

JECFA (2011) と EFSA (2017) の評価について

【暫定版】

I. 評価の概要

| | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|-------------|---|--|
| 前提 | 1) DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON は、 <u>真菌の2次代謝物</u> としてカビが産生。 2) DON-3-Glucoside は、 <u>植物体内に産生される DON 結合体</u> 。 3) 自然汚染飼料は、一般的に <u>複数のかび毒で汚染</u> されている。 | 1) <u>食品および飼料中の DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside</u> を対象とした <u>ヒトおよび動物の健康リスク</u> 評価。 2) 食品は、 <u>穀物とその製品</u> 、飼料は、 <u>穀物とその副産物</u> 。 |
| 毒性評価に対する考え方 | <ul style="list-style-type: none"> ・自然汚染物による研究で DON の NOAEL を求めない ・純 DON の NOAEL が求められないので、他のカビ毒と組合せた毒性の研究を行う ・<i>in vivo</i> で DON の NOAEL を求められないので、<i>in vitro</i> 試験は、毒性機序解明を目標とする ・鳥類（ニワトリ、アヒル、七面鳥）のデータをヒトに対する毒性評価に考慮しない | |
| 対象 | 1) 3-Ac-DON、15-Ac-DON の毒性は、DON と同等 2) DON-3-Glucoside を DON のグループ TDI に含めるには、知見不十分 | 1) 3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside が DON に代謝し、吸収されると仮定 2) Ac-DONs は、DON と同様の急性毒性、慢性毒性を示す 3) DON-3-Glucoside を評価対象物質から排除できない |
| TDI | DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON のグループ PMTDI = 1 µg/kg 体重/日 根拠論文：Iverson <i>et al</i> , 1995 (NOAEL=0.1 mg/kg 体重/日, 種差=10, 個体差=10) | DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside のグループ TDI = 1 µg/kg 体重/日 根拠論文：Iverson <i>et al</i> , 1995 (NOAEL=0.1 mg/kg 体重/日, 種差=10, 個体差=10) |

II. 安全性に係る知見の概要

1. DON

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|---------|--|--|
| ADME 吸収 | <p>・マウス 20 mg/kg 飼料で飼育し、2週間後の血漿中の DON 濃度は、48 ng/mL、4週後で 63 ng/mL、8週後で 44 ng/mL だった。 (Amuzie & Pestka, 2010) _188(済)</p> <p>・ラット 経口投与 8 時間後に血漿中の DON 濃度がピークとなり、その 9%は、血清蛋白と結合していた。 (Meky et al, 2003) _062(済)</p> <p>・ブタ ブタの消化管モデル (TNO-消化管モデル) の小腸吸収率は、170 µg (DON) 摂取した場合、51%だった。DON は、空腸で吸収された。委員会は、この試験が評価に関与しないとされた。 (Avantaggiato, Havenaar & Visconti, 2004) _051(済)</p> | <p>・マウス 血漿 DON 濃度は、経口投与 15~30 分後に最大になり、1 時間後に急速に減少した。 (Pestka and Amuzie, 2008) _2025 (Azcona- Olivera et al, 1995) _2007</p> <p>・ラット 経口投与 8 時間後に血漿中の DON 濃度は、ピークとなり、投与 24 時間後に 14%に減少した (Meky et al, 2003) _062(済) バイオアベイラビリティは、雄よりも雌で高かった。 (Wan et al., 2014)_2049</p> |
| ADME 分布 | — | <p>・マウス 各臓器の DON 濃度は、経口投与の 5~15 分後に最大になり、急速に減少した。 (Pestka et al, 2008) _2026 離乳マウスの組織の DON 濃度は、成熟マウスより約 2 倍高かった。 (Pestka and Amuzie, 2008) _2025 DON の各臓器の DON 濃度は、3 か月齢よりも 22 か月齢で、高濃度を示した。 (Amuzie et al, 2008) _052(済)</p> |

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|---------|---|--|
| ADME 代謝 | <p>・ブタ DON の脱エポキシ化が腸管の下部で行われるため、ブタが DON の解毒化に貢献していないと結論付けた。 (Dänicke <i>et al</i>, 2004) _1004</p> <p>DON のグルクロン酸抱合体は、経口投与後の血清サンプルから検出された。しかし、静脈投与群では見つからなかった。 (Goyarts & Danicke, 2006) _047(済)</p> <p>代謝 (脱エポキシ) 能は、糞の移殖とともに獲得された。 (Eriksen <i>et al</i>, 2002) _1007</p> | <p>・ラット 主要な代謝は、脱エポキシ化およびグルクロニド結合で、別の重要な代謝経路として、スルホネート抱合が研究されている。 (Wan <i>et al</i>, 2014) _2049</p> <p>糞便および尿中に DOM-1 を検出した。 DOM-1 は、抗生物質を投与したラットには見られなかった。 DOM-1 は、腸内細菌による代謝で産出した。 (Worrell <i>et al</i>, 1989) _035(済)</p> <p>投与後 24 時間で糞便中に DON-3-スルホネートを検出した。</p> <p>48 時間後の糞便に DON、DON-3-グルクロニドおよび DOM-1 を検出した。 (Nagl <i>et al</i>, 2012) _2024</p> |
| ADME 排泄 | <p>・ラット 投与 72 時間後、投与量の 37%が尿中に排泄された。DON グルクロン酸抱合体が、逆相 HPLC 法で尿中の主な代謝物として検出された。 (Meky <i>et al</i>, 2003) _062(済)</p> | <p>・マウス 血漿 DON 濃度の半減期は、$t_{1/2\alpha} = 20.4$ 分および $t_{1/2\beta} = 11.8$ 時間だった。 (Pestka <i>et al</i>, 2008) _2026</p> <p>・ラット 投与量の 73~77%が 48 時間以内に尿中および糞便中に排泄された。 (Wan <i>et al</i>, 2014) _2049</p> <p>DON 関連代謝物に DON のスルホン酸コンジュゲートを含めた場合、排泄率は、糞便で 64%、尿で 11%だった。</p> |

