

1  
2  
3  
4  
5 かび毒評価書 (案)

6  
7  
8  
9 デオキシニバレノール  
10 及び  
11 ニバレノール  
12 (第 2 版)  
13  
14  
15  
16  
17  
18

19 2018年〇月

20  
21 食品安全委員会

22 かび毒・自然毒等専門調査会  
23  
24

1

【事務局より】

2

デオキシニバレノールについては、2010年に自らの判断で食品健康影響評価を実施し、デオキシニバレノール（DON）及びニバレノールの評価書を作成しています。

今般、厚生労働省より、食品中のDONの規格基準を設定することに関する、評価依頼を受けております。

DONについては、EFSA（2017）においても評価が行われていることから、2010年の評価以降の新たな知見、国際機関等の評価等の追記を行っております。更に改版に伴う記載整備を行っております。

今回の改版に当たり、原則として前回の版の記述は維持しつつ、追記の形で進めています。一方で、前回の評価から時間が経過しておりますので、記述内容、構成等の変更が必要であれば、適宜修正を行いながら作業を進めます。

今回は、評価対象について審議いただくとともに、事務局で追記しました、新たな知見等についてご確認いただき、「IVの5のばく露状況」の前までご審議いただきたいと考えています。

なお、ニバレノールについては、厚生労働省からの諮問には含まれていないため、今回の審議の対象とせず、知見の更新を行わないこととします。

## 目次

	頁
1	
2	
3	◎審議の経緯……………5
4	◎食品安全委員会委員名簿……………5
5	◎食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿……………6
6	
7	要約……………7
8	
9	I. 背景……………9
10	1. 経緯……………9
11	2. 現行規制等……………9
12	(1) 国内規制等……………9
13	(2) 諸外国等の規制又はガイドライン値……………9
14	<u>3. 評価要請内容……………11</u>
15	
16	<u>II. 評価対象……………12</u>
17	
18	<u>III. 評価対象物質の概要……………13</u>
19	1. 名称、分子式、分子量、構造式……………13
20	(1) デオキシニバレノール(DON)……………13
21	(2) ニバレノール(NIV)……………13
22	2. 物理化学的特性……………14
23	(1) デオキシニバレノール(DON)……………14
24	(2) ニバレノール(NIV)……………14
25	3. 産生生物……………14
26	4. 発見の経緯……………15
27	
28	<u>IV. 安全性に係る知見の概要……………17</u>
29	1. 実験動物等における体内動態……………17
30	A. デオキシニバレノール(DON)……………17
31	(1) 吸収、分布、代謝、排泄……………17
32	(2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響……………21
33	B. ニバレノール(NIV)……………24
34	(1) 吸収、分布、代謝、排泄……………24
35	(2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響……………26
36	2. 実験動物等における毒性……………27
37	A. デオキシニバレノール(DON)……………27
38	(1) 急性毒性……………27

1	(2) 亜急性毒性	31
2	(3) 慢性毒性・発がん性	37
3	(4) 生殖発生毒性	38
4	(5) 遺伝毒性	43
5	(6) その他(免疫毒性・血液毒性等)	44
6	B. ニバレノール(NIV)	60
7	(1) 急性毒性	60
8	(2) 亜急性毒性	61
9	(3) 慢性毒性・発がん性	65
10	(4) 生殖発生毒性	67
11	(5) 遺伝毒性	68
12	(6) その他(免疫毒性・血液毒性等)	70
13	C. DON と NIV の複合毒性	74
14	(1) <i>in vivo</i>	74
15	(2) <i>in vitro</i>	74
16	3. ヒトにおける知見	75
17	(1) 臨床的所見	76
18	(2) 疫学研究等	76
19	4. <u>国際機関、諸外国における評価</u>	77
20	(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)	77
21	(2) 国際がん研究機関(IARC)	78
22	(3) <u>欧州食品安全機関 (EFSA)</u>	78
23	5. <u>ばく露状況</u>	80
24	(1) 汚染実態	80
25	(2) <u>ばく露量の推定</u>	84
26	(3) 製粉及び調理過程等での減衰	90
27	(4) <u>用途別生産量</u>	93
28		
29		
30	V. <u>食品健康影響評価</u>	95
31		
32	<検査値等略語一覧>	100
33	<付表>	102
34	<参照文献>	別
35		
36		
37		

1 <審議の経緯>

2 第 1 版関係

2009 年	3 月	19 日	第 278 回食品安全委員会(自ら評価の実施を決定)
2009 年	5 月	1 日	第 12 回かび毒・自然毒等専門調査会
2009 年	9 月	17 日	第 13 回かび毒・自然毒等専門調査会
2009 年	12 月	4 日	第 14 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年	2 月	5 日	第 15 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年	3 月	15 日	第 16 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年	6 月	18 日	第 17 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年	9 月	16 日	第 348 回食品安全委員会(報告)
2010 年	9 月	17 日	より 10 月 16 日 国民からの御意見・情報の募集
2010 年	10 月	26 日	第 19 回かび毒・自然毒等専門調査会
2010 年	11 月	16 日	かび毒・自然毒等専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010 年	11 月	18 日	第 356 回食品安全委員会 (報告) (同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知)

3

4 第 2 版関係

2018 年	2 月	22 日	<u>厚生労働省から食品中のデオキシニバレノールに係る食品健康影響評価について要請、関係書類接受</u>
2018 年	2 月	27 日	<u>第 684 回食品安全委員会 (要請事項説明)</u>
2018 年	3 月	9 日	<u>第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会</u>

5

6 <食品安全委員会委員名簿>

7 (2009 年 6 月 30 日まで)

(2009 年 7 月 1 日から)

8 見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)
9 小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)
10 長尾 拓	長尾 拓
11 廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
12 野村一正	野村一正
13 畑江敬子	畑江敬子
14 本間清一	村田容常

15

16 (2017 年 1 月 7 日から)

17 <u>佐藤 洋 (委員長)</u>
18 <u>山添 康 (委員長代理)</u>
19 <u>吉田 緑</u>
20 <u>山本 茂貴</u>
21 <u>石井 克枝</u>
22 <u>堀口 逸子</u>
23 <u>村田 容常</u>

24

25

1 <食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>

2 (2009 年 9 月 30 日まで)

(2009 年 10 月 1 日から)

3 佐竹元吉 (座長)

熊谷 進 (座長)

4 高鳥浩介 (座長代理)

高鳥浩介 (座長代理)

5 荒川 修

荒川 修

6 大島泰克

大島泰克

7 河合賢一

川原信夫

8 熊谷 進

久米田祐子

9 合田幸広

合田幸広

10 小西良子

小西良子

11 塩見一雄

渋谷 淳

12 渋谷 淳

長島祐二

13 豊田正武

伏谷伸宏

14 伏谷伸宏

矢部希見子

15 矢部希見子

山浦由郎

16 山浦由郎

山崎寛治

17 芳澤宅實

山田雅巳

芳澤宅實

21 (2017 年 10 月 1 日から)

22 荒川 修

23 大藤 さとこ

24 川原 信夫

25 久城 真代

26 久米田裕子

27 合田 幸広

28 小西 良子

29 佐藤 順子

30 渋谷 淳

31 杉山 圭一

32 鈴木 敏之

33 豊福 肇

34 長島 裕二

35 宮崎 茂

36 吉成 知也

37 渡辺麻衣子

38

39

## 要 約

1  
2  
3 食品安全委員会が自らの判断で行う食品健康影響評価として、デオキシニバレノール(DON)及びニバレノール(NIV)の食品健康影響評価を実施した。

4  
5 評価に用いた試験成績は、体内動態試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性・  
6 発がん性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、免疫毒性試験等の成績である。

7  
8 DON については、実験動物を用いた毒性試験では、主に嘔吐、摂餌量の減少、体  
9 重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた  
10 用量よりも高用量で胎児毒性及び催奇形性が認められた。遺伝毒性試験では、染色体  
11 異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではな  
12 く、また、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験でも発がん性は認められなかったこ  
13 とから、生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた。  
14 IARC では、DON を含むフザリウム属菌が産生する毒素は、ヒトに対する発がん性  
15 について分類できない(グループ 3)と評価している。以上のことから、現時点におい  
16 ては、遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できず、耐容一日摂取量(TDI)を設定す  
17 ることが可能と考えられた。

18 各種毒性試験を検討した結果、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験における体重  
19 増加抑制から無毒性量を 0.1 mg/kg 体重/日とし、不確実係数 100(種差・個体差：各  
20 10)を適用して、DON の TDI を 1 µg/kg 体重/日と設定した。

21  
22 NIV については、実験動物を用いた毒性試験では、主に摂餌量の減少、体重増加抑  
23 制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量より  
24 も高用量で胚毒性が認められた。遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部におい  
25 て陽性の結果が得られているが、既存のデータは限られており、現時点では遺伝毒性  
26 について評価することは困難と考えられた。一方、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性  
27 試験では発がん性は認められていない。IARC では、NIV を含むフザリウム属菌が産  
28 生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない(グループ 3)と評価して  
29 いる。以上のことから、現時点においては、2 年間の慢性毒性試験で発がん性が認め  
30 られていないことから、TDI を設定することが可能と考えられた。

31 各種毒性試験を検討した結果、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験における白  
32 血球数の減少から最小毒性量を 0.4 mg/kg 体重/日とし、不確実係数 1,000(種差・個  
33 体差：各 10、亜急性毒性試験における最小毒性量の採用に伴う追加：10)を適用して、  
34 NIV の TDI を 0.4 µg/kg 体重/日と設定した。

35  
36 DON と NIV のグループ TDI の設定に関しては、複合影響について検討した試験  
37 は限られており、それら試験結果も一致した結果が得られていないこと、各毒素の作  
38 用メカニズムにも不明な点が少なくないことから、現時点では、困難と考えられた。

1  
2 ばく露量の推定結果から、現状においては、我が国における DON 及び NIV のばく  
3 露量は今回設定した TDI を下回っていると考えられた。したがって、一般的な日本  
4 人における食品からの DON 及び NIV 摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと  
5 考えられる。

6  
7 (審議結果を踏まえて、追記、修正)

8

## 1 I. 背景

### 2 1. 経緯

3 食品安全委員会は、リスク管理機関から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、  
4 自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。

5 この自ら評価の候補案件については、国民の健康への影響が大きいと考えられるも  
6 の、危害要因等の把握の必要性が高いもの、評価ニーズが特に高いと判断されるもの  
7 の中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画専門調査会が選  
8 定し、国民からの意見・情報の募集などを行った上で、食品安全委員会が決定してい  
9 る。

10 2009 年 3 月に食品安全委員会では、「オクラトキシン A」、「デオキシニバレノール  
11 及びニバレノール」及び「食品中のヒ素(有機ヒ素、無機ヒ素)」を、自ら食品健康影  
12 響評価を行う案件として決定し、「オクラトキシン A」及び「デオキシニバレノール  
13 及びニバレノール」については、かび毒・自然毒等専門調査会で調査審議を行うこと  
14 とされた。なお、「オクラトキシン A」については 2008 年 10 月 14 日に開催された  
15 第 9 回かび毒・自然毒等専門調査会で遺伝毒性のデータ不足が指摘されており、これ  
16 に関する研究が現在取り組まれているところであったこと等から、同調査会の意見を  
17 踏まえ、「デオキシニバレノール及びニバレノール」から調査審議を開始することと  
18 された。

19 2009 年 5 月から同調査会で審議し、2010 年 11 月 18 日に開催された第 356 回食  
20 品安全委員会に審議結果を報告し、同日付けで厚生労働省大臣及び農林水産大臣に通  
21 知した。

22 2018 年 2 月 22 日付けで、厚生労働省より食品中のデオキシニバレノールの規格基  
23 準の設定に係る食品健康影響評価の要請がされた。

### 25 2. 現行規制等

#### 26 (1) 国内規制等

27 現在、我が国においては、デオキシニバレノール(DON)について、小麦を対象に  
28 1.1 mg/kg の暫定基準が設定されている(平成 14 年厚生労働省食安第 0521001 号)。

29 飼料については、4.0 mg/kg (生後 3 ヶ月以上の牛に給与される飼料)、1.0  
30 mg/kg(生後 3 ヶ月以上の牛を除く家畜等に給与される飼料)の暫定許容値が設定さ  
31 れている(平成 14 年農林水産省飼料課長通知 14 生畜第 2267 号)。

32 ニバレノール(NIV)については、現在規制値は設定されていない。

33 また、実施規範「麦類のデオキシニバレノール・ニバレノール汚染低減のための  
34 指針」(平成 20 年農林水産省消費・安全局長、生産局長連名通知 20 消安第 8915  
35 号、20 生産第 5731 号)が策定され汚染低減対策が進められている。

#### 37 (2) 諸外国等の規制又はガイドライン値

38 コーデックス委員会では、DON について、表 1 に示した基準値を設定してい

1 る。

2 **表 1 コーデックス委員会によるデオキシニバレノールの基準値 (2016)**

対象	基準値 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )
加工向けの穀粒 <sup>*1</sup> (小麦、大麦、トウモロコシ)	2,000
小麦、大麦、トウモロコシを原料とするフラワー、ミール、セモリナ及びフレーク	1,000
乳幼児用穀類加工品 <sup>*2</sup>	200

3 ※1 加工向け穀粒：食品原材料用として使用される前、あるいは食用としての加工又は  
4 提供の前に DON 濃度を低減する追加の加工処理を受けることが意図されているも  
5 の。

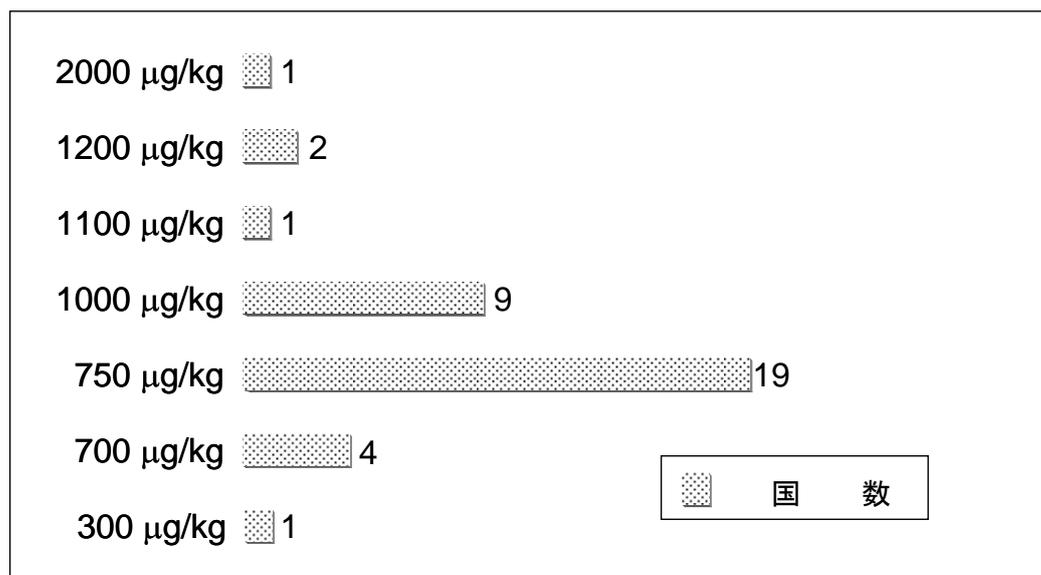
6 ※2 乳児 (12 ヶ月未満) 及び幼児 (36 ヶ月未満) 向けの全ての穀類加工品。乾物ベース  
7 で適用。

8  
9 なお、コーデックス委員会では、NIV の基準値は設定されていない。

10 2003 年時点の各国の定めている食品中の DON の規制値又は指針値は図 1 のと  
11 おりである。一方、NIV については規制している国はない。1995 年には、DON は  
12 ほとんど規制されていなかったが、ヨーロッパで穀類及び穀類製品中に  $\text{mg}/\text{kg}$  レベ  
13 ルの汚染が報告された 1990 年代後半以降、規制当局の高い関心事となった。750  
14  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の規制値が EU 諸国で使用され、この DON 指針値が原料としての小麦粉に  
15 適用されている(参照 1)。

16 米国では、最終小麦製品中の DON について 1,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の基準値が設定されて  
17 いる。表 2 に EU における DON の基準値を示した。(参照 2)

18



19

20

21

**図 1 各国における小麦 (粉) 又は穀類中の  
デオキシニバレノール (DON) 規制値の分布**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

**表 2 EU のデオキシニバレノール (DON) 基準値 (EU Regulation No. 1126/2007)**

食 品	最大基準値 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )
未加工穀類(デュラム小麦、オート麦、トウモロコシを除く)	1,250
未加工デュラム小麦及びオート麦	1,750
未加工トウモロコシ(湿式製粉用を除く)	1,750
直接消費用の穀類及び穀類製粉(乳幼児用穀類加工品を除く)	750
パスタ(乾燥)	750
パン、ペストリー、ビスケット、穀類スナック、朝食シリアル	500
乳幼児用穀類加工品	200
直接消費以外以外のトウモロコシ粉(径 500 $\mu\text{m}$ 超)	750
直接消費以外以外のトウモロコシ粉(径 500 $\mu\text{m}$ 以下)	1,250

注)米及び米製品には基準値は設定されていない。

### 3. 評価要請の内容

#### (1) リスク管理機関(厚生労働省)の考え方

平成 27 年 7 月、コーデックス委員会において、小麦、大麦、トウモロコシ及び穀類加工品について最大基準値が設定された。

小麦は、国民の主要食糧の 1 つであるとともに、需要量の約 9 割を海外から輸入していることから、日本において流通する小麦の汚染実態及びばく露評価等の消費者の健康リスクを踏まえ、コーデックス委員会での食品中の汚染物質の基準値設定の原理原則である、ALARA の原則を適用し、安全性及び実行可能性の観点から、食品中の DON の規格基準の設定について、以下のとおり考えた。

厚生労働省から提出されたばく露量推計によると、小麦について暫定基準 1.1  $\text{mg}/\text{kg}$  にて管理している現行の規制では、長期毒性を評価する際の指標となる経口摂取量の 95 パーセンタイル値が未就学児において、食品安全委員会が設定した TDI である 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日をわずかに超えていた。

コーデックス委員会の小麦等を原料とするフラワー、ミール、セモリナ及びフレークの基準値 (1,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を小麦(玄麦)の基準値として仮定した場合、未就学児の経口摂取量 95 パーセンタイル値は、食品安全委員会が設定した TDI と同値であった。

一方、厚生労働省は、ALARA の原則に基づき、合理的に達成可能な水準として、実態調査データに基づいて違反率が 2 ~ 3 % となる濃度を検討した。

以上のことを考慮すると、小麦(玄麦)に対して、規格基準を 1.0  $\text{mg}/\text{kg}$  とすることが適切である。

## 1 (2) 評価要請の内容

2 厚生労働省からの諮問は、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11  
3 条第 1 項の規定に基づき、同項の食品の規格として、小麦（玄麦）に対し、  
4 規格基準を 1.0 mg/kg に設定することを検討した際に用いた TDI につい  
5 て、新たな知見を踏まえた変更の有無及び規格基準について、食品健康影  
6 響評価を依頼するものである。

## 9 II. 評価対象

### 11 【事務局より】

12 食品安全委員会は、現評価書で DON について TDI を設定しています。一方、  
13 国際的には、

14 ① JECFA は、DON 及び Ac-DON についてグループ PM-TDI

15 ② EFSA は、DON、Ac-DON 及び DON-3-Glc についてのグループ TDI  
16 を設定しています。

17 今回の評価に当たり、評価対象に Ac-DON 及び DON-3-Glc を含めるかどうか  
18 について、「IV. 4. 国際関係・諸外国における評価」のところでご審議いた  
19 だき、その結果を「II. 評価対象」として、新たに記述したいと考えています。な  
20 お、日本、コーデックス委員会、EU、米国の基準値等は、DON に対して設定さ  
21 れております。

### 1 III. 評価対象物質の概要

#### 2 1. 名称、分子式、分子量、構造式

3 DON と NIV は、エポキシセスキテルペノイドである B 型トリコテセンに属す  
4 る。大部分のトリコテセンは、C-9,10 位の二重結合、12,13-エポキシ環並びに多く  
5 の水酸基及びアセトキシル基を有し、そのうち C-8 位にカルボニル基を持つものが  
6 B 型トリコテセンである。(参照 3)

#### 8 (1) デオキシニバレノール (DON) (参照 4)

##### 9 ①化学名

10 CAS (No.51481-10-8)

11 和名：12,13-エポキシ-3,7,15-トリヒドロキシ-(3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-トリコテカ-9-エン-8-オン

12 英名：Trichothec-9-en-8-one, 12, 13-epoxy-3, 7, 15-trihydroxy-(3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-

13 IUPAC<sup>1</sup>

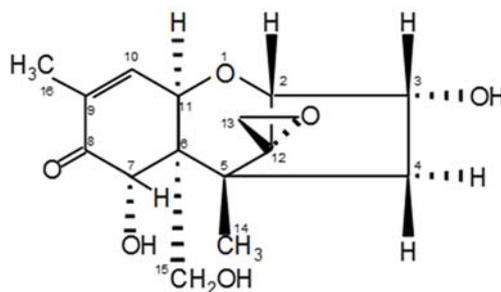
14 和名：12,13-エポキシ-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15-トリヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

15 英名：12,13-epoxy-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15-trihydroxytrichothec-9-en-8-one

##### 17 ②分子式：C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>

##### 19 ③分子量：296.32

##### 21 ④構造式：



#### 23 (2) ニバレノール (NIV) (参照 4)

##### 24 ①化学名：

25 CAS (No.23282-20-4)

26 和名：12,13-エポキシ-3,4,7,15-テトラヒドロキシ-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-トリコテカ-9-  
27 エン-8-オン

28 英名：Trichothec-9-en-8-one, 12, 13-epoxy-3, 4, 7, 15-tetrahydroxy-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-

29 IUPAC

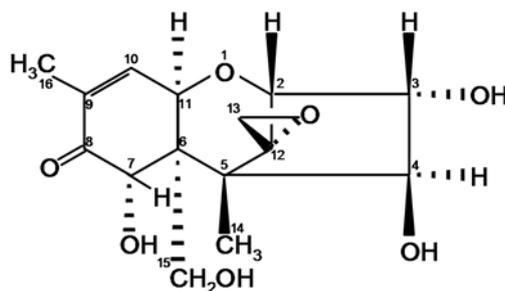
<sup>1</sup> IUPAC は半体系的な命名法として天然物の名称をつけることを認めていることから、これに基づき命名した。

1 和名：12,13-エポキシ-3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,15-テトラヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン  
2 英名：12,13-epoxy-3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,15-tetrahydroxytrichothec-9-en-8-one

3  
4 ②分子式：C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>

5  
6 ③分子量：312.32

7  
8 ④構造式：



9

## 10 2. 物理化学的特性

### 11 (1) デオキシニバレノール (DON) (参照 4)

12 (a) 性状：白色針状結晶

13 (b) 融点：151～153 °C

14 (c) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} + 6.35^\circ$  (c=0.07：エタノール溶液)

15 (d) 分光学データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトル及び NMR ス  
16 ペクトルの報告がある。

17 (e) 溶解性：エタノール、メタノール、酢酸エチル、水及びクロロホルムに溶ける。

18

### 19 (2) ニバレノール (NIV) (参照 4)

20 (a) 性状：白色結晶

21 (b) 融点：222～223 °C (五酸化ニリン存在下で減圧乾燥したもの)

22 (c) 比旋光度： $[\alpha]_D^{24} + 21.54^\circ$  (c=1.3：エタノール溶液)

23 (d) 分光学データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトル及び NMR ス  
24 ペクトルの報告がある。

25 (e) 溶解性：水にわずかに溶ける。極性有機溶媒に可溶。(参照 5)

26

## 27 3. 産生生物

28 DON 及び NIV は、穀類（特に小麦、大麦及びトウモロコシ）の赤カビ病の病原菌  
29 である *Gibberella zeae* 及びその無性胞子を形成する不完全時代の *Fusarium*  
30 *graminearum*、*F. culmorum* などにより産生される（参照 6、7）。これらの菌は、土

1 壤や農作物など自然界に広く分布する。これまで産生菌とされてきた *F.*  
2 *graminearum* は現在、種複合体として分類され、分子系統学的解析によって 13 種に  
3 細分されている(参照 8、9)。DON 及び NIV を産生する主要な菌の種類及び産生する  
4 カビ毒について、表 3 に示した。  
5 麦類の赤かび病は感受性の高い栽培品種に発生しやすく、開花期に孢子が麦の穂に侵  
6 入し、雨が多いと病気が流行する(参照 10)。日本、韓国、中国など東アジアの調査  
7 では、DON 産生カビは主として、*F. graminearum* (第 7 系統)、NIV 産生カビは *F.*  
8 *asiaticum* (第 6 系統) であり、それぞれ分布の中心は温帯地域であるが、地理的分  
9 布として、寒冷地域が *F. graminearum*、温暖地域が *F. asiaticum* となっている(参  
10 照 11、12、13)。日本国内の調査では、北海道での DON 汚染原因菌は *F. graminearum*、  
11 *F. vorosii*、NIV 汚染原因菌は *F. crookwellense*、*F. poae* である。一方、本州以南に  
12 おける DON 汚染原因菌は *F. graminearum*、NIV 汚染原因菌は *F. asiaticum* であ  
13 り、さらに西日本では NIV 汚染原因菌に *F. kyushuense* も加えられている(参照 11、  
14 14、15)。

15

16 表 3 食品におけるデオキシニバレノール(DON)及びニバレノール(NIV)汚染に  
17 関与する主要な *Fusarium* 属かびの種類

菌種	かび毒の産生		主な汚染食品	地理的分布
	DON <sup>1)</sup>	NIV <sup>2)</sup>		
<i>F. graminearum</i> 種複合体	+	+	麦類、米、トウモロコシ	全世界
<i>F. graminearum</i> <sup>3)</sup>	+	-	麦類、米、トウモロコシ	温帯(特に北半球の寒冷地域)： 日本(全土)、韓国、中国
<i>F. asiaticum</i>	-	+	麦類、米	温帯(特に温暖地域)： 日本(本州以南)、韓国、中国
<i>F. vorosii</i>	+	-	小麦	日本(北海道)、ハンガリー
<i>F. culmorum</i>	+	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域)： 欧州、アジア、アフリカ、 南北アメリカ、オセアニア
<i>F. crookwellense</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域)：日本(北海道)
<i>F. equiseti</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	亜熱帯、温帯
<i>F. kyushuense</i>	-	+	麦類、米	日本(西日本)、中国
<i>F. poae</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域)：日本(北海道)
<i>F. pseudograminearum</i>	+	-	麦類	主にオーストラリア

18 1) DON : DON、3-アセチル化 DON(3-Ac-DON)<sup>2)</sup>、15-アセチル化 DON(15-Ac-DON)<sup>2)</sup> を含む。

19 2) NIV : NIV、4-アセチル化 NIV(フザレノン-X、4-Ac-NIV)<sup>2)</sup> を含む。

20 3) *F. graminearum* s.str.(狭義)

21

#### 22 4. 発見の経緯

23 日本では、1950 年代に赤かび病の被害を受けた米・麦を摂食した人や家畜の間に

<sup>2)</sup> 菌株によって、産生される類縁体の種類や量化が異なる。また、類縁体の生成過程に関与する種々の遺伝子が報告されている。

1 急性赤カビ中毒症が多発した。原因となった *F. graminearum* の毒素を明らかにす  
2 るために、菌学・化学・毒性学の専門家を集めた共同研究が組織化された。これが端  
3 緒となって、NIV、DON などのトリコテセン化合物が発見された。(参照 13、18、  
4 19、20)

5 DON については、1970 年に香川県で発生した赤かび病の罹病大麦及び分離した  
6 *F. roseum*(=*F. graminearum*)の毒素を Rd-toxin として単離されたのが最初の報告  
7 である(参照 22)。この毒素は 1973 年に我が国において最初に化学構造が決定され、  
8 「デオキシニバレノール」として報告された(参照 22)。米国でカビトウモロコシ  
9 中毒症の原因として別途発見され(参照 23)、嘔吐が特徴的な中毒症状であること  
10 から vomitoxin と命名されたものと同一物質であることが、後に明らかとなった  
11 (参照 24、25)。

12 DON の毒性については、一般毒性作用と共に、既知トリコテセンとの差異や、  
13 ブタに対する DON の拒食・嘔吐活性について、我が国が中心となって研究が進め  
14 られた。その後、DON の毒性研究は世界中で活発に進められ、慢性毒性、免疫抑制  
15 作用等の知見が明らかにされていった。(参照 20)

16 NIV は、*Fusarium nivale* Fn2B から我が国において最初に単離され(参照 18)、  
17 1966~1969 年にフザレノン-X (4-アセチル化 NIV (4-Ac-NIV)) とともに化学  
18 構造が決定された(参照 26、27、28)。本菌はその後、分子系統学的解析の結果、  
19 新種とみなされ、*F. kyushuense* と命名された(参照 29)。

20 NIV の毒性に関する研究は、我が国において、1970 年代から 90 年代にかけ分子  
21 毒性学的手法などの先進的な方法を用いて精力的に行われた。これにより、アポト  
22 ーシス誘起など細胞毒性発現機構が証明され、その後の研究の方向性を決定づけた。  
23 (参照 30)

24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

## 1 IV. 安全性に係る知見の概要

2 公表文献並びに FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) (2001 年) (参  
3 照 3)、JECFA (2011 年) (参照○)、欧州食品科学委員会(SCF)(1999、2000 及び 2002  
4 年)(参照 31、32、33)、欧州食品安全機関 (EFSA) (2017 年) (参照○) 及び国際が  
5 ん研究機関 (IARC) (1993 年) (参照 4) の資料等を基に、安全性に関する主な科学的  
6 的知見を整理した。

### 7 1. 実験動物等における体内動態

#### 8 A. デオキシニバレノール (DON)

##### 9 (1) 吸収、分布、代謝、排泄

##### 10 ① 消化管内における脱エポキシ化体への変換

11 DON は最初ラットにおいて脱エポキシ化体に変換されることが報告された (参  
12 照 34)。その後、脱エポキシ化は腸内細菌叢によって引き起こされることが明らか  
13 となり、この変換により毒性が低くなることが知られている。

14 DON と雄の Sprague-Dawley ラット盲腸内容物を 24 時間嫌氣的に共培養した  
15 試験では、培養開始直後から脱エポキシ化体が漸次生成され、24 時間後には 90%  
16 が脱エポキシ化体に変換された。(参照 35)

17 ブタ十二指腸、空腸、盲腸、結腸及び直腸内容物を用いて、*in vitro* で腸内細菌  
18 叢による DON の変換を検討した試験においては、最も強い脱エポキシ化活性が認  
19 められたのは結腸内容物で、未変化の DON として回収された割合は適用量のわず  
20 か 1%であった。(参照 36)

21 別の試験において DON は、ブタ大腸内容物との 96 時間の嫌氣的培養では脱エ  
22 ポキシ体に変換されなかったが、ニワトリの腸内容物ではほぼ 100%が、ウシ第一  
23 胃液では 35%が脱エポキシ体に変換された。(参照 37)

24 なお、DON は、*Eubacterium sp.*によって脱エポキシ化されることが知られてお  
25 り、この知見を基に *Eubacterium* 属(BBSH 797)を含む飼料添加物が開発され、EU  
26 以外のヨーロッパ諸国、中東、アジア、南アメリカで用いられている。(参照 38)

27 ブタ胃内へ 0.60 mg/kg 体重の用量で <sup>14</sup>C-DON を投与した試験では、DON の変  
28 換はみられなかった。(参照 39)

29 3-アセチル化 DON(3-Ac-DON)をブタ糞便とともに *in vitro* で嫌氣的に培養した  
30 結果、脱アセチル化され DON になり、さらに脱エポキシ化された。また、脱エポ  
31 キシ化能のないブタの畜舎に脱エポキシ化能を有する糞便を散布すると、1 週間後  
32 には、ブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した。(参照 40)

33 DON と雌ウシの第一胃液とを *in vitro* で嫌氣的に培養したところ、約 80%が脱  
34 エポキシ化された。(参照 41)

35 乾物 1 kg 当たり DON 8.21 mg を含む飼料を乳牛に給餌したところ、飼料の摂取  
36 量にかかわらず DON は、十二指腸に到達するまでに大部分が(94%~99%)脱エポ  
37 キシ化 DON に変換された。(参照 42)

1 ニワトリの腸内細菌叢によるトリコテセンの分解を *in vitro* で検討した結果、  
2 DON は脱エポキシ化され、3-Ac-DON 及び 15-アセチル化 DON (15-Ac-DON) は  
3 主に脱アセチル化された。(参照 43)

4 ヒトの糞便を 3-Ac-DON とともに *in vitro* で嫌氣的に 48 時間培養した結果、  
5 DON に変換されたが、脱エポキシ化体は認められなかった。(参照 44)

## 7 ② 吸収

8 雄の PVG ラットに <sup>14</sup>C-DON を 10 mg/kg 体重の用量で経口投与した試験におい  
9 ては、バイオアベイラビリティ<sup>3</sup>は得られていないが、96 時間後で投与量の 25%  
10 が尿から回収され、吸収率はヒツジやウシより高い可能性が示唆された。(参照 45)

11 去勢ブタに DON を混餌投与 (4.2 mg/kg 飼料) した結果、胃及び小腸の近位部  
12 においてほとんどの DON が吸収された。投与 4.1 時間後に血清中濃度は最大に達  
13 し、5.8 時間で吸収された DON の半分が排泄された。脱エポキシ化 DON は、小腸  
14 の遠位部において多く見られた。(参照 39)

15 <sup>14</sup>C-DON をブタに 0.30 mg/kg 体重の用量で静脈内投与した試験では、代謝や抱  
16 合体の形成はほとんど認められず、バイオアベイラビリティは 55%と推定された。  
17 (参照 39)

18 去勢ブタに DON を 5.7 mg/kg 飼料の濃度で単回又は 5~8 週間混餌投与した結  
19 果、バイオアベイラビリティはそれぞれ 54 及び 89%であった。(参照 47)

20 ヒツジに DON を 5.0 mg/kg 体重の用量で経口投与すると 30 分以内に血中で  
21 DON が検出されたが、バイオアベイラビリティは 7.5%であった。血中では遊離  
22 DON が吸収量の平均 24.8%を占め、それ以外は脱エポキシ化体又はグルクロン酸  
23 抱合体であった。血漿中に検出された脱エポキシ化体は、経口投与では投与量の  
24 0.3%未満、静脈内投与では投与量の 2%未満であった。(参照 48)

25 ヒツジにおいて 5.0 mg/kg 体重の用量で DON を経口投与したときの吸収率は約  
26 7%であり、投与量の平均 6.9%が尿 (うち 1.3%が脱エポキシ化体又はその抱合体、  
27 5.7%が DON 又はその抱合体) から、0.11%が胆汁 (脱エポキシ化体のグルクロン  
28 酸抱合体) から回収された。(参照 49)

