

1 (4) 生殖・発生毒性

3 ① FB1 を経口投与した生殖発生毒性試験

5 a. CD1 マウスに精製 FB1 を経口投与した発生毒性試験

6 CD1 マウス（雌、一群 4～17 匹）に *F. moniliforme* 培養抽出物から
 7 粗精製した FB1（純度 40%、FB2、FB3 等を含まない）を 0、12.5、
 8 25、50 又は 100 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7～15 日に強制経口投与
 9 する発生毒性試験が実施された。妊娠 18 日の各投与群の毒性所見を表
 10 1 に示す。母動物において、50mg/kg 体重/日以上 of FB1 投与群で死亡
 11 例がみられ、25 mg/kg 体重/日以上 of 群で体重増加抑制および肝毒性所
 12 見（肝細胞肥大、肝細胞の核肥大、好塩基性細胞の増加、細胞増殖の亢
 13 進、肝細胞壊死の増加等）が用量依存的に認められた。胎児では、
 14 100mg/kg 体重/日群で口蓋裂、骨格変異の増加がみられ、25 mg/kg 体
 15 重/日以上 of 群で吸収胚数増加、生存胎児数減少、低体重、水頭症および
 16 骨化不全が用量依存的に認められた。（参照 1. SM Gross, et al. (1994)
 17 #213）。

19 表 1 CD-1 マウスで認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・ 死亡(2/9 例、22%)	・ 口蓋裂 (42%) ・ 骨格変異 (波状肋骨・肋骨短小) の増加
50 mg/kg 体重/日	・ 死亡(3/17 例、18%)	
25 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 ・ 腹水貯留 ・ 肝毒性 ・ 血漿中 ALT の有意な増加	・ 吸収胚数増加 ・ 生存胎児数減少 ・ 低体重 ・ 水頭症 (26～100%) ・ 骨化不全 (指骨及び胸骨)
12.5 mg/kg 体重/日	—	—

21 —：毒性所見なし

b. CD1 マウスに精製 FB1 を経口投与した発生毒性試験

CD-1 マウス（雌、一群 12 匹、最高用量は 4 匹）に精製 FB1（純度 98%）を 0、12.5、25、50 又は 100 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7～15 日に強制経口投与する発生毒性試験が実施された。妊娠 18 日の各投与群の毒性所見を表 2 に示す。12.5 mg/kg 体重/日以上 of FB1 投与群で母動物の体重減少及び体重増加率の減少傾向がみられ、100 mg/kg 体重/日の FB1 投与群では、両者ともに有意に減少した。母動物の肝毒性について、ネクロシス、アポトーシス、細胞増殖の増加、好塩基性細胞及び細胞核の直径をスコア化した結果、25 mg/kg 体重/日以上 of FB1 投与群に用量依存的な肝毒性がみられた。血漿中 ALT はすべての FB1 投与群で用量依存的に増加し、25 mg/kg 体重/日以上 of FB1 投与群で有意であった。胎児に骨格異常、骨化不全等の異常はみられなかった。肝臓の Sa/So 比が、すべての群の母動物、並びに 50 mg/kg 体重/日の FB1 投与群及び対照群の胎児を用いて調べられた。母動物では、25 mg/kg 体重/日以上 of FB1 投与群の Sa/So 比が対照群に比べて有意に増加したが、胎児では FB1 投与群と対照群の Sa/So 比に差は認められなかった。（参照 2. RV Reddy, et al. (1996) #207）。

表 2 CD-1 マウスで認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 死亡（1/4 例）	・ 有意な生存数減少 ・ すべての胎児に水頭症
50 mg/kg 体重/日	・ 死亡（2/12 例）	
25 mg/kg 体重/日以上	・ 肝毒性 ・ 血漿中 ALT の有意な増加	・ 生存率及び体重に減少傾向 ・ 一腹当たり、1 匹以上の水頭症
12.5 mg/kg 体重/日	—	—

—：毒性所見なし

c. CD ラットに精製 FB1 を経口投与した発生毒性試験

CD ラット¹（雌、一群 5 匹）に、精製 FB1（純度 98%）を 0、1.875、3.75、7.5 又は 15 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 3～16 日に経口投与し、妊娠 20 日まで観察する発生毒性試験が実施された。15 mg/kg 体重/日の FB1 投与群の母動物に、摂餌量減少及び体重増加抑制が認められ、