| 項 目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|-----------|--|---|
| 急性毒性（経口） | <p>・ブタ DON 濃度（汚染トウモロコシ）に依存して摂食量が減少し体重増加率も低下した。9 mg/kg 飼料が最大無嘔吐量だった。これは、0.15 mg/kg 体重/日相当とした。 (Young <i>et al</i>, 1983) _107(済)</p> <p>嘔吐誘発最低容量は、2.8 mg/kg 飼料だった。これは、0.24 mg/kg 体重/日に相当とした。 (Pollman <i>et al</i>, 1985) _110(済)</p> <p>0、0.2 または 0.4 mg/kg 体重の単回投与で、DON 濃度に依存して退行性病変が多く発現した。 (Zielonka <i>et al</i>, 2009) _100(済)</p> | <p>・ブタ CONTAM 委員会は、嘔吐の LOAEL = 2.8 mg/kg 飼料とした。</p> |
| 亜急性毒性（経口） | <p>・ラット 皮下投与でグリコゲン貯蔵と筋肉中のトリグリセリド濃度を低下した。 (Szkudelska, Szkudelski & Nogowski, 2002) _072(済)</p> <p>・ブタ 処理群（8 週；0、0.3、0.6、1.2 mg/kg 純 DON=0、0.012、0.024、0.048 mg/kg 体重/日相当）で餌の摂取量が 4-19%減少した。 (Bohm & Razzazi, 2003) _1002</p> <p>0.5 または 1.5 mg/kg 飼料で 15 日間飼育したブタの血清尿素は、それぞれ 43%または 51%増加したが、委員会は DON の純度が不明なため評価に適していないとした。 (Dinischiotu <i>et al</i>, 2007) _1006</p> <p>0、0.012、0.024 および 0.48 mg/kg 体重/日で 8 週間飼育したが、血清タンパク質レベルまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性に影響を与えなかった。 (Drochner <i>et al</i>, 2006) _126(済)</p> | <p>・マウス (Wu <i>et al</i>, 2009) の結果から、CONTAM 委員会は、14 日目の末梢血細胞への影響が 28 日目までに消失したため、BALB / c マウスは DON に敏感で、DON ばく露に適応すると結論した。_2052 (1022)</p> <p>・ラット 9 週間の経口投与の体重増加における NOAEL は、算出不可能だった。 (Khera <i>et al</i>, 1984) (Arnold <i>et al</i>, 1986) _138(済), 120(済)</p> <p>(Sprando <i>et al</i>, 2005) の 28 日間の経口投与結果から、CONTAM 委員会は、飼料摂取量の NOAEL=1 mg/kg 体重/日とした。_133(済)</p> <p>・げっ歯類 毒性（嘔吐、飼料摂取拒絶、体重減少および下痢）は、1999 年の SCF の評価（NOAEL = 0.04-0.06 mg/kg 体重）後、利用可能な新しい研究を確認できなかった。 LOAEL の最低値は、ラットの体重減少の 0.06 mg/kg 体重/日とした。</p> |

| 項 目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|----------------------|---|---|
| 慢性毒性（経口） 発がん性（経口） | <p>・マウス （Iverson, 1995）の研究結果から、CONTAM 委員会は、飼料摂取量を減らして体重を低下する、NOAEL = 0.1 mg/kg 体重/日を設定した。 （Bondy <i>et al</i>, 2009）_1003</p> | <p>・マウス （Iverson <i>et al</i>, 1995）の研究結果から、CONTAM 委員会は、飼料摂取量を減らして体重を低下する、NOAEL = 0.1 mg/kg 体重/日を設定した。_129(済) （Iverson <i>et al</i>, 1995）の研究結果は、用量依存性に肝臓がんの発生率が減少した。_129(済) ・ラット （Morrissey <i>et al</i>, 1985）の研究結果が 90 日間の試験であることから、CONTAM 委員会は、考慮しなかった。_134(済) （Li <i>et al</i>, 2011）の研究で関節の軟骨病変が増加したが、用量依存性が無く、CONTAM 委員会は、NOAEL を設定しなかった。_2023 SCF（1999）は、DON の発がん性を考慮するための長期栄養補給研究は、マウスの DON による発がん性の兆候を示さなかった 1 報とした。_2057</p> |
| 発生毒性（経口） | <p>・マウス 体重減少の NOAEL = 0.375 mg/kg 体重/日を認定した。 （Hicks <i>et al</i>, 2000）（Khera <i>et al</i>, 1984） _1009, 130(済) 腹腔内投与実験で、神経弓欠損または融合が、2 日間処理群（妊娠 7 と 9 日目；3.3、4.2、5、10 mg/kg 体重=11、14、17、34 μmol/kg 体重）で 4 日間処理群（妊娠 7-10 日；1.6、2.5、3.3 mg/kg 体重=5.4、8.4、10 μmol/kg 体重）よりも多く見られた。 （Debouck <i>et al</i>, 2001）_1005 ・ラット 催奇形性の NOAEL は、胸骨枝の増加（5 mg/kg 体重/日）から、2.5 mg/kg 体重/日とした。 （Collins <i>et al</i>, 2006）_137(済)</p> | <p>・マウス 母体毒性は、NOAEL = 0.375 mg/kg 体重/日だった。 肋骨の欠損または融合は、NOAEL = 0.5 mg/kg 体重/日だった。 （Khera <i>et al</i>, 1982）_132(済) （Khera <i>et al</i>, 1984）の研究結果から、CONTAM 委員会は、出生後の生存の NOAEL = 0.38 mg/kg 体重/日を設定した。 （Khera <i>et al</i>, 1982）の研究結果から、CONTAM 委員会は、胎児組織にばく露量と関連する病理学的変化が無かった NOAEL = 0.5 mg/kg 体重/日を設定した。_132(済) ・ラット （Morrissey, 1984）の研究結果から、CONTAM 委員会は、着床前または着床後の胎児の損失の割合、体重、内臓形態または骨格発達に対する NOAEL = 0.6 mg/kg 体重/日を設定した。 _135(済)</p> |

