

	FAO/IOC/WHO(2004年)	EFSA オカダ酸(2008年)	備考
マウス 致死量	<p>i.p.による致死量</p> <p>OA: 200 µg/kg 体重</p> <p>DTX1: 160~200 µg /kg 体重(#135)</p> <p>DTX3: 500 µg /kg 体重(#467)</p>	<p>i.p. OA: LD₅₀ 200 µg/kg 体重(#152, 119)</p> <p>DTX2: LD₅₀ 350 µg/kg 体重(#153)</p> <p>o.p. OA: LD₅₀ 約 880 µg/kg 体重(#119)</p> <p><最少致死用量></p> <p>i.p. OA: 200 µg/kg 体重</p> <p>DTX1: 160 µg/kg 体重</p> <p>DTX3: 200~500 µg/kg 体重</p> <p>o.p. OA: 400~2,000 µg/kg 体重(#191, 189, 119)</p> <p>DTX1: 300 µg/kg 体重(#109)</p>	<p>・ DTX3 については、摂取された後、非エステル化体 (OA、DTX1 又は DTX2) となると考えられた。</p> <p>・ i.p. OA LD₅₀ の内訳: 204 µg/kg 体重(#152)、225 µg/kg 体重(#119)</p>
急性毒性	<p>・ <u>腸管への影響</u></p> <p>OA: マウス、o.p (#291) LOAEL 75 µg/kg 体重 (腸管重量増加)</p> <p>OA: マウス、o.p(#183) 50 µg/kg 体重で腸管組織に損傷。</p> <p>乳のみマウスを用いた腸管ループ試験より、腸管の液体貯蓄を指標とした下痢原性。(#106)</p> <p>OA=DTX1: ≥0.1 MU</p> <p>DTX3: ≥0.05 MU</p> <p>・ <u>肝臓への影響</u></p> <p>OA 及び DTX1 は i.p.又は o.p.により肝臓損傷が認められている。(#382)*未入手</p> <p>・ <u>免疫毒性</u></p> <p>OA (0.1~1.0 µg/ml) はヒト末梢血より単離した単球の IL1 産生を <i>in vitro</i> で促進。(#154)</p>	<p>・ <u>下痢</u>.(#321)</p> <p>マウスに下痢誘導。</p> <p>OA: o.p :NOAEL は 50 µg/kg 体重(#190)。</p> <p>DTX3: o.p.: 600~700 µg/kg 体重で下痢。</p> <p>・ <u>腸管への影響</u>(#321)</p> <p>マウスに腸管障害。</p> <p>OA: (i.p.) LOAEL: 200 µg/kg 体重 (o.p.) LOAEL: 75 µg/kg 体重</p> <p>DTX1 の LOAEL: 50-500 µg/kg 体重</p> <p>DTX3 の LOAEL: 375 µg/kg 体重。</p> <p>・ <u>肝臓への影響</u> (#321)</p> <p>OA の LOAEL (i.p.,マウス) : 1,000~2,000 µg/kg 体重、</p> <p>DTX1 の NOAEL (i.p.,マウス及びラット) : 750 µg/kg 体重</p> <p>DTX1 (i.p.,マウス及びラット) 750 µg/kg 体重で肝臓傷害。</p>	<p>・ EU/SANCO(#291)では、OAのマウス経口投与による急性毒性の LOAEL を腸管に液体貯蓄がみられる(#109)ことを指標に 75 µg/kg 体重としている。</p> <p>・ (#190)ではトリチウム標識した OA を経口投与。</p>