29 乳牛 1 頭につき 920 mg の DON を経口投与した試験では、具体的な数値は求め  
30 られていないもののバイオアベイラビリティが低いことが示唆された。(参照 50)

31 健常ブタの消化管 (胃、十二指腸、空腸及び回腸) の *in vitro* 実験モデルを用い  
32 て、DON の吸収を調べた結果、大半が空腸部分で吸収された。(参照 51)

33 ヒトの消化管を想定した (口、胃、十二指腸) *in vitro* 実験モデルを用いて調べ  
34 た結果、で DON が口腔及び胃の条件下で安定で、胃から十二指腸にかけて DON  
35 の定量値が 43%減少した。(参照#43、#44)

3 投与量に対する循環血液における未変化体の総量の割合で示される。

### ③ 分布

雌の B6C3F1 マウスに DON を 5 mg/kg 体重で経口及び経鼻投与したところ、いずれの投与経路においても 15～30 分後に血漿、脾臓、肝臓、肺及び腎臓の DON 濃度は最高となり、120 分後には 75～90%減少した。また、経口投与よりも経鼻投与において、血漿及び組織への分布濃度が 1.5～3 倍高かった。(参照 52)

離乳期 (3～4 週齢) 及び若齢 (8～10 週齢) の雌の B6C3F1 マウスに DON を 5 mg/kg 体重の用量で経口投与した試験では、DON の血漿中レベルは、若齢マウスでは投与 15 分後に最高濃度 1.0 µg/mL となり、離乳期マウスでは同じ時点で約 2 倍の濃度を示した。臓器への分布についても同様であった。(参照 53)

DON を 5 及び 25 mg/kg 体重の用量でマウスに経口摂取させたところ、検索したすべての組織において 30 分又は 1 時間後に最高濃度に達し、その後、2-コンパートメントモデルに従い急速に消失した。(参照 54)

ブタに DON を 1 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与したところ、各組織における分布は、投与 3 時間後では、血漿で 550 ng/g、腎臓で 930 ng/g、肝臓で 440 ng/g、腹部脂肪で 330 ng/g、背部脂肪で 130 ng/g、リンパ節で 140 ng/g、肺で 78 ng/g、副腎で 69 ng/g、脾臓で 74 ng/g、精巣で 54 ng/g、脳で 29 ng/g、心臓で 11 ng/g、筋肉で 19 ng/g、皮膚で 16 ng/g、腸で 5 ng/g、膵臓で 4 ng/g であった。投与 24 時間後では、血漿で 18 ng/g、腎臓で 10 ng/g、肝臓で 8.2 ng/g、腹部脂肪で 3.4 ng/g、背部脂肪で 12 ng/g、リンパ節で 0.8 ng/g、肺で 1 ng/g であり、それ以外の組織からは検出されなかった。(参照 55)

<sup>14</sup>C-DON を 1.3～1.7 mg/kg 体重の用量で単回経口投与したニワトリにおける分布は、投与 3 時間後で血液 416 dpm/g (下記注4参照)、血漿 570 dpm/g、胆汁 4,345 dpm/g、皮下脂肪 19 dpm/g、腹部脂肪 10 dpm/g、胸筋 5 dpm/g、大腿筋 5.3 dpm/g、脾臓 91 dpm/g、肝臓 205 dpm/g、心臓 27 dpm/g、腎臓 733 dpm/g、脳 21 dpm/g、卵管 5 dpm/g であった。投与 72 時間後の平均分布は、血液 0 dpm/g、血漿 0 dpm/g、胆汁 661 dpm/g、皮下脂肪 10 dpm/g、腹部脂肪 9.8 dpm/g、胸筋 0.5 dpm/g、大腿筋 2 dpm/g、脾臓 8 dpm/g、肝臓 10 dpm/g、心臓 0 dpm/g、腎臓 18 dpm/g、脳 0 dpm/g、卵管 2 dpm/g であった。96 時間後には、放射標識体は皮下脂肪、腎臓、筋胃及び胆汁にしか認められなかった。(参照 55)

摘出されたヒトの胎盤通過実験では、母体側に DON を添加した 4 時間後に胎児側の DON 濃度が母体側の 21%になった。(参照#45)

### ④ 生体内における代謝

ウサギ又はラットの肝臓マイクロソーム分画を用いた試験では、DON の代謝は認められなかった。(参照 57、58)

---

<sup>4</sup> dpm は、disintegration per minute の略で 1 分当たりの壊変数を示し、cpm/計測効率で求められる。

1 ウシにおいてグルクロン酸抱合体の形成が明らかになっており（参照 59、60）、ヒツ  
2 ジではグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の形成が認められている（参照 48、61）。

#### 4 ⑤ 排泄

5 雄の PVG ラットに  $^{14}\text{C}$ -DON を 10 mg/kg 体重の用量で経口投与した試験では、  
6 投与 96 時間後で 25%が尿、64%が糞便、0.11%が呼気から回収された。尿及び糞便  
7 を分析した結果、DON 及び脱エポキシ化体が同定された。（参照 45）

8  $^{14}\text{C}$ -DON を雄の Sprague-Dawley ラットに 5 mg/kg 体重の用量で強制経口投与  
9 した結果、血漿中の  $^{14}\text{C}$ -DON 濃度は 8 時間後に最大となり、9%が血漿タンパク質  
10 と結合していた。投与量の 37%が尿中に排泄され、グルクロン酸抱合体が主な尿中  
11 代謝物であった。（参照 62）

12 ブタに DON を 1 mg/kg 体重の用量で静脈内投与した試験では、血漿消失半減期  
13 は 3.9 時間であり、胆汁及び尿から DON が回収された。（参照 55）

14 去勢ブタに 4.2 mg/kg の DON を含む飼料を 7 日間摂取させた結果、脱エポキシ  
15 化 DON の割合は小腸遠位部で増加し、直腸から収集された糞便では、DON と脱  
16 エポキシ化 DON の合計量に対する脱エポキシ化 DON の割合は約 80%であった。  
17 （参照 46）

18 ブタに  $^{14}\text{C}$ -DON を静脈内投与（0.30 mg/kg : 0.35  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ ）又は胃内投与（0.60  
19 mg/kg : 0.60  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ ）した結果、静脈内投与では、93.6%が尿中に、胃内投与では、  
20 68.2%が尿中に、20.3%が糞中に排泄された。（参照 39）

21  $^{14}\text{C}$ -DON 2.2 mg（1.3~1.7 mg/kg 体重の用量に相当）を単回経口投与したニワ  
22 トリにおいては、DON は速やかに排泄された。24、48 及び 72 時間までの回収率  
23 は、投与量のそれぞれ 79、92 及び 98%であった。（参照 56）

24 雄のヒツジに DON を 5 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与した結果、DON  
25 及び脱エポキシ化体は 30 時間以内に血漿から完全に消失した。（参照 48）

26 DON を 5 mg/kg 体重の用量でヒツジに経口投与した試験では、投与量の 6.9%が  
27 尿から、0.11%が胆汁から、65%が糞便から DON 及び代謝物として回収された。  
28 （参照 49）

29 雌のヒツジに  $^{14}\text{C}$ -DON を 4 mg/kg 体重の用量で静脈内投与した試験では、24 時  
30 間後までに 91%が尿から、6%が胆汁から回収された。（参照 61）

31 また、ヒトにおいて DON のグルクロン酸抱合体が尿中に排泄されることが確認  
32 されている。（参照 62、#46）

33 さらに、大腸で DON を脱エポキシ化できる細菌叢を有しているヒトの尿から  
34 DON の脱エポキシ化体が検出された。（参照#47）

#### 35 ⑥ 卵及び乳汁への移行

36 ニワトリに  $^{14}\text{C}$ -DON 2.2 mg（1.3~1.7 mg/kg 体重の用量に相当）を単回経口投  
37 与した結果、投与から 24 時間以内の初回卵に含まれていた  $^{14}\text{C}$ -DON の最大量は投  
38

1 与量の 0.087%であった（卵 1 個あたり  $^{14}\text{C}$ -DON 1.9  $\mu\text{g}$  に相当）。6 日間の反復経  
2 口投与後の卵 1 個あたりの  $^{14}\text{C}$ -DON の最大量は、1 日投与量の 0.19%であった（卵  
3 1 個あたり  $^{14}\text{C}$ -DON 4.2  $\mu\text{g}$  に相当）。（参照 63）

4 ニワトリに  $^{14}\text{C}$ -DON を 5.5 mg/kg 飼料の濃度で 65 日間混餌投与した試験では、  
5 卵中の  $^{14}\text{C}$ -DON の蓄積量は増加しなかった。卵に含まれる  $^{14}\text{C}$ -DON は 8 日間の  
6 投与後に最大に達し（60 g の卵 1 個あたり DON 又は代謝物 1.7  $\mu\text{g}$  に相当）、その  
7 後数週間で徐々に減少した。（参照 64）

8 雌のヒツジに  $^{14}\text{C}$ -DON を 4 mg/kg 体重の用量で静脈内投与し、48 時間にわたっ  
9 て乳汁中への移行を測定した結果、回収率は投与量の 0.25%未満であった。乳汁中  
10 の DON の最大濃度は 61 ng/mL（抱合体及び非抱合体の比は約 2 : 1）、脱エポキシ  
11 シ化体の最大濃度は 1,220 ng/mL であった（抱合体及び非抱合体の比は約 3 : 1～  
12 5 : 1）。（参照 61）

13 DON 920 mg を単回経口投与したウシから 1 日 2 回採取された乳汁において、  
14 遊離型及び抱合体型の DON が低濃度で認められた（最大濃度 4 ng/mL）。（参照 50）

15 初産分娩後で泌乳 13～22 週のホルスタイン種雌牛について、飼料中の DON が  
16 乳量に及ぼす影響並びに DON 及びその脱エポキシ化体の乳汁中への移行が 10 週  
17 間にわたって調べられた。DON の投与量（1 日あたりの摂取量がそれぞれ 0.001、  
18 0.085 及び 0.21 mg/kg 体重）は摂取量及び総乳量に影響しなかったが、DON を投  
19 与した 2 群において乳脂肪の含有率及び総量が減少した。乳汁中への DON 及び脱  
20 エポキシ化体の移行は認められなかった（検出限界 5 ng/mL）。（参照 65）

21 乳牛に DON を 8.21 mg/kg 乾燥重量及びゼアラレノン（ZEN）を 0.09 mg/kg 乾  
22 燥重量の濃度で混餌投与した試験では、DON 及び脱エポキシ化 DON の乳汁中へ  
23 の移行率（投与量に対する乳汁中への排泄割合）はそれぞれ 0.0001～0.0002 及び  
24 0.0004～0.0024 であった。（参照 42）

25 ホルスタイン種雌牛に DON を 5.3 mg/kg 乾燥重量の濃度で 11 週間又は 4.4 あ  
26 るいは 4.6 mg/kg 乾燥重量の濃度で 18 週間にわたり混餌投与した結果、乳汁中  
27 には DON は検出されなかったが、脱エポキシ化体が乳 1 kg につき検出限界以下～  
28 3.2  $\mu\text{g}$  検出された。乳汁中への移行率は 0.0001～0.0011 と無視できるレベルであ  
29 った。（参照 66）

30 また、乳牛に DON を 3.4 mg/kg 飼料の濃度で混餌投与した結果、乳には 0.14  
31  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の DON 及び脱エポキシ化 DON が含まれ、DON の総排泄量が濃度及び搾乳量  
32 に比例して増加した。（参照 #48、#49）

## 35 (2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響

36 雄の NMRI マウスへの 6 週間混餌投与試験において、DON 10 mg/kg 含有飼料投  
37 与群（1.4 mg/kg 体重に相当）で体重増加率が有意（ $p < 0.01$ ）に低下した。投与期間  
38 終了時の摘出灌流空腸を使った *in vitro* の吸収試験では、水、ロイシン、トリプトフ

1 アン及び鉄の吸収への影響は認められなかったが、DON 10 mg/kg 含有飼料投与群に  
2 おいてグルコース移行率のわずかな減少が認められた ( $p<0.05$ )。さらに空腸におけ  
3 る 5-メチルテトラヒドロ葉酸の移行率及び組織蓄積率が最大 50%減少した。DON 10  
4 mg/kg 含有飼料摂取群における肝臓のマンガン及びモリブデン含有率が低かった。

5 (参照 67)

6 8~10 週齢の雄のラットから摘出した脾臓の切片を用いた試験では、タンパク質及  
7 び DNA の合成阻害を引き起こす最小濃度が 1,000 ng/mL であった (阻害率はそれぞ  
8 れ 72%及び 53%)。一方、同じ濃度で RNA 合成は促進された。(参照 68)

9 DON は、*in vivo* 及び *in vitro* の試験でニワトリ小腸でのグルコース及びアミノ酸  
10 の取り込みを Na<sup>+</sup>/D-グルコース共輸送体及び Na<sup>+</sup>/アミノ酸共輸送体を阻害するこ  
11 とにより抑制した。(参照 69、70、71)

12 雄の Wistar ラットに 1 mg/kg 体重で DON を 1 日 1 回、3 日間皮下投与した結果、  
13 血中インスリン、グルコース及び遊離脂肪酸が増加した。また、筋肉中のグリコーゲ  
14 ンの沈着が増加し、トリグリセライドが減少した。(参照 72)

15 ほとんどのトリコテセンがタンパク質の合成を阻害する。この阻害には、C-9 及び  
16 C-10 位の不飽和結合並びに 12,13-エポキシ環を必要とし、その阻害力価は置換基に  
17 よって異なる。トリコテセンは真核細胞リボソームの 60S サブユニットに結合し、ペ  
18 プチジルトランスフェラーゼ活性を阻害する。C-4 位に置換基を持たない DON はペ  
19 プチド鎖伸長を阻害する (参照 73、74)。タンパク質合成の阻害は、DON を含むト  
20 リコテセンの主要な毒性作用と考えられる (参照 75)。DON の *in vitro* での毒性は、  
21 T-2 トキシンの約 100 分の 1 である。脂溶性の違いなどのため、DON の *in vivo* での  
22 毒性は、*in vitro* でのタンパク質合成に対する作用に基づいて予想される毒性よりも  
23 強くなると考えられる (参照 75、76)。

24 培養細胞に対する DON の細胞毒性を細胞増殖や活性の測定に用いる試薬である  
25 MTT を用いた試験によって比較した結果、CHO-K1 細胞 (チャイニーズハムスター  
26 卵巣由来株化細胞)、V79 細胞 (チャイニーズハムスター肺由来株化細胞)、C5-O 細  
27 胞 (BALB/c マウスケラチノサイト由来株化細胞)、Caco-2 細胞 (ヒト消化管由来株  
28 化細胞)、HepG2 細胞 (ヒト肝臓由来株化細胞)の順に感受性が高く、48 時間<sup>ばく露</sup>  
29 後の 50%細胞増殖を阻害する濃度 (Inhibition Concentration 50%, IC<sub>50</sub>) は各々 0.27、  
30 0.49、0.54、1.02 及び 8.36 µg/mL であった。(参照 77)

31 ラット肝初代細胞を 10~2,500 ng/mL の DON で 24 時間<sup>ばく露</sup>した後、4 時間培  
32 養した結果、乳酸デヒドロゲナーゼ、ALT 及び AST が増加し、細胞生存率が減少し  
33 た。MTT アッセイによる IC<sub>50</sub> 値は 1,200 ng/mL であった。また、10 ng/mL 以上の  
34 濃度で形態的傷害が認められた。細胞傷害作用は用量依存的で、閾値は 50 ng/mL で  
35 あった。(参照 78)

36 HuH-6KK 細胞 (ヒト肝臓由来株化細胞) を、DON、アセチル化 NIV (AcNIV)  
37 及び NIV を各 0.15 mg/L 含有する無血清培地で培養した結果、細胞増殖が抑制され  
38 た。MTT アッセイにおける DON の IC<sub>50</sub> 値は 1.1 mg/L であった。(参照 79、80)

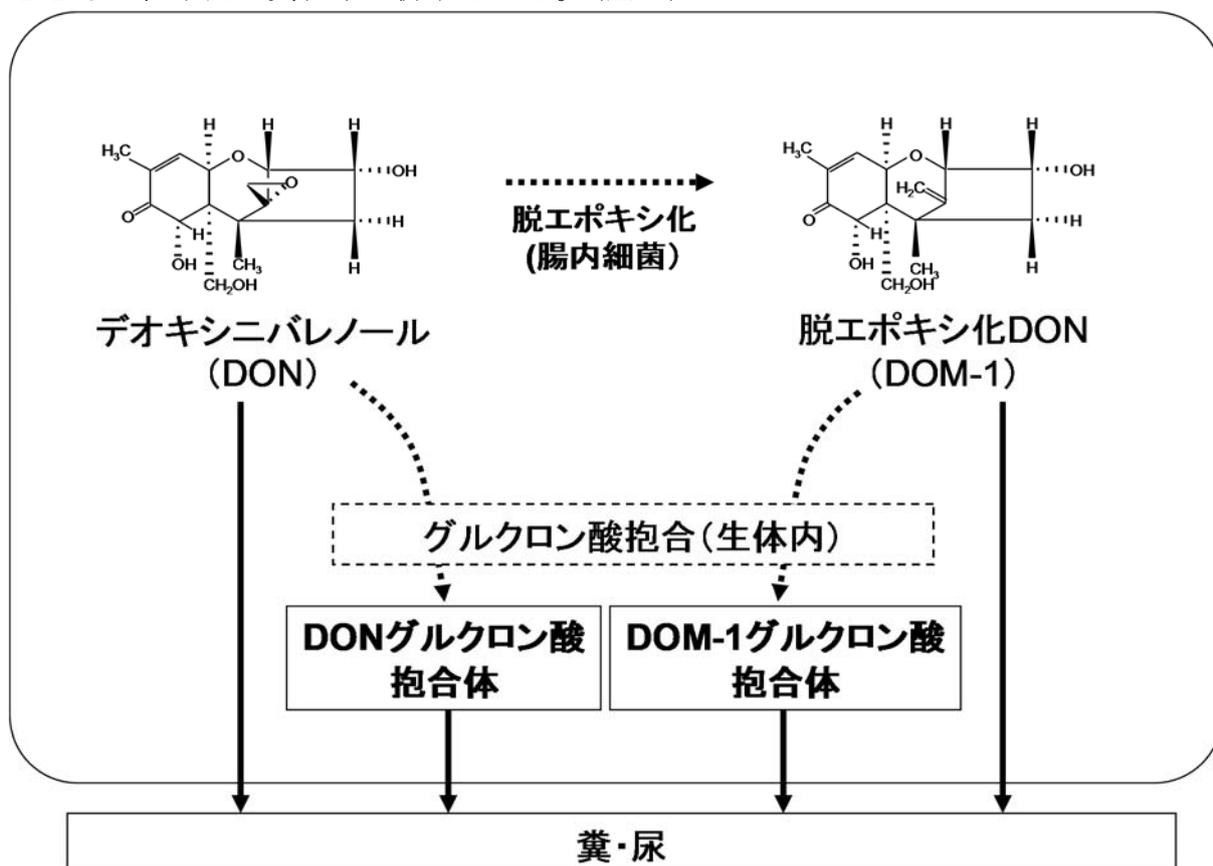
1 K562 細胞（ヒト赤白血病由来株化細胞）を用いて DON 及び DON のグルクロン  
2 酸抱合体の細胞毒性について、細胞増殖や活性の測定に用いる試薬である MTS を用  
3 いた生物活性測定法によって比較した結果、DON 1.31  $\mu\text{M}$  で 50%細胞数(活性)阻害を  
4 観測したが、グルクロン酸抱合された DON では 270  $\mu\text{M}$ まで有意な細胞毒性は認め  
5 られなかった。（参照 81）

6 3T3 細胞(マウス皮膚由来株化細胞)を用いて DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び  
7 脱エポキシ化 DON の細胞増殖への影響を 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン(BrdU)取り  
8 込みにより調べた結果、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.50 $\pm$ 0.34 mM (444 $\pm$ 101 ng/mL)、  
9 14.4 $\pm$ 1.59 mM (4,890 $\pm$ 537 ng/mL)、1.51 $\pm$ 0.24 mM (510 $\pm$ 80 ng/mL) 及び  
10 83.0 $\pm$ 8.77mM (23,300 $\pm$ 2,460 ng/mL) であった。（参照 82）

11 DON(10~100  $\mu\text{M}$ )は J774A.1 細胞（マウスマクロファージ様株化細胞）に濃度依  
12 存的にアポトーシスを誘導し、培養 72 時間における IC<sub>50</sub> 値は、16.8 $\pm$ 0.2  $\mu\text{M}$  であっ  
13 た。（参照 83）

14 また、ブタ腎臓細胞を用いて DON とブタ腸内容物を培養して得られた脱エポキシ  
15 化 DON の細胞毒性を MTT アッセイにより検討した結果、DON の脱エポキシ化は  
16 細胞毒性の減少と相関した。（参照 36）

17  
18 以上より、DON は、動物種及び用量によって差があるものの、主に脱エポキシ化  
19 及びグルクロン酸抱合体化により、毒性が低い誘導体に変換・代謝され、元の DON  
20 とともに、尿及び糞便中に排泄される。（図 2）



## 図 2 主なデオキシニバレノール (DON) の変換・代謝の概要

### B. ニバレノール (NIV)

#### (1) 吸収、分布、代謝、排泄

##### ① 消化管内における脱エポキシ化体への変換

NIV は腸内細菌叢により脱エポキシ化され、毒性の低い誘導体に変換されることが知られている。

NIV をブタ糞便とともに *in vitro* で嫌氣的に培養した結果、脱エポキシ化体に変換された。また、脱エポキシ化能のないブタの畜舎に脱エポキシ化能を有する糞便を散布すると、1 週間後にはブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した。(参照 40)

NIV を投与する前のブタの糞便を NIV とともに *in vitro* で嫌気培養したところ、NIV の脱エポキシ化体は生成しなかった。一方、ブタに 2.5 又は 5.0 mg/kg 飼料の濃度で NIV を 1 週間にわたり混餌投与した結果、腸内細菌叢が NIV を脱エポキシ化する能力を獲得した。これらの動物の糞便を DON と培養したところ、*in vitro* で DON の脱エポキシ化体を生成することができた。また、NIV とウシ第一胃液とを *in vitro* で嫌気培養した結果、約 80% が脱エポキシ化された。(参照 41)

##### ② 吸収

トリチウム標識した NIV と Ac-NIV をそれぞれ 20 及び 18 µg/kg 体重の用量で、雌の ICR マウスに強制経口投与したところ、NIV は 60 分後に、Ac-NIV は 30 分後に血漿中濃度が最大に達した。Ac-NIV 投与群の血漿中最大濃度と AUC は、NIV 投与群と比較してそれぞれ 5 及び 10 倍量であった。Ac-NIV は吸収された後、肝臓や腎臓で速やかに NIV に代謝された。(参照 84)

ブタに 0.05 mg/kg 体重の用量で NIV を 1 日 2 回混餌投与し、肝門脈及び腸間膜動脈末梢部のカテーテルを通じて血液検体を採取したところ、NIV は腸から吸収され、初回サンプリング時点の投与 20 分後から NIV が検出された。投与 7.5 時間後までに、投与量の 11~48% が吸収され、血漿中濃度は投与後 2.5~4.5 時間で最大に達した。(参照 85)

Ac-NIV を 2.2 mg/kg 体重の用量でブロイラー及びアヒルに静脈内又は経口投与し血中濃度を測定したところ、静脈内投与では投与後直ちに NIV が認められ 20 分後まで高い値であった。また、経口投与では投与 10 分後に Ac-NIV 及び NIV の血中濃度は最大に達し、大部分の Ac-NIV は NIV に直ちに變換されていた。経口投与での Ac-NIV のバイオアベイラビリティ<sup>5</sup>はブロイラーで 9.8%、アヒルで 19.5% であった。(参照 86)

健常ブタの消化管(胃、十二指腸、空腸及び回腸)の *in vitro* 実験モデルを用いて、NIV の吸収を調べたところ、大半が空腸部分で吸収された。(参照 45)

<sup>5</sup> 投与量に対する循環血流中における未変化体の総量の割合で示される。

1 ニワトリの腸内細菌叢によるトリコテセンの分解を *in vitro* で検討した試験にお  
2 いて、NIV は脱エポキシ化され、Ac-NIV は主に脱アセチル化された。(参照 43)

3 Caco-2 細胞を用いた *in vitro* の実験では、NIV の基底-先端への輸送はエネルギー  
4 依存型であり、先端-基底側への輸送は単純拡散であることが示された。(参照 87)

### 5 6 ③ 分布

7 トリチウム標識した NIV と Ac-NIV を妊娠 17 日目の ICR マウスに、それぞれ  
8 40 及び 43 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した後、6 及び 24 時間後に測定を行  
9 った。母動物では、投与 6 及び 24 時間後ともに、血漿、肝臓、腎臓、胎盤に分布  
10 が見られた。胎児マウスにおいては肝臓及び腎臓を含む全臓器に 6 時間後から放射  
11 活性が認められ、レベルは母動物と同程度であった。(参照 88)

### 12 13 ④ 生体内における代謝、排泄

14 ウサギ又はラットの肝臓ミクロソーム分画を用いた試験では、NIV の代謝は認め  
15 られなかった。(参照 57)

16 トリチウム標識した NIV と Ac-NIV をそれぞれ 20 及び 18 µg/kg 体重の用量で、  
17 雌の ICR マウスに強制経口投与した試験では、投与 48 時間後で、Ac-NIV 投与マ  
18 ウスでは主に尿を介して放射性同位体が排泄されたが、NIV 投与マウスでは主に糞  
19 便を介しての排泄であった。(参照 84)

20 雄の Wistar ラットに 2~3 日の間隔で 5 mg/kg 体重の用量の NIV を計 12 回経  
21 口投与した結果、投与した NIV の 80%は脱エポキシ化 NIV として糞便中に排泄さ  
22 れ、1%は尿中に排泄された。投与した NIV の 7%は糞便中に、1%は尿中に未変化  
23 体として検出された。(参照 89)

24 ブタに 0.05 mg/kg 体重の用量で NIV を 1 日 2 回混餌投与した結果、NIV は主  
25 に糞便中に排泄された。血漿中、尿中、糞便中において NIV の代謝産物はグルクロ  
26 ン酸抱合体、硫酸抱合体、脱エポキシ化 NIV のいずれも認められなかった。(参照  
27 85)

28 雌ニワトリに NIV を 1, 3 及び 5 mg/kg 飼料の濃度で 50 日間混餌投与した結果、  
29 肝臓及び胆汁中に痕跡量の未変化体 NIV が認められた。また、糞便中に NIV 及び  
30 脱エポキシ化 NIV が摂取量の最大 10%排泄された。(参照 90)

### 31 32 ⑤ 卵及び乳汁への移行

33 トリチウム標識した NIV と Ac-NIV を授乳期の ICR マウスに、それぞれ 40 及  
34 び 43 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した後、6 及び 24 時間後に測定を行った結  
35 果、母動物の乳汁から放射活性が検出された。また、哺乳マウスの肝臓及び腎臓か  
36 らも放射活性が検出された。非ラベル化合物の分析から、Ac-NIV は主に母動物の  
37 体内で NIV に変換された後、胎児及び哺乳マウスに移行するものと考えられた。  
38 (参照 88)

## (2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響

NIV は Hela 細胞（ヒト子宮由来株化細胞）の増殖を 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度で完全に阻害した。また、NIV 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  では、タンパク合成及び DNA 合成をほぼ完全に阻害したが、RNA 合成はほとんど阻害しなかった。（参照 91）

HeLa 細胞に、NIV を 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の用量で 1 分間作用させた結果、RNA 合成阻害は認められなかったが、ポリリボソームの分解を引き起こした（参照 92）。また、その他ヒト由来細胞（子宮癌、胎児腎臓及びリンパ球）に対しても増殖阻害が認められ、その  $\text{IC}_{50}$  値は 0.3~1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった（参照 93）。

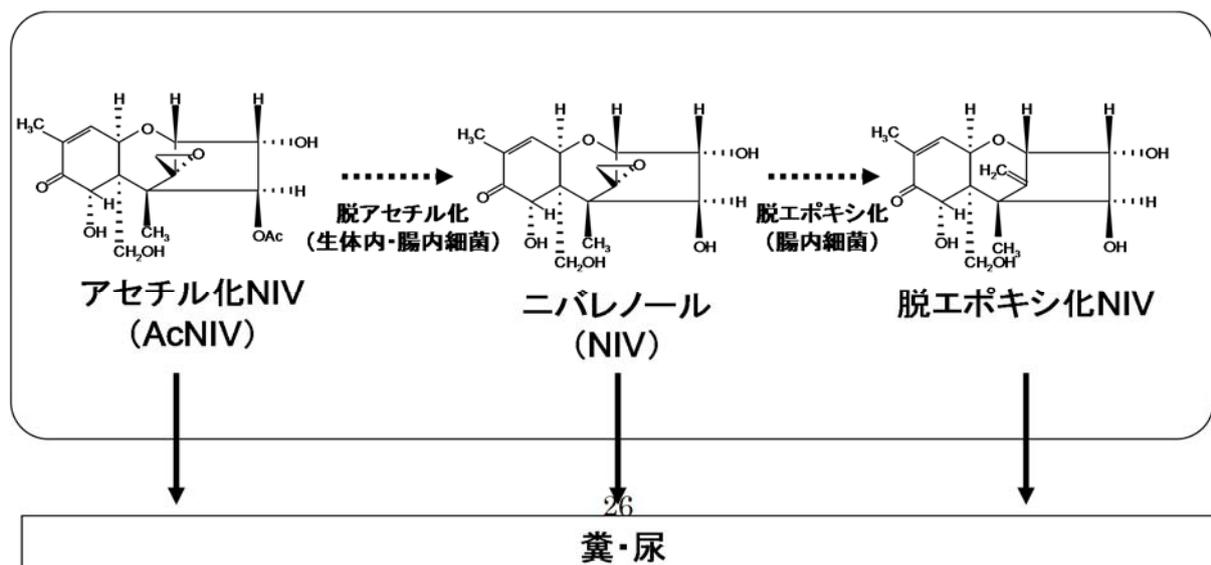
ウサギの網状赤血球に NIV を作用させた結果、タンパク質合成を阻害し、 $\text{IC}_{50}$  値は 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、ポリフェニルアラニンの合成阻害での  $\text{IC}_{50}$  値は 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であったことから、リボゾームレベルでタンパク質合成を阻害することが考えられた。（参照 94） NIV はエールリッヒ腹水腫瘍細胞におけるタンパク質合成（ $\text{IC}_{50}$ 、6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及び DNA 合成（ $\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）を阻害した。（参照 95）

NIV(10~100  $\mu\text{M}$ )は J774A.1 細胞に濃度依存的にアポトーシスを誘導し、培養 72 時間における  $\text{IC}_{50}$  値は、 $11.2 \pm 0.8 \mu\text{M}$  であった。（参照 83）

3T3 細胞を用いて NIV、4-Ac-NIV 及び脱エポキシ化 NIV の細胞増殖への影響を BrdU 取り込みにより調べた結果、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ  $1.19 \pm 0.06 \text{ mM}$  ( $373 \pm 20 \text{ ng}/\text{mL}$ )、 $0.72 \pm 0.04 \text{ mM}$  ( $255 \pm 13 \text{ ng}/\text{mL}$ )、 $64.2 \pm 3.14 \text{ mM}$  ( $19,030 \pm 930 \text{ ng}/\text{mL}$ ) であった。（参照 82）

NIV を 0.014、0.071、0.355、1.774 及び 8.87  $\text{mg}/\text{kg}$  体重の用量で週 3 回、4 週間にわたって雄の C57B16 マウスに経口投与した結果、ウエスタンブロット法による解析では P450 1a、2b、2c、3a 及び 4a は変化しなかった。（参照 96）

以上より、NIV は、動物種及び用量によって差があるものの、主に腸内細菌叢による脱エポキシ化により、毒性が低い誘導体に変換される。この誘導体は、変換されていない元の NIV とともに、尿及び糞便中に排泄される。また、Ac-NIV は主に脱アセチル化されて NIV に変換・代謝される。（図 3）



### 図 3 主なニバレノール (NIV) の変換・代謝の概要

## 2. 実験動物等における毒性

毒性データのとりまとめにあたっては、DON 又は NIV それぞれを投与したときの特異的な毒性所見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、他の毒素が混入している可能性のある自然汚染飼料等を投与した実験については、必要に応じて参考とした。また、今回の評価は食品中の DON 及び NIV 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めた。

### A. デオキシニバレノール (DON)

#### (1) 急性毒性

DON の経口投与による半数致死量(LD<sub>50</sub>)を表 4 に示した。経口単回投与による DON の毒性所見としては、消化管、リンパ組織への障害、また、嘔吐作用が特徴である。

表 4 デオキシニバレノール (DON) の急性経口毒性試験における LD<sub>50</sub> 値

動物種及び系統	投与物質	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照 文献
マウス、DDY、雄、6 週齢	精製 DON	46	97
マウス、B6C3F1、雌、離乳後	精製 DON	78	98
ニワトリ、雄、1 日齢	精製 DON	140	99

経口 LD<sub>50</sub> 値は、マウスに精製 DON を投与したとき 46 (参照 97) 及び 78 mg/kg 体重(参照 98)と報告されており、消化管出血壊死、骨髄、腎臓の壊死などが顕著であった。

B6C3F1 マウス (1 群雌 3 匹) の単回経口投与の実験では、100 mg/kg 体重の用量で、消化管、骨髄とリンパ組織の広範な壊死が報告されており (参照 98)、DDY マウス (1 群雌 10 匹) を用いた実験では、32 mg/kg 体重以上の投与で、胃底部出血、くも膜下出血及び睾丸充血が認められている (参照 97)。

また、B6C3F1 マウスに DON を 0、1 又は 5 mg/kg 体重で単回経口投与した試験の結果、1 mg/kg 体重投与群又は 5 mg/kg 体重投与群で、それぞれ 4 時間又は 6 時間後まで可逆的な餌の摂取量の減少が観察された。(参照#36)

ブタの単回投与の実験では、0.4 mg/kg 体重の DON 投与により、十二指腸 (粘膜充血・水腫)、空腸 (絨毛の充血、好酸球浸潤、リンパろ胞拡張)、回腸 (リンパろ胞拡張)、肝臓 (肝細胞空胞変性・壊死、充血) に影響がみられた。(参照 100)

実験動物における DON の投与による嘔吐を表 5 に整理した。静脈内及び腹腔内投与であっても経口投与と同レベルの用量で嘔吐が見られることから、嘔吐作用は神経系を介したものと考えられる。