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|----------|--|--|
| 発生毒性（経口） | | <p>・ウサギ (Khera <i>et al</i>, 1986) の研究結果から、CONTAM 委員会は、母体毒性または胎児毒性に対する NOAEL=0.6 mg/kg 体重/日を設定した。_138(済)</p> |
| 生殖毒性（経口） | <p>・ラット 1 mg/kg 体重/日の NOAEL を精巣上体および精囊の重量変化に基づいて求めた。 (Sprando <i>et al</i>, 2005) _133(済)</p> <p>・ブタ 48 時間培養のブタ赤血球卵母細胞複合体で DON (0.94、1.88、3.75、7.5 μmol/L) は、用量依存的に成熟速度を低下させた。 (Alm <i>et al</i>, 2002) _1001</p> | <p>・マウス (Khera <i>et al</i>, 1984) の研究結果から、CONTAM 委員会は、受胎能の NOAEL = 1 mg/kg 体重/日を設定した。_130(済)</p> <p>・ラット 2 mg/kg 体重で妊娠率が減少した。 (Khera <i>et al</i>, 1982, 1984, 1986) (Baars <i>et al</i>, 1999) _132(済), 130(済), 138(済), 2008 (Sprando <i>et al</i>, 2005) の研究結果から、CONTAM 委員会は、精巣に異常が見られない NOAEL =1 mg/kg 体重/日を設定した。_133(済)</p> |
| 遺伝毒性（経口） | <p>ラットの初代肝細胞における UDS 試験、RDS 試験およびコメットアッセイが陽性だった。しかしながら、これらを委員会は、評価しなかった。 (Ma & Guo, 2008) _1013</p> <p>BALB/3T3 細胞のトランスフォーメーションは、DON で陰性だった。 (Sakai <i>et al</i>, 2007) _1018</p> <p>ニワトリ（17 日；10 mg/kg 体重/日）の脾臓白血球は、DNA 損傷がコメットアッセイでわずかに増加した。 (Frankic <i>et al</i>, 2006) _148(済)</p> | <p>TA98、TA100、TA1535 および TA1537 (0.4~400 μg /プレート) 株は、DON がサルモネラ・ティフィムリウム細菌突然変異アッセイ（エイムス試験）で不活性であることを示した。 (Wehner <i>et al</i>, 1978) _139(済)</p> <p>DON は (<i>Typhimurium</i> 株)TA98 または TA100 (0.7~500 μg /プレート) および S9 有り・無しの大腸菌株 PQ37（アッセイ当たり 5-500 μg）を用いた SOS-クロモテストでは、突然変異を誘発しなかった。 (Knasmüller <i>et al</i>, 1997) _140(済)</p> <p>コメットアッセイによる TK6 細胞における DNA 遊走は、fpg の有無に係わらず、1.56-25 μg/mL (3 時間処理) または 0.25-1.5 μg/mL (24 時間処理) で増加しなかった。 (Takakura <i>et al</i>, 2014) (Le Hegarat <i>et al</i>, 2014) _2058, 2022</p> |

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|----------|---|---|
| 遺伝毒性（経口） | | <p>CONTAM 委員会は、いくつかの毒性データから、遺伝毒性が酸化ストレスに関連していると考えた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マウス (Le Hègarat <i>et al</i>, 2014) の研究は、DON を投与されたマウスの臓器の DNA 損傷が増加しないことを報告したが、CONTAM 委員会は、この研究が%tail DNA のコントロール値が不一致のために確定的ではないと考えた。_2022 ・ラット (Abdel Wahhab <i>et al</i>, 2015) の研究は、肝臓で脂質過酸化の増加および肝臓グルタチオンの減少とともに DNA 断片化の増加を観察したが、CONTAM 委員会は、試験した用量が単一であったため、この試験は確定的ではないとした。_2070 ・ニワトリ (Awad <i>et al</i>, 2014) の研究で、TBARS (2-チオバルビツール酸反応性物質) が空腸組織で増加したが、血漿、心臓、腎臓、十二指腸において有意な変化を示さなかった。_2006 <p>CONTAM 委員会は、<i>in vivo</i> での DON の遺伝毒性に関するデータは確定的ではないとした。</p> |
| 血液毒性 | <ul style="list-style-type: none"> ・ブタ <i>in vitro</i> で赤血球卵母細胞複合体の 0.94、1.88、3.75 または 7.5 $\mu\text{mol/L}$ の 48 時間処理は、濃度依存的に成熟速度を抑制した。 (Alm <i>et al</i>, 2002) _1001 | <ul style="list-style-type: none"> ・マウス (Wu <i>et al</i>, 2009) の研究結果から、CONTAM 委員会は、マウスの血液学的毒性について、NOAEL = 0.094 mg/kg 体重/日を設定した。_2052 ・ラット (Arnold <i>et al</i>, 1986) の研究結果から、CONTAM 委員会は、用量依存の血液学的毒性は観察されなかったとした。_120(済) |

| 項 目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|------|---|--|
| 免疫毒性 | <p>・マウス 免疫グロブリン A (IgA) の産生、肺における IL-6 発現および分泌の上昇が見られたので、NOAEL を 2 mg/kg 体重未満とした (Li <i>et al</i>, 2007) _155(済)</p> <p>BALB / c マウスの雌で単核細胞の割合の減少が最も顕著であることから、女性性ホルモンが DON 免疫毒性の潜在的マーカーの 1 つを強化することを示唆した。 (Wu <i>et al</i>, 2009) _1022</p> <p>ヒツジ赤血球に対する抗体応答は、DON を給餌したマウスが対照より有意に少なかった。NOAEL は 0.3 mg/kg 体重/日未満と推定された。 (Landgren, Hendrich&Kohut, 2006) _156(済)</p> <p>生存率は、2 mg/L 飲水以上の DON 濃度で減少した。また、血清中の TNF-$\kappa$$\beta$濃度を増加させた。 (Sugita-Konishi, 2003) _154(済)</p> <p>10 mg/kg 体重で 12 週間飼育したマウスの血清 IL-6 および IgA 濃度が増加し、腎臓におけるメサングウム IgA 沈着を増加させたが、IL-6 ノックアウトマウスでは増加しなかった。 (Jia&Pestka, 2005) _173(済)</p> <p>25 mg/kg 飼料で 24 週間飼育したマウスの血清 IgE が増加した。 (Pestka&Dong, 1994) _1015</p> <p>・ブタ 0.5 mg/kg 飼料/日または 1 mg/kg 飼料/日で病理学的変化を誘発しなかった。 (Ferrari <i>et al</i>, 2009) _160(済)</p> | <p>JECFA (2011) は、「マウスおよびブタにおける免疫毒性に関する研究の結果は、低用量の DON が血液中の IgA レベルを増加させることを示した」とした。ただし、IgA 腎症の閾値を確立するためのデータが不十分であった。マウスおよびブタにおける免疫学的エンドポイントに関する研究は、NOAEL を設定するためには不十分だった。_JECFA 2011</p> |

