

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

かび毒評価書 (案)

デオキシニバレノール 及び ニバレノール (第 2 版)

201~~0~~8年~~11~~0月

食品安全委員会

かび毒・自然毒等専門調査会

1

【事務局より】

2

デオキシニバレノール (DON) 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、前回の専門調査会において、評価対象物質を DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside とし、JECFA(2011)及び EFSA(2017)の評価で参照した知見等を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、危害要因判定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…………… 36
4	◎食品安全委員会委員名簿…………… 63
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…………… 73
6	
7	要 約…………… 84
8	
9	I. 背景…………… 106
10	1. 経緯…………… 106
11	2. 現行規制等…………… 106
12	(1)国内規制等…………… 106
13	(2)諸外国等の規制又はガイドライン値…………… 106
14	
15	<u>3. 評価要請内容…………… 12</u>
16	
17	<u>II. 評価対象…………… 13</u>
18	
19	<u>III. 評価対象物質の概要…………… 158</u>
20	1. 名称、分子式、分子量、構造式、 <u>物理化学的特性</u> …………… 158
21	(1)デオキシニバレノール(DON)…………… 158
22	<u>(2)3-アセチルデオキシニバレノール(3-Ac-DON)…………… 16</u>
23	<u>(3)15-アセチルデオキシニバレノール(15-Ac-DON)…………… 16</u>
24	<u>(4)デオキシニバレノール-3-グルコシド(DON-3-Glucoside)…………… 17</u>
25	<u>(5)ニバレノール(NIV)…………… 188</u>
26	<u>2. 物理化学的特性…………… 9</u>
27	<u>(1)デオキシニバレノール(DON)…………… 9</u>
28	<u>(2)ニバレノール(NIV)…………… 9</u>
29	<u>3.2. 産生機序生物…………… 199</u>
30	<u>4.3. DON 及び NIV の発見の経緯…………… 2210</u>
31	
32	<u>IV. 安全性に係る知見の概要…………… 2312</u>
33	1. <u>実験動物等における体内動態に関する知見</u> …………… 2312
34	A. <u>デオキシニバレノール(DON)、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside</u> …………… 2312
35	(1)吸収、分布、代謝、排泄…………… 2312
36	(2)酵素及び他の生化学パラメータへの影響…………… 3016
37	<u>(3)まとめ…………… 32</u>
38	B. ニバレノール(NIV)…………… 3218

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

1	(1) 吸収、分布、代謝、排泄	3218
2	(2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響	3420
3	2. 実験動物等における毒性	3521
4	A. <u>デオキシニバレノール(DON)</u> 、 <u>3-Ac-DON</u> 、 <u>15-Ac-DON</u> 、 <u>DON-3-Glucoside</u>	3622
5	(1) 急性毒性	3622
6	(2) 亜急性毒性試験	3925
7	(3) 慢性毒性・発がん性	4430
8	(4) 生殖発生毒性	4531
9	(5) 遺伝毒性	4934
10	(6) その他(免疫毒性・血液毒性等)	4935
11	B. ニバレノール(NIV)	6649
12	(1) 急性毒性	6649
13	(2) 亜急性毒性	6650
14	(3) 慢性毒性・発がん性	7053
15	(4) 生殖発生毒性	7255
16	(5) 遺伝毒性	7356
17	(6) その他(免疫毒性・血液毒性等)	7458
18	C. DON と NIV の複合毒性	7862
19	(1) in vivo	7862
20	(2) in vitro	7962
21	3. ヒトにおける知見	8063
22	(1) 臨床的所見	8063
23	(2) 疫学研究等	8063
24	4. <u>国際機関</u> 、諸外国における評価	8164
25	(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)	8164
26	(2) 国際がん研究機関(IARC)	8265
27	(3) <u>欧州食品安全委員会(EFSA)</u> <u>欧州委員会(EC)の食品科学委員会(SCF)</u>	8265
28		
29	5. ばく露状況	8466
30	(1) 汚染実態	8466
31	(2) ばく露量の推定	8871
32	(3) 製粉及び調理過程等での減衰	9476
33		
34	IV. 食品健康影響評価	9880
35		
36	<検査値等略語一覧>	85103
37	<付表>	10688
38	<参照文献>	92

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

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

<u>2018 年</u>	<u>2 月</u>	<u>22 日</u>	<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>
<u>2018 年</u>	<u>2 月</u>	<u>27 日</u>	<u>第 684 回食品安全委員会(要請事項説明)</u>
<u>2018 年</u>	<u>3 月</u>	<u>9 日</u>	<u>第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会</u>
<u>2018 年</u>	<u>6 月</u>	<u>14 日</u>	<u>第 51 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 佐藤 洋(委員長)

18 山添 康(委員長代理)

19 吉田 緑

20 山本 茂貴

21 石井 克枝

22 堀口 逸子

23 村田 容常

24

＜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＞

(2009 年 9 月 30 日まで)

(2009 年 10 月 1 日から)

佐竹 元吉(座長)

熊谷 進(座長)

高鳥 浩介(座長代理)

高鳥 浩介(座長代理)

荒川 修

荒川 修

大島 泰克

大島 泰克

河合 賢一

川原 信夫

熊谷 進

久米田 祐子

合田 幸広

合田 幸広

小西 良子

小西 良子

塩見 一雄

渋谷 淳

渋谷 淳

長島 祐二

豊田 正武

伏谷 伸宏

伏谷 伸宏

矢部 希見子

矢部 希見子

山浦 由郎

山浦 由郎

山崎 寛治

芳澤 宅實

山田 雅巳

芳澤 宅實

(2017 年 10 月 1 日から)

荒川 修

大藤 さとこ

川原 信夫

久城 真代

久米田 裕子

合田 幸広

小西 良子

佐藤 順子

渋谷 淳

杉山 圭一

鈴木 敏之

豊福 肇

長島 裕二

宮崎 茂

吉成 知也

渡辺 麻衣子

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、体重
9 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
10 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
11 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、
12 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
13 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。IARC
14 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
15 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
16 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)を設定することが
17 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生
28 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
29 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ら
30 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は限
37 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、各毒素の作用メ
38 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。

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

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 のばく露量
3 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、一般的な日本人にお
4 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考えられ
5 る。

6

7 (審議結果を踏まえて、追記、修正)

1. 背景

1. 経緯

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、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。

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る。

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された。

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知した。

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準の設定に係る食品健康影響評価の要請がされた。

2. 現行規制等

(1) 国内規制等

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 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)。飼料については、4.0 mg/kg(生後3ヵ月以上の牛に給与される飼料)、1.0 mg/kg(生後3ヵ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)。

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。

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。

(2) 諸外国等の規制又はガイドライン値

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る。

1 **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 ^{*1} (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 ^{*2}	200

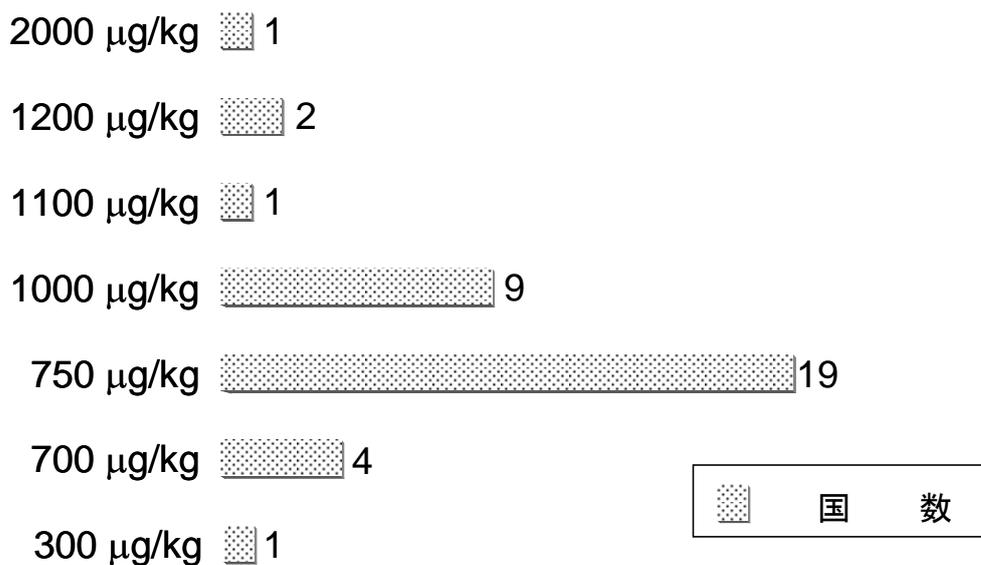
2 ※1 加工向け穀粒：食品原材料用として使用される前、あるいは食用としての加工又は
3 提供の前に DON 濃度を低減する追加の加工処理を受けることが意図されているも
4 の。

5 ※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
6 で適用。

7
8 なお、コーデックス委員会では、NIV とともにの基準値は設定されていない。

9 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
10 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
11 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 mg/kg レベ
12 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
13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の規制値が EU 諸国で使用され、数年来、この DON 指針値が原料としての
14 小麦粉に適用されている(参照 1)。

15 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
16 いる。表 2-1 に EU における DON の基準値を示した。(参照 2)



18

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

表 1.2 EU のデオキシニバレノール(DON)基準値(EU Regulation
No. 1881/2006)

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 μm 超)	750
直接消費以外以外のトウモロコシ粉(径 500 μm 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 mg/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 パーセント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 (1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 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 パーセントタイル値は、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。

1 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 mg/kg
2 以下とすることが適切である。

4 （２）評価要請の内容

5 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
6 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、
7 規格基準を 1.0 mg/kg の設定することを検討した際に用いた TDI につい
8 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
9 響評価を依頼するものである。

11 II. 評価対象

12 小麦は、国民の主要食糧の 1 つである。日本では、1950 年代に赤かび病の
13 被害を受けた米・麦を摂食した人や家畜の間に急性赤カビ中毒症が多発した。原因と
14 なった *F. graminearum* の毒素（NIV 及び DON などのトリコテセン化合物）が発見
15 された。（参照 13、18、19、20）食品安全委員会 かび毒・自然毒等専門調査会は、NIV
16 及び DON の自ら評価を実施し、2010 年 11 月に評価書「デオキシニバレノール及び
17 ニバレノール」を作成した。*Fusarium* 菌は、DON のプレカーサーである 3-Ac-DON
18 及び 15-Ac-DON を産生する。従って、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、DON と同時
19 にばく露される。しかしながら評価書作成時（2010 年）、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON
20 の毒性データが限られていることと、3-Ac-DON は生体内で DON に速やかに代謝さ
21 れる報告があるものの 15-Ac-DON の代謝に関するデータが認められなかったことか
22 ら、検討するための根拠となる知見が十分でないと判断し、DON の TDI を 1 µg/kg
23 体重/日とした。その後、*Fusarium* 菌に感染した小麦が、DON を DON-3-Glucoside
24 に変換して蓄積することが明らかとなった。（参照 4123）

25 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、2010 年 3 月に DON の再評
26 価結果の概要を公表した。JECFA は、3-Ac-DON は生体内で DON に代謝されるこ
27 とから、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、DON と同一の毒性を有し等価とした。一
28 方、DON-3-Glucoside は、十分な知見が無いとした。これらのことから、これまでの
29 DON の PMTDI である 1 µg/kg 体重/日を、DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON をグ
30 ループ PMTDI とすることとした。また、DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON をグ
31 ループとして、ARfD を 8 µg/kg 体重/日と設定している。（参照 01JECFA2011）

32 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-Ac-
33 DON 及び 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-
34 3-Glucoside は DON に変換されて排泄されることから、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及
35 び DON-3-Glucoside の毒性を DON と同一とみなし、これまでの DON の tTDI 1
36 µg/kg 体重/日を DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside のグループ
37 TDI 1 µg/kg 体重/日に変更した。また、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-
38 3-Glucoside をグループとして、ARfD を 8 µg/kg 体重/日と設定している。（参照

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

1 02EFSA2017)

2 そのため、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会では、DON の再評価を行
3 うに当たり、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside を評価対象とし
4 た。

5

6 _____

11 III. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式、物理化学的特性

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 B 型トリコテセンである。(参照 3)

3-Ac-DON は、C-3 位にアセチル基を持ち、15-Ac-DON は、C-15 位にアセチル基を持つ。

DON-3-Glucoside は、C-3 位にグルコースを持つ DON の配糖体である。

(1) デオキシニバレノール (DON) (参照 4)

①化学名

CAS (No.51481-10-8)

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

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

IUPAC.¹

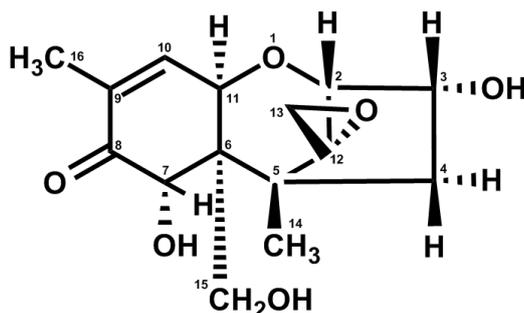
和名：12,13-エポキシ-3 α ,7 α ,15-トリヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：12,13-epoxy-3 α ,7 α ,15-trihydroxytrichothec-9-en-8-one

②分子式：C₁₅H₂₀O₆

③分子量：296.32

④構造式：



⑤物理化学的特性

(a) 性状：白色針状結晶

(b) 融点：151~153 °C

(c) 比旋光度：[α]_D²⁵+ 6.35° (c=0.07：エタノール溶液)

(d) 分光データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトル及び NMR ス

¹ 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。

ペクトルの報告がある。

(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。

(2) 3-アセチルデオキシニバレノール (3-Ac-DON)

①化学名：

CAS (No.50722-38-8)

和名 1：3 α -アセトキシ-7 α ,15-ジヒドロキシ-12,13-エポキシトリコテカ-9-エン-8-オ

ン

英名 1：3 α -Acetoxy-7 α ,15-dihydroxy-12,13-epoxytrichothec-9-en-8-one

Trichothec-9-en-8-one, 3-(acetyloxy)-12,13-epoxy-7,15-dihydroxy-,

(3 α ,7 α)

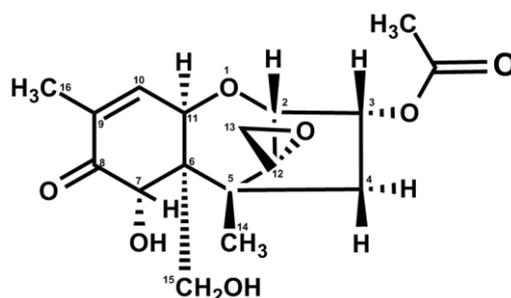
和名 2：7,15-ジヒドロキシ-8-オキソ-12,13-エポキシトリコテカ-9-エン-3-エルア
セテート

英名 2：7,15-dihydroxy-8-oxo-12,13-epoxytrichothec-9-en-3-yl acetate

②分子式：C₁₇H₂₂O₇

③分子量：338.35

④構造式：



⑤物理化学的特性

(a) 性状：—

(b) 融点：185.5～186 °C

(c) 比旋光度：[α]_D²⁰ +430° (c = 0.28：メタノール溶液)

(d) 分光学データ：IR スペクトル： ν cm⁻¹：3480, 3400, 1740, 1680

UV スペクトル： λ nm (ϵ)：219(5,900)