¹ SD 系統ラット

1 胎児では、雌の胎児体重及び頭殿長が有意に減少した。更に、CD ラッ
2 トに FB1 を 0、6.25、12.5、25 又は 50 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 3
3 ～16 日に経口投与（一群 29～30 匹）し、妊娠 17 日又は 20 日まで観
4 察する発生毒性試験が実施された。50 mg/kg 体重/日の FB1 投与群で、
5 母動物に死亡（4/29 例）、摂餌量減少、削瘦等がみられた。病理学的検
6 査の結果、25 mg/kg 体重/日以上 of FB1 投与群で、母動物に肝毒性が
7 認められた。妊娠率及び総着床数に変化はなかったが、50 mg/kg 体重
8 /日の FB1 投与群では、妊娠 20 日の生存胎児数が有意に減少し、胎児
9 の体重及び頭殿長が有意に減少した。いずれの試験においても催奇形性
10 は認められなかった。母動物の肝臓、腎臓及び血清中 Sa/So 比は妊娠 17
11 日において FB1 用量依存的に上昇したが、胎児の肝臓、腎臓及び脳で
12 は FB1 投与による Sa/So 比の変化はみられなかった。（参照 3. TF
13 Collins, et al. (1998) #211, 4. TF Collins, et al. (1998) #212）。

14 15 d. SD ラットに培養物を混餌投与した生殖発生毒性試験

16 雌雄 Sprague-Dawley ラット（一群 5 匹）に、*F. moniliforme* 培養物
17 を添加して 0、1、10、55 mg/kg の濃度で FB1 を含む飼料を交配前、
18 妊娠後、及び母動物の授乳期に給餌した。その結果、雄では 10 mg/kg
19 飼料以上の混餌投与群でクレアチニン濃度が有意に上昇し、雌では 55
20 mg/kg 飼料の混餌投与群で妊娠 15 日に血中コレステロール濃度及び
21 クレアチニン濃度が有意に上昇し、雌雄ともに腎症が認められた。雌雄
22 ともに交配率及び妊娠率に、FB1 を投与しない対照群と FB1 投与群に
23 差はみられなかった。雄の精子検査及び精巣の病理学的検査の結果、対
24 照群と FB1 投与群に差はみられなかった。10 mg/kg 濃度以上の FB1
25 混餌投与群で出生児の体重増加が減少傾向を示した。55 mg/kg 濃度の
26 FB1 混餌投与群の妊娠 15 日の母動物の肝臓 Sa/So 比が FB1 を投与し
27 ない対照群に比べて有意に上昇したが、妊娠 15 日の胎児 Sa/So 比に違
28 いは認められなかった。10 mg/kg 濃度の FB1 投与群で、分娩後 21 日
29 目の母動物の肝臓 Sa/So 比及び分娩後 21 日目の出生児の肝臓 Sa/So 比
30 は、対照群に比べて有意に高値であった。¹⁴C-FB1 を妊娠 15 日の母動
31 物に静脈内投与し、1 時間後の分布を調べた結果、投与量の 98%が母動
32 物の血液から消失し、胎児に ¹⁴C-FB1 は検出されなかった（参照 5. KA
33 Voss, et al. (1996) #215）。

34 35 e. SD ラットに培養物を混餌投与した生殖発生毒性試験

36 Sprague-Dawley ラット（雌、一群 10 匹）に、妊娠 6～15 日まで *F.*
37 *moniliforme* 培養物を添加して 150 mg/kg の濃度で FB1 を含む飼料を

1 給餌する FB1 投与群又は培養物を添加しない飼料を給餌する対照群に
2 おいて発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日の FB1 投与群の母動物の
3 体重及び摂餌量が対照群より減少し、死亡胚・死亡胎児数の増加、生存
4 胎児数の減少、胎児体重の減少及び骨化不全（頭蓋骨、胸骨分節、尾椎）
5 が認められた。母動物の肝臓の Sa/So 比は対照群に比べて FB1 投与群
6 で有意に高値であったが、胎児肝臓の Sa/So 比は対照群に比べて FB1
7 投与群で有意に低値であった。（参照 6. MA Abdel-Wahhab, et al.
8 (2004) #203）
9