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|------|--|--|
| 免疫毒性 | <p>亜急性ばく露は、肝臓代謝の変化を引き起こすことを示唆しているが、週3日の投与のため、NOAELを設定することはできなかった。</p> <p>(Gouze <i>et al</i>, 2006) _1008</p> <p>0、0.3、0.6または1.2 mg/kg 飼料を8週間投与した。0.6および1.2 mg/kg 飼料の群でIgAのわずかな増加(最大20%)が見られた。</p> <p>(Drochner <i>et al</i>, 2004) _126(済)</p> <p>0.088~0.1 mg/kg 体重処理群で、腸間膜リンパ節のIFN-γおよびTGF-βの両方をコードするmRNA発現の有意な減少が観察された。</p> <p>(Pinton <i>et al</i>, 2008) _1016</p> <p>3.5~5.3 mg/kg 飼料で飼育したブタの単球由来樹状細胞は、表現型成熟、抗原取り込みおよびIL-10分泌も抑制された。</p> <p>(Bimczok <i>et al</i>, 2007) _277(済)</p> <p>JECFA (2011) は、「マウスおよびブタにおける免疫毒性に関する研究の結果は、低用量のDONが血液中のIgAレベルを増加させることを示した」とした。ただし、IgA腎症の閾値を確立するためのデータが不十分であった。マウスおよびブタにおける免疫学的エンドポイントに関する研究は、NOAELを誘導するためには不十分だった。</p> | |
| 神経毒性 | - | <ul style="list-style-type: none"> • マウス (Al-Hazmi and Waggas, 2013)の研究に矛盾があったため、CONTAM委員会はこの研究を検討しなかった。_2002 • ラット、ブタ DON処理によるアミン濃度の変化が示されているが、神経毒性効果は報告されていない。 (Fitzpatrick <i>et al</i>, 1988a, b) (Prelusky <i>et al</i>, 1992) (Prelusky, 1993) _2015, 2016, 113(済), 104(済) |

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|------|------------|--|
| 比較毒性 | — | <p>ヒト腸上皮細胞で、DONとDON-3-GlucosideのMAPキナーゼの活性化、細胞毒性、バリア機能を比較し、DON-3-GlucosideよりもDONの毒性が高かった。 (Pierron <i>et al</i>, 2016b) _2029</p> <p>DON、3-Ac-DON、15-Ac-DONは、食欲抑制および炎症作用に関して同様の毒性を示した。 (Wu <i>et al</i>, 2012, 2014d) _2054, 2055</p> <p>DONと15-Ac-DONは、3-Ac-DONよりも嘔吐作用が強く、催吐性が強かった。 (Wu <i>et al</i>, 2013a) _2053</p> <p>ブタまたはヒト由来の腸上皮細胞で、DON、アセチル化DONのバリア機能、MAPキナーゼ活性化、タイトジャンクションの発現、および組織学的変化を比較した。毒性は、3-Ac-DON>DON>15-Ac-DONの順だった。 (Pinton <i>et al</i>, 2012)(Alassane-Kpembi <i>et al</i>, 2013, 2015) _2032, 2003, 2004</p> <p>マウス3T3線維芽細胞では、DON、15-Ac-DONおよび3-Ac-DONが同等の細胞傷害性を示した。 (SundstølEriksen <i>et al</i>, 2004) _2040</p> |
| 複合毒性 | — | <p>• <i>in vivo</i> CONTAM委員会は、用量反応データがないため、統計分析を実施して確定的な結論を導き出すことが困難とした。</p> <p>• <i>in vitro</i> DON、3-Ac-DON、15-Ac-DONの複合効果は、ヒトCaco-2細胞をDON、3-Ac-DON、15-Ac-DON（10～30～40%の細胞傷害効果を示す0.15～0.55 M）の二成分または三成分混合物でばく露すると、約50%の細胞傷害効果を示す濃度の組み合わせで相加的効果、70%細胞毒性以上で拮抗作用が観察された。 (Alassane-Kpembi <i>et al</i>, 2013) _2003</p> <p>CONTAM委員会は、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucosideと他のマイコトキシンとの併用効果についての研究を確認しなかった。</p> |

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|---------|---|--|
| 毒性メカニズム | <p>ブタ (IPEC-1) またはヒト (Caco-2) 由来の腸上皮細胞株において、DON が経上皮電気抵抗を減少させ、ばく露時間および用量依存的に、腸細胞層を横切る 4 kDa のデキストランおよび傍細胞透過性を増加した。また、ブタの上皮細胞は、ヒトの細胞よりも DON の影響を受けやすかった。NOAEL は求められないが 0.11 mg/kg 体重/日と推測された。</p> <p>(Pinton <i>et al</i>, 2009) _1016</p> <p>• IgA 関連腎症 10 mg/kg 体重/日で 12 週間投与した。血清 IL-6 および IgA 濃度と共に、腎臓におけるメサンギウム IgA 沈着の増加が見出された。</p> <p>(Pestka&Zhou, 2000) _172(済)</p> <p>• サイトカイン発現 • マウス 肝臓の SOCS mRNA 発現に対する (可逆的) 効果が最低用量群で見られたので、NOAEL = 0.1 mg/kg 体重未満と推定した。</p> <p>(Amuzie, Shinozuka&Pestka, 2009) _187(済)</p> <p>経口の DON ばく露は、臨床的に関連する 2 つの成長関連タンパク質 IGFALS および IGF-1 を抑制することによって GH 産生に寄与することを示唆した。</p> <p>(Amuzie&Pestka, 2010) _188(済)</p> <p>25 mg/kg 体重のばく露は、TNF-κB、IL-6 および IFN-κ の血清レベルを増加した。マウスの脾臓およびパイエル板におけるサイトカイン mRNA の可逆的誘導の NOAEL は、1mg/kg 体重だった</p> <p>(Zhou, Yan&Pestka, 1997) _183(済)</p> | <p>リボソームの 60S サブユニットに結合し、RNA、DNA およびタンパク質合成を阻害し、タンパク質合成の工程を抑制した。</p> <p>(EFSA 2004)(Pestka, 2010a)(Garreau de Loubresse <i>et al</i>, 2014) _2056, 2027, 2017 mRNA を介して MAPK、炎症サイトカインを活性化した。</p> <p>(Pestka, 2010a, b) _2027, 2028 100 μM までの用量で、酸化窒素の生成に影響した。</p> <p>(Ji <i>et al</i>, 1998) (Graziani <i>et al</i>, 2015) (Bin-Umer <i>et al</i>, 2011) _2071, 2072, 2061 DON (84 nM~84 μM) でばく露したマウス、ラット、ニワトリならびに <i>in vitro</i> の細胞で脂質過酸化物を増加した。</p> <p>(Mishra <i>et al</i>, 2014a) (Kalaiselvi <i>et al</i>, 2013) (Strasser <i>et al</i>, 2013) (Pestka, 2010a, b) _2060, 2062, 2063, 2027, 2028</p> <p>• アポトーシス 84 nM~84 μM の濃度範囲で処理した場合、ヒト腸管上皮 Caco-2 細胞の増殖および生存を減少した。</p> <p>(Brera <i>et al</i>, 2015) _2010 J774A.1 マウスマクロファージの G0 / G1 期における細胞周期停止を促進した</p> <p>(Marzocco <i>et al</i>, 2009) _083(済)</p> <p>減数分裂中の微小管動態および卵母細胞の成熟を抑制することによって、卵母細胞発生能を損なった。</p> <p>(Schoevers <i>et al</i>, 2010) _2036</p> <p>• 細胞膜透過性 タイトジャンクションタンパク質の発現は、ヒトまたはブタ由来の腸上皮細胞においても観察された。</p> <p>(Pinton <i>et al</i>, 2009) (Van De Walle <i>et al</i>, 2010) (Diesing <i>et al</i>, 2011) (Akbari <i>et al</i>, 2014) _2031, 2046, 2012, 2056</p> |