(e) 溶解性：—

(3) 15-アセチルデオキシニバレノール (15-Ac-DON)

①化学名：

1 CAS (No.88337-96-6)

2 和名 1 : 15-アセトキシ-3 α ,7 α -ジヒドロキシ-12,13-エポキシトリコテカ-9-エン-8-オン

3 英名 1 : 15-Acetoxy-3 α ,7 α -dihydroxy-12,13-epoxytrichothec-9-en-8-one

4 Trichothec-9-en-8-one,15-(acetyloxy)-12,13-epoxy-3,7-dihydroxy-,(3 α ,7 α)

5 和名 2 : 3,10 ジヒドロキシ-1,5-ジメチル-4-オキソ-8-オキサスピロ [オキシラネ-

6 2,12-トリシクロ [7.2.1.0] ドデカン] -5-エン-2-エルメチルアセテート

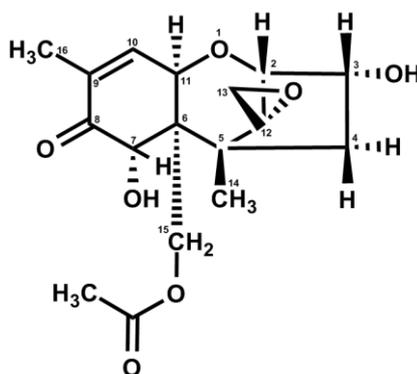
7 英名 2 : 3',10'-dihydroxy-1',5'-dimethyl-4'-oxo-8'-oxaspiro[oxirane-2,12'-

8 tricyclo[7.2.1.0^{2,7}]dodecan]-5'-en-2'-ylmethyl acetate

9
10 ②分子式 : C₁₇H₂₂O₇

11
12 ③分子量 : 338.35

13
14 ④構造式 :



15
16
17 ⑤物理化学的特性

18 (a) 性状 : -

19 (b) 融点 : 142-145°C

20 (c) 比旋光度 : [α]_D¹⁹⁺ 79° (クロロホルム)

21 (d) 分光学データ : -

22 (e) 溶解性 : -

23
24 (4) デオキシニバレノール-3-グルコシド (DON-3-Glucoside)

25 ①化学名 :

26 CAS (No.131180-21-7)

27 和名 : トリコセ-9-エン-8-オン 12,13 エポキシ-3-ベータ-デイ-

28 グルコピラノシルオキシ-7,15-ジヒドロキシ 3 アルファ,7 アルファ

29 英名 : Trichothec-9-en-8-one, 12,13-epoxy-3-(β rD-glucoypyranosyloxy)-7,15-
30 dihydroxy-,(3 α ,7 α)

1

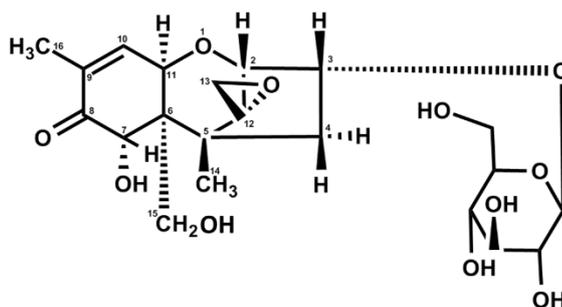
2 ②分子式：C₂₁H₃₀O₁₁

3

4 ③分子量：458.46

5

6 ④構造式：



7

8 ⑤物理化学的特性

9 (a) 性状： -

10 (b) 融点： -

11 (c) 比旋光度： -

12 (d) 分光学データ： -

13 (e) 溶解性： -

14

15 **(2-5) ニバレノール (NIV) (参照 4)**

16 ①化学名：

17 CAS (No.23282-20-4)

18 和名：12,13-エポキシ-3,4,7,15-テトラヒドロキシ-(3 α ,4 β ,7 α)-トリコテカ-9-
19 エン-8-オン

20 英名：Trichothec-9-en-8-one, 12, 13-epoxy-3, 4, 7, 15-tetrahydroxy-(3 α ,4 β ,7 α)-
21 IUPAC

22 和名：12,13-エポキシ-3 α ,4 β ,7 α ,15-テトラヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

23 英名：12,13-epoxy-3 α ,4 β ,7 α ,15-tetrahydroxytrichothec-9-en-8-one

24

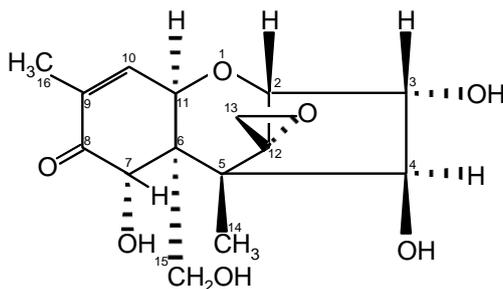
25 ②分子式：C₁₅H₂₀O₇

26

27 ③分子量：312.32

28

29 ④構造式：



⑤-2. 物理化学的特性

(1) ~~デオキシニバレノール(DON)~~(参照 4)

(a) 性状：白色針状結晶

(b) 融点：151~153 °C

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

(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 スペクトルの報告がある。~~

(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。~~

(2) ~~ニバレノール(NIV)~~(参照 4)

(a) 性状：白色結晶

(b) 融点：222~223 °C(五酸化二リン存在下で減圧乾燥したもの)

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

(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 スペクトルの報告がある。

(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)

2.3. 産生機序生物

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 graminearum*、*F. culmorum* などにより産生される(参照 6、7)。これらの菌は、土壌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. 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カビ毒について、表 3.2 に示した。

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、開花期に胞子が麦の穂に侵入し、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. 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、地理的分布と

1 して、寒冷地域が *F. graminearum*、温暖地域が *F. asiaticum* となっている(参照 11、
2 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*、*F.*
3 *vorosii*、NIV 汚染原因菌は *F. crookwellense*、*F. poae* である。一方、本州以南にお
4 ける DON 汚染原因菌は *F. graminearum*、NIV 汚染原因菌は *F. asiaticum* であり、
5 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、
6 15)。

7 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、DON のプレカーサー^[今西1]として *Fusarium* 菌が
8 産生する。これらは、菌によって何れか一方あるいは両方を産生することが報告され
9 ている。(参照 4088、4090、4117) また、産生菌種が偏在していることが報告されて
10 いる。(参照 4071、4074、4076、4077、4079、4086、4088、4090、4093、4094、
11 4095、4096、4107、4114、4145、4162) (表 4) (図 2)

12 DON-3-Glucoside は、*Fusarium* 菌に感染した穀類が、*Fusarium* 菌から放出され
13 た DON を穀類小麦内でグルコシド化することによって産生²されて、穀類に蓄積さ
14 れる。^[今西2] (参照 4030、4033、4036、4037、4075、4091、4109、4121、4126、
15 4162、4163、4164、4165、4309) (表 5) (図 2)

16

17 **表-2-3 食品におけるデオキシニバレノール (DON) 及び**
18 **ニバレノール (NIV) 汚染に関する主要な *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 ¹⁾	NIV ²⁾		
<i>F. graminearum</i> 種複合体	+	+	麦類、米、トウモロコシ	全世界
<i>F. graminearum</i> ³⁾	+	-	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

19 1) DON : DON、3-アセチル化 DON(3-AcDON)²⁾、15-アセチル化 DON(15-AcDON)²⁾を含む。

20 2) NIV : NIV、4-アセチル化 NIV(フザレノン-X、4-AcNIV)²⁾を含む。

21 3) *F. graminearum* s.str.(狭義)

²⁾ 菌株によって、産生される類縁体の種類や量比が異なる。また、類縁体の生成過程に関する種々の遺伝子が報告されている。(参照 16 #754、17 #755)

1

2

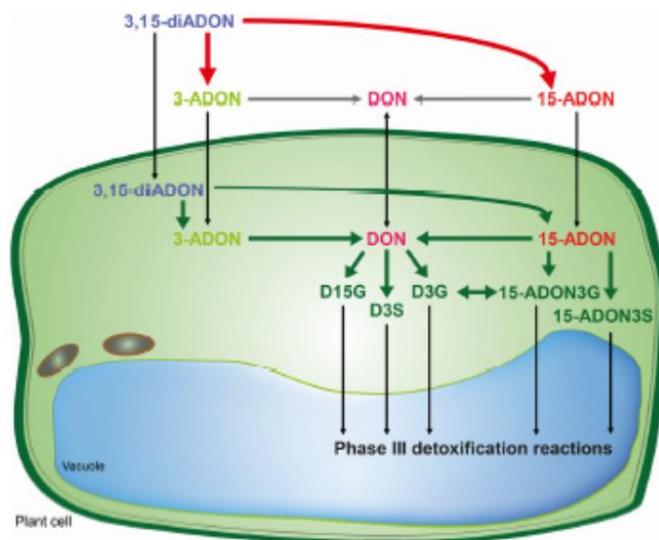
表 4 *Fusarium* 菌種における 3-Ac-DON または 15-Ac-DON の産生量

<i>Fusarium</i> 菌種	3-Ac-DON mg/kg	15-Ac-DON mg/kg
<i>F. graminearum</i> 0101020	5.71	0.33
<i>F. graminearum</i> 0201001	4.94	0.57
<i>F. graminearum</i> 0201201	0.11	14.68
<i>F. graminearum</i> 0402011	0.08	18.78
<i>F. graminearum</i> 0234007	ND	7.41
<i>F. asiaticum</i> 0228003	1.73	ND
<i>F. asiaticum</i> 0244004	0.30	0.07
<i>F. asiaticum</i> 0239005	0.05	0.09
<i>F. asiaticum</i> 0243747	ND	4.21

3

ND : 検出限界未満 (参照 4117)

4



Scheme 1. Metabolic fate of DON and its acetylated derivatives in wheat. Bold arrows indicate enzymatic catalysis by *F. graminearum* (red) or wheat (green). Thin black arrows indicate a translocation and grey arrows unknown steps. The 3,15-diADON becomes deacetylated either to 15-ADON or to 3-ADON depending on the chemotype of the strain by the *F. graminearum* Tri8 esterase.

5

6

図 2 小麦における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside の汚染の機構 (参照 4123)

7

8

9

表 5 小麦における DON 及び DON-3-Glucoside の存在割合

<i>Fusarium</i> 菌種	DON ppm	DON-3-Glucoside ppm	DON-3-Glucoside/DON

			<u>%</u>
<u>Sumai #3</u>	<u>0.1313</u>	<u>0.0235</u>	<u>17.9</u>
<u>Heilo</u>	<u>0.368</u>	<u>0.149</u>	<u>40.5</u>
<u>Gamenya</u>	<u>5.791</u>	<u>1.714</u>	<u>29.6</u>
<u>Ocoroni</u>	<u>1.008</u>	<u>0.398</u>	<u>39.5</u>

1 (参照 4164)

3-4. DON 及び NIV の発見の経緯

2
3
4 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
5 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
6 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
7 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、
8 19、20)

9 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
10 *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
11 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、
12 「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中
13 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から
14 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(参照 24、
15 25)。

16 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、
17 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
18 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
19 作用等の知見が明らかにされていった。(参照 20)

20 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、Fusarium 菌が DON のプレカーサーとして産
21 生される。(参照 4123)

22 DON-3-Glucoside は、Fusarium 菌に感染した植物が、Fusarium 菌から放出さ
23 れた DON の毒性を軽減するために、配糖体 (DON-3-Glucoside) に代謝して産生
24 される。(参照 4123)

25 NIV は、*Fusarium nivale* Fn2B から我が国において最初に単離され(参照 18)、
26 1966~1969 年にフザレノン-X (4-アセチル化 NIV_(4-AcNIV))とともに化学構造
27 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、新種と
28 みなされ、*F. kyushuense* と命名された(参照 29)。

29 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
30 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
31 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。
32 (参照 30)

IIIIV. 安全性に係る知見の概要

公表文献並びに FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) (2001 年) (参照 3)、JECFA (2011 年) (参照 01JECFA2011)、欧州食品科学委員会(SCF)(1999、2000 及び 2002 年)(参照 31、32、33)、欧州食品安全機関 (EFSA) (2017 年) (参照 02EFSA2017) 及び国際がん研究機関 (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知見を整理した。

1. 実験動物等における体内動態に関する知見

A. デオキシニバレノール(DON)、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside

(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

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。

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% が脱エポキシ化体に変換された。(参照 35)

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か 1%であった。(参照 36)

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ポキシ化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、ウシ第一胃液では 35%が脱エポキシ体に変換された。(参照 37)

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 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)

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

ブタが経口摂取した DON の脱エポキシ化が消化管下部で行われ、脱エポキシ化 DON (DOM-1) が尿中に検出されなかった。(参照 1004) このことから、EFSA は、ブタにおいて、脱エポキシ化反応が、DON の毒性低下に寄与していないと結論付けた。(参照 02EFSA2017)

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、3467)

1 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
2 エポキシ化された。(参照 41)

3 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
4 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
5 キシ化 DON に変換された。(参照 42)

6 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、
7 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)は主
8 に脱アセチル化された。(参照 43)

9 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、
10 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)

11 スウェーデン人の尿 (n=252) を LC-MS/MS 法で検査したところ、8%の被検尿
12 に DOM-1 を検出した。(参照 2048) また、イタリアの健常ボランティア 10 人 (男
13 =5、女=5) の尿を LC-MS/MS 法で検査した結果、DOM-1 を検出した。また、被験
14 者の居住する地域 (Conversano) の屠畜場で採取したブタの尿にも DOM-1 を検
15 出した。(参照 2038) さらに、フランスのノルマンディの農家に居住または農業に
16 従事する男性 76 人の尿を LC-MS 法で検査した結果、被検尿の 34%に DOM-1 が
17 検出された。また、検出された DOM-1 の濃度は、同時に検出された DON 濃度と
18 正の相関 ($R^2=0.33$) を示した。(参照 2044) これらのことから、ヒトの脱エポキシ
19 化能は、生活環境等によって異なることが考えられた。

20 また、DON-3-Glucoside は、ヒトの糞と共培養して DON に分解された。(参照
21 4031) これらのことから、アセチル化 DON 及び Glucoside 化 DON は、ヒトの大
22 腸で DON に分解され、さらに脱エポキシ化される可能性が考えられた。

23 24 ② 吸収

25 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の結果、
26 3~4 週齢のマウスの血漿中の DON 濃度が 15 分後に最高 (1.0 $\mu\text{g/mL}$) となり、2
27 時間後には 78%が減少した。また、8~10 週齢のマウスの 15 分後の血漿中の DON
28 濃度は、3~4 週齢群の 2 分の 1 で、2 時間後には 81%が減少した。(参照 1014)

29 雄の PVG ラットに ^{14}C -DON を 10 mg/kg 体重の用量で経口投与した試験にお
30 いては、バイオアベイラビリティ³は得られていないが、96 時間後で投与量の 25%
31 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)

32 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にお
33 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し、
34 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、小腸の遠
35 位部において多く見られた。(参照 39)

36 ^{14}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

³ 投与量に対する循環血液中における未変化体の総量の割合で示される。

1 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。
2 (参照 39)

3 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
4 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)

5 4~5 週齢のブタに DON、3-Ac-DON または 15-Ac-DON を単回経口投与し、継時
6 的に採血して血中の DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON を調べた結果、それぞれの
7 血漿 DON 濃度の Tmax は、4.0±0 時間、2.8±0.4 時間及び 2.7±1.2 時間だった。
8 また、血漿から、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、検出されなかった。(参照 3224)