	FAO/IOC/WHO(2004年)	EFSA オカダ酸(2008年)	備考
慢性毒性	試験データなし。		
遺伝毒性	<p>OA : Ames 試験で陰性 (#156)。CHL 細胞を用いてジフテリアトキシン耐性をマーカーとした突然変異試験では陽性(#154)。DNA アダクト検出(#167)</p> <p>DTX1、DTX2 の遺伝毒性データなし。</p>	<p>OA : Ames 試験で陰性 (#156)。DNA アダクト検出(#167)等、標準的ではない <i>in vitro</i> 試験で陽性の結果があるが標準的な遺伝毒性試験 (Ames 及び UDS 試験) では遺伝毒性はみられず (#156, 168)、OA は遺伝毒性発がん物質ではない。 DTX1、DTX2 の遺伝毒性データなし。</p>	
発がんプロモーター作用	<p>OA 及び DTX1 は、マウス試験で発がんプロモーター作用があることが示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> CD-1 マウスを用いた皮膚塗布による二段階発がん試験が実施され、プロモーターとして 100 µg DMBA を塗布後 10 µg OA 又は 5 µg DTX1 を週に 2 回塗布した結果、30 週目には DMBA+OA 群で 80%(12/15)、DMBA 単独塗布群 (9 週目から) 及び OA 単独塗布 (30 週目から) では、それぞれ 1 匹のマウスに腫瘍が生じた。発生した腫瘍の 95~98%は良性のパピローム、2~5%が扁平上皮癌であった。 (#175, 98) SD ラットに 8 週間 MNNG を飲水投与しイニシエートした後、9~55 週目まで 0.25 mg/L の OA (10 µg/ラット/日)、56~72 週目まで 0.5 mg/L の OA を経口投与する二段階発がん試験の結果、75%のラットの腺胃に腺腫様過形成及び腺癌が認められた。これらの発生率は、MNNG のみの投与群では 46.4%、OA のみの投与群では 0%であった。 (#366) 		
毒性メカニズム	<p>OA はセリン/スレオニンフォスファターゼである PP1 及び PP2A の作用を阻害し(#279)、細胞の広範囲にわたる生理作用に影響する。下痢がおこるメカニズムとして、腸管細胞のナトリウム分泌をコントロールするたん白質の過剰なリン酸化により水分調節のバランスが崩れることや物質の透過性を制御する腸上皮細胞の細胞骨格及び細胞間接着の構成分子がリン酸化されて水分が腸管内に排泄されることが考えられた。</p>	<p>OA、DTX1 及び DTX2 は細胞内で主に PP2A の作用を阻害し、細胞の広範囲にわたる生理作用に影響する。下痢がおこるメカニズムとして、OA がフォスファターゼ阻害作用を介して腸管上皮細胞間接着の構成分子に作用し、腸管上皮細胞間の透過性を高めることにより、腸管粘膜下に蓄積した液体が細胞間隙経路を通り腸管内に排泄されることが考えられた。 (#375)</p>	
ヒトの暴露	<p>ヒトに下痢原性を示す主な貝毒は OA、DTX1 及び DTX3。</p> <p>ヒトにおける LOAEL : 1 µg OA 当量 (約 0.33 µg OA 当量/kg 体重)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本の中毒事例(#269, 69) : DTX1 として 32 µg で発症例。 70 人中 38 人が中毒となったノルウェーの事例(#132)では 55~56 µg/100 g、1.0~1.5 µg/kg 体重摂取したと推察された。 	<p>ヒトにおける LOAEL: 大人一人約 50 µg OA 当量(約 0.8 µg OA 当量/kg 体重)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 48 µg/kg 体重の DTX1 (12MU) 摂取により軽度の症状 (日本(#69, 81))。 ノルウェー(#146, 263)、ポルトガル(#195, 204)及び UK(#132)の事例においても約 50 µg の OA が LOAEL と考えられた。 	<p>(#79) DTX3 によるフランスの事例。残りの貝から貝毒が OA として 32 µg/100 g 検出された。LOAEL は、45 µg OA 当量/ヒト 0.8 µg OA 当量/kg 体重と推計された。</p>

	FAO/IOC/WHO(2004年)	EFSA オカダ酸(2008年)	備考
UF	3: (40名以上のヒトのデータを基にした値であり、症状は回復する。)	3: LOAEL を用いる。(さまざまな国の感受性の高い層を含むデータに基づくことより、追加のUFは不要と考えられた。)	
ARfD	0.33 µg OA 当量/kg 体重。慢性毒性に関するデータが不足していることより、TDIは設定しない。	0.3 µg OA 当量/kg 体重。慢性毒性に関するデータが不足していることより、TDIは設定しない。	
毒性換算係数 (TEFs)		マウス腹腔内投与による LD ₅₀ に基づき、OA=1、DTX1=1、DTX2=0.6、DTX3はそのエステル化されていない化合物(OA、DTX1又はDTX2)の毒性に等しい。	マウス腹腔内投与による比毒性より (#52)OA=1、DTX1=1.25、DTX3=0.8