| 項 目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|---------|--|--|
| 毒性メカニズム | <p>胃管栄養法 (5 mg/kg 体重) で急激にばく露された B6C3F1 マウスでサイトカイン TNF-κB、IL-6 および IL-1β の LPS 誘導性発現を増強した。 (Zhou <i>et al</i>, 1999) _1023</p> <p>20 週齢の B6C3F1 マウスに 25 mg/kg 体重の単回投与は、投与 2 時間後に脾臓サイトカインおよびケモカイン mRNA 発現を増加した。 (Kinser <i>et al</i>, 2004) _178(済)</p> <p>DON の有害作用は、成熟マウスより若いマウスで感受性が高く、取り込みの違いから生じる毒素の組織負荷が大きくなる可能性を示唆した。 (Pestka&Amuzie, 2008) _1014</p> <p>・リンパ組織におけるアポトーシス 12.5 mg/kg 体重の急性経口用量 (Islam <i>et al</i>, 2002, 2003) および 25 mg/kg 体重 (Zhou <i>et al</i>, 2000) において LPS 誘発性リンパ球アポトーシスを増加した。_1010, 1011, 1024</p> | <p>ヒト杯細胞株 HT29-16E 細胞にレジスチン様分子βの発現を阻害し、腸膜結合 (MUC1) の mRNA コード化レベルを低下させ、MUC (MUC2、MUC3) を分泌させた。 (Pinton <i>et al</i>, 2015) _2033</p> <p>DON 汚染餌を摂取したブタの腸管では、杯細胞の数が減少していた。 (Bracarense <i>et al</i>, 2012) _2009</p> |

| 項 目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|------------|---|--|
| ヒト 疫学 | <p>インドのかび毒発生の概要を報告した (Reddy & Raghavender, 2008)。しかし、委員会は、DON の流行に関連した報告から、新しい知見を得られなかった。_1017</p> | <p>ヒト (成人; イギリス, 35 人) 尿中排泄の DON 量を推定し、95%信頼区間で排泄は 72% (59-85%) で、排泄率は、年齢、性別、体重、DON 摂取量と相関がなかった。 (Turner <i>et al</i>, 2010a) _2042</p> <p>ヒト (ボランティア; 1 人) (4 日; 自然汚染; DON = 138 µg、3-AC-DON = 20 µg、DON-3-Glucoside = 7 µg) で 4 回のばく露日の前後 2 日を含む 8 日間にわたり収集した尿サンプルにおいて、DON-3-Glucoside および 3-Ac-DON は尿中に検出されなかった。サンプル中で、DON-15-グルクロニドは主要抱合体で、総 DON-グルクロニドの 73% (範囲 69~76%) を構成する一方、DON-3-グルクロニドはわずか 27% (範囲 24~31%) だった。DON-グルクロニドは全 DON の 76% (72~80% の範囲) を構成した。DON に対する DON-15-グルクロニド、DON-3-グルクロニドおよび DON-グルクロニドの割合は、試験期間中で一定だった。第 3 の DON-グルクロニドは、DON-7-グルクロニドまたは DON-8-グルクロニドのいずれかに同定した。 (Warth <i>et al</i>, 2013) _2051</p> |
| ヒト ばく露推計 | — | <p>DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON および DON-3-Glucoside の合計に対する 33 人の平均 (最小 LB~最大 UB) ばく露は、0.2~2.0 µg/kg 体重/日で、95 パーセンタイル (最小 LB~最大 UB) の慢性ばく露は、0.5~3.7 µg/kg 体重/日だった。</p> |
| ヒト バイオマーカー | <p>ヒトの尿サンプルで DON を 40%回復すると仮定し、高リスク集団および低リスク集団で検出されたレベルは、1.9~13.0 µg/kg 体重/日または 0.6~2.5 µg/kg 体重 /日の範囲で毎日ばく露されていたと考えられた。 (Meky <i>et al</i>, 2003) _062(済)</p> <p>食事中小麦の回避が DON の尿中濃度を低下させることを示した。 (Turner <i>et al</i>, 2008a) _1019</p> | <p>英国の女性 (1,724 人) の尿中 tDON (DON の一般形態; DON、DON-3-グルクロニド、DON-15-グルクロニド) 量は、穀物摂取量と正の相関をした。 (Turner <i>et al</i>, 2008a) _2041</p> <p>尿中 tDON 量は、過去 7 日間の穀物摂取よりも直近 2 日間の穀物摂取量を反映した。 (Turner <i>et al</i>, 2009) _2043</p> |

