

(案)

かび毒評価書

デオキシニバレノール

及び

ニバレノール

(第 2 版)

2018 年〇月〇日

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】

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、国際機関等の再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。

第 51 回調査会では、

- ・ ヒトが経口摂取した 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside は、体内で DON に変換されると考えられる
- ・ 変換された DON は、経口摂取した DON と同様に代謝され、DON と同様の毒性を発現すると考えられる
- ・ これらのことから、DON-3-Glucoside は、DON-3-Glucoside : DON = 1 : 1 (モル) で毒性発現すると仮定する
- ・ DON の NOAEL = 0.1 mg/kg 体重/日を超える知見は、確認されていないことを確認しました。

専門調査会の審議を踏まえて JECFA2011 及び EFSA2017 で引用されている知見及び新たな知見等を追記しましたのでご確認いただき、危害要因判定までご審議いただきたいと考えています。

- ・ 第 1 版からの修正箇所は、赤字で記載しています。
- ・ 第 1 版からの削除は、二重線で消しています。

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
◎審議の経緯	6
◎食品安全委員会委員名簿	6
◎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	7
要 約	8
I. 背景	10
1. 経緯 第 50 回審議済み	10
2. 現行規制等 第 50 回審議済み	10
(1) 国内規制等	10
(2) 諸外国等の規制又はガイドライン値	11
3. 評価要請の内容 第 50 回審議済み	12
II. 評価対象 第 51 回審議済み	13
III. 評価対象物質の概要	14
1. 名称、分子式、分子量、構造式、物理化学的特性	14
(1) デオキシニバレノール (DON)	15
(2) 3-アセチルデオキシニバレノール (3-Ac-DON)	16
(3) 15-アセチルデオキシニバレノール (15-Ac-DON)	16
(4) デオキシニバレノール-3-グルコシド (DON-3-Glucoside)	17
(5) ニバレノール (NIV)	18
2. 物理化学的特性	9
(1) デオキシニバレノール (DON)	9
(2) ニバレノール (NIV)	9
2. 産生機序生物	20
3. DON 及び NIV の発見の経緯	25
IV. 安全性に係る知見の概要	26
1. 実験動物等における 体内動態に関する知見	26
A. デオキシニバレノール (DON) 、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside	26
(1) 吸収、分布、代謝、排泄	26
(2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響	34
(3) まとめ	36
B. ニバレノール (NIV)	37
(1) 吸収、分布、代謝、排泄	37

1	(2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響	40
2	2. 実験動物等における毒性	41
3	A. デオキシニバレノール(DON) 、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside	42
4	(1) 急性毒性	42
5	(2) 亜急性毒性試験	45
6	(3) 慢性毒性・発がん性	50
7	(4) 生殖発生毒性	51
8	(5) 遺伝毒性	55
9	(6) その他(免疫毒性・血液毒性等)	56
10	B. ニバレノール(NIV)	76
11	(1) 急性毒性	76
12	(2) 亜急性毒性	77
13	(3) 慢性毒性・発がん性	81
14	(4) 生殖発生毒性	83
15	(5) 遺伝毒性	84
16	(6) その他(免疫毒性・血液毒性等)	85
17	C. DON と NIV の複合毒性	89
18	(1) in vitro	90
19	(2) in vivo	91
20	3. ヒトにおける知見	91
21	(1) 臨床的所見	91
22	(2) 疫学研究等	91
23	4. 国際機関、諸外国における評価	93
24	(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)	93
25	(2) 国際がん研究機関(IARC)	94
26	(3) 欧州食品安全委員会(EFSA) 欧州委員会(EC)の食品科学委員会(SCF)	94
27	5. ばく露状況	96
28		
29	V. 食品健康影響評価	97
30		
31	<別紙 1 代謝物名称>	98
32	<別紙 2 検査値等略語一覧>	99
33	<付表>	102
34	<参照文献>	106

1 **<審議の経緯>**

2 **第 1 版**

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 **第 2 版関係**

2018 年	2 月	22 日	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
2018 年	2 月	27 日	第 684 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2018 年	3 月	9 日	第 50 回かび毒・自然毒等専門調査会
2018 年	6 月	14 日	第 51 回かび毒・自然毒等専門調査会
2018 年	9 月	21 日	第 52 回かび毒・自然毒等専門調査会

4
5 **<食品安全委員会委員名簿>**

6 (2009 年 6 月 30 日まで)

(2009 年 7 月 1 日から)

7 見上 彪(委員長)
8 小泉 直子(委員長代理)
9 長尾 拓
10 廣瀬 雅雄
11 野村 一正
12 畑江 敬子
13 本間 清一

小泉 直子(委員長)
見上 彪(委員長代理)
長尾 拓
廣瀬 雅雄
野村 一正
畑江 敬子
村田 容常

14
15 (2017 年 1 月 7 日から)

(2018 年 7 月 1 日から)

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

佐藤 洋 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)
吉田 緑
川西 徹
堀口 逸子
葛西みどり
吉田 充

<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)
高鳥 浩介(座長代理)
荒川 修
大島 泰克
河合 賢一
熊谷 進
合田 幸広
小西 良子
塩見 一雄
渋谷 淳
豊田 正武
伏谷 伸宏
矢部 希見子
山浦 由郎
芳澤 宅實

熊谷 進(座長)
高鳥 浩介(座長代理)
荒川 修
大島 泰克
川原 信夫
久米田 祐子
合田 幸広
小西 良子
渋谷 淳
長島 祐二
伏谷 伸宏
矢部 希見子
山浦 由郎
山崎 寛治
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

【事務局より】

審議結果を踏まえて、追記・修正を予定します

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。

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・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。

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

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 10)を適用して、DON の TDI を 1 µg/kg 体重/日と設定した。

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、染色体異常試験等の一部におい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。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、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。

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、NIV の TDI を 0.4 µg/kg 体重/日と設定した。

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

1 は限られており、それら試験結果も一致した結果が得られていないこと、各毒素の作
2 用メカニズムにも不明な点が少なくないことから、現時点では、困難と考えられた。

3

4 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
5 く露量は今回設定した TDI を下回っていると考えられた。したがって、一般的な日
6 本人における食品からの DON 及び NIV 摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低い
7 と考えられる。

8

1. 背景

1. 経緯 第 50 回審議済み

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」等及び~~「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 DON の TDI を $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、NIV の TDI を $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、DON と NIV のグループ TDI は各毒素の作用メカニズムに不明な点が少なくないことから設定困難とし、我が国における DON 及び NIV のばく露量は TDI を下回り、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報告し、同日付けで厚生労働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 第 50 回審議済み

(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 $1.1 \text{ mg}/\text{kg}$ 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、 $4.0 \text{ mg}/\text{kg}$ (生後 3 ヶ月以上の牛に給与される飼料)、 $1.0 \text{ mg}/\text{kg}$ (生後 3 ヶ月以上の牛を除く家畜等に給与される飼料)の基準値が設定されている(平成 27 年 6 月 25 日 27 消安第 1935 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。

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 ($\mu\text{g/kg}$)
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

※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の。

※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。乾物ベースで適用。

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

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 $\mu\text{g/kg}$ 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小麦粉に適用されている (参照 1)。

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

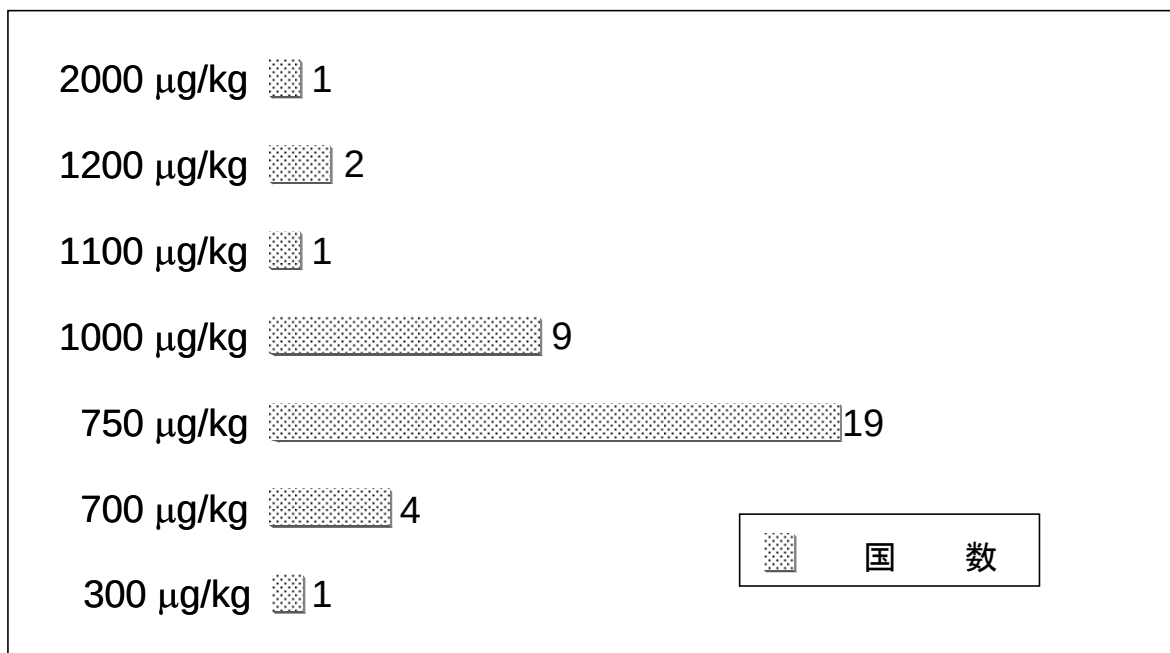


図 1 各国における小麦(粉)又は穀類中の
デオキシニバレノール(DON)規制値の分布

表 2 EU のデオキシニバレノール(DON)基準値(EU Regulation No. 1831/2003/2006/7)

食 品	最大基準値 (µg/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 第 50 回審議済み

(1) リスク管理機関(厚生労働省)の考え方

2015 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 µg/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 µg/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。

以上のことを考慮し、厚生労働省は、小麦 (玄麦) に対して、規格基準を 1.0 mg/kg 以下とすることが適切であると考えている。

(2) 評価要請の内容 第 50 回審議済み

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 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、規格基準を 1.0 mg/kg に設定することを検討した際に用いた TDI について、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、食品健康影響評価を依頼するものである。

II. 評価対象

小麦は、国民の主要食糧の 1 つである。日本では、1950 年代に赤かび病の被害を受けた米・麦を摂食した人や家畜の間に急性赤かび中毒が多発し、その原因として *F. graminearum* の産生する毒素 (DON 及び NIV などのトリコテセン化合物) が発見された (参照 13、18、19、20)。2010 年 11 月、食品安全委員会は、DON 及び NIV の自ら評価を実施し、評価書「デオキシニバレノール及びニバレノール」を作成した。この評価書では、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の毒性データが限られていたこと、3-Ac-DON は生体内で DON に速やかに代謝さ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など、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の毒性を検討するための根拠となる知見が十分でないことから 3-Ac-DON と 15-Ac-DON は評価対象から外し、DON の TDI を 1 µg/kg 体重/日とした。また、NIV の TDI を 0.4 µg/kg 体重/日とした。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は、2011 年に DON の再評価結果を公表した。JECFA は、3-Ac-DON は生体内で DON に代謝されることから、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、DON の毒性と同一とした。一方、DON-3-Glucoside

は、十分な知見が無いとし、これまでの DON の PMTDI である $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重/日を変更し、DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON のグループ PMTDI を $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重/日とした。また、DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON のグループ ARfD を $8\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重と設定した。(参照 JECFA2011)

欧州食品安全機関 (EFSA) は、2017 年に DON について再評価し、3-Ac-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-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 $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重/日を DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside のグループ TDI $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重/日に変更した。また、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside のグループ ARfD を $8\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重と設定した。(参照 EFSA2017)

3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、DON の前駆体として、*Fusarium* 属菌が産生する。DON は、*Fusarium* 属菌が穀類内に菌糸を成長する過程で 3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON から変換される。また、*Fusarium* 属菌が産生した DON を毒性の低い DON-3-Glucoside に変換して蓄積する穀類の機構が明らかとなった。(参照 4123) このことから、DON に汚染された穀類は、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside にも汚染されていることが推定される。

