

フモニシンB1の発がん性について

実験動物慢性毒性試験データ

雌マウス(NTP試験)

0、5、15、50、80 mg/kg 飼料の FB1 を雌に 2 年間混餌投与(#103) ⇒
 (* NTP試験における雄マウス肝細胞肥大の NOAEL 0.6 mg/kg 体重/日)

肝腫瘍 NOAEL 2.1 mg/kg 体重/日

雄ラット(NTP試験)

0、5、15、50、150 mg/kg 飼料の FB1 を雄に 2 年間混餌投与(P#103) ⇒
 (* NTP試験における雄ラット腎障害の NOAEL 0.25 mg/kg 体重/日)

腎腫瘍 NOAEL 0.76 mg/kg 体重/日

遺伝毒性データ

突然変異試験

・Ames 試験は陰性。

in vivo 小核試験

・小核試験は陰性又は陽性。

in vitro 染色体異常及び小核試験

・染色体異常試験で陽性。
 ・小核試験でほとんどが陽性。

DNA 損傷及び修復

・*in vitro* 及び *in vivo* 不定期 DNA 合成試験は陰性。
 ・*in vitro* 姉妹染色文交換試験で陽性。
 ・*in vitro* 及び *in vivo* コメットアッセイ陽性。

DNA 付加体形成

・証拠なし。

ヒトの食道がん

・トウモロコシを主食とするアフリカ及び中国で、トウモロコシの *F. verticillioides* 汚染とともに食道がんの発生率が高いことが報告されている（ヒトにおける証拠は不十分（IARC））。

作用機序仮説

フモニシンB1の毒性メカニズム

セラミド合成酵素の阻害



スフィンゴ脂質の代謝阻害



脂肪酸及びグリセロリン酸の代謝阻害

フモニシンB1の発がんメカニズム仮説

- ・酸化ストレス（#223、#402）
- ・遺伝子発現の変化（#197、#101）
- ・細胞膜を構成する脂質の変化（#93、#95）
- ・セカンドメッセンジャーを介した細胞シグナルの変化（#274）
- ・アポトーシス、細胞崩壊、細胞増殖（#75、#180）
- ・DNAメチレーション（#234）

《参照》

- #75) Dragan YP, Bidlack WR, et. al. Implications of apoptosis for toxicity, carcinogenicity and risk assessment: fumonisin B1 as an example. *Toxicol Sci.* 2001, 61(1):6-17
- #93) Burger HM, Abel S, et. al. Altered lipid parameters in hepatic subcellular membrane fractions induced by fumonisin B1. *Lipids.* 2007, 42(3): 249-261
- #95) Gelderblom WC, Moritz W, et. al. Lipids and 6-desaturase activity alterations in rat liver microsomal membranes induced by fumonisin B1. 2002, 37(9): 869-877
- #101) Voss KA, Riley R, et. al. The role of tumor necrosis factor alpha and the peroxisome proliferator activated receptor alpha in modulating the effects of fumonisin in mouse liver. *Toxicology* 2006, 222(3): 165-174
- #103) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of fumonisin B1 (CAS No. 116355-83-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). 2001
- #180) Gelderblom WC, Galendo D, et. al. Cancer initiation by fumonisin B1 in rat liver—Role of cell proliferation. 2001, 169(2): 127-137
- #197) Lemmer ER, de la Motte Hall P, et. al. Histopathology and gene expression changes in rat liver during feeding of fumonisin B1 a carcinogenic mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*. *Carcinogenesis.* 1987, 20(5): 817-824
- #223) Domijan AM, Peraica M, et. al. The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats. *Mol Nutr Food Res.* 2007, 51(9): 1147-1151
- #234) Chuturgoon A, Phulukdaree A, et. al. Fumonisin B1 induces global DNA hypomethylation in HepG2 cells – An alternative mechanism of action. *Toxicology.* 2014, 315(1): 65-69
- #274) Domijan AM, Abramov AY. Fumonisin B1 inhibits mitochondrial respiration and deregulates calcium homeostasis—implication to mechanism of cell toxicity. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011, 43(6): 897-904
- #402) Wang X, Wu Q, et. al. Fumonisins: oxidative stress-mediated toxicity and metabolism in vivo and in vitro. *Arch Toxicol.* 2015, 90(1):81-101