

## オクラトキシンAの発がん性について

### 実験動物慢性試験データ

#### マウス

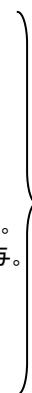
- ① 5.6 mg/kg 体重/日の OTA を雄に 44 週間混餌投与。
- ② 3.5 mg/kg 体重/日の OTA を雄に 70 週間混餌投与。
- ③ 7 mg/kg 体重/日の OTA を雄に 5~30 週間混餌投与。
- ④ 40 mg/kg 体重/日の OTA を雌雄に 24 週間混餌投与。

#### ラット

- ⑤ 0.21 mg/kg 体重/日の OTA を雌雄に 9 か月間強制経口投与。
- ⑥ 0.07 mg/kg 体重/日の OTA を雌雄に 15 か月間強制経口投与。
- ⑦ 0.07 mg/kg 体重/日の OTA を雌雄に 2 年間強制経口投与。
- ⑧ 5 mg/kg 飼料の OTA を雄に 9 か月間混餌投与。
- ⑨ 0.05 mg~100 mg/ラット/日の OTA を 2 年間混餌投与。
- ⑩ 0.05 mg 体重/日の OTA を雄に 2 年間混餌投与。

#### ブタ

- ⑪ 1 mg/kg 飼料/日の OTA を雌に 2 年間投与



**悪性腫瘍**

- ・腎細胞癌
- 前癌病変

  - ・腎囊胞腺腫、腺腫  
(腎臓腫瘍は雄の発生率が高い)

一部に肝細胞癌及び肝細胞腺腫



腫瘍は認められなかった。  
尿細管の損傷及び間質の線維化。  
腎不全は認められなかった。



### 遺伝毒性データ

#### 突然変異試験

- ・Ames 試験では代謝活性化の有無に係らず大部分が陰性。
- ・トランスジェニックマウス及びラットを用いた *in vivo* 突然変異試験で陰性。

#### *in vivo* 染色体異常及び小核試験

- ・染色体異常試験で陽性及び陰性結果。
- ・小核試験で陽性結果。

#### *in vitro* 染色体異常及び小核試験

- ・染色体異常試験で陽性及び陰性結果。
- ・小核試験で陽性結果。

#### DNA 損傷及び修復

- ・不定期 DNA 合成。
- ・*in vivo* DNA 一本鎖切断。
- ・*in vitro* 及び *in vivo* コメットアッセイ陽性。
- ・トランスジェニックラットを用いた *in vivo* Spi アッセイ陽性(欠失変異)。

### 作用機序仮説

#### DNA 損傷

- ・トランスジェニックラットを用いた Spi アッセイにて発がん部位特異的に DNA の欠失変異。  
(*gpt* アッセイは陰性)

#### DNA アダクト

- ・<sup>32</sup>P-ポストラベル法にて陽性又は陰性結果。
- ・OTA または代謝物の DNA アダクト形成の直接的証拠はない。

#### 酸化ストレス

- ・酸化ストレスマーカー增加、過酸化水素生成、酸化的 DNA 損傷
- ・酸化ストレス応答の抑制。
- ・抗酸化物質による DNA 損傷、毒性軽減。

#### 代謝物

- ・CYP による 4R, 4S-ヒドロキシ OTA の少量生成。CYP 誘導により腎毒性は低減。
- ・酸化的脱塩素反応によるキノン/ハイドロキノン形成の可能性。

#### 遺伝子発現、細胞シグナル伝達系変化、アポトーシス増加等

- ・レギュカルシン(カルシウム恒常性維持)、肝細胞核因子 4α(HNF4α)や核因子赤血球 2 関連因子 2(Nrf2)の制御系遺伝子下方制御。
- ・細胞有糸分裂阻害。
- ・MAPK、各種キナーゼ活性化。
- ・アポトーシス増加。