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 の再評価を行うに当たり、DON を摂取する際、同時に摂取すると考えられる DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside を評価対象物質とした。

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

【事務局より】

下記の通り記載整備しています。

- ・ 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside を DON の後ろに挿入しました。
- ・ 「物理化学的特性」を「名称、分子式、分子量、構造式」と併記しました。
知見の無い項目を「－」で記載しています。「－」の項目の情報をお持ちでしたらご紹介願います。

第 51 回調査会における合田専門委員のご意見により、他の調査会の記載方法を参考に

- ・ 化学名は、IUPAC 及び CAS の英名及び和名を記載しました。

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、トリコテカン (trichothecane) の ~~C~~9,10 位~~に二~~

重結合、12,13 位にエポキシ環並びに多くの水酸基及びアセトキシ基アセチルオキシ基 (アセトキシ基) 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)

このうち、DON は 3 α ,7 α ,15 位に水酸基が、NIV は 3 α ,4 β ,7 α ,15 位に水酸基が結合した化合物である。

3-Ac-DON は、DON の 3-O 位にアセチル基が、15-Ac-DON は、DON の 15-O 位にアセチル基が結合している。

DON-3-Glucoside は、DON の 3-O 位にグルコースが結合した 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

IUPAC¹

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

CAS (No.51481-10-8)

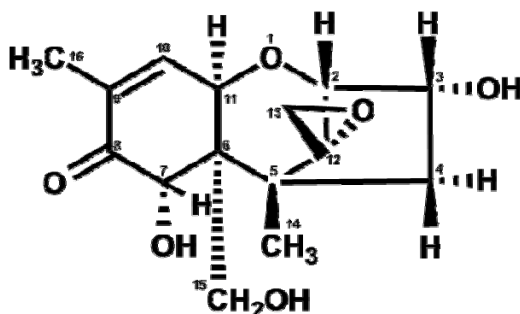
和名：(3 α ,7 α)-12,13-エポキシ-3,7,15-トリヒドロキシ-(~~3 α ,7 α~~)トリコテカ-9-エン-8-オン

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

②分子式：C₁₅H₂₀O₆

③分子量：296.32

④構造式：



⑤物理化学的特性 (参照 IARC1993)

(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。

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。

(2) 3-アセチルデオキシニバレノール (3-Ac-DON)

①化学名：

IUPAC

和名：3- α -アセチルオキシ-12,13-エポキシ-7 α ,15-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

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

CAS (No.50722-38-8)

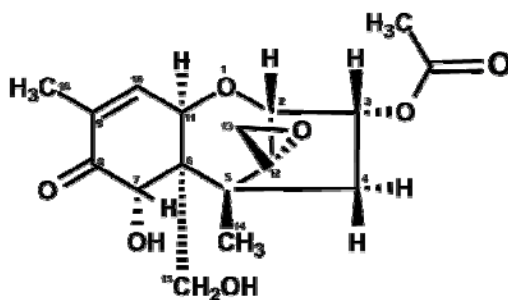
和名：(3 α ,7 α)-3-(アセチルオキシ)-12,13-エポキシ-7,15-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：trichothec-9-en-8-one, 3-(acetyloxy)-12,13-epoxy-7,15-dihydroxy-, (3 α ,7 α)-

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：無色針状結晶 (参照 3545)

(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：

IUPAC

和名：15-アセチルオキシ-12,13-エポキシ-3 α ,7 α -ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

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

CAS (No.88337-96-6)

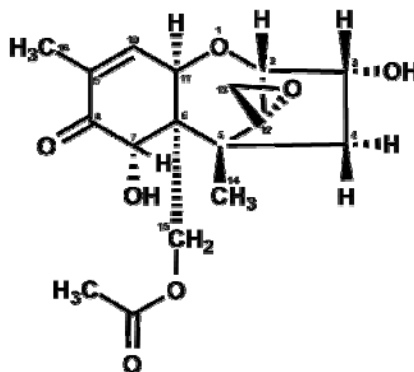
和名：(3 α ,7 α)-15-(アセチルオキシ)-12,13-エポキシ-3,7-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：trichothec-9-en-8-one, 15-(acetyloxy)-12,13-epoxy-3,7-dihydroxy-, (3 α ,7 α)-

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：142-145°C

(c) 比旋光度：[α]_D¹⁹+ 79° (クロロホルム)

(d) 分光学データ： —

(e) 溶解性： —

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

①化学名：

IUPAC

和名：12,13-エポキシ-3 α -(β -D-グリコピラノシルオキシ)-7 α ,15-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：12,13-epoxy-3 α -(β -D-glucopyranosyloxy)-7 α ,15-dihydroxytrichothec-9-en-8-one

CAS (No.131180-21-7)

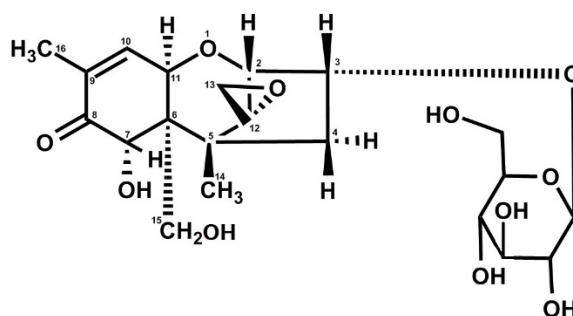
和名：(3 α ,7 α)-12,13-エポキシ-3-(β -D-グルコピラノシルオキシ)-7,15-ジヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：trichothec-9-en-8-one, 12,13-epoxy-3-(β -D-glucopyranosyloxy)-7,15-dihydroxy-, (3 α ,7 α)-

②分子式：C₂₁H₃₀O₁₁

③分子量：458.46

④構造式：



⑤物理化学的特性

(a) 性状： —

(b) 融点： —

(c) 比旋光度： —

(d) 分光学データ： —

(e) 溶解性： —

(5) ニバレノール(NIV)(参照 4)

①化学名：

IUPAC

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

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

CAS (No.23282-20-4)

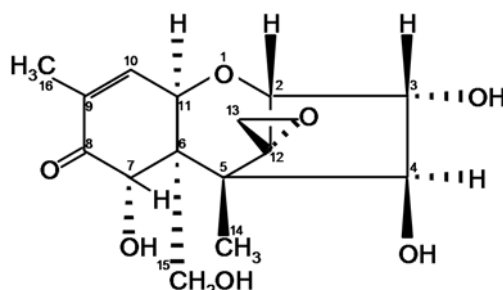
和名：(3 α ,4 β ,7 α)-12,13-エポキシ-3,4,7,15-テトラヒドロキシ-(3 α ,4 β ,7 α)-トリコ
テカ-9-エン-8-オン

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

②分子式：C₁₅H₂₀O₇

③分子量：312.32

④構造式：



⑤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~~

- 1 ~~(b) 融点：151～153 °C~~
- 2 ~~(c) 比旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +6.35^{\circ}$ (c=0.07：エタノール溶液)~~
- 3 ~~(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~~
- 4 ~~ペクトルの報告がある。~~
- 5 ~~(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。~~
- 6 ~~(2) ニバレノール(NIV)(参照 4)~~
- 7 (a) 性状：白色結晶
- 8 (b) 融点：222～223 °C(五酸化二リン存在下で減圧乾燥したもの)
- 9 (c) 比旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +21.54^{\circ}$ (c=1.3：エタノール溶液)
- 10 (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
- 11 ペクトルの報告がある。
- 12 (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)
- 13
- 14

2. 産生機序生物

【事務局より】

第 51 回調査会で

- ・ 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、DON の前駆体として産生される。
- ・ 植物が DON をグルコシド化して、DON-3-Glucoside が産生される。
を確認しました。
- ・ 3-Ac-DON あるいは 15-Ac-DON を産生する菌に関する文章と表（表 4、5）を追記しています。
- ・ DON 及び DON-3-Glucoside の汚染割合に関する文章と表（表 6）を追記しています。

表 5、表 6 の汚染量については、本項又はばく露推計の項のどちらで記載するかについてご審議いただきたい。

DON 及び NIV は、穀類(特に小麦、大麦及びトウモロコシ)の赤かび病の病原菌である *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 ~~163~~種に細分されている(参照 ~~8、9~~ 3546、3547)。DON 及び NIV を産生する主要な菌の種類及び産生するかび毒について、表 3 に示した(参照 8、9)。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、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. vorosii*、NIV 汚染原因菌は *F. crookwellense*、*F. poae* である。一方、本州以南における DON 汚染原因菌は *F. graminearum*、NIV 汚染原因菌は *F. asiaticum* であり、さらに西日本では NIV 汚染原因菌に *F. kyushuense* も加えられている(参照 11、14、15)。

3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、DON の前駆体として *Fusarium* 属菌が産生する。これらの産生菌は、chemotype によって何れか一方あるいは両方を産生し、地理的に偏在していることが報告されている。(参照 3547、4071、4074、4076、4088、4090、4093、4094、4095、4096、4107、10000) (表 4、5)

DON-3-Glucoside は、*Fusarium* 属菌の産生した DON が穀類の UDP-glucosyltransferase によってグルコシド化されることによって生成し、穀類に蓄積される。(参照 4075、4091、4109、4121、4163、4164) (表 6) (図 2)

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

菌種	かび毒の産生		主な汚染食品	地理的分布
	DON 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

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

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

3) *F. graminearum* s.str.(狭義)

表 4 食品における 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON 汚染に関与する主要な *Fusarium* 属か
びの種類

菌種	産生かび毒		主な汚染食品	地理的分布	参照
	3-Ac-DON	15-Ac-DON			
<i>F. acaciae-mearnsii</i>	産生		アカシアの実	オーストラリア、南アフリカ	3547
<i>F. aethiopicum</i>		産生	小麦	エチオピア	
<i>F. asiaticum</i>	産生	産生	大麦、小麦、トウモロコシ、オート麦、米	中国、ネパール、日本、韓国、ブラジル、USA	
<i>F. austroamericanum</i>	産生	産生	ぶどう、トウモロコシ	南アメリカ (ブラジル、ベネズエラ)	
<i>F. boothii</i>		産生	トウモロコシ	南アフリカ、メキシコ、グアテマラ、ネパール、韓国、USA	
<i>F. brasilicum</i>	産生		大麦、オート麦	ブラジル	
<i>F. cortaderiae</i>	産生		トウモロコシ、大麦、小麦	南アメリカ (アルゼンチン、ブラジル)、オセアニア (オーストラリア、ニュージーランド)	
<i>F. graminearum</i>	産生	産生	トウモロコシ、小麦、キビ、雑穀、	北アメリカ、南アメリカ、ヨーロッパ、アジア (日本、中国、韓国)、南アフリカ、USA	
<i>F. mesoamericanum</i>	産生		バナナ、ブドウ	中央アメリカ (ホンジュラス)、USA	
<i>F. nepalense</i>		産生	米	ネパール	

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与する種々の遺伝子が報告されている。(参照 16 #754、17 #755)

<i>Fussurianum</i>	産生		小麦、オート麦	極東ロシア	
<i>F.vorosii</i>	産生	産生	小麦	日本（北海道）、ハンガリー	
<i>F.graminearum</i>	3/8 (37.5%)	5/8 (62.5%)	小麦	USA（ニューヨーク州）	4090
<i>F.guraminearum</i>	20/87 (23.0%)	49/88 (55.7%)	シリアル	USA	4107
	2/26 (7.7%)	15/26 (57.7%)	シリアル	オーストラリア、中国、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド	
<i>F.graminearum</i>	4/93 (4.3%)	2/93 (2.2%)	小麦	ベルギー	4093
	8/65 (12.3%)	10/65 (15.4%)	大麦		
	0/10 (0%)	0/10 (0%)	ライ麦		
	1/10 (10.0%)	2/10 (20.0%)	オート麦		
<i>F.guraminearum</i>	74%	25%	春播小麦	日本（北海道）	4076
	44%	8%	イネ		
<i>Gibberella zeae</i>	13/30 (43.3%)	17/30 (56.7%)	小麦	USA（ノースダコタ）	4074
	0/4 (0%)	4/4 (100%)	大麦		
	2/5 (40.0%)	3/5 (60.0%)	ジャガイモ		
	3/6 (50.0%)	3/6 (50.0%)	砂糖ダイコン		
<i>Gibberella zeae</i>	8/8 (100%)	2/8 (25.0%)	イネから分離した菌株	日本（宮城県小牛田市）	4088
	0/8 (0%)	8/8 (100%)	イネから分離した菌株	日本（宮城県小牛田市）	
	5/8 (62.5%)	7/8 (87.5%)	イネから分離した菌株	日本（青森県弘前市）	
	0/8 (0%)	8/8 (100%)	イネから分離した菌株	日本（青森県弘前市）	
<i>Gibberella zeae</i>	15.4%	84.1%	冬小麦	USA（ニューヨーク州）	4096
	8.1%	91.9%	冬小麦	USA（ペンシルバニア州）	
	1.6%	98.4%	冬小麦	USA（メリーランド州）	
	2.0%	98.0%	冬小麦	USA（バージニア州）	
	0.6%	99.4%	冬小麦	USA（ケンタッキー州）	
	0.5%	95.4%	冬小麦	USA（ノースカロライナ州）	