10 ② FB1 を腹腔内投与した生殖発生毒性試験

11 a. LM/Bc マウスに FB1 を腹腔内投与した発生毒性試験

12 LM/Bc マウス（雌、1 群 10 匹）に精製 FB1 を 0、5、10、15 又は 20
13 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7.5 日及び 8.5 日に腹腔内投与する発生毒
14 性試験が実施された。妊娠 17.5 日に、全ての FB1 投与群の胎児に、用
15 量依存的に外脳症を主とする神経管閉鎖障害（neural tube defect :
16 NTD）が認められた。20 mg/kg 体重/日の FB1 投与群では、一腹当た
17 りの平均 NTD 発現率（NTD 胎児数/生存胎児数）が 79%であった。FB1
18 を投与しない対照群の胎児に NTD は認められなかった。同じ条件で
19 LM/Bc マウス（雌）に 20 mg/kg 体重/日の FB1 を腹腔内投与し、妊娠
20 10.5 日に母マウスの胎盤及び胎児の Sa 及び So 濃度を調べた結果、FB1
21 投与群の母マウス胎盤 Sa 濃度並びに胎児 Sa 及び So 濃度が FB1 を投
22 与しない対照群に比べて有意に低値であった（参照 7. J Gelineau-van
23 Waes, et al. (2005) #55）。
24

25 b. CD1 マウスに FB1 を腹腔内投与した発生毒性試験

26 CD1 マウス（雌、一群 8～10 匹）に精製 FB1 を 0、15、30 又は 45
27 mg/kg 体重/日（試験 1）並びに 0、10、23、45 又は 100 mg/kg 体重/
28 日（試験 2）の用量で妊娠 7 日及び 8 日に腹腔内投与する発生毒性試験
29 が実施された。これらの試験において、母動物の体重、黄体数及び着床
30 数に変化はみられなかった。試験 1 では 15 及び 45 mg/kg 体重/日の
31 FB1 投与群に、試験 2 では、すべての FB1 投与群の母動物に用量依
32 存的な外脳症を主とする NTD の胎児が認められた。試験 2 の結果、NTD
33 の胎児を有する母動物の割合は、0、10、23、45 又は 100 mg/kg 体重
34 /日の FB1 投与群でそれぞれ 0%、8%、17%、36%又は 55%であった（参
35 照 8. KA Voss, et al. (2006) #209, 9. KA Voss, et al. (2006) #83）。
36
37

1 ③ その他の生殖毒性試験

2
3 a. ウサギを用いた生殖毒性試験

4 異種交配 (NZW×Chinchilla) の雄ウサギ (1 群 12 匹) に、*F.*
5 *verticillioides* 培養物を添加して 5、7.5、10 mg/kg の FB1 含む飼料を
6 25 週間給餌した。対照群に給餌した培養物を添加しない飼料の FB1 濃
7 度は 0.13 mg/kg 飼料であった。最終週に雌ウサギと交尾させ、受精率
8 を調べた結果、7.5 mg/kg 濃度以上の FB1 混餌投与群の雄ウサギで、性
9 成熟は 9~12 日間遅延した。性成熟時の体重、精子濃度及び 1 射精当
10 たり精子数に、FB1 投与による影響は認められなかった。精子の運動
11 能 (turbulence motion/wave)、運動精子率 (sperm motility)、生存精
12 子数は、すべての FB1 投与群で濃度依存的に減少した。精子形態の異
13 常は、10 mg/kg 飼料の FB1 投与群で最も多かった。受胎率及び一腹あ
14 たり胎児数に影響はみられなかった。7.5 mg/kg 飼料以上の FB1 混
15 餌投与群の胎児死亡率が有意に増加した。FB1 を投与した雄に、性成熟
16 の遅れ、精子検査結果に影響がみられたことから、著者らは、飼料中 FB1
17 濃度の LOAEL は、7.5 mg/kg と考えた(参照 10. EO Ewuola, et al.
18 (2010) #204)。

19
20 b. ウサギを用いた生殖毒性試験

21 上記と同じ用量で、28 週間培養物添加または無添加飼料を雄ウサギ
22 に給餌した試験では、7.5 mg/kg 飼料の FB1 投与群の精巣重量が対照
23 群より有意に増加したが、用量依存性はなかった。精巣中及び精巣上体
24 中の貯留精子数は、すべての FB1 投与群で用量依存的に減少した。1 日
25 当たりの精子生産能は、FB1 用量依存的に低下し、5、7.5、10 mg/kg
26 の FB1 混餌投与群で、それぞれ FB1 を投与しない対照群に比べて 67、
27 59 及び 36%であった(参照 11. EO Ewuola, et al. (2010) #205)。

