細胞周期促進及び G<sub>2</sub>/M 期停止誘発関連遺伝子の発現増  
3 加は、細胞周期の調節異常を示唆しており、巨大核細胞の誘導に関与している  
4 と考えられた。(参照 154(2013)#665)

5 OTA により髄質外帯特異的ながん抑制遺伝子 p53 に係る遺伝子群の発現が  
6 誘導されたことより、OTA の誘導する DNA 損傷、アポトーシス及び巨大核誘  
7 発への p53 の関与を調べる目的で、p53 欠損 gpt delta (p53 KO) マウス及び  
8 その野生型の gpt delta マウスを (WT) に 0、1 又は 5 mg/kg の OTA が 4 週  
9 間強制投与された。OTA 投与により、WT マウスの腎臓における p53 の発現  
10 が誘導されることが確認された。マウスの発がん用量である 5 mg/kg OTA 投  
11 与群において、p53 KO マウスでは WT マウスに比べアポトーシス及び巨大核  
12 の出現が髄質外帯に増加し、皮質にも認められた。変異原性試験の結果、5 mg  
13 OTA/kg 投与群の腎臓において p53 KO マウス及び WT マウス共に点突然変異  
14 は認められなかったが、Spi-変異の頻度は p53 KO マウスで有意に増加した。  
15 著者らは、OTA が DNA の二重鎖切断修復における相同組み換えを介して DNA  
16 欠損を誘導する可能性があり、p53 はこの過程で OTA の遺伝毒性作用を抑制  
17 していると考えた。(参照 155(2013)#643)

## 18

### 19 b. 非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズム

#### 20 (a) 酸化ストレス

21 OTA が *in vitro* 及び *in vivo* で ROS 産生等を介した DNA、タンパク質及び  
22 脂質の酸化を引き起こすことが報告されている。また、*in vitro* 及び *in vivo* の  
23 コメントアッセイにおいて、OTA の用量依存的に DNA 損傷が認められており、  
24 酸化されたプリン塩基又は酸化されたピリミジン塩基を認識して除去する Fpg  
25 又は EndoIII 処理により DNA 損傷の促進がみられた結果は、OTA が DNA 塩  
26 基の酸化修飾を誘発していることを示唆していた ((5) 遺伝毒性参照)。OTA  
27 による酸化ストレスは、動物実験において低投与量から認められ、長期間の腎  
28 毒性及び酸化ストレス等によるエピジェネティックなメカニズムがラット腎臓  
29 における腫瘍誘発に重要な役割を果たすと考えられた。ROS の産生の原因とし  
30 ては、Fe イオン、キノン、酸化ストレス応答の低下、NO 合成酵素のひとつで  
31 ある iNOS 発現の増加等が報告されている。また、腎臓には、ペルオキシダー  
32 ゼが豊富に存在するため、<sup>32</sup>P-ポストラベル法により観察される DNA 付加体形  
33 成は OTA そのものではなく、LPO が関与している可能性も考えられる。LPO  
34 による DNA 損傷として、DNA 中の 2'-デオキシグアノシンの 8 位の酸化による  
35 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) 及びエテノ塩基などの環外  
36 DNA 付加体の生成並びに脂質の過酸化分解物である MDA とグアニンの反応に  
37 よる付加体が知られている。(参照 87(2005)#291, 156(1991)#510,  
38 157(1993)#511, 158(1998)#126, 159(2011)#657, 160(2009)#371)

1  
2       OTA による脂質酸化物の構造活性について、OTA と  $\text{Fe}^{3+}$ 複合体による ROS  
3 産生が関与している報告がある一方、 $\text{Fe}^{3+}$ との複合体を形成しない O-アセチル  
4 フェニル OTA で脂質酸化が認められることより、これらは OTA の作用には関  
5 与しないという報告もある。(参照 161(1997)#131, 162(1996)#235)

6  
7     ▪ In vitro 試験

8       腎臓における OTA の作用メカニズムを調べる目的で HK-2 細胞 (ヒト尿細  
9 管上皮細胞由来培養細胞) を 50  $\mu\text{M}$  の OTA と 6 時間又は 24 時間培養し、網羅  
10 的な遺伝子発現の変化が解析された。細胞生存率は 6 時間後に 83%、24 時間後  
11 後に 53%であった。6 時間後に DNA の酸化的損傷の増加と共に ROS の産生が増  
12 加し、ROS の産生に関連するミトコンドリア電子伝達系酵素の mRNA 発現上  
13 昇が認められた。24 時間後には、ROS レベル及び酸化的 DNA 損傷の増加と共  
14 に酸化ストレス応答系の遺伝子発現の増加が認められた。DNA 切断や付加体形  
15 成などの DNA 損傷により発現の誘導される細胞周期調節又はアポトーシス関  
16 連遺伝子の発現上昇は検出されなかった。(参照 90(2007)#241)

17       RL-34 細胞 (ラット肝細胞由来株化細胞)、ラット初代培養肝細胞又はラッ  
18 ト NRK 細胞 (腎臓近位尿細管上皮細胞由来株化細胞) を 1.5~6  $\mu\text{mol/L}$  の OTA  
19 と培養する in vitro 試験の結果、解毒及び酸化ストレス応答に関与している転  
20 写因子 Nrf2 の活性阻害と共に、DNA の酸化的損傷による塩基脱落部位の増加  
21 が認められた。Nrf2 経路の活性化剤を用いた前処理によりこれらの OTA の影  
22 響防止されることから、OTA が酸化ストレスに対する生体の抗酸化作用を阻害  
23 していることが示唆された。(参照 163(2007)#250)

24       OTA は、HEC293 細胞 (ヒト胎児腎臓由来細胞株) にミトコンドリア膜電位  
25 差 ( $\Delta \Psi\text{m}$ ) の減少、ROS 産生及び細胞死を誘導した。プロテオーム解析によ  
26 り、網羅的にたん白質発現の変化を調べた結果、ミトコンドリア電子伝達系、  
27 タンパク合成の阻害、ストレス応答の誘導及び細胞死等に関与する 66 種類のた  
28 ん白質の発現誘導が認められた。抗酸化物質である NAC は OTA による ROS  
29 産生及びミトコンドリア膜電位差の減少を抑制し、OTA によるたん白質発現誘  
30 導のほとんどを防いだ。(参照 164(2013)#644)

31        $^{32}\text{P}$ -ポストラベル法を用いて、in vitro 及び in vivo で、酸化ストレスが DNA  
32 付加体スポット形成に及ぼす影響が調べられている。抗酸化剤であるビタミン  
33 A、ビタミン C 又はビタミン E をマウスに前投与するとスポットの数が減少し  
34 たことが報告されている(参照 165(1997)#284)

35  
36     ▪ In vivo 試験

37       Wistar ラット (雄、一群 6 匹) に 0 又は 289  $\mu\text{g/kg}$  体重の OTA が 48 時間毎  
38 毎に 3 週間経口投与された。OTA 投与 1 時間前に活性酸素消去酵素であるスーパ

1           一オキシドジムターゼ (SOD) 及びカタラーゼを皮下注射すると酵素尿、蛋白  
2           尿、クレアチン血症及び OTA の尿中排泄を指標とした OTA の腎毒性が軽減さ  
3           れた。これらの結果は、*in vivo* の OTA 腎毒性にスーパーオキシドラジカルと  
4           過酸化水素が関与していることを示唆していた。(参照 166(1994)#58)

5           Lewis ラット (雄、一群 20 匹) に 0.4mg/kg 体重の OTA が 1 週間に 3 回の  
6           頻度で 2 年間投与された。OTA の腎毒性における酸化ストレスの関与を調べる  
7           目的で抗酸化剤 2-メルカプトエタンスルホン酸 (MESNA)<sup>5)</sup> を前投与すると、  
8           腎臓における OTA 誘導性の巨大核細胞が有意に減少すると共に <sup>32</sup>P-ポストラベ  
9           ル法で検出された DNA 断片の数と強度が減少した。一方、腎腺癌を発症した  
10          ラットは、OTA 投与群では 6/20 であったが、OTA 及び MESNA 投与群では  
11          8/20 であり、MESNA は腎腺癌の発生頻度減少には効果を示さなかった。著者  
12          らは、OTA の巨大核細胞誘導と発がん作用は異なるメカニズムによると考えた。  
13          (参照 167(2002)#329)

14          Wistar ラット (雄、一群 8 匹) に OTA が 289 µg/kg 体重の用量で、活性酸  
15          素のスキャベンジャーであるメラトニンが 10 mg/kg 体重/日の用量で共投与され  
16          た。組織病理検査の結果、メラトニンの投与群では OTA で誘発される肝臓及び  
17          腎臓毒性が軽減された。(参照 150(2003)#243)

18          赤ワイン中の抗酸化性フラボノイドが OTA の毒性に及ぼす作用を調べる目  
19          的で、Wistar ラット (雄、一群 6 匹) に OTA が 1 日おきに 289 µg/kg 体重の  
20          用量で 14 日間投与すると共に 0.5 ml の赤ワインが投与された。OTA のみの投  
21          与により増加した腎臓の脂質ヒドロペルオキシド (LOOH) の増加、還元型  
22          グルタチオン (GSH) /酸化型グルタチオン (GSSG) の減少及びスーパーオキ  
23          サイドジムスターゼ活性の減少は、OTA と共に赤ワインを投与することによっ  
24          て防止された。(参照 168(2005)#245)

25          Sprague-Dawley (雄、一群 10 匹) ラットに 0.2 mg/kg 飼料の OTA を 4 週  
26          間混餌投与し、腎臓、肝臓及び脳における DNA の断片化、非タンパク質チオ  
27          ール基 (RSH)、LOOH レベル及びヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) 発現が調べ  
28          られた。OTA 投与群の腎臓、肝臓及び脳より抽出された DNA を電気泳動した  
29          結果スメアが認められ、DNA 損傷が生じていることを示唆していた。OTA 投  
30          与群のラットは非投与の対照群に比較して、腎臓及び肝臓の非タンパク質チオ  
31          ール基 (RSH) 含量が有意に減少し、全ての組織の LOOH が有意に増加した。  
32          これらの OTA の影響は抗酸化剤であるシアニジン 3-O-β-D-グルコシド (C3G)  
33          の共投与により抑制された。OTA 投与により腎臓及び肝臓において活性酸素  
34          の解毒作用を有する HO-1 が有意に誘導された。著者らは、酸化ストレスが  
35          OTA の作用に関与していると考えた。(参照 169(2007)#458)

36          F344 ラット (雄、一群 5 匹) に OTA を 21 日又は 12 か月間混餌投与する毒

<sup>5)</sup> MESNA は腎臓で遊離チオール基を増加させることで酸化ストレスを防ぎ、LPO 産生物を減少させる。

1 性試験が実施された。開始時摂取量として 300 µg/kg 体重/日の OTA を投与し、  
2 体重が 333 g となった後は 100 µg/kg 体重/日の OTA を投与した。酸化ストレ  
3 ス応答による GSH の合成に係るたん白質である GCLC、GSTP1、GSTA5 及び  
4 GSTM1 が OTA 投与群のラット腎臓で減少し、これらの遺伝子発現を制御して  
5 いる転写因子 Nrf2 の転写活性が OTA により低下したことが *in vitro* で示され  
6 た。また、12 か月間 OTA を投与した群のラット腎臓では、OTA を投与しない  
7 対照群に比べて DNA の塩基脱落部位が有意に増加した。著者らは、OTA を媒  
8 介とした Nrf2 制御たん白質の抑制は、酸化ストレスに対する細胞の防御作用の  
9 低下を招き、OTA による腎毒性及び発癌に関与していると考えた。(参照  
10 163(2007)#250)

11 Wistar ラット (雄、一群 6 匹) に 0、5 ng/kg 又は 50 mg/kg 体重の OTA が  
12 15 日間強制経口投与された。酸化ストレスの指標となる MDA 及びカルボニル  
13 化タンパク質 (PCs) の濃度が肝臓では 50 mg/kg 体重投与群で有意に高く、腎  
14 臓では、5 ng/kg 体重投与以上の群で OTA 非投与の対照群に比べて有意に増加  
15 した。カタラーゼ及び SOD 活性には変化は認められなかった。(参照  
16 170(2007)#452)

17 Sprague-Dawley ラット (雄、一群 6 匹) に 0 又は 0.5 mg/kg 体重/日の OTA  
18 を 14 日間胃内投与し、腎臓における病理組織検査が実施された。OTA 投与群  
19 の腎臓においてカタラーゼ活性の低下、SOD 活性の上昇及び GST の増加がみ  
20 られ、酸化ストレスが誘導されたことを示していた。OTA 投与群では対照群に  
21 比べ、腎皮質及び髄質におけるアポトーシス細胞がそれぞれ 10 倍及び 3 倍と増  
22 加した。OTA と共に抗酸化剤のリコペンを 5 mg/kg 体重/日の用量で胃内投与  
23 すると OTA の GST 及びアポトーシスへの影響が軽減された。(参照  
24 171(2013)#673)

25 OTA が精巣で過酸化脂質を誘導していることが報告されている。マウス(種、  
26 雌雄不明、一群 10 匹) に 0、0.05 又は 0.1 mg/匹/日の OTA が 45 日間経口投与  
27 された。マウス精巣中において過酸化脂質の分解物である MDA が用量依存的  
28 に有意に増加した。また、SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、  
29 グルタチオンレダクターゼ及び GST の活性が用量依存的に低下し、0.1 mg 匹/  
30 日の OTA/投与群では有意に低下した。(参照 7(2008)#402)

31 Sprague-Dawley albino ラット (雄、一群 10) に 0 又は 0.2 mg/kg 飼料の  
32 OTA を 4 週間混餌投与し、一酸化窒素 (NO) 産生調節に関与する DDAH 及  
33 び NOS 誘導への影響が調べられた。OTA 投与群では肝臓と腎臓に NO 合成酵  
34 素アイソフォームの一つである iNOS たん白質の発現が認められた。腎臓には  
35 更に NO 合成酵素アイソフォーム eNOS 及び内因性の NOS 阻害物質を分解す  
36 る DDAH-1 たん白質の過剰発現が認められた。抗酸化作用を有する C3G を同  
37 時投与すると、これらの影響は軽減した。(参照 172(2012)#661)

1 ラット肝臓由来初代培養細胞及び NRK (ラット腎臓由来培養細胞株) 細胞と  
2 OTA を培養し、NO 産生に係る酵素への影響を調べた結果、HO-1 及び iNOS  
3 たん白質レベルの OTA 用量依存的増加が認められた。NO のたん白質及び DNA  
4 への影響をそれぞれチロシン残基のニトロ化及び 8-ニトログアニンを指標に調  
5 べた結果、OTA はたん白質及び DNA のニトロ化を誘導したが、NO の合成阻  
6 害は OTA に誘導された 8-ニトログアニン量に変化を及ぼさず、OTA の DNA  
7 への影響に NO は関与していないと考えられた。(参照 160(2009)#371)

8 OTA を 0.25、0.5、1、2 mg/kg 体重で、5 日/週、2 週間経口投与した F344  
9 ラット (雄、一群 3 匹) の腎臓において、LC-MS/MS により LPO 関連付加体  
10 生成を検討する試験が実施された。ラットは最終投与 72 時間後にと殺された。  
11 尿中には OTA の代謝物は検出されなかった。酸化ストレスのマーカーである、  
12 MDA 及び 4-ヒドロキシパーオキサイド並びに DNA における 8-OHdG、1,N<sup>6</sup>-  
13 エテノデオキシアデノシン及び 1,N<sup>2</sup>-プロパノデオキシグアノシン付加体につ  
14 いて定量した結果、OTA 投与による腎臓及び肝臓におけるこれらの付加体の増  
15 加は認められなかった。(参照 15(2005)#308)

16 F344/NS1c-Tg (gpt delta) ラット (雌雄各 5 匹/群) に 0、又は 5 mg/kg 飼  
17 料(雄 : 0.36 mg/kg 体重/日、雌 : 0.38 mg/kg 体重/日) の OTA を 13 週間混餌  
18 投与し、髄質外帯における 8-OHdG を測定した結果、非投与群及び投与群に差  
19 は認められなかった。このラットでは、髄質外帯特異的に遺伝子欠失が認めら  
20 れていることより (〇〇ページ参照)、DNA の欠失変異には酸化ストレスは関  
21 与していないと著者らは考えた。(参照 105(2011)#649)

## 22

### 23 (b) 細胞有糸分裂阻害等

#### 24 ▪ In vitro 試験

25 IHKE 細胞 (ヒト腎臓上皮細胞由来株化細胞) を 0~50  $\mu$ M の OTA と 12 時  
26 間又は 24 時間培養した結果、1  $\mu$ M 以上の濃度で 24 時間後に有意な細胞数の  
27 減少並びに時間及び用量依存的なアポトーシスの増加が認められた。OTA 処理  
28 群では、多倍染色体を有する巨大核細胞が認められ、染色体の不分離を示す染  
29 色分体橋も観察された。巨大核を含めた染色体異常は 24 時間後に OTA 非処理  
30 の対照群では 1.97 $\pm$ 0.16%であったのに対し、10  $\mu$ M 及び 50  $\mu$ M OTA 処理で  
31 各々 4.36 $\pm$ 1.15%及び 7.25 $\pm$ 1.16%と有意に増加した。10  $\mu$ M 以上の OTA 濃度  
32 では、有糸分裂後期及び終期にある細胞の割合が有意に減少した。 $\alpha$ チューブリ  
33 ンの免疫組織化学より、OTA が紡錘糸形成を阻害していることが示唆され、*in*  
34 *vitro* において OTA が用量依存的に微小管の形成を阻害することが示された。  
35 一方、細胞生存に係る NF $\kappa$ B シグナルは OTA により増強されていた。これら  
36 の結果から、著者らは OTA は紡錘体形成を阻害し、有糸分裂の中期から後期へ  
37 の移行に障害がおき、巨大核細胞及び細胞分裂異常に関与していると考えた。  
38 (参照 173(2006)#330)