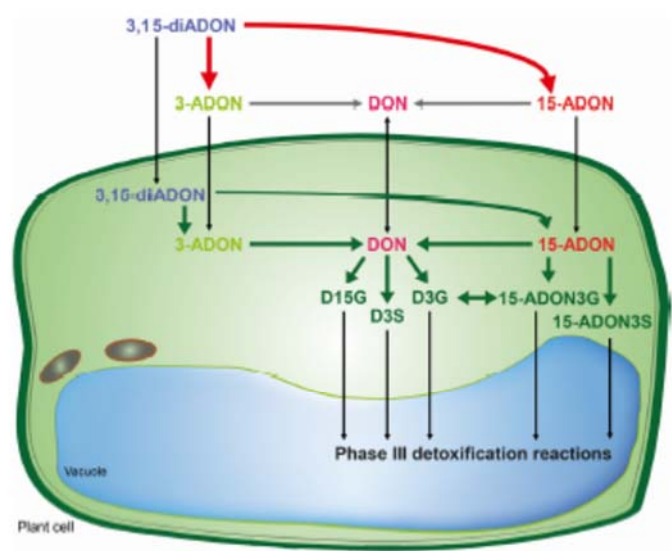
1 産生：参照文献は有無のみ記載

2 α %：陽性率

3 α mg/kg：汚染濃度

4 ND：検出限界未満

5



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.

3,15-diADON : 3,15-二アセチルデオキシニバレノール
3-ADON : 3-Ac-DON
15-ADON : 15-Ac-DON
D15G : デオキシニバレノール-15-グルコシド
D3G : DON-3-Glucoside
D3S : デオキシニバレノール-3-スルフェート
15-ADON3G : 15-アセチルデオキシニバレノール-3-グルコシド
15-ADON3S : 15-アセチルデオキシニバレノール-3-スルフェート

図2 小麦における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside の代謝の機構 (参照 4123)

表5 小麦における DON 及び 3-Ac-DON あるいは 15-Ac-DON の汚染量

DON	3-Ac-DON	15-Ac-DON	地理的分布	参照
LB:57 µg/kg UB:66 µg/kg (2002~2015 年)	LB:1.1 µg/kg UB:3.3 µg/kg (2008~2015 年)	LB:0.048 µg/kg UB:1.2 µg/kg (2008~2015 年)	日本	10000
1053 µg/kg	38 µg/kg	87 µg/kg	フランダース、ベルギー(n=93)	4093
68.1 µg/kg	ND	34.5 µg/kg	イタリア (Emilia Romagna) (n=12)	4094
82.2 µg/kg	ND	12.5 µg/kg	イタリア (Toscana) (n=5)	
248 µg/kg	25 µg/kg	41.8 µg/kg	イタリア (Marche) (n=12)	
41 µg/kg	4 µg/kg	45 µg/kg	イタリア (Umbria) (n=7)	
818 µg/kg	ND	ND	イタリア (Lazio) (n=3)	
31 µg/kg	ND	105 µg/kg	イタリア (Sicilia) (n=4)	

12.5 µg/kg	2.8 µg/kg	4.3 µg/kg	Conventional	4095
21.2 µg/kg	0.7 µg/kg	2.4 µg/kg	Organic	
866 µg/kg	24.6 µg/kg		フィンランド	4071

単位：参照文献のまま記載

ND：検出限界未満

LB：検出限界未満を検出限界値で平均

UB：検出限界以上で定量限界未満を定量限界値で平均

表 6 小麦における DON 及び DON-3-Glucoside の汚染量

DON	DON-3-Glucoside	地理的分布	参照
1.74 mg/kg	0.04 mg/kg	USA (モンタナ) 2011	4075
0.78 mg/kg	0.128 mg/kg	USA (モンタナ) 2012	
0.03 mg/kg	0.00 mg/kg	USA (ミネソタ) 2011	
0.18 mg/kg	0.090 mg/kg	USA (ミネソタ) 2012	
3.15 mg/kg	0.24 mg/kg	USA (ノースダコタ) 2011	
1.71 mg/kg	0.142 mg/kg	USA (ノースダコタ) 2012	
1.72 mg/kg	0.12 mg/kg	USA (サウスダコタ) 2011	
0.33 mg/kg	0.085 mg/kg	USA (サウスダコタ) 2012	
0.203～4.130 mg/kg	0.076～1.070 mg/kg	オーストリア、ドイツ、スロバキア 2005	4091
0.1313～6.3374 mg/kg	0.0235～2.6826 mg/kg	メキシコ (CIMMYT 育成系統)	4164
2.903 mg/kg	0.310 mg/kg	デンマーク (Abika) 2006	4109
7.097 mg/kg	0.590 mg/kg	デンマーク (Abika) 2007	
2.372 mg/kg	0.230 mg/kg	デンマーク (Alchemy) 2006	
3.936 mg/kg	0.506 mg/kg	デンマーク (Ambition) 2006	
3.778 mg/kg	0.421 mg/kg	デンマーク (Tommi) 2006	
5.427 mg/kg	0.327 mg/kg	デンマーク (Glasgow) 2006	
7.258 mg/kg	1.020 mg/kg	デンマーク (Glasgow) 2007	
3.325 mg/kg	0.414 mg/kg	デンマーク (Naturastar) 2006	
3.751 mg/kg	0.640 mg/kg	デンマーク (Naturastar) 2007	
2.023 mg/kg	0.297 mg/kg	デンマーク (Penta) 2006	
4.270 mg/kg	0.694 mg/kg	デンマーク (Ritmo) 2006	
3.377 mg/kg	0.679 mg/kg	デンマーク (Robigus) 2006	
9.479 mg/kg	1.353 mg/kg	デンマーク (Robigus) 2007	
2.698 mg/kg	0.424 mg/kg	デンマーク (Skalmeje) 2006	
3.570 mg/kg	0.583 mg/kg	デンマーク (Smuggler) 2006	
6.871 mg/kg	1.205 mg/kg	デンマーク (Smuggler) 2007	
1.955 mg/kg	0.346 mg/kg	デンマーク (Terra) 2006	
0.788 mg/kg	0.039 mg/kg	デンマーク (Olivin) 2006	
5.218 mg/kg	0.563 mg/kg	デンマーク (Olivin) 2007	
4.322 mg/kg	1.038 mg/kg	デンマーク (Hanseat) 2006	
6.139 mg/kg	0.652 mg/kg	デンマーク (Hanseat) 2007	
5.7 mg/kg	1.1 mg/kg	USA(Crookston) 2008	4121
11.9 mg/kg	2.1 mg/kg	USA(Crookston) 2009	
7.9 mg/kg	1.3 mg/kg	USA(Crookston) 2010	
11.1 mg/kg	0.9 mg/kg	USA(St. Paul) 2008	
4.8 mg/kg	0.5 mg/kg	USA(St. Paul) 2009	
4.2 mg/kg	0.5 mg/kg	USA(St. Paul) 2010	
8.4 mg/kg	1.0 mg/kg	USA(Minnesota) 2008	
8.3 mg/kg	1.3 mg/kg	USA(Minnesota) 2009	
6.1 mg/kg	0.9 mg/kg	USA(Minnesota) 2010	
0.181 mg/kg	0.011 mg/kg	ドイツ	4163
0.143 mg/kg	0.008 mg/kg	ドイツ	

0.215 mg/kg	0.018 mg/kg	チリ	
0.097 mg/kg	0.011 mg/kg	ドイツ	

ND：検出限界未満

3. DON 及び NIV の発見の経緯

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、19、20)

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 *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、「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 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、25)

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、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、免疫抑制作用等の知見が明らかにされていった。(参照 20)

NIV は、*Fusarium nivale* Fn2B から我が国において最初に単離され(参照 18)、1966～1969 年にフザレノン-X (4-アセチル化 NIV (4-Ac-NIV))とともに化学構造が決定された(参照 26、27、28)。本菌はその後、分子系統学的解析の結果、新種とみなされ、*F. kyushuense* と命名された(参照 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。(参照 30)

IV. 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 JECFA2011)、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 EFSA2017) 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。

【事務局より】

第 51 回調査会では、

- ・経口摂取した 3-Ac-DON、15-Ac-DON は速やかに DON に変換されて DON として毒性を発現すると考えた。
 - ・経口摂取した DON-3-Glucose は、低濃度域において比較的効率よく体内に取り込まれて、一部は DON に変換されていると考えた。
- を確認しました。

下記の整理で知見を追加しています。

- ・ JECFA2011 及び EFSA2017 引用された知見で、Review、鳥類及び反芻動物等のデータ、自然汚染された DON を用いたデータを除き参照する
- ・ その他の知見

1. 実験動物等における体内動態に関する知見

A. ~~デオキシニバレンロール(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

a. 実験動物等における知見

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 の変換脱エポキシ化はみられなかった。(参照 39)

DON を経口投与したブタの尿に排泄された DON 及び脱エポキシ化 DON (DOM-1) の 4.8%が DOM-1 で、糞便中に排泄された DON 及び DOM-1 の 97.4%

が DOM-1 であった。(参照 1004)

~~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~~ **豚房の床** 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、このブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した。(参照 40) 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% が脱エポキシ化された。(参照 41)

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、飼料の摂取量にかかわらず DON は、十二指腸に到達するまでに大部分(94%~99%)が ~~脱エポキシ化 DON~~ **DOM-1** に変換された。(参照 42)

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、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)~~ は主に脱アセチル化された。(参照 43)

b. ヒトにおける知見

スウェーデン人の尿 (n=252) を LC-MS/MS 法で検査したところ、被検尿の 8% から DOM-1 が検出された。(参照 2048)

イタリアの健常ボランティア 10 人 (男=5、女=5) の尿を LC-MS/MS 法で検査した結果、DOM-1 が検出された。(参照 2038)

フランスのノルマンディで農家に居住又は農業に従事している男性 76 人の尿を LC-MS 法で検査した結果、被検尿の 34% から DOM-1 が検出された。尿中 DOM-1 濃度は、尿中 DON 濃度と正の相関を示した。また、尿中から DOM-1 を検出した被験者の糞便と共培養した DON は、DOM-1 に変換された。(参照 2044)

糞便が DON を DOM-1 に変換しなかった英国のボランティア 4 人の尿から DOM-1 は検出されなかった。(参照 5047)

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、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)

② 吸収

雄の PVG ラットに ¹⁴C-DON を 10 mg/kg 体重の用量で経口投与した試験においては、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% 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)

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、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~~ **DOM-1** は、小腸の遠位部において多く見られた。(参照 46)

ブタに ¹⁴C-DON を 0.30 mg/kg 体重の用量で静脈内投与した試験では、代謝や

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。

抱合体の形成はほとんど認められなかったもので、 ^{14}C -DON を 0.60 mg/kg 体重の用量で胃内投与したバイオアベイラビリティが 55%と推定された。(参照 39) 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)

4~5 週齢のブタに DON を 0.73 mg/頭 (n=6)、3-Ac-DON を 0.99 mg/頭 (n=3) 又は 15-Ac-DON を 0.53 mg/頭 (n=5)、単回経口投与し、継時的に採血して血中の DON、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON を調べた。いずれの投与群も投与 5 分後から血漿に DON が検出されたが、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は検出されず、アセチル化 DON は血液循環に入る前に脱アセチル化されていることが確認できた。また、モル換算した $C_{\max}$ /投与量及びモル換算した AUC/投与量は DON 投与群と 15-Ac-DON 投与群ではほぼ同等であるのに対し、3-Ac-DON 投与群ではその 50%程度であった。これは、豚では 15-Ac-DON が DON と同等の吸収性があることを示している。(参照 3224)