28 雑種成熟雌性ウサギ(1 群 8 匹、1.65~2 kg)に、飼料中のフモニシン
29 濃度を、*F. verticillioides* 培養物を用いて、0、5、10 mg/kg 飼料のフ
30 モニシンを混餌投与した。ウサギは 2 週間混餌投与した後、交配し、交
31 配後も 4 週間フモニシンを混餌投与した。5 mg/kg 飼料以上のフモニ
32 シン投与群で体重が有意に減少した。飼料の乾燥物摂取量もフモニシン
33 投与群で有意に減少し、10 mg/kg 飼料の FB1 投与群の乾燥物摂取量は、
34 FB1 を投与しない対照群の 50%であった。給餌 6 週間目に、実施され
35 た血液検査及び血液生化学検査の結果、妊娠雌では、5 mg/kg 飼料以上
36 の FB1 投与群でヘモグロビンの有意な減少、白血球数の有意な増加、
37 総タンパク質の有意な増加、ALT 及び AST 活性の有意な低下並びに 10

1 mg/kg 飼料の FB1 投与群で、ヘマトクリット値の有意な減少、赤血球
2 数の有意な減少、ALP 活性の有意な増加が認められた。5 mg/kg 飼料の
3 フモニシンを含む餌は妊娠時の血液及び血清の生化学的変化を誘導し、
4 胎児の適切な発育と発生に負の影響を及ぼす可能性がある」と著者らは
5 考察した(参照 12. FA Gbore, et al. (2010) #154)。

6 7 c. ブタを用いた生殖毒性試験

8 離乳雄ブタ（ラージホワイト）に、*F. verticillioides* 培養物を添加し
9 て 5.0、10.0 及び 15.0 mg/kg の FB1 を含む飼料を 6 ヶ月間給餌した。
10 対照群に給餌した培養物を添加しない飼料の FB1 濃度は 0.2 mg/kg 飼
11 料であった。5 mg/kg 以上の FB1 投与群で、精巣及び精巣上体中の精
12 子数及び 1 日当たりの精子生産量が対照群に比べて有意に低下した。
13 10 mg/kg 以上の FB1 混餌投与群では、精子数が対照群の 70%まで低
14 下した。(参照 13. FA Gbore, et al. (2008) #134)。

15 16 d. ブタを用いた生殖毒性試験

17 離乳雄ブタ（ラージホワイト、一群 6 匹）に、*F. verticillioides* 培養
18 物を添加して 5、10、15 mg/kg の FB1 を含む飼料を、6 ヶ月間混餌投
19 与した。対照群に給餌した培養物を添加しない飼料の FB1 濃度は 0.2
20 mg/kg 飼料であった。精巣及び精巣上体相対重量と精巣容積に影響は
21 なかった。精液容量の変化及び精子の形態学的異常は認められなかった。
22 1 射精当たりの精子濃度、総精子数、運動精子数は、すべての FB1 投
23 与群で用量依存的に減少し、15 mg/kg の FB1 混餌投与群において、そ
24 れぞれ対照群に比べて 83.3%、79.1%及び 59.6%と低下した。(参照 14.
25 FA Gbore (2009) #152)。

26 27 ④ *in vitro* 試験

28
29 胎児への FB1 の影響を調べる目的で、*in vitro* で ICR マウスの妊娠
30 9 日胚を用いて全胚培養した（膣栓確認日＝妊娠 1 日）。葉酸添加又は
31 無添加の条件下で、体節 4～5 のマウス胚（一群 10～36 胚）に精製 FB1
32 を 0～100 µmol/L の濃度で 26 時間ばく露させた。その結果、葉酸添加
33 の有無に関わらず、FB1 を含まない対照培地における胚の発育は正常
34 で、形態異常も認められなかったが、FB1 ばく露により全ての投与群で
35 発育遅延が認められた。2、3.5、25、50 又は 100 µmol/L (1.4、2.52、
36 18.0、36.1 又は 72.2 mg/L) 以上の FB1 投与群でそれぞれ 10%、26%、
37 25%、27%又は 48%の胚に外脳症を主とする NTD がみられ、3.5 µmol/L

1 の FB1 濃度以上で対照群に比べて有意であった。2、25、50 又は 100
2 $\mu\text{mol/L}$ の FB1 とともに葉酸を添加すると、NTD の発現率は、それぞ
3 れ 10%、9%、8%又は 14%であり、25 $\mu\text{mol/L}$ 以上の FB1 投与群で NTD
4 発現率が有意に低下した(参照 15. TW Sadler, et al. (2002) #208)。