1

2 表 5 デオキシニバレノール (DON) を投与した実験動物における嘔吐のまとめ

動物種等	投与方法 (溶媒)、 期間	投与物質	投与量	所見	ED <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	嘔吐が認められた 最小投与量(mg/kg 体重)	嘔吐が認められな かった最大投与量 (mg/kg 体重)	参照 文献
ブタ、雑種、 9~10 kg (1群3~6頭)	強制経口 (水)、単回	精製 DON	0、0.075、0.1、 0.2、0.4 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・0.1 mg/kg 体重では、6 頭中 1 頭が投与後 82 分で 1 回嘔吐</li> <li>・0.2 mg/kg 体重では 3 頭中 2 頭が投与後平均 68.5 分で嘔吐</li> <li>・0.4 mg/kg 体重では 3 頭すべてが平均 59 分後に嘔吐</li> </ul>		0.1	0.075	101
	腹腔内投与、単回	精製 DON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐</li> <li>・0.075 mg/kg 体重以上では 3 頭すべてが嘔吐</li> </ul>		0.05	0.025	
ブタ、ヨーク シャー、10~ 15 kg (1群3頭)	強制経口 (生理食塩 水)、単回	精製 DON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が投与後 56 分で嘔吐、14 分間継続</li> <li>・0.075、0.1 mg/kg 体重では嘔吐なし</li> <li>・0.2 mg/kg 体重では 3 頭すべてが平均 19.3 分後に嘔吐、平均 16.3 分間継続</li> </ul>		0.05	0.025	102
	腹腔内投与 (生理食塩 水)、単回	精製 DON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が嘔吐</li> <li>・0.075、0.1 mg/kg 体重で 3 頭すべてが嘔吐</li> <li>・0.2 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐</li> </ul>		0.05	0.025	
	強制経口 (生理食塩 水)、単回	精製 15-Ac-DON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・0.075 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が嘔吐</li> <li>・0.1 mg/kg 体重では嘔吐なし</li> </ul>		0.075	0.05	

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

				・0.2 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐				
	腹腔内投与 (生理食塩水)、単回	精製 15-Ac-DON	0、0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.075 mg/kg 体重以上で 3 頭すべてが嘔吐		0.075	0.05	
ブタ、ヨークシャー、6~8 週齢、15~20 kg (1 群 4~6 頭)	胃内投与 (DMSO)、絶食 4 時間後、単回	精製 DON			0.075			103
	静脈内投与、単回	精製 DON			0.02			
ブタ、ヨークシャー、去勢雄、8~12 週齢、15~20 kg (1 群 2~4 頭)	胃内投与 (生理食塩水)、30 分おきに 6 回投与	精製 DON	0、0.03 mg/kg 体重	・嘔吐なし			0.03	104
	静脈内投与 (生理食塩水)、30 分おきに 6 回投与	精製 DON	0、0.01 mg/kg 体重	・嘔吐なし			0.01	
ブタ、ヨークシャー、去勢雄、8~12 週齢、15~20 kg (1 群 2~4 頭)	胃内投与 (生理食塩水)、単回	精製 DON	0、0.03、0.3 mg/kg 体重	・0.3 mg/kg 体重で 4 頭すべてが 15 分以内に嘔吐		0.3	0.03	105
	静脈内投与 (生理食塩水)、単回	精製 DON	0、0.01、0.1 mg/kg 体重	・0.1 mg/kg 体重で 4 頭すべてが 15 分以内に嘔吐		0.1	0.01	
ブタ、雑種、20 kg (1 群 4 頭)	混餌、4 日	精製 DON	0、3.6、7.2、40 mg/kg 飼料	・嘔吐なし				101
ブタ、ヨークシャー、去勢	混餌、49 日	精製 DON	0、4.7 mg/kg 飼料 (0.19 mg/kg	・嘔吐なし			0.19*	106

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

雄、9～10 週 齢、27.5 kg (1 群 3 頭)			体重/日*)					
ブタ、7.5 kg (1 群 4 頭)	混餌、4 日	人工汚染ト ウモロコシ	0、44.4、97.2、 124.9、227.5 mg/kg 飼料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・44.4 mg/kg 飼料で 4 頭中 2 頭が嘔吐</li> <li>・97.2 mg/kg 飼料で 4 頭中 1 頭が嘔吐</li> <li>・124.9 mg/kg 飼料で 4 頭中 4 頭が嘔吐</li> <li>・227.5 mg/kg 飼料で 4 頭中 3 頭が嘔吐</li> </ul>				107
ブタ、8.4 kg (1 群 4 頭)	混餌、11 日	人工汚染ト ウモロコシ	0、9.0、19.7、 33.5、43.4 mg/kg 飼料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・19.7 mg/kg 飼料以上で 1 日目に嘔吐</li> </ul>		0.8*		
ブタ、7.1 kg (1 群 3 頭)	混餌、21 日	人工汚染ト ウモロコシ	0、1.34、2.55、 5.12、6.39、 7.83、8.63、11.9 mg/kg 飼料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐なし</li> </ul>			0.6*	
ブタ、ヨーク シャー、去勢 雄及び未經 産雌、34～ 39 kg (1 群雌雄各 5 頭)	混餌、5 週	人工汚染ト ウモロコシ 又は自然汚 染小麦	0、5.08、14.5 mg/kg 飼料(0、 0.2、0.42 mg/kg 体重/日)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐なし</li> </ul>			0.42	108
ブタ、74 kg (1 群雌 64 頭)	混餌、35 日	汚染小麦	0、5 mg/kg 飼 料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐なし</li> </ul>				109
ブタ、離乳 後、7.7 kg (1 群雄雌各 8 頭)	混餌、3 週	汚染小麦	0、0.9、2.0、2.8 mg/kg 飼料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐なし</li> </ul>				110
ブタ、23- 27 kg (1 群 15 頭)	混餌、9 週	自然汚染ト ウモロコシ	1、5mg/kg 飼料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5 mg/kg 飼料で嘔吐</li> </ul>				111
イヌ、6 ヶ月、 2～3 kg (1 群 5～7 頭)	皮下投与、 単回	精製 DON	0、0.025、0.1、 0.2、0.5、1.0、 2.0、3.8 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・0.1～0.2 mg/kg 体重で投与 十分後に嘔吐</li> <li>・1～2 mg/kg 体重で投与数分</li> </ul>		0.10	0.025	97

			体重	後に嘔吐				
イヌ、ビーグル又はブリタニー、1～7歳、15～20 kg (1 群 2～14 頭)	混餌、14 日	自然汚染小麦	0、1、2、4、6、8、10 mg/kg 飼料(0、0.075、0.15、0.3、0.45、0.6、0.75 mg/kg 体重/日*)	・ 8 mg/kg 飼料以上で嘔吐		0.6*	0.45*	112
ネコ、アメリカンショートヘア、1～9歳、2～4 kg (1 群 2～8 頭)	混餌、14 日	自然汚染小麦	0、1、2、4、6、8、10 mg/kg 飼料(0、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mg/kg 体重/日*)	・ 4 mg/kg 飼料で 2 頭中 1 頭が嘔吐 ・ 6、8 mg/kg 飼料では嘔吐なし ・ 10 mg/kg 飼料で 8 頭中 4 頭が嘔吐		0.2*	0.1*	112

1 \* : JECFA による換算値

2

3 ブタへの単回強制経口投与の場合、最小嘔吐用量は 0.05～0.1 mg/kg 体重であっ  
4 た。一方、混餌投与では 0.19～0.6 mg/kg 体重/日の用量まで嘔吐は認められていな  
5 い。また、イヌでは精製 DON の 0.1 mg/kg 体重の皮下投与で嘔吐が認められたが、  
6 混餌投与では 0.45 mg/kg 体重/日の用量まで嘔吐は認められていない (参照 97、参  
7 照 112)。ヒツジ及びブタに 1.0 mg/kg 体重の用量を静脈内投与後、DON は、脳せ  
8 き髄液中に検出された。ブタではヒツジの約 2.5 倍の毒素が脳せき髄液に達するこ  
9 とが示された (参照 113)。セロトニン (5HT<sub>3</sub>: 5-hydroxytryptamine, type3) 受  
10 容体拮抗薬の投与により、DON によるブタにおける嘔吐が抑制されたという報告  
11 がある (参照 103)。また、げっ歯類で 5HT<sub>3</sub> 受容体を介した小腸運動の抑制作用が  
12 報告されており、胃の弛緩や胃内容排泄遅延が認められている。(参照 114)。

13

## 14 (2) 亜急性毒性

15 表 6 に DON の投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

16

17

18

19

20

21

22

23

1  
2

表 6 精製デオキシニバレノール(DON)の経口又は混餌投与による  
亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 BALB/c、 4~6 週齢 (1 群雄 4 匹)	7 日	0、2.5、5、 10、20、50	0、0.35、 0.67、1.3、 2.7、6.5	・2.5 mg/kg 飼料以上で摂餌量減少 ・10 mg/kg 飼料以上で体重増加率、胸腺重量の減少	1.3	0.67	指標体重減少	115
	30 日	0、10~20		・2~3 週投与で 4 匹中 3 匹に石灰化を伴う心内膜炎病巣				
マウス、 ICR、3 週齢 (1 群雌雄各 10 匹)	14 日	0、2、4、8	(雄)0、 0.37、 0.76、1.49 (雌)0、 0.41、 0.81、1.59	・8 mg/kg 飼料で摂餌量減少 ・2 mg/kg 飼料以上で体重増加率の減少(雄)、赤血球数の減少	0.37			116
マウス、 ICR、3 週齢 (1 群雌 10 ~12 匹)	14 日	0、8、12、16	0、1.2、 1.8、2.4	・体重増加率及び摂餌量の用量依存的な減少	1.2			117
		0、4、8	0、0.6、1.2	・4 mg/kg 飼料以上で体重増加抑制	0.6			
マウス、 Swiss- Webstar、 離乳後 (1 群雄 24 匹)	35 日		0、0.75、 2.5、7.5	・試験期間内に 7.5 mg/kg 体重/日投与群では 24 匹中 23 匹死亡 ・2.5 mg/kg 体重/日投与群では 24 匹中 12 匹死亡 ・2.5 mg/kg 体重/日以上で脾臓・胸腺・リンパ節・消化管の変化 ・0.75 mg/kg 体重/日以上で体重及び摂餌量減少	0.75			118
マウス、 NMRI、 18 g	42 日	0.1、1、10	0.014、 0.14、1.4*	・10 mg/kg 飼料で体重増加抑制、栄養素取り込み障害	1.4*	0.14*		67

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

(1 群雄 10 匹)								
マウス、 B6C3F、離 乳後 (1 群雌 8 匹)	56 日	0、0.5、2、 5、10、25	0、0.07、 0.28、0.7、 1.4、3.5*	・ 2 mg/kg 飼料で体重増加抑制、肝臓重量、腎臓重量の減少	0.28*	0.07*		119
マウス、 C57BL6	14 日	0.1、2.5、10 ppm 飼料		・ 2.5 又は 10 ppm の汚染飼料で 14 日間飼育した 22 か月齢のマウスは 3 か月齢のマウスに比較して有意に体重が減少				#35
ラット、 Sprague- Dawley、離 乳後 (1 群雌雄各 25 匹)	60 日		0、0.25、 0.5、1	・ 雌 0.25 mg/kg 体重/日以上及び雄 1 mg/kg 体重/日で体重増加率及び摂餌量減少 ・ 1 mg/kg 体重/日で空腸及び脾臓のチミジン取り込み率減少	0.25			120
ラット、 Sprague- Dawley、 190-210 g (1 群雄 10 匹)	90 日	0、20	0、1*	・ 飼料効率減少	1*			121
ブタ、ヨー クシャー、 10~13 kg (1 群去勢雄 6 頭)	32 日	0、1、3	0、0.08、 0.24*	・ 3 mg/kg 飼料で摂餌量及び体重増加率の減少並びに血漿中□□グロブリン及びコルチゾール減少	0.24*	0.08*		122
ブタ、ヨー クシャー、 27.5 kg (1 群去勢雄 3 頭)	7 週	0、47	0、0.19*	・ 摂餌量減少(29%)、体重増加率減少(27%)	0.19*			106

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

ブタ、10 kg (1 群雌 9 頭)	8 週	0, 0.3, 0.6, 1.2	0, 0.012, 0.024, 0.048*	・体重増加率減少なし		0.048*		123
ブタ、60 kg (1 群 3~6 頭)	90 日	0, 1	0, 0.04*	・体重増加率減少なし ・臨床的影響なし ・腎臓にリンパ球浸潤や尿細管上皮の変性などあり(統計学的に有意でない)		0.04*		124
ブタ、ヨークシャー、12~15 週齢 (1 群雄 5 頭)	2~3 週	0, 6mg/kg DON +2mg/kg 15-Ac-DON 又は 3-Ac-DON		・6 mg/kg 飼料 DON で摂餌量及び体重増加率の減少 ・DON とその他のトリコテセン類との間に重大な複合作用は認められなかった			精製 DON と 15-Ac-DON 又は 3-Ac-DON との複合作用なし	125
ブタ、9.8 kg(1 群雌 9 頭)	8 週	0, 0.3, 0.6, 1.2		・摂餌量及び体重増加率は影響なし ・ASAT の増加傾向				126
シチメンチヨウのヒナ、1 日齢 (1 群雌 24 羽)	21 日	0, 20	0, 1.6*	・摂餌量、体重増加率、血液学的、大部分の血清パラメータ、組織検査所見、心臓重量及び腎臓重量への影響なし ・血清中カルシウム減少	1.6*		トウモロコシで培養した半精製 DON	127
アカゲザル (1 群 1~2 頭)	14 日		1, 5	・1 mg/kg 体重/日以上で血小板数の減少、血小板の付着能の減少、フィブリノゲン濃度減少	1			128
ニワトリ、 1 日齢(1 群 15 羽)	35 日	0, 1, 5		・1 又は 5 mg/kg 飼料投与群の空・回腸の絨毛の短縮と面積減少を観察				#50

1 \*: JECFA による換算値

2

3 ① マウス

4 BALB/c マウス (1 群雄 4 匹) に、0、2.5、5、10、20 又は 50 mg/kg 飼料 (0、  
5 0.35、0.67、1.3、2.7 又は 6.5 mg/kg 体重/日に相当) の DON を 7 日間混餌投与し

1 た結果、すべての DON 投与群で摂餌量減少、10 mg/kg 飼料以上の投与群で体重減  
2 少及び胸腺重量減少が認められた。また、10~20 mg/kg 飼料の DON を 2~3 週投  
3 与した結果、4 匹中 3 匹に石灰化を伴う心膜炎病巣が認められた。LOAEL は 10  
4 mg/kg 飼料(1.3 mg/kg 体重/日)、NOAEL は 5 mg/kg 飼料 (0.67 mg/kg 体重/日)  
5 であった。(参照 115)

6 ICR マウス (1 群雌雄各 10 匹) に 0、2、4 又は 8 mg/kg 飼料の DON を 14 日間  
7 投与したところ、8 mg/kg 飼料投与群で最初の 7 日間、後半の 7 日間とも特に雄の  
8 摂餌量が有意に減少した。2 mg/kg 飼料以上の投与群の雄の体重増加率が初期に減  
9 少したが、後半の 2 週目では 8 mg/kg 飼料投与群のみが減少した。また、DON 投  
10 与群で赤血球数の有意な減少が認められた。(参照 116)

11 ICR マウス (1 群雌雄各 10~12 匹) に DON を 0、4、8、12 又は 16 mg/kg 飼  
12 料で 14 日間混餌投与した結果、8 mg/kg 飼料以上の投与群で摂餌量の減少が、全  
13 ての投与群で体重増加抑制が認められた。(参照 117)

14 離乳後の Swiss-Webstar マウス (1 群雄 24 匹) に、0、0.75、2.5 又は 7.5 mg/kg  
15 体重/日の DON を 35 日間強制経口投与する反復投与毒性試験が実施された。高用  
16 量の 2 群では試験中にほとんどのマウスが死亡した。2.5 mg/kg 体重/日投与群で、  
17 胸腺細胞減少、脾臓におけるリンパ球と髄外造血の減少及び胃粘膜腺の拡張と小腸  
18 陰窩上皮壊死が認められ、骨髄 (網状赤血球及び赤血球造血増加) 及び血液学的パ  
19 ラメータ (赤血球数、ヘマトグリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球血色素濃  
20 度の減少) にも影響が認められた。全ての投与群において、摂餌量減少、体重減少、  
21 胸腺及び心臓の相対重量の減少並びに胃の相対重量の増加が認められた。LOAEL  
22 は 0.75 mg/kg 体重/日であった。(参照 118)

23 NMRI マウス (1 群雄 10 匹) に、0、0.1、1 又は 10 mg/kg 飼料の DON を 6 週  
24 間混餌投与した結果、体重増加は 10 mg/kg 飼料の DON を与えた群で有意に減少  
25 した。(参照 67)

26 B6C3F1 マウス (1 群雌 8 匹) に、0、0.5、2、5、10 又は 25 mg/kg 飼料の DON  
27 を 56 日間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。2 mg/kg 飼料以上の投与  
28 群で体重増加率の減少が認められた。胸腺、脾臓、肝臓、腎臓及び脳の重量が用量  
29 依存的に減少したが、組織学的変化はなかった。LOAEL は 2 mg/kg 飼料 (0.28  
30 mg/kg 体重/日)、NOAEL は 0.5 mg/kg 飼料(0.07 mg/kg 体重/日、いずれも JECFA  
31 による換算値)と考えられた。(参照 119)

32 22 か月齢又は 3 か月齢の C57BL6 マウスに 0、1、2.5 又は 10 ppm で DON を  
33 混餌して 14 日間飼育した結果、22 か月齢群のマウスの体重が 3 か月齢群に比較し  
34 て 2.5 又は 10 ppm 群で有意に減少した。(参照#35)

## 35 ② ラット

36 Sprague-Dawley ラット (1 群雌雄各 25 匹) に、精製 DON 含有飼料 (0、0.25、  
37 0.5 又は 1 mg/kg 体重/日に相当) を 60 日間投与する反復投与毒性試験が実施され  
38

1 た。すべての投与群の雌及び 1 mg/kg 体重/日投与群の雄で、摂餌量減少による体重  
2 増加抑制が認められた。また、1 mg/kg 体重/日投与群の雄において空腸及び脾臓に  
3 おけるチミジン取り込み率が有意に減少した。血液学的及び骨髄パラメータ、臓器  
4 重量、並びに病理組織学的所見に有意な変化は認められなかった。雌では LOAEL  
5 は 0.25 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 120)

6 精製した DON を 0 又は 20 mg/kg 飼料の濃度で雄の Sprague-Dawley ラットに  
7 90 日間自由摂取させたところ、有意な臨床所見は観察されなかった。DON 摂取群  
8 のラットは飼料効率が低かったが、飼料忌避はなかった。最終体重は DON 摂取群  
9 で減少した。(参照 121)

### 11 ③ ブタ

12 精製 DON 又は自然汚染トウモロコシとして、DON を 0、1 又は 3 mg/kg 含む飼  
13 料を体重 10~13 kg の去勢ヨークシャーブタ (1 群雄 6 頭) に 32 日間投与する反  
14 復投与毒性試験が実施された。精製 DON の推定摂取量は 0、0.08 又は 0.24 mg/kg  
15 体重/日、自然汚染 DON の推定摂取量は 0、0.09 又は 0.22 mg/kg 体重/日 (いずれ  
16 も JECFA による換算値) であった。汚染飼料には 3 mg/kg 飼料の 15-Ac-DON 及  
17 び 1.3 mg/kg 飼料の NIV も含まれていた。DON の 3 mg/kg 飼料投与群では、給餌  
18 開始後間もなく摂餌量及び体重増加率が有意に減少した。精製 DON 摂取群のブタ  
19 の体重増加率が数日後に回復したのに対し、自然汚染 DON 摂取群のブタの値は試  
20 験を通じて減少し続けた。対照群と比較して DON 摂取群のブタにおける血清中□□  
21 グロブリン濃度が低値となり、高用量群でコルチゾール濃度が高かった。(参照 122)

22 去勢ヨークシャーブタ(1 群雄 9 頭)に精製 DON を 0 又は 4.7 mg/kg 飼料で添加  
23 し 7 週間与えたところ、DON 摂取群で摂餌量及び体重増加率が減少した。LOAEL  
24 は 4.7 mg/kg 飼料(0.19 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)であった。(参照 106)

25 0、0.3、0.6 又は 1.2 mg/kg の濃度で DON を含む飼料を 8 週間にわたってブタ  
26 (1 群雌 9 頭)に与えたところ、飼料中の DON により引き起こされる体重増加への  
27 有意な影響は見られなかった。NOAEL は本試験の最高用量である 1.2 mg/kg 飼料  
28 (0.048 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)であった。(参照 123)

29 DON を 0 又は 1 mg/kg 飼料含む飼料を 90 日間ブタ(1 群 3~6 頭)に投与する反  
30 復投与毒性試験が実施された。病理組織学的検査では、1 mg/kg 飼料の DON によ  
31 り腎臓にリンパ球浸潤や尿細管上皮の変性などが少数例に見られたが、統計学的に  
32 有意な変化ではなかった。(参照 124)

33 ヨークシャーブタ(1 群雄 5 頭)に精製 DON を 0 又は 6 mg/kg 飼料で 2~3 週間  
34 混餌投与した結果、摂餌量及び体重増加率の減少傾向が認められた。(参照 125)

35 離乳子ブタ(1 群雌 9 頭)に精製 DON を 0、0.3、0.6 又は 1.2 mg/kg 飼料で添加  
36 し 8 週間投与した結果、摂餌量及び体重増加率には影響が見られなかった。血中の  
37 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)は、DON の用量に依存して増加  
38 傾向が認められたが、変化は軽微であり、正常の範囲内であった。(参照 126)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

#### ④ シチメンチョウ

シチメンチョウ雛に生後 1 日齢から 21 日間 DON を 0 又は 20 mg/kg 含む飼料を給餌した。摂餌量、体重増加率、血液学的パラメータ（平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度）、組織検査所見、心臓重量及び腎臓重量への影響はなかったものの、DON 摂取によって血清中カルシウムが減少した。（参照 127）

#### ⑤ サル

アカゲザル（1 群 1～2 頭）に DON を 1、5、10、25 又は 50 mg/kg 体重で単回経口投与及び 1 又は 5 mg/kg 体重/日で 2 週間反復経口投与する試験が行われた。50 mg/kg 体重で単回投与された 2 頭のうち 1 頭について、投与 24 時間後に解剖した結果、胸膜及び心外膜での出血、脳血管の膨化、急性腸炎及びリンパ組織での壊死が認められた。残った動物について経時的に監察した結果、投与 48 時間後から血液凝固能の低下傾向が認められ、この凝固能の低下は投与 2 週間後も継続し、1.5～2 ヶ月後に凝固能の正常化の傾向が認められた。反復投与試験では、1 mg/kg 体重/日以上で血小板数の減少、血小板の付着能の減少、フィブリノゲン濃度減少などの血液凝固能の減少が認められたが、血液凝固パラメータは 1.5～2 ヶ月後に正常化の傾向が認められた。（参照 128）

#### ⑥ ニワトリ

1 日齢のニワトリを 0、1 又は 5 mg/kg の DON を含む飼料で 14 日間飼育後、21 日間 DON を含まない飼料で飼育した試験の結果、1 又は 5 mg/kg の DON を含む飼料で飼育したニワトリの体重、体重増加率及び摂食量に有意差は認められなかったが、空腸及び回腸長が対照群と比較して短縮し絨毛面積減少が観察された。（参照 #50）

### （3）慢性毒性・発がん性

B6C3F1 マウスを用いた 2 年間の混餌投与による慢性毒性試験が行われた（表 6）。雌雄各 50 匹からなる群に DON（純度 95%超；3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON を含まない）を 0、1、5 又は 10 mg/kg 含有する飼料（雄でそれぞれ 0、0.1、0.5 又は 1.1 mg/kg 体重/日、雌でそれぞれ 0、0.1、0.7 又は 1.6 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値）が与えられた。雌の平均 1 日摂餌量に変化はなかったが、雄では高用量の 2 群における摂餌量が有意に減少（約 8%）した。5 及び 10 mg 試料投与群の雌雄において体重が有意に減少した。5 及び 10 mg/kg 飼料投与群の雌で血清中の IgA の増加（56%）及び IgG の増加（10%未満）が認められた。5 及び 10 mg/kg 飼料投与群の雄において肝臓の相対重量が減少し、10 mg/kg 飼料投与群では脾臓の相対重量が減少するとともに精巣の相対重量が有意に増加した。脳、脳下垂体、延髄、胸腺、眼、涙腺、ハーダー腺、鼻甲介、気管、肺、甲状腺、副腎、大動脈、肝臓、脾臓、

腎臓、膵臓、唾液腺、食道、胆のう、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節、骨髄、胸骨、尿管、前立腺、精囊、精巣、乳腺、子宮、子宮頸部、卵巣、卵管、末梢神経、骨格筋及び平滑筋を組織学的に調べた結果、各臓器・組織における前腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生率増加は認められなかった。肝臓における前腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生率並びに豚ランゲルハンス島における非腫瘍性病変の発生率は用量依存的に減少し、この減少は統計学的に有意であった。肝臓における増殖性病変の減少は、この系統のマウスで知られている体重と肝細胞癌自然発生率との正の相関を反映した影響と考えられた。NOAEL は飼料中の含有率で 1 mg/kg 飼料(0.1 mg/kg 体重/日)であった。(参照 129)

また、p53+/+マウス又はp53+/-マウスにDONを 0、1、5 又は 10 mg/kg含む飼料で 26 週間飼育した試験の結果、5 又は 10 mg/kg群のマウスで有意な体重増加減少が観察されたが、両群のマウスの肝臓及び腎臓の遺伝子変異で有意差を示さなかった。(参照#37)

表 7 に DON の慢性毒性試験の結果を示した。

表 7 デオキシニバレノール (DON) の慢性毒性試験結果

動物種等	投与方 法、期 間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照 文献
		(mg/kg 飼 料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 B6C3F1 、22~28 日齢 (1 群雌雄 各 50 匹)	混餌、2 年	0、1、 5、10	(雄)0、 0.1、 0.5、 1.1(雌)0 、0.1、 0.7、1.6*	・ 5 mg/kg 飼料以上で 体重増加率減少 ・ 腫瘍発生率の用量依 存的な低下	0.5*	0.1*		129
マウス、 p53+/+、 p53+/-、 5-7 週齢 (1 群雄 10 匹)	混餌、 26 週	0、1、5、 10		・ 5 又は 10 mg/kg 飼料 群で体重増加減少 ・ 5 又は 10mg/kg 飼料 群の肝臓と腎臓の遺 伝子変異に有意差な し				#37

\*: JECFA による換算値

#### (4) 生殖発生毒性

表 8 に DON の生殖発生毒性試験の結果を示した。

1

表 8 デオキシニバレノール (DON) の生殖発生毒性試験結果

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照 文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 Swiss Webster 、離乳後 (1 群雄 7 ~15 匹、雌 10~20 匹)	混餌、 30 日間 投与後 交配		0、0.375、 0.75、1.5、 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 0.375 mg/kg 体重/日 で親動物の摂餌量、飲 水量減少</li> <li>・ 1.5 mg/kg 体重/日で 母動物体重減少</li> <li>・ 2mg/kg 体重/日で胚 毒性</li> </ul>	0.375		繁殖毒性、 1 世代	130
マウス、 3 系統 (1 群雄 3 ~6 匹)	混餌、 90 日	0、10	0、1.5*	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、精巣上 体尾部の重量減少</li> </ul>	1.5*		生殖器へ の影響	131
マウス、 Swiss Webster 、30 g (1 群 15 ~19 匹)	食道挿 管投与 (水溶 液)、妊 娠 8~ 11 日、		0、0.5、 1、2.5、 5、10、15	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5 mg/kg 体重/日以上 で催奇形性、胎児吸収 増加</li> <li>・ 1 mg/kg 体重/日以上 で骨格異常</li> </ul>	1	0.5	発生毒性	132
ラット、 Sprague- Dawley 、雄、 325- 350 g(1 群 12~ 15 匹)	強制経 口投 与、6- 19 日		0、0.5、 1.0、2.5、 5.0	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2.5 mg/kg 体重/日よ り精巣上体及び精囊 の相対重量減少</li> <li>・ 5 mg/kg 体重/日で、 前立腺相対重量、精子 細胞数及び精巣上体 尾部精子数の減少並 びに精子尾部異常</li> </ul>	2.5	1.0	生殖器へ の影響	133
ラット、 Sprague- Dawley 、雄 190~	混餌、 交配前 雄 60 日、雌 15 日	0、20	0、2*	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊娠率減少</li> </ul>	2*		繁殖毒性	134

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

210g、雌 165 g (1 群 雄 10 匹、 雌 25 匹)								
ラット、 Sprague- Dawley 、30 日 齢 (1 群雄雌 各 15 匹)	混餌、6 週間投 与後交 配させ 妊娠期 間中も 投与を 継続		0、0.25、 0.5、1	・1 mg/kg 体重/日で父 動物の体重減少 ・0.25 mg/kg 体重/日よ り胎児の腎盂と膀胱 拡張	0.25		繁殖毒性、 1 世代	130
ラット、 F344 (1 群雌 23 匹)	混餌、 20 日 (妊娠期 間中)	0、0.5、2、 5	0、0.025、 0.1、0.25*	・催奇形性なし、繁殖毒 性なし ・母動物体重減少傾向 (統計学的に有意でない)		0.25*	発生毒性	135
ラット	経口投 与、妊 娠 7～ 15 日		0、0.2、 1、5、10	・胎児毒性 ・骨化遅延	1	0.2	発生毒性	136
ラット、 Sprague- Dawley 、雌、 201- 225 g(1 群 24 匹)	強制経 口投 与、28 日		0、0.5、 1.0、2.5、 5.0	・1 mg/kg 体重/日から 母動物の肝重量の用 量依存的減少及び肝 細胞の組織学的変化 ・2.5 mg/kg 体重/日以 上で、胎児平均体重、 頭殿長及びせき椎の 骨化が低下	1.0	0.5	母動物：肝 重量の用 量依存的 減少を指 標	137
ニュージ ーランド 白色ウサ ギ、 3.2 kg	混餌、 妊娠 0 ～30 日	0、7.5、 15、30、 60、120、 240	0、0.3、 0.6、1、 1.6、1.8、 2	・胎児吸収増加 ・母動物及び胎児の体 重減少	1	0.6	発生毒性	138

(1 群 6~ 15 匹)								
------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

1           \*: JECFA による換算値

2  
3           ① マウス

4           Swiss Webster マウス (1 群雄 7~15 匹、雌 10~20 匹) に、0、0.375、0.75、  
5           1.5 又は 2.0 mg/kg 体重/日の DON を混餌投与する生殖及び発生毒性試験が実施さ  
6           れた。30 日間の投与後にマウス(F<sub>0</sub>)を交尾、出産させ、児動物 (F<sub>1a</sub>) を 21 日齢  
7           まで検査した。F<sub>0</sub> マウスは飼育を続け、2 回目の妊娠雌は妊娠 19 日でと殺し、そ  
8           れらの胎児(F<sub>1b</sub>)について肉眼観察、内臓、骨格の奇形を検査した。F<sub>0</sub>雌雄マウスで  
9           は、0.375 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量、飲水量の減少が、F<sub>0</sub>雌マウスでは、  
10          1.5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少が認められたが、妊娠率への影響は認められな  
11          かった。また、2.0 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1a</sub> 児動物において、生存児数、生後生  
12          存数、生後体重の減少が、F<sub>1b</sub> で生存胎児数、平均胎児重量の減少が認められたが、  
13          催奇形性はなかった。(参照 130)

14          3 種類の系統のマウス : IL-6KO [B6129-IL6 〈tmlKopf〉 (IL-6 遺伝子欠損) ]、  
15          WT [B6129F2 (無傷 IL-6 遺伝子を持つ B6129-IL6 の野生型) ]、B6C3F1 マウス  
16          (1 群雄各 3~6 匹)に DON を 0 又は 10 mg/kg 飼料で 90 日間混餌投与する生殖毒  
17          性試験が実施された。DON 投与群の体重は、対照群に比べて有意に減少したが、  
18          組織学的変化は認められなかった。DON 投与 IL-6KO 及び B6C3F1 マウスでは、  
19          精巣上体尾部の重量が有意に減少した。(参照 131)

20          妊娠第 8~11 日の Swiss Webster マウス (1 群雌 15~19 匹) に 0、0.5、1、2.5、  
21          5、10 又は 15 mg/kg 体重/日の DON を強制経口投与する発生毒性試験が実施され  
22          た。10 又は 15 mg/kg 体重/日投与群における胎児吸収発生率は 100%、5 mg/kg 体  
23          重/日投与群では 80%だった。1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群では、胎児に内臓  
24          の異常が低頻度で認められた。外脳症 (26%)、合指 (19%) 及び小脳形成不全 (93%)  
25          などの異常は主に 5 mg/kg 体重/日投与群で認められた。1、2.5 及び 5 mg/kg 体重  
26          /日投与群で用量依存的な骨格異常が認められた。NOAEL は、0.5 mg/kg 体重/日  
27          であった。(参照 132)

28  
29          ② ラット

30          Sprague-Dawley ラット (1 群雄 12~15 匹) に 0、0.5、1.0、2.5 又は 5.0 mg/kg  
31          体重/日の精製 DON を 28 日間強制経口投与した。2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で  
32          体重増加及び摂餌量が有意に減少し、精巣上体及び精囊の相対重量の有意な減少が  
33          認められた。5.0 mg/kg 体重/日投与群では、前立腺相対重量、精子細胞数及び精巣  
34          上体尾部精子数(絶対及び精巣上体尾部グラムあたり)が有意に減少し、精子尾部異  
35          常(尾部破損)は対照群より有意に高かった。すべての DON 摂取群で血清卵胞刺激

1 ホルモン(FSH)及び黄体刺激ホルモン(LH)濃度が投与量に依存して増加し、血清テ  
2 ストステロン濃度は投与量に依存して減少した。組織病理学的検査では、2.5 mg/kg  
3 体重/日以上投与群で生殖細胞変性、精子保持及び異常核形態の増加が観察された。  
4 (参照 133)

5 精製 DON を 0 又は 20 mg/kg を含む飼料(約 2 mg/kg 体重/日、JECFA による換  
6 算値)を、交配前の雄(1 群 10 匹)及び雌(1 群 25 匹)の Sprague-Dawley ラットにそ  
7 れぞれ 60 日間及び 15 日間投与する生殖毒性試験が実施された。妊娠率は、対照群  
8 で 80%であるのに対し、DON 投与群では 50%に減少した。児動物の性別比、生存  
9 率又は同腹児の平均数及び体重は差がなかった。また、精巣及び卵巣の病理組織変  
10 化はなかった。(参照 134)

11 Sprague-Dawley ラット (1 群雌雄各 15 匹) に 0.25、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日  
12 の DON を混餌投与する生殖発生毒性試験が実施された。混餌飼料を 6 週間投与後、  
13 交尾させた雌に妊娠全期間中各々の飼料投与を継続し、妊娠最終日にと殺して胎児  
14 の発生に及ぼす影響を調べた。最低用量から胎児の腎盂と膀胱に有意な拡張が認め  
15 られた。そのほかの形態異常及び胎児生存数への影響はみられなかった。(参照 130)