1 V79 細胞又はヒト末梢血リンパ細胞において、OTA は染色体異常試験、姉妹  
2 染色体分体交換試験及び小核試験では陰性であったが、これらの細胞を OTA と  
3 3 時間培養すると、凝縮して倍加した染色体及び部分的に不規則に分離した染  
4 色分体が認められる細胞数が明らかに増加した。これらの結果から、OTA は  
5 DNA 複製後の細胞分裂を阻害していると考えられた。また、V79 細胞を OTA  
6 と 24 時間培養した時の IC<sub>50</sub> の濃度において、OTA が細胞周期に及ぼす影響を  
7 フローサイトメトリーを用いて調べた結果、G<sub>2</sub>/M 期の移行阻害が観察された。  
8 DNA の複製阻害は認められなかった。(参照 75(2007)#457, 80(2008)#411)

9 CHO 細胞を 0、0.2、0.8 又は 1 mM の OTA と培養すると、多倍染色体を有  
10 する細胞が用量依存的に増加した。0.05 mM~1 mM の OTA 用量で細胞分裂  
11 の過程において DNA のもつれを解消する TopoII の活性が用量依存的に減少し  
12 ていたことより、OTA が細胞分裂を阻害していると推測された。(参照  
13 92(2009)#369)

14 OTA は GES-1 細胞 (ヒト胎児消化管粘膜上皮細胞由来細胞株) に G<sub>2</sub> 期遅延  
15 を誘導した。GES-1 細胞を OTA と 24 時間培養すると、細胞周期を制御する  
16 Cdc25c、Cdc2 及びサイクリン B1 のたん白質発現が抑制され、Cdc25c 及び Cdc2  
17 のリン酸化が促進された。これらの結果 G<sub>2</sub> 期遅延が誘導されると考えられた。  
18 MAPK ファミリーメンバー ERK と p38 の発現を siRNA により抑制すると G<sub>2</sub>  
19 期遅延にある細胞の割合は有意に減少したことより、OTA の細胞周期への影響  
20 はこれらのシグナルを介していると考えられた。(参照 174(2012)#618)

#### 22 In vivo 試験

23 F344 ラット (雄) に 21、70 及び 210 µg/kg 体重の OTA を、週 5 日、90 日  
24 間強制経口投与して、腎臓における細胞周期に関係する遺伝子発現への影響が  
25 調べられた。染色体不安定性や悪性形質転換に関連する有糸分裂の主要制御因  
26 子(PLK1、Aurora B、Cdk1<sup>Cdc2</sup>、いくつかのサイクリン、CDK 阻害因子、TopoII、  
27 サバイビン等) が OTA により過剰に発現した。投与 14 日目及び 90 日目に、  
28 腎臓近位尿細管における Cdk1<sup>Cdc2</sup>、p21<sup>WAF1/CIP1</sup>、TopoII 及びサバイビンの発現  
29 の増加並が免疫病理組織学的検査により認められ、Aurora B のターゲットであ  
30 るヒストン H3 のリン酸化が亢進されていた。これらの結果より、OTA が染色  
31 体の不安定性に関与していると考えられた。(参照 175(2009)#377)

32 F344/NSIc ラット (雄、一群 10 匹) に発がん用量である 210 µg/kg 体重/日  
33 の OTA を 28 日間経口投与すると、近位尿細管に巨大核細胞、細胞増殖及びア  
34 ポトーシスが認められた。発がん部位である腎髄質外層外帯における細胞周期  
35 への影響を調べた結果、OTA 投与群では DNA 損傷応答に係る Cdc2 及びγH2AX  
36 たん白質の細胞核内における増加並びに G<sub>2</sub>/M 期の移行阻害に関与する Chk-2  
37 たん白質のリン酸化が認められた。網羅的な遺伝子発現解析の結果、ユビキチ  
38 ン D (Ubd) の遺伝子発現が有意に増加していた。Ubd は、M 期の紡錘体チェ

1 ックポイントに重要である Mad2 と結合することが示されており、Mad2 を阻  
2 害することにより染色体不安定性を誘導する可能性が示されている(#717)。  
3 OTA 投与により Ubd の発現が M 期のみならず G<sub>2</sub> 期にも認められたことより、  
4 著者らは、G<sub>2</sub> 期に Ubd の発現が高い細胞においては、G<sub>2</sub> 期に続く M 期のスピ  
5 ンドルチェックポイント監視機構が破綻して染色体不安定性を誘導し、OTA の  
6 発がん作用に関与していると考えた。(参照 176(2012)#639, 177(2012)#638)

### 8 (c) その他

9 NRK-52E 細胞 (ラット近位尿細管由来株化細胞) に 100、1,000 nmol/L 濃  
10 度の OTA を曝露すると、上皮堅牢性の喪失、壊死による細胞数減少及びアポト  
11 ーシス増加など、慢性の間質性腎症に特有の変化が確認された。OTA は、炎症  
12 活性のマーカーである NFκB の活性化、線維症のマーカーであるコラーゲン分  
13 泌及び上皮間葉転換のマーカーであるα-平滑筋アクチンの生成を誘発した。ま  
14 た、用量依存的に、細胞外シグナル制御キナーゼ 1/2 (ERK 1/2)、JNK 及び細  
15 胞外シグナル制御キナーゼ 38(p38)も誘導した。(参照 178(2005)#337)

16 ヒト腎尿細管細胞及び肺線維芽細胞の初代培養細胞を用いて OTA の毒性が  
17 調べられた。細胞と 0.3~10 nmol/L の OTA が 2、5 又は 14 日間培養された。  
18 capsase-3 活性及び LDH 活性が、各々アポトーシス及びネクローシス細胞死の  
19 指標として測定された。尿細管細胞は、capsase-3 と LDH 放出の増加に関して、  
20 線維芽細胞より約 10 倍高い感受性を示し、低濃度 (0.3~10 nmol/L) の OTA  
21 に 14 日間曝露することにより、細胞の肥大化が認められた。尿細管細胞特異的  
22 に NF-κB 活性の増加と共に線維症のマーカーであるコラーゲン III 及びフィブ  
23 ロネクチン分泌が増加した。(参照 179(2007)#342) (参照 178(2005)#337,  
24 180(2005)#336)

25 エピジェネティックな OTA による遺伝子発現の変化及びシグナル伝達系  
26 の変化が OTA の発がん性に関与していることを示唆している報告がある。

27 F344 ラット (雄、一群 4 匹) に 300 µg/kg 体重/日の OTA を開始時摂取量と  
28 して投与し、体重が 333 g となった後は 100 µg/kg 体重/日の OTA を 7 日間、  
29 21 日間又は 12 か月間混餌投与し、腎臓におけるタンパク質キナーゼ (PKC)  
30 及びヒストンデアセチラーゼ (HDAC) のタンパク質の発現が調べられた。対  
31 照群と比較して、OTA 摂取群では 21 日目以降 PKC のリン酸化が有意に増加し、  
32 下流シグナル因子で細胞増殖及び細胞生存に関与する MAP キナーゼ (MAPK)、  
33 細胞外シグナル制御キナーゼアイソフォーム 1/2 (ERK 1/2) 等の活性化と相関  
34 していた。インシュリン様成長因子-1 受容体 (IGF-1r) と IGF-1 によって活性  
35 化されるイノシトールリン脂質依存性キナーゼ-1 系 (PDK1) の発現増加が OTA  
36 投与 7 日目及び 21 日目で認められたことから、これらが PKC の上流で作用し  
37 ている可能性が考えられた。また、OTA 投与群では HDAC3 タンパク質の発現  
38 が促進されて、HDAC 酵素の活性化が認められた。著者らは、HDAC3 を介し

1 たヒストン脱アセチル化による遺伝子発現抑制がシグナル伝達を活性化し、細  
2 胞増殖、アポトーシス抑制等を介した発がんに関与していると考えた。(参照  
3 181(2007)#316)

4 野生型ラット及び、結節性硬化症 2 (*Tsc2*) 腫瘍抑制遺伝子中に優性の生殖  
5 細胞系列変異に対し異型接合を持つ *Eker* ラットに、210 µg/kg 体重/日の OTA  
6 が 1、3、7 又は 14 日間強制経口投与された。腎臓の皮質又は髄質外帯における  
7 腎細胞病理組織、細胞増殖活性及び遺伝子発現プロファイルが調べられた。OTA  
8 は、皮質に軽度の病理組織変化 (前腫瘍性病変) を誘発し、野生型ラットでは  
9 14 日目に、*Eker* ラットでは 7 日目より有意に細胞増殖の増加を引き起こした。  
10 OTA 投与群では、代謝酵素遺伝子 (*CYP4A12*)、DNA 修復遺伝子 (*SUPT16H*)、  
11 酸化ストレス応答遺伝子 (*SEPP1*) 等の遺伝子発現が促進される一方、ラパマ  
12 イシンシグナル経路の標的であるフォスファチジルイノシトール 3-キナーゼ  
13 (PI3K) -AKT-*Tsc2* の多数の遺伝子の発現が抑制された。*Eker* ラットは、全  
14 ての影響に対し、野生ラットより OTA に対する感受性が高かった。当該研究で  
15 は、影響の全体傾向から、*Tsc2* の、OTA の毒性への関与が示唆されている。(参  
16 照 182(2007)#348)

17  
18 OTA の毒性の解明を目的として、cDNA アレイ解析、プロテオーム解析によ  
19 り、*in vitro* 及び *in vivo* で網羅的な遺伝子発現又はたん白質レベルの変化が調  
20 べられている。

21 Wistar ラット (雄、一群 10 匹) に 0、1 又は 10 mg/kg 体重の OTA を経口  
22 投与し、24 時間後又は 72 時間後にと殺し、腎臓の組織化学的検査が実施され  
23 た。両用量とも 72 時間後にと殺したラットの主に皮質及び髄質外層に変性病変  
24 が認められた。壊死をおこした尿細管上皮細胞が、尿細管内に脱離していた。  
25 腎皮質における遺伝子発現の変化をマイクロアレイにより解析した結果、DNA  
26 損傷 (*GADD153* 及び *GADD45*)、アポトーシス (*Anexin V*)、及び炎症反応 ( $\alpha 2$   
27 *macroglobulin*、*ceruloplasmin* 及び *cathepsin S*) に関係している遺伝子の発  
28 現に OTA 依存的な増加がみられた。(参照 183(2003)#636)

29 F344 ラット (雄、初期体重 175 g、一群 5 匹) に 300 µg/kg 体重/日の OTA  
30 を開始時摂取量として投与し、体重が 333 g となった後は 100 µg/kg 体重/日の  
31 OTA を投与した。肝臓及び腎臓の遺伝子発現プロファイルが、OTA 投与開始後  
32 7 日、21 日、4 か月、7 か月及び 12 か月後に調べられた。OTA 投与群の腎臓で  
33 は、転写因子である *Nrf2* によって発現が制御される解毒及び酸化ストレス応答  
34 に関与している多くの遺伝子 (*GST*、*NAD(P)H* キノン還元酵素 (*NQO1*) 等)、  
35 並びに脂肪酸代謝及びシトクローム P450 に関与する遺伝子の発現が抑制され、  
36 これらのタンパク質の発現も抑制された。腎臓において、*Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase* などの  
37 トランスポーター遺伝子及び腎尿細管において細胞外カルシウム恒常性維持  
38 を制御するレギュカルシンの遺伝子の発現が OTA 投与により抑制された。著者

1 らは、カルシウム恒常性維持の変化並びに転写因子である HNF4α及び Nrf2 に  
2 よる遺伝子発現の抑制等のエピジェネティックな遺伝子機能の変化が酸化スト  
3 レスに対する細胞内防御を阻害し、OTA の発がん性に関与していると考えた。  
4 (参照 184(2006)#315)

5 近位尿細管細胞の *in vitro* モデルとしてヒト腎皮質近位尿細管上皮細胞由来  
6 細胞株である RPTEC/TERT1 細胞及び HK-2 細胞、ラット腎尿細管由来細胞株  
7 である NRK-52 細胞並びにヒト及びラットの近位尿細管初代培養細胞を OTA  
8 と培養後、遺伝子発現の変化が cDNA アレイ解析により調べられた。また、ラ  
9 ットに 3 mg/kg 体重/日の OTA を 1、3 又は 7 日間投与し、OTA による腎臓の  
10 遺伝子発現の変化が同様に調べられた。それぞれのモデルにおける遺伝子発現  
11 の変化をクラスター解析した結果、ヒト初代培養細胞モデルとラット *in vivo* モ  
12 デルの結果が最も近いクラスターとなった。OTA の作用は、細胞骨格、ヌクレ  
13 オソーム制御、転写、ユビキチン化及び細胞周期等に係るシグナル伝達経路に  
14 及んでおり、最も影響が大きかったヌクレオソーム制御に関与する遺伝子の発  
15 現は促進及び抑制されていた。同様の変化は転写及びユビキチン化に関与する  
16 遺伝子発現変化にもみられた。がんの発症に係る遺伝子の多くは発現が促進さ  
17 れていたが、溶質輸送体ファミリー遺伝子及び Ras 関連遺伝子は発現が抑制さ  
18 れた。酸化ストレスにより活性化される Nrf2 シグナル伝達経路の変化はみられ  
19 なかった。全てのモデルにおいて細胞骨格系に属するアクチンリモデリング遺  
20 伝子である advillin の産生が最も亢進されていた。著者らはこれらの結果から、  
21 OTA の発がん作用機序はエピジェネティックであることを示唆していると考え  
22 た。(参照 185(2012)#635)

23 がん抑制遺伝子である p53 が OTA の発がん性に及ぼす影響を調べるために、  
24 p53 欠損 *gpt delta* マウス及び正常な p53 遺伝子を有する *gpt delta* マウス(い  
25 ずれも雄、5 匹/群)に 0、1 又は 5 mg/kg の OTA が 4 週間強制経口投与された。  
26 病理学的検査の結果、5 mg/kg の OTA 投与群で腎髄質の外層外帯に巨大核細胞  
27 及びアポトーシス細胞が認められ、p53 欠損マウスの巨大核細胞の発現頻度は  
28 p53 遺伝子を正常に有するマウスより高かった。また、p53 欠損マウスでは、  
29 髄質内帯の尿細管上皮細胞にも巨大核細胞及びアポトーシス細胞が認められた。  
30 p53 KO マウスで観察されたアポトーシスの増加は、OTA の誘導するアポトー  
31 シスに p53 非依存的な経路が関与している可能性を示唆していると考えられ  
32 た。(参照 155(2013)#643)

33  
34 (8) 毒性試験のまとめ  
35

1 3. ヒトにおける知見

2 (1) 各国における 暴露量

3 ① 血液中 OTA 濃度

4 OTA は、ヒトでおよそ 35 日の半減期を有することが示されており(参照  
5 186(2000)#352)、過去数週間における暴露の簡便なバイオマーカーとして OTA  
6 の血中濃度が疫学的研究に幅広く使用されている(参照 2(2001)#1031)。

7 JECFA の報告によると、欧州 13 か国、アフリカ 2 か国、カナダ及び日本にお  
8 いて 1977 年から 1998 年の間に報告された健常者 3,717 人の血液中 OTA 濃度範  
9 囲は、0.1~40 ng/ml (最大値 160 ng/ml を除く)、平均値の範囲は 0.022~2.3  
10 ng/ml であった。日本では、1992~1996 年に東京において OTA 濃度が調査され、  
11 OTA が検出されたのは 184 人中 156 人 (85%)、平均値は 0.068 µg/kg、濃度範  
12 囲は 0.004~0.28 µg/kg であった。(参照 2(2001)#1031, 187(1998)#590)

13 EFSA の意見書には、1995~2002 年に報告されたイタリア、クロアチア、ノ  
14 ルウェー、スウェーデン、モロッコ及びレバノンにおける健常人計 2,086 人の血  
15 中 OTA 濃度が記されている。OTA の検出率の範囲は 33%~100%で、レバノン(検  
16 出限界 0.1 ng/mL) で少なく、ノルウェー及びスウェーデン (検出限界 0.01  
17 ng/mL) で多かった。血中 OTA 濃度の平均の範囲は 0.17 ng/mL (レバノン)~0.56  
18 ng/mL (イタリア、検出限界 0.1 ng/mL) であった。EFSA では、これらの  
19 1995~2002 年の測定結果より、JECFA で報告された 1998 年までの測定結果と  
20 比較すると健常人の血中 OTA 濃度が減少傾向にあるとを述べている。(参照  
21 153(2006)#273)

22 その後の報告結果を表 13 に要約した。

23 ポーランドで、1998 年 10 月から 1999 年 4 月にかけて 30 人の妊娠女性を対象  
24 に母体の血清中及びさい帯血清中の OTA 濃度が測定された。母体血清中及びさい  
25 帯血清中の OTA 平均濃度はそれぞれ 1.14 及び 1.96 ng/ml であり、有意差が  
26 認められた。母体血清中とさい帯血中の OTA 濃度には相関がみられ、平均濃度  
27 比は 1.96 であった。(参照 188(2006)#517)

28 2002年にポルトガルの都市コインブラ及びその周辺の 2 地区に住む健常者 104  
29 人から血液が採取され、OTA 濃度が調べられた。すべての検体から OTA が定量  
30 され、平均は 0.42~0.78 µg/L、全体の濃度範囲は 0.14~2.49 µg/L で、男女間の差  
31 は認められなかった。コインブラ周辺の 1 地区の平均濃度は他の 2 地区に比べて  
32 有意に高かった。OTA の定量限界は、血清で 0.1 µg/L 及び全血液で 0.05 µg/L で  
33 あった。(参照 189(2008)#680)