5 また、体節 3~4 のマウス胚を、葉酸添加又は無添加の条件下で 50
6 $\mu\text{mol/L}$ の FB1 に 2 時間ばく露させた後、FB1 を含まない葉酸添加又
7 は無添加の培地で 24 時間培養すると、葉酸無添加群では 67%に NTD
8 及び 83%に顔面の形成不全がみられたが、葉酸添加によりこれらの発
9 現頻度は有意に低下した(参照 15. TW Sadler, et al. (2002) #208)。

10 雌ブタの卵巣の卵胞から顆粒膜細胞を採取し、2 日間培養後、1 日又
11 は 2 日間 FB1 を添加した無血清培地で培養した。卵胞刺激ホルモンと
12 インシュリン様成長因子 1 (IGF-1) の存在下で、FB1 を 14 μM 添加
13 すると、細胞増殖が有意に阻害され、プロジェステロン産生が有意に増
14 加したが、エストラジオール産生に影響はなかった。著者らは、顆粒膜
15 細胞の増殖抑制及びステロイド産生促進といった FB1 の作用が、ブタ
16 の生殖に影響する可能性があると考えた(参照 16. C Cortinovis, et
17 al. (2014) #219)。

18 雄馬から採取した精液に精製 FB1 をばく露してその影響が調べられ
19 た。新鮮精子を $2.5 \times 10^{-5} \sim 25 \mu\text{M}$ の FB1 に 2 時間ばく露した結果、精
20 子の生存率に影響はなかった。7.5 及び 15 μM の FB1 ばく露で総運動
21 精子率及び前進運動精子率が低下した。(参照 17. F Minervini, et al.
22 (2010) #221)。

23

表 5 フモニシンの生殖発生毒性試験結果

表 5-1 精製フモニシン（経口投与）

IV.2.(4)生殖発生毒性中綱目	動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
①a.	妊娠 CD-1 マウス（一群 4~17 匹）	<i>F. moniliforme</i> 培養物を粗精製した FB1（純度 40%、他のフモニシン等は含まず）	0、12.5、25、50、100 mg/kg 体重/日	強制経口投与、妊娠 7~15 日	妊娠 18 日に検査したところ、 ・ 50 mg/kg 体重/日以上で母動物に死亡例 ・ 25 mg/kg 体重/日以上で母動物に用量依存的に体重増加抑制、肝毒性所見 ・ 25 mg/kg 体重/日以上で胎児に用量依存的に吸収胚数増加、生存胎児数減少、低体重、水頭症（26~100%）、骨化不全（指骨及び胸骨） ・ 100 mg/kg 体重/日で胎児に口蓋裂（42%）	（参照 1. SM Gross, et al. (1994) #213）
①b.	妊娠 CD-1 マウス（一群 12 匹、最高用量は 4 匹）	精製 FB1（純度 98%）	0、12.5、25、50、100 mg/kg 体重/日	強制経口投与、妊娠 7~15 日	妊娠 18 日に検査したところ、 ・ 100 mg/kg 体重/日で胎児の生存数減少 ・ 50 mg/kg 体重/日以上で母動物に死亡例 ・ 25 mg/kg 体重/日以上で胎児に水頭症 ・ 25 mg/kg 体重/日以上で母動物に肝毒性	（参照 2. RV Reddy, et al. (1996) #207）
①c.	妊娠 CRL:CD-BR 系統ラット	精製 FB1（純度 98%）	0、6.25、12.5、25、50 mg/kg 体重/日	強制経口投与、妊娠 3~16 日	妊娠 17 及び 20 日に、母動物及び胎児を検査したところ、 ・ 50 mg/kg 体重/日で母動物に死亡例、摂餌量減少、消瘦等 ・ 50 mg/kg 体重/日で胎児の生存数減少、体重減少、頭殿長減少 ・ 25 mg/kg 体重/日以上で母動物に肝毒性 ・ 妊娠したラットの比率、総着床数に変化なし ・ 催奇形性はみられなかった ・ 17 日目に、母動物で用量依存的に肝臓、腎臓、血清中、脳の Sa/So 比上昇（胎児では影響なし）	（参照 4. TF Collins, et al. (1998) #212）
	妊娠 CRL:CD-BR 系統ラット	精製 FB1（純度 98%）	0、1.875、3.75、7.5、15 mg/kg 体重/日	強制経口投与、妊娠 3~16 日	妊娠 17 及び 20 日に、母動物及び胎児を検査したところ、 ・ 15mg/kg 体重/日で母動物の摂餌量減少、体重増加抑制 ・ 15 mg/kg 体重/日で雌の胎児で体重減少、頭殿長減少 ・ 催奇形性は認められなかった ・ 母動物の肝臓、腎臓、血清における Sa/So 比は用量依存的に上昇 ・ 母動物の脳、胎児の肝臓、腎、脳においては Sa/So 比に影響なし	（参照 3. TF Collins, et al. (1998) #211）
①d.	雌雄 Sprague-Dawley ラット	<i>F.moniliforme</i> 培養物	FB1 濃度として 0、1、10、55 ppm を含む	混餌投与、交尾前、妊娠後、泌乳期	・ 雄では 10 ppm 以上で、雌では 55 ppm で腎症 ・ 雌雄ともに繁殖への影響なし ・ 10 ppm、55 ppm で子の体重増加が減少傾向 ・ 55 ppm の妊娠 15 日目、10ppm の出産 21 日目で、母動物の肝臓 Sa/So 比増加 ・ 55 ppm の妊娠 15 日目、胎児の Sa/So 比は影響なし ・ 10ppm の妊娠 21 日目、胎児の肝臓 Sa/So 比上昇	（参照 5. KA Voss, et al. (1996) #215）