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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)

14 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
15 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、
16 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酸
17 抱合体)から回収された。(参照 49)

18 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
19 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)

20 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、
21 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)

22 A498 細胞、Caco-2 細胞、HepG-2 細胞及び T84 細胞を用いてヒトの消化管モデ
23 ルを作成し、胃、小腸、大腸及び肝臓における 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の DON
24 への分解率を調べた結果、3-Ac-DON は、胃内(低 pH、ペプシン処理)、小腸内(ト
25 リプシン処理)、小腸壁、大腸内、大腸壁及び肝臓でそれぞれ、3%、10%、26%、
26 2.6%、-%、56%だった。また、15-Ac-DON は、それぞれ 7%、26%、13%、0.9%、
27 -%及び 52%だった。(参照 4119)

28 また、別のヒトの消化管(口、胃、十二指腸)のモデルを用いて DON の分解率
29 を調べた結果、DON が口腔及び胃腔の条件下に安定で、胃から十二指腸にかけて
30 DON の定量値が 43%減少した。一方、DON-3-Glucoside は、十二指腸で 3 倍に
31 増加した。(参照 4043) また、ヒトの唾液と腸液及び胆汁を用いた消化管を想定
32 した *in vitro* 実験モデルを用いて DON と DON-3-Glucoside の分解を調べた結
33 果、DON は安定だった。一方で、DON-3-Glucoside は 5%未満が DON に分解さ
34 れた。いずれも DOM-1 に分解されなかった。(参照 4044)

36 ③ 分布

37 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
38 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

1 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
2 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)

3 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
4 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
5 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
6 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、2025)

7 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
8 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
9 ートメントモデルに従い急速に消失した。(参照 54)

10 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
11 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、
12 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、
13 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、
14 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
15 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、
16 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
17 らは検出されなかった。(参照 55)

18 ¹⁴C-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
19 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
20 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、
21 脾臓 91 dpm/g、肝臓 205 dpm/g、心臓 27 dpm/g、腎臓 733 dpm/g、脳 21 dpm/g、
22 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、
23 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
24 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
25 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
26 胃及び胆汁にしか認められなかった。(参照 55)

27 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 時間後に母体
28 側の DON の 21%が胎児側に移動した。(参照 4045)

30 ④ 生体内における代謝

31 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、DON の代謝は認
32 められなかった。(参照 57、58)

33 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
34 ツ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、
35 61)

4 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
2 **⑤ 排泄**

3 ラットに DON を 2 mg/kg 体重で単回経口投与した試験では、尿中に DON-3-
4 GlcA、iso-DON-3-GlcA、DOM-3-GlcA が検出された。(参照 3467)

5 雄の PVG ラットに ^{14}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}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}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 DON-3-Glucoside を雄の Sprague-Dawley ラットに 3.1 mg/kg 体重 (6.8
13 $\mu\text{mol/kg}$ 体重) で 1、8 及び 15 日目に投与し、0~24 及び 24~48 時間の尿と糞
14 を採取して調査した結果、尿中に DON-3-Glucoside が $0.3 \pm 0.1\%$ が排泄された。また、
15 投与された DON-3-Glucoside は、主に DON と DOM-1 として糞中に排泄され
16 た。(参照 2024)

17 ブタに DON を 0.074 mg/kg 体重で単回経口投与した試験では、尿中に DON-3-
18 GlcA、DON-15-GlcA が検出された。(参照 3467)

19 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
20 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)

21 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
22 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
23 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。
24 (参照 46)

25 ブタに ^{14}C -DON を静脈内投与(0.30 mg/kg : 0.35 $\mu\text{Ci/kg}$)又は胃内投与(0.60
26 mg/kg : 0.60 $\mu\text{Ci/kg}$)した結果、静脈内投与では、93.6%が尿中に、胃内投与では、
27 68.2%が尿中に、20.3%が糞中に排泄された。(参照 39)

28 ブタに 3-Ac-DON を添加 (2.5 mg/kg 飼料) した飼料で飼育し、投与開始 20 分
29 から 8 時間後まで継時的に血漿、尿及び糞中の DON、3-Ac-DON 及び DOM-1 を
30 調べた。3-Ac-DON 投与群の血漿、尿及び糞中から 3-Ac-DON 及び DOM-1 を検出
31 できなかった。一方、20 分後の血漿で DON を検出した。血漿中の DON 濃度は、
32 3 時間後に最高となり、8 時間後には検出限界以下だった。3-Ac-DON の $2 \pm 0.4\%$
33 が糞に排泄され、DOM-1 が $52 \pm 15\%$ 排泄された。(参照 1025)

34 ^{14}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ト
35 リにおいては、DON は速やかに排泄された。24、48 及び 72 時間までの回収率は、
36 投与量のそれぞれ 79、92 及び 98%であった。(参照 56)

37 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
38 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)

1 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
2 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。
3 (参照 49)

4 雌のヒツジに ^{14}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
5 間後までに 91%が尿から、6%が胆汁から回収された。(参照 61)

6 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
7 されている。(参照 62)

8 汚染シリアル (DON=138 μg 、3-Ac-DON=20 μg 、DON-3-Glucoside=7 μg) を
9 摂取したヒト (男性健常ボランティア、n=1) の尿から DON、DON-15-GlcA 及び
10 DON-3-GlcA が検出された。なお、DON-3-Glucoside 及び 3-Ac-DON は、検出さ
11 れなかった。(参照 2051)

12 また、ベルギーのヒト (ボランティア) の尿 (n=40) の 5 検体で DON を検出し
13 た。なお、DON-3-Glucoside は、検出されなかった。(参照 2013)

14 さらに、ベルギーで年齢別に尿中のマイコトキシンを調べた結果、DON は、3-12
15 歳 (n=155) が 77%、19-65 歳 (n=239) が 37%、DON-3-GlcA は、それぞれ 91%
16 及び 77%検出された。また、3-12 歳の 17%で DOM-1 が検出された。(参照 2020)

17 加えて、ベルギーのボランティア尿 (n=32) を調べた結果、DON-15-GlcA が 100%、
18 DON-3-GlcA が 90%、DOM-1 が 25%及び DON が 60%検出された。(参照 2021)

19 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
20 クロン酸抱合体を検出した。DON-15-GlcA は、全 DON グルクロン酸抱合体の 75%
21 を占めた。DOM-1 は、検出されなかった。(参照 2050)

22 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の
23 み DOM-1 が検出された。(参照 4047)

24 クロアチアの妊婦ボランティアの尿 (n=40) を調べた結果、DON-15-GlcA が平
25 均 120 $\mu\text{g/L}$ 、DON が平均 18.3 $\mu\text{g/L}$ 及び DON-7-GlcA が定量限界未満で検出され
26 た。(参照 2035)

27 ドイツのボランティア尿 (n=50) 及びハイチのボランティア尿 (n=142) を調べ
28 た結果、DON が検出されなかった。DON のグルクロン酸抱合体は、ドイツ人の尿
29 の 54%で検出された。(参照 2018)

30 イギリス在住の南アジア出身者と非南アジア出身者に分けて尿を調べた結果、
31 DON 及び DON のグルクロン酸抱合体の量は、南アジア出身者が非南アジア出身
32 者に比較して多かった。(参照 2019)

33 食事の内容と尿中の DON 濃度を調べた結果、シリアル摂取量と尿中 DON 及び
34 そのグルクロン酸抱合体の量が正の相関を示した。(参照 1019、1020、1021、2041)

35 ヒトの尿中の DON 及びグルクロン酸抱合体の量は、尿採取前 2 日間シリアルを
36 摂取した群よりも 7 日間摂取した群の方が高い値を示した。(参照 1019)

37 20 人のボランティアに 2 日間シリアル摂取を制限した後、DON または DON-3-
38 Glucoside を 1 $\mu\text{g/kg}$ 体重の割合で投与し、尿に排泄される DON、アセチル化 DON、

1 グルクロン酸抱合体及び DOM-1 を調べた結果、摂取した DON の $64.0 \pm 22.8\%$ が
2 代謝物として尿中に検出された。その割合は、DON ($27.4 \pm 11.8\%$)、DON-3-
3 Glucoside (－)、3-Ac-DON (－)、15-Ac-DON (－)、DOM-1 ($0.05 \pm 0.17\%$)、
4 DON-3-GlcA ($14.4 \pm 6.72\%$) 及び DON-15-GlcA ($58.2 \pm 8.74\%$) で、DOM-1 は 2
5 人にのみ検出された。また、摂取した DON-3-Glucoside の $58.2 \pm 16.0\%$ が、代謝
6 物として尿中に検出された。その割合は、DON ($24.3 \pm 5.2\%$)、DON-3-Glucoside
7 ($3.7 \pm 3.6\%$)、3-Ac-DON (－)、15-Ac-DON (－)、DOM-1 ($7.0 \pm 5.8\%$)、DON-
8 3 グルクロニド ($15.7 \pm 4.2\%$) 及び DON-15-グルクロニド ($49.1 \pm 5.7\%$) であっ
9 た。DON-3-Glucoside 摂取後の尿に DOM-1 が増加した。(参照 3223)

⑥ 卵及び乳汁への移行

13 ニワトリに ^{14}C -DON 2.2 mg ($1.3 \sim 1.7$ mg/kg 体重の用量に相当)を単回経口投与
14 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}C -DON の最大量は投与
15 量の 0.087%であった(卵 1 個あたり ^{14}C -DON 1.9 μg に相当)。6 日間の反復経口投
16 与後の卵 1 個あたりの ^{14}C -DON の最大量は、1 日投与量の 0.19%であった(卵 1 個
17 あたり ^{14}C -DON 4.2 μg に相当)。(参照 63)

18 ニワトリに ^{14}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、
19 卵中の ^{14}C -DON の蓄積量は増加しなかった。卵に含まれる ^{14}C -DON は 8 日間の
20 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 μg に相当)、その後
21 数週間で徐々に減少した。(参照 64)

22 雌のヒツジに ^{14}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
23 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
24 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
25 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 : 1~5 :
26 1)。(参照 61)

27 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、
28 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)

29 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
30 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
31 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、
32 0.085 及び 0.21 mg/kg 体重)は摂餌量及び総乳量に影響しなかったが、DON を投与
33 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 及び脱エ
34 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)

35 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 乾燥
36 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 の乳汁中への
37 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
38 0.0004~0.0024 であった。(参照 42)

1 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
2 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、乳汁中に
3 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～
4 3.2 µg 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
5 った。(参照 66)

7 (2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響

8 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
9 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。投与期間終了時
10 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、トリプトファン及
11 び鉄の吸収への影響は認められなかったが、DON 10 mg/kg 含有飼料投与群において
12 グルコース移行率のわずかな減少が認められた($p<0.05$)。さらに空腸における 5-メチ
13 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 mg/kg 含
14 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。(参照 67)

15 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
16 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
17 れ 72%及び 53%)。一方、同じ濃度で RNA 合成は促進された。(参照 68)

18 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
19 の取り込みを Na⁺/D-グルコース共輸送体及び Na⁺/アミノ酸共輸送体を阻害するこ
20 とにより抑制した。(参照 69、70、71)

21 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、
22 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
23 ンの沈着が増加し、トリグリセライドが減少した。(参照 72)

24 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
25 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
26 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
27 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
28 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 を含むトリ
29 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、T-2
30 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* での毒
31 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強
32 くなると考えられる(参照 75、76)。

33 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
34 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卵
35 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 細胞
36 (BALB/c マウスメラチノサイト由来株化細胞)、Caco-2 細胞(ヒト消化管由来株化細
37 胞)、HepG2 細胞(ヒト肝臓由来株化細胞)の順に感受性が高く、48 時間ばく露後の 50%
38 細胞増殖を阻害する濃度(Inhibition Concentration 50%, IC₅₀)は各々 0.27、0.49、0.54、

1 1.02 及び 8.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。(参照 77)

2 ラット肝初代細胞を 10~2,500 ng/mL の DON で 24 時間ばく露した後、4 時間培
3 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
4 た。MTT アッセイによる IC_{50} 値は 1,200 ng/mL であった。また、10 ng/mL 以上の
5 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
6 あった。(参照 78)

7 HuH-6KK 細胞(ヒト肝臓由来株化細胞)を、DON、アセチル化 NIV(AcNIV)及び
8 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た。
9 MTT アッセイにおける DON の IC_{50} 値は 1.1 mg/L であった。(参照 79、80)

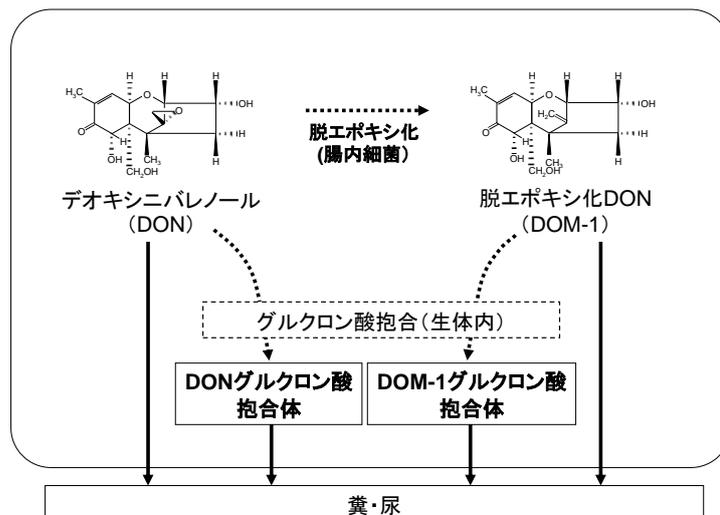
10 K562 細胞(ヒト赤白血病由来株化細胞)を用いて DON 及び DON のグルクロン酸
11 抱合体の細胞毒性について、細胞増殖や活性の測定に用いる試薬である MTS を用い
12 た生物活性測定法によって比較した結果、DON 1.31 μM で 50%細胞数(活性)阻害を観
13 測したが、グルクロン酸抱合された DON では 270 μM まで有意な細胞毒性は認めら
14 れなかった。(参照 81)

15 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
16 脱エポキシ化 DON の細胞増殖への影響を 5-ブromo-2'-デオキシウリジン(BrdU)取
17 り込みにより調べた結果、 IC_{50} 値はそれぞれ $1.50 \pm 0.34 \text{ mM}(444 \pm 101 \text{ ng}/\text{mL})$ 、 14.4
18 $\pm 1.59 \text{ mM}(4,890 \pm 537 \text{ ng}/\text{mL})$ 、 $1.51 \pm 0.24 \text{ mM}(510 \pm 80 \text{ ng}/\text{mL})$ 及び $83.0 \pm$
19 $8.77 \text{ mM}(23,300 \pm 2,460 \text{ ng}/\text{mL})$ であった。(参照 82)

20 DON(10~100 μM)は J774A.1 細胞(マウスマクロファージ様株化細胞)に濃度依存
21 的にアポトーシスを誘導し、培養 72 時間における IC_{50} 値は、 $16.8 \pm 0.2 \mu\text{M}$ であった。
22 (参照 83)

23 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
24 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
25 細胞毒性の減少と相関した。(参照 36)

26
27 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
28 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
29 とともに、尿及び糞便中に排泄される。(図 2)