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 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 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 0.3%未満、静脈内投与 (0.5 mg/kg) では投与量の 2%未満であった。(参照 48) 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 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、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抱合体)から回収された。(参照 49)

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)

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、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)

③ 分布

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

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

DON を 5 及び 25 mg/kg 体重の用量でマウスに経口摂取させたところ、検索したすべての組織において 30 分又は 1 時間後に最高濃度に達し、その後、2-コンパ

ートメントモデルに従い急速に消失した。(参照 54)

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

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布は、投与 3 時間後で血液 416 dpm/g(下記注 4 参照)⁴、血漿 570 dpm/g、胆汁 4,345 dpm/g、皮下脂肪 19 dpm/g、腹部脂肪 10 dpm/g、胸筋 5 dpm/g、大腿筋 5.3 dpm/g、脾臓 91 dpm/g、肝臓 205 dpm/g、心臓 27 dpm/g、腎臓 733 dpm/g、脳 21 dpm/g、卵管 5 dpm/g であった。投与 72 時間後の平均分布は、血液 0 dpm/g、血漿 0 dpm/g、胆汁 661 dpm/g、皮下脂肪 10 dpm/g、腹部脂肪 9.8 dpm/g、胸筋 0.5 dpm/g、大腿筋 2 dpm/g、脾臓 8 dpm/g、肝臓 10 dpm/g、心臓 0 dpm/g、腎臓 18 dpm/g、脳 0 dpm/g、卵管 2 dpm/g であった。96 時間後には、放射標識体は皮下脂肪、腎臓、筋胃及び胆汁にしか認められなかった。(参照 55)

コペンハーゲン大学病院（デンマーク）で帝王切開後に摘出されたヒトの胎盤を用いた DON の *in vitro* の胎盤通過実験の知見で、母体側に添加した DON は、4 時間後に 21%が胎児側に移行した。(参照 5045)

④ 生体内における代謝

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 の代謝は認められなかった。(参照 57、58)

In vitro の知見で、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の消化酵素による分解、ヒト株化細胞（A498 細胞、Caco-2 細胞、HepG-2 細胞及び T84 細胞）による代謝、消化管微生物による代謝を調べた。3-Ac-DON は、胃内条件（低 pH、ペプシン処理）、小腸内条件（パンクレアチン処理）、大腸内条件（腸内細菌叢）、小腸上皮細胞、大腸上皮細胞及び肝細胞でそれぞれ、3%、10%、2.6%、26%、1.7%、56%が DON に変換された。また、15-Ac-DON は、それぞれ 7%、26%、0.9%、13%、0.7%及び 52%が DON に変換された。(参照 4119)

また、ヒトの口内、胃内及び十二指腸内の状態を試験管内で作製し、DON 及び DON-3-Glucoside に自然汚染した小麦から調製したパンを添加して分解率を調べた。DON は、口内及び胃内の条件に安定で、胃内から十二指腸内にかけて 43%減

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。

少した。一方、DON-3-Glucosid は十二指腸環境で 3 倍に増加した。これは、十二指腸液の作用で遊離したグルコースと DON が反応して配糖体に変化したためと考えられると報告された。(参照 5043)

ヒトの唾液と腸液及び胆汁を用いた消化管を想定した *in vitro* 実験モデルを用いて DON 及び DON-3-Glucoside の分解を調べた結果、DON は安定で、DON-3-Glucoside は僅か (5%未満) に DON に分解された。DON 及び DON-3-Glucoside は、DOM-1 に分解されなかった。これらのことから、ヒトにおける DON-3-Glucoside のバイオアベイラビリティは、DON に比較して低いと報告された。(参照 5044)

DON-3-Glucoside を 5 人のボランティアの糞便と共培養すると DON に分解された。このことから、ヒトの大腸の微生物は β -グルコシダーゼ活性を有していると考えられると報告された。(参照 5047)

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

⑤ 排泄

a. 実験動物等における知見

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、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)

^{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代謝物であった。(参照 62)

ラットに DON を 2 mg/kg 体重で単回経口投与した試験では、尿中にデオキシニバレノール-3-グルクロン酸 (DON-3-GlcA)、イソ-デオキシニバレノール-3-グルクロン酸 (iso-DON-3-GlcA)、脱エポキシ化デオキシニバレノール-3-グルクロン酸 (DOM-3-GlcA) が検出された。(参照 3467)

DON-3-Glucoside を雄の Sprague-Dawley ラットに 3.1 mg/kg 体重 (6.8 $\mu\text{mol/kg}$ 体重) で、1、8 及び 15 日目に経口投与し、0~24 及び 24~48 時間の尿と糞便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、投与された DON-3-Glucoside は、主に DON と DOM-1 として糞便中に排泄された。(参照 2024)

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-GlcA、DON-15-GlcA が検出された。(参照 3467)

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)

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、~~脱エポキシ化-DON~~**DOM-1** 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~~脱エポキシ化-DON~~**DOM-1** の合計量に対する~~脱エポキシ化-DON~~**DOM-1** の割合は約 80%であった。(参照 46)

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 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、68.2%が尿中に、20.3%が糞便中に排泄された。(参照 39)

糞便フローラがトリコテセンの脱エポキシ化能を持つことを確認したブタに 3-Ac-DON を添加 (2.5 mg/kg 飼料) した飼料を 2.5 日間 (5 回) 給与した。給与開始 20 分から 8 時間後まで継時的に血漿、尿及び糞便中の DON、3-Ac-DON 及び DOM-1 を調べた。給与開始 20 分後には血漿で DON が検出された。血漿中の DON 濃度は、3 時間後に最高となり、8 時間後には検出限界以下であった。摂取された 3-Ac-DON の $45 \pm 26\%$ が DON として尿に排泄された。3-Ac-DON 代謝物の糞便中への排泄は摂取量の $2 \pm 0.4\%$ で、このうち $52 \pm 15\%$ が DOM-1 だった。(参照 1025)

^{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、投与量のそれぞれ 79、92 及び 98%であった。(参照 56)

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 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)

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。(参照 49)

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 時間後までに 91%が尿から、6%が胆汁から回収された。(参照 61)

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されている。(参照 62)

b. ヒトにおける知見

2 日間シリアル摂取を制限した 20 人のボランティアに、DON 又は DON-3-Glucoside を 1 $\mu\text{g/kg}$ 体重の割合で投与し、尿に排泄される DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、グルクロン酸抱合体及び DOM-1 を調べた。DON 投与群では、摂取した DON の $64.0 \pm 22.8\%$ が代謝物として尿中に検出された。その割合は、DOM-1 ($0.05 \pm 0.17\%$)、DON-3-GlcA ($14.4 \pm 6.72\%$) 及び DON-15-GlcA ($58.2 \pm 8.74\%$) であった。また、DON-3-Glucoside、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、検出限界以下であった。DOM-1 は、2 人にのみ検出された。また、2 ヶ月後に同じボランティアに DON-3-Glucoside を投与し、同様の分析を行ったところ、摂取した DON-3-Glucoside の $58.2 \pm 16.0\%$ が代謝物として尿中に検出された。その割合は、DON ($24.3 \pm 5.2\%$)、DOM-1 ($7.0 \pm 5.8\%$)、DON-3-GlcA ($15.7 \pm 4.2\%$) 及び DON-15-GlcA ($49.1 \pm 5.7\%$)

であった。また、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、検出限界以下であった。尿中の DOM-1 量は、DON-3-Glucoside 投与時の方が DON 投与時よりも多かった。(参照 3223)

⑥ 卵及び乳汁への移行

ニワトリに ^{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 個あたり ^{14}C -DON 4.2 μg に相当)。(参照 63)

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、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)、その後数週間で徐々に減少した。(参照 64)

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 : 1)。(参照 61)

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、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)

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、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)

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-DOM-1 の乳汁中への移行率(投与量に対する乳汁中への排泄割合)はそれぞれ 0.0001~0.0002 及び 0.0004~0.0024 であった。(参照 42)

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~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った。(参照 66)

(2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響

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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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)

7 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
8 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
9 れ 72%及び 53%)。一方、同じ濃度で RNA 合成は促進された。(参照 68)

10 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
11 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
12 とにより抑制した。(参照 69、70、71)

13 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、
14 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
15 ンの沈着が増加し、トリグリセライドが減少した。(参照 72)

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 くなると考えられる(参照 75、76)。

25 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
26 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
27 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
28 (BALB/c マウスメラノサイト由来株化細胞)、Caco-2 細胞(ヒト消化管由来株化細
29 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%
30 細胞増殖を阻害する濃度(Inhibition Concentration 50%, IC₅₀)は各々 0.27、0.49、0.54、
31 1.02 及び 8.36 µg/mL であった。(参照 77)

32 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
33 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
34 た。MTT アッセイによる IC₅₀ 値は 1,200 ng/mL であった。また、10 ng/mL 以上の
35 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
36 あった。(参照 78)

37 HuH-6KK 細胞(ヒト肝臓由来株化細胞)を、DON、~~アセチル化-NIV(Ac-NIV)~~4-Ac-
38 NIV 及び NIV を各 0.15 mg/L 含有する無血清培地で培養した結果、細胞増殖が抑制

された。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)

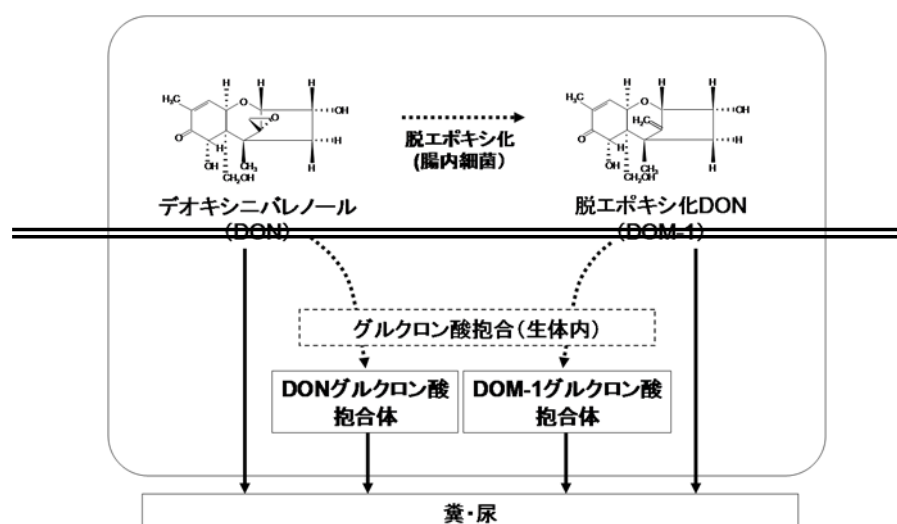
K562 細胞(ヒト赤白血病由来株化細胞)を用いて DON 及び DON のグルクロン酸抱合体の細胞毒性について、細胞増殖や活性の測定に用いる試薬である MTS を用いた生物活性測定法によって比較した結果、DON 1.31 μ M で 50%細胞数(活性)阻害を観測したが、グルクロン酸抱合された DON では 270 μ M まで有意な細胞毒性は認められなかった。(参照 81)

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 ~~脱エポキシ化 DON~~ DOM-1 の細胞増殖への影響を 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン(BrdU)取り込みにより調べた結果、 IC_{50} 値はそれぞれ 1.50 ± 0.34 mM(444 ± 101 ng/mL)、 14.4 ± 1.59 mM($4,890 \pm 537$ ng/mL)、 1.51 ± 0.24 mM(510 ± 80 ng/mL) 及び 83.0 ± 8.77 mM ($23,300 \pm 2,460$ ng/mL) であった。(参照 82)

DON(10~100 μ M)は J774A.1 細胞(マウスマクロファージ様株化細胞)に濃度依存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 ± 0.2 μ M であった。(参照 83)

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 ~~脱エポキシ化 DON~~ DOM-1 の細胞毒性を MTT アッセイにより検討した結果、DON の脱エポキシ化は細胞毒性の減少と相関した。(参照 36)

~~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 とともに、尿及び糞便中に排泄される。(図 3)~~