34 チリの 2 つの農業地帯の 88 人の健常な男女から採取した血液中の OTA 濃度が  
35 分析された。Colbún で 2004 年 3 月と 7 月に採取された検体の 54%及び San  
36 Vicente de Tagua - Tagua で 2004 年 10 月に採取された検体の 91%が OTA 陽性  
37 で、検出範囲はそれぞれ、0.07~2.75 及び 0.22~2.12 ng/ml、平均値はそれぞれ  
38 0.44 及び 0.77 ng/ml であった。両地帯の血液中 OTA 濃度には有意な差が認めら

1 れた。また、San Vicente de Tagua - Tagua では女性の血液中 OTA 濃度が男性  
 2 より有意に高かった。両地域の平均血清中 OTA 濃度より OTA 摂取量が推計され、  
 3 Colbún 及び San Vicente de Tagua - Tagua でそれぞれ 0.84 及び 1.40 ng/kg 体  
 4 重/日であった。OTA の検出限界は 0.1 ng/kg であった。(参照 190(2006)#518)  
 5 (#518(2006))

6 アルゼンチンでブエノスアイレス州の 2 地区における 199 人のヒト血清中の  
 7 OTA 濃度が調べられた。2004 年 2 月に Mar del Plata 並びに 2005 年 4 月及び 7  
 8 月に General Rodeíguez で採取された検体のそれぞれ 63.8%及び 62.3%から OTA  
 9 が検出され、平均はそれぞれ 0.15 ng/ml 及び 0.43 ng/ml であった。OTA の検出  
 10 限界は 0.012 ng/ml であった。(参照 191(2008)#519)(#519(2008))

11 トルコの地中海地方及び黒海地方の 2 地域で、6 歳から 80 歳の 239 人を対象  
 12 に 2007 年 6 月及び 2008 年 1 月に、血中 OTA 濃度が測定された。食事に関する  
 13 アンケートより、黒海地方ではトウモロコシを含む穀物類の摂取が地中海地方よ  
 14 り多く、地中海地方では野菜、フルーツ、肉の摂取が黒海地方より多かった。OTA  
 15 血中濃度は、いずれの地域においても冬期に比べて夏期の方が有意に高く、全体  
 16 の平均はそれぞれ  $0.137 \pm 0.013$  及び  $0.312 \pm 0.034$  ng/mL であった。平均血中濃  
 17 度に地域間の差及び男女差は認められなかった。血中 OTA 濃度の最高値は黒海  
 18 地方の子供の血液検体で測定された 1.496 ng/mL であった。黒海地方では夏期、  
 19 冬季共に子供 (15 検体) の血中 OTA 濃度が 大人 (96 検体) 及び老人 (8 検体)  
 20 に比べて有意に高かった。(参照 192(2009)#672)

21 スペインの Lleida 地方の 9 地区で 3 月から 5 月にかけて 279 人の男女から血  
 22 液を採取して OTA 濃度を調べた結果 275 人に OTA が検出され、平均値は  $0.86$   
 23  $\pm 1.07$  ng/ml、95 パーセンタイル値は 2.51 ng/ml であった。血清中 OTA 濃度に  
 24 男女差及び地域差は認められなかったが、18~29 歳、30~45 歳及び 46 歳以上と  
 25 年齢を 3 区分すると、血清 OTA 濃度は 46 歳以上 > 18~29 歳 > 30~45 歳の順で、  
 26 46 歳以上と 30~45 歳のグループでは有意差が認められた。(参照  
 27 193(2009)#677)

28 スペインで 2008 年 7 月から 11 月にかけてに 168 人の男女を対象に実施された  
 29 試験では、対象者全員から OTA が検出され、血清中 OTA 濃度の平均は  $1.09 \pm 0.95$   
 30  $\mu\text{g/L}$ 、濃度範囲は 0.15~5.71  $\mu\text{g/L}$  であった。男性の方が女性より血清中 OTA 濃  
 31 度が高い傾向にあった。(参照 194(2010)#675)

32  
 33

表 13 健常人の血液中オクラトキシン A 濃度

国名	採取期間	陽性数と 割合(%)	検出限界 (ng/ml)	平均血中 濃度 (ng/ml)	濃度範囲 (ng/ml)	引用文献	報告 年
日本	1992~1996	156/184 (85)		0.068	0.004~0.28	( 参 187(1998)#590)	照 1998
ドイツ	1995~1998	1596/732 (92)		0.23	0.06~2.03	( 参 195(2002)#722)	照 2003
英国	1999	50/50 (100)		1.10	0.2~3.11	( 参 195(2002)#722)	照

オクラトキシン A の評価書(案)毒性部分のたたき台  
平成 25 年 8 月 2 日 第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会

ポーランド	1998～ 1999	30/30 (100)	0.02	1.14	0.37～3.41	( 参 照 188(2006)#517)#517	2006
ポルトガル (3 地区)	2002	104/104			0.25～2.49	( 参 照 189(2008)#680)#680	2008
チリ (2 地 域)	2004	62/88 (70)	0.1	0.42 ~ 0.88	0.07～2.75	( 参 照 190(2006)#518)#518	2006
アルゼンチ ン (2 都市)	2004	125/199 (63)	0.012	0.15		( 参 照 191(2008)#519)519	2008
	2005	151/236 (64)		0.43			
トルコ (2 地 域)	2007 夏期	116/119 (97)	0.025	0.312	0.028～1.496	( 参 照 196(2011)#627)#627	2010
	2008 冬期	92/120 (77)		0.137	0.0306～0.887		
スペイン (3 地区)	2008	275/276 (99)	0.075			( 参 照 193(2009)#677)#677	2011
スペイン	2008	168/168 (100)	0.01	1.09	0.15～5.71	( 参 照 194(2010)#675)#675	2010

1

2

② 尿中 OTA 濃度

3

感度の良い測定方法を用いて、尿中の OTA 濃度の測定が可能になり、尿中 OTA 濃度と OTA 暴露について報告されている (表 14)。

4

5

イタリアで、健常人の 1 日分の尿を採取し、OTA 濃度が調べられた。尿中 OTA の検出限界は 0.005 ng/ml で、38 検体中 22 検体中に OTA が検出された。検出された OTA の濃度範囲は 0.012～0.046 ng/ml であった。間質性腎炎患者 3 人の尿を調べたところ、すべての尿に OTA が検出され、最高値は 0.140 ng/ml であった(参照 197(2001)#520)

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

英国で 30 日間 50 人を対象に陰膳方式を用いたトータルダイエットスタディが実施され、食事、血液及び尿中の OTA を測定することにより、OTA の摂取量とそのバイオマーカーとの関連が調べられた。血液は試験開始時及び試験中に 1 週間に 1 回採取され、尿は試験前日及び試験中に 1 週間に 1 回、1 日分が採取された。検出限界は食品、血液及び尿においてそれぞれ 0.001、0.1 及び 0.01 ng/g であった。OTA 摂取量は、平均して 0.94 ng/kg 体重/日、中央値は 0.94 ng/kg 体重/日、範囲は 0.26～3.54 ng/kg 体重/日と推計された。試験開始時を含めすべての血液検体から OTA が検出され、OTA 濃度範囲は試験開始時に 0.15～2.17 ng/ml、試験中は 0.4～3.11 ng/ml であった。尿 50 検体中 46 検体から OTA が検出され、その範囲は 0.01～0.058 ng/ml であった。OTA 摂取量と血液中 OTA 濃度には相関が認められなかったが、OTA 摂取量と尿中 OTA 濃度に統計的な相関が認められた。(参照 198(2001)#282)。

2003 年 4 月にハンガリーの 3 地方の 5 地区に住む健常人 88 人の尿中 OTA 濃度が調べられた。尿は 24 時間採取された。61%の検体から OTA が検出され、平均濃度は 0.013 ng/ml、その範囲は 0.006～0.065 ng/ml であった。調べられた 3 地方のうち、1 地方における尿中 OTA 濃度は、他の地区に比べて高かった。何れも男女間に差は認められなかった。(参照 199(2005)#521)

2004 年 11 月にポルトガル (コインブラ) の健常人から採取した尿 60 検体中

1 42 検体から OTA が定量された。平均濃度は 0.038 ng/ml、その範囲は 0.021～  
2 0.105 ng/ml であった。定量限界は 0.02 ng/ml であった。(参照 200(2006)#522)  
3 ポルトガルの 6 地区より女性 50 人、男性 45 人の合計 95 人の尿を 2007 年の  
4 夏期及び冬期に採取し、OTA 濃度を調べるコホートスタディが実施された。夏期  
5 に比べて冬期の OTA 暴露は有意に高く、性差による違いは夏期にのみ認められ  
6 た。

8 表 14 健常人の尿中オクラトキシン A 濃度

国名	採取期間	陽性数と割合(%)	検出限界 (ng/ml)	平均尿中濃度 (ng/ml)	濃度範囲 (ng/ml)	引用文献	報告年
ドイツ	1995~1998	1596/732 (92)		0.23	0.06~2.03	(参照 195(2002)#722)	2003
英国		46/50	0.01		0.01~0.058	(参照 198(2001)#282)#282	2001
ハンガリー(3地区)	2003	54/88 (61)	0.004	0.013	0.006~0.065	(参照 199(2005)#521)#521	2005
ポルトガル	2004	42/60	0.02 (LOQ)	0.038	0.02~0.105	(参照 200(2006)#522)#522	2006

10  
11 ③ 母乳中 OTA 濃度

12 母乳中の OTA は、各地で報告されている。JECFA によると、1988 年から 2006  
13 年に報告された欧州 8 か国、アフリカ 2 か国、ブラジル及びオーストラリアにお  
14 ける母乳中の陽性割合は、それぞれ 11%~100%、72%~87%、4%及び 2%、で  
15 あった。2002 年の Scientific Cooperation (SCOOP) Task 3.2.7) <sup>(6)</sup>によると、  
16 ヒトの母乳 324 検体 (ドイツ、イタリア、ノルウェー、スウェーデン) 中の OTA  
17 濃度の範囲は 0.01~0.24 µg/L、最高値は 2.35 µg/L (イタリア)、平均値は 0.09  
18 又は 0.18 µg/L<sup>(7)</sup>であった。(参照 195(2002)#722)。その他の知見を表 15 に示  
19 した。

20 ポーランドにおいて、1998 年 10 月から 1999 年 4 月にかけて 30 人の女性から  
21 母体の血液及び母乳が採取され、OTA 濃度が測定された。母乳中の OTA は 13  
22 検体中 5 検体から検出された。母親血清中に対する母乳中の OTA 濃度比は、平  
23 均して 0.0058 であり、母体血清中と母乳中の OTA 濃度の相関が報告されている。  
24 (参照 188(2006)#517)#517

25 イタリアで 2007 年 1 月から 6 月に 130 人 (イタリア人 92 人及びイタリア国  
26 籍でない人 38 人) の妊娠女性を対象に、さい帯血中及び乳中の OTA 濃度並びに  
27 アンケートによる食習慣が調べられた。母体のさい帯血検体の 99%に OTA が検

<sup>(6)</sup>EU 加盟国における食事経由の OTA 曝露量評価。

<sup>(7)</sup> 平均値は以下の 2 つの方法で算出されている：①LOD 以下の検体に LOD/2 値を適用して平均を算出し、LOD と LOQ の間に検体については可能であれば測定値を用いた場合、又は②LOQ 以下の検体に LOQ/2 値を適用して平均を算出した場合。

1 出され、平均±標準偏差は 449.8±553.8 ng/L、範囲は 84~4,835 ng/L であった  
 2 (検出限界：25 ng/L)。母乳中の 79%に OTA が検出され、平均±標準偏差は 10  
 3 ±15.6 ng/L であった(検出限界：0.5 ng/L)。いずれの OTA 濃度においてもイ  
 4 タリア人とイタリア国籍でない人の間に有意な差はみられなかった。さい帯血中  
 5 OTA 濃度と乳中の OTA 濃度の間に相関は認められなかったが、乳中に OTA が  
 6 検出された検体において、さい帯血中 OTA 濃度とさい帯血中及びミルク中の  
 7 OTA 濃度比の間に正の相関が認められた。さい帯血中血中濃度から推計された  
 8 OTA 摂取量は、イタリア人とイタリア国籍でない人において、それぞれ 1.02±  
 9 1.02 及び 0.87±0.78 ng/kg 体重/日であった。豚肉、ソフトドリンク、菓子及び  
 10 赤ワインの摂取量とさい帯血中 OTA 濃度に相関が認められた。一方、豚肉、ソ  
 11 フトドリンク、菓子及び魚油の摂取量と乳中の OTA 濃度に相関が認められた。(参  
 12 照 201(2011)#674)

13  
 14 OTA のヒト乳への分泌は、ATP 依存性のトランスポーターである乳癌耐性タ  
 15 ンパク質 (BCRP) により仲介されることが示唆されている。BCRP は、ヒトな  
 16 どの種において、授乳期に高度に発現し各種薬剤や生体異物の乳中への分泌に関  
 17 与している(参照 202(2005)#290, 203(2005)#341, 204(2006)#523)。#676 の記  
 18 載を追加。

20 表 15 母乳中のオクラトキシン A 存在量

国名	採取期間	陽性数と割合(%)	検出限界 (ng/ml)	平均 OTA 濃度 (ng/ml)	濃度範囲 (ng/ml)	引用文献	報告年
ポーランド	1998~1999	5/13 (38)	0.005	0.0056	0.005~0.017	#517	2006
イタリア	2007	45/57 (78.9)	0.0005	0.01	0.0011~0.0751	#674	2011
ドイツ (2 地区)			0.01	0.0244	0.01~0.1	#676	2013

22  
 23 ④ OTA 暴露のバイオマーカー  
 24 尿中 β2-マイクログロブリンレベルの上昇が、腎臓尿細管機能障害と関連して  
 25 報告されている。食事からの OTA 暴露が高い地域として知られるチュニジアに  
 26 住む原因不明の慢性間質性腎症 (chronic interstitial nephropathy:CIN) 患者 60  
 27 人、病因の明らかな CIN 患者 40 人及び健常者 40 人の血中 OTA 濃度及び β2-マ  
 28 イクログロブリン濃度が測定された。血中 OTA 濃度は原因不明の CIN 患者にお  
 29 いて健常者及び原因の明らかな CIN 患者より優位に高く、尿中 β2-マイクログロ  
 30 ブリン濃度は、病因にかかわらず CIN 患者において健常者より優位に高かった。  
 31 高レベルの OTA 暴露と相関がみられた。(参照 205(2004)#287)

32 最低 4 ヶ月間母乳で育てられた乳児の腎機能を調べる目的で、エジプトにおい  
 33 て母親と乳児の血清中及び母乳中の OTA 濃度並びに乳児の尿中 β2-マイクログロ  
 34 ブリンが調べられた。試験した 50 人の母親中 36 人 (72%) の血清および乳中か

1 ら OTA が検出され、平均濃度及び標準偏差はそれぞれ  $4.28 \pm 3.97$  ng/ml 及び  $1.89$   
2  $\pm 0.98$  ng/ml であった。血清中に 2 ng/ml 以上の OTA が検出された乳児は、血  
3 清中 2 ng/ml 未満の乳児より、尿中  $\beta$ 2-マイクログロブリン濃度及び微量アルブ  
4 ミン尿の程度が一変量解析の結果有意に高かったが、多変量ロジスティック回帰  
5 分析の結果、乳児血清中の OTA 濃度  $\beta$ 2-マイクログロブリン濃度に有意な相関は  
6 認められなかった。(参照 206(2006)#286)

7

## 8 ⑤ OTA 暴露量の推定

9 2002 年の (SCOOP Task 3.2.7) に、欧州における食品中の OTA の汚染実態、  
10 食事からの推定 OTA 摂取量及び血中 OTA 濃度からの OTA 推定摂取量について  
11 報告されている。欧州 13 国の食品 32 品目、計 18,599 検体について OTA 濃度が  
12 調べられた結果、48.8%に汚染がみられた。穀類及び穀類製品 5,180 検体中 2,825  
13 検体 (54.5%) に OTA が検出され、濃度範囲は LOD~8.7  $\mu$ g/kg、平均は 0.294  
14  $\mu$ g/kg 又は 0.484 $\mu$ g/kg<sup>(9)</sup>であった。このうち、米については、68 検体中 9 検体  
15 (13.2%) に OTA が検出され、検出率は 13.2%、濃度範囲は LOD~1.4  $\mu$ g/kg、  
16 平均は 0.217  $\mu$ g/kg 又は 0.725  $\mu$ g/kg<sup>(9)</sup>であった。

17 ヒトへの OTA の暴露源として最も割合が高いのは穀類及び穀類製品で、全体  
18 の 44%を占めると考えられた。続いてワインが 10%、コーヒーが 9%、ビールが  
19 7%、ココアが 5%であった。畜産物を介した暴露は、血液由来食品等を多く摂取  
20 する一部の地域ではヒトの OTA 総暴露量の 10%程度となる可能性もあるが、ほ  
21 とんどは 3%を超えない結果となった。

22

23 欧州における OTA の汚染実態及び欧州各国の食品摂取量を基に、OTA 暴露推  
24 計には 7 品目の食品の汚染実態及び摂取量が用いられた。4 つのシナリオによる  
25 OTA 暴露量が推計された。その結果、成人の消費者における平均的な OTA 摂取  
26 量は、一日に 2~3 ng/kg 体重であった。高リスクの消費者 (97.5 パーセンタイ  
27 ル値) では一日に 6~8 ng/kg 体重の OTA 摂取量となり、一週間に換算すると 40  
28 ~60 ng/kg 体重であった。(参照 153(2006)#273, 195(2002)#722)

29 欧州 6 か国より報告された健常人 2712 検体の血清及び血液中の OTA 濃度の平  
30 均値は 0.34  $\mu$ g/L 又は 0.35  $\mu$ g/L であった。血液中の OTA 濃度を用いて Klassen に  
31 よる計算式<sup>(8)</sup>により算出された OTA の一日摂取量は 0.41  $\mu$ g/L~2.34  $\mu$ g/L であっ  
32 た。ドイツ、スウェーデン、ノルウェーでは血中 OTA 濃度から推計された OTA