1
2 **図 3-2** 主なデオキシニバレノール (DON) の変換・代謝の概要
3

4 **(3) まとめ**

5 3-Ac-DON または 15-Ac-DON は、経口投与された後、速やかな血中 DON 濃度を
6 上昇した。(参照 1025、3224) また、消化管を模した *in vitro* 試験で、脱アセチル化
7 か、消化管内ではなく、小腸粘膜上皮細胞あるいは肝細胞で行われることが報告され
8 た。(参照 4119) これらのことから、主な 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、消化管か
9 ら吸収され、速やかに体内で脱アセチル化されて DON となってから代謝・排泄され
10 ることが推察された。(参照 2051、)

11 DON-3-Glucoside は、実験動物の消化管からの吸収の低いことが報告された。(参
12 照 2024) さらに、ヒトの消化管を模した *in vitro* 試験で、胃あるいは小腸の脱グルコ
13 シド率が低いことが報告された。(参照 4044) 一方、DON-3-Glucoside を経口投与し
14 たヒトの尿に、投与量の約 60%の DON-3-Glucoside の代謝物が排泄された。排泄さ
15 れたほとんどが DON あるいは DON のグルクロン酸抱合体であった。(参照 3223)
16 この知見から、ヒトにおける DON-3-Glucoside の吸収率は、実験動物に比較して高
17 く、吸収された DON-3-Glucoside が主に DON となって代謝・排泄されることが推
18 察された。(参照 2051、2013、)

19 これらのことから、経口摂取した 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside
20 は、吸収されて速やかに DON に代謝され、経口摂取した DON と同様の代謝・排泄
21 されることが推察された。

22
23
24 **B. ニバレノール (NIV)**

25 **(1) 吸収、分布、代謝、排泄**

26 **① 消化管内における脱エポキシ化体への変換**

27 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。
28

1 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
2 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
3 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)

4 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、
5 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
6 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
7 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
8 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
9 *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)

11 ② 吸収

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

17 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
18 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
19 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
20 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
21 に達した。(参照 85)

22 AcNIV 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
23 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
24 後まで高い値であった。また、経口投与では投与 10 分後に AcNIV 及び NIV の血
25 中濃度は最大に達し、大部分の AcNIV は NIV に直ちに変換されていた。経口投与
26 での AcNIV のバイオアベイラビリティ⁵はブロイラーで 9.8%、アヒルで 19.5%
27 であった。(参照 86)

28 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、
29 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)

30 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
31 いて、NIV は脱エポキシ化され、AcNIV は主に脱アセチル化された。(参照 43)

32 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
33 ー依存型であり、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)

35 ③ 分布

36 トリチウム標識した NIV と AcNIV を妊娠 17 日目の ICR マウスに、それぞれ 40

⁵ 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 及び 43 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した後、6 及び 24 時間後に測定を行っ
2 た。母動物では、投与 6 及び 24 時間後ともに、血漿、肝臓、腎臓、胎盤に分布が
3 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 時間後から放射活
4 性が認められ、レベルは母動物と同程度であった。(参照 88)

6 ④ 生体内における代謝、排泄

7 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
8 られなかった。(参照 57)

9 トリチウム標識した NIV と AcNIV をそれぞれ 20 及び 18 µg/kg 体重の用量で、
10 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、AcNIV 投与マウ
11 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便
12 を介しての排泄であった。(参照 84)

13 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
14 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
15 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
16 体として検出された。(参照 89)

17 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
18 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
19 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
20 85)

21 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、
22 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
23 脱エポキシ化 NIV が摂取量の最大 10%排泄された。(参照 90)

25 ⑤ 卵及び乳汁への移行

26 トリチウム標識した NIV と AcNIV を授乳期の ICR マウスに、それぞれ 40 及び
27 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果、
28 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らも
29 放射活性が検出された。非ラベル化合物の分析から、AcNIV は主に母動物の体内で
30 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。(参照 88)

32 (2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響

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

36 HeLa 細胞に、NIV を 15 µg/mL の用量で 1 分間作用させた結果、RNA 合成阻害
37 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、
38 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 IC₅₀ 値は 0.3~1.0 µg/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、IC₅₀ 値は 6 µg/mL であった。また、ポリフェニルアラニンの合成阻害での IC₅₀ 値は 0.5 µg/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(IC₅₀、6 µg/mL)及び DNA 合成(IC₅₀>10 µg/mL)を阻害した。(参照 95)

NIV(10~100 µM)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 IC₅₀ 値は、11.2±0.8 µM であった。(参照 83)

3T3 細胞を用いて NIV、4-AcNIV 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、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.19±0.06 mM (373±20 ng/mL)、0.72±0.04 mM(255±13 ng/mL)、64.2±3.14 mM (19,030±930 ng/mL) であった。(参照 82)

NIV を 0.014、0.071、0.355、1.774 及び 8.87 mg/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、AcNIV は主に脱アセチル化されて NIV に変換・代謝される。(図 5-3)

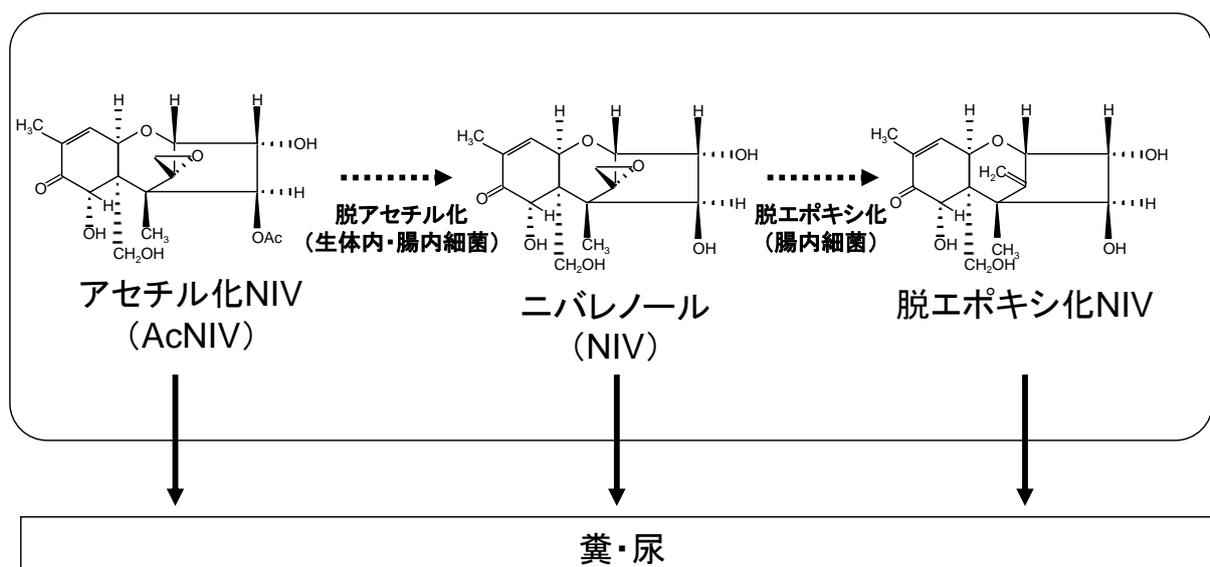


図 4-3—主なニバレノール(NIV)の変換・代謝の概要

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

1 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、
2 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、
3 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
4 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。

6 A. デオキシニバレノール(DON)、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside

7 (1) 急性毒性

8 DON の経口投与による半数致死量(LD₅₀)を表 6-4 に示した。経口単回投与によ
9 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
10 徴である。

12 **表 6-3 デオキシニバレノール(DON)の急性経口毒性試験における LD₅₀ 値**

動物種及び系統	投与物質	LD ₅₀ (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

13
14 経口 LD₅₀ 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
15 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
16 あった。

17 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
18 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
19 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
20 血、くも膜下出血及び睾丸充血が認められている (参照 97)。

21 B6C3F1 マウスを若齢 (3-4 週齢) と壮齢 (8-10 週齢) に分けて 5 mg/kg 体重の
22 DON を経口投与し、脾臓、肝臓、肺、腎臓及び血漿の DON 濃度と脾臓の TNF-α、
23 IL-1β、IL-6 の mRNA を調べた結果、壮齢マウスの血漿 DON 濃度は、15 分後に
24 最高濃度 (1 μg/mL) で、同時点の若齢マウスの血漿 DON 濃度の 2 分の 1 倍だっ
25 た。脾臓の TNF-α、IL-1β、IL-6 の mRNA も若齢群が壮齢群の 2~3 倍高値を示し
26 た。若齢マウスは、壮齢マウスに比較して DON を吸収しやすく、血中濃度に依存
27 して毒性も増加した。(参照 1014)

28 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
29 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
30 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)

31 また、ブタを 3-Ac-DON (2mg/kg 飼料) または 15-Ac-DON (2mg/kg 飼料) で
32 7 日間飼育し、3-Ac-DON または 15-Ac-DON による体重増加率は、対照と比較し
33 て同等だった。(参照 125(済))

1 実験動物における DON の投与による嘔吐を表 4-6 に整理した。静脈内及び腹腔
2 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
3 は神経系を介したものと考えられる。

4

5 **表 4-6 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 ₅₀ (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"> ・0.1 mg/kg 体重では、6 頭中 1 頭が投与後 82 分で 1 回嘔吐 ・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 ・0.4 mg/kg 体重では 3 頭すべてが平均 59 分後に嘔吐 		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"> ・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐 ・0.075 mg/kg 体重以上では 3 頭すべてが嘔吐 		0.05	0.025	
102 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"> ・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 ・0.075、0.1 mg/kg 体重では嘔吐なし ・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 		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"> ・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が嘔吐 ・0.075、0.1 mg/kg 体重で 3 頭すべてが嘔吐 ・0.2 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐 		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"> ・0.075 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が嘔吐 ・0.1 mg/kg 体重では嘔吐なし ・0.2 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐 		0.075	0.05	
	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	<ul style="list-style-type: none"> ・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			

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会

DON 評価書案

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、去勢雄、9~10 週齢、27.5 kg (1 群 3 頭)	混餌、49 日	精製 DON	0、4.7 mg/kg 飼料 (0.19 mg/kg 体重/日*)	・嘔吐なし			0.19*	106
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	・44.4 mg/kg 飼料で 4 頭中 2 頭が嘔吐				107
				・97.2 mg/kg 飼料で 4 頭中 1 頭が嘔吐				
				・124.9 mg/kg 飼料で 4 頭中 4 頭が嘔吐				
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	・19.7 mg/kg 飼料以上で 1 日目に嘔吐		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	・嘔吐なし			0.6*	
ブタ、ヨークシャー、去勢雄及び未経産雌、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)	・嘔吐なし			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	・嘔吐なし				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	・嘔吐なし				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	・5 mg/kg 飼料で嘔吐				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 体重	・0.1~0.2 mg/kg 体重で投与十数分後に嘔吐 ・1~2 mg/kg 体重で投与数分後に嘔吐	0.10	0.025	97	
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 体重であった。
4 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い。ま
5 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、混餌投
6 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、112)。ヒツ
7 ジ及びブタに 1.0 mg/kg 体重の用量を静脈内投与後、DON は、脳せき髄液中に検出
8 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とが示された(参
9 照 113)。セロトニン (5HT₃: 5-hydroxytryptamine, type3)受容体拮抗薬の投与によ
10 り、DON によるブタにおける嘔吐が抑制されたという報告がある(参照 103)。また、
11 げっ歯類で 5HT₃ 受容体を介した小腸運動の抑制作用が報告されており、胃の弛緩や
12 胃内容排泄遅延が認められている。(参照 114)。

13
14 (2) 亜急性毒性試験

15 表 7-5 に DON の投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

16
17 **表 5-7 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**
18 **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)					

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

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 (1 群雄 10 匹)	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
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				5035
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	90 日	0、20	0、1*	・飼料効率減少	1*			121

(1 群雄 10 匹)								
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 α -グロブリン及びコルチゾール減少	0.24*	0.08*		<u>122</u>
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*			<u>106</u>
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 3Ac-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 3Ac-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
シチメンチョウのヒナ、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

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、0.35、
5 0.67、1.3、2.7 又は 6.5 mg/kg 体重/日に相当)の DON を 7 日間混餌投与した結果、
6 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少及び
7 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 週投与した

1 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 mg/kg 飼
2 料(1.3 mg/kg 体重/日)、NOAEL は 5 mg/kg 飼料(0.67 mg/kg 体重/日)であった。(参
3 照 115)

4 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 日間投
5 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 日間とも特に雄の摂
6 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少
7 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 投与
8 群で赤血球数の有意な減少が認められた。(参照 116)

9 ICR マウス(1 群雌雄各 10~12 匹)に DON を 0、4、8、12 又は 16 mg/kg 飼料で
10 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、全ての投
11 与群で体重増加抑制が認められた。(参照 117)

12 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 体
13 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。高用量
14 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、胸
15 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陰
16 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)及び血液学的パラメ
17 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度の減
18 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、胸腺及
19 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 は 0.75
20 mg/kg 体重/日であった。(参照 118)

21 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 週間
22 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し
23 た。(参照 67)

24 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 を
25 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 飼料以上の投与群で
26 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依存
27 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 mg/kg
28 体重/日)、NOAEL は 0.5 mg/kg 飼料(0.07 mg/kg 体重/日、いずれも JECFA による
29 換算値)と考えられた。(参照 119)

30 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
31 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
32 て有意に減少した。(参照 5035)

34 ② ラット

35 Sprague-Dawley ラット(1 群雌雄各 25 匹)に、精製 DON 含有飼料(0、0.25、0.5
36 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た。
37 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増
38 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 は 0.25 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 120)

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 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 摂取群で減少した。(参照 121)

③ ブタ

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 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 α -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)

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 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)

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(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(0.048 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)であった。(参照 123)

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、統計学的に有意な変化ではなかった。(参照 124)

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)

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)

④ シチメンチョウ

1 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
2 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
3 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
4 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 6 ⑤ サル

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 ~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
14 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
15 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
16 化の傾向が認められた。(参照 128)

17 18 (3)慢性毒性・発がん性

19 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 8
20 -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
21 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
22 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
23 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
24 の 2 群における摂餌量が有意に減少(約 8%)した。5 及び 10mg 試料投与群の雌雄に
25 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
26 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
27 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
28 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、
29 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、
30 腎臓、睪臓、唾液腺、食道、胆のう、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直
31 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、
32 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
33 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
34 ける前腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生率並びに滕ランゲルハンス島における非
35 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。
36 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
37 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
38 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率の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 1003)

表 8 に DON の慢性毒性試験の結果を示した。

表 8-6 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*	<ul style="list-style-type: none"> ・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、 <u>p53+/+</u> 、 <u>p53+/-</u> 、 5-7 週齢 (1 群雄 10 匹)	混餌、 26 週	<u>0、1、5、 10</u>		<ul style="list-style-type: none"> ・<u>5 又は 10 mg/kg 飼料群で体重増加率減少</u> ・<u>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</u> 				1003

*: JECFA による換算値

(4) 生殖発生毒性

表 7-9 に DON の生殖発生毒性試験の結果を示した。

表 9-7 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"> ・0.375 mg/kg 体重/日で親動物の摂餌量、飲水量減少 ・1.5 mg/kg 体重/日で母動物体重減少 ・2mg/kg 体重/日で胚毒性 	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*	・体重増加抑制、精巣上体尾部の重量減少	1.5*		生殖器への影響	131