~~図 3 反芻動物を含む実験動物等での主なデオキシニバレノール (DON) の主な変換・代謝・排泄経路の概要~~

(3) まとめ

【事務局より】

第 51 回調査会で、

- ・経口摂取した 3-Ac-DON、15-Ac-DON は速やかに DON に変換されて DON として毒性を発現すると考えた。

- ・経口摂取した DON-3-Glucose は、低濃度域において比較的効率よく体内に取り込まれて、一部は DON に変換されていると考えた。

を確認しました。

これらを踏まえ、

「経口摂取した 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside は、速やかに DON に代謝され、経口摂取した DON と同様に代謝・排泄されると考えた。」
としております。

経口摂取された DON の一部は、速やかに体内に吸収され、主にグルクロン酸抱合されて尿中に排泄されると推定した。

消化管を模した *in vitro* 試験で、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の脱アセチル化が消化管内ではなく、小腸粘膜上皮細胞あるいは肝細胞で行われることが示唆された。(参照 4119)

3-Ac-DON あるいは 15-Ac-DON を経口投与すると、速やかに血中 DON 濃度が上昇した。(参照 1025、3224)

これらの知見から、経口摂取された 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、速やかに吸収されて DON となって代謝・排泄されると推察した。

経口摂取された DON-3-Glucoside は、実験動物の消化管からの吸収率が低いと報告されている。(参照 2024)

さらに、ヒトの消化管を模した *in vitro* 試験で、胃あるいは小腸における脱グルコシド率の低いことが報告されている。(参照 5044)

一方、DON-3-Glucoside を経口投与したヒトの尿に、DON-3-Glucoside の代謝物が投与量の約 60%排泄された。排泄された主な代謝物は、DON あるいは DON のグルクロン酸抱合体であった (参照 3223)。この報告は、投与量が単一濃度であり吸収率を設定できず、一報のみのために再現性などについても留意する必要があるが、ヒトにおける DON-3-Glucoside は、低濃度域において比較的効率よく体内に取り込まれて、一部は DON に変換すると考えた。

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 は、速やかに DON に代謝され、経口摂取した DON と同様に代謝・排泄されると考えた。(図 3)

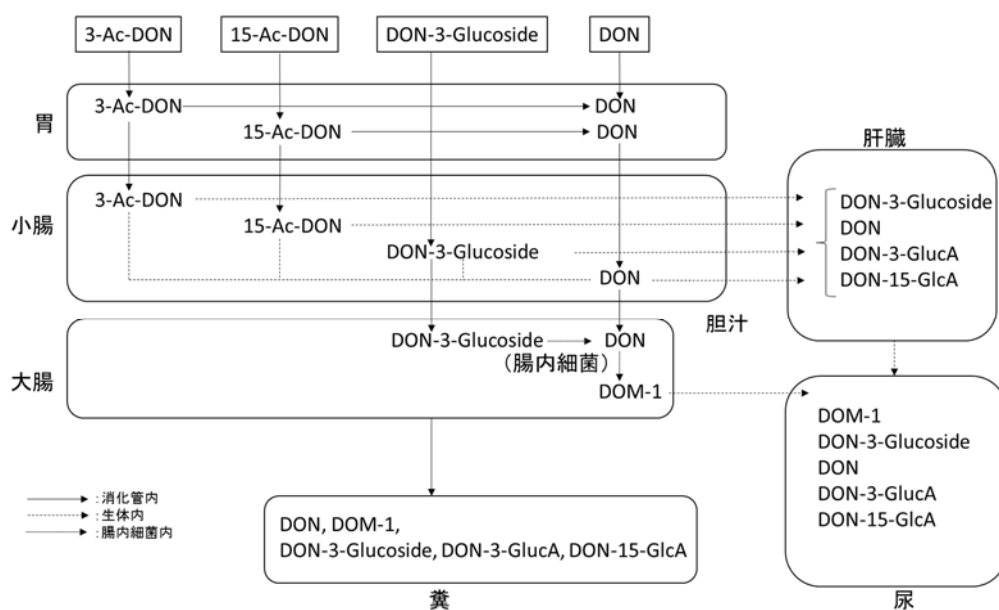


図 3 ヒトにおける DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の吸収・代謝・排泄の概要

B. ニバレノール (NIV)

(1) 吸収、分布、代謝、排泄

① 消化管内における脱エポキシ化体への変換

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

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

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

② 吸収

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

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いて、NIV は脱エポキシ化され、4-Ac-NIV は主に脱アセチル化された。(参照 43)

Caco-2 細胞を用いた *in vitro* の実験では、NIV の基底-先端への輸送はエネルギー依存型であり、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)

トリチウム標識した NIV と ~~AeNIV~~⁴-Ac-NIV をそれぞれ 20 及び 18 µg/kg 体重の用量で、雌の ICR マウスに強制経口投与したところ、NIV は 60 分後に、~~AeNIV~~⁴-Ac-NIV は 30 分後に血漿中濃度が最大に達した。~~AeNIV~~⁴-Ac-NIV 投与群の血漿中最大濃度と AUC は、NIV 投与群と比較してそれぞれ 5 及び 10 倍量であった。~~AeNIV~~⁴-Ac-NIV は吸収された後、肝臓や腎臓で速やかに NIV に代謝された。(参照 84)

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

~~AeNIV~~⁴-Ac-NIV を 2.2 mg/kg 体重の用量でブロイラー及びアヒルに静脈内又は経口投与し血中濃度を測定したところ、静脈内投与では投与後直ちに NIV が認められ 20 分後まで高い値であった。また、経口投与では投与 10 分後に ~~AeNIV~~⁴-Ac-NIV 及び NIV の血中濃度は最大に達し、大部分の ~~AeNIV~~⁴-Ac-NIV は NIV に直ちに変換されていた。経口投与での ~~AeNIV~~⁴-Ac-NIV 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%であった。(参照 86)

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

~~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いて、NIV は脱エポキシ化され、~~AeNIV~~⁴ は主に脱アセチル化された。(参照 43)~~

~~Caco-2 細胞を用いた *in vitro* の実験では、NIV の基底-先端への輸送はエネルギー依存型であり、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)~~

③ 分布

トリチウム標識した NIV と ~~AeNIV~~⁴-Ac-NIV を妊娠 17 日目の ICR マウスに、それぞれ 40 及び 43 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した後、6 及び 24 時間後に測定を行った。母動物では、投与 6 及び 24 時間後ともに、血漿、肝臓、腎臓、胎盤に分布が見られた。胎児マウスにおいては肝臓及び腎臓を含む全臓器に 6 時間後から放射活性が認められ、レベルは母動物と同程度であった。(参照 88)

④ 生体内における代謝、排泄

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 の代謝は認められなかった。(参照 57)

トリチウム標識した NIV と ~~AeNIV~~⁴-Ac-NIV をそれぞれ 20 及び 18 µg/kg 体重の用量で、雌の ICR マウスに強制経口投与した試験では、投与 48 時間後で、

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。

~~AeNIV~~4-Ac-NIV 投与マウスでは主に尿を介して放射性同位体が排泄されたが、NIV 投与マウスでは主に糞便を介しての排泄であった。(参照 84)

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%は尿中に未変化体として検出された。(参照 89)

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 85)

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

⑤ 卵及び乳汁への移行

トリチウム標識した NIV と ~~AeNIV~~4-Ac-NIV を授乳期の ICR マウスに、それぞれ 40 及び 43 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した後、6 及び 24 時間後に測定を行った結果、母動物の乳汁から放射活性が検出された。また、哺乳マウスの肝臓及び腎臓からも放射活性が検出された。非ラベル化合物の分析から、~~AeNIV~~4-Ac-NIV は主に母動物の体内で NIV に変換された後、胎児及び哺乳マウスに移行するものと考えられた。(参照 88)

(2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響

NIV は Hela 細胞(ヒト子宮由来株化細胞)の増殖を 0.5 µg/mL の濃度で完全に阻害した。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したが、RNA 合成はほとんど阻害しなかった。(参照 91)

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

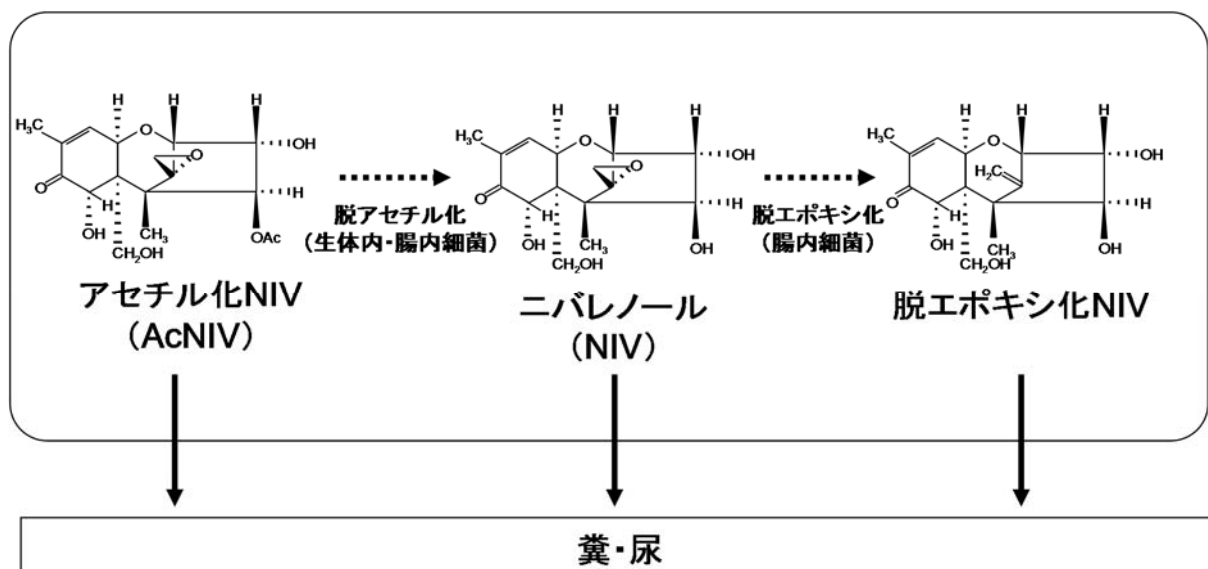
NIV(10～100 µM)は J774A.1 細胞に濃度依存的にアポトーシスを誘導し、培養 72 時間における IC₅₀ 値は、11.2±0.8 µM であった。(参照 83)

3T3 細胞を用いて NIV、4-Ac-NIV 及び脱エポキシ化 NIV の細胞増殖への影響を

BrdU 取り込みにより調べた結果、 IC_{50} 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 ($19,030 \pm 930$ 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 4)



・ AcNIV : 4-Ac-NIV

図 4 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

事務局より】

① 第 51 回調査会で

- ・ 3-Ac-DON、15-Ac-DON は体内動態の知見から、吸収されると速やかに DON に変換され、DON として毒性を発現すると考える
- ・ DON-3-Glucoside は、DON-3-Glucoside : DON = 1 : 1 (モル) で DON として毒性を発現すると仮定すると考える
- ・ DON の NOAEL = 0.1 mg/kg 体重/日を超える知見は、確認されていないを確認しました。

② EFSA2017 で引用されている知見等から 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の未変化体の比較毒性に関する知見を *in vitro* 及び *ex vivo*、*in vivo* でまとめております。しかしながら、EFSA2017 の考え方 (p.91) と上記のかび毒・自然毒等専門調査会の考え方が異なるため、*in vitro* 及び *ex vivo* の記載について、ご審議いただきたい。

記載整備方法として、以下に 2 案を考えております。

案 1) 3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside は、体内動態の知見より、DON として毒性を発現することから、DON の毒性を記載した後、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性の比較を記載する。

案 2) 毒性の知見を DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside について記載した上で、まとめとして毒性の比較を記載する。

なお、記載する毒性知見として

・ JECFA2011 及び EFSA2017 で引用されている知見及び新たな知見を追記しております。

毒性データのとりまとめにあたっては、DON 又は NIV それぞれを投与したときの特異的な毒性所見を明らかにするため、基本的に精製物を投与したデータを用い、他の毒素が混入している可能性のある自然汚染飼料等を投与した実験については、必要に応じて参考とした。また、今回の評価は食品中の DON 及び NIV に関する評価であることから、経口投与のデータを中心にとりまとめた。さらに、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside は DON に代謝されることから DON の毒性を中心にとりまとめた。