---

<sup>(8)</sup>OTA 曝露量の推定に以下の Klassen による計算式が用いられた。

$$K_0 = Cl_{px} C_p / A = 1.97 C_p$$

$K_0$  : 一日摂取量 (ng/kg 体重/日)、 $Cl_{px}$  : 血漿クリアランス、 $C_p$  : 血漿 OTA 濃度 (血清 OTA 濃度と同等とされた)、 $A$  : 生物学的利用能。

1 摂取量は、OTA 汚染実態と摂取量から推計された OTA 摂取量より低かった。一  
2 方、スペイン、UK はその反対の結果となった。(参照 195(2002)#722)

3 SCOOP Task 3.2.7 において、調査されたヒトの母乳 324 検体及びの平均濃度  
4 を 0.09 µg/L 及び一日の母乳摂取を 600 ml とすると、母乳からの暴露は 1.00  
5 ng/kg/体重/日から 24.00 ng/kg/体重/日と推計された。(参照 195(2002)#722)

6  
7 2007 年の JECFA において、欧州の穀物 OTA 汚染状及び穀物摂取量より、食  
8 事からの OTA 暴露量はおよそ 8~17 ng/kg 体重/週と推定された。大多数の穀物  
9 検体における OTA 汚染レベルは 5 µg/kg 以下であった。(参照 49(2008)#1032)

10  
11 チリの 2 つの農業地帯の 88 人の健常な男女から採取した血液中の OTA 濃度が  
12 分析された。サンプル採取と平行して、血液提供者に最近 3 ヶ月間の食品摂取に  
13 関するアンケート調査が実施され、穀物類、豚肉又は鳥肉摂取量と血清中の OTA  
14 濃度の関係が調べられたが、明らかな相関はみられなかった。(参照  
15 190(2006)#518) (#518(2006))

16 トルコの地中海地方及び黒海地方の 2 地域で、6 歳から 80 歳の 239 人を対象  
17 に 2007 年 6 月及び 2008 年 1 月に、測定された血中 OTA 濃度及び同時に実施さ  
18 れた食事に関するアンケートより推計した OTA 摂取量の範囲は 0.0144~2.005  
19 ng/kg 体重/日、平均は冬期及び夏期にそれぞれ 0.182 及び 0.408 ng/kg 体重/日  
20 であった。(参照 192(2009)#672)

21 スペインの Lleida 地方の 9 地区で 3 月から 5 月にかけて 279 人の男女から血  
22 液を採取して測定された血中 OTA 濃度及び同時に実施された OTA が含まれると  
23 考えられる穀物、ドライフルーツ、カカオ等 7 分類の食品摂取頻度がアンケート  
24 より、血液中 OTA 濃度と特定の食品摂取に相関はみられなかった。OTA 摂取量  
25 は、血液中 OTA 濃度並びに摂取食品頻度及び文献による食品別平均 OTA 汚染量  
26 を基に二通りの推計が成され、それぞれ 1.69 及び 1.96 ng/kg 体重/日であった。  
27 (参照 193(2009)#677)

28 スペインで 2008 年 7 月から 11 月にかけて 168 人の男女より血液を採取し、測  
29 定された血清中 OTA 濃度より、二種類の推計より試算された OTA 摂取量は 1.47  
30 ±1.25 及び 2.16±1.88 ng/kg 体重/日であった。試験期間中に摂取した食事に関  
31 するアンケート結果を基に、穀物製品、肉類、野菜類、ビール、ワイン等を含む  
32 26 の食品グループと血清 OTA 濃度について回帰解析が実施された。特定の食品  
33 と血清 OTA 濃度間に有意な関係は認められず、OTA の暴露はさまざまな食品に  
34 由来すると考えられた。(参照 194(2010)#675)

## 35 36 (2) 疫学研究

37 OTA は、バルカン地方にみられるバルカン風土病腎炎 (BEN: Balkan Endemic  
38 Nephropathy) 及び北アフリカの尿路上皮腫瘍 (UTT: Urinary Tract Tumors)

1 の発症に関与している可能性が報告されている。BEN の病因は明らかになって  
2 いないが、環境的病因として、OTA の他に小麦を汚染する雑草 (*Aristolochia*  
3 *clematis*) の種子の成分で発癌物質であるアリストロキア酸の摂取、風土病地域  
4 における鮮新世石炭中の褐炭の存在から飲料水を經由しての発がん性有機化合  
5 物 (多環芳香族炭化水素等) の摂取、ウイルス感染等が挙げられている(参照  
6 207(2006)#347)

7 OTA のヒトへの発癌性については、十分な疫学的証拠がない。IARC, JECFA  
8

### 9 ① バルカン風土病腎炎

10 BEN には急性の症状はなく、発症年齢は主に 30~50 歳で、まれに 10~19 歳  
11 の患者の報告もある((参照 208(1978)#286,#217)。病理組織学的には、尿細管  
12 上皮細胞の重度の傷害と皮質における広範な間質線維症を伴う間質性及び両側  
13 性の非炎症性及び非閉塞性腎症であり、ゆっくり進行して腎臓がしだいに萎縮し  
14 腎不全に至る(参照 207(2006)#347, 209(1992)#227, 210(1966)#533)。腎盂及び  
15 尿道といった尿路上部の上皮腫瘍の発生頻度が BEN 患者で高いこと、また、風  
16 土病が流行していない地域より風土病流行地域において高いことが報告されて  
17 いる(参照 209(1992)#227, 211(1991)#535, 212(1978)#181, 213(1996)#537)。ク  
18 ロアチアの風土病流行地域において、腎盂と尿管の腫瘍罹患率は、非風土病流行  
19 地域の 11 倍であった(参照 214(1987)#538)。悪性腫瘍のうち、移行上皮細胞癌  
20 が症例中 95%ともっとも高頻度で、扁平上皮細胞癌は症例のわずか 5%であった。  
21 1970~1997 年にベオグラードの泌尿器科で、上部尿路腫瘍の治療を受けた 766  
22 患者の検査結果において、これら腫瘍の発生頻度は、ユーゴスラビア (セルビア)  
23 の風土病地域とその可能性のある地域からの患者が 68%、それ以外の地域が 32%  
24 であった。腫瘍は女性における発生頻度が高かった。両側性腫瘍の高い発生頻度  
25 が風土病地域の患者について (13%) 報告され、非風土病地域では 2%であった(参  
26 照 215(1999)#540)。

27  
28 疾病の罹患率は 2~10% (1950 年代) と報告されている。クロアチアの風土病  
29 地域において実施された 1975~1990 年の間患者の系統的フィールドの結果では、  
30 罹患率は 0.5~4.4%であった。近年は減少の傾向がみられる。風土病の腎臓障害  
31 は男性より女性に多く発症し、死亡頻度は女性の方が高い(参照 216(1983)#78,  
32 217(1992)#79, 218(2007)#439)。バルカン風土病は、風土病地域のいくつかの農  
33 村の住民に発症がみられるが、患者のいる農村の近隣にある農村で発症者がみら  
34 れないケースがあることが地理的特徴のひとつである。ユーゴスラビアにおける  
35 疫学的研究より、BEN は農民に多く発症し、家族に集合的に発症する傾向があ  
36 るが遺伝性ではないこと、非風土病地域から風土病地域への移住でも発症するこ  
37 とが示されている(参照 217(1992)#79, 219(1988)#187, 220(1987)#43)。これら  
38 の疫学的研究結果は、バルカン地方における慢性間質性腎炎又は上部尿路腫瘍の

1 病因に環境要因が深くかかわっていることを示唆している(参照  
2 213(1996)#537)。

## 4 ② バルカン風土病腎炎とオクラトキシン A

5 BEN の病因仮説として汚染された食品を摂取することによる OTA 暴露が高い  
6 ことが挙げられている。BEN 患者の腎臓における病理組織学的特徴が、OTA を  
7 投与したブタと似ていたこと、風土病地域と OTA の汚染が比較的高頻度である  
8 地域が地理的に重なっていること、風土病の村の住民の血液試料から OTA が検  
9 出され、非風土病地域より統計的に有意に高濃度であったことが報告されている  
10 (参照 219(1988)#187, 221(1990)#33, 222(1979)#542, 223(1982)#135)。1970  
11 年代にクロアチア又はブルガリアの風土病地域で採取した穀類の試料中の汚染頻  
12 度は 8%~9%と、非風土病地域の約 3%と比較すると数倍高い頻度で OTA 汚染が  
13 認められた。1980 年 3 月から 4 月にかけてユーゴスラビアの風土病発症頻度の  
14 高い村及び風土病患者がいない村の住民からそれぞれ 395 及び 202 検体の血液が  
15 採取され、OTA 濃度が測定された。風土病発症頻度の高い村では、約 7%の検体  
16 が OTA 陽性であり、平均 OTA 濃度は 7.6 ng/g、最大濃度は 40 ng/g であった。  
17 風土病患者がいない村では、OTA 陽性率は 5.95%、平均濃度は 5.4 ng/g、最大濃  
18 度は 8 ng/g であった。この試験の検出限界は 1~2ng/g であった。(参照  
19 223(1982)#135)

20  
21 ブルガリアの BEN 患者の多い地方の 2 地区で、20~30 歳のボランティア計  
22 19 人を対象に 1 か月間トータルダイエツトスタディが実施された。穀物による  
23 OTA 摂取量は、検出限界 (0.07 µg/kg) から 2.6 µg/kg、一週間の平均 OTA 摂取  
24 量は 1.86~97.2 µg/kg 体重であった。(参照 224(2004)#576)

25 ブルガリアのヴラツァ市の風土病地域において、風土性腎症と泌尿器系腫瘍、  
26 特に腎盂と尿細管の腫瘍との間に、疫学的類似性が認められた。それぞれの発症  
27 地域は地理的に相関があり、風土性腎症と泌尿器系腫瘍の発症に相関が認められ  
28 た。患者は女性と中年層に多く、家族で集合的な症例がある傾向が示された。あ  
29 る地方の村では、100,000 人あたりの年齢補正した発生率は、腎盂及び尿管腫瘍  
30 では男性 43.5、女性 74.2 であり、その結果の膀胱腫瘍については、男性 38.7、  
31 女性 24.6 であった。(参照 212(1978)#181)

32 また、ユーゴスラビアにおける疫学的研究より、BEN 患者は農民に多く、家族  
33 に集合的に発症する傾向があること、また、非風土病地域から風土病地域への移  
34 住でも発症することが示されている。(参照 217(1992)#79, 219(1988)#187,  
35 220(1987)#43)(#187)

36  
37 OTA と腎臓病の関連は、アフリカ北部でも報告されている。チュニジアにおい  
38 て一般人の血液中 OTA の濃度範囲は、0.7~7.8 ng/ml で、慢性の腎臓障害患者

1           では 12~55 ng/ml であった。(参照 225(1995)#162)

2  
3           以上のように、バルカン諸国の風土病地域とそれ以外の地域における血中濃度  
4           を比較することにより、バルカン地方特有な腎症の発生と OTA 暴露の関係が調  
5           べられている。地方の風土病地域では、OTA による食品汚染がその他の地域より  
6           広がっているが、このことは、その地域に住む人々における OTA 血中濃度の顕  
7           著な上昇は反映しておらず、風土病地域と同じ範囲の OTA の血中濃度が、風土  
8           病腎症のない国々で認められている。また、ヒトの OTA 血中濃度が、食事から  
9           の暴露の比較的高い地域においても、長期間試験で腎臓毒性及び腎臓腫瘍を誘発  
10           したラットの血中平均 OTA 濃度は、非発癌用量であった強制投与による 21 ng  
11           OTA/kg 体重 90 日間試験においても 258.2 ng/ml、同試験の発癌用量、70 ng OTA  
12           /kg 体重用量では 944.7 ng/ml でありヒトでは、OTA 血中濃度のオーダーが低い  
13           (最低 2 オーダー) ことが指摘されている。(参照 168(2005)#245,  
14           226(2007)#311)

15           さらに、OTA が関与すると考えられる発がんについて、げっ歯類とヒトでは以  
16           下のように発生部位及び標的細胞に違いもみられる。OTA を投与したマウスにお  
17           ける腎細胞癌の発生部位は腎髄質外帯であるのに対し、ヒトでは、腎盂及び尿道  
18           であり、標的となる細胞は、マウスでは尿細管上皮細胞であるのに対し、ヒトで  
19           は移行上皮細胞である。

### 20 21           ③ バルカン風土病腎炎病因のその他の知見

22           近年、アリストロキア酸がバルカン風土病の病因である可能性について報告さ  
23           れている。BEN で認められる腎炎が病態生理学的及び組織病理学的に  
24           Aristorochia 種植物の慢性中毒によりおこるアリストロキア酸腎炎と似ており、  
25           バルカン地方の小麦畑に生育している Aristorochia 種植物の種子が小麦に混入す  
26           ることにより小麦粉がアリストロキア酸に汚染されて BEN の病因となっている  
27           可能性が指摘されていた(参照 227(2012)#720)。その後、マススペクトロメト  
28           リーによりアリストロキア酸が DNA に結合したアリストラクタム-DNA 付加体  
29           の構造が確認され、アリストラクタム-DNA 付加体が BEN 患者の腎髄質及び尿  
30           路上皮癌に検出されたこと、アリストロキア酸が病因となる尿路上皮癌患者にみ  
31           られる p53 変異スペクトルが、BEN 患者の腎皮質及び尿路上皮癌でみられた p53  
32           変異スペクトルと関連していたこと等がその理由として挙げられている。(参照  
33           218(2007)#439, 228(2007)#704)

34  
35           また、風土病村落近傍の質の悪い石炭の風化により、水溶性の多環芳香族炭化  
36           水素と芳香族アミンが生成し、それらは、鎮痛薬腎症に因果関係のあるアセトア  
37           ミノフフェンの代謝物に類似していることが報告されている。BEN の病因は複  
38           数の要因の作用の可能性も考えられている。(参照 229(2009)#372)

1 風土病腎症における微量元素(カドミウム、ヒ素、鉛、セレン等)の病因説につ  
2 いては、2 年間のフォローアップ研究で有意な影響がないとの報告がある(参照  
3 230(2008)#418)。

### 4 (3) ヒトにおける知見のまとめ

6 OTA の血中濃度は、ヒトにおける暴露の信頼できるバイオマーカーであると考  
7 えられる。2001 年の JECFA 評価において、欧州を中心とする 17 カ国(主で実  
8 施された実態調査で得られた健常者からの血中濃度は、0.1~40 ng/ml であった  
9 (最大値 160 ng/ml を除く)。その後の欧州 4 カ国を含む 9 カ国の調査では、OTA  
10 の血中濃度は、0.15~1.14 ng/ml であり、初期の調査と比較して、血中濃度の値  
11 が減少傾向にあることを示していた。

12 OTA のヒトへの暴露とバルカン風土病の腎症及び関連した泌尿器系腫瘍との  
13 相関が示唆されている。しかし、げっ歯類において OTA が腎毒性及び腎臓発が  
14 んの原因を示す明らかな科学的証拠があるのに対し、ヒトの腎障害あるいは腎臓  
15 がんへの OTA の影響は、利用できる疫学的証拠からは不明であった。

## 16 4. 諸外国における評価

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

18 JECFA は、1991 年に OTA の評価を実施し、ブタにおける 90 日間間混餌投与試  
19 験の結果((参照 37(1977)#150)#150)、腎機能低下が認められた最小作用量  
20 (LOAEL) 0.008 mg/kg 体重/日を根拠として、不確実係数 500 (種差及び個体  
21 差:各 10、LOAEL の採用に伴う追加:5)を用いて、暫定耐容一週間摂取量(PTWI)  
22 を 112 ng/kg 体重/週と設定した。1995 年にこの PTWI は 100 ng/kg 体重/週と丸  
23 められた。(参照 45(1990)#1030)

24 JECFA は、2001 年に OTA を再評価した。OTA の発がん作用機序について、  
25 遺伝毒性作用、非遺伝毒性作用等の新しい知見が検討されたが、結論は出なかつ  
26 たら。OTA の腎毒性及び発がん性の作用機序について遺伝毒性及び非遺伝毒性の面  
27 から検討されたが、依然不明のままでありいくつかの哺乳動物種における低用量  
28 での悪影響である腎毒性が、ヒトにも同様に起こりうると考えられ、PTWI を 100  
29 ng/kg 体重/週に据え置いた。なお、この値は、発がんにも最も感受性の高い雄ラッ  
30 トにおける NOEL を参照すると係数 1,500 に相当する。穀物及び穀物加工品にお  
31 ける OTA 実態調査より、5 ng/g 以上の OTA 汚染頻度はそれぞれ 1.2%及び 0.3%  
32 並びに 20 ng/g 以上の OTA 汚染頻度はそれぞれ 0.3%及び 0.05%であった。これ  
33 らのデータ及び欧州型の食品摂取量を基に、穀物及び穀物加工品における OTA  
34 規制値を 5 又は 20 ng/g とした場合の健康影響を定量的な方法を用いて評価した  
35 結果、95 パーセントイルにおける推定 OTA 摂取量は、それぞれ 84 及び 92 ng/kg  
36 体重/週であり、何れも現行の PTWI より低い値であった。PTWI 以下の摂取量  
37 についての明らかなリスクはないと考えられた。(参照 2(2001)#1031)