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

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	・5 mg/kg 体重/日以上 で催奇形性、胎児吸収 増加 ・1 mg/kg 体重/日以上 で骨格異常	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	・2.5 mg/kg 体重/日よ り精巣上体及び精囊 の相対重量減少 ・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	2.5	1.0	生殖器へ の影響	133
ラット、 Sprague- Dawley 、雄 190～ 210g、雌 165 g (1 群 雄 10 匹、 雌 25 匹)	混餌、 交配前 雄 60 日、雌 15 日	0、20	0、2*	・妊娠率減少	2*		繁殖毒性	134
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 2.5	0.5 1.0	母動物：肝 重量の用 量依存的 減少を指 標 胎児：発 育抑制を 指標	137
ニュージ ーランド 白色ウサ ギ、 3.2 kg (1 群 6～ 15 匹)	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 *: JECFA による換算値

① マウス

Swiss Webster マウス(1 群雄 7~15 匹、雌 10~20 匹)に、0、0.375、0.75、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れた。30 日間の投与後にマウス(F₀)を交尾、出産させ、児動物(F_{1a})を 21 日齢まで検査した。F₀ 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、それらの胎児(F_{1b})について肉眼観察、内臓、骨格の奇形を検査した。F₀ 雌雄マウスでは、0.375 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量、飲水量の減少が、F₀ 雌マウスでは、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かった。また、2.0 mg/kg 体重/日投与群の F_{1a} 児動物において、生存児数、生後生存数、生後体重の減少が、F_{1b} で生存胎児数、平均胎児重量の減少が認められたが、催奇形性はなかった。(参照 130)

3 種類の系統のマウス : IL-6KO [B6129-IL6 〈tmlKopf〉 (IL-6 遺伝子欠損)]、WT [B6129F2(無傷 IL-6 遺伝子を持つ B6129-IL6 の野生型)]、B6C3F1 マウス(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、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、精巣上体尾部の重量が有意に減少した。(参照 131)

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、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%)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/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/日であった。(参照 132)

② ラット

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 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 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。(参照 133)

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 化はなかった。(参照 134)

7 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/日の
8 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、
9 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
10 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
11 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)

12 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 又
13 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、
14 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
15 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
16 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
17 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
18 統計的に有意な影響は認められなかった。(参照 135)

19 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
20 ットに強制経口投与した結果、1 mg/kg 体重/日以上用量の群で胎児毒性(骨化遅
21 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)

22 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
23 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 体重/
24 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%が完全に吸収さ
25 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、胎児の平
26 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、椎
27 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
28 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
29 動物の肝臓相対重量比は、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に増加し、肝細胞の
30 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、
31 胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であった。(参照 137)

32 33 ③ ウサギ

34 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、0.3、
35 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 mg/kg
36 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/日投与群
37 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と考え
38 られた。催奇形性は認められなかった。NOAEL は 0.6 mg/kg 体重/日であった。(参

照 138)

(5) 遺伝毒性

DON の遺伝毒性試験の結果を表 10-8 にまとめた。

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かわらず DON は突然変異を誘発せず(参照 139、140、2058)、ラット初代肝細胞を用いた *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、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)。

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)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た(参照 145)。

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 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プロモーション活性は認められなかった(参照 147)。

TK6 及び HepaRG 細胞を用いたコメットアッセイで、遺伝毒性を認めなかった。(参照 2058)

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。(参照 148)

表 10-8 デオキシニバレノール(DON)の遺伝毒性試験結果

表 108-1: *in vitro* 試験

評価項目	試験系	濃度	結果	参照文献
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	245
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
<u>DNA 損傷 (コメッ トアッセイ)</u>	<u>TK6</u> <u>HepaRG 細胞</u>	<u>1.6~25 µM</u>	<u>陰性</u>	<u>2058</u>

*: 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 108-2: *in vivo* 試験

評価項目	試験系	結果	参考文献
DNA 損傷(コメット 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 9-11 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 149)

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 ~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する免疫毒性試験が実施された。0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で血清中α2-グロブリン及びβ-グロブリンの有意な減少が認められ、リステリア(*Listeria 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

1 0.25 mg/kg 体重/日であった。(参照 150)

2 B6C3F1 マウス(1 群雌 8~11 匹)に、精製 DON を 0、5 又は 25 mg/kg 飼料
3 で 2~3 週間混餌投与した結果、25 mg/kg 飼料投与群では、等量給餌対照群に
4 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、スカシガイヘモシ
5 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 飼
6 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へ
7 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。(参
8 照 151)

9 B6C3F1 マウス(1 群雌 8 匹)に、0、0.5、2、5、10 又は 25 mg/kg 飼料 (0、
10 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 8
11 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依
12 存的に減少した。NOAEL は 5 mg/kg 飼料 (1 mg/kg 体重/日)であった。(参照
13 119)

14 B6C3F1 マウス (8~9 週齢) に 25 ppm 飼料で DON に汚染した飼料で 8 週
15 間飼育した結果、IgE が 2~5 倍増加した。IgA は、25 ppm で飼育している間のみ増
16 加した。なお、IgG は、汚染飼料で飼育した後、DON を含まない飼料で 16 週間飼育
17 した群でのみ増加した。(参照 1015)

18 BALB/c マウス(1 群雄 4~17 匹)に、DON を 0、2.5、5、10、20 又は 50
19 mg/kg 飼料 (0、0.37、0.75、1.5、3 又は 7.5 mg/kg 体重/日、JECFA による換
20 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 飼料以上
21 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(PHA)
22 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応答の
23 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 mg/kg
24 飼料(0.75 mg/kg 体重/日)であった。(参照 152)

25 BALB/c マウス(1 群雄 10 匹)に、DON を 0、0.2、1 又は 3 mg/L (0、0.024、
26 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による、
27 *Salmonella Enteritidis* 感染に対する抵抗性の検討が行われた。14 日目にサル
28 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る生存率
29 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。また
30 DON を 2 mg/L の濃度で 3 週間飲水投与したマウスで *S. Enteritidis* に対する
31 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.*
32 *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
33 1 mg/L(0.12 mg/kg 体重/日)であった。(参照 153)

34 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 4
35 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
36 の投与群で *S. Enteritidis* 感染による生存率の減少及び TNF- α 産生が増加した。
37 0.2mg/kg 投与では、TNF- α 産生は減少した。(参照 154)

38 BALB/c マウス(1 群雌 6 匹)に 0、2、5、10 又は 25 mg/kg 体重の DON を単

1 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 日後の肺にお
2 けるレオウイルス L2 RNA コピー数は、DON 投与群では非投与群に比べて
3 高く、肺におけるインターフェロン(IFN) α 、IFN- $\alpha\beta$ -レセプター及び IFN- α -レ
4 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-1、
5 TNF- α 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 の増加
6 が認められた。(参照 155)

7 BALB/c マウス(1 群雄 4 匹)に、DON を 0、2.5、5、10、20 又は 50 mg/kg
8 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
9 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
10 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)であ
11 った。(参照 115)

12 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 体
13 体重/日⁶)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
14 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た
15 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)

16 BALB/c マウスに 0、0.5 又は 2 mg/kg 体重で DON を 14 日間投与した試験
17 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 CD19+
18 及び CD11+ と脾臓の F4/80 の数は、有意に減少したが、脾臓の CD4+、CD25+、
19 Foxp3 及び腸間膜リンパ節の CD4+T 細胞の活性が有意に増加した。また、投
20 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 は増加し
21 た。さらに、投与群の血清中の IFN- γ 、IL-2、IL-4 及び IL-6 は、増加した。(参
22 照 5038)

23 BALB/c マウスに 0、0.25、0.5、1 又は 2mg/kg 体重で 14 又は 28 日間飼育
24 した結果、B 細胞の CD19+ は、1 または 2 mg/kg 14 日処理群で減少した。一
25 方で 28 日処理後では、対照と差が無かった。また、末梢血の単核細胞の割合
26 は、1、又は 2 mg/kg 14 日間飼育後の雌で減少した。血中 CD11b+ (単球) と
27 CD11b+脾臓白血球の割合は、1 又は 2 mg/kg 体重で 28 日間飼育した雌で減
28 少した。(参照 2052)

29 授乳中の同系交配 Han:NMRI マウス(1 群 5~10 匹)に、DON を 0 又は 12.5
30 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結果、
31 DON によって乳房炎起炎菌の *Staphylococcus hyicus* 及び *Mycobacterium*
32 *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
33 及び IgG の増加が関与することが示唆された。(参照 157)

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
2 (b) ニワトリ

3 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 飼料の
4 DON を含有する自然汚染小麦飼料(2.25 mg/kg 体重/日)を 18 週間給餌した結
5 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た。ま
6 た、1 日齢のブロイラー3 羽に、0 又は 50 mg/kg の DON を含有する飼料(6.25
7 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)を単回投与した結果、DON によるリン
8 パ球幼若化現象の抑制が認められた。(参照 158)

9
10 (c) ブタ

11 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
12 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、
13 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
14 体応答が用量依存的に減少した。(参照 159)

15 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 mg/kg
16 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びに血
17 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 160)

18 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 0.84
19 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。血液学的検査
20 (白血球数、赤血球数、血小板数、好中球とリンパ球の相対数、ヘマトクリット
21 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、グルコース濃
22 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、ト
23 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(免疫
24 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)への作用も認め
25 られなかった。(参照 161)

26
27 **表 1.1-9 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**
28 **感染抵抗性に対する影響**

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	参考文献
		(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 α 2-グロ ブリン及び β -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- α 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 BALB/c 7週齢 (1群雌5匹)	14日間 強制経口 投与		0、0.5、2	<ul style="list-style-type: none"> ・投与群において脾臓及び腸間膜リンパ節の CD19⁺及び CD11⁺と脾臓の F4/80 の数は、有意に減少 ・投与群で脾臓の CD4⁺、CD25⁺、Foxp3 及び腸間膜リンパ節の CD4⁺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-γ、IL-2、IL-4 及び IL-6 は、増加 	0.5			5038
マウス BALB/c 6-7週齢 (1群雌雄各10匹)	14日間 又は 28日間		0、0.25、0.5、1、2	<ul style="list-style-type: none"> ・B細胞の CD19⁺は、1 または 2 mg/kg を 14 日処理群で減少 ・2-8日処理後では、対照と差が無し ・末梢血の単核細胞の割合は、1、又は 2 mg/kg 14 日間飼育後減少 ・血中 CD11b⁺ (単球) と CD11b⁺脾臓白血球の割合は、1 又は 2 mg/kg 体重で 28 日間飼育後減少 	1.0	0.5		2052
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	<ul style="list-style-type: none"> ・<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
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*	<ul style="list-style-type: none"> ・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 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*	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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		<ul style="list-style-type: none"> ・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系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1-0-12)

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

1 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
2 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
3 飼料(0.1 mg/kg 体重/日)であった。(参照 119)

4 B6C3F1 マウス(1 群雌 6~13 匹)に、精製 DON を 0、2、10、25 又は 50 mg/kg
5 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、
6 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
7 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、
8 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
9 体間質において IgA の沈着が認められた。(参照 162)

10 B6C3F1 マウス(1 群雌雄各 7~9 匹)に、DON を 0、2、10 又は 25 mg/kg 飼
11 料 (0、0.4、2 又は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)で 12 週間混餌投与
12 し、血清 IgA 産生に及ぼす影響が調べられた。10 mg/kg 飼料以上の投与群の雄
13 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 週目には、最
14 小用量である 2 mg/kg 飼料投与群の雄マウスと 10 mg/kg 飼料投与群の雌マウ
15 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な増加
16 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、雌よりも
17 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 週目か
18 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。(参照
19 163)

20 B6C3F1 マウス(1 群雌雄各 50 匹)に、精製 DON を 0、1、5 又は 10 mg/kg
21 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
22 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
23 料投与群の雌で血清 IgA が有意に増加した。(参照 129)

24 B6C3F1 マウス(1 群雌 5~6 匹)に、精製 DON を 0 又は 25 mg/kg 飼料(0 又
25 は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)で 4、8 又は 12 週間混餌投与した結
26 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、パ
27 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 164、
28 165)

29 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
30 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
31 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
32 生能が有意に増加した。(参照 166)

33 B6C3F1 マウス(1 群雄 4 匹)に、精製 DON を 0、5 又は 25 mg/kg 体重/日
34 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
35 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
36 が認められた。(参照 167)

37 C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)に DON を 0、0.071 又は 0.355 mg/kg 体重で
38 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%アラビアゴ

1 ム水溶液)した結果、個々の毒素のばく露により血漿中 IgA が増加した。肝にお
2 ける、CYP(シトクロム P450)依存酵素活性である ethoxyresorufin *O*-
3 dealkylase 及び pentoxyresorufin *O*-depenhtylase 活性並びに GST 活性は、
4 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)

5 B6C3F1 マウス(1 群雄 6 匹)に、DON を 0、0.83、2.5 又は 7.5 mg/kg 体重で
6 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
7 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
8 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
9 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
10 169)

11 B6C3F1 マウス(1 群雌 12 匹)に、DON を 0 又は 25 mg/kg 飼料(0 又は 5
12 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
13 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
14 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
15 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)

16 B6C3F1 マウス(1 群雌 8~9 匹)に、精製 DON を 0 又は 20 mg/kg 飼料の濃
17 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 摂取群の体重
18 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が
19 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。断続
20 群と持続群の血清 IgG と IgM は対照群と比べて減少した。腎臓のメサンギウ
21 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ベ
22 ルであった。(参照 171)

23 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
24 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
25 (B6126-IL6^{tm1} Kopf)とその野生型マウス(B6120F2、1 群雄各 6 匹)に 0 又は 10
26 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 DON
27 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 B6C3F1 及
28 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の IgA 沈着
29 がみられたが、IL-6 ノックアウトマウスでは血清 IgA の上昇は認められず、腎
30 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)

31 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
32 マウス、COX-2 ノックアウトマウス(B6、129P2-*Ptgs2*^{tm1smi} (002181-M;COX-
33 2-knockout))とその野生型マウス(B6、129P2-*Ptgs2*^{tm1smi} (002181-W))に 0、10
34 又は 25mg/kg 飼料の DON を 16 週間混餌投与した。DON 摂取により COX-2
35 ノックアウトマウスでも野生型マウス同様、血清 IgA の上昇と IgA 免疫複合体
36 (IC)の蓄積、腎臓への IgA 沈着及び脾臓の IgA 分泌の増加が認められ、COX-2
37 ノックアウトマウスでは DON による血清 IgA 上昇が促進された。COX-2 阻害
38 剤を用いた試験でも同様の結果が認められ、COX-2 の作用を抑制すると DON

による血清 IgA 上昇作用が促進された。(参照 173)

全身性エリテマトーデス⁷のモデルマウス(NZBW/F₁、MRL/lpr 及び BXSB 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 体重/日⁸)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かったが、BXSB 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 174)

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 の減少が認められた。(参照 169)

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 が増加した。腸間膜リンパ組織における TNF- α 及び IFN- γ の mRNA 発現は 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った。(参照 175)

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、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 値の増加傾向が認められた。(参照 176)

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、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 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 の変化は認められなかった。(参照 177)

表 1-0-2 デオキシニバレノール (DON) の経口又は混餌投与における 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)	参照文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)				

⁷ 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。

⁸ 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 51 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 (1 群雌 9 匹)	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
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