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

(1) 急性毒性

DON の経口投与による半数致死量(LD₅₀)を表 7 に示した。経口単回投与による DON の毒性所見としては、消化管、リンパ組織への障害、また、嘔吐作用が特徴である。

表 7 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
マウス、DDY、雄、6 週齢	精製 DON	46	97
マウス、B6C3F1、雌、離乳後	精製 DON	78	98
ニワトリ、雄、1 日齢	精製 DON	140	99

経口 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 体重(参照 98)と報告されており、消化管出血壊死、骨髄、腎臓の壊死などが顕著であった。

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

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

実験動物における DON の投与による嘔吐を表 8 に整理した。静脈内及び腹腔内投与であっても経口投与と同レベルの用量で嘔吐が見られることから、嘔吐作用は神経系を介したものと考えられる。

表 8 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
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	・ 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	・ 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	・ 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	・ 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)	精製 15-Ac-DON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2	・ 0.075 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が嘔吐		0.075	0.05	

第 52 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

	水)、単回		mg/kg 体重	・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				
	腹腔内投与 (生理食塩水)、単回	精製 15-Ac-DON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.075 mg/kg 体重以上で 3 頭 すべてが嘔吐		0.075	0.05	
ブタ、ヨーク シャー、6～8 週齢、15～ 20 kg (1 群 4～6 頭)	胃内投与 (DMSO)、 絶食 4 時間 後、単回	精製 DON			0.075			103
	静脈内投与、 単回	精製 DON			0.02			
ブタ、ヨーク シャー、去勢 雄、8～12 週 齢、15～ 20 kg (1 群 2～4 頭)	胃内投与 (生理食塩水)、30 分 おきに 6 回 投与	精製 DON	0、0.03 mg/kg 体重	・嘔吐なし			0.03	104
	静脈内投与 (生理食塩水)、30 分 おきに 6 回 投与	精製 DON	0、0.01 mg/kg 体重	・嘔吐なし			0.01	
ブタ、ヨーク シャー、去勢 雄、8～12 週 齢、15～ 20 kg (1 群 2～4 頭)	胃内投与 (生理食塩水)、単回	精製 DON	0、0.03、0.3 mg/kg 体重	・0.3 mg/kg 体重で 4 頭すべ てが 15 分以内に嘔吐		0.3	0.03	105
	静脈内投与 (生理食塩水)、 単回	精製 DON	0、0.01、 0.1mg/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 ・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 ・227.5 mg/kg 飼料で 4 頭中 3 頭が嘔吐				107
	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*		
	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	・嘔吐なし			0.6*	

			mg/kg 飼料					
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

表 9 に DON の投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

**表 9 精製デオキシニバレノール (DON) の経口又は混餌投与による
亜急性毒性試験の結果**

動物種等	投与期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 BALB/c、 4~6 週齢 (1 群雄 4 匹)	7 日	0、2.5、5、 10、20、50	0、0.35、 0.67、1.3、 2.7、6.5	・ 2.5 mg/kg 飼料以上で摂餌量減少 ・ 10 mg/kg 飼料以上で体重増加率、胸腺重量の減少	1.3	0.67	指標体重減少	115
	30 日	0、10~20		・ 2~3 週投与で 4 匹中 3 匹に石灰化を伴う心内膜炎病巣				
マウス、 ICR、3 週齢 (1 群雌雄各 10 匹)	14 日	0、2、4、8	(雄) 0、 0.37、 0.76、1.49 (雌) 0、 0.41、 0.81、1.59	・ 8 mg/kg 飼料で摂餌量減少 ・ 2 mg/kg 飼料以上で体重増加率の減少(雄)、赤血球数の減少	0.37			116116 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 か月齢のマウスの体重は、3 か月齢に比較して有意に減少				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 (1 群雄 10 匹)	90 日	0、20	0、1*	・飼料効率減少	1*			121
ブタ、ヨー クシャー、 10~13 kg (1 群去勢雄 6 頭)	32 日	0、1、3	0、0.08、 0.24*	・3 mg/kg 飼料で摂餌量及 び体重増加率の減少並 びに血漿中□□グロブリン 及びコルチゾール減 少	0.24*	0.08*		122
ブタ、ヨー クシャー、 27.5 kg (1 群去勢雄 3 頭)	7 週	0、47	0、0.19*	・摂餌量減少(29%)、体重増 加率減少(27%)	0.19*			106
ブタ、10 kg (1 群雌 9 頭)	8 週	0、0.3、0.6、 1.2	0、0.012、 0.024、 0.048*	・体重増加率減少なし		0.048*		123
ブタ、60 kg (1 群 3~6 頭)	90 日	0、1	0、0.04*	・体重増加率減少なし ・臨床的影響なし ・腎臓にリンパ球浸潤や尿 細管上皮の変性などあり (統計学的に有意でない)		0.04*		124
ブタ、ヨー クシャー、 12~15 週 齢 (1 群雄 5 頭)	2~3 週	0、6mg/kg DON +2mg/kg 15- Ac-DON又は 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 テセン類との間に重大 な複合作用は認められ なかった			精製 DON と 15-Ac-DON 又は 3-Ac- DON との複 合作用なし	125
ブタ、 9.8 kg(1 群 雌 9 頭)	8 週	0、0.3、0.6、 1.2		・摂餌量及び体重増加率は 影響なし ・ASA T の増加傾向				126
シチメンチ ヨウのヒ ナ、1 日齢 (1 群雌 24 羽)	21 日	0、20	0、1.6*	・摂餌量、体重増加率、血 液学的、大部分の血清パ ラメータ、組織検査所 見、心臓重量及び腎臓重 量への影響なし ・血清中カルシウム減少	1.6*		トウモロコシ で培養した半 精製 DON	127
アカゲザル (1 群 1~2 頭)	14 日		1、5	・1 mg/kg 体重/日以上で 血小板数の減少、血小板 の付着能の減少、フィブ リノゲン濃度減少	1			128

1 *：JECFA による換算値

① マウス

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、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、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。(参照 115)

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 投与群で赤血球数の有意な減少が認められた。(参照 116)

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 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、全ての投与群で体重増加抑制が認められた。(参照 117)

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 mg/kg 体重/日であった。(参照 118)

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た。(参照 67)

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 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 体重/日)、NOAEL は 0.5 mg/kg 飼料(0.07 mg/kg 体重/日、いずれも JECFA による換算値)と考えられた。(参照 119)

3 か月齢又は 22 か月齢の C57BL6 マウス (1 群雌雄各 5 匹) に 0、1、2.5 又は 10 ppm で DON を 14 日間混餌投与した結果、2.5 又は 10 ppm 混餌投与した 22 か月齢群のマウスの体重が 3 か月齢群に比較して有意に減少した。(参照 5035)

② ラット

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 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。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。一方、3-Ac-

DON (2 mg/kg 飼料) 又は 15-Ac-DON (2 mg/kg 飼料) を混餌投与した結果、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON の投与群の体重増加率は、対照群と同等だった。(参照 125 (済))

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

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

⑤ サル

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

(3) 慢性毒性・発がん性

表 1 0 に DON の慢性毒性試験の結果を示した。

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 1 0)。雌雄各 50 匹からなる群に DON(純度 95%超 ; 3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON を含まない)を 0、1、5 又は 10 mg/kg 含有する飼料(雄でそれぞれ 0、0.1、0.5 又は 1.1 mg/kg 体重/日、雌でそれぞれ 0、0.1、0.7 又は 1.6 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)が与えられた。雌の平均 1 日摂餌量に変化はなかったが、雄では高用量の 2 群における摂餌量が有意に減少(約 8%)した。5 及び 10mg 試料投与群の雌雄において体重が有意に減少した。5 及び 10 mg/kg 飼料投与群の雌で血清中の IgA の増加(56%)及び IgG の増加(10%未満)が認められた。5 及び 10 mg/kg 飼料投与群の雄において肝臓の相対重量が減少し、10 mg/kg 飼料投与群では脾臓の相対重量が減少するとともに精巣の相対重量が有意に増加した。脳、脳下垂体、延髄、胸腺、

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

また、p53^{+/+}マウス (1 群雄 10 匹) 及び p53^{+/-}マウス (1 群雄 10 匹) 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 投与群のマウスで体重増加率の有意な減少が観察された。両群のマウスの肝臓及び腎臓の遺伝子発現解析から、DON の長期投与は炎症性の反応を惹起しないことが確認された。(参照 1003)

表 10 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
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、B6C3F1、22~28 日齢 (1 群雌雄各 50 匹)	混餌、2 年	0、1、5、10	(雄)0、0.1、0.5、1.1(雌)0、0.1、0.7、1.6*	・ 5 mg/kg 飼料以上で体重増加率減少 ・ 腫瘍発生率の用量依存的な低下	0.5*	0.1*		129
マウス、p53 ^{+/+} 、p53 ^{+/-} 、5-7 週齢 (1 群雄 10 匹)	混餌、26 週	0、1、5、10		・ 5 又は 10 mg/kg 飼料群で体重増加率減少 ・ 5 又は 10mg/kg 飼料群の肝臓と腎臓の遺伝子変異に有意差なし				1003

*: JECFA による換算値

(4) 生殖発生毒性

表 11 に DON の生殖発生毒性試験の結果を示した。

表 11 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	投与量	所見	LOAEL	NOAEL	備考	参照
------	------	-----	----	-------	-------	----	----

	法(溶媒)、期間	(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)		(mg/kg 体重/日)	(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	・ 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
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 (統計学的に有意でない)		0.25*	発生毒性	135
ラット	経口投与、妊娠 7～15 日		0、0.2、1、5、10	・ 胎児毒性 ・ 骨化遅延	1	0.2	発生毒性	136

ラット、 Sprague- Dawley 、雌、 201- 225 g(1 群 24 匹)	強制経 口投 与、28 日		0、0.5、 1.0、2.5、 5.0	・ 1 mg/kg 体重/日から 母動物の肝重量の用 量依存的減少及び肝 細胞の組織学的変化	1.0	0.5	母動物：肝 重量の用 量依存的 減少を指 標	137
				・ 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	2.5	1.0	胎児：発 育抑制を 指標	
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

*: 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/日以上での投与群で摂餌量、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)

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化はなかった。(参照 134)

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 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、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)

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、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統計的に有意な影響は認められなかった。(参照 135)

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/日をラットに強制経口投与した結果、1 mg/kg 体重/日以上の用量の群で胎児毒性(骨化遅延などの骨格異常)が認められ、NOAEL は、0.2 mg/kg 体重/日であった。(参照 136)

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/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

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 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、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であった。(参照 137)

③ ウサギ

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、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 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 1 2 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)。

DON は、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 1 2 デオキシニバレノール(DON)の遺伝毒性試験結果

表 1 2-1: *in vitro* 試験

評価項目	試験系	濃度	結果	参照
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
DNA 損傷 (コメッ トアッセイ)	<i>S. typhimurium</i> 、TK6、HepaRG	1.6～25 µM	陰性	2058

*: 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 1 2-2: *in vivo* 試験

評価項目	試験系	結果	参照
DNA 損傷 (コメッ トアッセイ)	ブローラー(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 1 3 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 α 2-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 0.25 mg/kg 体重/日であった。(参照 150)

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

B6C3F1 マウス(1 群雌 8 匹)に、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)の精製 DON を 8 週間混餌投与した結果、10 mg/kg 飼料以上の投与群において白血球数が用量依存的に減少した。NOAEL は 5 mg/kg 飼料 (1 mg/kg 体重/日)であった。(参照 119)

BALB/c マウス(1 群雄 4~17 匹)に、DON を 0、2.5、5、10、20 又は 50 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)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 飼料(0.75 mg/kg 体重/日)であった。(参照 152)

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、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、*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 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.*

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 1 mg/L(0.12 mg/kg 体重/日)であった。(参照 153)

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 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。0.2mg/kg 投与では、TNF- α 産生は減少した。(参照 154)

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、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 の増加が認められた。(参照 155)

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

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)