16 Fischer 344(F344)ラット (1 群雌 23 匹) からなる群に、精製 DON 0、0.5、2.0  
17 又は 5.0 mg/kg を添加した飼料(それぞれ 0、0.025、0.1 又は 0.25 mg/kg 体重/日、  
18 JECFA による換算値)を妊娠期間中に給餌する発生毒性試験が実施された。2.0 及  
19 び 5.0 mg/kg 飼料投与群では、妊娠期終了時の母動物体重が軽い傾向があり、胎児  
20 及び子宮摘出後の母体体重では対照群に比べて有意に軽い結果ではあったが、いず  
21 れの投与群においても、肉眼的異常、骨格異常及び内臓異常の発生頻度については  
22 統計的に有意な影響は認められなかった。(参照 135)

23 妊娠第 7～15 日にかけて、DON 水溶液 0、0.2、1、5 又は 10 mg/kg 体重/日をラ  
24 ットに強制経口投与した結果、1 mg/kg 体重/日以上の用量の群で胎児毒性(骨化遅  
25 延などの骨格異常)が認められ、NOAEL は、0.2 mg/kg 体重/日であった。(参照 136)

26 妊娠第 6～19 日にかけて DON 水溶液 0、0.5、1.0、2.5 又は 5.0 mg/kg 体重/日  
27 を Sprague-Dawley ラット (1 群雌 24 匹) に強制経口投与した結果、5 mg/kg 体  
28 重/日投与群で母動物の摂餌量及び体重が有意に減少し、同腹児の 52%が完全に吸  
29 収され、同腹児あたりの早期・後期死亡数の平均値は有意に増加した。また、胎児  
30 の平均体重と頭殿長の有意な減少、未熟児発生率の有意な増加並びに胎児胸骨分節、  
31 椎体、背弓、せき椎、中足骨及び中手骨の骨化の有意な低下が認められた。2.5 mg/kg  
32 体重/日投与群では、胎児平均体重、頭殿長及びせき椎の骨化が有意に低下した。母  
33 動物の肝臓相対重量比は、1.0mg/kg 体重/日以上投与群で有意に増加し、肝細胞の  
34 組織学的変化と相関があると考えられた。NOAEL は母動物で 0.5 mg/kg 体重/日、  
35 胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であった。(参照 137)

### 36 37 ③ ウサギ

38 ニュージーランド白色ウサギ (1 群 6～15 匹) に、妊娠第 0～30 日にかけて 0、

1 0.3、0.6、1、1.6、1.8 及び 2 mg/kg 体重/日の DON が混餌投与された。1.8 及び 2  
2 mg/kg 体重/日投与群における胎児吸収率は 100%であり、1 及び 1.6 mg/kg 体重/日  
3 投与群では胎児体重が減少した。これは母動物の体重及び摂餌量減少の影響である  
4 と考えられた。催奇形性は認められなかった。NOAEL は 0.6 mg/kg 体重/日であっ  
5 た。(参照 138)

## 7 (5) 遺伝毒性

8 DON の遺伝毒性試験の結果を表 9 にまとめた。

9 *Salmonella typhimurium* を用いたエームス試験では、代謝活性化系の有無にか  
10 かわらず DON は突然変異を誘発せず (参照 139、140)、ラット初代肝細胞を用い  
11 た *in vitro* の不定期 DNA 合成試験(UDS 試験)は陰性であった (参照 141)。また、  
12 DON は V79 細胞の Hprt 遺伝子座の遺伝子突然変異を誘導しなかった (参照 142)。

13 *in vitro* において、DON は染色体異常誘発作用をラット初代肝細胞 (参照 140)  
14 及び V79 細胞 (参照 143、144) で誘導し、ギャップ結合での細胞間伝達を阻害し  
15 た (参照 145)。

16 DON はマウス BALB/3T3 細胞の形質転換を亢進した (参照 146) が、v-Ha-ras  
17 導入 BALB/3T3 細胞を用いた短期形質転換アッセイ系ではイニシエーション及び  
18 プロモーション活性は認められなかった (参照 147)。

19 雄のブロイラー(10羽)に 10 mg/kg 飼料の DON を 17 日間摂取させ、脾臓白血球  
20 を用いたコメットアッセイでは、軽微ではあるが有意な DNA 損傷を誘導した。(参  
21 照 148) また、1 日齢のニワトリに DON を 0、10 mg/kg 含む飼料で 35 日間飼育  
22 した試験の結果、投与群で血液中リンパ球のコメットアッセイで DNA 傷害が  
23 46.8%増加した。なお、DON を 10mg/kg 含む飼料に DON 吸着剤 (Mycofix) を 2.5  
24 kg/t で混合した飼料で飼育したニワトリの血液中リンパ球の DNA 傷害は、抑制さ  
25 れた。(参照#42)

26 一方、TK6 及び HepaRG 細胞を用いた試験の結果、*in vitro* での遺伝毒性を認め  
27 なかった。(参照#41)

30 表 9 デオキシニバレノール (DON) の遺伝毒性試験結果

31 表 9-1: *in vitro* 試験

評価項目	試験系	濃度	結果	参考文献
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537*	0.4~400 µg/plate	陰性	139
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	0.7~500 µg/plate	陰性	140
復帰突然変異	<i>E. coli</i> PQ37 による SOS*	5~500 µg/assay	陰性	140

遺伝子突然変異	チャイニーズハムスターV79 細胞 <i>Hprt</i> 遺伝子**	1~3 µg/mL ***	陰性	142
不定期 DNA 合成	ラット初代肝細胞	0.1~1,000 µg/mL	陰性	141
DNA 修復	<i>E. coli</i> K12(2 株)	0.7~500 µg/mL	陰性	140
染色体異常	チャイニーズハムスターV79 細胞	0.1~1 µg/mL	陽性 (5 倍)	143
染色体異常	チャイニーズハムスターV79 細胞	0.03~0.3 µg/mL	陽性 (5 倍)	144
染色体異常	ラット初代肝細胞	0.001~100 µg/mL	陽性 (6 倍)	140
小核形成	ラット初代肝細胞	最高 100 µg/mL	陰性	140
ギャップ結合細胞 間連絡	チャイニーズハムスターV79 細胞	0.1~0.5 µg/mL	阻害	145
形質転換	BALB/3T3 マウス胚細胞	0.1~1.6 µg/mL	陽性	146
形質転換	v-Ha-ras 導入 BALB/3T3 マウ ス胚細胞	0.01~0.2 µg/mL	陰性	147

\*: S9 活性活性化を伴う場合と伴わない場合あり

\*\*：肝細胞を用いた代謝活性化を伴う場合と伴わない場合あり

\*\*\*: 1 µg/mL でコロニーサイズ縮小；10 µg/mL で細胞致死率 90%

表 9-2: *in vivo* 試験

評価項目	試験系	結果	参考文献
DNA 損傷 (コメツ トアッセイ)	ブロイラー(雄)に DON (10mg/kg 飼料) を 17 日間投与 した脾臓白血球	陽性	148

## (6) その他 (免疫毒性・血液毒性等)

### ① 免疫毒性

#### a. 免疫応答及び感染抵抗性への影響

表 10 に、DON の免疫応答及び感染抵抗性への影響をまとめた。DON の投与により、胸腺及び脾臓の重量減少、感染抵抗性の低下、白血球減少などが報告されている。

#### (a) マウス

Swiss Webster マウス(離乳後、1 群雄 12 匹)に、DON を 0、0.75、2.5 又は 7.5 mg/kg 体重/日の濃度で、5 週間強制経口投与する免疫毒性試験が実施された。7.5 mg/kg 体重/日投与群のマウスは、3 週間以内にすべて死亡し、0.75 及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群においては、ヒツジ赤血球に対する抗体応答が抑制

1 され、胸腺の重量が減少した。LOAEL は 0.75 mg/kg 体重/日であった。(参照  
2 149)

3 同一研究グループによる追加試験として、Swiss Webster マウス(1 群雄各 6  
4 ~10 匹)に、精製 DON を 0、0.25、0.5 又は 1 mg/kg 体重/日の濃度で混餌投与  
5 する免疫毒性試験が実施された。0.5 mg/kg 体重/日以上での投与群で血清中  $\alpha$ 2-  
6 グロブリン及び  $\beta$ -グロブリンの有意な減少が認められ、リステリア (*Listeria*  
7 *monocytogenes*) 感染から死亡までの時間が用量依存的に短縮した。NOAEL は  
8 0.25 mg/kg 体重/日であった。(参照 150)

9 B6C3F1 マウス (1 群雌 8~11 匹) に、精製 DON を 0、5 又は 25 mg/kg 飼  
10 料で 2~3 週間混餌投与した結果、25 mg/kg 飼料投与群では、等量給餌対照群  
11 に比べてヒツジ赤血球に対するプラーク形成細胞応答が弱く、スカシガイヘモ  
12 シアニンへの過敏症反応が遅延し、リステリア感染抵抗能が減少した。5 mg/kg  
13 飼料 (1 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)の摂取ではこれらのパラメータ  
14 への影響がなかった。NOAEL は 5 mg/kg 飼料 (1 mg/kg 体重/日) であった。  
15 (参照 151)

16 B6C3F1 マウス (1 群雌 8 匹) に、0、0.5、2、5、10 又は 25 mg/kg 飼料 (0、  
17 0.1、0.4、1、2 又は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値) の精製 DON を  
18 8 週間混餌投与した結果、10 mg/kg 飼料以上の投与群において白血球数が用量  
19 依存的に減少した。NOAEL は 5 mg/kg 飼料 (1 mg/kg 体重/日) であった。  
20 (参照 119)

21 BALB/c マウス (1 群雄 4~17 匹) に、DON を 0、2.5、5、10、20 又は 50  
22 mg/kg 飼料 (0、0.37、0.75、1.5、3 又は 7.5 mg/kg 体重/日、JECFA による  
23 換算値) で 1~2 週間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。10 mg/kg 飼料  
24 以上の投与群において、ヒツジ赤血球に対する応答、フィトヘマグルチニン  
25 (PHA)及びリポ多糖類に対する脾臓リンパ球応答、PHA に対する胸腺リンパ球  
26 応答の有意な減少及び萎縮を伴う胸腺重量の減少が認められた。NOAEL は 5  
27 mg/kg 飼料 (0.75 mg/kg 体重/日) であった。(参照 152)

28 BALB/c マウス (1 群雄 10 匹) に、DON を 0、0.2、1 又は 3 mg/L (0、  
29 0.024、0.12 又は 0.36 mg/kg 体重/日相当) の濃度で 4 週間飲水投与すること  
30 による、*Salmonella Enteritidis* 感染に対する抵抗性の検討が行われた。14 日  
31 目にサルモネラ菌を胃内投与した結果、1 及び 3 mg/L 投与群において感染によ  
32 る生存率の減少が認められたが、0.2 mg/L 投与群では生存率は変わらなかった。  
33 また DON を 2 mg/L の濃度で 3 週間飲水投与したマウスで *S. Enteritidis* に対  
34 する免疫応答を検討したところ、*S. Enteritidis* に対する抵抗性が減少した。*S.*  
35 *Enteritidis* 特異的 IgM と遅延過敏反応の有意な減少が認められた。LOAEL は  
36 1 mg/L (0.12 mg/kg 体重/日) であった。(参照 153)

37 BALB/c マウス (1 群雌 10 匹) に DON を 0、0.2、2 又は 6 mg/kg の濃度で  
38 4 週間飲水投与した。14 日目に *S. Enteritidis* を感染させた結果、2mg/kg 以上

1 の投与群で *S. Enteritidis* 感染による生存率の減少及び TNF- $\alpha$  産生が増加し  
2 た。0.2mg/kg 投与では、TNF- $\alpha$  産生は減少した。(参照 154)

3 BALB/c マウス (1 群雌 6 匹) に 0、2、5、10 又は 25 mg/kg 体重の DON を  
4 単回強制経口投与し、2 時間後にレオウイルスを経鼻感染させた。3 日後の肺に  
5 おけるレオウイルス L<sub>2</sub> RNA コピー数は、DON 投与群では非投与群に比べて  
6 高く、肺におけるインターフェロン (IFN- $\alpha$ )、IFN- $\alpha\beta$ -レセプター及び IFN- $\gamma$ -  
7 レセプターの mRNA 発現が低下した。また、気管支肺胞洗浄液において MCP-  
8 1、TNF- $\alpha$  産生の増加と炎症細胞の集積がみられ、レオウイルス特異的 IgA の  
9 増加が認められた。(参照 155)

10 BALB/c マウス(1 群雄 4 匹)に、DON を 0、2.5、5、10、20 又は 50 mg/kg  
11 飼料(0、0.35、0.67、1.3、2.7 又は 6.5 mg/kg 体重/日相当)で 1 週間混餌投与し  
12 た結果、10 mg/kg 飼料以上の投与群で胸腺重量の有意な減少が認められた。胸  
13 腺重量の減少を指標とした NOAEL は、5 mg/kg 飼料 (0.67 mg/kg 体重/日) で  
14 あった。(参照 115)

15 BALB/c マウス (1 群雄 12 匹) に、DON を 0 又は 2 mg/kg 飼料 (0.3 mg/kg  
16 体重/日<sup>6</sup>) で 14 日間混餌投与した後、トレッドミル上で疲労するまで運動させ  
17 た結果、コンカナバリン A (Con A) 刺激に対して有意な脾細胞増殖抑制を認め  
18 たのは運動を負荷せずに DON を投与したマウスのみであった。(参照 156)

19 授乳中の同系交配 Han:NMRI マウス (1 群 5~10 匹) に、DON を 0 又は  
20 12.5 mg/kg 体重で単回又は 6.25 mg/kg 体重/日で連続 7 日間強制経口投与した  
21 結果、DON によって乳房炎起炎菌の *Staphylococcus hyicus* 及び *Mycobacterium*  
22 *avium* 感染による病状の緩和が認められた。この作用には、血清中の IgA、IgM  
23 及び IgG の増加が関与することが示唆された。(参照 157)

24 また、BALB/c マウスに 0、0.5 又は 2 mg/kg 体重で DON を 14 日間投与し  
25 た試験の結果、DON を投与した何れの群においても脾臓及び腸間膜リンパ節の  
26 CD19<sup>+</sup>及び CD11<sup>+</sup>と脾臓の F4/80 の数は、有意に減少したが、脾臓の CD4<sup>+</sup>、  
27 CD25<sup>+</sup>、Foxp3 及び腸間膜リンパ節の CD4<sup>+</sup>T 細胞の活性が有意に増加した。  
28 また、投与群の血清中 IgA が減少し、IgE が増加したが、十二指腸粘膜の IgA  
29 は増加した。さらに、投与群の血清中の IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4 および IL-6 は、増  
30 加した。(参照#38)

## 31 (b) ニワトリ

32 1 日齢の雌性採卵鶏 (白色レグホン) のヒナ 10 羽に、0 又は 18 mg/kg 飼料  
33

6 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 の DON を含有する自然汚染小麦飼料 (2.25 mg/kg 体重/日) を 18 週間給餌し  
2 た結果、DON によりニューカッスル病ワクチンに対する抗体応答が抑制され  
3 た。また、1 日齢のブロイラー3羽に、0 又は 50 mg/kg の DON を含有する飼  
4 料 (6.25 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値) を単回投与した結果、DON に  
5 によるリンパ球幼若化現象の抑制が認められた。(参照 158)

6  
7 (c) ブタ

8 ノルウェーランドレースブタ(1 群雌雄各 8 頭)に、DON を 0.6、1.8 又は 4.7  
9 mg/kg 含有する自然汚染エン麦飼料 (0.024、0.072 又は 0.2 mg/kg 体重/日、  
10 JECFA による換算値) を 9 週間混餌投与した結果、破傷風毒素に対する二次抗  
11 体応答が用量依存的に減少した。(参照 159)

12 ブタ (1 群雄 7 頭) に DON を 0 又は 0.5 mg/kg 体重/日で 1 週間、更に 1  
13 mg/kg 体重/日で 5 週間経口投与した結果、DON によるリンパ球サブセット並  
14 びに血液学的及びリンパ組織の病理組織学的な変化は認められなかった。(参照  
15 160)

16 ブタ (1 群去勢雄又は雌各 6 頭) に、DON 汚染飼料を 0、0.28、0.56 又は  
17 0.84 mg/kg 飼料で 28 日間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。血液学的  
18 検査(白血球数、赤血球数、血小板数、好中球とリンパ球の相対数、ヘマトクリ  
19 ット値、ヘモグロビン濃度など)又は、血液生化学検査(陽イオン濃度、グルコー  
20 ス濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度、ビリルビン濃度、コレステロール濃度、  
21 トリグリセリド濃度、血漿酵素活性等)に変化は認められなかった。免疫応答(免  
22 疫グロブリンサブセット濃度、リンパ球増殖、サイトカイン産生) への作用も  
23 認められなかった。(参照 161)

24  
25 **表 10 デオキシニバレノール (DON) の経口又は混餌投与における免疫応答及び**  
26 **感染抵抗性に対する影響**

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

動物種等	投与方法 (溶媒)、 期間	投与量		所見	免疫毒性 が認めら れた最小 投与量 (mg/kg 体 重/日)	免疫毒性 が認めら れなかつ た最大投 与量 (mg/kg 体 重/日)	備考	参照文献
		(mg/kg 飼 料)	(mg/kg 体 重/日)					
マウス、 Swiss Webster、 離乳後 (1 群雄 12 匹)	強制経口 投与(溶 媒:プロ ピレング リコー ル・エタ ノール・ 蒸留水)、5 週		0、0.75、 2.5、7.5	・7.5 mg/kg 体重/日では 死亡 ・0.75、2.5 mg/kg 体重/ 日でヒツジ赤血球に対 する抗体応答の抑制、 胸腺の重量減少	0.75		抗体応答	149
マウス、 Swiss Webster、 21 日齢 (1 群雄 6~ 10 匹)	混餌、5 週		0、0.25、 0.50、1	・0.50 mg/kg 体重/日 以上で血清中 $\alpha$ 2-グロ ブリン及び $\beta$ -グロブリン の減少及び <i>L. monocytogenes</i> 感染 後死亡までの時間短縮	0.5	0.25	宿主抵抗 性	150
マウス、 B6C3F1、 15~18 g (1 群雌 8~ 11 匹)	混餌、2~ 3 週	0、5、25	0、1、5*	・25 mg/kg 飼料でヒツジ 赤血球に対するプラーク 形成細胞応答低下、 過敏症反応が遅延及び <i>L. monocytogenes</i> 感染 抵抗能の低下	5*	1*	抗体応答、 過敏症反 応、宿主抵 抗性	151
マウス、 B6C3F1 (1 群雌 8 匹)	混餌、8 週	0、0.5、2.0、 5.0、10、25	0、0.1、0.4、 1、2、5*	・10 mg/kg 飼料以上で 白血球数の減少	2*	1*		119
マウス、 BALB/c、4 ~6 週齢 (1 群雄 4~ 17 匹)	混餌、1~ 2 週	0、2.5、5、 10、20、50	0、0.37、 0.75、1.5、 3、7.5*	・10 mg/kg 飼料以上でヒ ツジ赤血球に対する応 答低下、マイトジェン に対する脾臓及び胸腺 の白血球応答低下、胸 腺重量減少	1.5*	0.75*	抗体応答	152
マウス、 BALB/c、7 週齢 (1 群雄 10 匹)	飲料水、4 週	0、0.2、1、 3 mg/L	0、0.024、 0.12、0.36	・1 及び 3 mg/L で <i>S. Enteritidis</i> 感染によ る生存率の減少	0.12	0.024	宿主抵抗 性	153
マウス、 BALB/c、7 週齢 (1 群雌 10 匹)	飲料水、4 週	0、0.2、2、 6		・2 mg/kg 以上で <i>S. Enteritidis</i> 感染によ る生存率の減少及び TNF- $\alpha$ 産生の増加			宿主抵抗 性	154
マウス、 BALB/c、5 週齢 (1 群雌 6 匹)	単回強制 経口投与 (溶媒:水)		0、2、5、10、 25	・2 mg/kg 体重以上でレ オウイルス感染症の悪 化	2		宿主抵抗 性	155
マウス、 BALB/c、4 ~6 週齢 (1 群雄 4 匹)	混餌、7 日	0、2.5、5、 10、20、 50	0、0.35、 0.67、1.3、 2.7、6.5	・10 mg/kg 飼料以上で 胸腺重量の減少	1.3	0.67		115
マウス、 BALB/c、8 週齢 (1 群雄 12 匹)	混餌、14 日	0、2	0、0.3**	・脾細胞増殖抑制	0.3**			156

マウス、Han: NMR I、8~10 週 (1 群 5~10 匹)	強制経口投与 (溶媒: 2% エタノール)、1 週		0、6.25	・ <i>S. hyicus</i> 及び <i>M. avium</i> への抵抗性増加、血清中 IgA、IgM 及び IgG の増加		宿主抵抗性	157
マウス、BALB/c、7 週齢、雌	強制経口投与 (溶媒: 水)、14 日		0、0.5、2	・ 何れの群においても脾臓及び腸間膜リンパ節の CD19 <sup>+</sup> 及び CD11 <sup>+</sup> と脾臓の F4/80 の数は、有意に減少 ・ 投与群で脾臓の CD4 <sup>+</sup> 、CD25 <sup>+</sup> 、Foxp3 及び腸間膜リンパ節の CD4 <sup>+</sup> T 細胞の活性が有意に増加 ・ 血清中 IgA が減少し、IgE が増加 ・ 十二指腸粘膜の IgA は増加 ・ 投与群の血清中の IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4 および IL-6 は、増加			#38
ニワトリ、ブロイラー (1 群雌 10 羽)	単回混餌投与 (自然汚染飼料)	0、50	0、6.25*	・ PHA に対する脾臓リンパ球幼若化現象の抑制	6.25*		158
ブタ、ノルウェーランドレース、25.3 kg (1 群雄雌各 8 頭)	混餌、9 週間 (自然汚染飼料)	0.6、1.8、4.7	0.024、0.072、0.2*	・ 破傷風毒素に対する二次抗体応答が用量依存的に減少 (毒素無投与対照群なし)		宿主抵抗性	159
ブタ、8 週齢 (1 群雄 7 頭)	経口投与、6 週間		最初の 1 週間は 0、0.5、残りの 5 週間は 0、1	・ 血液組織・リンパ組織の病理組織学的な変化なし			160
ブタ、11.2 kg (1 群雌雄各 6 頭)	混餌、28 日 (自然汚染飼料)	0、0.28、0.56、0.84		・ 免疫応答への影響なし			161

\*: JECFA による換算値

\*\* : 換算係数を用いて摂取量を推定

## b. 血清中 IgA レベルの変化及び IgA 腎症

実験動物等を用いた試験において IgA に対する影響及びマウスでは腎糸球体メサンギウム細胞の IgA 沈着に伴う腎症が報告されている。(表 1 1)

B6C3F1 マウス (1 群雌 8 匹) に、精製 DON を 0、0.5、2、5、10 又は 25 mg/kg 飼料 (0、0.1、0.4、1、2 又は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値) の濃度で 6 週間混餌投与した結果、2、5 及び 10 mg/kg 飼料投与群で血清 IgA が増加し、25 mg/kg 飼料投与群の動物の血清 IgM が減少した。NOAEL は 0.5 mg/kg 飼料(0.1 mg/kg 体重/日)であった。(参照 119)

B6C3F1 マウス(1 群雌 6~13 匹)に、精製 DON を 0、2、10、25 又は 50 mg/kg 飼料で 24 週間混餌投与した結果、25 mg/kg 飼料投与群(5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)で血清 IgA レベルが最大に上昇し、24 週間経過後の値は

1 対照群の 17 倍となった。一方、血清 IgM 及び IgG のレベルは減少した。また、  
2 25 mg/kg 飼料投与群の脾細胞において IgA 産生の有意な増加及び腎臓の糸球  
3 体間質において IgA の沈着が認められた。(参照 162)

4 B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 7~9 匹) に、DON を 0、2、10 又は 25 mg/kg  
5 飼料 (0、0.4、2 又は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値) で 12 週間混  
6 餌投与し、血清 IgA 産生に及ぼす影響が調べられた。10 mg/kg 飼料以上の投与  
7 群の雄と 25 mg/kg 飼料投与群の雌の血清 IgA が 4 週目に増加した。8 週目に  
8 は、最小用量である 2 mg/kg 飼料投与群の雄マウスと 10 mg/kg 飼料投与群の  
9 雌マウスも血清 IgA が増加したが、12 週目では 10 mg/kg 飼料投与群のみ有意  
10 な増加が認められた。また、腎糸球体のメサンギウム細胞への IgA 沈着は、雌  
11 よりも雄でより強く用量依存的に増加した。雄ではすべての DON 投与群で 4  
12 週目から、雌では 10 mg/kg 飼料以上の用量で 12 週目に潜血尿が認められた。  
13 (参照 163)

14 B6C3F1 マウス(1 群雌雄各 50 匹)に、精製 DON を 0、1、5 又は 10 mg/kg  
15 飼料(雄で 0、0.1、0.5 又は 1.1 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.1、0.7 又は 1.6 mg/kg  
16 体重/日、JECFA による換算値)の濃度で 2 年間混餌投与した結果、10 mg/kg 飼  
17 料投与群の雌で血清 IgA が有意に増加した。(参照 129)

18 B6C3F1 マウス (1 群雌 5~6 匹) に、精製 DON を 0 又は 25 mg/kg 飼料(0  
19 又は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)で 4、8 又は 12 週間混餌投与した  
20 結果、DON 摂取群で 4 週間目より血清中の IgA が経時的に増加した。また、  
21 パイエル板リンパ球及び脾臓リンパ球の IgA 産生能が有意に増加した。(参照  
22 164、165)

23 B6C3F1 マウス (1 群雌 9 匹) に、精製 DON を 0 又は 25 mg/kg 飼料(5 mg/kg  
24 体重/日、JECFA による換算値)で 8 週間混餌投与した結果、DON 摂取群で血  
25 清中の IgA が増加した。また、パイエル板リンパ球及び脾臓リンパ球の IgA 産  
26 生能が有意に増加した。(参照 166)

27 B6C3F1 マウス (1 群雄 4 匹) に、精製 DON を 0、5 又は 25 mg/kg 体重/日  
28 で、単回強制経口投与した結果、DON 摂取群で 2 時間後にはパイエル板リンパ  
29 球の IgA 産生能が有意に高値を示し、投与から 24 時間経過しても産生能亢進  
30 が認められた。(参照 167)

31 C57BL/6 マウス (1 群雄 10 匹) に DON を 0、0.071 又は 0.355 mg/kg 体重  
32 で単独又は NIV と併用して、週 3 日で 4 週間強制経口投与(溶媒 : 5%アラビア  
33 ゴム水溶液)した結果、個々の毒素の曝露により血漿中 IgA が増加した。肝にお  
34 ける、CYP (シトクロム P450) 依存酵素活性である ethoxyresorufin *O*-  
35 dealkylase 及び pentoxyresorufin *O*-depenhtylase 活性並びに GST 活性は、  
36 CYP 1A 及び CYP 2B サブファミリーの発現に合わせて増加した。(参照 168)

37 B6C3F1 マウス (1 群雄 6 匹) に、DON を 0、0.83、2.5 又は 7.5 mg/kg 体  
38 重で 8 日間連続強制経口投与する免疫毒性試験が実施された。血漿中 IgA は 7.5

1 mg/kg 体重/日投与群で減少したが、IgE 値は変化しなかった。ハプトグロビン  
2 は 2.5 mg/kg 体重/日投与群から増加し、IgG 及び IgM は 0.83 mg/kg/体重/日投与  
3 群から用量依存的に減少した。LOAEL は 0.83 mg/kg 体重/日であった。(参照  
4 169)

5 B6C3F1 マウス (1 群雌 12 匹) に、DON を 0 又は 25 mg/kg 飼料 (0 又は 5  
6 mg/kg 体重/日) で、24 週間投与した結果、DON 摂取群で血清 IgA レベルが増  
7 加し、これによってヒト糸球体腎炎に似た糸球体メサンギウム細胞への著明な  
8 IgA 沈着を引き起こした。IgA 沈着は、8 週間 DON 含有飼料摂取後に通常の飼  
9 料に戻した場合でも、少なくとも 16 週にわたって腎臓に認められた。(参照 170)

10 B6C3F1 マウス (1 群雌 8~9 匹) に、精製 DON を 0 又は 20 mg/kg 飼料の  
11 濃度で持続的に又は 1 週間おきに 13 週間断続投与した結果、DON 摂取群の体  
12 重は持続群で低値が続き、断続群でも低値であったが休止期間に増加する傾向  
13 があった。断続群の血清 IgA レベルは対照群と差がなく持続群が高かった。断  
14 続群と持続群の血清 IgG と IgM は対照群と比べて減少した。腎臓のメサンギ  
15 ウム細胞への IgA 沈着は持続群に比べ断続群で少なく、無処置対照群と同等レ  
16 ベルであった。(参照 171)

17 IgA 産生及び腎臓のメサンギウム細胞への IgA 沈着における IL-6 の関与に  
18 ついて、高感受性の B6C3F1 マウス (1 群雄 3 匹)、IL-6 ノックアウトマウス  
19 (B6126-IL6tmi Kopf)とその野生型マウス (B6120F2、1 群雄各 6 匹) に 0 又は  
20 10 mg/kg 飼料の DON を 12 週間混餌投与する試験が実施された。すべての  
21 DON 摂取群で摂餌量、体重が非摂取群と比べ低下した。DON 摂取により  
22 B6C3F1 及び野生型マウスに血清 IgA の有意な上昇と腎臓メサンギウム細胞へ  
23 の IgA 沈着がみられたが、IL-6 ノックアウトマウスでは血清 IgA の上昇は認め  
24 られず、腎臓メサンギウム細胞への IgA 沈着は明らかに少なかった。(参照 172)

25 同じチームはさらに IgA 産生における COX-2 の関与を調べるため、B6C3F1  
26 マウス、COX-2 ノックアウトマウス (B6、129P2-*Ptgs2* tmIsmi (002181-  
27 M;COX-2-knockout)) とその野生型マウス (B6、129P2-*Ptgs2* tmIsmi  
28 (002181-W)) に 0、10 又は 25mg/kg 飼料の DON を 16 週間混餌投与した。  
29 DON 摂取により COX-2 ノックアウトマウスでも野生型マウス同様、血清 IgA  
30 の上昇と IgA 免疫複合体(IC)の蓄積、腎臓への IgA 沈着及び脾臓の IgA 分泌の  
31 増加が認められ、COX-2 ノックアウトマウスでは DON による血清 IgA 上昇が  
32 促進された。COX-2 阻害剤を用いた試験でも同様の結果が認められ、COX-2 の  
33 作用を抑制すると DON による血清 IgA 上昇作用が促進された。(参照 173)

34 全身性エリテマトーデス<sup>7</sup>のモデルマウス (NZBW/F1、MRL/lpr 及び BXSB  
35 の 3 系統) に、精製 DON を 0、5 又は 10 mg/kg 飼料 (0、0.75 又は 1.5 mg/kg

<sup>7</sup> 全身性紅斑性狼瘡のこと。全身の臓器に炎症が起きる原因不明の自己免疫疾患。

1 体重/日<sup>8</sup>) で 9~14 週間混餌投与した結果、血清中の IgA に変化は認められな  
2 かったが、BXS B マウスの 10 mg/kg 飼料投与群で腎臓のメザンギウム細胞へ  
3 の IgA の蓄積が増加した。また、これらの免疫異常系統のマウスが、他の一般  
4 的な近交系マウスより DON への感受性が高いとは考えられなかった。(参照  
5 174)

6 Wistar ラット (1 群雄 6 匹) に 0 又は 7.5 mg/kg 体重で DON を 8 日間連続  
7 強制経口投与した結果、DON 投与群でハプトグロビンの増加と IgG 及び IgA  
8 の減少が認められた。(参照 169)

9 ブタ (1 群 9~10 頭) に非汚染飼料又は自然汚染により 2.2~2.5 mg/kg 飼料  
10 の DON を含む飼料を 9 週間投与した。飼料中には DON 以外のトリコテセン  
11 は不検出であった。投与開始後 4 及び 15 日目にオボアルブミン (OVA) の皮  
12 下免疫を行った。DON 摂取群では血清 IgA 並びに OVA 特異的 IgA 及び IgG  
13 が増加した。腸間膜リンパ組織における TNF- $\alpha$  及び IFN- $\gamma$  の mRNA 発現は  
14 DON 摂取群で低下した。血液学的及び生化学的パラメータへの影響はなかつ  
15 たら。(参照 175)

16 ブタ (1 群雌 8~9 頭) に、精製 DON を 0、0.3、0.6 又は 1.2 mg/kg 飼料で、  
17 8 週間混餌投与した結果、0.6 mg/kg 飼料投与群以上で血清中 IgA 値の増加傾  
18 向が認められた。(参照 176)

19 ノルウェーランドレースブタ (1 群雌及び去勢雄 7~11 頭) に、DON を 0、  
20 0.7、1.7 又は 3.5 mg/kg 飼料 (0、0.04、0.1 又は 0.2 mg/kg 体重/日、JECFA  
21 による換算値) を含む自然汚染エン麦を投与した結果、血清 IgA の変化は認め  
22 られなかった。(参照 177)

23  
24 **表 1 1 デオキシニバレノール (DON) の経口又は混餌投与における**  
25 **IgA 産生への影響**

動物種等	投与方法 (溶媒)、期 間	投与量		所見	IgA 産生へ の影響が認め られた最大 小投与量 (mg/kg 体重 /日)	IgA 産生へ の影響が認め られなかつ た最大投 与量 (mg/kg 体重 /日)	参考文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)				

<sup>8</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

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

マウス、 離乳後、 B6C3F1 (1 群雌 8 匹)	混餌、6 週	0、0.5、 2.0、5.0、 10、25	0、0.1、 0.4、1、 2、5*	・2.0 mg/kg 飼料以上で血 清中 IgA が増加 ・25 mg/kg 飼料で血清 IgM レベルが低下	0.4*	0.1*	119
マウス、 B6C3F1 、8~10 週齢 (1 群雌 6 ~13 匹)	混餌、24 週	0、2、 10、25、 50	0、0.4、 2、5、 10*	・25 mg/kg 飼料 DON 投与 群で、血清 IgA レベルは 最大上昇、IgG 及び IgM は減少、腎臓の糸球体間 質における IgA の沈着が 増加			162
マウス、 B6C3F1 、8 週齢 (1 群雄雌 各 7~9 匹)	混餌、12 週	0、2、 10、25	0、0.4、 2、5*	・10 mg/kg 飼料で持続的な 血清 IgA の増加、メサン ギウム細胞への IgA 沈着 が用量依存的に増加(特 に雄で顕著)	2*	0.4*	163
マウス、 B6C3F1 (1 群雌雄 各 50 匹)	混餌、2 年	0、1、5、 10	(雄 0、)0.1、 0.5、1.1* (雌)0、 0.1、0.7、 1.6*	・10 mg/kg 飼料の雌で血清 IgA が有意に増加	1.6*	0.7*	129
マウス、 B6C3F1 、 8~10 週 齢 (1 群雌 5 ~6 匹)	混餌、4、8、 12 週	0、25	0、3.75**	・血清 IgA の経時的増加並 びにパイエル版及び脾臓 リンパ球の IgA 産生能が 有意に増加	3.75**		164 165
マウス、 B6C3F1 、 8~10 週 齢	混餌、8 週 間	0、25	0、3.75**	・血清 IgA の増加並びにパ イエル版及び脾臓リンパ 球の IgA 産生能が有意に 増加	3.75**		166