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

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 メザンギウム細胞への IgA 沈着	3**		171
マウス、 B6C3F1 、 B6129F2 及び IL-6 ノックア ウトマウ ス、4 週 齢(1 群雄 3~6 匹)	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 及び腎臓メザンギウム細 胞への IgA 沈着は IL- 6KO マウスで低下			172
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		・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 ・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 ・COX-2 阻害剤は DON に よる血清 IgA 上昇を促進			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**	・血清 IgA レベルは変化な し ・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			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	・血清中 IgG、IgA の減少	7.5		169
ブタ (1 群 9~ 10 頭)	混餌自然汚 染小麦 (DON 以外 のトリコテ センは不検 出)、9 週	2.2~2.5		(4 及び 15 日目にオボアル ブミン(OVA)で皮下免疫) ・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 組織で TNF- α 及び IFN- γ の mRNA 発現低下			175

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 α 、IL-1 β 、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- κ 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 μ g/mL で U937 細胞(ヒト白血病由来株化細胞)において NF- κ 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 β 、IL-6、TNF- α 及び T ヘルパー-1 型(Th1) サイトカインの IFN- γ 及び IL-2 並びに T ヘルパー-2(Th2)型サイトカインの IL-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、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臓で顕著であった。NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。(参照 183)

B6C3F1 マウス(1 群雄 3 匹)に、精製 DON を 0、0.5、2、5 mg/kg 体重/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トカイン mRNA に与える影響が検討された。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-12p35、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- α 及び

1 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 184)
2 C57BL/6 マウス(1 群雌 3 匹)に、DON を 0、1、5、25 mg/kg 体重で経口投
3 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
4 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
5 間後であった。(参照 185)

6 B6C3F1 マウス(1 群雄 15 匹)に、0、25 mg/kg 体重の DON を強制経口投与
7 し、サイトカイン mRNA の発現に与える影響が検討された。DON 投与群では
8 脾臓のサイトカイン(IL-1 β 、IL-1 β 、IL-6、IL-11)、ケモカイン(MCP-1、MCP-
9 3、CINC-1、MIP-2)、AP-1 複合体の構成成分(c-Fos、Fra-2、c-Jun、JunB)及
10 び 2 種類の脱リン酸化酵素(MKP1、CnA β)の発現誘導が 2 時間後には認められ
11 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少
12 した。IL-11 については 8 時間後も増加した。(参照 186)

13 B6C3F1 マウス(8~10 週)及び離乳 B6C3F1 マウス(3~4 週、雌各 5~8 匹)
14 に、DON を 0 又は 5 mg/kg 体重で経口投与した結果、離乳マウスの最大血中
15 DON 濃度は成体マウスの 2 倍となり、脾臓の TNF- α 、IL-1 β 及び IL-6 mRNA
16 の発現量は成体マウスより 2~3 倍多かった。(参照 53)

17 B6C3F1 マウス(1 群雌 4~5 匹)に、0、0.1、0.5、1、5 又は 12.5 mg/kg 体重
18 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グ
19 ナルを抑制すると考えられている SOCS(Suppressors of cytokine signaling)1、
20 SOCS2 及び SOCS3 の mRNA 発現を調べた結果、0.5 mg/kg 体重以上の投与
21 群において、筋肉組織、脾臓及び肝臓における SOCS3 mRNA の用量依存的な
22 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 時
23 間後には最大値となり、血中 TNF- α 及び IL-6 濃度は 2 時間後に最大値となっ
24 た。脾臓及び肝臓では TNF- α 及び IL-6 mRNA の発現が 1~2 時間後に最大
25 となり、SOCS3 mRNA の発現は 2 時間後に最大となった。肝臓の SOCS3 は
26 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分
27 子である IGFALS(Insulin -like growth factor acid labile subunit) mRNA の
28 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%減少した。
29 (参照 187)

30 B6C3F1 マウス(1 群雌 6~8 匹、3~6 週齢)に、20mg/kg の DON を含む飼
31 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。DON
32 投与群では DON 血中濃度が 2 週間後には 48 ng/mL となり、8 週までほぼ同
33 じ濃度(44~63 ng/mL)であった。DON 投与後、肝臓における IGFALS の mRNA
34 発現は 2 週間後には非投与群の 37%と低下し、8 週後まで低いレベルであった。
35 DON 投与群の血中 IGF1(Insulin-like growth factor1)及び IGFALS 濃度は 2~
36 8 週において非投与群より低く、それぞれ 74~64%及び 34~40%であった。
37 B6C3F1 マウス(1 群雌 5 匹)に 0、0.1、0.5、1、5 又は 12.5 mg/kg 体重の DON
38 を単回投与すると 2 時間後の肝臓における IGFALS の mRNA 発現は、0.5

1 mg/kg 体重投与以上で用量依存的に増加した。(参照 188)

3 d. リンパ系組織におけるアポトーシス

4 *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来 T
5 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。また脾臓及び
6 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れる
7 が高濃度ではわずかに亢進された。(参照 189)

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

11 ② 血液毒性

12 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 日間
13 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)

14 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 8
15 日間強制経口投与した結果、2.5 mg/kg 体重/日以上で及び IgA は 7.5 mg/kg 体重/日
16 で減少した。(参照 169)

18 *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
19 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、
20 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
21 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
22 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
23 考えられた。(参照 190)

25 ③ その他

26 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
27 胞増殖は 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
28 化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
29 結果、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
30 ることが示された。CD25 発現は IC₅₀ 値未満の投与で観察されたが、400 ng/mL で
31 は逆に抑制された。CD71 発現への影響については、多くの点で CD25 と類似してい
32 た。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
33 制すると考えられた。(参照 191)

34 また、0、0.6、2.5、12.5、25、50、100、250 又は 500 ng/mL 存在下で 24 時間リ
35 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胞数を減少した。(参照
36 5040)

37 ラット骨髄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
38 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

1 められなかった。(参照 192)

2 ヒト臍帯血とラット骨髄由来の顆粒単球前駆細胞(GM)を DON(10^{-6} ~ 10^{-8} M)の存
3 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 CFU-
4 GM(顆粒単球コロニー形成細胞)を 1×10^{-6} ~ 2.5×10^{-7} M の濃度範囲で濃度依存
5 的に阻害した。7 日、10 日、14 日目の IC₅₀ は、ヒト GM では 3×10^{-8} 、 2.9×10^{-8} 、
6 3.9×10^{-8} M で、ラットでは 2.6×10^{-7} 、 1.5×10^{-7} 、 1.6×10^{-7} M あった。ヒト GM
7 に対する 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
8 だった。(参照 193)

9 ヒト造血前駆細胞に 0、3、90 又は 300 ng/mL の DON をばく露し、CFU-GM の
10 コ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
11 ng/mL 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
12 血前駆細胞の破壊による可能性が示唆された。(参照 194)

13 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
14 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
15 の標的細胞と考えられた。(参照 195)

16 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濃
17 度 DON(0~200 ng/mL)の影響を検討した結果、Caco-2 細胞では、刷子縁の減少及び
18 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 細
19 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)の細胞
20 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、スクラーゼ
21 -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機
22 能的な影響を及ぼす可能性を示している。(参照 196)

23 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 を減少
24 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。こ
25 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異
26 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 5
27 週間ばく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)

28 4~5 週齢のブタの腸に *ex vivo* で DON を 4 時間ばく露させ、短縮化及び癒着した
29 絨毛、小腸細胞融解、浮腫などを調べた結果、1 μ M では影響を示さなかった。(参照
30 198)

31 RAW264 細胞(マウス単球性白血病由来株化細胞)を用いて LPS (リポポリサッカラ
32 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)の影響
33 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素
34 (iNOS)の産生と IFN- β 機能を抑制し、NO 産生が低下した。(参照 199)

35 DON は、B6C3F1 マウスで LPS 誘発毒性を増加した。(参照 1023、1010、1011、
36 1024)

37 DON の作用へのドコサヘキサエン酸(DHA)に豊富魚油の影響が調べられた。250
38 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

1 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た
2 場合、あるいは CREB のキナーゼである Akt1/2、MSK1 と RSK1 を抑制した場合に
3 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、IL-
4 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 の
5 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れ
6 た腹腔内マクロファージでは、PKR、CREB キナーゼ及び CREB のリン酸化が著明
7 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ゼ
8 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 IL-
9 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 を長期間摂取したマ
10 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)

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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)

17 a. *in vitro* における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の比 18 較毒性

19 マウス繊維芽細胞 (3T3) を用いて細胞傷害を調べた結果、DON、15-Ac-DON 及
20 び 3-Ac-DON が同等の毒性を示した。(参照 2040)

21 また、3T3 を用いて BrdU バイオアッセイを行った結果、IC₅₀ は、DON が 1.50 ±
22 0.34 μM で、15-Ac-DON が DON と同等、3-Ac-DON が 15-Ac-DON 又は DON の 9
23 分の 1、DOM-1 が DON の 54 分の 1 だった。(参照 1030)

24 ラット (PVG 種) またはヒト (健常ボランティア) の洗浄白血球を用いて 50%芽
25 球形形成抑制を比較した結果、DON の毒性は 3-Ac-DON よりも有意に高かった。(参
26 照 240(済))

27 IPEC-1 細胞 (ブタ小腸) を 0~30 μM の DON で 24 時間ばく露した細胞増殖毒性
28 は、15-Ac-DON > DON > 3-Ac-DON の順だった。また、細胞バリア機能に対する毒
29 性は、DON と 3-Ac-DON で有意差が無かった。(参照 2032)

30 IPEC-1 細胞に対する DON 及び 3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON の組合せ毒性は、10%
31 の相乗効果があった。(参照 2004)

32 IPEC-1 細胞を 200、500、2,000、4,000 ng/mL で 24、48 又は 72 時間ばく露した
33 結果、4,000ng/mL 処理で毒性 (TEER) が確認された。

34 ブタまたはヒトの腸上皮細胞を用いて MAP キナーゼ活性、タイトジャンクション
35 の発現及び形態変化を評価した結果、毒性は、3-Ac-DON > DON > 15-Ac-DON の順
36 だった。(参照 2030)

37 IPEC-1 細胞又は Caco-2 細胞 (ヒト腸上皮細胞) を 0~100 μM の DON でばく露し
38 て TEER (経上皮細胞電気抵抗) を調べた結果、ばく露量に依存して毒性が確認さ

1 れた。また、2.85mg/kg 飼料で 5 週間飼育したブタから摘出した腸管の透過性の
2 増加が観察された。(参照 2031)

3 Caco-2 細胞 (ヒト腸上皮細胞) を 0~10mM の DON または DON-3-Glucoside で
4 処理した結果、DON-3-Glucoside は、JNK、p38MAPKs を活性化しなかった。(参照
5 2029)

6 Caco-2 細胞を 50、500、5,000 ng/mL で 24 時間ばく露した結果、密着結合成分
7 (claudin-4) が用量に依存して低下した。(参照 2046)

8 Caco-2 細胞に DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON を単独または組合せてばく露し、
9 細胞増殖毒性を評価した結果、DON=15-Ac-DON>3-Ac-DON の順だった。2 種ある
10 いは 3 種の組合せでは、相加効果を示した。(参照 2003)

11 GES-1 (ヒト胃上皮細胞) を DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 又は DON-3-Glucoside
12 で 0、0.375、0.75、1.5、3 又は 6 ppm でばく露し 24 時間培養して生存率を比較し
13 た結果、毒性は、DON>3-Ac-DON>15-Ac-DON>DON-3-Glucoside の順を示した。
14 (参照 3437)

15 5 週齢のブタの空腸を摘出し、10 mM の DON または DON-3-Glucoside で 4 時間
16 処理して qPCR とマイクロアレイ解析した結果、DON 処理群のみサイトカイン産生を増
17 加した。(参照 2029)

18 HT29-16E 細胞 (ヒト胚細胞) を 0、0.1、1、10 又は 100 mM で 6、12、24 又は
19 48 時間ばく露しムチン産生を評価した結果、1 μM 処理以上で低下を確認した。(参
20 照 2033)

21 DON の毒性は、真核細胞のリボゾームの 60S サブユニットにトリコテセン毒素の
22 3 か所 (炭素 3 位、エポキシル基、炭素 14 位) の水素結合で発現する。(参照 4197)

24 b. *in vivo* における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の比

25 較毒性

26 B6C3F1 マウスに DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON を腹腔内又は経口投与して
27 食欲抑制及び炎症作用を評価した結果、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON の腹腔内投与の
28 NOAEL が 0.5 mg/kg 体重で、経口投与の NOAEL が 1 mg/kg 体重だった。この結
29 果から、DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON の毒性は、腹腔内投与及び経口投与で同
30 等だった。(参照 2054)

31 また、B6C3F1 マウスに DON 又は DON-3-Glucoside を 0、2.5、5、10 mg/kg 体
32 重で経口投与し、0.5、1、2、3、6 及び 16 時間後を観察した結果、3 時間後まで DON
33 >DON-3-Glucoside の順で食欲抑制作用が観察された。また、PYY が 2.5 mg/kg 体
34 重群で増加した。(参照 2055)

35 ブタに DON (6mg/kg 飼料)、3-Ac-DON (2mg/kg 飼料) または 15-Ac-DON (2mg/kg
36 飼料) を単独あるいは複合して体重増加を調べた結果、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON
37 の毒性を認められなかった。(参照 125(済))

38 DON (1,240 μg/kg 飼料) または 3 又は 15-Ac-DON (985 μg/kg 飼料) で飼育し

1 た離乳直後の去勢ブタの空腸の組織学的病変は、15-Ac-DON>DON=3-Ac-DON の
2 順だった。(参照 2032)

5 B. ニバレノール(NIV)

6 (1)急性毒性

7 NIV の経口投与による半数致死量(LD₅₀)を表 1 ~~4-3~~ に示した。

9 表 1 ~~3-4~~ ニバレノール(NIV)の急性経口毒性試験における LD₅₀ 値

動物種及び系統	LD ₅₀ (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

10
11 6 週齢の雄 ddY マウスに対する NIV の LD₅₀ は、経口投与で 38.9 mg/kg 体重、腹
12 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
13 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
14 観察された。(参照 202)

15 F344 ラットにおける NIV の LD₅₀ は、経口投与で 19.5 mg/kg 体重、皮下投与で
16 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)

17 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。
18 4-AcNIV 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)

19 ネコに 1.0 mg/kg 体重の用量の 4-AcNIV を皮下投与した結果、30 分後に嘔吐が観
20 察され、1 日後には死亡した。(参照 205)

21 イヌに 4-AcNIV 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
22 認められた。(参照 204)

24 (2)亜急性毒性

25 表 1 ~~4-2~~ に NIV 投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

27 表 1 ~~4-2~~ 精製ニバレノール(NIV)の経口又は混餌投与における
28 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)					

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

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
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、 3、6、 12	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: ・ 6 及び 12 mg/kg 飼料で体 重増加率、摂餌量、飼料効 率減少 ・ 3 mg/kg 飼料以上で筋胃 びらん				212
産卵鶏(白 色レグホ ン)、55 週 (1 群雌 5 羽)	混餌、 50 日	0、1、 3、5	・ 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 ・ 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 ・ 1 mg/kg 飼料で肝臓の淡褐 色化、肥大、脆弱化				90

*: SCF 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 日当たりに換算した値

① マウス

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 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、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 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)であった。(参照 206)

C54B16 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/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 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)

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* 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 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 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)