①e.	妊 娠 Sprague- Dawley ラ ット	<i>F.moniliforme</i> 培養物	150 mg/kg を含む飼 料	混餌投与、妊娠 6～15 日 目	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠 20 日の母動物の体重減少、摂餌量減少、死亡胚・死亡胎児数の増加、生存胎児数の減少 ・妊娠 20 日の胎児の体重減少、古津賀不全 ・母動物の肝臓 Sa/So 比上昇 ・胎児の肝臓 Sa/So 比減少 	(参照 6. MA Abdel- Wahhab, et al. (2004) #203)
-----	-----------------------------------	-----------------------------	------------------------	---------------------	--	---

表 5-2 精製フモニシン（腹腔内投与）

IV.2.(4)生殖発生毒性中綱目	動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
②a.	近親交配により妊娠させた LM/Bc マウス(1 群 10 匹)	FB1	0、5、10、15、20 mg/kg 体重/日	腹腔内投与、妊娠 7.5 日及び 8.5 日	腹腔内投与動物について妊娠 17.5 日に胎児を検査したところ、 ・ 全ての投与群の胎児に NTD ・ NTD 発生率：一腹当たり平均 79% ・ 20 mg/kg 体重/日の妊娠 10.5 日の胎盤 Sa 濃度、胎児の Sa・So 濃度増加	(参照 7. J Gelineau-van Waes, et al. (2005) #55)
②b.	雌性 CD1 マウス	精製 FB1	(試験 1) 0、15、30 又は 45 mg/kg 体重/日	腹腔内投与、妊娠 7 及び 8 日	<ul style="list-style-type: none"> 母動物の体重、黄体数、着床数に変化なし 15 mg/kg 体重/日、45 mg/kg 体重/日の胎児で用量依存的な NTD 	(参照 9. KA Voss, et al. (2006) #83)
			(試験 2) 0、10、23、45 又は 100 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> 母動物の体重、黄体数、着床数に変化なし 全ての投与群の胎児に用量依存的な NTD NTD 胎児を有する母動物の割合：10 mg/kg 体重/日投与群で 10%、100 mg/kg 体重/日投与群で 55%、 	(参照 8. KA Voss, et al. (2006) #209)