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

(1 群雌 9 匹)							
マウス、 B6C3F1 、8~9 週 齢 (1 群雄 4 匹)	単回強制経口投与(炭酸緩衝液)		0、5、25	・5 mg/kg 体重/日以上のパ イエル板細胞培養液中 で IgA 産生の増加	5		167
マウス、 C57BL/6 、6 週齢 (1 群雄 10 匹)	強制経口投与(5%アラビアゴム水溶液) 週 3 日、4 週		0、 0.071、 0.355 mg/kg 体 重を週 3 回投与	・血漿中 IgA の上昇	0.03***		168
マウス、 B6C3F1 、8 週齢 (1 群雄 6 匹)	強制経口投与(水溶液)1 日 1 回、8 日		0、0.83、 2.5、7.5	・血清中の IgG 及び IgM は 用量依存的に減少、 ・IgA は DON 7.5 mg/kg 体 重で減少 ・IgE 値は変化なし	7.5	2.5	169
マウス、 B6C3F1 、8~9 週 齢 (1 群雌 12 匹)	混餌、24 週	0、25	0、3.75**	・血清 IgA の増加及び腎臓 メザンギウム細胞への IgA 沈着	3.75**		170
マウス、 B6C3F1 、7~8 週 齢 (1 群雌 8 ~9 匹)	混餌、13 週	0、20	0、3**	・血清 IgA の増加及び腎臓 メサンギウム細胞への IgA 沈着	3**		171
マウス、 B6C3F1 、 B6129F2 及び IL-6	混餌、12 週	0、10		・摂餌量、体重はすべての DON 摂取群で非摂取群 と比べ低下 ・DON 摂取群の血液中 IgA 及び腎臓メサンギウム細			172

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

ノックアウトマウス、4 週齢(1 群雄 3~6 匹)				胞への IgA 沈着は IL-6KO マウスで低下			
マウス、B6C3F1、B6129F2 及び COX-2 ノックアウトマウス、7~8 週齢 (1 群雌 5~6 匹)	混餌、16 週	0、10、25		<ul style="list-style-type: none"> <li>・DON は野生型マウスに血清 IgA の上昇と IgA 免疫複合体(IC)の蓄積、腎臓への IgA 沈着及び脾臓の IgA 分泌を誘導</li> <li>・COX-2 ノックアウトマウスでは DON による血清 IgA 上昇を促進</li> <li>・COX-2 阻害剤は DON による血清 IgA 上昇を促進</li> </ul>			173
マウス、雌 NZBW/F1、雌 MRL/lpr、雄 BXSB、5~6 週齢 (1 群各 7 匹)	混餌、9~14 週	0、5、10	0、0.75、1.5**	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清 IgA レベルは変化なし</li> <li>・BXSB マウスの 10 mg/kg 飼料群でのみ腎臓メザンギウム細胞への IgA 沈着の増加</li> </ul>			174
ラット、Wistar、8 週齢 (1 群雄 6 匹)	経口投与 (水溶液)、8 日		0、7.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清中 IgG、IgA の減少</li> </ul>	7.5		169
ブタ (1 群 9~10 頭)	混餌自然汚染小麦 (DON 以外のトリコセシンは不検出)、9 週	2.2~2.5		<ul style="list-style-type: none"> <li>(4 及び 15 日目にオボアルブミン(OVA)で皮下免疫)</li> <li>・DON 摂取群は血清 IgA 及び OVA 特異的 IgA が増加、並びに腸間膜リンパ</li> </ul>			175

				組織で TNF- $\alpha$ 及び IFN- $\gamma$ の mRNA 発現低下			
ブタ、 9.8 kg (1 群雌 8 ~9 頭)	混餌、56 日	0、0.3、0.6、 1.2		・ 0.6 mg/kg 飼料以上で血 清中 IgA 値が増加傾向			176
ブタ、雌 及び去勢 雄、59 日 齢、 21.3 kg (1 群雌雄 各 7~11 頭)	混餌、96 日	0、0.7、1.7、 3.5(自然汚 染エン麦)	0、0.04、 0.1、0.2	・ 血清 IgA の変化なし		0.2	177

\*: JECFA による換算値

\*\*：換算係数を用いて摂取量を推定

\*\*\*: 週 3 回投与を 1 日あたりに換算した値

### c. サイトカイン発現

DON により、インターロイキン等の炎症・免疫性サイトカインが遺伝子レベルで誘導されることが報告されている。

B6C3F1 マウス (1 群雄 5 匹) に 2 時間絶食後 0 又は 25 mg/kg 体重の DON を強制経口投与し、2 時間後に脾臓における遺伝子発現の変化をマイクロアレイを用いて調べた結果、DON 投与により、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-11 及びマクロファージ阻止タンパク質 2(MIP-2)などの免疫、炎症及び走化性関連の遺伝子の発現が上昇した。(参照 178)

マウス T 細胞系における IL-2 産生については、DON 濃度 100~250 ng/mL で、細胞内シグナル因子である NF- $\kappa$ B 及び AP-1 の関与する転写活性の増加が認められた。(参照 179、180) また、この T 細胞では IL-2 mRNA の安定化作用が確認されている (参照 181)。IL-8 産生については、DON 濃度 1  $\mu$ g/mL で U937 細胞 (ヒト白血病由来株化細胞) において NF- $\kappa$ B 及び p65 が転写活性の増加に関与することが示唆された。(参照 182)

B6C3F1 マウス (1 群雌 3 匹) に、精製 DON を 0、0.1、0.5、1、5 又は 25 mg/kg 体重の濃度で単回経口投与し、2 時間後に脾臓及びパイエル板におけるサイトカイン mRNA 発現への影響が検討された。5 及び 25 mg/kg 体重の DON 投与は、炎症性サイトカインの IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及び T ヘルパー 1 型 (Th1) サイトカインの IFN- $\gamma$  及び IL-2 並びに T ヘルパー 2 (Th2) 型サイトカインの IL-

1 4 及び IL-10 の mRNA を有意に誘導した。IL-12p40 mRNA も誘導されたが、  
2 IL-12 p35 mRNA は誘導されなかった。これらの作用は、パイエル板よりも脾  
3 臓で顕著であった。NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。(参照 183)

4 B6C3F1 マウス (1 群雄 3 匹) に、精製 DON を 0、0.5、2、5 mg/kg 体重/  
5 日で 2、4 又は 7 日間経口投与し、2 時間後の脾臓及びパイエル板におけるサイ  
6 トカイン mRNA に与える影響が検討された。IL-18、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-12p35、  
7 IL-12p40、IL-2 及び IL-10 の mRNA が用量依存的に増加を示したが、IFN- $\gamma$   
8 及び IL-4 への影響はなかった。NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日であった。(参照  
9 184)

10 C57BL/6 マウス (1 群雌 3 匹) に、DON を 0、1、5、25 mg/kg 体重で経口  
11 投与したところ、25 mg/kg 体重投与におけるパイエル板及び脾臓の COX-2  
12 mRNA 発現が 2 時間後にピークに達した。IL-6 mRNA 発現のピークは 2~4 時  
13 間後であった。(参照 185)

14 B6C3F1 マウス (1 群雄 15 匹) に、0、25 mg/kg 体重の DON を強制経口投  
15 与し、サイトカイン mRNA の発現に与える影響が検討された。DON 投与群で  
16 は脾臓のサイトカイン(IL-1 $\alpha$ 、IL-18、IL-6、IL-11)、ケモカイン(MCP-1、MCP-  
17 3、CINC-1、MIP-2)、AP-1 複合体の構成成分(c-Fos、Fra-2、c-Jun、JunB)及  
18 び 2 種類の脱リン酸化酵素 (MKP1、CnA8) の発現誘導が 2 時間後には認めら  
19 れたが、mRNA 発現誘導は一過性であり 2~4 時間以内にピークに達した後減  
20 少した。IL-11 については 8 時間後も増加した。(参照 186)

21 B6C3F1 マウス (8~10 週) 及び離乳 B6C3F1 マウス (3~4 週、雌各 5~8  
22 匹) に、DON を 0 又は 5 mg/kg 体重で経口投与した結果、離乳マウスの最大  
23 血中 DON 濃度は成体マウスの 2 倍となり、脾臓の TNF- $\alpha$ 、IL-18 及び IL-6  
24 mRNA の発現量は成体マウスより 2~3 倍多かった。(参照 53)

25 B6C3F1 マウス (1 群雌 4~5 匹) に、0、0.1、0.5、1、5 又は 12.5 mg/kg 体  
26 重の DON を単回強制経口投与し、サイトカインシグナル及び成長ホルモンシ  
27 グナルを抑制すると考えられている SOCS (Supressors of cytokine signaling)  
28 1、SOCS2 及び SOCS3 の mRNA 発現を調べた結果、0.5 mg/kg 体重以上の投  
29 与群において、筋肉組織、脾臓及び肝臓における SOCS3 mRNA の用量依存的  
30 な増加が認められた。12.5 mg/kg 体重の DON 投与により血中 DON 濃度は 1  
31 時間後には最大値となり、血中 TNF- $\alpha$  及び IL-6 濃度は 2 時間後に最大値とな  
32 った。脾臓及び肝臓では TNF- $\alpha$  及び IL-6 mRNA の発現が 1~2 時間後に最  
33 大となり、SOCS3 mRNA の発現は 2 時間後に最大となった。肝臓の SOCS3  
34 は免疫組織染色により 3 時間後から観察された。成長ホルモンシグナルの下流  
35 分子である IGFALS (Insulin-like growth factor acid labile subunit) mRNA  
36 の発現を調べた結果、DON 投与後肝臓で減少し、3~5 時間後には 75%減少し  
37 た。(参照 187)

38 B6C3F1 マウス (1 群雌 6~8 匹、3~6 週齢) に、20mg/kg の DON を含む

1 飼料を 8 週間投与した結果、非投与群と比較して体重の増加が抑制された。  
2 DON 投与群では DON 血中濃度が 2 週間後には 48 ng/mL となり、8 週までは  
3 ほぼ同じ濃度 (44~63 ng/mL) であった。DON 投与後、肝臓における IGFALS  
4 の mRNA 発現は 2 週間後には非投与群の 37%と低下し、8 週後まで低いレベ  
5 ルであった。DON 投与群の血中 IGF1 (Insulin-like growth factor1) 及び  
6 IGFALS 濃度は 2~8 週において非投与群より低く、それぞれ 74~64%及び 34  
7 ~40%であった。B6C3F1 マウス (1 群雌 5 匹) に 0、0.1、0.5、1、5 又は 12.5  
8 mg/kg 体重の DON を単回投与すると 2 時間後の肝臓における IGFALS の  
9 mRNA 発現は、0.5 mg/kg 体重投与以上で用量依存的に増加した。(参照 188)

#### 10 11 d. リンパ系組織におけるアポトーシス

12 *in vitro*で DON (0.1~50 µg/mL) は、マウス胸腺、脾臓及びパイエル板由  
13 来 T 細胞におけるデキサメタゾン誘導性のアポトーシスを阻害した。また脾臓  
14 及びパイエル板由来 B 細胞では、低濃度の DON によりアポトーシスが抑制さ  
15 れるが高濃度ではわずかに亢進された。(参照 189)

16 *in vitro*で、J774A.1 細胞を DON (10~100 µM) 存在下で培養した結果、  
17 濃 度依存的にアポトーシスを誘導した。(参照 83)

#### 18 19 ② 血液毒性

20 ICR マウス (1 群雄雌各 10 匹) に、精製 DON を 0、2、4、8 mg/kg 飼料で 14 日  
21 間混餌投与した結果、DON 摂取群で赤血球数の減少傾向が認められた。(参照 116)  
22 Wistar 系ラット (1 群雄 5 匹) に、DON を 0、0.83、2.5 及び 7.5 mg/kg 体重/日で  
23 8 日間強制経口投与した結果、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で血漿中のハプトグロ  
24 ビンが有意に増加し、IgG は 0.83 mg/kg 体重/日以上で及び IgA は 7.5 mg/kg 体重/  
25 日で減少した。(参照 169)

26 *in vitro*において、DON のラット赤血球に対する溶血作用が 130、200 又は 250  
27 µg/mL の濃度で調べられた。200 及び 250 µg/mL では完全溶血したが、マンニトール、  
28 グルタチオン、アスコルビン酸、α-トコフェロール及びヒスチジンは溶血反応を  
29 阻害した。これらの結果から、DON の作用経路には脂質二重層の透過と細胞内レベ  
30 ルでの作用、細胞膜との相互作用及びフリーラジカル仲介リン脂質過酸化の 3 通りが  
31 考えられた。(参照 190)

#### 32 33 ③ その他

34 ヒトリンパ球を DON 0、30、60、400 ng/mL 存在下で最長 72 時間培養した。細胞  
35 増殖は DON 濃度によりそれぞれ 8%、19%、99%抑制された。又、リンパ球の活性化  
36 と関連する細胞表面抗原である CD69、CD25 及び CD71 の発現について測定した結  
37 果、CD69 は 6 時間後に減弱し、その後増加したことから CD69 が発現抑制を受ける  
38 ことが示された。CD25 発現は IC<sub>50</sub> 値未満の投与で観察されたが、400 ng/mL では逆

1 に抑制された。CD71 発現への影響については、多くの点で CD25 と類似していた。  
2 したがって、DON は主にリンパ球が CD25 を発現する以前又は初期に増殖を抑制する  
3 と考えられた。(参照 191) また、0、0.6、2.5、12.5、25、50、100、250 又は 500  
4 ng/mL 存在下で 24 時間リンパ球を培養した結果、クロモゾーム細胞期を傷害して細  
5 胞数を減少した。(参照#40)

6  
7 ラット骨髓細胞より分離した造血前駆細胞に、0、3、30 又は 300 ng/mL で DON  
8 をばく露させ、CFU-GM のコロニー形成能を測定した結果、3 ng/mL では毒性が認  
9 められなかった。(参照 192)

10 ヒト臍帯血とラット骨髓由来の顆粒単球前駆細胞(GM)を DON ( $10^{-6}$ ~ $10^{-8}$  M) の  
11 存在下で 14 日間培養し、コロニー形成能を測定した結果、DON はヒトとラットの  
12 CFU-GM(顆粒球単球コロニー形成細胞)を  $1 \times 10^{-6}$ ~ $2.5 \times 10^{-7}$  M の濃度範囲で濃度依  
13 存的に阻害した。7 日、10 日、14 日目の IC<sub>50</sub> は、ヒト GM では  $3 \times 10^{-8}$ 、 $2.9 \times 10^{-8}$ 、  
14  $3.9 \times 10^{-8}$  M で、ラットでは  $2.6 \times 10^{-7}$ 、 $1.5 \times 10^{-7}$ 、 $1.6 \times 10^{-7}$  M あった。ヒト GM に対す  
15 る DON の毒性は T-2 トキシンや HT-2 トキシンの約 1/10、ラットでは約 1/100 だっ  
16 た。(参照 193)

17 ヒト造血前駆細胞に 0、3、90 又は 300 ng/mL の DON を曝露し、CFU-GM のコ  
18 ロニー形成能への影響を測定した結果、90 ng/mL 以上で阻害が認められた。3 ng/mL  
19 では第 7 日にコロニー形成阻害が認められた。ヒト中毒の血液学的病変は造血前駆細  
20 胞の破壊による可能性が示唆された。(参照 194)

21 ヒト末梢血より分離した赤芽球前駆細胞のコロニー形成能において DON 3~75  
22 ng/mL は、ヒト CFU-GM と同程度の影響を示したことから、赤芽球前駆細胞は DON  
23 の標的細胞と考えられた。(参照 195)

24 Caco-2 及び T84 細胞 (ヒト消化管由来株化細胞) の構造及び機能特性に対する低  
25 濃度 DON(0~200 ng/mL)の影響を検討した結果、Caco-2 細胞では、刷子縁の減少及  
26 び微絨毛が伸張あるいは短縮化する形態異常が認められた。また、Caco-2 及び T84  
27 細胞の経上皮電気抵抗(TEER)は DON により減少し、色素(ルシファーイエロー)の細  
28 胞間隙からの透過性は増加した。Caco-2 細胞のアルカリフォスファターゼ、スクラー  
29 ゼ-イソマルターゼ活性は減少した。これらの結果は、DON が腸細胞分化に構造及び  
30 機能的な影響を及ぼす可能性を示している。(参照 196)

31 Caco-2 細胞と IPEC-1 (ブタ消化管由来株化細胞) において、DON は TEER を減  
32 少させ、4 kDa のデキストラン及び病原性 *Escherichia coli* の透過性を増加させた。  
33 これらのバリア機能の変化は細胞間の接着分子であるクラウディンタンパク質の特  
34 異的減少に関連し、クラウディン-4 タンパク質の減少は、2.85 mg/kg 飼料の DON に  
35 5 週間曝露された子ブタの空腸において *in vivo* でも認められた。(参照 197)

36 4~5 週齢のブタの腸に *ex vivo* で DON を 4 時間曝露させ、短縮化及び癒着した絨  
37 毛、小腸細胞融解、浮腫などを調べた結果、1  $\mu$ M では影響を示さなかった。(参照 198)

38 RAW264 細胞 (マウス単球性白血病由来株化細胞) を用いて LPS (リポポリサッ

1 カライド) 刺激による NO 産生に及ぼす DON あるいは NIV(各々 0~1,000 ng/mL)の  
2 影響を *in vivo* で検討した。DON 及び NIV は容量依存的に誘導型一酸化窒素合成酵  
3 素(iNOS)の産生と IFN- $\gamma$ 機能を抑制し、NO 産生が低下した。(参照 199)

4 DON の作用へのドコサヘキサエン酸(DHA)に豊む魚油の影響が調べられた。250  
5 ng/mL の DON と腹腔内マクロファージを培養すると IL-6 発現は 3 時間で最高とな  
6 った。また、転写因子 cAMP 反応因子結合タンパク質 (CREB) のノックダウンをし  
7 た場合、あるいは CREB のキナーゼである Akt1/2、MSK1 と RSK1 を抑制した場合  
8 にこの発現が抑制された。二本鎖 RNA 活性化タンパク質キナーゼ (PKR) の抑制は、  
9 IL-6 発現だけでなく、CREB とその上流のキナーゼである Akt1、MSK1 及び RSK1  
10 のリン酸化を抑制した。一方、6~8 週間 DHA に富む魚油を摂取したマウスから得ら  
11 れた腹腔内マクロファージでは、PKR、CREB キナーゼ及び CREB のリン酸化が著  
12 明に減少した。また、DHA 食を摂取したマウスにおいてプロテインフォスファター  
13 ゼ 1 及び 2A が抑制された。これらの知見から、DON は PKR 及び CREB 依存的に  
14 IL-6 発現を誘導し、これらの経路に必要なキナーゼ活性が、DHA を長期間摂取した  
15 マウスから得られたマクロファージでは抑制されたと考えられた。(参照 200)

16 PKR が DON によって誘導されるリボソーム毒性ストレス応答の上流伝達物質で  
17 あるという仮説を検証するために、RAW 264.7 細胞に DON(0~1,000 ng/mL)を作用  
18 させた。DON は培地に添加 5 分以内に濃度依存的に JNK1/2、ERK1/2 及び p38 の  
19 リン酸化を誘導し、1~5 分以内に PKR を活性化した。また、DON によるアポトー  
20 シス誘導は、PKR ノックダウン細胞において、ほぼ完全に阻止された。(参照 201)

21 MFI マウスに DON を 803  $\mu$ g/kg 飼料で 6 週間飼育した試験の結果、脳組織のド  
22 ーパミン、ノルエピネフリン及びセロトニンが増加した。(参照#39)

23

## 24 B. ニバレノール (NIV)

### 25 (1) 急性毒性

26 NIV の経口投与による半数致死量 (LD<sub>50</sub>) を表 1 2 に示した。

27

28

表 1 2 ニバレノール (NIV) の急性経口毒性試験における LD<sub>50</sub> 値

動物種及び系統	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照 文献
マウス、ddY、雄、6 週齢	38.9	202
ラット、F344、雌雄、5 週齢	19.5	203

29

30 6 週齢の雄 ddY マウスに対する NIV の LD<sub>50</sub> は、経口投与で 38.9 mg/kg 体重、腹  
31 腔内投与で 7.4 mg/kg 体重、皮下投与で 7.2 mg/kg 体重、静脈内投与で 7.3 mg/kg 体  
32 重であった。経口投与後の死亡は主に 3 日以内に起こり、腸に顕著なうっ血と出血が  
33 観察された。(参照 202)

- 1 F344 ラットにおける NIV の LD<sub>50</sub> は、経口投与で 19.5 mg/kg 体重、皮下投与で  
2 0.9 mg/kg 体重であり、下痢及び肺と消化管のうっ血が見られた。(参照 203)  
3 アヒルに 1.0 mg/kg 体重の用量の NIV を皮下投与した結果、嘔吐が認められた。  
4 4-Ac-NIV の皮下投与では 0.4 mg/kg 体重で嘔吐が観察された。(参照 204)  
5 ネコに 1.0 mg/kg 体重の用量の 4-Ac-NIV を皮下投与した結果、30 分後に嘔吐が観  
6 察され、1 日後には死亡した。(参照 205)  
7 イヌに 4-Ac-NIV を 0.1 mg/kg の用量で静脈内投与した結果、4 匹中 1 匹に嘔吐が  
8 認められた。(参照 204)

9  
10 **(2) 亜急性毒性**

11 表 1 3 に NIV 投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

12  
13 **表 1 3 精製ニバレノール (NIV) の経口又は混餌投与における**  
14 **亜急性毒性試験の結果**

動物種等	投与方法 (溶媒)、 期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体 重/日)	NOAEL (mg/kg 体 重/日)	備考	参照 文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス C57BL/6 6 週齢 (1 群雌 6 匹)	混餌、 24 日	0、5、 10、30	0、0.6、 1.2、3.5*	・ 30 mg/kg 飼料で赤血球減少 と白血球の減少傾向及び骨 髄細胞のポリリボソームの 損傷	3.5*	1.2*	かび米使用	206
マウス、 C54B16、7 週齢 (1 群雄 10 匹)	強制経口 投与(溶 媒：5% アラビア ゴム水溶 液)、 週 3 回、 28 日		0、 0.014、 0.071、 0.355、 1.774、 8.870 mg/kg 体 重を週 3 回投与	・ 8.870 mg/kg 体重/日で血 漿中のリン酸増加、尿素の 減少及びアルカリフォスフ ァターゼ活性及び IgG の増 加	3.8***	0.76***		96
マウス C57BL/6 7 週齢 (1 群雌雄各 10 匹)	混餌、 4 又は 12 週	0、6、 12、30	0、0.7、 1.4、3.5*	・ 摂餌量減少、体重増加抑 制、血清アルカリフォスフ ァターゼ活性が用量依存的 増加、脂肪組織減少	0.7*		かび米使用	207

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

ラット、 Sprague- Dawley、6 週齢 (1 群雄 5 匹)	混餌、 14 又は 28 日	0、6、 12	0、0.6、 1.2**	・ 6 mg/kg 飼料以上で摂取量 減少(投与初期)、臓器重量の 変化、肝ミクロソームの CYP2B1/2 の増加、 CYP1A2 のわずかな誘導	0.6**			208
ラット、 F344、5 週 齢 (1 群雌雄各 12 匹)	強制経口 投与(溶 媒:蒸留 水)30 日		0、0.4、 2.0	・ 血液学的及び血清生化学的 検査では異常なし ・ 2.0 mg/kg 体重/日投与群で 肝臓及び脾臓重量が有意に 増加したが、病理組織学的 検査では変化なし	2.0	0.4		203
ラット、 F344、6 週 齢 (1 群雌雄各 10 匹)	混餌、 90 日	0、 6.25、 25、100	0、0.4、 1.5、 6.9	・ 1.5 mg/kg 体重以上で体重減 少	1.5	0.4		209
ラット、 F344、6 週 齢 (1 群雌雄各 10 匹)	混餌、 90 日	0、 6.25、 25、100	0、0.4、 1.5、 6.9	・ 100 mg/kg 飼料以上で体重 減少、軟便、胸腺萎縮、骨 髄細胞数減少、下垂体前葉 去勢細胞の増加を伴う好塩 基球びまん性肥大、卵巣閉 鎖卵胞増加 ・ 25 mg/kg 飼料以上の雄で体 重減少 ・ 6.25 mg/kg 飼料以上の雌で 白血球数減少	0.4			210
ブタ、51 日齢 (1 群雄 6 頭)	混餌、 21 日	0、2.5、 5		・ 一部で胃腸のびらんと腎症 ・ 5 mg/kg 飼料で脾細胞減少 ・ 2.5 mg/kg 飼料で IgA 産生 量の時間依存的増加傾向				211
ニワトリ、 7 日齢 (1 群雄 6 羽)	混餌、 20 日	試験 I: 0、0.5、 2.5、 5、試験 II: 0、		試験 I: ・ 2.5 及び 5 mg/kg 飼料で血 漿中尿酸濃度が増加 試験 II:				212

		3、6、 12		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 6 及び 12 mg/kg 飼料で体重増加率、摂餌量、飼料効率減少</li> <li>・ 3 mg/kg 飼料以上で筋胃びらん</li> </ul>				
産卵鶏(白色レグホン)、55 週(1 群雌 5 羽)	混餌、50 日	0、1、 3、5		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 5 mg/kg 飼料で血漿中アルカリフォスファターゼ、全タンパク質量、グルコースが減少</li> <li>・ 3 及び 5 mg/kg 飼料で筋胃びらん、十二指腸内出血、排泄腔腫大及び未熟卵を有する輸卵管</li> <li>・ 1 mg/kg 飼料で肝臓の淡褐色化、肥大、脆弱化</li> </ul>				90

1     \*: SCF による換算値  
2     \*\*：換算係数を用いて摂取量を推定  
3     \*\*\*：週 3 回投与を 1 日当たりに換算した値  
4

5     ① マウス

6     C57BL/6 マウス (1 群雌 6 匹) に NIV を 0、5、10 又は 30 mg/kg 含む飼料を  
7     24 日間混餌投与する亜急性毒性試験が実施された。30 mg/kg 飼料投与群において、  
8     赤血球数の有意な減少とわずかな白血球数の減少が認められたが、他の血液  
9     パラメータ、摂餌量、体重増加率、臓器重量に有意な影響はみられなかった。30  
10    mg/kg 飼料投与群において電顕観察により骨髓細胞のポリリポソームの損傷が認  
11    められた。NOAEL は 10 mg/kg 飼料 (1.2 mg/kg 体重/日、SCF による換算値)  
12    であった。(参照 206)

13    C54B16 マウス (1 群雄 10 匹) に 0、0.014、0.071、0.355、1.774 又は 8.870  
14    mg/kg 体重/日の NIV を週 3 回 4 週間経口投与した結果、8.870 mg/kg 体重/日投  
15    与群において、血漿中リン酸の増加傾向、血漿中尿素の有意な減少、血漿中のア  
16    ルカリフォスファターゼ活性及び IgG の有意な増加が認められた。NOAEL は  
17    0.76 mg/kg 体重/日 (1 日当たりに換算した値) であった。(参照 96)

18    C57BL/6 マウス (1 群雌雄各 10 匹) に NIV を 0、6、12 又は 30 mg/kg 含む  
19    飼料を 4 週間又は 12 週間混餌投与した。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale*  
20    を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテ  
21    センを産生しないとされている。用量依存的な体重増加抑制がみられ、雄では 4  
22    週間の 6、30 mg/kg 飼料投与群及び 12 週間の 12 mg/kg 飼料以上投与群で、雌  
23    では 4 及び 12 週間ともに 12 mg/kg 飼料以上の投与群で体重の有意な減少が認  
24    められた。血清アルカリフォスファターゼ活性は用量依存的に増加した。肉眼的

1 及び組織学的な異常はみられなかったが脂肪組織の減少が認められた。LOAEL  
2 は 6 mg/kg 飼料(0.7 mg/kg 体重/日、SCF による換算値)であった。(参照 207)

## 3 4 ② ラット

5 Sprague-Dawley ラット (1 群雄 5 匹) に NIV を 0、6 又は 12 mg/kg 含有す  
6 る 飼料を 2 又は 4 週間摂取させた結果、6 mg/kg 飼料以上の投与群で 1 及び 2  
7 週間後に摂餌量の明らかな減少が認められたが、4 週間後には回復した。2 週間  
8 の 12 mg/kg/日飼料投与群で肝臓及び脾臓の絶対及び相対臓器重量が有意に減少  
9 した。4 週間の 6 mg/kg 飼料以上の投与群では肝臓、腎臓の相対臓器重量が有意  
10 に増加し、12 mg/kg 飼料投与群では脾臓の絶対及び相対臓器重量の有意な減少が  
11 認められた。肝ミクロソームにおいては、CYP2B1/2 の一時的な増加とともに、  
12 CYP1A2 のわずかな誘導も認められた。臓器重量減少を指標とした LOAEL は 6  
13 mg/kg 飼料(0.6 mg/kg 体重/日<sup>9</sup>)であった。(参照 208)

14 F344 ラット (1 群雌雄各 12 匹) に NIV を 0、0.4 又は 2.0 mg/kg 体重/日投与  
15 群で 30 日間強制経口投与する反復毒性試験が実施された。2.0 mg/kg 体重/日投  
16 与群で、体重の変化に雄は減少傾向及び雌は増加傾向がみられたが有意差はなか  
17 った。血液学的及び血清生化学的検査で異常は認められなかった。2.0 mg/kg 体  
18 重/日投与群で肝臓及び脾臓重量が有意に増加したが病理組織学的検査で変化は  
19 見られなかった。(参照 203)

20 F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹)に NIV を 0、0.4、1.5 又は 6.9 mg/kg 体重/日で  
21 90 日混餌投与した結果、1.5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で体重が減少した。NK  
22 活性の増加が 0.4 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で認められたが、体重減少を指標と  
23 すると LOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日であった。(参照 209)

24 F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹) に NIV を 0、6.25、25 又は 100 mg/kg 含有  
25 する飼料を 90 日間摂取させる反復投与毒性試験が実施された。25 mg/kg 飼料以  
26 上投与群の雄及び 100 mg/kg 飼料投与群の雌で有意な体重減少が認められ、100  
27 mg/kg 飼料投与群の雌雄では、脾臓、腎臓などの絶対重量の有意な減少が認めら  
28 れた。また、100 mg/kg 飼料投与群の雌では、胸腺の絶対重量及び相対重量が有  
29 意に減少した。白血球数の有意な減少が、雄では 100 mg/kg 飼料、雌では 6.25  
30 mg/kg 飼料以上の投与群で認められた。100 mg/kg 飼料投与群の雌雄で血小板数  
31 及び赤血球数が有意に減少し、100 mg/kg 飼料投与群の雌でヘモグロビン濃度の  
32 有意な減少がみられた。組織学的観察では 100 mg/kg 飼料投与群の雌雄で胸腺萎  
33 縮、骨髓細胞数減少、下垂体前葉の去勢細胞の増加を伴う好塩基性細胞のびまん

<sup>9</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)
ラット	0.1	10	100

1 性肥大、卵巣閉鎖卵胞の増加などがみられた。LOAEL は 6.25 mg/kg 飼料(0.4  
2 mg/kg 体重に相当)であった。(参照 210)

### 3 4 ③ ブタ

5 ブタ (1 群雄 6 匹) に精製 NIV を 0、2.5 又は 5 mg/kg で添加した飼料を 21 日  
6 間摂取させた結果、摂食忌避、嘔吐、一般状態の変化を示す徴候は認められず、  
7 体重及び臓器重量の変化もなかった。病理解剖検査では NIV 投与群の一部で胃腸  
8 のびらんと腎症が認められた。脾細胞数の用量依存的な減少が認められた。2.5  
9 mg/kg 飼料投与群において時間依存的な IgA 産生量の増加傾向及び IgG 産生量  
10 の減少傾向がみられた。(参照 211)

### 11 12 ④ ニワトリ

13 ニワトリ (1 群雄 6 羽) に、NIV を 0、0.5、2.5 又は 5 mg/kg で添加した飼料  
14 を 20 日間摂取させた結果、血漿中の尿酸濃度が 2.5 及び 5 mg/kg 飼料摂取群で  
15 増加した。次に、NIV を 0、3、6 又は 12 mg/kg 飼料とし同様に試験を行った結  
16 果、6 及び 12 mg/kg 飼料摂取群において、体重増加率が減少し、摂餌量及び飼料  
17 効率が約 6 %減少した。また、3 mg/kg 飼料以上摂取群で筋胃びらんが認められ  
18 た。(参照 212)

19 採卵鶏 (白色レグホン)、1 群雌 5 羽) に NIV を 0、1、3 又は 5 mg/kg で添加し  
20 た飼料を 50 日間摂取させた。飼料摂取量は減少したが、体重、卵生産性及び卵品  
21 質に対する影響はなかった。血漿中のアルカリフォスファターゼ、全タンパク質  
22 量及びグルコースは 5 mg/kg 飼料摂取群で減少した。3 及び 5 mg/kg 飼料摂取群  
23 の 40~75%で筋胃びらん、十二指腸内出血及び排泄腔腫大並びに未熟卵を有する  
24 輸卵管が認められた。1 mg/kg 飼料摂取群の一部で肝臓の淡褐色化、肥大及び脆  
25 弱化が認められた。(参照 90)

## 26 27 (3) 慢性毒性・発がん性

### 28 ① 慢性毒性試験

29 表 14 に NIV 投与による慢性毒性試験の結果を示した。

30 7 週齢の C57BL/6 マウス (1 群雌 6 匹) に NIV を 0、6、12 又は 30 mg/kg (0、  
31 0.68、1.51 又は 3.84 mg/kg 体重/日相当) で混入させた飼料を 1 年間混餌投与する  
32 反復投与毒性試験が実施された。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale* を培養後、  
33 粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセンを産生  
34 しないとされており、Ac-NIV も不検出とされている。すべての投与群で体重と飼  
35 料摂取量の用量依存的な減少が認められた。NIV 投与群では肝臓、腎臓及び胸腺の  
36 絶対臓器重量が減少し、肝臓、腎臓、胸腺及び脾臓の相対臓器重量が用量依存的に  
37 有意に増加した。肉眼的及び組織学的観察において、肝臓、胸腺、脾臓、腎臓、胃、  
38 副腎、下垂体、卵巣、胸骨、骨髄、リンパ節、脳及び小腸に異常は認められなかつ