② ラット

Sprague-Dawley ラット(1 群雄 5 匹)に NIV を 0、6 又は 12 mg/kg 含有する飼料を 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 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、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 mg/kg 飼料(0.6 mg/kg 体重/日⁹)であった。(参照 208)

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見られなかった。(参照 203)

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 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 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、体重減少を指標とすると LOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日であった。(参照 209)

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 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 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 mg/kg 体重に相当)であった。(参照 210)

⁹ 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

③ ブタ

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、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 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 産生量の減少傾向がみられた。(参照 211)

④ ニワトリ

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た。(参照 212)

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、肥大及び脆弱化が認められた。(参照 90)

(3) 慢性毒性・発がん性

① 慢性毒性試験

表 1-3-5 に NIV 投与による慢性毒性試験の結果を示した。

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、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、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、AcNIV も不検出とされている。すべての投与群で体重と飼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、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った。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 mg/kg 体重/日に相当)であった。(参照 202)

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 (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、AcNIV も不検出とされている。すべての投与群で体重増加が減少し、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減少した。血清中のアルカリホスファターゼ及び非エステル化脂肪酸濃度が用量依存的に増加し、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。(参照 213)

表 1 5-3 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 rS1c (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"> ・ 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 ・ 組織学的異常は認められなかった。 	0.7		かび米 使用	202
マウス C57BL/6C rS1c (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"> ・ すべての投与群で体重増加減少 ・ 12 及び 30 mg/kg 飼料群で腎臓絶対重量減少 ・ 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 ・ NIV を原因とする腫瘍は認められなかった 	0.7		かび米 使用	213

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

1 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
2 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*
3 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
4 ンを産生しないとされており、AcNIV も不検出とされている。3 群すべての雄で肝
5 細胞癌及び腺腫が発生したが、雌の発生率は NIV 0、6、12mg/kg 飼料投与群でそ
6 れぞれ 31%、21%及び 0%であった。(参照 214)

7 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
8 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
9 体重/日¹⁰)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
10 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
11 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、AcNIV も不検出
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 積の増加が認められた。(参照 215)

19 (4) 生殖発生毒性

20 表 1-4-6 に NIV 投与による生殖発生毒性試験の結果を示した。

21 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、腹腔
22 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、精細胞の一部の壊
23 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)

24 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
25 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
26 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
27 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 飼料以上では、
28 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)に妊娠 7
29 ~15 日目にかけて、精製 NIV を 0、1、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日で強制経口投与
30 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加抑制
31 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/日以上を強制経口
32 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かった。
33 (参照 217)

10 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 6-4 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

2

*:SCF による換算値

3

4

(5) 遺伝毒性

5

NIV の遺伝毒性試験の結果を表 1 5-7 にまとめた。

6

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* 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)

11

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 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)
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、出現頻度は 5%以下であった。(参照 144)

16

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)

18

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(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、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 219)

23

トランスジェニック(Tg)マウス(MutaTMMouse)に NIV を投与し、多臓器におけ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、コメットアッセイでは臓器特異性をもって陽性の結果が得られた¹¹。(参照 220)

25

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。

表 1-5-7 ニバレノール(NIV)の遺伝毒性試験結果

A: *in vitro* 試験

評価項目	試験系	濃度	結果		参照文献
			代謝活性化系なし	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

* : すべて娘染色分体交換

— : 未試験

B: *in vivo* 試験

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	トランスジェニックマウス (Muta TM Mouse)	陰性 ¹¹	220
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	マウス	陽性 ¹¹	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

1 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
2 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
3 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
4 209)

6 b. 血清中 IgA レベルの変化及び IgA 腎症

7 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
8 ている。(表 1-6-8)

9
10 C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)に 0、0.014、0.071、0.355、1.774 又は 8.870
11 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
12 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
13 たが、IgA に変化は認められなかった。(参照 96)

14 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、
15 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
16 は 0.071 mg/kg 体重から有意に増加した。(参照 168)

17 C3H/HeN、C3H/HeJ 及び BALB/C マウス(1 群雌 9~12 匹)に、精製 NIV
18 を 0、6 又は 12 mg/kg (0、0.9 又は 1.8 mg/kg 体重/日¹²)含有する飼料を、4 又
19 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 の
20 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。(参照
21 221)

22 BALB/c マウス(1 群雌 20 匹)に、NIV を 0 又は 15 mg/kg 体重で単回強制経
23 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た。
24 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 時間後に分
25 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意な
26 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 細胞亜集
27 団、特に IgA⁺B 細胞は有意に増加し、その後 IgA⁺及び IgM⁺B 細胞数は対照よ
28 り高い値のままであった。(参照 222)

29 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(1
30 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 mg/kg 体重
31 /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、血清中 OVA
32 特異的 IgE、IgG1 及び IgA レベル並びに総 IgE、IgG1 及び IgA レベルが増加
33 するが、OVA とともに NIV を投与すると、総 IgE 産生並びに OVA 特異的 IgE、
34 IgG1 及び IgA 産生が有意に阻害された。(参照 223)

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 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 NIV
2 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/日投与群
3 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かつ
4 た。(参照 209)

5 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
6 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
7 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
8 及び IgG 産生量の減少傾向がみられた。(参照 211)

表 1 8-6 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	参考文献
		(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	・ 8.870 mg/kg 体重投与群で血漿中の IgG 増加 ・ IgA は変化なし		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	・ 血漿中 IgA の増加	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*	・ 血清 IgA の増加 ・ (増加に伴い)IgA 腎障害に似た腎臓の免疫病理学的変化	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	・ バイエル板中 IgA ⁺ 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	15			222
卵白アルブミン (OVA) 特異的 T 細胞受容体 αβ-Tg マウス、BALB/c、8~13 週齢、雄	飲料水、2 又は 4 週	0、6	0、0.9*	・ 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	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	・6.9 mg/kg 体重/日投与群 で IgM 増加 ・IgA、IgG は変化なし		6.9		209
ブタ、51 日齢 (1 群雄 6 頭)	混餌、21 日	0、2.5、5		・血漿中の IgA は対照と比 較して有意差なし ・(2.5 mg/kg 飼料で IgA 産 生量の時間依存的増加 傾向)				211

*: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

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 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 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) 雌の C3H/HeN マウスに、NIV を 0 又は 12 mg/kg (約 1.8 mg/kg 体重/日¹³)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、IL-6、IL-10 及び TGF- β (Th2 型サイトカイン) mRNA が増加した。(参照 224) 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 μ M の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 産生を用量依存的に抑制したが、TNF- α 産生は増加した。(参照 225)

d. リンパ系組織におけるアポトーシス

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ンパ節中では、CD4⁺と CD8⁺細胞にアポトーシスが誘導された。(参照 222)

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 226)

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

¹³ 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

② 血液毒性

C57BL/6CrSlc マウス(1 群雄 6 匹)に、NIV を 0、6、12 又は 30 mg/kg(0、0.68、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 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)であった。(参照 202)

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 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、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 206)

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 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れなかった。(参照 203)

③ その他

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%阻害した。(参照 227)

PHA(IC₅₀: 350 nM)やポークウィード(PW)(IC₅₀: 270 nM)によるヒト末梢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)

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 の産生を抑制した。(参照 199)

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 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抑制したが、TNF-α産生は増強した。(参照 225)

C. DON と NIV の複合毒性

(1) *in vivo*

C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)に DON を 0、0.071 又は 0.355 mg/kg 体重の用量

1 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%アラビ
2 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 の増加
3 及びジクロロニトロベンゼン(DCNB)を基質とした GST 活性の上昇に相加的な影
4 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)

6 (2) *in vitro*

7 DON と NIV の *in vitro* における複合作用の結果を表 1-7-9 にまとめた。
8 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
9 す DON、NIV、ジアセトキシシペルノール(DAS)及び T-2 トキシンの単独あるいは
10 複合暴露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
11 制し、IC₅₀ は、NIV (IC₅₀: 350、270 nM; PHA 及び PW の順)、DON(IC₅₀: 430、
12 380 nM)、DAS(IC₅₀: 4.1、4.0 nM)、T-2 トキシンの(IC₅₀: 1.4、1.1 nM)であった。
13 NIV(1×10⁻⁷ M)と DON(2×10⁻⁷ M)を組み合わせた場合の阻害作用は、相加的で
14 あり相乗的ではなかった。DON と T-2 トキシン又は DAS と組み合わせた場合の阻
15 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、DON
16 が拮抗作用を有することが示唆された。(参照 228)

17 フモニシン B1(FB1)、α-ゼアラレノール(α-ZEA)、NIV 及び DON について、ブ
18 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
19 された。α-ZEA(0.5~20 μM)、NIV 及び DON(0.065~2 μM)は用量依存的に増殖を
20 抑制し、作用の強さは NIV>DON>α-ZEA の順だった。FB1(0.5~80 μM)は増殖に
21 影響しなかった。FB1 と α-ZEA では相乗的に増殖抑制が認められたが、DON と
22 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)

23 J774A.1 細胞を NIV(10~100 μM)又は DON(10~100 μM)存在下で単独又は混
24 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
25 複合で、それぞれ 11.2±0.8、16.8±0.2 及び 14.0±1.9 μM であり、相乗効果は認めら
26 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
27 かったが、NIV と DON の同時ばく露による相互作用はなかった。(参照 83)

28 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、
29 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、
30 ペーパーディスク法により酵母菌 (*Kluyveromyces marxianus*) に対する生育阻害
31 を比較した。T-2 トキシンと HT-2 トキシン、DON(5~50 μg/ディスク)と NIV(5
32 ~100 μg/ディスク)の組み合わせは 25 μg/プレート以下の濃度において相乗作用を
33 呈したが、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)

35 表 1-7-9 デオキシニバレノール(DON)とニバレノール(NIV)の
36 *in vitro* における複合作用

試験系	濃度	結果	文献
ヒト末梢リンパ球	NIV : 1×10 ⁻⁷ M、	・PHA 又は PW 刺激誘導細胞増殖の阻	228

	DON : 2×10^{-7} M	害作用は相加的であり相乗的ではなかった	
ブタ血液細胞	各々0.065~2 μ 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 μ 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 μ g/プレート、NIV:5~100 μ g/プレート	・25 μ 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

3. ヒトにおける知見

(1) 臨床的所見

DON にばく露されると、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を見分けることは難しい。(参照 3)

(2) 疫学研究等

表 1-8-20 に DON 及び NIV に関する疫学研究等の報告をまとめた。

表 20-1-8 デオキシニバレノール (DON) 及びニバレノール (NIV) に関する疫学研究等

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(プーヤン、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)	514 人中 270 人が発症(52.5%)	

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会

DON 評価書案

			(T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、GC では不検出)		
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ばく露量を比較	・ 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ばく露量を比較	・ 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	食道癌及び胃噴門癌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)、AcDON(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 トキシシン(24 試料中 3 試料において 0.55~4 mg/kg)	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

			<p>・ LOAEL は 0.44 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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)</p>		
--	--	--	--	--	--

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、
6 発がん性が認められなかったこと、最低用量群(100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)での動物の
7 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
8 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
9 おける NOAEL 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に安全係数 100 を用いて、暫定最大耐容一日摂
10 取量(PM-TDI)を 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定した。このレベルの摂取量では免疫系、発
11 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 JECFA では、3-Ac-DON は生体内で DON に代謝されることから、3-及び 15-Ac-
14 DON を含む AcDON は DON と同一の毒性を有するとし、これまでの DON の PM-
15 TDI である 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を、Ac-DON を含むグループ PM-TDI とすることとした。
16 グループ PM-TDI を設定するにあたり、DON と AcDON の毒性を等価であるとし
17 た。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 BMDL₁₀ を 0.21
18 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
19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定した。(参照 239)

20 NIV については、JECFA では、これまでに評価は行われていない。

21

22 (2) 国際がん研究機関 (IARC)

23 IARC では、1993 年に *F. graminearum*、*F. culmorum* 及び *F. crookwellense* に
24 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。
25 (参照 4)

26 その結果、ヒトにおいて、*Fusarium graminearum* に由来する毒素の発がん性
27 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
28 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
29 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
30 とされている。

31 結論として *F. graminearum*、*F. culmorum* 及び *F. crookwellense* に由来する毒
32 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 発がん性分
33 類のグループ 3)。

1
2 **(3) 欧州委員会(EC)の食品安全機関科学委員会(EFSASCF)**

3 EFSA の前身である欧州委員会 (EC) の食品科学委員会 (SCF) は、1999 年に
4 DON、2000 年に NIV、2002 年に T-2 トキシン、HT-2 トキシン、NIV 及び DON
5 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)

6 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
7 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
8 100 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。この
9 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、亜慢性毒性及び
10 生殖毒性に対する影響を防ぐことが可能としている。

11 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
12 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確
13 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。

14 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、入手
15 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プ
16 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 の設定は保留と
17 されている。

18 以上の諸外国の評価結果を考慮し、本評価においても DON 及び AcDON のグル
19 ープ TDI 設定の可能性について、その根拠として用い得る知見の調査を行った。そ
20 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性デ
21 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 と経
22 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)ことが確
23 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(参照 241)
24 との報告が一例あるが、15-Ac-DON については生体内代謝に関するデータは認め
25 られなかった。

26 したがって、上記 3-Ac-DON 代謝に関する一報告のみに基づけば、3-Ac-DON に
27 ついて消化管から吸収された後の毒性が DON と同一と見なせるとする推定が可能
28 かもしれない。しかしながら、3-Ac-DON と 15-Ac-DON の両者と DON とのグル
29 ープ TDI 設定については、相対力価を含め、検討するための根拠となる知見は十分
30 でないと判断し、本評価においては検討を行わないこととした。

31 また、ヒトの食後 30 分以内の嘔吐の NOAEL 26 µg/kg 体重から、DON、3-Ac-
32 DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の ARfD 8 µg/kg 体重を設定した。(参
33 照 02EFSA 2017)

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 の主たる暴露源と考えられることから、汚染実態調査や暴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)

品目	年度	調査 点数	定量 限界 (mg/kg)	定量限界 未満の点数		最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg) ①	平均値 (mg/kg) ②	平均値 (mg/kg) ③
					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	-	-	0.060
	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

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(一部改変)

注 2：平均値は、2002-2004 年度は平均値①により算出した。

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%以下であったものについては、平均値③を、以下によりそれぞれ算出した。

平均値①：定量限界未満の濃度を「0」として算出。

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定量限界として算出。

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。

表 22 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)

	定量 限界 (mg/kg)	アメリカ				オーストラリア				カナダ				フランス			
		検査 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	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

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

1 て作成

2 * : フランスの定量限界は 0.1 mg/kg。

3

4 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
5 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。

6 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 %、
7 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
8 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
9 ~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
10 同様に、年度によってばらつきが認められる。

11 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~
12 100 %、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
13 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、
14 246)

15

16 **b. NIV**

17 NIV の含有実態調査の結果を表 23 に示す。

18 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
19 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
20 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~
21 0.58 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
22 ってばらつきが認められている。(参照 246)

23

24 **表 23 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)**

25

品目	年度	調査 点数	定量 限界 (mg/kg)	定量限界 未満の点数		最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg) ①	平均値 (mg/kg) ②	平均値 (mg/kg) ③
					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

26

1 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(一部改
2 変)。

3 注 2：平均値は、2002-2004 年度は平均値①により算出した。

4 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%を超えていたも
5 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%以下であったものについては、
6 平均値③を、以下によりそれぞれ算出した。