《参照》

- # 52 T. Suzuzki, et al. Quantification of lipophilic toxins associated with diarrhetic shellfish poisoning in Japanese bivalves by liquid chromatography–mass spectrometry and comparison with mouse bioassay. (2005) 1370-1378
- # 69 T. Yasumoto, et al. Occurrence of a new type of shellfish poisoning in the Tohoku district. (1978) 1249-1255
- # 79 V. Hossen, et al. Food poisoning outbreaks linked to mussels contaminated with okadaic acid and ester dinophysistoxin-3 in France, June 2009 (2009)
- # 81 O. Y. Yasumoto T, Sugawara W, Fukuyo Y, Oguri H, Igarashi T and Fujita N. Identification of Dinophysis fortii as the Causative Organism of Diarrhetic Shellfish Poisoning. (1980) 1405-1411
- # 98 M. Suganuma, et al. Okadaic acid: an additional non-phorbol-12-tetradecanoate-13-acetate-type tumor promoter (1988) 1768-71
- # 106 Y. Hamano, et al. Enteropathogenicity of diarrhoeic shellfish toxins in intestinal models. (1986) 375-379
- # 109 H. Ogino, et al. Toxicologic evaluation of yessotoxin (1997) 255-9
- # 119 A. Tubaro, et al. Oral and intraperitoneal acute toxicity studies of yessotoxin and homoyessotoxins in mice (2003) 783-92
- # 132 C. P. a. t. COT (The Committee on Toxicity of Chemicals in Food and Environment) Statement on risk assessment of marine biotoxins of the okadaic acid, pectenotoxin, azaspiracid and yessotoxin groups in support of human health. (2006)
- # 135 S. M. Murata M, Sugitani H, Oshima Y and Yasumoto T Isolation and structural elucidation of the causative toxin of the diarrhetic shellfish poisoning. (1982) 549-552
- # 146 T. Torgersen, et al. Diarrhetic shellfish poisoning by okadaic acid esters from Brown crabs (Cancer pagurus) in Norway (2005) 572-8
- # 152 T. Aune, et al. Relative toxicity of dinophysistoxin-2 (DTX-2) compared with okadaic acid, based on acute intraperitoneal toxicity in mice (2007) 1-7
- # 153 T. Aune, et al. Risk assessment of DSP toxins in brown crabs (Cancer pagurus). (2006) 464-468
- # 154 T. Aune and M. Yndestad Chapter 5. Diarrhoeic shellfish poisoning. (1993) 87-104.
- # 156 S. Aonuma, et al. Mutation induction by okadaic acid, a protein phosphatase inhibitor, in CHL cells, but not in S. typhimurium (1991) 375-81
- # 167 V. Fessard, et al. Okadaic acid treatment induces DNA adduct formation in BHK21 C13 fibroblasts and HESV keratinocytes (1996) 133-41
- # 168 L. Le Hegarat, et al. Lack of DNA damage induction by okadaic acid, a marine toxin, in the CHO-Hprt and the in vitro UDS assays (2004) 139-47

- # 175 H. Fujiki, et al. Diarrhetic shellfish toxin, dinophysistoxin-1, is a potent tumor promoter on mouse skin (1988) 1089-93
- # 189 E. Ito, et al. Investigation of the distribution and excretion of okadaic acid in mice using immunostaining method (2002) 159-65
- # 190 W. G. Matias, et al. Variations in the distribution of okadaic acid in organs and biological fluids of mice related to diarrhoeic syndrome (1999) 345-50
- # 191 T. Aune, et al. Study of possible combined toxic effects of azaspiracid-1 and okadaic acid in mice via the oral route (2012) 895-906
- # 195 P. Vale and M. S. M. A. de First confirmation of human diarrhoeic poisonings by okadaic acid esters after ingestion of razor clams (*Solen marginatus*) and green crabs (*Carcinus maenas*) in Aveiro lagoon, Portugal and detection of okadaic acid esters in phytoplankton (2002) 989-96
- # 204 P. Vale and M. A. Sampayo Esters of okadaic acid and dinophysistoxin-2 in Portuguese bivalves related to human poisonings (1999) 1109-21
- # 263 B. Underdal, et al. DSP intoxication in Norway and Sweden, Autumn 1984-Spring 1984. (1985) 489-494
- # 269 T. Yasumoto, et al. Diarrhoeic shellfish toxins. (1985) 1019-1025.
- # 279 P. Cohen, et al. Okadaic acid: a new probe for the study of cellular regulation (1990) 98-102
- # 291 EU/SANCO. Report of the meeting of the working group on toxicology of DSP and AZP, 21 to 23 May 2001, Brussels.
- # 321 Draft to the Joint FAO/IOC/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/ Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO/ World Health Organization) ad hoc Expert Consultation on Biotoxins in Bivalve Molluscs, Oslo, Norway. (2004)
- # 366 M. Suganuma, et al. An alternative theory of tissue specificity by tumor promotion of okadaic acid in glandular stomach of SD rats (1992) 1841-5
- # 375 J. Tripuraneni, et al. The toxin of diarrhetic shellfish poisoning, okadaic acid, increases intestinal epithelial paracellular permeability (1997) 100-8
- # 382 M. E. Van Apeldoorn Diarrhoeic shellfish poisoning: a review. RIVM/CSR Report 05722A00. 26 August (1998)
- # 467 T. Yasumoto, et al. Polyether toxins produced by dinoflagellates. (198) 375-382