1 2007 年の JECFA における再評価では、OTA の毒性作用機序が検討され、酸  
2 化ストレス、細胞増殖等の非遺伝毒性作用の科学的知見が多く確認された。OTA  
3 の DNA への作用については、OTA 又は OTA の代謝物が直接 DNA に共有結合  
4 し、DNA 付加体によって直接的に遺伝毒性が発現するとの証拠は確認できな  
5 かったことより、これまで設定されている PTWI の 100 ng/kg 体重/週を変更する  
6 科学的証拠はないとされた。「毒性 (〇〇ページ)」に記載したように、リスク  
7 評価のための追加情報を得るために JECFA では、NTP のラット OTA 発がん性  
8 試験データを用いてベンチマークドーズ (BMD) 法により、定量的な評価を実  
9 施した。求められた BMDL<sub>10</sub> 値は、現行の根拠となっているブタにおける腎臓毒  
10 性を指標とした LOAEL 8 µg/kg 体重/日と比較し、PTWI 設定のために参照する  
11 POD として低い値とはならなかった。

## 12 13 (2) IARC 国際がん研究機関モノグラフ

14 IARC では、1993 年に OTA の発がん性について評価を行っている。

15 OTA の経口投与により、マウスの雌雄で肝細胞腫瘍の発生頻度が増加し、雄マ  
16 ウスと雌雄ラットにおいて、腎細胞腺腫及び腎細胞癌の発生頻度が増加した。  
17 OTA は、いくつかの動物種において、腎臓毒性、腎障害及び免疫抑制作用を誘発  
18 した。

19 ヒトにおいては、OTA の暴露量とバルカン地方の風土病とされるバルカン腎症  
20 との関連性が示唆されている。バルカン地方では、腎障害と尿路上部に発生する  
21 がんが風土病としてみられるが、これらの患者における OTA の血中濃度が、り  
22 患していない対照群の血中濃度より高かった報告がある。しかし、OTA のヒトに  
23 おける発がんへの影響については、利用できる適当なデータはなかった。

24 以上より、IARC では OTA はグループ 2B (ヒトに対し発がん性の疑いがある)  
25 と評価された。(参照 63(1993)#136)

## 26 27 (3) 欧州食品科学専門委員会意見書

28 EFSA は、2006 年に OTA の評価を実施している。

29 初期の疫学的データからは、OTA は、バルカン半島の特定地域における腎臓疾  
30 患及び腎臓がんの発症に関与している可能性が示唆された。しかし、これらの疫  
31 学データは不完全であり、OTA がヒトに対して腎臓を標的とした発がん物質であ  
32 るとする証拠はなかった。発癌試験においては、OTA は試験された全ての動物種  
33 に腎毒性を示し、特徴的な巨大核及び進行性腎症を誘発した。腎障害の程度は用  
34 量依存的であり、OTA が腎臓組織に蓄積するため、暴露期間とも相関していた。

35 以上の知見に加え、最近の知見より、部位特異的な腎毒性並びに DNA 損傷及  
36 び遺伝毒性といった OTA の毒性について、細胞の酸化的損傷が関与している可  
37 能性が示されていること、また、OTA-DNA 付加体が最新の化学的測定法で確認  
38 できていないことより、EFSA は、閾値に基づく手法を使用して OTA のリスク

1 評価を実施した。ブタにおける初期の腎毒性マーカーに対する LOAEL の 8 µg/kg  
2 体重/日及び不確実係数 450 (トキシコダイナミクス<sup>(9)</sup>の種差: 2.5、半減期に基づ  
3 く薬物動態種差: 6、種内差: 10、LOAEL の採用に伴う追加: 3) を用いて、OTA  
4 に対する耐容週間摂取量(TWI) 120 ng/kg 体重が求められた。

5 ヨーロッパにおける食事からの OTA 暴露について、最近の分析では、OTA を  
6 含有する食品を高摂取する層を考慮しても、現在の OTA の週間暴露量は 15~60  
7 ng/kg の範囲であることが示された。

8  
9

---

<sup>(9)</sup> 化学物質の生体との反応性。化学物質が体内で生体の標的分子に達した後、影響発現に至る反応。

1 <参考文献>

- 2 1 J. Harwig, T. Kuiper-Goodman and P. M. Scott. Microbial food toxicants:  
3 Ochratoxins. In: Rechcigl, M., ed., Handbook of Foodborne Diseases of  
4 Biological Origin, Boca Raton, FL: CRC Press. 1983; 193-238 #496
- 5 2 JECFA. "JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series,  
6 No.47". 2001; #1031
- 7 3 M. A. Albassam, S. I. Yong, R. Bhatnagar, A. K. Sharma and M. G. Prior.  
8 Histologic and electron microscopic studies on the acute toxicity of  
9 ochratoxin A in rats. Vet. Pathol. 1987; 424: 427-435 #51
- 10 4 K. Chakor, E. E. Creppy and G. Dirheimer. In vitro studies on the  
11 relationship between hepatic metabolism and toxicity of ochratoxin A.  
12 Arch.Toxicol.Suppl. 1988; 12: 201-204 #80
- 13 5 W. E. Ribelin, K. Fukushima and P. E. Still. The toxicity of ochratoxin to  
14 ruminants. Can. J. Comp. Med. 1978; 42: 172-176 #37
- 15 6 R. Verma and D. Chakraborty. Alterations in DNA, RNA and protein  
16 contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their  
17 amelioration by *Emblica officinalis* aqueous extract. Acta Pol. Pharm.  
18 2008; 65: 3-9 #410
- 19 7 R. Verma and D. Chakraborty. *Emblica officinalis* aqueous extract  
20 ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice.  
21 Acta Pol. Pharm. 2008; 65: 187-194 #402
- 22 8 I. C. Munro, C. A. Modie, T. Kuiper-Goodman, P. M. Scott and H. C. Grice.  
23 Toxicologic changes in rats fed graded dietary levels of ochratoxin A.  
24 Toxicol.Appl.Pharmacol. 1974; 28: 180-188 #179
- 25 9 S. Suzuki, Y. Kozuka, T. Satoh and M. Yamazaki. Studies on the  
26 nephrotoxicity of ochratoxin A in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol.  
27 Toxicol.Appl.Pharmacol. 1975; 34: 479-490 #219
- 28 10 F. Hatey and P. Galtier. [Short term toxicity of ochratoxin A in rats; some  
29 biochemical manifestations of intoxication .].[in French]. Ann. Rech. Vet.  
30 1977; 8: 7-12 #507
- 31 11 H. Meisner and P. Selanik. Inhibition of renal gluconeogenesis in rats by  
32 ochratoxin. Biochem. J. 1979; 180: 681-684 #172
- 33 12 H. Meisner, M. A. Cimbala and R. W. Hanson. Decrease of renal  
34 phospho-enolpyruvate carboxykinase RNA and poly(A) RNA level by  
35 ochratoxin A. Arch. Biochem. Biophys. 1983; 223: 264-270 #173
- 36 13 H. Meisner and L. Polsinelli. Changes in renal mRNA species abundance  
37 by ochratoxin A. Biochem.Pharmacol. 1986; 35: 661-665 #171
- 38 14 A. Kane, E. E. Creppy, R. Rösenthaller and G. Dirheimer. Changes in

- 1 urinary and renal tubular enzymes caused by subchronic administration  
2 of ochratoxin A in rats. *Toxicology*. 1986; 42: 233-243 #139
- 3 15 A. Mally, W. Volkel, A. Amberg, M. Kurtz, P. Wanek, E. Eder, G. Hard and  
4 W. Dekant. Functional, biochemical and pathological effects of repeated  
5 oral administration of ochratoxin A to rats. *Chem.Res.Toxicol.* 2005; 18:  
6 1242-1252 #308
- 7 16 H. Malekinejad, A. A. Farshid and N. Mirzakhani. Liquorice plant extract  
8 reduces ochratoxin A-induced nephrotoxicity in rats. *Exp Toxicol Pathol.*  
9 2011; 63: 125-30 #630
- 10 17 T. A. Kumar SN , Singh KP, Jain AK, Afroz M and Patil RD.  
11 Experimentally induced toxicity of ochratoxin A and endosulfan in male  
12 Wistar rats: A hormonal disorder. *J. Animal and Veterinary Advances.*  
13 2011; 10(13):: 1750-1755 #664
- 14 18 R. Gibson, C. Bailey, L. Kuena, W. Huff and R. Harvey. Impact of  
15 L-phenylalanine supplementation on the performance of three-week-old  
16 broilers fed diets containing ochratoxin A. 1. Effects on body weight, feed  
17 conversion, relative organ weight, and mortality. *Poult. Sci.* 1990; 69:  
18 414-419 #119
- 19 19 S. Gupta, N. Jindal, R. S. Khokhar, R. K. Asrani, D. R. Ledoux and G. E.  
20 Rottinghaus. Individual and combined effects of ochratoxin A and  
21 *Salmonella enterica* serovar *Gallinarum* infection on pathological changes  
22 in broiler chickens. *Avian Pathol.* 2008; 37: 265-272 #407
- 23 20 N. Q. Hanif, G. Muhammad, M. Siddique, A. Khanum, T. Ahmed, J. A.  
24 Gadahai and G. Kaukab. Clinico-pathomorphological, serum biochemical  
25 and histological studies in broilers fed ochratoxin A and a toxin  
26 deactivator (Mycofix Plus). *Br. Poult. Sci.* 2008; 49: 632-642 #396
- 27 21 M. Denli, J. C. Blandon, M. E. Guynot, S. Salado and J. F. Perez. Efficacy  
28 of a new ochratoxin-binding agent (Ocratox) to counteract the deleterious  
29 effects of ochratoxin A in laying hens. *Poult. Sci.* 2008; 87: 2266-2272 #394
- 30 22 E. V. Ferrufino-Guardia, E. K. Tangni, Y. Larondelle and S. Ponchaut.  
31 Transfer of ochratoxin A during lactation: exposure of suckling via the  
32 milk of rabbit does fed a naturally-contaminated feed. *Food Addit Contam.*  
33 2000; 17: 167-75 #98
- 34 23 M. Kumar, P. M. Dwivedi, A. K. Sharma, N. D. Singh and R. J. Patil.  
35 Ochratoxin A and citrinin nephrotoxicity in New Zealand White rabbits:  
36 An ultrastructural assessment. *Mycopathologia.* 2007; 163: 21-30 #297
- 37 24 P. C. Prabu, P. Dwivedi and A. K. Sharma. Toxicopathological studies on  
38 the effects of aflatoxin B(1), ochratoxin A and their interaction in New

- 1            Zealand White rabbits. *Exp Toxicol Pathol.* 2011; 65: 277-86 #622
- 2    25        D. N. Kitchen, W. W. Carlton and E. J. Hinsman. Ochratoxin A and citrinin
- 3            induced nephrosis in beagle dogs III. Terminal renal ultrastructural
- 4            alterations. *Vet.Pathol.* 1977; 14: 392-406 #145
- 5    26        D. N. Kitchen, W. W. Carlton and J. Tuite. Ochratoxin A and citrinin
- 6            induced nephrosis in beagle dogs. I. Clinical and clinicopathological
- 7            features. *Vet. Pathol.* 1977; 14: 154-172 #146
- 8    27        D. N. Kitchen, W. W. Carlton and J. Tuite. Ochratoxin A and citrinin
- 9            induced nephrosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet. Pathol.* 1977; 14:
- 10           261-272 #147
- 11   28        G. M. Szczech, W. W. Carlton, J. Tuite and R. Caldwell. Ochratoxin A
- 12            toxicosis in swine. *Vet Pathol.* 1973; 10: 347-64 #1020
- 13   29        P. Krogh, N. H. Axelsen, F. Elling, N. Gyrd-Hansen, B. Hald, J.
- 14            Hyldgaard-Jensen, A. E. Larsen, A. Madsen, H. P. Mortensen, T. Moller, O.
- 15            K. Petersen, U. Ravnskov, M. Rostgaard and O. Aalund. Experimental
- 16            porcine nephropathy. Changes of renal function and structure induced by
- 17            ochratoxin A- contaminated feed. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.*
- 18            1974; 0: 1-21 #1014
- 19   30        F. Elling. Ochratoxin A-induced mycotoxic porcine nephropathy:
- 20            alterations in enzyme activity in tubular cells. *Acta Pathol. Microbiol.*
- 21            *Scand.* 1979; 87: 237-243 #95
- 22   31        F. Elling. Feeding experiments with ochratoxin A-contaminated barley to
- 23            bacon pigs. IV. Renal lesions. *Acta. Agric. Scand.* 1983; 33: 153-159 #96
- 24   32        F. Elling, J. P. Nielsen, E. B. Lillehoj, M. S. Thomassen and F. C. Stømer.
- 25            Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Enzyme and ultrastructure
- 26            changes after short-term exposure. *Toxicology.* 1985; 23: 247-254 #97
- 27   33        H. Meisner and P. Krogh. Phosphoenolpyruvate carboxykinase as a
- 28            selective indicator of ochratoxin A induced nephropathy. *Dev. Toxicol.*
- 29            *Environ. Sci.* 1986; 14: 199-206 #170
- 30   34        P. Krogh, N. Gyrd-Hansen, B. Hald, S. Larsen, J. P. Neilsen, M. Smith, C.
- 31            Ivanoff and H. Meisner. Renal enzyme activities in experimental
- 32            ochratoxin A-induced porcine nephropathy: diagnostic potential of
- 33            phosphoenolpyruvate carboxykinase and gamma-glutamyl transpeptidase
- 34            activity. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1988; 23: 1-14 #152
- 35   35        S. D. Stoev, S. Vitanov, G. Anguelov, T. Petkova-Bocharova and E. E.
- 36            Creppy. Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet
- 37            containing ochratoxin A and penixillic acid. *Vet. Res. Commun.* 2001; 25:
- 38            205-223 #350

- 1 36 S. D. Stoev, M. Paskalev, S. MacDonald and P. Mantle. Experimental one  
2 year ochratoxin A toxicosis in pigs. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2002; 53: 481-487  
3 #351
- 4 37 P. Krogh and F. Elling. Mycotoxic nephropathy. *Vet. Sci. Commun.* 1977; 1:  
5 51-63 #150
- 6 38 M. Kanisawa and S. Suzuki. Induction of renal and hepatic tumors in mice  
7 by ochratoxin A; a mycotoxin. *Gann.* 1978; 69: 599-600 #140
- 8 39 M. Kanisawa. Synergistic effect of citrinin on hepatorenal carcinogenesis  
9 of OA in mice. In: Kurata,H. and Ueno,Y., *Toxigenic Fungi - Their Toxins*  
10 *and Health Hazard.* Tokyo: Kodansha and Amsterdam: Elsevier. 1984;  
11 245-254 #497
- 12 40 A. M. Bendele, W. W. Carlton, P. Krogh and E. B. Lillehoj. Ochratoxin A  
13 carcinogenesis in the (C57BL/6J x C3H)F1 mouse. *J.Natl.Cancer Inst.*  
14 1985; 23: 911-918 #63
- 15 41 NTP. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of  
16 ochratoxin A (CAS NO. 303-47-9) in F344/N rats (gavage studies). NIH  
17 Publication No. 88-2813 (G. Boorman, Ed.), Research Triangle Park, NC  
18 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of  
19 Health. 1989; #318
- 20 42 E. Rached, G. C. Hard, K. Blumbach, K. Weber, R. Draheim, S. Ozden, U.  
21 Steger, W. Dekant and A. Mally. Ochratoxin A: 13-week oral toxicity and  
22 cell proliferation in male F344/N rats. *Toxicol.Sci.* 2007; 97: 288-298 #331
- 23 43 P. G. Mantle. Minimum tolerable exposure period and maximum threshold  
24 dietary intake of ochratoxin A for causing renal cancer in male Dark  
25 Agouti rats. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47: 2419-24 #367
- 26 44 P. Mantle and E. Kulinskaya. Lifetime, low-dose ochratoxin A dietary  
27 study on renal carcinogenesis in male Fischer rats. *Food Addit Contam*  
28 *Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2010; 27: 1566-73 #1017
- 29 45 JECFA. "JECFA monographs Ochratoxin A: WHO Food Additives Series,  
30 No.28, 1990.". 1990; #1030
- 31 46 A. M. Bendele and W. W. Carlton. Incidence of obstructive uropathy in  
32 male B6C3F1 mice on a 24-month carcinogenicity study and its apparent  
33 prevention by ochratoxin A. *Lab. Anim. Sci.* 1986; 36: 282-285 #62
- 34 47 C. N. Rao. Obstructive uropathy in group caged male B6C3F1 mice on a  
35 24-month carcinogenicity study. . *Lab. Anim. Sci.* 1987; 37: 8-9 #198
- 36 48 USEPA. Benchmark dose software (BMDS) version 1.4.1.  
37 <http://www.epa.gov/ncea/bmbs/about.html>. 2007; #956
- 38 49 JECFA. JECFA monograph: Ochratoxin A: WHO Food Additives