7 平均値①：定量限界未満の濃度を「0」として算出。

8 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定量限
9 界として算出。

10 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。

11

12 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
13 れなかった。

14

15 ② 厚生労働省による調査結果

16 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
17 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
18 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
19 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 μ g/kg 及び 1
20 ~2,248 μ g/kg、NIV が 10 μ g/kg 及び 1~110 μ g/kg であった。全体の 74%で共汚
21 染が認められた。(参照 251)

22 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
23 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
24 は 4 試料(4.8~60.7 μ g/kg、汚染試料の平均 21.8 μ g/kg、全試料の平均 4.8 μ g/kg(加
25 重平均 0.7 μ g/kg)、NIV 汚染は 15 試料(2.0~17.4 μ g/kg、汚染試料の平均 5.0 μ g/kg、
26 全試料の平均 6.7 μ g/kg(加重平均 0.6 μ g/kg))に認められ、DON と NIV の同時汚染
27 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 NIV の約
28 40%が精白米中に残存することが示された。(参照 242)

29 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、
30 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(ビスケット類、
31 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によ
32 り実施された。結果のまとめを X 表 2 3 X に示す。家庭用小麦粉の DON 検出率は
33 80%、NIV で 31%であり、平均値は DON 138 μ g/kg(5-1,147 μ g/kg)、NIV 81 μ g/kg(5-
34 247 μ g/kg)であった。DON と NIV の汚染の相関性については、九州で購入された
35 小麦粉(21 試料中 14 試料が地元産)では、認められたが、全国平均では相関性は認
36 められなかった。また乳児用食品の DON 検出率は 80%であり、その平均値は 20
37 μ g/kg(2.5-59 μ g/kg)であった。(参照 252)

38

1 表 24 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)
2 及び NIV(ニバレノール)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)***	—

3 注：本表は、各参照資料を基に食品安全委員会にて作成。
4 *：ND を 0 として食品安全委員会にて算出。
5 **：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。
6 ***：ND を 5mg/kg として算出。 ****：ND を 0 として算出。
7

8 2007 年度に、後述する NIV の暴露量推定のために、北海道産を除く国内産小麦 59
9 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。
10 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
11 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
12 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)

15 表 25 デオキシニバレノール(DON)及びニバレノール(NIV)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

16
17 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

18
19 (2)ばく露量の推定

20 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
21 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
22 均摂取量を基に暴露量を試算した結果、成人では DON 0.0029 μg/kg 体重/日、NIV
23 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/日、NIV
24 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)従って、我
25 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ることから、

1 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のデータに基
2 づき、DON 及び NIV の暴露量の推計が行われている。

3

4 **① トータルダイエツトスタディ法(TDS 法)による試算**

5 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
6 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
7 (TDS 法)¹⁴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(穀類
8 加工品、澱粉加工品)、III(砂糖、菓子類)及び IX(嗜好飲料)の食品群中のトリコテ
9 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、澱粉加工品)におい
10 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 年度の国民栄
11 養調査結果から II 群の食品の平均摂取量を 168.4 g とし日本人の平均摂取量を推
12 定した。

13 結果を表 26 に示す。

14

15

16

17

18

表 26 トータルダイエツトスタディから推測される
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)					

19

20 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
21 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
22 体重/日であった。(参照 254)

23

24 **② 平均値を用いた試算**

25 2002 年度に実施された厚生労働科学特別研究により、DON に関する暴露量の
26 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
27 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、

¹⁴ 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 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
2 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
3 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、
4 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
5 し、これらから DON の平均暴露量を推計した。
6 結果を表 27 に示す。

8 表 27 平均値を用いたデオキシニバレノール(DON)の推定暴露量の試算(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

9 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

10
11 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 歳
12 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)

13
14 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
15 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
16 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
17 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
18 で消費している割合を 50%と仮定した。

19 結果を表 28 に示す。

21 表 28 平均値を用いたデオキシニバレノール(DON)の推定暴露量の試算(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

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

23
24 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 歳平
25 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)

27 ③ 確率論的手法を用いた試算

28 a. DON の暴露量推定

29 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

1 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、
2 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
3 し、年齢階層別(1～6 歳、7～14 歳、15～19 歳、20 歳以上の 4 階層)に、対数
4 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。

5 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
6 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
7 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
8 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、先に求めた小
9 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 の暴
10 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。

11
12 シナリオ①：規制無し

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

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

15
16 結果は表 29 に示されている。

17 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
18 層別では、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。暴露
19 量の推定値としては、95 パーセンタイルにおいて、1 µg/kg 体重/日を超えるも
20 のは無いが、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
21 以上でほぼ 1 µg/kg 体重/日となった。

22 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、
23 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
24 に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
25 が大きくなることを考慮する必要がある。(参照 253)

26 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
27 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
28 取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
29 の気候等に影響され(参照 255)、ばらつきが大きいこと等についても留意する必
30 要があると考えられる。

31

32

表 29 モンテカルロ法によるデオキシニバレノール(DON)の年齢別暴露量

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	推定曝露量(μg/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才	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才	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才	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~才	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0.05mg/kgの一樣分布)

年齢	規制	推定曝露量(μg/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才	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才	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才	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~才	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 の暴露量推定

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 の暴露量を推計した(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 の暴露量を推定

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

1 シナリオ④：NIV について小麦(玄麦)として 1.0 mg/kg

2
3 結果は表 30 に示されている。

4
5 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暴露量が小
6 さくなる傾向が認められた。NIV の暴露量の推定値としては、95 パーセンタイル
7 において、0.4 µg/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
8 は 1～6 歳で NIV 単独 0.2 mg/kg 規制の他は 0.7 µg/kg 体重/日以上となった。(参
9 照 256)

10 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、
11 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
12 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
13 きくな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
14 定されていること、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
15 い北海道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
16 くなる可能性があること、DON・NIV の汚染は収穫された年の気候等に影響され
17 ばらつきが大きいこと等について留意する必要がある。

1 表 30. モンテカルロ法によるニバレノール(NIV)の年齢別暴露量

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	1.70	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

2
3
4 (3)製粉及び調理過程等での減衰

5 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
6 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
7 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
8 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
9 方、小麦粉の平均値は、DON では 42.4 µg/kg(8-1,620 µg/kg)、NIV では 3.41 µg/kg(4-
10 20 µg/kg)であった。製粉段階での減衰率を表 34 に示す。DON では平均 73%、NIV
11 では平均 57.7%の減衰が認められた。(参照 257)

12
13 表 34 小麦玄麦の製粉時における
14 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±SE	73.0±2.70	69.4±5.75	78.9±5.31	74.0±6.75	72.6±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±SE	57.7±4.30	63.8±5.28	47.0±12.9	59.9±10.8	38.3±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 µg/kg の玄麦では平均 61.3%、0.20 µg/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 35 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 µg/kg)	パン	0.12
49.5%(玄麦 0.20 µg/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)を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 36 に示す。

表 36 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 37)

表 37 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)

1 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
2 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
3 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
4 減衰率が大きくなる可能性が考えられた。

5 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
6 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
7 依存して分解されることが GC-MS で確認された。しかし、150℃で 5 分あるいは 30
8 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
9 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
10 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)

11 デュラム小麦を用いたスパゲッティーでの、製粉から調理工程での DON の減衰が
12 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
13 で $36.5 \pm 12.9\%$ 、製麺後のスパゲッティー(調理前)で 32.6 ± 12.3 、調理後のスパゲッテ
14 ィーで $19.5 \pm 7.8\%$ 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
15 ィーの調理による減衰は約 40%となる。

16 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
17 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
18 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
19 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
20 合体の変換に起因することが示唆されている(参照 268、269)。

21
22 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。
23 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
24 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
25 め容易に沸騰水中に移行するとされている。(参照 270)

1

【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農林水産省のばく露推計では、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。

2

3 **IV. 食品健康影響評価**

4 **【事務局より】**

5 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
6 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
7 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」
8 としています。

9 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、
10 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
11 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
12 す。

13

14

15 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
16 響評価を実施した。なお、耐受一日摂取量（TDI）の設定にあたっては、精製物を投
17 与した試験を基に評価を行った。

18

19 **1. デオキシニバレノール (DON)**

20 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
21 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
22 謝され、元の DON とともに、尿及び糞便中に排泄される。

23 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
24 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

1 量で胎児毒性及び催奇形性が認められた。

2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 している。

8 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
9 ず、TDI を設定することが可能と考えられた。

10 TDI の設定に当たっては、以下の点を考慮した。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 ことから、混餌投与による結果を考慮することとした。

17 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
18 て *S. Enteritidis* 感染による生存率の減少が 0.12 mg/kg 体重/日以上投与群で
19 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
20 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
21 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で
22 はないと考えられた。

23 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
24 的な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
25 無投与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、
26 本試験結果を TDI の設定根拠にすることは妥当ではないと考えられた。

27 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
28 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
29 量相関性はなく増加の程度も軽微であること、また、他のマウスを用いた混餌投与
30 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
31 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い
32 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。

33 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
34 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
35 性は十分確保されるものと考えられた。

36 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：
37 各 10)を適用して、DON の TDI を 1・g/kg 体重/日と設定した。

2. ニバレノール (NIV)

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、尿及び糞便中に排泄される。

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毒性が認められた。

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、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、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 を投与した群では GST-P 陽性細胞巣の変化は認められなかった。ただし、DEN によるイニシエーション後に AFB1 を投与し、その後 NIV を投与した群は、DEN に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 陽性細胞巣の面積が増加し、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、NIV はラットの肝臓において、DEN によるイニシエーション後の 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 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 を設定することが可能と考えられた。

TDI の設定に当たっては、以下の点を考慮した。

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 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。

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り、安全性は十分確保されるものと考えられた。

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

1 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、
2 NIV の TDI を $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定した。

3. DON と NIV のグループ TDI の設定

5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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。

4. ばく露状況

13 我が国における NIV のばく露に対する食品別の寄与度についての詳細な分析は
14 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、小麦を含有する食品が
15 主要なばく露源と推定される。

16 TDS 法による NIV の摂取量調査の結果、NIV については、すべての検体につい
17 て不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。

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

5. まとめ

32 <デオキシニバレノール(DON)>

33 TDI $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

34 (TDI 設定根拠)

慢性毒性試験

35 (動物種)

マウス

36 (期間)

2 年間

37 (投与方法)

混餌

38 (無毒性量の設定根拠所見)

体重増加抑制

1	(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重/日
2	(不確実係数)	100(種差・個体差：各 10)
3		
4	<ニバレノール(NIV)>	
5	TDI 0.4 µg/kg 体重/日	
6	(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
7	(動物種)	ラット
8	(期間)	90 日間
9	(投与方法)	混餌
10	(最小毒性量の設定根拠所見)	白血球数の減少(雌)
11	(最小毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
12	(不確実係数)	1,000(種差・個体差：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)
13		
14		
15		

16 現状においては、我が国における NIV のばく露量は今回設定した TDI を下回って
17 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 NIV 摂取が健康に
18 悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

19 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、生産段
20 階における NIV の汚染低減対策が実施されているところではあるが、確率論的手法
21 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 と比較的近い推定
22 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ればらつきが
23 大きいことを考慮すると、NIV について、現在行われている生産段階における汚染低
24 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検討することが望ましい
25 と考える。

26

27 6. 今後の課題

28 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
29 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。

- 30 ・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
- 31 ・遺伝毒性に関する知見(特に NIV)
- 32 ・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
- 33 ・DON 及び NIV を含むトリコテセンの複合影響に関する知見
- 34 ・ヒトの疫学データ
- 35 ・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)の汚染実態に関
36 するデータ
- 37 ・TDI の設定におけるベンチマークドーズ法の活用の検討

38

1 <検査値等略語一覧>

略称	名称
<u>15-AcDON</u> <u>15-Ac-DON</u>	15-アセチル化デオキシニバレノール
<u>15-Ac-DON-3-GlcA</u>	<u>15-アセチルデオキシニバレノール-3-グルクロン酸抱合体</u>
<u>3-AcDON</u> <u>3-Ac-DON</u>	3-アセチル化デオキシニバレノール
<u>3-Ac-DON-15-GlcA</u>	<u>3-アセチルデオキシニバレノール-15-グルクロン酸抱合体</u>
<u>3-Ac-DON-7-GlcA</u>	<u>3-アセチルデオキシニバレノール-3-グルクロン酸抱合体</u>
<u>AcDON</u>	<u>アセチル化デオキシニバレノール</u>
4-AcNIV	4-アセチル化ニバレノール(フザレノン-X)
5HT ₃	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 ₁
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
CnAβ	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
<u>DOM-1</u>	<u>脱エポキシデオキシニバレノール</u>
DON	デオキシニバレノール

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

<u>DON-3-Glucoside</u>	<u>デオキシニバレノール-3-グルコシド</u>
<u>DON-3-GlcA</u>	<u>デオキシニバレノール-3-グルクロン酸抱合体</u>
<u>DON-15GlcA</u>	<u>デオキシニバレノール-1 5-グルクロン酸抱合体</u>
ED ₅₀	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 ₁
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 ₅₀	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 ₅₀	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

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

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 リボゾーマル 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	トータルダイエツトスタディ
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
α-ZEA	α-ゼアラレノール

1

2

1 <付表>

2 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)	参考文献
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*		
	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、 <u>432050</u>	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 (1 群雄雌各 2 頭)	混餌	汚染小麦(DON のみ定量)	42 日	0、0.9、2.2、2.8、4.2	0、0.04、0.09、0.11、0.17*	・摂餌量、体重増加率の減少	0.09*	0.04*	
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*		
ブタ、ヨークシャー、	混餌	自然汚染トウモロコシ	28 日	0、0.95、	0、0.08、	・体重増加率減少 ・甲状腺重量減少	0.13*	0.08*	

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

6~7 週、 13 kg (1 群 去勢雄 6~ 8 頭)、		(28.7 mg/kg の DON, 8.6 mg/kg の 15- <u>AeDON15-Ac-</u> <u>DON</u> , 1.1 mg/kg の ZEN を含む)		1.78、 2.85	0.13、 0.18*	・チロキシン、血清中ア ルブミン及び A/G 比 増加 ・α-グロブリン減少			
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- <u>AeDON15-Ac-</u> <u>DON</u> 、 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α-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> <i>Schwabe</i> <i>DAOM180377</i> を感染)	35 日	0、2.5	0、0.1*	・摂餌量、体重増加率の 減少	0.1*		
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- <u>AeDON15-Ac-</u> <u>DON</u> 、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*		
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-Ae <u>DON3-</u> <u>Ac-DON</u> , 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- <u>AeDON3-Ac-</u> <u>DON</u> , 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*	
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。			
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*	

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

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	
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*	
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*	
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*	
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 キシンは不検出)	21 日	0、16	0、1.3*	・ 飼料効率減少	1.3*		
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*		
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- <u>AeDON3-Ac-</u> <u>DON</u> 、1.4 mg/kg の ZEN を含む)	35 日	0.1、 1.0、 2.1、 3.4(そ れぞれ 0、 0.18、 0.3、 0.53 の 3-	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*	

第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

				<u>AeDON</u> <u>3-Ac-</u> <u>DON</u> 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- <u>AeDON15-Ac-DON</u> 、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 他のマイコトキシン	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*	
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*	
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- <u>AeDON15-Ac-DON</u> 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
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- <u>AeDON15-Ac-DON</u> 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
6

< 参照文献 >