1 た。6 ヶ月後には 30 mg/kg 飼料投与群において、1 年後には 6 mg/kg 飼料以上投  
2 与群において有意な白血球数の減少が見られた。LOAEL は 6 mg/kg 飼料 (0.68  
3 mg/kg 体重/日に相当) であった。(参照 202)

4 7 週齢の C57BL/6 マウス (1 群雌 42 匹) に、NIV を 0、6、12 又は 30 mg/kg  
5 (0、0.66、1.38 又は 3.49 mg/kg 体重/日相当) で混入させた飼料を 2 年間混餌投  
6 与する反復投与毒性試験が実施された。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale* を  
7 培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセン  
8 を産生しないとされており、Ac-NIV も不検出とされている。すべての投与群で体  
9 重増加が減少し、飼料摂取量の用量依存的な減少が認められた。30 mg/kg 飼料投与  
10 群では肝臓絶対重量が減少し、12 mg/kg 飼料以上の投与群腎臓絶対重量が有意に  
11 減少した。血清中のアルカリフォスファターゼ及び非エステル化脂肪酸濃度が用量  
12 依存的に増加し、30 mg/kg 飼料投与群で有意であった。肉眼的及び組織学的観察に  
13 おいていずれの投与群においても NIV 投与に起因すると考えられる腫瘍の誘発は  
14 認められなかった。自然発生の腫瘍はほとんどがリンパ腫であり、発生率の群間差  
15 はみられなかった。30 mg/kg 飼料投与群ではリンパ腫の発現が遅く成長速度も遅  
16 かった。小腸にアミロイドーシスが散見されたが、発生率は 12 及び 30 mg/kg 飼料  
17 群で低かった。LOAEL は 6 mg/kg 飼料 (0.66 mg/kg 体重/日に相当) であった。  
18 (参照 213)

20 表 1 4 ニバレノール (NIV) の慢性毒性試験結果

動物種等	投与方法 (溶媒)、 期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照 文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス C57BL/6C rSlc (1 群雌 6 匹)	混餌、1 年	0、6、 12、30	0、0.68、 1.51、3.84	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 6 ヶ月後には 30 mg/kg 飼料群、1 年後には全 NIV 投与群において、有意の白血球減少、肝臓、腎臓、胸腺の用量依存的絶対重量の減少並びに相対重量の増加</li> <li>・ 組織学的異常は認められなかった。</li> </ul>	0.7		かび米 使用	202

マウス C57BL/6C rSlc (1 群雌 42 匹)	混餌、2 年	0、6、 12、30	0、0.66、 1.38、 3.49	<ul style="list-style-type: none"> <li>すべての投与群で体重増加減少</li> <li>12 及び 30 mg/kg 飼料群で腎臓絶対重量減少</li> <li>12 mg/kg 飼料群のみに腎臓重量の減少、アルカリホスファターゼと非エステル化脂肪酸の血清中濃度は用量依存的に増加</li> <li>NIV を原因とする腫瘍は認められなかった</li> </ul>	0.7	かび米 使用	213
---	-----------	---------------	--------------------------	---	-----	-----------	-----

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

② その他

NIV のアフラトキシン B1 (AFB1) による肝細胞癌誘発への影響を検討するために、1 週齢の C57B1/6×C3HF1 マウス (1 群雌雄各 15~26 匹) に 6 mg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与し、6 週間後に NIV を 0、6 又は 12 mg/kg で混入させた飼料を 1 年間混餌投与する試験が実施された。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセンを産生しないとされており、Ac-NIV も不検出とされている。3 群すべての雄で肝細胞癌及び腺腫が発生したが、雌の発生率は NIV 0、6、12 mg/kg 飼料投与群でそれぞれ 31%、21%及び 0%であった。(参照 214)

F344 ラット(1 群雄 4~16 匹)にジエチルニトロソアミン (DEN) 及び 2 週間後に AFB1 を単回腹腔内投与し、その後 6 週間にわたって NIV を 6 mg/kg (0.6 mg/kg 体重/日<sup>10</sup>) で混入させた飼料を混餌投与する中期肝発がん試験が実施された。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセンを産生しないとされており、Ac-NIV も不検出とされている。試験開始後第 3 週目に肝の部分切除を行い、第 8 週目に前がん病変の指標である GST-P (胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ) 陽性肝細胞巢の出現を調べた結果、NIV の単独投与群及び DEN との共投与群では顕著な変化を引き起こさなかった。DEN と AFB1 投与群においては GST-P 陽性細胞が顕著に増加し、DEN、AFB1 及び NIV を投与したラットにおいては、GST-P 陽性細胞巢の面積の増加が認められた。(参照 215)

(4) 生殖発生毒性

<sup>10</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)
ラット	0.1	10	100

1 表 1 5 に NIV 投与による生殖発生毒性試験の結果を示した。  
 2 ddN マウス (1 群雄 3 匹以上) に、NIV を 0 又は 0.4~60 mg/kg 体重/日で皮下、腹  
 3 腔内又は経口投与した結果、NIV 投与により精子形成細胞数の減少、精細胞の一部の  
 4 壊死が見られ、多核巨細胞が精細管中に認められた (用量の記載なし)。(参照 216)  
 5 妊娠 ICR マウス (1 群雌 10~11 匹) に妊娠 0~18 日の期間、NIV 含有カビ米を NIV  
 6 が 0、6、12 又は 30 mg/kg となるよう混入させた飼料を妊娠 0~18 日の期間摂取さ  
 7 せた。30 mg/kg 飼料群において母動物で有意な体重増加抑制が、胎児で生存率の有  
 8 意な低下(82.6%) 及び椎骨の化骨化進度の遅れが認められた。12 mg/kg 飼料以上で  
 9 は、胎児の体重が有意に減少した。また、別の妊娠 ICR マウス (1 群雌 5~10 匹) に  
 10 妊娠 7~15 日目にかけて、精製 NIV を 0、1、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日で強制経  
 11 口投与した。10 mg/kg 体重/日以上強制経口投与群において、母動物の有意な体重増  
 12 加抑制及び死産あるいは胎児後期吸収の増加が認められた。5 mg/kg 体重/日以上を強  
 13 制経口投与した群の胎児の子宮内体重増加遅延が認められた。催奇形性は認められな  
 14 かった。(参照 217)

表 1 5 ニバレノール (NIV) の生殖発生毒性試験

動物種等	投与方法 (溶媒)、期 間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照 文献
		(mg/kg 飼 料)	(mg/kg 体 重/日)					
マウス、ICR (1 群雌 10~ 11 匹)	混餌、妊娠 0~18 日	0、6、 12、30	0、0.7、 1.4、3.5*	・ 30 mg/kg 飼料で母動物の 体重増加抑制及び胚毒性 ・ 12 mg/kg 飼料以上で胎児 成長抑制	1.4*	0.7*	かび米 投与	217
マウス、ICR (1 群雌 5~10 匹)	胃内投与 (生理食塩 水)、妊娠 7~15 日		0、1、5、 10、20	・ 10 mg/kg 体重/日以上で母 動物の体重増加抑制及び胚 毒性 ・ 5 mg/kg 体重/日以上で胎児 成長抑制	5	1		217

\*:SCF による換算値

### (5) 遺伝毒性

NIV の遺伝毒性試験の結果を表 1 6 にまとめた。

NIV は V79-E 細胞 (チャイニーズハムスター肺由来株化細胞) を用いた *in vitro* での試験において細胞周期遅延作用を示した。代謝活性化系の存在下 (+S9mix) で染色体異常がわずかに見られた。姉妹染色分体交換(SCE)の頻度のわずかな増加が認められた。これら観察された影響は非特異的なものであり、タンパク質合成阻害に起因するものであることが示唆された。(参照 218)

1 V79 細胞を用いた染色体異常試験において、汚染トウモロコシから精製した NIV  
2 は、0.001~0.03 µg/mL で対照の 2~3 倍の数の染色体異常を誘発した。(参照 143)  
3 V79 細胞を用いた染色体異常試験において、汚染小麦、大麦又はトウモロコシから精  
4 製した NIV は、各々 0.03 µg/mL で対照の 2~3 倍の数の染色体異常を誘発したが、  
5 出現頻度は 5%以下であった。(参照 144)

6 v-Ha-ras 導入 BALB/3T3 細胞を用いた短期形質転換アッセイ系では NIV のイニ  
7 シエーション及びプロモーション活性は認められなかった。(参照 147)

8 CHO 細胞及び ICR マウス(1 群雄 4 匹)を用いて、NIV の単細胞ゲル電気泳動試験  
9 (コメットアッセイ) が行われた。50 及び 100 µg/mL の NIV は、代謝活性化系非存  
10 在下で CHO 細胞の DNA を損傷した。in vivo でのコメットアッセイにおいては、  
11 NIV(20 mg/kg 体重)の経口投与により DNA 損傷が腎臓、骨髄、胃、空腸及び結腸に  
12 認められた。腹腔内投与では、結腸を除いて DNA 損傷は認められなかった。(参照  
13 219)

14 トランスジェニック(Tg)マウス (Muta™Mouse) に NIV を投与し、多臓器におけ  
15 る突然変異の誘発性を調べた結果、いずれも陰性であった。一方、コメットアッセイ  
16 では臓器特異性をもって陽性の結果が得られた<sup>11</sup>。(参照 220)

17  
18 表 16 ニバレノール (NIV) の遺伝毒性試験結果

19 A: *in vitro* 試験

評価項目	試験系	濃度	結果		参照 文献
			代謝活 性化系	代謝活性 化系あり	
姉妹染色分体 交換	チャイニーズハムスター V79-E 細胞	5~50 µM/plate	弱陽性	弱陽性	218
染色体異常	チャイニーズハムスター V79-E 細胞	5~50 µM/plate	陰性	弱陽性*	218
染色体異常	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.001 ~ 0.03 µg/mL	陽性 (3 倍)	—	143
染色体異常	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.03 µg/mL	陽性 (3 倍)	—	144
形質転換	v-Ha-ras 導入 BALB/3T3 マ ウス胚細胞	0.01~0.2 µg/mL	陰性	—	147
DNA 損傷 (コメ ットアッセイ)	CHO 細胞	50, 100 µg/mL	陽性	—	219

20 \* : すべて娘染色分体交換  
21 - : 未試験  
22

23 B: *in vivo* 試験

11 試験担当者によると、NIV をマウスに 0 又は 6 mg/kg 体重で 1 週おきに 4 回強制経口投与したと  
ころ、前胃、腎臓、膀胱、大腸、肺、肝臓、骨髄及び脾臓における突然変異の誘発性はいずれも陰性  
であった。また、コメットアッセイの陽性の結果は、肝臓及び胃に限って認められたとされている。

評価項目	試験系	結果	参 照 文 献
DNA 損傷(コメ ットアッセ イ)	ICR マウス(雄)に NIV (20mg/kg 体重)	経口投与：陽性(腎臓、骨髄、胃、空腸及び結 腸) 腹腔内投与：陽性(結腸のみ)	219
突然変異の誘 発発生	トランスジェニック マウス (Muta™ Mouse)	陰性 <sup>11)</sup>	220
DNA 損傷(コメ ットアッセ イ)	マウス	陽性 <sup>11)</sup>	220

## (6) その他(免疫毒性・血液毒性等)

### ① 免疫毒性

#### a. 免疫応答への影響

BALB/c マウス(1群雌 10匹)に NIV を 0、0.2、2 又は 6 mg/kg の濃度で 4 週間飲水投与した。14 日目にサルモネラ菌 (*Salmonella Enteritidis*) を感染させた結果、NIV は、マウスの生存率に影響を及ぼさなかった。(参照 154)

F344 ラット(1群各 6匹、雌雄)に、NIV を 0、6.25、25、100 mg/kg 試料(0、0.4、1.5 又は 6.9 mg/kg 体重/日に相当)で、90 日間混餌投与した結果、25mg/kg 飼料以上の投与群で脾臓の T リンパ球/B リンパ球 (CD3+/B220+) 比が投与量に依存して有意に減少し、100 mg/kg 飼料投与群において CD4+T リンパ球(ヘルパーT リンパ球)/CD8+リンパ球(細胞傷害性T リンパ球)比が有意に増加した。すべての NIV 投与群で NK 活性の有意な増加が観測された。(参照 209)

#### b. 血清中 IgA レベルの変化及び IgA 腎症

NIV は DON と同様に IgA に対する影響と、マウスで IgA 腎症が報告されている。(表 17)

C57BL/6 マウス(1群雄 10匹)に 0、0.014、0.071、0.355、1.774 又は 8.870 mg/kg 体重の NIV を週 3 回 4 週間強制経口投与(溶媒：5%アラビアゴム水溶液)した結果、8.870 mg/kg 体重投与群において、血漿中の IgG が有意に増加したが、IgA に変化は認められなかった。(参照 96)

C57BL/6 マウス(1群雄 10匹)に NIV を 0、0.071 又は 0.355 mg/kg 体重で、週 3 日 4 週間強制経口投与(溶媒：5%アラビアゴム水溶液)した結果、血漿中 IgA は 0.071 mg/kg 体重から有意に増加した。(参照 168)

1 C3H/HeN、C3H/HeJ 及び BALB/C マウス (1 群雌 9~12 匹) に、精製 NIV  
2 を 0、6 又は 12 mg/kg (0、0.9 又は 1.8 mg/kg 体重/日<sup>12</sup>) 含有する飼料を、4  
3 又は 8 週間混餌投与した結果、NIV 摂取群で糸球体への IgA 沈着及び血清 IgA  
4 の増加が認められ、特に 8 週間後の 12 mg/kg 飼料投与群で顕著であった。(参  
5 照 221)

6 BALB/c マウス (1 群雌 20 匹) に、NIV を 0 又は 15 mg/kg 体重で単回強制  
7 経口投与し、24 時間までリンパ器官の細胞を観察する免疫毒性試験が実施され  
8 た。パイエル板では投与後 9 時間以降 IgA+細胞数が有意に増加した。3 時間後  
9 に分離したパイエル板中では、pan-T 細胞及び pan-B 細胞並びに生細胞数の有  
10 意な減少が認められた。9 時間後に分離したパイエル板中ではすべての B 細胞  
11 亜集団、特に IgA+B 細胞は有意に増加し、その後 IgA+及び IgM+B 細胞数は対  
12 照より高い値のままであった。(参照 222)

13 OVA-TCR Tg (OVA 特異的 T 細胞レセプタートランスジェニック) マウス  
14 (1 群雄各 4 匹) に、OVA 含有飼料と NIV を 0 又は 6 mg/kg の濃度 (0.9  
15 mg/kg 体重/日) で含む飲料水とを単独又は同時に与えた結果、OVA 単独では、  
16 血清中 OVA 特異的 IgE、IgG<sub>1</sub> 及び IgA レベル並びに総 IgE、IgG<sub>1</sub> 及び IgA レ  
17 ベルが増加するが、OVA とともに NIV を投与すると、総 IgE 産生並びに OVA  
18 特異的 IgE、IgG<sub>1</sub> 及び IgA 産生が有意に阻害された。(参照 223)

19 F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹) に、0、0.4、1.5 又は 6.9 mg/kg 体重/日の  
20 NIV を 90 日間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。6.9 mg/kg 体重/日投  
21 与群で IgM の有意な増加が観測されたが、IgG 及び IgA のレベルは変化しな  
22 かった。(参照 209)

23 ブタ (1 群雄 6 匹) に精製 NIV を 0、2.5 又は 5 mg/kg 含む飼料を 21 日間摂  
24 取させた結果、対照群と投与群の間に血漿中 IgA レベルの有意な差は認められ  
25 なかった。2.5 mg/kg 飼料投与群において時間依存的な IgA 産生量の増加傾向  
26 及び IgG 産生量の減少傾向がみられた。(参照 211)

12 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

表 17 ニバレノール (NIV) の IgA 産生への影響

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	IgA 産生への影響が認められた最小投与量 (mg/kg 体重/日)	IgA 産生への影響が認められなかった最大投与量 (mg/kg 体重/日)	備考	参照文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、C57BL/6、6週齢 (1群雄 10匹)	強制経口投与(5%アラビアゴム水溶液)、週 3 回、4 週		0、0.014、0.071、0.355、1.774、8.870 mg/kg 体重を週 3 回投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>8.870 mg/kg 体重投与群で血漿中の IgG 増加</li> <li>IgA は変化なし</li> </ul>		3.8**		96
マウス、C57BL/6、6週齢 (1群雄 10匹)	強制経口投与(5%アラビアゴム水溶液)、週 3 日、4 週		0、0.071、0.355 mg/kg 体重を週 3 回投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>血漿中 IgA の増加</li> </ul>	0.03**			168
マウス、C3H/HeN、C3H/HeJ、BALB/c、6~8週齢(1群雌 9~12匹)	混餌、4 又は 8 週	0、6、12	0、0.9、1.8*	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清 IgA の増加</li> <li>(増加に伴い)IgA 腎障害に似た腎臓の免疫病理学的変化</li> </ul>	0.9*		かび米使用	221
マウス、BALB/c、5週齢 (1群雌 20匹)	単回強制経口 (10%DMSO)		0、15	<ul style="list-style-type: none"> <li>パイエル板中 IgA<sup>+</sup>細胞の増加、リンパ器官における pan-T 細胞、pan-B 細胞の減少</li> </ul>	15			
卵白アルブミン (OVA) 特異的 T 細胞受容体 Tg マウス、BALB/c、8~13 週齢、雄	飲料水、2 又は 4 週	0、6	0、0.9*	<ul style="list-style-type: none"> <li>OVA による全体的な IgE 産生並びに OVA 特異的 IgE、IgG1 及び IgA 産生を有意に阻害、脾細胞の IL-4 産生阻害、IL-2 産生増大</li> </ul>	0.9*			223
ラット、F344、5 週齢 (1群雌雄各 10匹)	混餌、90 日	0、6.25、25、100	0、0.4、1.5、6.9	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.9 mg/kg 体重/日投与群で IgM 増加</li> <li>IgA、IgG は変化なし</li> </ul>		6.9		209
ブタ、51 日齢 (1群雄 6頭)	混餌、21 日	0、2.5、5		<ul style="list-style-type: none"> <li>血漿中の IgA は対照と比較して有意差なし</li> <li>(2.5 mg/kg 飼料で IgA 産生量の時間依存的増加傾向)</li> </ul>				211

2 \*: 換算係数を用いて摂取量を推定  
3 \*\*: 週 3 回投与を 1 日当たりに換算した値

4

5 c. サイトカイン発現

6 OVA-TCR Tg マウス (1 群雄 4 匹) に OVA 含有飼料と共に NIV を 0 又は 6  
7 mg/kg を含む飲料水を投与後、脾細胞におけるサイトカインを測定した結果、NIV  
8 投与群では IL-4 産生の阻害及び IL-2 産生の増加が認められた。(参照 223)

1 雌の C3H/HeN マウスに、NIV を 0 又は 12 mg/kg (約 1.8 mg/kg 体重/日<sup>13</sup>)  
2 含む飼料を、8 週間混餌投与した結果、NIV 投与群のパイエル板リンパ球におい  
3 て、IgA 産生細胞が有意に増加した。また、これらの細胞において IL-4、IL-5、  
4 IL-6、IL-10 及び TGF- $\beta$  (Th2 型サイトカイン) mRNA が増加した。(参照 224)

5 LPS で前刺激したマウス骨髄由来樹状細胞に、NIV 又は DON を 1~3  $\mu$ M の  
6 濃度でそれぞれ単独又は同時刺激した結果、LPS 誘導による IL-12 と IL-10 産生  
7 を用量依存的に抑制したが、TNF- $\alpha$  産生は増加した。(参照 225)

#### 9 d. リンパ系組織におけるアポトーシス

10 BALB/c マウス (1 群雌 5 匹) に、NIV を 0 又は 15 mg/kg 体重/日で経口投与した  
11 結果、NIV は投与後 3 時間にはパイエル板で有意にアポトーシスを誘導し、さらに胸  
12 腺では 6 時間後に最も強くアポトーシスを誘導した。胸腺、パイエル板及び腸間膜リ  
13 ンパ節中では、CD4<sup>+</sup>と CD8<sup>+</sup>細胞にアポトーシスが誘導された。(参照 222)

14 ICR:CD-1 マウス (1 群雄 5 匹) に、0、5、10 及び 15 mg/kg 体重の NIV を経口投  
15 与し 12、24 及び 48 時間後に胸腺、脾臓、パイエル板におけるリンパ球のアポトーシ  
16 スの進行を調べた。アポトーシスが誘導されたリンパ球数は、12 時間で用量依存的に  
17 胸腺、パイエル板において増加した。脾臓では 24 時間後にピークとなった。(参照  
18 224)

19 *in vitro* で、J774A.1 細胞を NIV(10~100  $\mu$ M)存在下で培養した結果、濃度依存的  
20 にアポトーシスを誘導した。(参照 83)

#### 22 ② 血液毒性

23 C57BL/6CrSlc マウス (1 群雄 6 匹) に、NIV を 0、6、12 又は 30 mg/kg (0、0.68、  
24 1.51 又は 3.84 mg/kg 体重/日相当) 含有する飼料を混餌投与した結果、6 ヶ月後には  
25 30 mg/kg 飼料投与群において 1 年後には 6 及び 30 mg/kg 飼料投与群で有意な白血  
26 球数の減少が見られた。LOAEL は 6 mg/kg 飼料 (0.7 mg/kg 体重/日に相当) であ  
27 った。(参照 202)

28 C57BL/6 マウス (1 群雌 6 匹) を用いて、NIV を 0、5、10 又は 30 mg/kg 含む飼  
29 料 (人為的にカビを生えさせた米を添加) を給餌する 24 日間の短期摂取試験が実施  
30 された。有意な赤血球減少と軽微な白血球減少が 30 mg/kg 飼料投与群 (約 3.5 mg/kg  
31 体重/日、SCF による換算値) で認められたが、他の血液学的パラメータ、餌摂取量、  
32 体重増加並びに肝臓、脾臓及び胸腺の重量に顕著な変化は認められなかった。(参照  
33 206)

34 F344 ラット (1 群雌雄各 12 匹) に、0、0.4 又は 2.0 mg/kg 体重/日の NIV を 30

<sup>13</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 日間強制経口投与した結果、血液学的及び生化学的パラメータに有意な変化は認めら  
2 れなかった。(参照 203)

3

### 4 ③ その他

5 ヒト末梢血より分離したリンパ球の *in vitro* におけるマイトジェン誘発性の増殖に  
6 おける NIV の阻害作用を検討した。NIV は平均 72 ng/mL の濃度で増殖を 50%阻害  
7 した。(参照 227)

8 PHA (IC<sub>50</sub> : 350 nM) やポークウィード (PW) (IC<sub>50</sub> : 270 nM) によるヒト末梢  
9 血より分離したヒトリンパ球の増殖は、NIV により阻害された。また、NIV は PW が  
10 誘発する免疫グロブリンの生成を阻害した。DON においても同程度の濃度範囲でそ  
11 の影響が認められた。NIV を T-2 トキシン、ジアセトキシシルペノール又は DON と  
12 併用すると、免疫グロブリン生成阻害の相加作用が認められた。(参照 228)

13 RAW264 細胞を用いて LPS 刺激による NO 産生におよぼす DON あるいは NIV の  
14 影響を *in vivo* で検討した。NIV は 125 μM/mL 以上で有意に iNOS の産生を抑制し  
15 た。(参照 199)

16 LPS で前刺激したマウス骨髄由来樹状細胞に、NIV 又は DON を 1~3 μM の濃度  
17 でそれぞれ単独又は同時に刺激した結果、NO 産生の減少及び MHC クラス II と補体  
18 CD11c 分子の発現減少が認められたが、補助刺激分子である CD86 発現への影響は  
19 なかった。また、NIV は有意に樹状細胞の壊死を引き起こした。この現象は DON で  
20 は認められなかった。両毒素は LPS 誘導による IL-12 と IL-10 産生を用量依存的に  
21 抑制したが、TNF-α 産生は増強した。(参照 225)

22

## 23 C. DON と NIV の複合毒性

### 24 (1) *in vivo*

25 C57BL/6 マウス (1 群雄 10 匹) に DON を 0、0.071 又は 0.355 mg/kg 体重の用  
26 量で、単独又は同用量の NIV とともに、週 3 回 4 週間強制経口投与 (溶媒 : 5%ア  
27 ラビアゴム水溶液) する複合毒性試験が実施された。併用投与により血漿中 IgA の  
28 増加及びジクロロニトロベンゼン (DCNB) を基質とした GST 活性の上昇に相加  
29 的な影響が、また血漿中尿酸値の増加に相乗的な影響が認められた。(参照 168)

30

### 31 (2) *in vitro*

32 DON と NIV の *in vitro* における複合作用の結果を表 18 にまとめた。

33 ヒト末梢リンパ球の *in vitro* における PHA 又は PW による刺激誘導性増殖に及ぼす  
34 DON、NIV、ジアセトキシシルペノール (DAS) 及び T-2 トキシンの単独あるいは複  
35 合ばく露の抑制作用が検討された。いずれの毒素も単独でリンパ球増殖を抑制し、  
36 IC<sub>50</sub> は、NIV (IC<sub>50</sub> : 350、270 nM; PHA 及び PW の順)、DON (IC<sub>50</sub> : 430、  
37 380 nM)、DAS (IC<sub>50</sub> : 4.1、4.0 nM)、T-2 トキシン (IC<sub>50</sub> : 1.4、1.1 nM) であ  
38 った。NIV (1×10<sup>-7</sup> M) と DON (2×10<sup>-7</sup> M) を組み合わせた場合の阻害作用は、相

1 加的であり相乗的ではなかった。DON と T-2 トキシン又は DAS と組み合わせた場  
2 合の阻害作用は、T-2 トキシン又は DAS 単独よりも同等以下に減弱したことから、  
3 DON が拮抗作用を有することが示唆された。(参照 228)

4 フモニシン B1 (FB1)、 $\alpha$ -ゼアラレノール ( $\alpha$ -ZEA)、NIV 及び DON について、ブ  
5 タ血液細胞の Con A によるマイトジェン誘導性細胞増殖に及ぼす抑制作用が検討さ  
6 れた。 $\alpha$ -ZEA (0.5~20  $\mu$ M)、NIV 及び DON (0.065~2  $\mu$ M) は用量依存的に増殖を  
7 抑制し、作用の強さは NIV>DON> $\alpha$ -ZEA の順だった。FB1 (0.5~80  $\mu$ M) は増殖  
8 に影響しなかった。FB1 と  $\alpha$ -ZEA では相乗的に増殖抑制が認められたが、DON と  
9 NIV では相乗効果及び相加効果は認められなかった。(参照 229)

10 J774A.1 細胞を NIV (10~100  $\mu$ M) 又は DON (10~100  $\mu$ M) 存在下で単独又は  
11 混合培養した結果、72 時間における IC50 は、NIV、DON 並びに DON 及び NIV の  
12 複合で、それぞれ 11.2 $\pm$ 0.8、16.8 $\pm$ 0.2 及び 14.0 $\pm$ 1.9  $\mu$ M であり、相乗効果は認めら  
13 れなかった。また、濃度依存的にアポトーシスを誘導し、この作用は NIV でより強  
14 かったが、NIV と DON の同時曝露による相互作用はなかった。(参照 83)

15 T-2 トキシンと HT-2 トキシン、T-2 トキシンと T-2 テトロール、DON と NIV、  
16 DON と T-2 での組み合わせで各かび毒を混合したものをディスクに浸み込ませ、ペ  
17 ーパーディスク法により酵母菌 (*Kluyveromyces marxianus*) に対する生育阻害を比  
18 較した。T-2 トキシンと HT-2 トキシン、DON (5~50 $\mu$ g/ディスク) と NIV (5~100  
19  $\mu$ g/ディスク) の組み合わせは 25  $\mu$ g/プレート以下の濃度において相乗作用を呈した  
20 が、DON と T-2 トキシンの組み合わせは、拮抗反応を示した。(参照 230)

21

22

23

表 18 デオキシニバレノール (DON) とニバレノール (NIV) の  
*in vitro*における複合作用

試験系	濃度	結果	参照 文献
ヒト末梢リンパ球	NIV : $1 \times 10^{-7}$ M、 DON : $2 \times 10^{-7}$ M	・ PHA 又は PW 刺激誘導細胞増殖の阻害作 用は相加的であり相乗的ではなかった	228
ブタ血液細胞	各々 0.065~2 $\mu$ M	・ Con A 刺激誘導性細胞増殖の抑制作用に おいて、DON と NIV の併用は相加及び相 乗効果が認められなかった	229
J774A.1 細胞	各々 10~100 $\mu$ M	・ アポトーシスの誘導に関して、DON と NIV の相互作用は認められなかった	83
酵母菌 ( <i>Kluyveromyces marxianus</i> )	DON: 5~10 $\mu$ g/プレ ート、NIV: 5~100 $\mu$ g/プレート	・ 25 $\mu$ g/プレート濃度以下では DON と NIV の組み合わせは相乗的に酵母菌の増殖 を抑制した	230

24

25

### 3. ヒトにおける知見

1 (1) 臨床的所見

2 DON に曝露されると、30 分以内に悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまい及び  
3 発熱といった急性症状が現れる。(参照 231) *Bacillus cereus* に由来する催吐性毒  
4 素の存在など、微生物に起因すると思われる胃腸疾患による症状とこうした症状と  
5 を見分けることは難しい。(参照 3)

6  
7 (2) 疫学研究等

8 表 19 に DON 及び NIV に関する疫学研究等の報告をまとめた。

9  
10 **表 19 デオキシニバレノール (DON) 及びニバレノール (NIV) に関する**  
11 **疫学研究等**

国	年	原因	摂取量・汚染濃度	症状	参考文献
中国(シンタイ、河北省)	1984	かびの生えたトウモロコシ	・ DON の汚染濃度は 0.34~3.75 mg/kg(GC-MS : 2 検体)、 5.10~92.8 mg/kg(RIA : 3 検体) (T-2 は検査せず、NIV は不検出)	383 人中 362 人(94.5%)が発症 3-30 分後に、 悪心(89.8%)、めまい(78.2%)、 嘔吐(61.16%)、腹痛(6.1%)、 下痢(5.2%)、発熱(5.5%)及び 動悸(0.9%)	1994 年の Luo による整理に基づく(参照 232)
中国(ブーヤン、河南省)	1985	赤かび病麦	・ DON の汚染濃度は 2.0 ~ 40.0 mg/kg(TLC : 14 検体) (T-2 及び NIV は検査せず)	217 人中 101 人(46.5%)が発症	
中国(ユリン市、広西チワン自治区)	1989	小麦粉	・ DON の汚染濃度は、 1.5~2.2 mg/kg(TLC : 3 検体) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず)	160 人中 40 人が発症	
中国(ペイシャン、河北省)	1988	トウモロコシ粉	・ DON の汚染濃度は 20.0~50.0 mg/kg(TLC : 3 検体)、 2.1~57.9 mg/kg(GC : 6 検体) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、GC では不検出)	514 人中 270 人が発症(52.5%)	
中国(タイヨアン、山西省)	1988	トウモロコシ粉	・ DON の汚染濃度は 3.0 mg/kg(TLC : 1 検体) (T-2、NIV は不検出)	209 人中 142 人が発症(67.9%)	
中国(ホンシェン、広西チワン自治区)	1989	トウモロコシ粉	・ DON の汚染濃度は、 4.0~36.0 mg/kg(TLC : 5 検体) 59.3~66.8 mg/kg(GC : 2 検体) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、GC では不検出)	10 人中 10 人が発症	
中国(安徽省)	1991	かびの生えた小麦	・ DON の汚染濃度は、 2.0-50 mg/kg(TLC : 10 検体) (T-2 及び NIV は検査せず)	130、141 人が発症	

中国	1990	食道癌と対照患者のトウモロコシ中の DON 摂取量を比較	・ DON 平均含有率はそれぞれ 0.57 mg/kg 及び 0.099 mg/kg		233
中国	1995	食道癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒曝露量を比較	・トウモロコシ中の DON 含有率(0.4 vs. 0.05 mg/kg)、15-Ac-DON 含有率(0.24 mg/kg vs. 検出せず)、NIV 含有率 (0.086 mg/kg vs. 0.059 mg/kg)	DON 及び NIV ではなく、トリコテセン及び ZEN の含有率が食道癌発生頻度に相関	234
中国	1993	原発性肝癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒曝露量を比較	・ハイリスク地域で平均含有率 0.89 mg/kg の DON を含んでおり、低リスク地域では 0.49 mg/kg であった		235
中国	1992	カシン・ベック病(風土性変形性関節症)の発生頻度に関連して調査	・DON 含有率は発生頻度の高いすべての地域(範囲 0.005~3.9 mg/kg)において発生頻度の低い地域(範囲 0.002~0.7 mg/kg)より有意に高かった ・15-Ac-DON 及び 3-Ac-DON の含有率も有意に高かった		236
中国	2004	食道癌及び胃がんハイリスク地域の汚染穀物中の NIV 量を測定し、米国と比較	・小麦、大麦、トウモロコシ中の NIV 及び DON 平均濃度は各々、830±927 µg/kg 及び 4281±6114 µg/kg であり、米国の平均濃度の 400~800 倍と推定された		144
インド	1987	雨の害を受けた小麦から作られたパンの摂取	・DON(24 試料中 11 試料において 0.34~8.4 mg/kg)、Ac-DON(24 試料中 4 試料において 0.6~2.4 mg/kg)、NIV(24 試料中 2 試料において 0.03~0.1 mg/kg)及び T-2 トキシン(24 試料中 3 試料において 0.55~4 mg/kg) ・LOAEL は 0.44 µg/kg 体重と推定されている(上記のとおり他の毒素も含有している点に注意)	下腹部痛、腹部膨満感、目眩、頭痛、のどの炎症、悪心、嘔吐、下痢及び血便	237 238

1

2

3

#### 4. 国際機関、諸外国における評価

4

##### (1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

5

JECFA は、2000 年に DON の評価を実施し、マウス 2 年間混餌投与試験において、発がん性が認められなかったこと、最低用量群 (100 µg/kg 体重/日) での動物の平均体重は対照群の平均体重より低かったが、この体重差は生物学的に重要であるとはせず、同用量では他の毒性学的変化は認められなかったことから、この試験における NOAEL 100 µg/kg 体重/日に安全係数 100 を用いて、暫定最大耐容一日摂取量(PM-TDI)を 1 µg/kg 体重/日と設定した。このレベルの摂取量では免疫系、発育又は生殖毒性に対して影響を及ぼさないと結論している。(参照 3)

12

その後、DON の再評価を行い、2010 年 3 月に評価結果の概要が公表された。

13

また、ブタの嘔吐に関してベンチマークドーズ法を用いて BMDL<sub>10</sub> を 0.21 mg/kg 体重/日と算出し、これに安全係数 25 を適用し、急性参照用量 (ARfD) を 8 µg/kg