| 項 目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|---------------|---|---|
| ヒト バイオマーカー | <p>小麦の摂取量を増加させたヒト（1人）の尿中のDON量が増加した。 (Turner <i>et al</i>, 2008b) _1020</p> <p>全粒粉パンは、消費単位あたりの尿中DONの増加と関連した。白パンは、全粒粉パンより多く消費するため、尿中DON量は、全粒粉パンの約2倍寄与していた。 (Turner <i>et al</i>, 2008c) _1021</p> <p>委員会は、DONが他の前駆物質から代謝される可能性があるため、このバイオマーカーがDONおよびその誘導体のばく露から生じる全身的なDONばく露に使用できると結論付けた。</p> | <p>5 ng/mL以上のtDONを含む尿の68%で非抱合DONを検出した。抱合DONは、tDONの87%を構成した。DOM-1は、34検体中1検体（1%）で検出した。 (Turner <i>et al</i>, 2011a) _2042</p> <p>フランスの農業従事者の尿の34%（26/76検体）でDOM-1を検出した。 (Turner <i>et al</i>, 2010b) _2044</p> <p>英国に住む南アジア人の尿中tDONは、非南アジア人よりも高かった原因として、チャパティ（白パン）消費量が挙げられた。 (Hepworth <i>et al</i>, 2012) _2019</p> <p>ポルトガル北部で採取した13検体の69%から、tDONをGC-MS法で検出した。 (Cunha and Fernandes, 2012) _2064</p> <p>イタリア人（成人）10人中7人の尿でtDONを検出した。 (Solfrizzo <i>et al</i>, 2011) _2038</p> <p>南部イタリアの52人の成人の96%で、tDON（11.9±10.1 ng/mL）を検出した。 (Solfrizzo <i>et al</i>, 2014) _2039</p> <p>オーストリアのヒトの尿サンプル（27検体）の22%でDON、96%でDON-グルクロニドを検出した。DON-15-グルクロニドは、総DON-グルクロニドの75%を占めた。DOM-1は、検出されなかった。 (Warth <i>et al</i>, 2012b) _2050</p> <p>ベルギーのヒトの尿（40検体）で、5つの検体からDONを検出した。DON-3-グルクロニドは、検出されなかった。 (Ediage <i>et al</i>, 2012b) _2013</p> |

| 項 目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|---------------|------------|--|
| ヒト バイオマーカー | | <p>ベルギーの成人の尿 (32 検体) の DON、DON-3-グルクロニド、DON-15-グルクロニドを定量し、それぞれ平均濃度は 0.4 ng/mL (最大 3 ng/mL)、10.7 ng/mL (最大 55 ng/mL) および 82.6 ng/mL (最大 420 ng/mL) だった。DOM-1 は検出されなかったが、DOM-1-グルクロニドは 25% のサンプルで検出され、平均濃度は 4.6 ng/mL (最大 16.4 ng/mL) だった。 (Huybrechts <i>et al</i>, 2015) _2021</p> <p>ドイツの成人の尿の 54% で、DON-グルクロニドを検出した。 (Gerdin <i>et al</i>, 2015) _2018</p> <p>スウェーデンの成人の尿 (n = 252) の 63% で DON、8% で DOM-1 を検出した。 (Wallin <i>et al</i>, 2015) _2048</p> <p>ベルギーの小児と成人の食事情報と尿バイオマーカー (DON、DON-3-グルクロニド、DON-15-グルクロニド、3-Ac-DON、15-Ac-DON、3-Ac-DON-15-グルクロニド、15-Ac-DON-3-グルクロニド、DOM-1 および DOM-1-グルクロニド) データを解析した。DON は子供の 70%、成人の 37% で検出された。DON-15-グルクロニドは、小児および成人において、検出された。DON-3-グルクロニドは、子どもの 91% および成人 77% で検出された。DOM-1 は検出されなかった。DOM-1-グルクロニドは、小児の 17% および成人の 22% に検出された。 (Heyndrickx <i>et al</i>, 2015) _2020</p> <p>スペインのヒト (54 人) の尿から DON (68.5%) と DOM-1 (3.7%) を検出し、3-Ac-DON を検出しなかった。 (Rodriguez-Carrasco <i>et al</i>, 2014a) _2034</p> |

| 項 目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|-----|------------|---|
| | | <p>クロアチア東部の妊娠後期の非喫煙妊婦 40 人の尿の DON-15-グルクロニド、DON-3-グルクロニド、DON の検出率は、それぞれ 98%、83%、76%だった。</p> <p>(Sarkanj <i>et al</i>, 2013) _2035</p> <p>DON-グルクロニドの推定排泄率 (72%) を用いてばく露量推計し、被験者の 48%が 1,000 ng/kg 体重/日を超過と示唆した。</p> <p>(Turner <i>et al</i>, 2010b) _2044</p> |

2. Ac-DON

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|---------|---|---|
| ADME 吸収 | <p>3-Ac-DON ・ブタ 3-Ac-DON (2.5 mg/kg 飼料)で 2.5 日間飼育した。DON は、摂食開始 20 分後の血漿中に検出された。3 時間後に最大濃度に達し、その後急速に減少した。 (Eriksen, Pettersson&Lindberg, 2003) _1025</p> <p>15-Ac-DON —</p> | <p>3-Ac-DON 15-Ac-DON ・ラット DON または DON のアセチル化体は、吸収されたが、バイオアベイラビリティを定量することができなかった。 (Versilovskis <i>et al</i>, 2012) _2047</p> |
| ADME 分布 | <p>3-Ac-DON — 15-Ac-DON —</p> | <p>3-Ac-DON — 15-Ac-DON —</p> |
| ADME 代謝 | <p>3-Ac-DON ・ブタ 3-Ac-DON は、DON に変換した。 (Eriksen, Pettersson&Lindberg, 2003) _1025</p> <p>・ヒト ヒト糞便の試料に 10 µg/L 添加して 48 時間嫌気的条件下で培養した。3-Ac-DON は DON に変換した。ラット、マウスおよびブタのような他の種について報告されているものとは対照的に、脱エポキシ化体は、検出されなかった。トリコテセンを種間で変換する腸内能力の差は不明である。 (Eriksen&Pettersso, 2003) _1026</p> <p>15-Ac-DON —</p> | <p>3-Ac-DON 15-Ac-DON ・ラット 肝臓で 3-Ac-DON および 15-Ac-DON は検出されなかったが、3-Ac-DON-7-グルクロニド、3- Ac-DON-15-グルクロニドおよび 15-Ac-DON-3-グルクロニドが定量限界以下で検出された。 DON は胃で最も一般的な形態で、アセチル化体の加水分解が胃で起こることを示している。3-Ac-DON は、15-Ac-DON よりも遅く消失した。 (Versilovskis <i>et al</i>, 2012) _2047</p> |