- 1 Series No.59. 2008; 357-429 #1032
- 2 50 R. G. Arora and H. Frölén. Interference of mycotoxins with prenatal  
3 development of the mouse. 2. Ochratoxin A induced teratogenic effects in  
4 relation to the dose and stage of gestation. *Acta Vet. Scand.* 1981; 22:  
5 535-552 #57
- 6 51 J. Singh and R. D. Hood. Maternal protein deprivation enhances the  
7 teratogenicity of ochratoxin A in mice. *Teratology.* 1985; 32: 381-388 #205
- 8 52 Y. Fukui, S. Hayasaka, M. Itoh and Y. Takeuchi. Development of neurons  
9 and synapses in ochratoxin A-induced microcephalic mice: A quantitative  
10 assessment of somatosensory cortex. *Neurotox. Teratol.* 1992; 14: 191-196  
11 #106
- 12 53 R. Katagiri, M. Kurome, Y. Teshima, E. Ueta and I. Naruse. Prevention of  
13 ochratoxin A-induced neural tube defects by folic acid in the genetic  
14 polydactyly/arhinencephaly mouse, Pdn/Pdn. *Congenit. Anom. (Kyoto).*  
15 2007; 47: 90-96 #451
- 16 54 J. Moré and P. Galtier. [Toxicity of ochratoxin A. I. Embryotoxic and  
17 teratogenic effect in rats.] [in French]. *Ann. Rech.Vet.* 1974; 5: 167-178  
18 #498
- 19 55 J. Moré and P. Galtier. [Toxicity of ochratoxin A. II. Effect of treatment on  
20 the progeny (F1 and F2) of intoxicated rats.][in French]. *Ann. Rech.Vet.*  
21 1975; 6: 379-389 #499
- 22 56 M. H. Brown, S. G.M. and B. P. Purmalis. Teratogenic and toxic effects of  
23 ochratoxin A in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1976; 37: 331-338 #3
- 24 57 A. Gharbi, O. Trillon, A. M. Betbeder, J. Counord, M. F. Gauret, A.  
25 Pfohl-Leszkowicz, G. Dirheimer and E. E. Creppy. Some effects of  
26 ochratoxin A, a mycotoxin contaminating feeds and food, on rat testis.  
27 *Toxicology.* 1993; 83: 9-18 #118
- 28 58 M. A. Abdel-Wahhab, S. A. Nada and M. S. Arbid. Ochratoxicosis;  
29 Prevention of developmental toxicity by L-methionine in rats. *J. Appl.*  
30 *Toxicol.* 1999; 19: 7-12 #50
- 31 59 P. B. Wangikar, P. Dwivedi and N. Sinha. Effect in rats of simultaneous  
32 prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. I. Maternal toxicity  
33 and fetal malformations. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 2004;  
34 71: 343-351 #361
- 35 60 P. B. Wangikar, P. Dwivedi, A. K. Sharma and N. Sinha. Effect in rats of  
36 simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1. II.  
37 Histopathological features of teratological anomalies induced in fetuses.  
38 *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 2004; 71: 352-358 #362

- 1 61 R. D. Patil, P. Dwivedi and A. K. Sharma. Critical period and minimum  
2 single oral dose of ochratoxin A for inducing developmental toxicity in  
3 pregnant Wistar rats. *Reprod. Toxicol.* 2006; 22: 679-687 #325
- 4 62 P. B. Wangikar, P. Dwivedi, N. Sinha, A. K. Sharma and A. G. Telang.  
5 Teratogenic effect in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and  
6 aflatoxin B1. with special reference to microscopic effects. *Toxicology.*  
7 2005; 215: 37-47 #500
- 8 63 IARC. "IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to  
9 humans; Vol.56: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and  
10 Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins.". 1993;  
11 489-521 #136
- 12 64 F. C. Wehner, P. G. Thiel, S. J. v. Rensburg and I. P. C. Demasius.  
13 Mutagenicity to *Salmonella typhimurium* of some *Aspergillus* and  
14 *Penicillium* mycotoxins. *Mutat.Res.* 1978; 58: 193-203 #41
- 15 65 M. H. Kuczuk, P. M. Benson, H. Heath and W. Hayes. Evaluation of the  
16 mutagenic potential of mycotoxins using *Salmonella typhimurium* and  
17 *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat.Res.* 1978; 53: 11-20 #296
- 18 66 A. M. Bendele, S. B. Neal, T. J. Oberly, C. Z. Thompson, B. J. Bewsey, L. E.  
19 Hill, M. A. Rexroat, W. W. Carlton and G. S. Probst. Evaluation of  
20 ochratoxin A for mutagenicity in a battery of bacterial and mammalian  
21 cell assays. *Food Chem. Toxicol.* 1985; 23: 911-918 #244
- 22 67 F. E. Wügler, U. Friedrich and J. Schlatter. Lack of mutagenicity of  
23 ochratoxin A and B, citrinin, patulin and conestine in *Salmonella*  
24 *typhimurium* TA102. *Mutat.Res.* 1991; 261: 209-216 #234
- 25 68 A. Hennig, J. Fink-Gremmels and L. Leistner. Mutagenicity and effects of  
26 ochratoxin A on the frequency of sister chromatid exchange after  
27 metabolic activation. In: Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G.,  
28 Chernozemsky,I.N. and Bastsch,H., eds, *Mycotoxins, Endemic*  
29 *Nephropathy and Urrinary Tract Tumours*, Lyon, France, International  
30 Agency for Research on Cancer.(IARC Scientific Publication No. 115).  
31 1991; 255-260 #502
- 32 69 S. Obrecht-Pflumio, T. Chassat, G. Dirheimer and D. Marzin. Genotoxicity  
33 of ochratoxin A by *Salmonella* mutagenicity test after bioactivation by  
34 mouse kidney microsomes. *Mutat.Res.* 1999; 446: 95-102 #321
- 35 70 H. Zepnik, A. Pahler, U. Schauer and W. Dekant. Ochratoxin A-induced  
36 tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites?  
37 *Toxicol.Sci.* 2001; 59: 59-67 #364
- 38 71 V. Ehrlich, F. Darroudi, M. Uhl, H. Steinkellner, M. Gann, B. J. Majer, M.

- 1 Eisenbauer and S. Knasmuller. Genotoxic effects of ochratoxin A in  
2 human-derived hepatoma (HepG2) cells. *Food Chem. Toxicol.* 2002; 40:  
3 1085-1090 #267
- 4 72 W. Föllmann and S. Lucas. Effects of the mycotoxin ochratoxin A in a  
5 bacterial and a mammalian in vitro mutagenicity test system.  
6 *Arch.Toxicol.* 2003; 77: 298-304 #278
- 7 73 M. Umeda, T. Tsutsui and M. Saito. Mutagenicity and inducibility of DNA  
8 single-strand breaks and chromosome aberrations by various mycotoxins.  
9 *Gann.* 1977; 68: 619-625 #358
- 10 74 E. M. D. Groene, I. G. Hassing, M. L. Blonm, W. Seinen, J. Fink-Gremmels  
11 and G. J. Horbach. Development of human cytochrome P450-expressing  
12 cell lines: Application in mutagenicity testing of ochratoxin A. *Cancer Res.*  
13 1996; 56: 299-304 #258
- 14 75 N. Palma, S. Cinelli, O. Sapora, S. H. Wilson and E. Dogliotti. Ochratoxin  
15 A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the  
16 production of oxidative stress. *Chem Res Toxicol.* 2007; 20: 1031-7 #457
- 17 76 G. H. Degen, M. M. Gerber, S. Obrecht-Pflumio and G. Dirheimer.  
18 Induction of micronuclei with ochratoxin A in ovine seminal vesicle cell  
19 cultures. *Arch. Toxicol.* 1997; 71: 365-371 #257
- 20 77 E. Dopp, J. Müller, C. Hahnel and D. Schiffmann. Induction of genotoxic  
21 effects and nodulation of the intracellular calcium level in Syrian hamster  
22 embryo(SHE) fibroblasts caused by ochratoxin A. *Food Chem. Toxicol.*  
23 1999; 37: 713-721 #263
- 24 78 Y. Manolova, G. Manolov, L. Parvanova, T. Petkova-Bocharova, M.  
25 Castegnaro and I. N. Chernozemsky. Induction of characteristic  
26 chromosomal aberrations, particularly X-trisomy, in cultured human  
27 lymphocytes treated by ochratoxin A; a mycotoxin implicated in Balkan  
28 endemic nephropathy. *Mutat.Res.* 1990; 231: 143-149 #313
- 29 79 M. B. Lioi, A. Santoro, R. Barbieri, S. Salzano and M. V. Ursini.  
30 Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects  
31 and cell death induced in bovine lymphocytes. *Mutat.Res.* 2004; 557: 19-27  
32 #305
- 33 80 P. Mosesso, S. Cinelli, J. Piñero, R. Bellacima and G. Pepe. In vitro  
34 cytogenetic results supporting a DNA nonreactive mechanism for  
35 ochratoxin A, potentially relevant for its carcinogenicity. *Chem. Res.*  
36 *Toxicol.* 2008; 21: 1235-1243 #411
- 37 81 Y. Ueno and K. Kubota. DNA-attacking ability of carcinogenic mycotoxins  
38 in recombination-deficient mutant cells of *Bacillus subtilis*. *Cancer Res.*

- 1 1976; 36: 445-451 #357
- 2 82 Y. Auffray and P. Boutibonnes. Evaluation of the genotoxic activity of some  
3 mycotoxins using *Escherichia coli*, in the SOS spot test. *Mutat.Res.* 1986;  
4 171: 79-82 #242
- 5 83 C. Malaveille, G. Brun and H. Bartsch. Structure-activity studies in *E. coli*  
6 strains on ochratoxin A and its analogues implicate a genotoxic free  
7 radical and a cytotoxic thiol derivative as reactive metabolites. *Mutat.Res.*  
8 1994; 307: 141-147 #167
- 9 84 E. E. Creppy, A. Kane, G. Dirheimer, C. Lafarge-Frayssinet, S. Mousset  
10 and C. Frayssinet. Genotoxicity of ochratoxin A in mice: DNA  
11 single-strand break evaluation in spleen, liver and kidney. *Toxicol.Lett.*  
12 1985; 28: 29-35 #254
- 13 85 R. Stetina and M. Votava. Induction of DNA single-strand breaks and  
14 DNA synthesis inhibition by patulin, ochratoxin A, citrinin, and aflatoxin  
15 B, in cell lines CHO and AWRP. *Folia Biol.* 1986; 32: 128-144 #349
- 16 86 S. Lebrun and W. Föllmann. Detection of ochratoxin A-induced DNA  
17 damage in MDCK cells by alkaline single cell electrophoresis (comet assay).  
18 *Arch.Toxicol.* 2002; 75: 734-741 #300
- 19 87 H. G. Kamp, G. Eisenbrand, J. Schlatter, K. Wurth and C. Janzowski.  
20 Ochratoxin A: induction of (oxidative) DNA damage, cytotoxicity and  
21 apoptosis in mammalian cell lines and primary cells. *Toxicology.* 2005;  
22 206: 413-425 #291
- 23 88 Y. Simaro-Doorten, S. Nijmeijer, L. d. Nijs-Tjon and J. Fink-Gremmels.  
24 Metabolism-mediated ochratoxin A genotoxicity in the single cell gel  
25 electrophoresis (comet assay). *Food Chem. Toxicol.* 2006; 44: 261-270 #345
- 26 89 S. Lebrun, K. Golka, H. Schulze and W. Föllmann. Glutathione  
27 S-transferase polymorphisms and ochratoxin A toxicity in primary human  
28 urothelial cells. *Toxicology.* 2006; 224: 81-90 #301
- 29 90 L. Arbillaga, A. Azqueta, J. H. M. v. Delft and A. D. d. Cerain. In vitro gene  
30 expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for  
31 ochratoxin A. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 2007; 220: 216-224 #241
- 32 91 L. Arbillaga, A. Azqueta, O. Ezpeleta and A. D. d. Cerain. Oxidative DNA  
33 damage induced by ochratoxin A in the HK-2 human kidney cell line:  
34 Evidence of the relationship with cytotoxicity. *Mutagenesis.* 2007; 22: 35-42  
35 #240
- 36 92 S. Cosimi, L. Orta, S. Mateos and F. Cortés. The mycotoxin ochratoxin A  
37 inhibits DNA topoisomerase II and induces polyploidy in cultured CHO  
38 cells. *Toxicol. In Vitro.* 2009; 23: 1110-1115 #369

- 1 93 H. Mori, K. Kawai, F. Ohbayashi, T. Kuniyasu, M. Yamazaki, T. Hamasaki  
2 and G. M. Williams. Genotoxicity of a variety of mycotoxins in the  
3 hepacyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse  
4 hepatocytes. *Cancer Res.* 1984; 44: 2918-2923 #175
- 5 94 A. Dorrenhaus and W. Föllmann. Effects of ochratoxin A on DNA repair in  
6 culture of rat hepatocytes and porcine urinary bladder epithelial cells.  
7 *Arch.Toxicol.* 1997; 71: 709-713 #264
- 8 95 A. Flieger, A. Dorrenhaus, K. Golka, H. Schulze and W. Föllmann.  
9 Genotoxic effect of the mycotoxin ochratoxin A in cultured human  
10 urothelial cells. *Occup.Hyg.* 1998; 4: 297-307 #503
- 11 96 A. Dorrenhaus, A. Flieger, K. Golka, H. Schlze, M. Albrecht, G. H. Degen  
12 and W. Föllmann. Induction of unscheduled DNA synthesis in primary  
13 human urothelial cells by the mycotoxin ochratoxin A. *Toxicol.Sci.* 2000;  
14 53: 271-277 #265
- 15 97 R. Cooray. Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis  
16 and SCE frequency in human lymphocytes. *Food Chem. Toxicol.* 1984; 22:  
17 529-534 #83
- 18 98 D. Kumari and S. P. Sinha. Effect of retinol on ochratoxin-produced  
19 genotoxicity in mice. *Food Chem. Toxicol.* 1994; 32: 471-475 #298
- 20 99 S. Bose and S. P. Sinha. Modulation of ochratoxin-produced genotoxicity in  
21 mice by vitamin C. *Food Chem. Toxicol.* 1994; 32: 533-537 #246
- 22 100 A. Mally, G. Pepe, S. Ravppri, M. Fiore, R. Gupta, W. Dekant and P.  
23 Mosesso. Ochratoxin A causes DNA damage and cytogenetic effects but no  
24 DNA adducts in rats. *Chem.Res.Toxicol.* 2005; 18: 1253-1261 #309
- 25 101 A. Bouslimi, C. Bouaziz, I. Ayed-Boussema, W. Hassen and H. Bacha.  
26 Individual and combined effects of ochratoxin A and citrinin on viability  
27 and DNA fragmentation in cultured Vero cells and on chromosome  
28 aberrations in mice bone marrow cells. *Toxicology.* 2008; 251: 1-7 #405
- 29 102 A. Kane, E. E. Creppy, A. Roth, R. Röschenhaler and G. Dirheimer.  
30 Distribution of the [3H]-label from low doses of radioactive ochratoxin A  
31 ingested by rats, and evidence for DNA single-strand breaks caused in  
32 liver and kidneys. *Arch.Toxicol.* 1986; 58: 219-224 #293
- 33 103 H. G. Kamp, G. Eisenbrand, C. Janzowski, J. Kiossev, J. R. Latendresse, J.  
34 Schlatter and R. J. Turesky. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage  
35 in liver and kidney after oral dosing to rats. *Mol.Nutr.Food Res.* 2005; 49:  
36 1160-1167 #292
- 37 104 D. Zeijezic, A.-M. Domijan and M. Peraica. DNA damage by ochratoxin A in  
38 rat kidney assessed by the alkaline comet assay. *Braz.J. Med. Biol. Res.*

- 1 2006; 39: 1563-1568 #363
- 2 105 D. Hibi, Y. Suzuki, Y. Ishii, M. Jin, M. Watanabe, Y. Sugita-Konishi, T.  
3 Yanai, T. Nohmi, A. Nishikawa and T. Umemura. Site-specific in vivo  
4 mutagenicity in the kidney of gpt delta rats given a carcinogenic dose of  
5 ochratoxin A. *Toxicol Sci.* 2011; 122: 406-14 #649
- 6 106 J. Reiss. Detection of genotoxic properties of mycotoxins with the SOS  
7 chromotest. *Naturwissenschaften*. 1986; 73: 677-678 #545
- 8 107 V. Sava, O. Reunova, A. Velasquez, R. Harbision and J. Sanchez-Ramos.  
9 Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin A.  
10 *Neurotoxicology*. 2006; 27: 82-92 #339
- 11 108 A. Belmadani, G. Taramu, A. M. Betbeder, P. S. Steyn and E. E. Creppy.  
12 Subchronic effects of ochratoxin A on young adult rat and partial  
13 prevention by aspartame, a sweetner. *Hum.Exp.Toxicol.* 1998; 17: 380-386  
14 #61
- 15 109 T. Zanic-Grubisic, A. Santini, I. Cepelak, K. Barisic, D. Juretic and S.  
16 Pepeljnjak. Influence of ochratoxin A treatment on the activity of  
17 membrane bound enzymes in rat brain regions. *Biol. Chem. Hoppe Seyler.*  
18 1996; 377: 121-127 #236
- 19 110 P. M. Dortant, G. W. M. Peters-Volleberg, H. V. Loveren, R. R. Marquardt  
20 and G. J. A. Speijers. Age-related differences in the toxicity of ochratoxin A  
21 in female rats. *Food Chem. Toxicol.* 2001; 39: 55-65 #266
- 22 111 N. Delibas, I. Altunas, Z. Yonden and N. Ozcelik. Ochratoxin A reduces  
23 NMDA receptor subunits 2A and 2B concentrations in rat hippocampus:  
24 partial protective effect of melatonin. *Hum. Exp. Toxicol.* 2003; 22: 335-339  
25 #260
- 26 112 J. Liu, Y. Wang, J. Cui, L. Xing, H. Shen, S. Wu, H. Lian, J. Wang, X. Yan  
27 and X. Zhang. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage and G1 phase  
28 arrest in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Toxicol Lett.*  
29 2012; 211: 164-71 #616
- 30 113 M. G. Prior and C. S. Sisodia. The effects of ochratoxin A on the immune  
31 response of Swiss mice. *Can. J. Comp. Med.* 1982; 46: 91-96 #193
- 32 114 A. Thuvander, A. Breitholtz-Emanuelsson, D. Brabencova and I.  
33 Gadhasson. Prenatal exposure of Balb/c mice to ochratoxin A: Effects on  
34 the immune system in the offspring. *Food Chem. Toxicol.* 1996; 34: 547-554  
35 #222
- 36 115 A. Thuvander, E. Funseth, A. Breitholtz-Emanuelsson, I. P. Hallen and A.  
37 Oskarsson. Effects of ochratoxin A on the rat immune system after  
38 subchronic exposure. *Nat. Toxins.* 1996; 4: 141-7 #223