BALB/c マウス (1 群雌各 5 匹) に 0、0.5 又は 2 mg/kg 体重で DON を 14 日間経口投与した試験の結果、DON を投与した何れの群においても脾臓及び腸間膜リンパ節の CD19 陽性細胞及び CD11 陽性細胞と脾臓の F4/80 陽性細胞は、有意に減少したが、脾臓の CD8 陽性細胞及び CD4 陽性・CD25 陽性・Foxp3 陽性細胞並びに腸間膜リンパ節の CD4 陽性 T 細胞数は有意に増加した。また、投与群で血清中 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。これらの結果から、DON の経口曝露は、腸内の免疫機能の環境を乱し、易感染性を導くものと考えられている。(参照 5038)

BALB/c マウス (1 群雌雄各 10 匹) に 0、0.25、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重で DON を 14 又は 28 日間飼育し、末梢血及び脾臓白血球のサブセット解析を行った。末梢血中の CD19 陽性細胞 (B 細胞) は、1 又は 2 mg/kg の 14 日処

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

理群で減少した。一方で 28 日処理後では、対照群と差が無かった。また、末梢血の単核細胞の割合は、1,又は 2 mg/kg で 14 日間飼育した雌で減少した。血中 CD11b 陽性細胞(単球)と CD11b 陽性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少した。(参照 2052)

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 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、DON によって乳房炎起炎菌の *Staphylococcus hyicus* 及び *Mycobacterium 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 及び IgG の増加が関与することが示唆された。(参照 157)

(b) ニワトリ

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 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 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)を単回投与した結果、DON によるリンパ球幼若化現象の抑制が認められた。(参照 158)

(c) ブタ

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 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、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体応答が用量依存的に減少した。(参照 159)

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 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)

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 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(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)への作用も認められなかった。(参照 161)

表 1 3 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	参照
		(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□2-グロ ブリン及び□-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 赤血球に対するブラー 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-□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	・投与群において脾臓及び腸間膜リンパ節の CD19 陽性細胞及び CD11 陽性細胞と脾臓の F4/80 陽性細胞の数は、有意に減少 ・投与群で脾臓の CD4 陽性細胞、CD25 陽性細胞、Foxp3 及び腸間膜リンパ節の CD4 陽性 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				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	・B 細胞の CD19 陽性細胞は、1 又は 2 mg/kg を 14 日処理群で減少 ・ただし、28 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 陽性細胞(単球)と CD11b 陽性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				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	・<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*	・PHA に対する脾臓リンパ球幼若化現象の抑制	6.25*			158
ブタ、ノルウェーランドレース、25.3 kg(1 群雄雌各 8 頭)	混餌、9 週間(自然汚染飼料)	0.6、1.8、4.7	0.024、0.072、0.2*	・破傷風毒素に対する二次抗体応答が用量依存的に減少(毒素無投与対照群なし)			宿主抵抗性	159
ブタ、8 週齢(1 群雄 7 頭)	経口投与、6 週間		最初の 1 週間は 0、0.5、残りの 5 週間は 0、1	・血液組織・リンパ組織の病理組織学的な変化なし				160
ブタ、11.2 kg(1 群雌雄各 6 頭)	混餌、28 日(自然汚染飼料)	0、0.28、0.56、0.84		・免疫応答への影響なし				161

*: JECFA による換算値

**：換算係数を用いて摂取量を推定

b. 血清中 IgA レベルの変化及び IgA 腎症

実験動物等を用いた試験において IgA に対する影響及びマウスでは腎糸球体メサンギウム細胞の IgA 沈着に伴う腎症が報告されている。(表 1 4)

B6C3F1 マウス(1 群雌 8 匹)に、精製 DON を 0、0.5、2、5、10 又は 25 mg/kg

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

B6C3F1 マウス(1 群雌 6～13 匹)に、精製 DON を 0、2、10、25 又は 50 mg/kg 飼料で 24 週間混餌投与した結果、25 mg/kg 飼料投与群(5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値)で血清 IgA レベルが最大に上昇し、24 週間経過後の値は対照群の 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、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体間質において IgA の沈着が認められた。(参照 162)

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

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

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、165)

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 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 産生能が有意に増加した。(参照 166)

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

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

1 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
2 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
3 ける、CYP(シトクロム P450)依存酵素活性である ethoxyresorufin *O*-
4 dealkylase 及び pentoxyresorufin *O*-depenhtylase 活性並びに GST 活性は、
5 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)

6 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
7 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
8 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
9 は 2.5 mg/kg 体重/日投与群から増加し、IgG 及び IgM は 0.83 mg/体重/日投与
10 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
11 169)

12 B6C3F1 マウス(1 群雌 12 匹)に、DON を 0 又は 25 mg/kg 飼料(0 又は 5
13 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
14 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
15 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
16 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)

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 ルであった。(参照 171)

24 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
25 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
26 (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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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)

32 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
33 マウス、COX-2 ノックアウトマウス(B6、129P2-*Ptgs2*^{tm1smi} (002181-M;COX-
34 2-knockout))とその野生型マウス(B6、129P2-*Ptgs2*^{tm1smi} (002181-W))に 0、10
35 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
36 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
37 (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
38 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

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 以外のトリコセ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)を含む自然汚染オート麦を投与した結果、血清 IgA の変化は認められなかった。(参照 177)

表 1 4 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)	参考文献
		(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 52 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 群雄雌 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 52 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 日目にオオアル 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 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)

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 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 時間後であった。(参照 185)

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-3、CINC-1、MIP-2)、AP-1 複合体の構成成分(c-Fos、Fra-2、c-Jun、JunB)及び 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した。IL-11 については 8 時間後も増加した。(参照 186)

B6C3F1 マウス(8～10 週)及び離乳 B6C3F1 マウス(3～4 週、雌各 5～8 匹)に、DON を 0 又は 5 mg/kg 体重で経口投与した結果、離乳マウスの最大血中 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 の発現量は成体マウスより 2～3 倍多かった。(参照 53)

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ナルを抑制すると考えられている SOCS(Suppressors of cytokine signaling)1、SOCS2 及び SOCS3 の mRNA 発現を調べた結果、0.5 mg/kg 体重以上の投与群において、筋肉組織、脾臓及び肝臓における SOCS3 mRNA の用量依存的な増加が認められた。12.5 mg/kg 体重の DON 投与により血中 DON 濃度は 1 時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子である IGFALS(Insulin-like growth factor acid labile subunit) mRNA の発現を調べた結果、DON 投与後肝臓で減少し、3～5 時間後には 75%減少した。(参照 187)

B6C3F1 マウス(1 群雌 6～8 匹、3～6 週齢)に、20mg/kg の DON を含む飼料を 8 週間投与した結果、非投与群と比較して体重の増加が抑制された。DON 投与群では DON 血中濃度が 2 週間後には 48 ng/mL となり、8 週まではほぼ同じ濃度(44～63 ng/mL)であった。DON 投与後、肝臓における IGFALS の mRNA 発現は 2 週間後には非投与群の 37%と低下し、8 週後まで低いレベルであった。DON 投与群の血中 IGF1(Insulin-like growth factor1)及び IGFALS 濃度は 2～8 週において非投与群より低く、それぞれ 74～64%及び 34～40%であった。B6C3F1 マウス(1 群雌 5 匹)に 0、0.1、0.5、1、5 又は 12.5 mg/kg 体重の DON を単回投与すると 2 時間後の肝臓における IGFALS の mRNA 発現は、0.5 mg/kg 体重投与以上で用量依存的に増加した。(参照 188)

d. リンパ系組織におけるアポトーシス

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 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が高濃度ではわずかに亢進された。(参照 189)

in vitro で、J774A.1 細胞を DON(10~100 µM)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)

② 血液毒性

~~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)~~

~~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 日間強制経口投与した結果、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で血漿中のハプトグロビンが有意に増加し、IgG は 0.83 mg/kg 体重/日以上で及び IgA は 7.5 mg/kg 体重/日で減少した。(参照 169)~~

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 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、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 通りが考えられた。(参照 190)

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)

Wistar 系ラット(1 群雄各 5 匹)に、DON を 0、0.83、2.5 及び 7.5 mg/kg 体重/日で 8 日間強制経口投与した結果、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で血漿中のハプトグロビンが有意に増加し、IgG は 0.83 mg/kg 体重/日以上で及び IgA は 7.5 mg/kg 体重/日で減少した。(参照 169)

③ その他

ヒトリンパ球を DON 0、30、60、400 ng/mL 存在下で最長 72 時間培養した。細胞増殖は DON 濃度によりそれぞれ 8%、19%、99%抑制された。又、リンパ球の活性化と関連する細胞表面抗原である CD69、CD25 及び CD71 の発現について測定した結果、CD69 は 6 時間後に減弱し、その後増加したことから CD69 が発現抑制を受けることが示された。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制すると考えられた。(参照 191)

DON を 0、6.25、12.5、25、50、100、250 又は 500 ng/mL の濃度で添加した培地で 172 人（男女各 86 人）のボランティアのヒト末梢血リンパ球を培養した。24 時間後の細胞生存率は、79.84%（6.25 ng/mL）から 12.11%（500 ng/mL）であった。DNA 損傷（コメットアッセイ）は、6.25 ng/mL 以上でテールが延長した。また、6.25 ng/mL 以上で染色体異常が観察された。さらに、酸化ストレスマーカー（酸化型グルタチオン、8 ヒドロキシデオキシグアノシン等）の上昇や DNA 修復関連酵素の発現増加も観察された。（参照 5040）

ラット骨髓細胞より分離した造血前駆細胞に、0、3、30 又は 300 ng/mL で DON 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 では毒性が認められなかった。（参照 192）

ヒト臍帯血とラット骨髓由来の顆粒単球前駆細胞(GM)を DON(10^{-6} ～ 10^{-8} M)の存在下で 14 日間培養し、コロニー形成能を測定した結果、DON はヒトとラットの CFU-GM(顆粒球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} 、 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 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 だった。（参照 193）

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 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血前駆細胞の破壊による可能性が示唆された。（参照 194）

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 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 の標的細胞と考えられた。（参照 195）

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-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能的な影響を及ぼす可能性を示している。（参照 196）

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 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）

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

198)

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(iNOS)の産生と IFN- β 機能を抑制し、NO 産生が低下した。(参照 199)

5~25 mg/kg 体重で経口投与した DON は、マウス (B6C3F1、C57BL/6-Tnfrsf1、C57BL/6J、B6;129S-IL6、) (1 群雄各 3~9 匹) における LPS 誘発毒性を増強した。(参照 1023、1010、1011、1024)

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 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-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 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-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)

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)

a. *in vitro* 及び *ex vivo* における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性比較

In vitro 及び *ex vivo* における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性を表 15 に示した。

3T3 細胞 (マウス繊維芽細胞) を用いて BrdU バイオアッセイを行った結果、IC₅₀ は、DON が 1.50±0.34 μ M で、15-Ac-DON が DON と同等、3-Ac-DON が 15-Ac-DON 又は DON の 9 分の 1、DOM-1 が DON の 54 分の 1 であった。(参照 1030)

ラット (PVG 種) 又はヒト (健常ボランティア) の洗浄白血球を用いて 50%芽球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。(参照 240(済))

ブタ由来 IPEC-1 細胞又はヒト由来 Caco-2 細胞を 0~100 μM の DON にばく露して腸管上皮への影響を調べたところ、TEER (経上皮電気抵抗) の低下、4-kDa デキストラン及び病原大腸菌に対する傍細胞透過性の継時及び用量依存的な上昇及びタイトジャンクションタンパク質 (claudin) 発現の低下が観察された。また、2.85 mg/kg 飼料で 5 週間飼育したブタから摘出した空腸での透過性の亢進及びタイトジャンクションタンパク質の発現低下が観察された。(参照 2031)

IPEC-1 細胞を 0~30 μM の DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON で 24 時間培養した結果、15-Ac-DON、DON、3-Ac-DON の順で細胞増殖を抑制した。また、バリア機能を評価する TEER は、30 μM の DON が 37%減少させた。10 μM の 15-Ac-DON 群は、75%減少させた。30 μM の 3-Ac-DON では変化がなかった。30 μM の DON 及び 3-Ac-DON は、4-kDa のデキストランの透過を増強しなかった。10 μM の 15-Ac-DON は、claudin-3 及び claudin-4 の発現をそれぞれ 43%及び 34%減少させた。一方、10 μM の DON 及び 3-Ac-DON は、claudin を減少させなかった。また、IPEC-1 細胞を 10 μM の 3-Ac-DON、DON 及び 15-Ac-DON で 1 時間培養した結果、ERK1/2 及び JNK がリン酸化された。0~10 μM の DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON で 4 時間培養して MAPK を測定した結果、それぞれ 50、46 又は 68%減少させた。また、10 μM の DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON で 1 時間培養後の 15-Ac-DON 群でのみ MAPK がリン酸化された。