| 項 目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|----------|--|--|
| ADME 排泄 | <p>3-Ac-DON ・ブタ 3-Ac-DON 2.5 mg/kg 飼料で 2.5 日間飼育した。血漿、尿または糞便中に 3-Ac-DON またはそのエポキシド代謝物は検出されなかった。DON の排泄は主に尿中（豚の摂取毒素の 45%±26%）で、3-Ac-DON の代謝物のわずかな量（2%±0.4%）が糞便中に回収された。 (Eriksen, Pettersson&Lindberg, 2003) _1025</p> <p>15-Ac-DON —</p> | <p>3-Ac-DON 15-Ac-DON CONTAM 委員会は、3-Ac-DON、15-Ac-DON の排泄データを確認しなかった。</p> |
| 急性毒性（経口） | <p>3-Ac-DON ・マウス 40 mg/kg 体重の単回投与で、3-Ac-DON が T-2 トキシンよりも毒性が低いとし、3-Ac-DON と DON の毒性の比較には使用できないとした。 (Schiefer <i>et al</i>, 1985) _1027</p> <p>3-Ac-DON を 10 mg/kg で与えた群で、ヒツジ赤血球に対する T 細胞依存性抗体応答が増加した。 (Tomar, Blakley&Decoteau, 1987) _1028</p> <p>15-Ac-DON ・in vitro 15-Ac-DON の毒性は DON の毒性と同等だった。3-Ac-DON は、DON および 15-Ac-DON よりも毒性が 9 倍低かった。deepoxy-DON の IC50 値は、DON の IC50 よりも 54 倍高かった (Eriksen, Pettersson&Lundh, 2004) _1030 委員会は、(Eriksen, Pettersson&Lindberg, 2003) _1025 の研究で結論した 3-Ac-DON の DON への変換が <i>in vivo</i> の効果が疑わしいため、関連する <i>in vitro</i> 試験を行うことを指摘した。 (Atkinson&Miller, 1984) 1029</p> | <p>3-Ac-DON — 15-Ac-DON —</p> |

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|----------------------|---|--|
| 亜急性毒性（経口） | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | 3-Ac-DON CONTAM 委員会は、3-Ac-DON の亜急性毒性のデータを 確認できなかった。 15-Ac-DON CONTAM 委員会は、15-Ac-DON の亜急性毒性のデータを 確認できなかった。 |
| 慢性毒性（経口） 発がん性（経口） | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | 3-Ac-DON CONTAM 委員会は、3-Ac-DON の慢性毒性・発がん性デー タを確認しなかった。 15-Ac-DON CONTAM 委員会は、15-Ac-DON の慢性毒性・発がん性デー タを確認しなかった。 |
| 発生毒性（経口） | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | 3-Ac-DON CONTAM 委員会は、3-Ac-DON の発生毒性データを 確認しなかった。 15-Ac-DON CONTAM 委員会は、15-Ac-DON の発生毒性データを 確認しなかった。 |
| 生殖毒性（経口） | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | 3-Ac-DON CONTAM 委員会は、3-Ac-DON の繁殖毒性データを 確認しなかった。 15-Ac-DON CONTAM 委員会は、15-Ac-DON の繁殖毒性データを 確認しなかった。 |
| 遺伝毒性（経口） | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | 3-Ac-DON 3-Ac-DON (1 µg/mL) は、チャイニーズハムスターV79 細胞 に染色体異常を誘発したが、CONTAM 委員会は、刊行物で細 胞傷害性の結果および統計的評価を得られなかったため、このデ ータをリスク評価のために使用しなかった。 (Hsia <i>et al</i> , 1988) _143(済) CONTAM 委員会は、3-Ac-DON の遺伝毒性データを 確認しなかった。 |

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|----------|---|---|
| 遺伝毒性（経口） | | 15-Ac-DON CONTAM 委員会は、15-Ac-DON の遺伝毒性データを確認しなかった。 |
| 血液毒性 | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | 3-Ac-DON CONTAM 委員会は、3-Ac-DON の血液毒性データを確認しなかった。 15-Ac-DON CONTAM 委員会は、15-Ac-DON の血液毒性データを確認しなかった。 |
| 免疫毒性 | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | 3-Ac-DON CONTAM 委員会は、3-Ac-DON の免疫毒性データを確認しなかった。 15-Ac-DON CONTAM 委員会は、15-Ac-DON の免疫毒性データを確認しなかった。 |
| 神経毒性 | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | 3-Ac-DON CONTAM 委員会は、3-Ac-DON の神経毒性データを確認しなかった。 15-Ac-DON CONTAM 委員会は、15-Ac-DON の神経毒性データを確認しなかった。 |
| 比較毒性 | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON は、食欲抑制および炎症作用に関して同様の毒性を示した。 (Wu <i>et al</i> , 2012, 2014d) _2054, 2055 DON と 15-Ac-DON は 3-Ac-DON よりも嘔吐作用が強く、催吐性が強かった。 (Wu <i>et al</i> , 2013a) _2053 |

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|---------|--|--|
| 比較毒性 | | <p>ブタまたはヒト由来の腸上皮細胞で、DON、アセチル化 DON のバリア機能、MAP キナーゼ活性化、タイトジャンクションの発現、および組織学的変化を比較した。毒性は、3-Ac-DON > DON > 15-Ac-DON の順だった。</p> <p>(Pinton <i>et al</i>, 2012)(Alassane-Kpembé <i>et al</i>, 2013, 2015) _2030, 2003, 2004</p> <p>マウス 3T3 線維芽細胞では、DON、15-Ac-DON が 3-Ac-DON よりも同等に細胞傷害を示した。</p> <p>(SundstølEriksen <i>et al</i>, 2004) _2040</p> |
| 複合毒性 | — | <p>• <i>in vivo</i></p> <p>CONTAM 委員会は、用量反応データがないため、統計分析を実施して確定的な結論を導き出すことが困難とした。</p> <p>• <i>in vitro</i></p> <p>DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON の複合効果は、ヒト Caco-2 細胞を DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON (10~30~40%の細胞傷害効果を示す 0.15~0.55 M) の二成分または三成分混合物でばく露すると、約 50%の細胞傷害効果を示す濃度の組み合わせで相加的効果、70%細胞毒性以上で拮抗作用が観察された。</p> <p>(Alassane-Kpembé <i>et al</i>, 2013) _2003</p> <p>CONTAM 委員会は、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside と他のマイコトキシンとの併用効果についての研究を確認しなかった。</p> |
| 毒性メカニズム | <p>3-Ac-DON</p> <p>—</p> <p>15-Ac-DON</p> <p>—</p> | <p>3-Ac-DON</p> <p>作用機序に関するデータは不十分だったが、MAP キナーゼの活性化ならびに炎症性サイトカインおよび満腹ホルモンの誘導を示唆した。</p> <p>15-Ac-DON</p> <p>作用機序に関するデータは不十分であったが、MAP キナーゼの活性化ならびに炎症性サイトカインおよび満腹ホルモンの誘導を示唆した。</p> |