表 5-3 その他の生殖毒性試験

IV.2.(4)生殖発生毒性中綱目	動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
④a.	異種交配(NZW × Chinchilla)雄ウサギ	<i>F.verticillioides</i> 培養物	FB1 が 0.13(対照)、5、7.5、10 mg/kg 飼料	混餌投与、交尾前 175 日間、最終週に雌ウサギと交尾	<ul style="list-style-type: none"> ・ 7.5 及び 10 mg/kg 飼料の性成熟は 9～12 日間遅延 ・ 精子の活動性、運動能、生存精子数は濃度依存的に減少 ・ 10 mg/kg 飼料で精子形成の異常が最多 ・ 7.5 及び 10 mg/kg 飼料で胎児死亡率増加、精巢の品質検査値に影響 	(参照 10. EO Ewuola, et al. (2010) #204)
④b.	異種交配(NZW × Chinchilla)雄ウサギ	<i>F.verticillioides</i> 培養物	FB1 が 0.13(対照)、5、7.5、10 mg/kg 飼料	混餌投与、28 週間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 7.5 mg/kg 飼料で精巢重量増加 ・ 精巢中及び精巢上体中の精子貯留数は濃度依存的に減少 ・ 1 日当たりの精子生産能は用量依存的に低下 精子生産能：5、7.5、10 mg/kg 飼料で、それぞれ 67、59、36% 	(参照 11. EO Ewuola, et al. (2010) #205)
	雑種雌ウサギ	<i>F.verticillioides</i> 培養物	FB1 が 0(対照)、5、10 mg/kg 飼料	混餌投与、2 週間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 5 mg/kg 飼料以上で体重減少 ・ 給餌 6 週目に、妊娠雌で有意な血液学的パラメータの変化 	(参照 12. FA Gbore, et al. (2010) #154)
④c.	離乳雄ブタ(ラージホワイト)	FB1	0.2(対照)、5.0、10.0 及び 15.0 mg/kg の濃度で含まれる(ELISA で測定)飼料	混餌投与、6 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 5 mg/kg 以上の投与群で、精巢及び精巢上体の精子数と 1 日当たりの精子生産量が低下 ・ 10 mg/kg 以上の投与群で、精子貯留が 70%まで低下 	(参照 13. FA Gbore, et al. (2008) #134)
④d.	雄性離乳ブタ(ラージホワイト)	<i>F.verticillioides</i> 培養物から調製された FB1	0.2(対照)、5、10、15 mg/kg 含む(ELISA で測定)飼料	混餌投与、6 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精子量と精子の形態学的異常以外の精液の品質が濃度依存的に低下 ・ 1 射精当たりの精子濃度、総精子数、運動精子数が用量依存的に減少 (15 mg/kg 投与群で、それぞれ 83.3%、79.1%及び 59.6%に減少) 	参照 13. FA Gbore (2009) #152)

表 5-4 *in vitro* 試験

IV.2.(4)生殖発生毒性中綱目	動物種等	化合物	用量	投与経路、期間	影響	参考文献
③	ICR マウスの胚(妊娠 9 日目、体節 4~5 及び体節 3~4)、	精製 FB1	0、1、2、3、5、7、15、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ (体節 4~5)、50 $\mu\text{mol/L}$ (体節 3~4)	胚の <i>in vitro</i> 培養に、長時間ばく露として 26 時間添加(体節 4~5)又は短時間ばく露として 2 時間添加(体節 3~4、)後、葉酸の有無において FB1 不含培地で 24 時間培養	<ul style="list-style-type: none"> ・ 葉酸添加の有無に関わらず、対照培地における胚成育は正常 ・ 長時間ばく露の 2 $\mu\text{mol/L}$ 以上で用量依存的に NTD 及び成育遅延 ・ 短期ばく露では、NTD(67%)、顔面欠陥(83%)、成育遅延 	(参照 15. TW Sadler, et al. (2002) #208)
③	安楽殺雌ブタの卵巣	精製 FB1	0、0.01、0.4、14 μM	顆粒膜細胞を採取し、血清加培地で 2 日間培養後、1 又は 2 日間血清非添加培地で FB1 を添加して培養	卵巣刺激ホルモン(FSH)とインシュリン様成長因子 1 (IGF-1)の存在下で、FB1 の 14 μM の添加で細胞増殖が有意に阻害され、プロジェステロン産生が有意に増加したもののエストラジオール産生に影響なし	(参照 16. C Cortinovis, et al. (2014) #219)
③	2 頭の雄馬から採取した精液	精製 FB1	$2.5 \times 10^{-7} \sim 25 \mu\text{M}$	<ul style="list-style-type: none"> ・ 120 分間ばく露後、フローサイトメトリー(FC)による生存率解析 ・ 120 分間ばく露後、FC によるクロマチン構造の安定性(SCSA)解析、ばく露後 30 及び 60 分の活性酸素(ROS)生産解析 ・ 30 分間、60 分間又は 120 分間ばく露後、精子運動解析システムによる運動率解析 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 新鮮精子の生存率に影響なし ・ 7.5μM、15 μM では総運動精子率、前進運動精子率が減少 	(参照 17. F Minervini, et al. (2010) #221)

1 <参考文献>

2

3 1 S. M. Gross, R. V. Reddy, G. E. Rottinghaus, G. Johnson and C. S. Reddy. Developmental
4 effects of fumonisin B1-containing *Fusarium moniliforme* culture extract in CD1 mice.
5 *Mycopathologia*. 1994; 128: 111-8 #213

6 2 R. V. Reddy, G. Johnson, G. E. Rottinghaus, S. W. Casteel and C. S. Reddy. Developmental
7 effects of fumonisin B1 in mice. *Mycopathologia*. 1996; 134: 161-6 #207