- 1 116 L. Alvarez, A. G. Gil, O. Ezpeleta, J. A. Garcia-Jalon and A. L. D. Cerain.  
2 Immunotoxic effects of ochratoxin A in Wistar rats after oral  
3 administration. *Food Chem. Toxicol.* 2004; 42: 825-834 #238
- 4 117 M. Kanisawa, S. Suzuki, Y. Kozuka and M. Yamazaki. Histopathological  
5 studies on the toxicity of ochratoxin A in rats 1. Acute oral toxicity. *Toxicol.*  
6 *Appl. Pharmacol.* 1977; 41: 55-64 #141
- 7 118 P. Dwivedi and R. B. Burns. Pathology of ochratoxicosis A in young broiler  
8 hicks. *Res.Vet.Sci.* 1984; 36: 92-103 #91
- 9 119 V. Rupic, B. Liker, S. Muzic, I. C. Bogdanic and I. Balzer. The effects of  
10 ochratoxin A in feed on the blood content of lipids and proteins in chickens.  
11 [in Serbo-Croatian]. *Arh. Hig. Rada. Toxikol.* 1978; 29: 139-145 #546
- 12 120 P. Dwivedi and R. B. Burns. Effect of ochratoxin A on immunoglobulins in  
13 broiler chicks. *Res.Vet.Sci.* 1984; 36: 117-121 #92
- 14 121 M. L. J. Campbell, J. D. May, W. E. Huff and J. A. Doerr. Evaluation of  
15 immunity of young broiler chickens during simultaneous aflatoxicosis and  
16 ochratoxicosis. *Poult. Sci.* 1983; 62: 2138-2144 #78
- 17 122 R. B. Harvey, L. F. Kubera, S. A. Naqi, J. E. Gyimah, D. E. Corrier, B.  
18 Paningrahy and T. D. Philips. Immunologic effects of low levels of  
19 ochratoxin A in vivo: Utilization of a chicken embryo model. *Avian Dis.*  
20 1987; 31: 787-791 #127
- 21 123 G. S. Singh, H. V. Chauhan, G. J. Jha and K. K. Singh. Immunosuppression  
22 due to chronic ochratoxicosis in broiler chicks. *J.Comp.Pathol.* 1990; 103:  
23 399-410 #206
- 24 124 C. Friis, R. Brinn and B. Hald. Uptake of ochratoxin A by slices of pig  
25 kidney cortex. *Toxicology.* 1988; 52: 209-217 #101
- 26 125 P. P. Sokol, G. Ripich, P. D. Holohan and C. R. Ross. Mechanism of  
27 ochratoxin A transport in kidney. *J,Pharmacol.Exp.Ther.* 1988; 246:  
28 460-465 #207
- 29 126 H. Endou, C. Koseki, H. Yamada and T. Obara. Evaluation of  
30 nephrotoxicity using isolated nephron segments. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*  
31 1986; 14: 207-216 #508
- 32 127 K. Y. Jung and H. Endou. Nephrotoxicity assessment by measuring  
33 cellular ATP content. II. Intranephron site of ochratoxin A nephrotoxicity.  
34 *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 1989; 100: 383-390 #138
- 35 128 A. Pfohl-Leszkowicz and R. A. Manderville. Ochratoxin A: An overview on  
36 toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Mol. Nutr. Food Res.*  
37 2007; 51(1): 61-99 #467
- 38 129 C. E. Adlouni, E. Pinelli, B. Azemar, D. Zaoui, P. Beane and A.

- 1 Pfohl-Leszkowicz. Phenobarbital increases DNA adduct and metabolites  
2 formed by ochratoxin A: Role of CYP 2C9 and microsomal  
3 glutathione-S-transferase. *Environ.Mol.Mutag.* 2000; 35: 123-131 #94
- 4 130 A. Pfohl-Leszkowicz, E. Pinelli, H. Barsch, U. Mohr and M. Castegnaro.  
5 Sex- and strain-specific expression of cytochrome P450s in ochratoxin  
6 A-induced genotoxicity and carcinogenicity in rats. *Mol. Carcinog.* 1998; 23:  
7 76-85 #328
- 8 131 S. Obrecht-Pflumio and G. Dirheimer. In vitro DNA and dGMP adducts  
9 formation caused by ochratoxin A. *Chem. Biol. Interactions.* 2000; 124:  
10 29-44 #320
- 11 132 J. Dai, G. Park, J. L. Perry, Y. V. Il'ichev, D. A. Bow, J. B. Pritchard, V.  
12 Faucet, A. Pfohl-Leszkowicz, R. A. Manderville and J. D. Simon. Molecular  
13 aspects of the transport and toxicity of ochratoxin A. *Acc.Chem.Res.* 2004;  
14 37: 874-881 #256
- 15 133 J. Dai, M. W. Wright and R. A. Manderville. An oxygen-bonded  
16 C8-deoxyguanosine nucleoside adduct of pentachlorophenol by peroxidase  
17 activation: evidence for ambident C8 reactivity by phenoxyl radicals.  
18 *Chem Res Toxicol.* 2003; 16: 817-21 #1033
- 19 134 R. A. Manderville. A case for the genotoxicity of ochratoxin A by  
20 bioactivation and covalent DNA adduction. *Chem.Res.Toxicol.* 2005; 18:  
21 1091-1097 #312
- 22 135 J. Dai, M. W. Wright and R. A. Manderville. Ochratoxin A forms a  
23 carbon-bonded C8-deoxyguanosine nucleoside adduct: implications for C8  
24 reactivity by a phenolic radical. *J Am Chem Soc.* 2003; 125: 3716-7 #666
- 25 136 P. G. Mantle, V. Faucet-Marquis, R. A. Manderville, B. Squillaci and A.  
26 Pfohl-Leszkowicz. Structures of covalent adducts between DNA and  
27 ochratoxin A: A new factor in debate about genotoxicity and human risk  
28 assessment. *Chem Res Toxicol.* 2010; 23: 89-98 #663
- 29 137 V. Faucet, A. Pfohl-Leszkowicz, J. Dai, M. Castegnaro and R. A.  
30 Manderville. Evidence for covalent DNA adduction by ochratoxin A  
31 following chronic exposure to rat and subacute exposure to pig.  
32 *Chem.Res.Toxicol.* 2004; 17: 1289-1296 #274
- 33 138 E. Hietanen, H. Bartsch, J. C. Béréziate, M. Castegnaro and J. Michelon.  
34 Characterization of the cytochrome P450 isozyme that metabolizes  
35 ochratoxin A, using metabolic inducers, inhibitors, and antibodies. In:  
36 Castegnaro,M., Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and  
37 Bartsch,H., eds, *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract  
38 Tumours . (IARC Scientific Publication No. 115), Lyon: IAPCPress. 1991;*

- 1 297-304 #509
- 2 139 M. Tozlovanu, V. Faucet-Marquis, A. Pfohl-Leszkowicz and R. A.  
3 Mandeville. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A:  
4 Structure-activity relationship for covalent DNA adduction.  
5 Chem.Res.Toxicol. 2006; 18: 1241-1247 #506
- 6 140 A. Pfohl-Leszkowicz and M. Castegnaro. Further arguments in flavour of  
7 direct covalent binding of ochratoxin A (OTA) after metabolic  
8 biotransformation. Food Addit.Contam. 2005; 22: 75-87 #327
- 9 141 J. Petrik, T. Zanic-Grubisic, K. Barisic, S. Pepeljnjak, B. Radic, Z. Ferenciz  
10 and I. Cepelak. Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin A in  
11 rat kidney. Arch. Toxicol. 2003; 77: 685-693 #326
- 12 142 J. C. Gautier, J. Richoz, D. H. Welti, J. Markovic, E. Gremaud, F. P.  
13 Guengerich and R. J. Turesky. Metabolism of ochratoxin A: Absence of  
14 formation of genotoxic derivatives by human and rat enzymes. Chem. Res.  
15 Toxicol. 2001; 14: 34-45 #281
- 16 143 R. F. Omar, H. V. Gelboin and A. D. Rahimtula. Effect of cytochrome p450  
17 induction on the metabolism and toxicity of ochratoxin A.  
18 Biochem.Pharmacol. 1996; 51: 207-216 #183
- 19 144 A. Mally and W. Dekant. DNA adduct formation by ochratoxin A: review of  
20 the available evidence. Food Addit.Contam. 2005; 22(1): 65-74 #306
- 21 145 R. J. Turesky. Perspective: ochratoxin A is not a genotoxic carcinogen.  
22 Chem.Res.Toxicol. 2005; 18: 1082-1090 #356
- 23 146 K. Gross-Steinmeyer, J. Weymann, H. G. Hege and M. Metzler.  
24 Metabolism and lack of DNA reactivity of the mycotoxin ochratoxin A in  
25 cultured rat and human primary hepatocytes. J.Agric.Food Chem. 2002;  
26 50: 938-945 #285
- 27 147 A. Pfohl-Leszkowicz, K. Chakor, E. Creppy and G. Dirheimer. DNA adduct  
28 formation in mice treated with ochratoxin A. In: Castegnaro,M.,  
29 Plestina,R., Dirheimer,G., Chernozemsky,I.N. and Bartsch,H., eds,  
30 Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours. Lyon,  
31 France, Internationak Agency for Research on Cancer (IARC Scientific  
32 Publications No. 115). 1991; 245-253 #504
- 33 148 J. E. Jennings-Gee, M. Tozlovanu, R. Manderville, M. S. Miller, A.  
34 Pfohl-Leszkowicz and G. G. Schwartz. Ochratoxin A: In utero exposure in  
35 mice induces adducts in testicular DNA. Toxins (Basel). 2010; 2:  
36 1428-1444 #1016
- 37 149 A. Mally, H. Zepnik, P. Wanek, E. Eder, K. Kingley, H. Ihmels, W. Volkel  
38 and W. Dekant. Ochratoxin A: lack of formation of covalent DNA adducts.

- 1 Chem.Res.Toxicol. 2004; 17: 234-242 #307
- 2 150 G. Aydin, N. Ozcelik, E. Cicek and M. Soyoz. Histopathologic changes in  
3 liver and renal tissues induced by ochratoxin A and melatonin in rats.  
4 Hum.Exp.Toxicol. 2003; 22: 383-391 #243
- 5 151 A. Pfohl-Leszkowicz, Y. Grosse, A. Kane, E. E. Creppy and G. Dirheimer.  
6 Differential DNA adduct formation and disappearance in three mouse  
7 tissues after treatment with the mycotoxin ochratoxin A. Mutat Res. 1993;  
8 289: 265-73 #1015
- 9 152 T. Delatour, A. Mally, J. Richoz, S. Ozden, W. Dekant, H. Ihmels, D. Otto,  
10 D. Gasparutto, M. Marin-Kuan, B. Schilter and C. Cavin. Absence of  
11 2'-deoxyguanosine-carbon 8-bound ochratoxin A adduct in rat kidney DNA  
12 monitored by isotope dilution LC-MS/MS. Mol.Nutr.Food Res. 2008; 52(4):  
13 472-482 #259
- 14 153 EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain  
15 on a request from the Commission related to ochratoxin A in food. the EFSA  
16 Journal. 2006; 365: 1-56 #273
- 17 154 D. Hibi, A. Kijima, K. Kuroda, Y. Suzuki, Y. Ishii, M. Jin, M. Nakajima, Y.  
18 Sugita-Konishi, T. Yanai, T. Nohmi, A. Nishikawa and T. Umemura.  
19 Molecular mechanisms underlying ochratoxin A-induced genotoxicity:  
20 global gene expression analysis suggests induction of DNA double-strand  
21 breaks and cell cycle progression. J Toxicol Sci. 2013; 38: 57-69 #665
- 22 155 D. Hibi, A. Kijima, Y. Suzuki, Y. Ishii, M. Jin, Y. Sugita-Konishi, T. Yanai,  
23 A. Nishikawa and T. Umemura. Effects of p53 knockout on ochratoxin  
24 A-induced genotoxicity in p53-deficient gpt delta mice. Toxicology. 2013;  
25 304: 92-9 #643
- 26 156 J. A. Swenberg and R. R. Maronpot. Chemically induced cell proliferation  
27 as a criterion in selecting doses for long-term bioassays. In: Chemically  
28 Induced Cell Proliferation: Implications for Risk Assessment ,New York:  
29 Wiley-Liss. 1991; 245-251 #510
- 30 157 D. R. Dietrich and J. A. Swenberg. Renal carcinogenesis. In: Hook,J.B. and  
31 Goldstein,R.S., eds, Toxicology of the Kidney., New York: Raven Press.  
32 1993; 495-537 #511
- 33 158 G. C. Hard. Mechanisms of chemically induced renal carcinogenesis in the  
34 laboratory rodent. Toxicol. Pathol. 1998; 26: 104-112 #126
- 35 159 M. Marin-Kuan, V. Ehrlich, T. Delatour, C. Cavin and B. Schilter.  
36 Evidence for a role of oxidative stress in the carcinogenicity of ochratoxin  
37 A. J Toxicol. 2011; 2011: 645361 #657
- 38 160 C. Cavin, T. Delatour, M. Marin-Kuan, F. Fenaille, D. Holzhauser, G.

- 1 Guignard, C. Bezencon, D. Piguet, V. Parisod, J. Richoz-Payot and B.  
2 Schilter. Ochratoxin A-mediated DNA and protein damage: roles of  
3 nitrosative and oxidative stresses. *Toxicol Sci.* 2009; 110: 84-94 #371  
4 161 D. Hoehler, R. R. Marquardt, A. R. McIntosh and G. M. Hatch. Induction  
5 of free radicals in hepatocytes, mitochondria and microsomes of rats by  
6 ochratoxin A and its analogs. *Biochim. Biophys. Acta.* 1997; 1357: 225-233  
7 #131  
8 162 H. Xiao, S. Madhyastha, R. R. Marquardt, S. Li, J. K. Vodela, A. A.  
9 Frohlich and B. W. Kemppainen. Toxicity of ochratoxin A, its opened  
10 lactone form and several of its analog: Structure-activity relationship.  
11 *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 1996; 137: 182-192 #235  
12 163 C. Cavin, T. Delatour, M. Marin-Kuan, D. Holzhauser, L. Higgins, C.  
13 Bezencon, G. Guignard, S. Junod, J. Richoz-Payot, E. Gremaud, J. D.  
14 Hayes, S. Nestler, P. Mantle and B. Schilter. Reduction in antioxidant  
15 defence may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity.  
16 *Toxicol.Sci.* 2007; 96: 30-39 #250  
17 164 X. L. Shen, Y. Zhang, W. Xu, R. Liang, J. Zheng, Y. Luo, Y. Wang and K.  
18 Huang. An iTRAQ-based mitoproteomics approach for profiling the  
19 nephrotoxicity mechanisms of ochratoxin A in HEK 293 cells. *J Proteomics.*  
20 2013; 78: 398-415 #644  
21 165 Y. Grosse, L. Chekir-Ghedira, A. Huc, S. Obrecht-Pflumio, G. Dirheimer, H.  
22 Bacha and A. Pfohl-Leszkowicz. Retinol, ascorbic acid and  
23 alpha-tocopherol prevent DNA adduct formation in mice treated with the  
24 mycotoxins ochratoxin A and zearalenone. *Cancer Lett.* 1997; 114: 225-229  
25 #284  
26 166 I. Baudrimont, A. M. Betbeder, A. Ghabi, A. Pfohl-Leszkowitz, G.  
27 Dirheimer and E. E. Creppy. Effect of superoxide dismutase and catalase  
28 on the nephrotoxicity induced by subchronical administration of  
29 ochratoxin A in rats. *Toxicology.* 1994; 89: 101-111 #58  
30 167 A. Pfohl-Leszkowicz, H. Bartsch, B. Azemar, U. Mohr, J. Esteve and M.  
31 Castegnaro. MESNA protects rats against nephrotoxicity but not  
32 carcinogenicity induced by ochratoxin A, implicating two separate  
33 pathways. *Med. Biol.* 2002; 9: 37-43 #329  
34 168 A. A. Bertelli, M. Migliori, C. Filippi, N. Gagliano, E. Donetti, V. Panichi, V.  
35 Scalori, R. Colombo, C. Mannari, J. P. Tillement and L. Giovannini. Effect  
36 of ethanol and red wine on ochratoxin A-induced experimental acute  
37 nephrotoxicity. *J.Agric.Food Chem.* 2005; 53: 6924-6929 #245  
38 169 C. D. Giacomo, R. Acquaviva, A. Piva, V. Sorrenti, L. Vanella, G. Piva, G.