14

1 体重と設定した。(参照 239)

2 NIV については、JECFA では、これまでに評価は行われていない。

## 3 4 **(2) 国際がん研究機関 (IARC)**

5 IARC では、1993 年に *F. graminearum*、*F. culmorum* 及び *F. crookwellense* に  
6 由来する毒素 (ZEN、DON、NIV、AcNIV) の発がん性について評価を行っている。

7 (参照 4)

8 その結果、ヒトにおいて、*Fusarium graminearum* に由来する毒素の発がん性  
9 は、証拠が不十分であり、*F. culmorum* 及び *F. crookwellense* に由来する毒素のヒ  
10 トに対する発がん性に関するデータは入手できなかったとされている。また、実験  
11 動物における DON、NIV 及び AcNIV の発がん性については、証拠が不十分である  
12 とされている。

13 結論として *F. graminearum*、*F. culmorum* 及び *F. crookwellense* に由来する毒  
14 素は、ヒトに対する発がん性について分類できないとされている (IARC 発がん性  
15 分類のグループ 3)。

## 16 17 **(3) 欧州食品安全機関 (EFSA)**

18 EFSA の前身である欧州委員会 (EC) の食品科学委員会 (SCF) は、1999 年  
19 に DON、2000 年に NIV、2002 年に T-2 トキシン、HT-2 トキシン、NIV 及び  
20 DON のグループ評価に関する意見書を公表している。(参照 31、32、33)

21 DON については、発がん性及び変異原性は認められなかったことから、マウス  
22 を用いた長期混餌投与試験で得られた NOAEL 0.1 mg/kg 体重/日に、不確実係数  
23 100 を用いて、暫定耐容一日摂取量 (tTDI) を 1 µg/kg 体重/日と設定している。  
24 この tTDI 値を用いれば、DON の急性の嘔吐に対する影響だけでなく、亜慢性毒  
25 性及び生殖毒性に対する影響を防ぐことが可能としている。

26 NIV については、マウスを用いた長期混餌投与試験から得た LOAEL 0.7 mg/kg  
27 体重/日に、LOAEL を使用すること及びデータベースが限られていることから不  
28 確実係数 1000 を適用し、t-TDI を 0.7 µg/kg 体重/日と設定している。

29 T-2 トキシン、HT-2 トキシン、NIV 及び DON のグループ評価については、入  
30 手可能なデータが限られており、評価したすべてのトリコテセンに対するグルー  
31 プ TDI を設定する裏付けにはならなかったことから、グループ TDI の設定は保  
32 留とされている。

33 また、ヒトの食後 30 分以内の嘔吐の NOAEL 26 µg/kg/体重からグループ ARfD  
34 8 µg/kg 体重を設定した。(EFSA 2017)

1  
2 【事務局より】

3 「Ⅱ. 評価対象」の記述案です。

4 食品安全委員会は、2010 年に行った評価では、DON について TDI を 1 µg/kg 体  
5 重/日と設定した。

6 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は、2010 年 3 月に DON の再  
7 評価結果の概要を公表した。JECFA は、3-Ac-DON は生体内で DON に代謝され  
8 ることから、3-及び 15-Ac-DON を含む Ac-DON は DON と同一の毒性を有すると  
9 し、これまでの DON の PMTDI である 1 µg/kg 体重を、Ac-DON を含むグループ  
10 PMTDI とすることとした。グループ PMTDI を設定するにあたり、DON と Ac-  
11 DON の毒性を等価であるとした。

12 欧州食品安全機関 (EFSA) は、2017 年に DON について意見書を更新し、3-及  
13 び 15-Ac-DON の大部分は体内で脱アセチル化され、経口摂取された DON-3-Glc  
14 は DON に変換されて排泄されることから、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-  
15 Glc の毒性を DON と同一とみなし、これまでの DON の tTDI 1 µg/kg 体重/日を  
16 DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glc のグループ TDI 1 µg/kg 体重/日  
17 に変更した。

18 諸外国の評価結果を考慮し、今回、厚生労働省の要請に基づいて DON の再評価  
19 を行うに当たり、DON、Ac-DON 及び DON-3-Glc のグループ TDI 設定の可能性  
20 について検討するため、その根拠として用い得る知見の精査を行った。

21 その結果、3-Ac-DON と 15-Ac-DON について DON との比較の下に行われた毒  
22 性データは限られていること (参照 76、82、93、97、240)、報告によっては DON  
23 と経口毒性(単回投与)の程度が異なることが示唆されている (参照 98、102、97)  
24 ことが確認された。加えて、3-Ac-DON は生体内で DON に速やかに代謝される (参  
25 照 241) との報告が一例あるのみであり、15-Ac-DON については生体内代謝に関  
26 するデータは確認できなかった。また、厚生労働省が 2010~2016 年に実施した汚  
27 染実態調査によれば、Ac-DON による小麦の汚染割合は、DON に比べて約 1%と  
28 非常に低いため、ばく露量としては無視できる程度と考えられた。

29 DON-3-Glc については、妥当性が確認されている分析方法が無く、また、DON-  
30 3-Glc の細胞毒性は低く、吸収・排泄に関する知見は、確認できなかった。

31 以上のことから、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、Ac-DON 及び  
32 DON-3-Glc の知見が十分でないと判断し、現時点ではグループ TDI ではなく、DON  
33 についての TDI を設定することが適当であると判断した。

## 5. ばく露状況

DON 及び NIV は主に小麦、大麦及びトウモロコシなどの穀類を汚染することが知られている。穀類のうち、米については、我が国において主食であり摂取量が多いが、その汚染程度は非常に低いことが明らかにされている(参照 242)。また、EU や Codex での報告でも、ライ麦、オート麦、米などの穀類からの検出に関する報告は限られている(参照 243、244)。従って、米と並んで摂取量の多い小麦が、我が国における DON 及び NIV の主たるばく露源と考えられることから、汚染実態調査やばく露評価に関する研究も小麦を中心に行われている。

### (1) 汚染実態

小麦(玄麦)における DON の暫定的な基準値 (1.1 mg/kg) が 2002 年 5 月に厚生労働省によって設定されたことを受け、農林水産省では輸入小麦の検査項目に DON を追加し、輸入商社に検査の実施を義務付けており、その結果が公表されている(参照 245)。また、国内産麦類については、小麦及び大麦を対象としたかび毒含有実態調査が継続的に実施されており、DON と共に NIV についても調査が行われている(参照 246)。また、厚生労働省においても、厚生労働科学研究等により、DON 及び NIV の汚染実態調査が行われている。なお、小麦の国内生産量及び輸入量は表 20 に示すとおりであり、国内消費量の約 85%がアメリカ、カナダ、オーストラリアからの輸入で国内生産量は約 15%となっている。

表 20 小麦の国内生産量及び国別輸入量 (単位: 万トン)

	2002 年度	2003 年度	2004 年度	2005 年度	2006 年度	2007 年度	2008 年度	
国産	83	86	86	88	84	91	88	
輸 入	アメリカ	230.3	286.0	275.7	257.7	272.6	294.5	294.2
	カナダ	122.1	100.4	109.2	114.2	108.6	109.5	111.9
	オーストラリア	87.6	119.8	112.9	106.8	114.8	85.3	79.9
	その他						0.3	0.3
輸入合計	440.0	506.1	497.9	478.7	496.0	489.6	486.3	

平成 21 年度及び平成 19 年度農林水産省「麦の需給に関する見通し」(参照 247、248)から食品安全委員会にて作表

#### ① 農林水産省による調査結果

##### a. DON

国内産小麦における DON の含有実態調査の結果を表 21 に、輸入小麦の検査結果(船積み時)を表 22 に示す。DON の調査及び検査の結果、国産及び輸入小麦ともに一部の検体で定量限界を超える DON が検出されているが、2002 年度を除き、暫定基準を超えるものは確認されていない。

表 21 国産麦類のデオキシニバレノール (DON) 含有実態調査の結果  
(2002~2007 年度)

1

品目	年度	調査	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点		最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg)
				割合					
小麦	2002	199	0.05	118	59%	2.1	0.16	-	-
	2003	213	0.05	136	64%	0.58	0.067	-	-
	2004	226	0.05	145	64%	0.93	0.044	-	-
	2005	200	0.010	128	64%	0.23	0.015	0.019	-
	2006	100	0.010	16	16%	0.88	-	-	0.13
	2007	100	0.009	43	43%	0.29	-	-	0.023
	2008	120	0.004-0.013	39	33%	0.46	-	-	0.033
大麦	2002	50	0.05	28	56%	4.8	0.26	-	-
	2003	54	0.05	34	63%	3.7	0.29	-	-
	2004	56	0.05	23	41%	1.8	0.24	-	-
	2005	50	0.010	23	46%	0.46	-	-	0.006
	2006	10	0.010	0	0%	2.5	-	-	0.55
	2007	10	0.007	3	30%	0.32	-	-	0.064
	2008	100	0.006-0.007	22	22%	0.56	-	-	0.032

2

3 注 1：本表は食品安全に関するリスクプロファイルシート（検討会用）（参照 249）を引用  
4 （一部改変）

5 注 2：平均値は、2002-2004 年度は平均値①により算出した。  
6 2005 年度以降は、GEMS/Food が示す方法に従い、定量限界未満の試料数が 60%を超えて  
7 いたものについては、平均値①及び②を、定量限界未満の試料数が 60%以下であったもの  
8 については、平均値③を、以下によりそれぞれ算出した。  
9 平均値①：定量限界未満の濃度を「0」として算出。  
10 平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を  
11 定量限界として算出。  
12 平均値③：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

13

14 表 2 2 輸入小麦におけるデオキシニバレノール (DON) の検査結果 (船積み時)

年度	定量限界 (mg/kg)	アメリカ				オーストラリア				カナダ				フランス			
		検出件数	検出数	検出率	範囲 (mg/kg)	検出件数	検出数	検出率	範囲 (mg/kg)	検出件数	検出数	検出率	範囲 (mg/kg)	検出件数	検出数	検出率	範囲 (mg/kg)
2002年度	-	84	19	0.23	0.05-0.68	33	0	0		40	7	0.18	0.07-0.28				
2003年度	-	167	53	0.32	0.05-0.60	58	9	0.16	0.05-0.32	59	0	0					
2004年度	0.05	168	77	0.46	0.05-0.71	51	0	0		63	1	0.02	0.07				
2005年度	0.05	157	83	0.53	0.05-0.97	48	0	0		62	16	0.26	0.05-0.35				
2006年度	0.05	162	94	0.58	0.05-1.00	53	0	0		59	22	0.37	0.06-0.38				
2007年度	0.05	187	67	0.36	0.05-0.55	42	0	0		56	8	0.14	0.05-0.16	8	4	0.5	0.06-0.30
2008年度	0.05*	187	59	0.32	0.05-0.62	62	12	0.19	0.08-0.31	55	24	0.44	0.06-0.31	6	2	0.33	0.2

15

16 注) 本表は農林水産省の輸入米麦の残留農薬等の調査結果(参照 245)を基に食品安全委員会におい  
17 て作成

18 \*：フランスの定量限界は 0.1 mg/kg。

19

20 国内産小麦の DON 含有実態調査では、定量限界以上の割合が 36~84%、平  
21 均値についても 0.015~0.16 mg/kg と、年度によってばらつきが認められる。

22 輸入小麦の DON の検査でも、検出率に関しては米国産小麦で 23~58%、  
23 オーストラリア産小麦で 0~19%、カナダ産小麦で 0~44%であり、また汚染  
24 濃度の範囲でも米国産小麦で 0.05~1.00 mg/kg、オーストラリア産小麦で 0.05

1 ~0.32 mg/kg、カナダ産小麦で 0.05~0.38 mg/kg となっており、国内産小麦と  
2 同様に、年度によってばらつきが認められる。

3 国内産大麦での DON の含有実態については、定量限界以上の割合が 37~  
4 100 %、平均値については 0.060~0.55 mg/kg であり、国内産大麦についても  
5 小麦での結果と同様に、年度によってばらつきが認められている。(参照 245、  
6 246)

7  
8 **b. NIV**

9 NIV の含有実態調査の結果を表 2 3 に示す。

10 NIV については、国内産小麦のかび毒の含有実態調査の中で、DON と共に実施  
11 されており、小麦では、定量限界以上の割合が 32~70 %、平均値が 0.010~0.087  
12 mg/kg であり、大麦では、定量限界以上の割合が 56~90 %、平均値が 0.042~0.58  
13 mg/kg であった。このように、NIV においても、DON と同様に、年度によってば  
14 らつきが認められている。(参照 246)

15  
16 **表 2 3 国産麦類のニバレノール (NIV) 含有実態調査の結果 (2002~2007 年度)**

品目	年度	調査	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点		最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg)
					割合				
小麦	2002	199	0.05	130	65%	0.64	0.059	-	-
	2003	213	0.05	144	68%	0.55	0.040	-	-
	2004	226	0.024	118	52%	0.55	0.033	-	-
	2005	200	0.006	111	56%	0.20	-	-	0.010
	2006	100	0.007	30	30%	1.0	-	-	0.087
	2007	100	0.006	60	60%	0.21	-	-	0.013
	2008	120	0.005-0.013	66	55%	0.34	-	-	0.021
大麦	2002	50	0.05	22	44%	1.2	0.16	-	-
	2003	54	0.05	23	43%	0.95	0.13	-	-
	2004	56	0.024	14	25%	1.2	0.20	-	-
	2005	50	0.006	16	32%	0.38	-	-	0.042
	2006	10	0.007	1	10%	3.0	-	-	0.58
	2007	10	0.004	3	30%	0.33	-	-	0.051
	2008	100	0.009-0.014	45	45%	0.58	-	-	0.045

17  
18 注 1 : 本表は食品安全に関するリスクプロファイルシート (検討会用) (参照 250) を基に作成  
19 (一部改変)

20 注 2 : 平均値は、2002-2004 年度は平均値①により算出した。

21 2005 年度以降は、GEMS/Food が示す方法に従い、定量限界未満の試料数が 60%を超えて  
22 いたものについては、平均値①及び②を、定量限界未満の試料数が 60%以下であったもの  
23 については、平均値③を、以下によりそれぞれ算出した。

24 平均値① : 定量限界未満の濃度を「0」として算出。

25 平均値② : 検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を  
26 定量限界として算出。

27 平均値③ : 定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。  
28

1 DON と NIV の国内での汚染実態調査からは、相関性について特に傾向は認められ  
2 なかった。

#### 3 4 ② 厚生労働省による調査結果

5 2001 年度に、麦類中の DON 及び NIV の汚染実態調査が厚生労働科学特別研究  
6 として実施された。結果のまとめを表 24 に示す。輸入小麦 21 試料、国産小麦 36  
7 試料、輸入大麦 3 試料、はだか麦 22 試料の合計 82 試料を検査した(検出限界 0.001  
8 mg/kg)。全試料中の汚染試料の平均値及びその範囲は、DON が 238 $\mu$ g/kg 及び 1  
9 ~2,248  $\mu$ g/kg、NIV が 10  $\mu$ g/kg 及び 1~110  $\mu$ g/kg であった。全体の 74%で共汚  
10 染が認められた。(参照 251)

11 2002 年度に、国内産玄米 124 試料を用いた DON 及び NIV の汚染実態調査が厚  
12 生労働科学特別研究として実施された。結果のまとめを表 23 に示す。DON 汚染  
13 は 4 試料 (4.8~60.7  $\mu$ g/kg、汚染試料の平均 21.8  $\mu$ g/kg、全試料の平均 4.8  $\mu$ g/kg  
14 (加重平均 0.7  $\mu$ g/kg))、NIV 汚染は 15 試料 (2.0~17.4  $\mu$ g/kg、汚染試料の平均  
15 5.0  $\mu$ g/kg、全試料の平均 6.7  $\mu$ g/kg (加重平均 0.6  $\mu$ g/kg)) に認められ、DON と NIV  
16 の同時汚染は 1 試料で認められた。汚染玄米を精米した場合、玄米中の DON 及び  
17 NIV の約 40%が精白米中に残存することが示された。(参照 242)

18 2003 年度に、北海道、関東、大阪、九州で購入した家庭用小麦粉(市販薄力粉、  
19 強力粉、天ぷら粉等) 84 試料での DON 及び NIV 並びに乳児用食品(ビスケット  
20 類、カレールー類、麺類等) 88 試料での DON に関する汚染実態調査が厚生労働省  
21 により実施された。結果のまとめを X 表 23X に示す。家庭用小麦粉の DON 検出  
22 率は 80%、NIV で 31%であり、平均値は DON 138  $\mu$ g/kg (5-1,147  $\mu$ g/kg)、NIV  
23 81  $\mu$ g/kg (5-247  $\mu$ g/kg) であった。DON と NIV の汚染の相関性については、九州  
24 で購入された小麦粉(21 試料中 14 試料が地元産)では、認められたが、全国平均  
25 では相関性は認められなかった。また乳児用食品の DON 検出率は 80%であり、そ  
26 の平均値は 20  $\mu$ g/kg (2.5-59  $\mu$ g/kg) であった。(参照 252)

表 2 4 麦類、乳幼児用食品及び米（国産玄米）における  
デオキシニバレノール（DON）及びニバレノール（NIV）の汚染実態調査

試験実施年度	検体	検体数	汚染試料での平均値(μg/kg)		全試料での平均値(μg/kg)	
			DON	NIV	DON	NIV
2001年度 (251)	小麦(輸入)	21	133.9(1-740)	2.9(1-7)	95.6*	1.2*
	小麦(国産)	36	358.4(1-2248)	8.8(1-27)	388.3*	8.3*
	大麦(輸入)	3	9(2-20)	5.5(5-6)	9.0*	3.66*
	はだか麦(国産)	22	8.1(1-47)	15.1(1-110)	6.2*	12.8*
2002年度 (242)	米(国産玄米)	124	21.8(4.8-60.7)	5.0(2.0-17.4)	0.7****	0.6****
2003年度 (252)	家庭用小麦粉	84	172.5**	89.8**	138(5-1147)***	81(5-247)***
	乳幼児用食品	88	20**	—	20(2.5-59)***	—

注：本表は、各参照資料を基に食品安全委員会にて作成。  
\*：ND を 0 として食品安全委員会にて算出。  
\*\*：食品安全委員会にて、全試料での平均値×(検出数/検体数)にて算出。  
\*\*\*：ND を 5mg/kg として算出。\*\*\*\*：ND を 0 として算出。

2007 年度に、後述する NIV のばく露量推定のために、北海道産を除く国内産小麦 59 試料を用いた DON 及び NIV の汚染実態調査が厚生労働科学研究として実施された。その結果、DON と NIV の汚染濃度の相関性は比較的高いと考えられた。また、表 25 に示すとおり検出下限以下の割合は、DON のみが 6 検体（10.2%）、NIV のみが 23 検体（39.0%）、いずれも検出下限以下のものが 5 検体（8.5%）であった。（参照 253）

表 2 5 デオキシニバレノール（DON）及びニバレノール（NIV）の  
含有量調査（2007 年度・全 59 試料）

mg/kg	DON	NIV	合計値として
< 0.005	6	23	5
0.005 ~	24	21	20
0.05 ~	11	7	12
0.1 ~	15	6	14
0.4 ~	1	2	3
0.6 ~	0	0	3
1.1 ~	2	0	2

注)厚生労働科学研究カビ毒を含む食品の安全性に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書（参照 253）から引用

## (2) ばく露量の推定

DON 及び NIV の汚染が知られている主な穀類のうち、我が国での食品摂取量が多いものとしては米と小麦が考えられる。このうち米については、平均汚染濃度及び平均摂取量を基にばく露量を試算した結果、成人では DON 0.0029 μg/kg 体重/日、NIV 0.0032 μg/kg 体重/日、1~6 歳の幼児についても DON 0.0052 μg/kg 体重

1 /日、NIV 0.0056 µg/kg 体重/日と非常に低い程度であるとの報告がある。(参照 242)  
2 従って、我が国では小麦が DON 及び NIV の摂取に寄与する主要な食品と考えられ  
3 ることから、小麦を含有する食品を対象に食品摂取量及びかび毒の含有実態調査等  
4 のデータに基づき、DON 及び NIV のばく露量の推計が行われている。

5  
6 ① トータルダイエツトスタディ法 (TDS 法) による試算

7 2005 年度に厚生労働省により、DON 及びその他のトリコテセン系かび毒の摂  
8 取量調査が、マーケットバスケット方式を用いたトータルダイエツトスタディ法  
9 (TDS 法)<sup>14</sup>によって実施された。全国 4 地域において、I (米、米加工品)、II  
10 (穀類加工品、澱粉加工品)、III (砂糖、菓子類) 及び IX (嗜好飲料) の食品群  
11 中のトリコテセン系マイコトキシン含有量を調査した結果、II(穀類加工品、澱粉  
12 加工品)において DON の汚染が全ての地域で認められた。この結果を基に、2002  
13 年度の国民栄養調査結果から II 群の食品の平均摂取量を 168.4 g とし日本人の平  
14 均摂取量を推定した。

15 結果を表 2 6 に示す。

16  
17  
18  
19 **表 2 6 トータルダイエツトスタディから推測される**  
20 **デオキシニバレノール (DON) の摂取量 (2005 年度)**

食品群	地域	DON 濃度 (µg/kg)	食品群の摂取量 (g)	DON の摂取量	
				(ng/人)	(ng/kg 体重/日)*
II 群	北海道	4.77	168.4	803.27	14.85
(穀類加	関東	3.65	168.4	614.66	11.36
工品、澱	四国	4.10	168.4	690.44	12.76
粉加工	九州	4.45	168.4	749.38	13.85
品)					

21  
22 推定される平均摂取量は、北海道地区では 14.85 ng/kg 体重/日、関東地区では  
23 11.36 ng/kg 体重/日、四国地区では 12.76 ng/kg 体重/日、九州地区では 13.85 ng/kg  
24 体重/日であった。(参照 254)

25  
26 ② 平均値を用いた試算

27 2002 年度に実施された厚生労働科学特別研究により、DON に関するばく露量の

<sup>14</sup> トータルダイエツト・スタディ法(TDS 法) : 広範囲の食品を小売店等で購入し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量を乗じることにより、化学物質の平均的な摂取量を推定する。マーケットバスケット方式と陰膳方式がある。

1 推定が行われた。DON の汚染データは、先に述べた農林水産省によって実施され  
2 た 2002 年度の輸入及び国内産小麦に関する調査結果（国内産小麦：0.16 mg/kg、  
3 輸入小麦：0.06 mg/kg）を用い、国産及び輸入小麦の 1997 年度の国内供給量（国内  
4 産小麦：54 万トン、輸入小麦：456 万トン）を考慮した DON 濃度の加重平均値を  
5 算出した。日本人の平均小麦摂取量は国民栄養調査（2000 年度）を用いた。また、  
6 同時に実施した小麦加工における毒素の減衰実験から算出した毒素残存率を加味  
7 し、これらから DON の平均ばく露量を推計した。  
8 結果を表 2 7 に示す。

10 **表 2 7 平均値を用いたデオキシニバレノール (DON) の**  
11 **推定ばく露量の試算 (2002 年度)**

年齢	小麦摂取量 (g/日)	一日摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	日本人体重 (kg)	一日摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日人}$ )
全年齢平均	94.3	0.13	52.6	6.70
1-6 歳平均	64.1	0.29	15.9	4.55

12 注：小麦のデオキシニバレノールに係わる規格基準設定のための緊急調査研究報告書（参照 257）を基に食品安全委員会にて作表

13  
14 推定摂取量は、全年齢平均で  $0.13 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 ( $6.70 \mu\text{g}/\text{日人}$ ) となり、1~6  
15 歳平均では  $0.29 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 ( $4.55 \mu\text{g}/\text{日人}$ ) であった。（参照 257）

16 2003 年度に厚生労働省により、家庭用小麦粉と乳幼児用小麦製品の DON の汚  
17 染実態調査が実施され、その平均汚染濃度を基に DON の一日摂取量が推定され  
18 た。なお、小麦粉から製造されるパンでは残存率を 1 とし、麺調理における残存  
19 率を 0.5 とした。また、小麦粉をパン類として摂取している割合を約 50%、麺類  
20 で消費している割合を 50%と仮定した。

21 結果を表 2 8 に示す。

23 **表 2 8 平均値を用いたデオキシニバレノール (DON) の**  
24 **推定ばく露量の試算 (2003 年度)**

年齢	小麦摂取量 (g/日)	一日摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	日本人体重 (kg)	一日摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{日人}$ )
全年齢平均	98.0	0.17	52.6	8.8
1~6 歳平均	64.1	0.36	15.9	5.7

25 注：食品中のかび毒に係る試験検査報告書（参照 252）を基に食品安全委員会にて作表

26  
27 推定摂取量は、全年齢平均で  $0.17 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 ( $8.8 \mu\text{g}/\text{日人}$ ) となり、1~6 歳  
28 平均では  $0.36 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 ( $5.7 \mu\text{g}/\text{日人}$ ) であった。（参照 252）

1 ③ 確率論的手法を用いた試算

2 a. DON のばく露量推定

3 2002 年の「国民栄養調査」より小麦を含有する食品を抽出し、食品を 5 種  
4 類(粉もの、パン類、麺類、中華及び菓子類)に分けて、摂取量を集計した。次に、  
5 小麦の摂取量分布を求めるために、それぞれの区分ごとに小麦の含有率を設定  
6 し、年齢階層別 (1~6 歳、7~14 歳、15~19 歳、20 歳以上の 4 階層) に、対  
7 数正規分布を仮定したシミュレーション用のデータセットを作成した。

8 また、先に示した農林水産省での国内産小麦における DON 含有実態調査の  
9 うち 2002~2004 年度の結果及び厚生労働省により実施された 2003 年度に実  
10 施した汚染実態調査の結果から、小麦の DON 含有量について、次の 3 種類の  
11 シナリオを想定 (玄麦から製粉段階での減衰率を 50%と仮定) し、先に求めた  
12 小麦の摂取量分布に関するシミュレーション用データセットを用いて、DON の  
13 ばく露量の推定をモンテカルロ・シミュレーション法によって行った。

14  
15 シナリオ①：規制無し

16 シナリオ②：小麦粉として 0.55 mg/kg(玄麦として 1.1 mg/kg)

17 シナリオ③：小麦粉として 1 mg/kg(玄麦として 2.2 mg/kg)

18  
19 結果は表 29 に示されている。

20 規制に関するシナリオ間においては、大きな差は認められなかった。年齢階層  
21 別では、1~6 歳が最も高く、7 歳以上ではほぼ同様の値を示している。ばく露量  
22 の推定値としては、95 パーセンタイルにおいて、1 µg/kg 体重/日を超えるものは  
23 無いが、99 パーセンタイルにおいては 1~6 歳で 2~3 µg/kg 体重/日、7 歳以上で  
24 ほぼ 1 µg/kg 体重/日となった。

25 なお、本結果については、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、  
26 最大値を設定せずに、現実には考え難い大量の小麦摂取量が分布データセットに  
27 組み入れられている。従って、特に高いパーセンタイルにおいて、この影響が大  
28 きくなることを考慮する必要がある。(参照 253)

29 加えて、2002 年度の調査研究において、輸入小麦より国内産小麦の方が DON  
30 の平均汚染量が高い傾向であったことを踏まえ、ワーストシナリオを想定し摂取  
31 する小麦が国内産小麦のみと仮定していること、DON の汚染は収穫された年の  
32 気候等に影響され (参照 255)、ばらつきが大きいこと等についても留意する必要  
33 があると考えられる。

34  
35 **表 29 モンテカルロ法によるデオキシニバレノール (DON) の年齢別ばく露量**

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

仮定A (検出下限未満については、全てのサンプルが検出下限の値=0.05 mg/kg)

年齢	規制	推定ばく露量(mg/kg 体重/日)										MAX
		MIN	1パーセン タイル	5パーセン タイル	10パーセ ンタイル	25パーセ ンタイル	50パーセ ンタイル	75パーセ ンタイル	90パーセ ンタイル	95パーセ ンタイル	99パーセ ンタイル	
1~6歳	なし	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.48	0.85	2.58	772.53
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.07	0.19	0.46	0.82	2.38	807.73
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.47	0.85	2.54	915.47
7~14歳	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.08	0.20	0.36	0.97	513.98
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.08	0.19	0.35	0.89	319.57
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.08	0.20	0.36	0.95	1,092.02
15~19歳	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.36	1.08	3,357.92
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.34	0.98	5,485.20
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.35	1.06	3,929.46
20~歳	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.18	0.32	0.94	32.66
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.07	0.18	0.31	0.87	7.43
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.18	0.32	0.93	11.07

仮定B (検出下限未満については、0から0.05 mg/kgの1様分布)

年齢	規制	推定ばく露量(mg/kg 体重/日)										MAX
		MIN	1パーセン タイル	5パーセン タイル	10パーセ ンタイル	25パーセ ンタイル	50パーセ ンタイル	75パーセ ンタイル	90パーセ ンタイル	95パーセ ンタイル	99パーセ ンタイル	
1~6歳	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.14	0.43	0.81	2.54	889.48
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.14	0.41	0.77	2.33	917.10
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.14	0.43	0.80	2.49	1,466.35
7~14歳	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.19	0.35	0.96	363.30
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.19	0.34	0.88	243.03
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.19	0.35	0.94	263.86
15~19歳	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.18	0.34	1.02	10,165.50
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.18	0.33	0.92	5,416.47
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.18	0.34	1.00	15,834.00
20~歳	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.17	0.32	0.94	23.31
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.16	0.31	0.87	11.43
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.17	0.32	0.93	11.72

注：モンテカルロ法による日本人の小麦摂取によるデオキシニバレノール(DON)曝露量の推定(参照 253)から引用(一部改変)

b. NIV のばく露量推定

2004 年度の「食品摂取頻度・摂取量調査」より小麦を含有する食品を抽出し、食品を 5 種類(a.粉もの、b.パン類、c.麺類、d.中華、e.菓子類)に区分した。また、小麦の摂取量分布を求めるために、同調査等に基づきそれぞれの区分ごとに小麦の含有率を設定し、年齢階層別(1~6歳、7~14歳、15~19歳、20歳以上の4層)に、対数正規分布を仮定したシミュレーションデータセットを作成した。

次に、先に示した厚生労働科学研究による、2007 年度に実施された北海道を除く国内産小麦での DON・NIV の汚染実態の調査結果(参照 253)から、小麦の DON・NIV の含有量について、DON の現行規制下(玄麦:1.1 mg/kg)において、NIV の規制値を次の 4 種類のシナリオを想定し、摂取量分布に関するシミュレーションデータセットを用いて、NIV のばく露量を推計した(玄麦から製粉段階での減衰率を 50%と仮定)。

DON 現行規制下(小麦(玄麦):1.1 mg/kg)において、

◎NIV のばく露量を推定

シナリオ①: NIV の規制なし

シナリオ②: NIV について小麦(玄麦)として 0.2 mg/kg

シナリオ③: NIV について小麦(玄麦)として 0.5 mg/kg

シナリオ④: NIV について小麦(玄麦)として 1.0 mg/kg

1 結果は表 3 0 に示されている。

2

3 年齢階層別では、1～6 歳が最も高く、年齢階層が高くなるに従ってばく露量が小  
4 さくなる傾向が認められた。NIV のばく露量の推定値としては、95 パーセンタイ  
5 ルにおいて、0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を超えるものは無いが、99 パーセンタイルにおいて  
6 は 1～6 歳で NIV 単独 0.2  $\text{mg}/\text{kg}$  規制の他は 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上となった。(参  
7 照 256)

8 なお、本結果については、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、最  
9 大値を設定せずに、現実には考え難い大量の小麦摂取量が分布データセットに組み  
10 入れられている。従って、特に高いパーセンタイルにおいて、この影響が大きくな  
11 ることを考慮する必要がある。また、摂取する小麦が国内産小麦のみと仮定されて  
12 いること、汚染実態調査において、比較的 NIV の汚染が少なく生産量が多い北海道  
13 産小麦を試料として用いておらず DON と NIV の汚染の相関性が高くなる可能性  
14 があること、DON・NIV の汚染は収穫された年の気候等に影響さればらつきが大  
15 きいこと等について留意する必要がある。

16

17

18 **表 3 0 モンテカルロ法によるニバレノール (NIV) の年齢別ばく露量**

19

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

1～6歳											
シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.52	0.85	1.17	1.71	2.20
ニバレノール 単独規制 0.2 mg/kg	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.26	0.39	0.61	0.81	1.13	1.42
ニバレノール 単独規制 0.5 mg/kg	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.51	0.83	1.13	1.63	2.09
ニバレノール 単独規制 1 mg/kg	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.52	0.85	1.17	1.7	2.21
7～14歳											
シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.36	0.58	0.79	1.13	1.44
ニバレノール 単独規制 0.2 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.06	0.11	0.19	0.27	0.41	0.53	0.72	0.89
ニバレノール 単独規制 0.5 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.35	0.56	0.76	1.07	1.35
ニバレノール 単独規制 1 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.36	0.58	0.79	1.12	1.44
15～19歳											
シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.28	0.44	0.59	0.83	1.04
ニバレノール 単独規制 0.2 mg/kg	0.01	0.01	0.02	0.05	0.09	0.15	0.21	0.31	0.39	0.52	0.63
ニバレノール 単独規制 0.5 mg/kg	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.27	0.43	0.57	0.79	0.98
ニバレノール 単独規制 1 mg/kg	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.28	0.44	0.59	0.83	1.04
20～歳											
シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.28	0.37	0.53	0.67
ニバレノール 単独規制 0.2 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.06	0.09	0.13	0.19	0.25	0.34	0.41
ニバレノール 単独規制 0.5 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.27	0.36	0.50	0.63
ニバレノール 単独規制 1 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.28	0.37	0.53	0.67

④ 厚生労働省から提出されたばく露量の推計

平成 29 年 9 月、厚生労働省は、DON の基準値を設定しない場合又は基準値を設定する場合の複数のシナリオを想定して、各々について日本人の DON のばく露量を推計した結果を薬事・食品衛生審議会食品規格部会に提出した。なお、試算では最悪の条件として、食品の加工又は調理により玄麦に由来する食品中の DON 濃度は変化しないと仮定した。

(3) 製粉及び調理過程等での減衰

小麦玄麦(家庭用、菓子用、麺用及びパン用)とその玄麦から製粉した対となる小麦粉(家庭用、菓子用、麺用及びパン用)について、それぞれ 20 試料(合計 160 試料)を用いて、製粉時の DON 及び NIV の減衰率が調査された。その結果、玄麦の平均値は DON では 184 µg/kg (6-2452 µg/kg)、NIV では 23 µg/kg (7-174 µg/kg)

であった。一方、小麦粉の平均値は、DON では 42.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (8-1,620  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、NIV では 3.41  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (4-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) であった。製粉段階での減衰率を表 3 1 に示す。DON では平均 73%、NIV では平均 57.7%の減衰が認められた。(参照 257)