8 3 T. F. Collins, M. E. Shackelford, R. L. Sprando, T. N. Black, J. B. Laborde, D. K. Hansen, R.
9 M. Eppley, M. W. Trucksess, P. C. Howard, M. A. Bryant, D. I. Ruggles, N. Olejnik and J. I.
10 Rorie. Effects of fumonisin B1 in pregnant rats. *Food Chem Toxicol*. 1998; 36: 397-408 #211

11 4 T. F. Collins, R. L. Sprando, T. N. Black, M. E. Shackelford, J. B. Laborde, D. K. Hansen, R.
12 M. Eppley, M. W. Trucksess, P. C. Howard, M. A. Bryant, D. I. Ruggles, N. Olejnik and J. I.
13 Rorie. Effects of fumonisin B1 in pregnant rats. Part 2. *Food Chem Toxicol*. 1998; 36: 673-
14 685 #212

15 5 K. A. Voss, C. W. Bacon, W. P. Norred, R. E. Chapin, W. J. Chamberlain, R. D. Plattner and
16 F. I. Meredith. Studies on the reproductive effects of *Fusarium moniliforme* culture material
17 in rats and the biodistribution of [¹⁴C] fumonisin B1 in pregnant rats. *Nat Toxins*. 1996; 4:
18 24-33 #215

19 6 M. A. Abdel-Wahhab, A. M. Hassan, H. A. Amer and K. M. Naguib. Prevention of fumonisin-
20 induced maternal and developmental toxicity in rats by certain plant extracts. *J Appl*
21 *Toxicol*. 2004; 24: 469-74 #203

22 7 J. Gelineau-van Waes, L. Starr, J. Maddox, F. Aleman, K. A. Voss, J. Wilberding and R. T.
23 Riley. Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: mechanisms in an
24 *in vivo* mouse model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005; 73: 487-497 #55

25 8 K. A. Voss, R. T. Riley and J. Gelineau-van Waes. Fetotoxicity and neural tube defects in
26 CD1 mice exposed to the mycotoxin fumonisin B1. *JSM Mycotoxins*. 2006; 2006: 67-72 #209

27 9 K. A. Voss, J. B. Gelineau-van Waes and R. T. Riley. Fumonisin: current research trends
28 in developmental toxicology. *Mycotoxin Res*. 2006; 22: 61-69 #83

29 10 E. O. Ewuola and G. N. Egbunike. Effects of dietary fumonisin B1 on the onset of puberty,
30 semen quality, fertility rates and testicular morphology in male rabbits. *Reproduction*.
31 2010; 139: 439-45 #204

32 11 E. O. Ewuola and G. N. Egbunike. Gonadal and extra-gonadal sperm reserves and sperm
33 production of pubertal rabbits fed dietary fumonisin B1. *Anim Reprod Sci*. 2010; 119: 282-
34 6 #205

35 12 F. A. Gbore and O. Akele. Growth performance, haematology and serum biochemistry of
36 female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) fed dietary fumonisin. *Vet Arch*. 2010; 80: 431-443
37 #154

38 13 F. A. Gbore and G. N. Egbunike. Testicular and epididymal sperm reserves and sperm

【資料 2】

- 1 production of pubertal boars fed dietary fumonisin B(1). *Anim Reprod Sci.* 2008; 105: 392-
2 7 #134
- 3 14 F. A. Gbore. Reproductive organ weights and semen quality of pubertal boars fed dietary
4 fumonisin B1. *Animal.* 2009; 3: 1133-7 #152
- 5 15 T. W. Sadler, A. H. Merrill, V. L. Stevens, M. C. Sullards, E. Wang and P. Wang. Prevention
6 of fumonisin B1-induced neural tube defects by folic acid. *Teratology.* 2002; 66: 169-76 #208
- 7 16 C. Cortinovis, F. Caloni, N. B. Schreiber and L. J. Spicer. Effects of fumonisin B1 alone and
8 combined with deoxynivalenol or zearalenone on porcine granulosa cell proliferation and
9 steroid production. *Theriogenology.* 2014; 81: 1042-9 #219
- 10 17 F. Minervini, G. M. Lacalandra, A. Filannino, A. Garbetta, M. Nicassio, M. E. Dell'aquila
11 and A. Visconti. Toxic effects induced by mycotoxin fumonisin B1 on equine spermatozoa:
12 assessment of viability, sperm chromatin structure stability, ROS production and motility.
13 *Toxicol In Vitro.* 2010; 24: 2072-2078 #221
14
15