- 1 Casadei, L. F. L., A. Ritieni, M. Bognanno, L. D. Renzo, M. L. Barcellona,  
2 M. Morlacchini and F. Galvano. Protective effect of cyanidin  
3 3-O-beta-D-glucoside on ochratoxin A-mediated damage in the rat. *Br. J.*  
4 *Nutr.* 2007; 98: 937-943 #458
- 5 170 A. M. Domijan, M. Peraica, A. L. Vrdoljak, B. Radić, V. Zlender and R.  
6 Fuchs. The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin  
7 B1 toxicity in rats. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007; 51: 1147-1151 #452
- 8 171 S. S. Palabiyik, P. Erkekoglu, N. D. Zeybek, M. Kizilgun, D. E. Baydar, G.  
9 Sahin and B. K. Giray. Protective effect of lycopene against ochratoxin A  
10 induced renal oxidative stress and apoptosis in rats. *Exp Toxicol Pathol.*  
11 2013; #673
- 12 172 V. Sorrenti, C. Di Giacomo, R. Acquaviva, M. Bognanno, E. Grilli, N.  
13 D'Orazio and F. Galvano. Dimethylarginine  
14 dimethylaminohydrolase/nitric oxide synthase pathway in liver and  
15 kidney: protective effect of cyanidin 3-O-beta-D-glucoside on ochratoxin-A  
16 toxicity. *Toxins (Basel)*. 2012; 4: 353-63 #661
- 17 173 E. Rached, E. Pfeiffer, W. Dekant and A. Mally. Ochratoxin A: apoptosis  
18 and aberrant exit from mitosis due to perturbation of microtubule  
19 dynamics. *Toxicol.Sci.* 2006; 92: 78-86 #330
- 20 174 Y. Wang, J. Liu, J. Cui, L. Xing, J. Wang, X. Yan and X. Zhang. ERK and  
21 p38 MAPK signaling pathways are involved in ochratoxin A-induced G2  
22 phase arrest in human gastric epithelium cells. *Toxicol Lett.* 2012; 209:  
23 186-92 #618
- 24 175 M. Adler, K. Müller, E. Rached, W. Dekant and A. Mally. Modulation of key  
25 regulators of mitosis linked to chromosomal instability is an early event in  
26 ochratoxin A carcinogenicity. *Carcinogenesis*. 2009; 30: 711-719 #377
- 27 176 E. Taniai, H. Hayashi, A. Yafune, M. Watanabe, H. Akane, K. Suzuki, K.  
28 Mitsumori and M. Shibutani. Cellular distribution of cell cycle-related  
29 molecules in the renal tubules of rats treated with renal carcinogens for 28  
30 days: relationship between cell cycle aberration and carcinogenesis. *Arch*  
31 *Toxicol.* 2012; 86: 1453-64 #639
- 32 177 E. Taniai, A. Yafune, H. Hayashi, M. Itahashi, Y. Hara-Kudo, K. Suzuki, K.  
33 Mitsumori and M. Shibutani. Aberrant activation of ubiquitin D at G2  
34 phase and apoptosis by carcinogens that evoke cell proliferation after  
35 28-day administration in rats. *J Toxicol Sci.* 2012; 37: 1093-111 #638
- 36 178 C. Sauvant, H. Holzinger and M. Gelke. The nephrotoxin ochratoxin A  
37 induces key parameters of chronic interstitial nephropathy in renal  
38 proximal tubulae cells. *Cell physiol. Biochem.* 2005; 15: 125-134 #337

- 1 179 G. Schwerdt, H. Holzinger, C. Sauvant, M. Königs, H.-U. Humpt and M.  
2 Gekle. Long-term effects of ochratoxin A on fibrosis and cell death in  
3 human proximal tubule of fibroblast cells in primary culture. *Toxicology*.  
4 2007; 232: 57-67 #342
- 5 180 C. Sauvant, H. Holzinger, S. Mildenerger and M. Gelke. Exposure to  
6 nephrotoxic ochratoxin A enhances collagen secretion in renal proximal  
7 tubular cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005; 49: 31-37 #336
- 8 181 M. Marin-Kuan, S. Nestler, C. Verguet, C. Bezencon, D. Piguet, T.  
9 Delatour, P. Mantle, C. Cavin and B. Schilter. MAPK-ERK activation in  
10 kidney of male rats chronically fed ochratoxin A at a dose causing a  
11 significant incidence of renal carcinoma. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007;  
12 224: 174-181 #316
- 13 182 K. Stemmer, H. Ellinger-Ziegelbauer, H. J. Ahr and D. R. Dietrich.  
14 Carcinogen-specific gene expression profiles in short-term treated Eker  
15 and wild\*type rats indicative of pathways involved in renal tumorigenesis.  
16 *Cancer Res.* 2007; 67: 4052-4068 #348
- 17 183 A. Luhe, H. Hildebrand, U. Bach, T. Dingermann and H. J. Ahr. A new  
18 approach to studying ochratoxin A (OTA)-induced nephrotoxicity:  
19 expression profiling in vivo and in vitro employing cDNA microarrays.  
20 *Toxicol Sci.* 2003; 73: 315-28 #636
- 21 184 M. Marin-Kuan, S. Nestler, C. Verguet, C. Bezencon, D. Piguet, R.  
22 Mansourian, J. Holzwarth, M. Grigorov, T. Delatour, P. Mantle, C. Cavin  
23 and B. Schilter. A toxicogenomics approach to identify new plausible  
24 epigenetic mechanisms of ochratoxin A carcinogenicity in rat. *Toxicol.Sci.*  
25 2006; 89: 120-134 #315
- 26 185 P. Jennings, C. Weiland, A. Limonciel, K. M. Bloch, R. Radford, L.  
27 Aschauer, T. McMorrow, A. Wilmes, W. Pfaller, H. J. Ahr, C. Slattery, E. A.  
28 Lock, M. P. Ryan and H. Ellinger-Ziegelbauer. Transcriptomic alterations  
29 induced by ochratoxin A in rat and human renal proximal tubular in vitro  
30 models and comparison to a rat in vivo model. *Arch Toxicol.* 2012; 86:  
31 571-89 #635
- 32 186 I. Studer-Rohr, J. Schlatter and D. R. Dietrich. Kinetic parameters and  
33 intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans.  
34 *Arch. Toxicol.* 2000; 74: 499-510 #352
- 35 187 Y. Ueno. Residue and risk of ochratoxin A in human plasma and beverages  
36 in Japan. *Mycotoxins.* 1998; 47: 25-32 #590
- 37 188 J. Postupolski, K. Karlowski and P. Kubik. Ochratoxin A in maternal and  
38 foetal blood and in maternal milk. *Rocz.Panstw.Zaki.Hig..* 2006; 57: 23-30

- 1 #517
- 2 189 C. M. Lino, M. L. Baeta, M. Henri, A. M. Dinis, A. S. Pena and M. I.  
3 Silveira. Levels of ochratoxin A in serum from urban and rural Portuguese  
4 populations and estimation of exposure degree. *Food Chem Toxicol.* 2008;  
5 46: 879-85 #680
- 6 190 K. Munoz, M. Vega, G. Rios, S. Munoz and R. Madariaga. Preliminary  
7 study of ochratoxin A in human plasma in agricultural zones of Chile and  
8 its relation to food consumption. *Food Chem. Toxicol.* 2006; 44: 1884-1889  
9 #518
- 10 191 A. M. Pacin, E. V. Ciancio, E. Motta, S. L. Resnik, D. Villa and M. Olsen.  
11 Survey of Argentinean human plasma for ochratoxin A. *Food*  
12 *Addit.Contam.* 2008; 25: 835-841 #519
- 13 192 P. Erkekoglu, S. Sabuncuoglu, S. Aydin, G. Sahin and B. Giray.  
14 Determination of seasonal variations in serum ochratoxin A levels in  
15 healthy population living in some regions of Turkey by enzyme-linked  
16 immunosorbent assay. *Toxicon.* 2009; 55: 507-13 #672
- 17 193 M. B. Coronel, V. Sanchis, A. J. Ramos and S. Marin. Assessment of the  
18 exposure to ochratoxin A in the province of Lleida, Spain. *Food Chem*  
19 *Toxicol.* 2009; 47: 2847-52 #677
- 20 194 A. Medina, E. M. Mateo, R. J. Roig, A. Blanquer and M. Jimenez.  
21 Ochratoxin A levels in the plasma of healthy blood donors from Valencia  
22 and estimation of exposure degree: comparison with previous national  
23 Spanish data. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk*  
24 *Assess.* 2010; 27: 1273-84 #675
- 25 195 EC. Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU  
26 member states. Report of the scientific cooperation, Task 3.2.7.  
27 Direcotrte-Beneral Health and Consumer Protection, Europion  
28 Commission. 2002; #722
- 29 196 A. Stachurska, M. Kozakowska, A. Jozkowicz, J. Dulak and A. Loboda.  
30 Aristolochic acid I and ochratoxin A differentially regulate VEGF  
31 expression in porcine kidney epithelial cells-The involvement of SP-1 and  
32 HIFs transcription factors. *Toxicol Lett.* 2011; 204: 118-26 #627
- 33 197 M. Pascale and A. Visconti. Rapid method for the determination of  
34 ochratoxin A in urine by immunoaffinity column clean-up and  
35 high-performance liquid chromatography. *Mycopathologia.* 2001; 152:  
36 91-95 #520
- 37 198 J. Gilbert, P. Brereton and S. MacDonald. Assessment of dietary exposure  
38 to ochratoxin A in the UK using duplicate diet approach and analysis of

- 1 urine and plasma samples. Food Addit.Contam. 2001; 18: 1008-1093 #282  
2 199 B. Fazekas, A. Tar and M. Kovacs. Ochratoxin A content of urine samples  
3 of healthy humans in Hungary. Acta Vet.Hung. 2005; 53: 35-44 #521  
4 200 A. Pena, M. Seifrtov?, C. Lino, I. Silveira and P. Solich. Estimation of  
5 ochratoxin A in Portuguese population: new data on the occurrence in  
6 human urine by high performance liquid chromatography with  
7 fluorescence detection. Food Chem. Toxicol. 2006; 44: 1449-1454 #522  
8 201 G. Biasucci, G. Calabrese, R. Di Giuseppe, G. Carrara, F. Colombo, B.  
9 Mandelli, M. Maj, T. Bertuzzi, A. Pietri and F. Rossi. The presence of  
10 ochratoxin A in cord serum and in human milk and its correspondence  
11 with maternal dietary habits. Eur J Nutr. 2011; 50: 211-8 #674  
12 202 J. W. Jonker, G. Merino, S. Musters, E. V. Herwaarden, E. Bolscher, E.  
13 Wagenaar, E. Messma, T. C. Dale and A. H. Schinkel. The breast cancer  
14 resistance protein BCRP (ABC G2) concentrates drugs and carcinogenic  
15 xenotoxins into milk. Nat.Med. 2005; 11: 127-129 #290  
16 203 J. Schrickx, Y. Lektarau and J. Fink-Gremmels. Ochratoxin A secretion by  
17 ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells. Arch.Toxicol.  
18 2005; 22: 1-7 #341  
19 204 A. E. V. Herwaarden, E. Wagenaar, B. Kaenekamp, G. Merino, J. W.  
20 Jonker and A. H. Schinkel. "Breast cancer resistance protein  
21 (Brcp1/Abcg2) reduced systemic exposure of the dietary carcinogens  
22 aflatoxin A1, IQ and Trp-P-1 but also mediates their secretion into breast  
23 milk.". Carcinogenesis. 2006; 27: 123-130 #523  
24 205 W. Hassen, S. Abid, A. Achour, E. Creppy and H. Bacha. Ochratoxin A and  
25 beta2-microglobulinuria in healthy individuals and in chronic  
26 nephropathy patients in the sentre of Tunisia: a hot spot of ochratoxin A  
27 exposure. Toxicology. 2004; 199: 185-193 #287  
28 206 A. M. Hassan, H. A. Sheashaa, M. F. A. Fattah, A. Z. Ibrahim, O. A. Gaber  
29 and M. A. Sobh. Study of ochratoxin A as an environmental risk  
30 assessment that causes renal injury in breast-fed Egyptian infants.  
31 Pediatr. Nephrol. 2006; 21: 102-105 #286  
32 207 V. Stefanovic, D. Toncheva and S. Atanasova. Etiology of Balkan endemic  
33 nephropathy and associated urothelial cancer. Am.J.Nephrol. 2006; 26:  
34 1-11 #347  
35 208 I. S. Stoyanov, I. N. Chernozemsky, I. G. Nicolov, I. I. Stoichev and T. K.  
36 Petkova-Boncharova. Epidemiological association between endemic  
37 nephropathy and urinary system tumours in endemic region. J.Chron.Dis.  
38 1978; 31: 721-724 #286

- 1 209 M. Vukelic, B. Sostaric and M. Belicza. Pathomorphology of Balcan  
2 endemic nephropathy. Food Chem. Toxicol. 1992; 30: 193-200 #227
- 3 210 M. Radonic, Z. Radošević and V. Zupanic. Endemic nephropathy in  
4 Yugoslavia. "In: The kidney, Baltimore: Williams & Wilkins". 1966;  
5 503-522 #533
- 6 211 M. Vukelic, B. Sostaric and R. Fuchs. Some pathomorphological features of  
7 Balcan endemic nephropathy in Croatia. "In: Castegnaro, M., Pleština, R.,  
8 Dirheimer, G., Chernozemsky, I. N. & Bartsch, H., eds, Mycotoxins, Endemic  
9 Nephropathy and Urinary Tract Tumours . (IARC Scientific Publication  
10 No. 115), Lyon: IARC Press". 1991; 37-42 #535
- 11 212 I. G. Nicolov, I. N. Chernozemsky, T. Petkova-Bocharova, I. S. Stoyanov  
12 and I. I. Stoichev. Epidemiological characteristics of urinary system  
13 tumours and Balkan nephropathy in an endemic region of Bulgaria.  
14 Eur.J.Cancer. 1978; 14: 1237-1242 #181
- 15 213 S. Ceovic and M. Miletić-Medved. "Epidemiological features of endemic  
16 nephropathy in the focal area of Brodska Posavina, Croatia.". "In:  
17 Cvorisek, D., Ceovic, S. and Stavljenic-Rukavina, A., eds, Endemic  
18 Nephropathy in Croatia. Zagreb: Academia Croatia Scientiarum  
19 Medicarum.". 1996; 7-21 #537
- 20 214 M. Vukelic, M. Belitza, S. Ceovic, M. Radonic, B. Sostaric and R. Pleština.  
21 Urothelial tumours in the region of Balkan endemic nephropathy. "In:  
22 Dirheimer, G. & Schlagel, M., eds, Abstracts, 28th Congress of the European  
23 Society of Toxicology, 17-19 September 1987, Strasbourg". 1987; 58 #538
- 24 215 M. Djokic, J. Hadzi-Djokic, J. Nikolic, D. Dragicevic and D. Radivojevic.  
25 [Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan  
26 endemic nephropathy with those in other Yugoslav regions.][in French].  
27 Prog. Urol. 1999; 9: 61-68 #540
- 28 216 M. L. Cambell, J. D. May Jr, W. E. Huff and J. A. Doerr". Evaluation of  
29 immunity of young broiler chickens during simultaneous aflatoxicosis and  
30 ochratoxicosis. Poult. Sci. 1983; 62: 2138-2144 #78
- 31 217 S. Ceovic, A. Hrabar and M. Saric. Epidemiology of Balkan endemic  
32 nephropathy. Food Chem. Toxicol. 1992; 30: 183-188 #79
- 33 218 A. Grollman and B. Jelakovic. Role of environmental toxins in endemic  
34 (Balkan) nephropathy. J.Am.Soc.Nephrol. 2007; 18: 2817-2823 #439
- 35 219 T. Petkova-Bocharova, I. N. Chernozemsky and M. Castegnaro.  
36 Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy  
37 and urinary system tumours in Bulgaria. Food Addit.Contam. 1988; 5:  
38 293-301 #187

- 1 220 M. Castegnaro and I. Chernozemsky. Endemic nephropathy and urinary  
2 tract tumors in the Balkans. *Cancer Res.* 1987; 47: 3608-3609  
3 #43
- 4 221 R. Plestina, S. Ceovic, S. Gatenbeck, V. Habazin-Novak, K. Hult, E. Hokby,  
5 P. Krogh and B. Radic. Human exposure to ochratoxin A in areas of  
6 Yugoslavia with endemic nephropathy. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.*  
7 1990; 10: 145-8 #33
- 8 222 N. Pavlovic, R. Plestina and P. Krogh. Ochratoxin A contamination of  
9 foodstuffs in an area with Balkan (endemic) nephropathy. *Acta Pathol.*  
10 *Microbiol. Scand. B.* 1979; 87: 243-246 #542
- 11 223 K. Hult, R. Plestina, V. Habazin-Novak, B. Radic and S. Ceovic.  
12 Ochratoxin A in human blood and Balkan endemic nephropathy.  
13 *Arch.Toxicol.* 1982; 51: 313-321 #135
- 14 224 T. Vrabcheva, T. Petkova-Bocharova, F. Grosso, I. Nikolov, I. N.  
15 Chernozemsky, M. Castegnaro and S. Dragacci. Analysis of ochratoxin A in  
16 foods consumed by inhabitants from an area with Balkan Endemic  
17 Nephropathy: A 1 month follow-up study. *J. Agric. Food Chem.* 2004; 52:  
18 2404-2410 #576
- 19 225 K. Maaroufi, A. Achour, M. Hammami, M. el May, A. M. Betbeder, F.  
20 Ellouz, E. E. Creppy and H. Bacha. Ochratoxin A in human blood in  
21 relation to nephropathy in Tunisia. *Hum Exp Toxicol.* 1995; 14: 609-14  
22 #162
- 23 226 A. Mally, G. C. Hard and W. Dekant. Ochratoxin A as a potential etiologic  
24 factor in endemic nephropathy: lesions learned from toxicity studies in  
25 rats. *Food Chem. Toxicol.* 2007; 45: 2254-2260 #311
- 26 227 M. E. De Broe. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic  
27 nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney*  
28 *Int.* 2012; 81: 513-5 #720
- 29 228 A. P. Grollman, S. Shibutani, M. Moriya, F. Miller, L. Wu, U. Moll, N.  
30 Suzuki, A. Fernandes, T. Rosenquist, Z. Medverec, K. Jakovina, B. Brdar,  
31 N. Slade, R. J. Turesky, A. K. Goodenough, R. Rieger, M. Vukelic and B.  
32 Jelakovic. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan)  
33 nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 12129-34 #704
- 34 229 V. Stefanovic and M. Polenakovic. Fifty years of research in Balkan  
35 endemic nephropathy: where are we now? *Nephron Clin. Pract.* 2009; 112:  
36 c51-56 #372
- 37 230 W. Karmaus, P. Dimitrov, V. Simeonov, S. Tsoleva, A. Bonev and R.  
38 Georgieva. Metals and kidney markers in adult offspring of endemic

- 1 nephropathy patients and controls: a two-year follow-up study.
- 2 Environ.Health. 2008; 7:11: #418
- 3
- 4
- 5