**表 3 1 小麦玄麦の製粉時におけるデオキシニバレノール (DON) 及びニバレノール (NIV) の減衰**

		全体	小麦種類			
			家庭用	菓子用	麺用	パン用
DON 平均減衰率 (%)	平均値 $\pm$ SE	73.0 $\pm$ 2.70	69.4 $\pm$ 5.75	78.9 $\pm$ 5.31	74.0 $\pm$ 6.75	72.6 $\pm$ 4.61
減衰率範囲 (%)		25-97	38-92	43-94	25-94	29-97
製粉後検出数 ／製粉前検出数		59/77	18/20	11/20	11/17	19/20
NIV 平均減衰率 (%)	平均値 $\pm$ SE	57.7 $\pm$ 4.30	63.8 $\pm$ 5.28	47.0 $\pm$ 12.9	59.9 $\pm$ 10.8	38.3 $\pm$ 13.2
減衰率範囲 (%)		0-91	31-91	21-77	0-84	13-57
製粉後検出数 ／製粉前検出数		24/73	16/20	4/20	8/14	3/19

注：小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究（参照 257）を基に食品安全委員会にて作表

なお、本結果では、製粉後検出限界以下となった検体については検出率を算出せず集計を行っていない。NIV では、製粉後検出限界以下となる割合が高く、また製粉前の汚染量が比較的低くなっている点に留意する必要がある。

製粉及び調理工程での DON の減衰に関する研究が厚生労働科学研究によって実施された。汚染小麦（玄麦）を製粉した後 DON 濃度が測定された。次に、それぞれ用意した DON 汚染強力粉からパン及び蒸しパン、うどん用小麦粉からうどんを調理加工し DON 濃度が測定された。製粉工程の減衰率は、DON 濃度が 0.78  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の玄麦では平均 61.3%、0.20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の玄麦では 49.5%であった。調理工程では、パンでは 0.12%、うどんでは 71.1%、蒸しパンでは 17.9%減衰した。DON は水溶性のため、うどんでは DON がゆで汁に移行することで効果的に減衰すると考えられた。(参照 257)

**表 3 2 製粉及び家庭用製パン機等を用いた調理工程でのデオキシニバレノール (DON) の減衰**

製粉工程減衰率 (%)	調理工程減衰率 (%)	
61.3% (玄麦 0.78 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	パン	0.12
49.5% (玄麦 0.20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	うどん	71.1

	蒸しパン	17.9
--	------	------

注：小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究(参照 257) 基に食品安全委員会にて作表

家庭用の機器を用いた小麦粉からうどん及びパンへの加工・調理による DON の減衰について、HPLC 法と生物活性測定法による比較が行われた。生物活性による測定は、3T3 細胞を用いた WST-8 法及び BrdU 法を用いた。

結果を表 3 3 に示す。

**表 3 3 HPLC 及び生物活性の測定による家庭用調理機器等を用いた  
うどん及びパンの調理及び加工後のデオキシニバレノール (DON) の残存**

**A うどん (家庭用製麺機を使用)**

	HPLC (残存率・%)	生物活性測定法	
		WST-8 (残存率・%)	BrdU (残存率・%)
小麦粉	100.29±3.65	100.29±3.65	100.29±8.78
茹でる前のうどん	98.55±4.08	98.55±4.08	98.84±6.78
茹でた後のうどん	30.52±4.08	34.53±1.29	28.88±5.02
ゆで汁	41.28±3.89	64.97±3.99	42.89±4.58

**B パン (家庭用製パン機を使用)**

	HPLC (残存率・%)	生物活性測定法	
		WST-8 (残存率・%)	BrdU (残存率・%)
小麦粉	100.00±7.04	100.00±4.10	100.00±1.53
パン	108.42±8.45	84.05±4.34*	92.30±1.03*

\*：HPLC に対して  $p<0.05$  で有意差  
文献 (参照 258) より引用 (一部改変及び和訳)

うどんでは、HPLC 及び生物活性測定法とも調理により DON は約 7 割の減衰を示し、HPLC と生物活性では有意な差は認められなかった。一方、パンでは HPLC では減衰が認められなかったが、生物活性の測定では減衰が認められ、HPLC との比較で有意差が認められた。この理由として、製パン工程では DON の複合体が形成されること等によって毒性が弱くなった可能性がある。(参照 258)

日本国内 9 地域の製パン工場産のパン製品とその原料となった小麦粉を対として、事業規模の製パン工程での DON 及び NIV の減衰について調査された。各 35 試料 (合計 70 試料) の DON 及び NIV 汚染量を検査した結果、事業規模での製パンでの平均減衰率は DON で 25.6%、NIV で 34.2%であった。(表 3 4)

表 3 4 製パン工程（事業規模）でのデオキシニバレノール（DON）及び  
ニバレノール（NIV）の平均減衰率

	DON	NIV
製パン(事業規模) での減衰率	25.6%	34.2%

(参照 259)

なお、前述のパンの減衰率と値が大きく異なる理由としては、前者では製パン工程においてホームベーカリーを使用しているが、後者では大規模なパン製造工程であることから、パン製造の規模で減衰の傾向が異なる可能性や、汚染量が微量の場合では減衰率が大きくなる可能性が考えられた。

焙煎による自然汚染大麦中の DON 及び NIV の分解について、GC-MS 又はモノクローナル抗体を用いた ELISA で検討された。DON と NIV が加熱温度と加熱時間に依存して分解されることが GC-MS で確認された。しかし、150°C で 5 分あるいは 30 分の加熱条件では、GC-MS 分析ではわずかな減少が認められる一方で、ELISA では逆に増加が認められた。この結果は、DON 及び NIV の加熱生成物がモノクローナル抗体に対して高い交差反応性を示すことを示唆している。(参照 260)

デュラム小麦を用いたスパゲッティでの、製粉から調理工程での DON の減衰が調査された。各工程後の DON 残存率は、玄麦を 100%とした場合、製粉後の小麦粉で 36.5±12.9%、製麺後のスパゲッティ（調理前）で 32.6±12.3、調理後のスパゲッティで 19.5±7.8%であった。(参照 261) 従って、デュラム小麦を用いたスパゲッティの調理による減衰は約 40%となる。

発酵の過程で、DON が増加する現象が知られており、イースト発酵でのパンでは DON はほとんど減衰しない（参照 262、263、264、265、266）又は逆にイースト発酵により DON が増加するという報告がある（参照 267）。また、このような加工工程での DON の増加については、醸造に関する研究で、原料中の DON 前駆体や DON 複合体の変換に起因することが示唆されている（参照 268、269）。

この他、製粉・調理過程による DON の減衰については多くの研究が行われている。これらの文献では、DON は製粉過程で減衰するが、耐熱性を持つため通常の調理工程では完全に除去できないとされている。しかし、煮沸調理では高い水溶性を持つため容易に沸騰水中に移行するとされている。(参照 270)

### (5) 用途別生産量

農林水産省が実施する製粉工場実態調査によると、平成 27 年度の小麦粉の用途別生産量は、合計 4,800 千トン（工業用除く）のうち、パン用が 1,955 千トン（約 41%）、めん用が 1,630 千トン（34%）である。結果を表 3 5 で示す。(参照#54)

1

**表 3 5 平成 27 年度の小麦粉の用途別生産量**

(単位 : 千トン)

年度	パン用	めん用	菓子用	工業用	家庭用	その他	合計
2000	1,972	1,654	589	80	141	490	4,927
2001	1,981	1,631	602	78	139	479	4,909
2002	1,961	1,636	594	79	149	490	4,909
2003	2,012	1,646	607	80	149	498	4,992
2004	2,004	1,635	604	80	151	491	4,965
2005	2,017	1,594	592	79	138	484	4,904
2006	2,012	1,591	584	77	145	490	4,899
2007	2,016	1,599	590	75	153	492	4,924
2008	1,920	1,570	562	68	147	459	4,726
2009	1,920	1,655	563	64	141	475	4,818
2010	1,961	1,682	580	72	133	479	4,907
2011	1,978	1,597	606	70	148	500	4,899
2012	1,969	1,617	566	65	141	496	4,853
2013	1,972	1,623	563	65	148	497	4,868
2014	1,989	1,614	560	63	138	497	4,861
2015	1,955	1,630	544	59	148	524	4,859

資料 : 農林水産省「製粉工場実態調査」を基に食品安全委員会にて作表

注 : 四捨五入の関係で、計と内訳が一致しない場合がある。

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

**【事務局より】**

ばく露評価には、汚染実態（小麦中の DON 濃度）と摂取量（小麦の喫食量）を用います。

前回の評価以降、厚生労働省及び農林水産省が汚染実態調査を実施しています。また、小麦の喫食量については、国民栄養調査（毎年度）、農水省が試算で使用した、平成 17 年～19 年度厚生労働省委託事業「食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務」があります。

（製粉及び調理過程での DON の濃度の減衰に関する新たな知見はありません。）

今回、厚生労働省の要請の基になっている厚生労働省から提供のあったばく露推計では、最悪の条件として食品の加工又は調理により玄麦に由来する食品中の DON 濃度は変化しないとしています。

そこで、直近の汚染実態と摂取量のデータを用いて平均値を用いた試算や確率論的手法を用いた試算を行い、次回、ご審議いただきたいと考えています。

合わせて記述の構成も再考いたします。

#### IV. 食品健康影響評価

##### 【事務局より】

コーデックス委員会が作成した「政府が適用する食品安全に関するリスクアナリシスの作業原則」(CAC/GL 62-2007)では、「リスク評価は、4つの段階、すなわち①危害要因特定、②危害要因判定、③ばく露評価、④リスク判定を含むべきである」としています。

そこで、今回、食品健康影響評価の部分を記述するに当たり、①危害要因特定、②危害要因判定、③ばく露評価、④リスク判定の4つの段階を明確にしたいと考えており、次回、ご審議をお願いいたします。合わせて、記述の構成も再考いたします。

参照に挙げた資料を用いてデオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価を実施した。なお、耐容一日摂取量 (TDI) の設定にあたっては、精製物を投与した試験を基に評価を行った。

#### 1. デオキシニバレノール (DON)

経口投与された DON は、主に消化管内において腸内細菌叢による脱エポキシ化及び生体内においてグルクロン酸抱合体化を受け、より毒性が低い誘導体に変換・代謝され、元の DON とともに、尿及び糞便中に排泄される。

実験動物を用いた毒性試験では、主に嘔吐、摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量よりも高用量で胎児毒性及び催奇形性が認められた。

遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではなく、また、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験でも発がん性は認められなかったことから、生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた。なお、IARCでは、DONを含むフザリウム属菌が産生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない(グループ3)と評価している。

以上のことから、現時点においては、遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できず、TDIを設定することが可能と考えられた。

TDIの設定にあたっては、以下の点を考慮した。

各種毒性試験で認められた所見のうち、嘔吐については、ブタの単回経口投与試験において、かなり低い用量(0.05~0.1 mg/kg 体重)で認められた。ただし、これは強制経口投与(溶媒:水又は生理食塩水)の結果であり、混餌投与ではこれよりも高い用量(0.19~0.6 mg/kg 体重/日)でも嘔吐は認められていない。強制経口投与よりも混餌投与の方が、ヒトが食品から摂取する実態に即しているものと考えられることから、混餌投与による結果を考慮することとした。

免疫系に対する影響のうち、感染抵抗性については、マウスを用いた試験におい

1 て *S. Enteritidis* 感染による生存率の減少が 0.12 mg/kg 体重/日以上  
2 の投与群で認められたが、影響が認められた用量はマウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験の  
3 NOAEL よりも高い用量であること、この試験系においては病原菌の影響も加わった  
4 反応を指標としていることから、本試験結果を TDI の設定根拠にすることは妥当  
5 ではないと考えられた。

6 また、ブタを用いた試験において、破傷風毒素に対する二次抗体応答の用量依存的な  
7 減少が認められたが、精製 DON ではなく自然汚染飼料を用いていること、毒素無投与  
8 対照群を設けておらず、影響が認められない用量を特定できないことから、本試験結果  
9 を TDI の設定根拠にすることは妥当ではないと考えられた。

10 血中 IgA への影響については、マウスを用いた試験において、週 3 日 4 週間強制  
11 経口投与した結果、0.071 mg/kg 体重の用量で血中 IgA の増加が認められたが、用量  
12 相関性はなく増加の程度も軽微であること、また、他のマウスを用いた混餌投与  
13 試験においてはこのような低用量では影響が認められておらず、さらに 2 年間のマ  
14 ウス慢性毒性試験で腎臓のメザンギウム細胞への IgA の沈着や腎症が認められて  
15 いないことを考慮し、TDI の設定根拠としては用いないこととした。

16 したがって、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験における体重増加抑制から無  
17 毒性量を 0.1 mg/kg 体重/日とし、これを根拠に TDI を設定することにより、安全  
18 性は十分確保されるものと考えられた。

19 以上より、この無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日に、不確実係数 100(種差・個体差：各  
20 10)を適用して、DON の TDI を 1 µg/kg 体重/日と設定した。

## 22 2. ニバレノール (NIV)

23 経口投与された NIV は、主に消化管内において腸内細菌叢による脱エポキシ化  
24 を受け、より毒性が低い誘導体に変換され、元の NIV とともに、尿及び糞便中に  
25 排泄される。

26 実験動物を用いた毒性試験では、主に摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に  
27 及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量よりも高用量で胚  
28 毒性が認められた。

29 遺伝毒性試験では、染色体異常試験の一部において陽性の結果が得られているが、  
30 その程度は強いものではないと考えられた。また、コメットアッセイで一部陽性の  
31 結果が得られているが、トランスジェニックマウスにおいて突然変異の誘発性を調  
32 べた結果は陰性であったことから、遺伝子に初期損傷を引き起こすものの修復がな  
33 され、変異としては固定されにくいことが示唆された。ただし、既存のデータは限  
34 られており、現時点では遺伝毒性について評価することは困難と考えられた。一方、  
35 マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験では発がん性は認められていない。また、ラ  
36 ットを用いた中期肝発がん試験において、NIV の単独投与群及び DEN と NIV を  
37 投与した群では GST-P 陽性細胞巢の変化は認められなかった。ただし、DEN によ  
38 るイニシエーションの後に AFB1 を投与し、その後 NIV を投与した群は、DEN に

1 よるイニシエーション後に AFB1 のみを投与した群と比較して GST-P 陽性細胞巢  
2 の面積が増加し、NIV は DEN によるイニシエーション後の AFB1 の肝臓がん誘導  
3 を増強したことが示されている。なお、IARC では、NIV を含むフザリウム属菌が  
4 産生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない（グループ 3）と評  
5 価している。

6 以上のことから、NIV はラットの肝臓において、DEN によるイニシエーション  
7 後の AFB1 の肝臓がん誘導を増強するものの、DEN によるイニシエーション後に  
8 NIV のみ投与した試験の結果からは発がんプロモーション作用は認められず、マウ  
9 スの 2 年間の慢性毒性試験で発がん性が認められていないことから、TDI を設定す  
10 ることが可能と考えられた。

11 TDI の設定に当たっては、以下の点を考慮した。

12 各種毒性試験のうち、免疫系への影響として、マウスを用いた試験において、週 3  
13 日 4 週間強制経口投与した結果、0.071 mg/kg 体重の用量で血中 IgA の増加が認め  
14 られたが、用量相関性はなく増加の程度も軽微であること、また、他のマウスを用  
15 いた混餌投与試験においてはこのような低用量では影響が認められておらず、さら  
16 に 1 年間及び 2 年間のマウス慢性毒性試験で腎臓に組織学的変化や腎症が認められ  
17 ていないことを考慮し、TDI の設定根拠としては用いないこととした。

18 したがって、ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験における白血球数の減少  
19 から最小毒性量を 0.4 mg/kg 体重/日とし、これを根拠に TDI を設定することによ  
20 り、安全性は十分確保されるものと考えられた。

21 以上より、この最小毒性量 0.4 mg/kg 体重/日に、不確実係数 1,000（種差・個体  
22 差：各 10、亜急性毒性試験における最小毒性量の採用に伴う追加：10）を適用して、  
23 NIV の TDI を 0.4 µg/kg 体重/日と設定した。

### 24 25 3. DON と NIV のグループ TDI の設定

26 DON と NIV の複合影響について検討した試験は限られており、それら試験結果  
27 も一致した結果が得られていないこと、各毒素の作用メカニズムにも不明な点が少  
28 なくないことから、現時点では、グループ TDI の設定は困難と考えられた。しかし  
29 ながら、DON と NIV はその化学構造が非常に類似しており、同様な毒性作用を有  
30 する可能性が高いと推察されることから、今後、関連する知見が集積されれば、グ  
31 ループ TDI 設定の必要性について検討することが望ましいと考える。

### 32 33 4. ばく露状況

34 我が国における DON 及び NIV のばく露に対する食品別の寄与度についての詳  
35 細な分析は行われていないが、汚染実態及び食品摂取量を踏まえれば、小麦を含有  
36 する食品が主要なばく露源と推定される。

37 TDS 法による DON 及び NIV の摂取量調査の結果、DON の平均ばく露量は 11.36  
38 ~14.85 ng/kg 体重/日であった。一方、NIV については、すべての検体について不

1 検出であったことから、ばく露量を推計することは出来なかった。

2 汚染実態調査における小麦の平均汚染濃度及び日本人の平均小麦摂取量から  
3 DON のばく露量の推計を行った結果、全年齢平均では 0.13~0.17  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、  
4 1~6 歳平均では 0.29~0.36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であった。

5 国内産小麦の汚染実態調査結果と小麦を含有する食品の摂取量から確率論的手  
6 法を用いて DON 及び NIV のばく露量の推定を行った結果では、DON については、  
7 いずれの年齢群においても 95 パーセンタイル値は 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以下であった。  
8 NIV については、いずれの年齢群においても 95 パーセンタイル値は 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体  
9 重/日以下であった。ただし、これらの推計では、玄麦から製粉段階における DON  
10 及び NIV の減衰率については実験に基づいて 50%と仮定しているが、その他加工・  
11 調理工程による減衰を考慮していないことから、実際のばく露量はこの推定値より  
12 も低くなると考えられる。また、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、  
13 最大値を設定せずに、現実には考え難い大量の小麦摂取量が分布データセットに組  
14 み入れられているため、特に高いパーセンタイルにおいて、この影響が大きくなる  
15 ことを考慮する必要がある。さらに、国内産小麦の汚染実態調査結果のみを用いた  
16 試算であり、輸入小麦の汚染実態は考慮されていないことや、かび毒の汚染は収穫  
17 された年の気候等に影響さればらつきが大きいという不確実性を含んでいること  
18 に留意する必要がある。

## 19 20 5 まとめ

### 21 <デオキシニバレノール(DON)>

22 TDI 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日

23 (TDI 設定根拠)

慢性毒性試験

24 (動物種)

マウス

25 (期間)

2 年間

26 (投与方法)

混餌

27 (無毒性量の設定根拠所見)

体重増加抑制

28 (無毒性量)

0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日

29 (不確実係数)

100 (種差・個体差：各 10)

### 30 31 <ニバレノール(NIV)>

32 TDI 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日

33 (TDI 設定根拠)

亜急性毒性試験

34 (動物種)

ラット

35 (期間)

90 日間

36 (投与方法)

混餌

37 (最小毒性量の設定根拠所見)

白血球数の減少 (雌)

38 (最小毒性量)

0.4  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日

1 (不確実係数) 1,000 (種差・個体差：各 10、亜急性毒  
2 性試験における最小毒性量の採用に  
3 伴う追加：10)  
4

5 現状においては、我が国における DON 及び NIV のばく露量は今回設定した TDI  
6 を下回っていると考えられることから、一般的な日本人における食品からの DON 及  
7 び NIV 摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

8 なお、小麦(玄麦)を対象に DON について 1.1 mg/kg の暫定基準が設定され、生産  
9 段階における DON 及び NIV の汚染低減対策が実施されているところではあるが、  
10 確率論的手法を用いたばく露量の推定を行った結果において、特に小児で TDI と比  
11 較的近い推定値が得られていること、かび毒の汚染は収穫された年の気候等に影響さ  
12 ればらつきが大きいことを考慮すると、DON 及び NIV について、現在行われている  
13 生産段階における汚染低減対策を着実に進めるとともに、規格基準の必要性について  
14 検討することが望ましいと考える。

15

## 16 6 今後の課題

17 今回の DON 及び NIV の食品健康影響評価の審議において、今後、更にリスク評  
18 価を向上させるために必要なデータ等として、以下の項目が挙げられた。

- 19 ・DON 及び NIV の類縁体 (アセチル化体、グリコシド体等) の安全性に関する知見
- 20 ・遺伝毒性に関する知見 (特に NIV)
- 21 ・マウス以外の動物種における慢性毒性・発がん性に関する知見
- 22 ・DON 及び NIV を含むトリコテセンの複合影響に関する知見
- 23 ・ヒトの疫学データ
- 24 ・DON 及び NIV (アセチル化体、グリコシド体などの類縁体を含む) の汚染実態に  
25 関するデータ
- 26 ・TDI の設定におけるベンチマークドーズ法の活用の検討

27

28

29

1 <検査値等略語一覧>

略称	名称
15-Ac-DON	15-アセチル化デオキシニバレノール
3-Ac-DON	3-アセチル化デオキシニバレノール
Ac-DON	アセチル化デオキシニバレノール
4-Ac-NIV	4-アセチル化ニバレノール(フザレノン-X)
5HT <sub>3</sub>	5-ヒドロキシトリプタミン(=セロトニン)
AFB1	アフラトキシン B <sub>1</sub>
Akt	セリン/スレオニンプロテインキナーゼ
ALT	アラニントランスアミナーゼ
AP-1	アクチベータータンパク質 1
ASAT	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AST	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度曲線下面積
Bax	Bcl2 結合 X タンパク質
BMD	ベンチマーク用量
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
cAMP	環状アデノシンーリン酸
CD	分化クラスター、分化抗原群(CD の後ろに数値を用いることで、個々の細胞表面抗原名として用いられる。各 CD 抗原発現の組合せ、その他の解析等によって、細胞の分類や機能等解析等が行われる。)
CFU-GM	顆粒球単球コロニー形成細胞
CINC	好中球走化因子
CnA□	ガルモデュリン依存性脱リン酸化酵素 Aβ
COX-2	シクロオキシゲナーゼ-2
CREB	cAMP 応答配列結合タンパク質
CYP	シトクロム P450
DCNB	ジクロロニトロベンゼン
DAS	ジアセトキシシペルノール
DEN	ジエチルニトロソアミン
DHA	ドコサヘキサエン酸
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
DON	デオキシニバレノール
ED <sub>50</sub>	50%効果用量
ELISA	酵素免疫測定法
EPK	細胞外シグナルキナーゼ

FB1	フモニシン B <sub>1</sub>
Fra-2	Fos 関連抗原 2
FSH	卵胞刺激ホルモン
GC	ガスクロマトグラフィー法
GEMS/Food	地球環境監視システム□食物汚染監視計画
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP))
GM	顆粒球単球
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPRT	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
IFN	インターフェロン
Ig	免疫グロブリン
IGF1	インシュリン様成長因子
IGFALS	インシュリン様成長因子三不安定性サブユニット
IL	インターロイキン
iNOS	誘導型一酸化窒素合成酵素
JNK	c-Jun N 末端キナーゼ
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
LPS	リポポリサッカライド
MCP	単球走化性因子
MHC	主要組織適合性複合体
MIP	マクロファージ阻止タンパク質
MKP1	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 1
mRNA	メッセンジャーRNA(リボ核酸)
MS	質量分析法
Msk1	マイトジェン及びストレス活性化タンパク質キナーゼ 1
MTS	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide
NF-κB	核内因子 κB
NIV	ニバレノール
NK	ナチュラルキラー
NO	一酸化窒素
OVA	卵白アルブミン

PARP	ポリ ADP リボースポリメラーゼ
PHA	フィトヘマグルチニン
PKR	ポリケチド還元酵素
PM-TDI	暫定最大耐容一日摂取量
PW	ポークウィード
RIA	放射免疫測定法
RNA	リボ核酸
RSK1	p90 リボゾーム S6 キナーゼ 1
SCE	姉妹染色分体交換
SCF	欧州食品科学委員会
SOCS	サイトカインシグナル抑制因子
TDI	耐容一日摂取量
TDS	トータルダイエットスタディ
TEER	経上皮電気抵抗
TLC	薄層クロマトグラフィー
TNF	腫瘍壊死因子
tTDI	暫定耐容一日摂取量
UDS	不定期 DNA 合成
WST-8	2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)- 2H-tetrazolium, monosodium salt
ZEN	ゼアラレノン
$\alpha$ -ZEA	$\alpha$ -ゼアラレノール

1  
2  
3  
4  
5

<付表>

付表 1 精製していないデオキシニバレノール (DON) を用いた毒性試験の結果

動物種等	投与方法	投与材料	投与期間	投与量 (mg/kg 飼料)	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	参照文献
ラット、Wistar、139 g (1 群雌 5 匹)	混餌	汚染トウモロコシ	8 日	0、40	0、2*	・ 摂餌量・体重増加率の減少、肝・胸腺の絶対重量減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清パラメータ値の増加	2*		271

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

	混餌	亜硫酸水素ナトリウム及びオートクレーブで無毒化した汚染トウモロコシ	8 日	0、40	0、2*	・血清アルカリフォスファターゼ活性の減少	2*		
ラット、Sprague-Dawley、雄 190～210 g、雌 165 g (1 群雄 10、雌 25 匹)	混餌	人工汚染トウモロコシ ( <i>Fusarium graminearum</i> NRRL 58839、96% DON、残り 4%は 3,15-dihydroxy-12,13-epoxytrichothec-9-ene-8-one、他のトリコテセン類、ZEN は検出せず)	交配前雄 60 日、雌 15 日	0、20	0、2*	・摂餌量及び体重増加率減少、繁殖力低下	2*		134
ブタ、若齢、7.1～8.4 kg (1 群 2～4 頭)	混餌	人工汚染トウモロコシ(875 mg/kg の DON、3.9 mg/kg のゼアラレノンを含む、T-2 トキシン、ジアセトキシシシペルノール、4-AcNIV は不検出)	21 日	0、1.3、12、20、43	0、0.06、0.6、0.8、1.6*	・摂餌量、体重増加率減少	0.06*		107
ブタ、8 kg (1 群雄雌各 4 頭)	混餌	汚染小麦(DON のみ定量)	21 日	0、0.9、2.0、2.8	0、0.09、0.18、0.25*	・摂餌量、体重増加率の減少	0.18*	0.09*	110
ブタ、60.5 kg	混餌	汚染小麦(DON のみ定量)	42 日	0、0.9、2.2、	0、0.04、0.09、	・摂餌量、体重増加率の減少	0.09*	0.04*	

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

(1 群雄雌各 2 頭)			2.8、 4.2	0.11、 0.17*				
ブタ、7 週齢、13.6 kg (1 群去勢雄 6 頭)	混餌 汚染小麦 (27 mg/kg の DON を含む)	28 日	0、4.5	0、0.2*	・腎病変: FB1 との同時投与で摂餌量及び体重増加率の減少	0.2*		272
ブタ、ヨークシャー、6~7 週、13 kg (1 群去勢雄 6~8 頭)、	混餌 自然汚染トウモロコシ (28.7 mg/kg の DON, 8.6 mg/kg の 15-Ac-DON、1.1 mg/kg の ZEN を含む)	28 日	0、 0.95、 1.78、 2.85	0、 0.08、 0.13、 0.18*	・体重増加率減少 ・甲状腺重量減少 ・チロキシン、血清中アルブミン及び A/G 比増加 ・□-グロブリン減少	0.13*	0.08*	273
ブタ、ヨークシャー、10~13 kg (1 群去勢雄 6 頭)、	混餌 DON 汚染トウモロコシ (38.5 mg/kg の DON、3.0 mg/kg の 15-Ac-DON、1.3 mg/kg の NIV を含む)	32 日	0、1、 3	0、 0.09、 0.22*	・体重増加抑制 ・血清中□-グロブリン減少 ・コルチゾールの増加	0.22*	0.09*	122
ブタ、12~13 週齢、38 kg (1 群 6 頭)	混餌 人工汚染トウモロコシ (2.5 mg/kg の DON を含む、 <i>F. graminearum</i> Schwabe DAOM180377 を感染)	35 日	0、2.5	0、0.1*	・摂餌量、体重増加率の減少	0.1*		274
ブタ、ヨークシャー、18 kg (1 群去勢雄 8 頭)	混餌 自然汚染トウモロコシ (28.7 mg/kg の DON, 8.6 mg/kg の 15-Ac-DON、1.1 mg/kg の ZEN を含む)	42 日	0、4	開始時 0.26 終了時 0.16*	・体重増加率、摂餌量の減少 ・しわの多い胃 ・血清中タンパク質減少	0.26*		275

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

ブタ、ノル ウェーラ ンドレー ス、59 日 齢、21 kg (1 群雌及 び去勢雄 各 7~11 頭)	混 餌	自然汚染エン麦 (12.4 mg/kg の DON, 1.5 mg/kg の 3-Ac-DON, 痕跡量の NIV と FUS-X, 0.75 mg/kg の ZEN を含む)	95 日	0、 0.7、 1.7、 3.5	0、 0.04、 0.1、 0.2*	・摂餌量、体重増加率の 減少、肝重量増加、血 清中アルブミン減少	0.1*	0.04*	177
ブタ、ノル ウェーラ ンドレー ス、25 kg (1 群雌 5~ 9 頭、去勢 雄 2~8 頭)	混 餌	自然汚染エン麦 (14.6 mg/kg の DON, 1.76 mg/kg の 3-Ac- DON, 痕跡量の NIV と ZEN を 含む)	100 日	0、 0.5、 1、2、4	0、 0.02、 0.04、 0.08、 0.16*	・体重増加率及び摂餌量 の減少	0.16*	0.08*	276
ブタ (1 群 6 頭)	混 餌	自然汚染	5 ~ 11 週	0、 3.5~ 4.4	0、 0.083~ 0.213	・単離した単球由来マクロ ファージの貧食能は DON 摂取群で低下 ・T 細胞刺激能は変化な し。			277
ウマ、12.5 歳、444 kg (1 群雌雄 5 頭)	混 餌	自然汚染大麦 (36~44 mg/kg の DON を含む)	40 日		0.11*	・摂餌量、体重増加率 ・血清評価項目への影響 なし		0.11*	278
ウシ、ホル スタイン、 泌乳期初 期 (1 群雌 2 頭)	混 餌	汚染大麦 (24 mg/kg の DON を含む)	21 日	0、 2.1、 6.3、 8.5	0、 0.075、 0.22、 0.3	・摂餌量、体重増加率、 第一胃 pH、乳量への 影響なし		0.3	279
ウシ、去勢 子ウシ、 293 kg (1 群雄 18 頭)	混 餌	人工汚染大麦 (22.2 mg/kg の DON を含む)	84 日	0.9、 3.7、 6.4、 9.2	0.01、 0.05、 0.07、 0.1*	・摂餌量、体重増加率、 血清評価項目への影 響なし		0.1*	280

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

子ヒツジ、 3～6 ヶ月 齢、18 kg (1 群雌雄 各 3～4頭)	混 餌	自然汚染小麦 (26 mg/kg の DON を含む、 ZEN は不検出)	28 日	0、15.6	0、 0.94*	・摂餌量、体重増加率、 血液学的、血清及び組 織学的評価項目への 影響なし		0.94*	281
ブロイラ ーのヒナ、 1 日齢 (1 群雄 36羽)	混 餌	自然汚染小麦(27 mg/kg の DON を含む、アフラ トキシン、 ZEN、オクラト キシシン、シクロ ピアゾン酸、モ ニリホルミン、 フモニシンは検 出限界以下)	21 日	0、16	0、1.5*	・摂餌量、体重増加率、 血液学的、血清及び組 織学的パラメータへ の影響なし		1.5*	282
ブロイラ ーのヒナ、 1 日齢 (1 群雄 60羽)	混 餌	自然汚染小麦(26 mg/kg の DON を含む、ゼ ZEN、T-2 トキ シン、ジアセト キシシペルノー ル、アフラトキ シン、オクラト キシシンは不検出)	21 日	0、16	0、1.3*	・飼料効率減少	1.3*		283
ブロイラ ーのヒナ、 1 日齢 (1 群雄 36羽)	混 餌	自然汚染小麦(27 mg/kg の DON を含む、ゼ ZEN は不検出)	21 日	0、15	0、1.3*	・摂餌量、体重増加率、 血液学的及び血清パ ラメータへの影響な し ・心臓、ファブリキュウ ス囊、筋胃の相対重量 増加	1.3*		283
ブロイラ ーのヒナ、 1 日齢 (1 群雌雄 240羽)	混 餌	自然汚染エン麦 (12.1 mg/kg の DON、1.8 mg/kg の 3-Ac- DON、1.4	35 日	0.1、 1.0、 2.1、 3.4(そ れぞれ 0、	0.01、 0.1、 0.21、 0.34*	・摂餌量、体重増加率、 屠体重量、心臓及び組 織学的パラメータへ の影響なし		0.34*	285

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

		mg/kg の ZEN を含む)		0.18、0.3、0.53 の 3-Ac-DON 及び 0、0.15、0.26、0.5 の ZEN を含む)					
ブロイラーのヒナ、1 日齢 (1 群 45 羽)	混餌	汚染トウモロコシ(9.8 mg/kg の DON、1.24 mg/kg の 15-Ac-DON、0.725 mg/kg の NIV、1.15 mg/kg の ZEN、1.04 mg/kg のモニリホルミン、1.43 mg/kg のボーベリシン、0.105 mg/kg の FB1 を含む)	37 日	1.8、3.6、5.3 + 50%の他のマイコキシン	0.14、0.3、0.46*	・体重増加率、飼料変換率及び血清パラメータへの影響なし ・心重量が最高用量で有意に増加	0.46*	0.3*	286
マガモ、1 歳 (1 群雌雄各 10 羽)	混餌	自然汚染小麦	14 日	0、5.8	0、1.5*	・血清、血液学的及び組織学的パラメータへの影響なし		1.5*	287
イヌ、ビーグル又はブリタニー、1~7 歳、15~20 kg (1 群 2~14 頭)	混餌	自然汚染小麦(37 mg/kg の DON、1 mg/kg の 15-Ac-DON を含む)	14 日	0、1、2、4、6、8、10	0、0.075、0.15、0.3、0.45、0.6、0.75*	・嘔吐、摂餌量減少	0.45*	0.3*	112

第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会  
DON 評価書案

ネコ、アメリカンシ ョートヘ ア、1～9 歳、1～ 4 kg (1 群 2～8 頭)	混 餌	自然汚染小麦(37 mg/kg の DON、1 mg/kg の 15-Ac-DON を含む)	14 日	0、1、 2、4、 6、8、 10	0、 0.05、 0.1、 0.2、 0.3、 0.4、 0.5*	・嘔吐、摂餌量減少	0.4*	0.3*	112
--	--------	--	------	----------------------------	---	-----------	------	------	-----

\*: JECFA による換算値

1  
2  
3  
4  
5

<参考文献>