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|---------------|---|--|
| ヒト 疫学 | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — |
| ヒト ばく露推計 | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON および DON-3-Glucoside の合計に対する 33 人の平均 (最小 LB~最大 UB) ばく露は、0.2~2.0 µg/kg 体重/日で、95 パーセンタイル(最小 LB~最大 UB) の慢性ばく露は、0.5~3.7 µg/kg 体重/日だった。 |
| ヒト バイオマーカー | 3-Ac-DON — 15-Ac-DON — | アセチル体の修飾形態についてもばく露評価可能とした。 |

3. DON-3-Glucoside

| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
|---------|------------|---|
| ADME 吸収 | — | <p>・ラット 投与された DON-3Glucoside の 4%、DON の 17%が尿中に回収された。投与された DON-3-Glucoside の糞便からの回収率は、17%であった。著者らは、DON-3-Glucoside のバイオアベイラビリティは DON よりも低いと結論した。 (Nagl <i>et al</i>, 2012)_2024</p> <p>投与された DON-3-Glucoside の 5%のみが代謝物として回収され、DON-3-Glucoside のバイオアベイラビリティが低いことを裏付けた。同定されていない DON-3-Glucoside の代謝物を含めると、糞便からの回収率は、投与された DON-3-Glucoside の 63%になった。</p> |
| ADME 分布 | — | <p>・ラット DON-3-Glucoside のバイオアベイラビリティは DON よりも低いと結論した。 (Nagl <i>et al</i>, 2012)_2024</p> |
| ADME 代謝 | — | <p>・ラット DON-3-Glucoside の代謝物は、脾臓および肺で検出されず、腎臓で僅かに検出された（投与量の 0.1%未満）。 (Versilovskis <i>et al</i>, 2012) _2047</p> |
| ADME 排泄 | — | <p>・ラット 投与された DON-3Glucoside の 4%、DON の 17%が尿中に回収された。糞便から投与された DON-3-Glucoside の回収率は 17%だった。 (Nagl <i>et al</i>, 2012)_2024</p> <p>DON-3-Glucoside の回収率は 60%未満だった。 (Versilovskis <i>et al</i>, 2012) _2047</p> |
| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |

| | | |
|----------------------|------------|--|
| ADME 排泄 | | 投与された DON-3-Glucoside の 5%のみが代謝物として回収され、DON-3-Glucoside のバイオアベイラビリティが低いことを裏付けた。同定されていない DON-3-Glucoside の代謝物を含めると、糞便からの回収率は、投与された DON-3-Glucoside の 63%になった。 |
| 急性毒性（経口） | — | — |
| 亜急性毒性（経口） | — | CONTAM 委員会は、DON-3-Glucoside の亜急性毒性のデータを確認しなかった。 |
| 慢性毒性（経口） 発がん性（経口） | — | CONTAM 委員会は、DON-3-Glucoside の慢性毒性・発がん性データを確認しなかった。 |
| 発生毒性（経口） | — | CONTAM 委員会は、DON-3-Glucoside の発生毒性データを確認しなかった。 |
| 生殖毒性（経口） | — | CONTAM 委員会は、DON-3-Glucoside の繁殖毒性データを確認しなかった。 |
| 遺伝毒性（経口） | — | CONTAM 委員会は、DON-3-Glucoside の遺伝毒性データを確認しなかった。 |
| 血液毒性 | — | CONTAM 委員会は、DON-3-Glucoside の血液毒性データを確認しなかった。 |
| 免疫毒性 | — | CONTAM 委員会は、DON-3-Glucoside の免疫毒性データを確認しなかった。 |
| 神経毒性 | — | CONTAM 委員会は、DON-3-Glucoside の神経毒性データを確認しなかった。 |
| 比較毒性 | — | ヒト腸上皮細胞で、DON と DON-3-Glucoside の MAP-キナーゼの活性化、細胞毒性、バリア機能を比較し、DON-3-Glucoside よりも DON の毒性が高かった。 (Pierron <i>et al</i> , 2016b) _2029 |
| 複合毒性 | — | • <i>in vivo</i> CONTAM 委員会は、用量反応データがないため、統計分析を実施して確定的な結論を導き出すことが困難とした。 |
| 項目 | JECFA 2011 | EFSA 2017 |
| 複合毒性 | | • <i>in vitro</i> |

| | | |
|---------------|---|--|
| | | <p>DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON の複合効果は、ヒト Caco-2 細胞を DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON (10~30~40%の細胞傷害効果を示す 0.15~0.55 M) の二成分または三成分混合物でばく露すると、約 50%の細胞傷害効果を示す濃度の組み合わせで相加的効果、70%細胞毒性以上で拮抗作用が観察された。</p> <p>(Alassane-Kpembi <i>et al</i>, 2013) _2003</p> <p>3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside と他のマイコトキシンとの併用効果についての研究は確認されなかった。</p> |
| 毒性メカニズム | — | 立体障害でリボソームに結合できず、MAP キナーゼを活性化し、炎症を誘発することができない。 |
| ヒト 疫学 | — | — |
| ヒト ばく露推計 | — | DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON および DON-3-Glucoside の合計に対する 33 人の平均 (最小 LB~最大 UB) ばく露は、0.2~2.0 µg/kg 体重/日で、95 パーセンタイル(最小 LB~最大 UB) の慢性ばく露は、0.5~3.7 µg/kg 体重/日だった。 |
| ヒト バイオマーカー | — | — |