摘出したブタの空腸を 10 μM の DON、3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON でばく露した結果、15-Ac-DON 処理群でのみ病理組織学的変化が観察された。何れの群においても絨毛の短縮が観察された。(参照 2032)

IPEC-1 細胞を 0.12~150 μM の DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV 及び 4-Ac-NIV の単独あるいは組合せで 24 時間培養後の細胞活性を MTT アッセイで調べた。DON 及び 15-Ac-DON の Dm (IC_{50}) 値は、同等であった。一方、3-Ac-DON は、 Dm 値が 10 倍高く、DON 及び 15-Ac-DON の 1/10 の毒性を示した。DON・15-Ac-DON 及び 15-Ac-DON・3-Ac-DON の組合せは、相乗効果を示した。DON 及び 3-Ac-DON は、高用量で相乗効果を示したが、低用量では拮抗した。(参照 2004)

Caco-2 細胞 (ヒト腸上皮細胞) を 0~10 mM の DON 又は DON-3-Glucoside で処理した結果、DON-3-Glucoside 処理群は、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼの一つである JNK 及び p38 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (p38 MAPKs) を活性化しなかった。また、5 週齢のブタの空腸を摘出し、10 mM の DON 又は DON-3-Glucoside で 4 時間処理して定量 PCR 及びマイクロアレイ解析した結果、DON 処理群のみ炎症性サイトカインの発現が増加していた。(参照 2029)

Caco-2 細胞を実際の消化管中濃度に近い 50、500 又は 5,000 ng/mL の DON に 24 時間ばく露した結果、総タンパク質量及びトリチウムラベルロイシンの取り込みの低下、傍細胞透過性の上昇、TEER の低下、タイトジャンクションタンパク質 (claudin-4) 発現の低下が用量に依存して観察された。(参照 2046)

Caco-2 細胞に DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV 又は 4-Ac-NIV を 7.5 nM-

6.67 μM で単独又は組合せて培養した結果、細胞増殖抑制が DON 処理群と 15-Ac-DON 処理群で同等で、3-Ac-DON 処理群で低下した。これらの 2 種あるいは 3 種の組合せ群の細胞増殖抑制は、相加効果を示した。(参照 2003)

GES-1 (ヒト胃上皮細胞) を DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 又は DON-3-Glucoside の 0、0.375、0.75、1.5、3 又は 6 ppm で、24 時間培養して生存率を比較した結果、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside の順で生存率が低下した。(参照 3437)

真核細胞に対する DON の毒性は、リボゾームの 60S サブユニットにトリコテセン毒素の 3 か所 (3 位、エポキシル基、14 位) が水素結合して発現する。(参照 4197)

表 1 5 *in vitro* 及び *ex vivo* における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性

被検物質	評価材料	試験方法	結果	参照
DON 3-Ac-DON 15-Ac-DON DOM-1	マウス繊維芽細胞 (3T3)	BrdU バイオアッセイ DON: 0.2-8.4 μM 3-Ac-DON: 0.9-29.6 μM 15-Ac-DON: 0.5-14.8 μM DOM-1: 13.2-446.0 μM	IC ₅₀ DON : 1.50 $\pm$ 0.34 μM 15-Ac-DON : DON と同等 3-Ac-DON : DON の 1/9 DOM-1 : DON の 1/54	1030
DON 3-Ac-DON	洗浄白血球 ・ラット (PVG) ・ヒト (健常ボランティア)	DON: 0,50,150,300 ng/mL 3-Ac-DON: 0,400,1600,2400 ng/mL	50% 芽球形成抑制は、3-Ac-DON に比較して DON が有意に高かった。	240 (済)
DON	IPEC-1 細胞 (ブタ) Caco-2 細胞 (ヒト)	1) <i>in vitro</i> ・TEER ・4kDa デキストラン 傍細胞透過性 ・病原大腸菌傍細胞透過性 ・タイトジャンクション蛋白発現 DON: 0-100 μM 2) <i>ex vivo</i> DON 2.85 mg/kg 飼料 で 5 週間飼育したブタ から抽出した空腸	1) <i>in vitro</i> TEER、4kDa デキストラン傍細胞透過性及び病原大腸菌傍細胞透過性は、経時及び用量に依存して上昇 ・タイトジャンクション蛋白発現の経時及び用量に依存して低下 2) <i>ex vivo</i> 透過性の亢進とタイトジャンクション蛋白発現低下	2031
DON 3-Ac-DON 15-Ac-DON	・IPEC-1 細胞 (ブタ) ・ブタ空腸 (抽出)	・IPEC-1 細胞 ～4 時間培養 DON: 0-30 μM 3-Ac-DON: 0-30 μM 15-Ac-DON: 0-30 μM ・ <i>ex vivo</i> ブタ空腸 DON: 10 μM 3-Ac-DON: 10 μM 15-Ac-DON: 10 μM ばく露後に組織観察 ・ <i>in vivo</i> ブタ空腸 ①DON 2290 $\mu\text{g/kg}$ 飼	・細胞増殖抑制 15-Ac-DON > DON > 3-Ac-DON ・TEER DON: 30 μM で 37%減少 3-Ac-DON: 30 μM で変化なし 15-Ac-DON: 10 μM で 75%減少 ・4-kDa デキストラン透過 DON: 30 μM で変化なし 3-Ac-DON: 30 μM で変化なし ・claudin 3-Ac-DON: 10 μM で減少なし	2032

		料 ②DON 1240 µg/kg 飼料、3-Ac-DON 935 µg/kg 飼料で 4 週間飼育後の空腸の組織観察	変化なし 15-Ac-DON:10 µM で減少なし 15-Ac-DON:10 µM で claudin-3 を 43%減少、claudin-4 を 34%減少 ・ ERK1/2、JNK DON: 10 µM でリン酸化 3-Ac-DON: 10 µM でリン酸化 15-Ac-DON:10 µM でリン酸化 ・ MAPK DON: 0-10 µM で 50%減少 3-Ac-DON: 0-10 µM で 46%減少 15-Ac-DON:0-10 µM で 68%減少 MAPK のリン酸化は 15-Ac-DON のみで誘導 ・ 摘出空腸 ex vivo 15-Ac-DON ばく露のみ組織病理学的変化を観察 ・ 空腸 in vivo ①及び②で絨毛の短縮を観察	
DON 3-Ac-DON 15-Ac-DON NIV 4-AC-NIV	IPEC-1 細胞 (ブタ)	・ MTT DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV、4-AC-NIV の 0.12-150 µM の単独あるいは組合で 24 時間培養	・ DON、15-Ac-DON、NIV、4-AC-NIV 単独で同等 ・ 3-Ac-DON は、10 倍高値 (毒性 1/10) ・ DON・NIV、DON・15-Ac-DON、15-Ac-DON・3-Ac-DON の組合せは、相乗効果 ・ DON・3-Ac-DON は、高用量で相乗効果、低用量で拮抗	2004
DON DON-3-Glucoside	1) <i>in vitro</i> Caco-2 細胞 (ヒト) 2) <i>ex vivo</i> 摘出空腸 (ブタ)	1) <i>in vitro</i> JNK、p38MAPKs 活性 DON: 0-10 mM DON-3-Glucoside: 0-10 mM 2) <i>ex vivo</i> DON または DON-3-Glucoside 10mM で 4 時間処理	1) <i>in vitro</i> DON 及び DON-3-Glucoside は、JNK、p38MAPKs 活性しなかった 2) <i>ex vivo</i> DON 処理群のみで炎症サイトカイン発現増加	2029
DON	Caco-2 細胞 (ヒト)	DON: 50, 500, 5000 ng/mL で 24 時間培養	・ 総タンパク質量の低下 ・ トリチウムラベルロイシン取込低下 ・ 傍細胞透過性上昇 ・ TERR 低下 ・ タイトジャンクションタンパク質発現低下	2046
DON 3-Ac-DON 15-Ac-DON NIV 4-AC-NIV	Caco-2 細胞 (ヒト)	DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV、4-AC-NIV の 7.5 nM-6.67 µM の単独あるいは組合で 24 時間培養して細胞増殖を観察	・ DON 処理群と 15-Ac-DON 群で同等 ・ 3-Ac-DON 処理群で低下 ・ DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON の 2 または 3 種の組合せは、相加効果	2003
DON 3-Ac-DON 15-Ac-DON DON-3-Glucoside	GES-1 細胞 (ヒト)	DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucoside の 0, 0.375, 0.75, 1.5, 3, 6 ppm で	・ DON-3-Glucoside > 15-Ac-DON > 3-Ac-DON > DON の順で細胞が生存	3437

		24 時間培養して細胞生存率を観察		
DON	真核細胞		・リボゾームの 60S サブユニットにトリコセン毒素の 3 位、14 位、エポキシ基が水素結合して毒性発現	4197

3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、*in vitro* 試験で細胞毒性が確認されているが、経口投与された体内動態の知見から、吸収されると速やかに DON に変換され、DON として毒性発現すると考えられた。また、DON-3-Glucoside は、*in vitro* 試験で毒性の低いことが確認されているが、経口投与した DON-3-Glucoside の一部は DON に変換され、DON として毒性発現すると考えられた。

b. *in vivo*における DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の毒性比較

水のみ与え 8 時間絶食させた B6C3F1 マウス（1 群雌各 8 匹）に複数用量の 3-Ac-DON 又は 15-Ac-DON を単回強制経口投与（0、0.5、1、2.5 及び 5 mg/kg 体重）後 16 時間まで継時的に摂餌量を測定し、DON を用いた既報と比較した。その結果、15-Ac-DON 及び 3-Ac-DON の 2.5 mg/kg 体重以上群で投与後 2 時間以内の摂餌量の減少及びその後の回復が観察されたが、1 mg/kg 体重群では影響は認められなかった。この結果は、既報と同様と著者らは述べている。（参照 2054）

水のみ与え 8 時間絶食させた B6C3F1 マウス（1 群雌各 5 匹）に DON 又は DON-3-Glucoside を 0、2.5、5、10 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、16 時間後までの摂餌量や 2.5、5、10 mg/kg 体重投与群を用いて 6 時間までの血漿中消化管ホルモン（CCK、PYY）を測定した。その結果、全投与群で投与後 6 時間まで摂餌量が減少し、その後回復した。減少の程度は、DON 投与群で顕著であった。両群で CCK 及び PYY が増加した。また嘔吐への影響を検討するため、水のみ与え 24 時間絶食させたミンクに 0、0.01、0.05、0.25、0.5 mg/kg 体重の DON 及び 0、0.05、0.25、0.5、1.0、2.0 mg/kg 体重の DON-3-Glucoside を単回強制経口投与後 3 時間まで観察した。その結果、嘔吐に関する所見が DON 0.05 mg/kg 体重以上の群及び DON-3-Glucoside 2.0 mg/kg 体重群で増加し、投与 0.01 mg/kg 体重及び DON-3-Glucoside 1.0 mg/kg 体重以下では観察されなかったことから、DON-3-Glucoside の嘔吐誘発作用は DON より弱いと考えられた。（参照 2055）

ブタ（1 群雄各 5 頭）に DON（6 mg/kg 飼料）に 3-Ac-DON（2 mg/kg 飼料）又は 15-Ac-DON（2 mg/kg 飼料）を混餌して 2～3 週間投与した結果、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON の添加による毒性の増強は認められなかった。（参照 125（済））

離乳直後の去勢ブタ（1 群雄各 6～7 頭）に DON（2290 µg/kg 飼料）単独飼料あるいは DON（1,240 µg/kg 飼料）、15-Ac-DON（935 µg/kg 飼料）の混合飼料を 4 週間投与した。その結果、両投与群ともに摂餌量及び体重増加量の減少が認められた。絨毛の高さは、混合飼料投与群で有意に低下したが、いずれの投与でも陰窩の深さには差が認められなかった。空腸の病理組織学的検査において、毒性病変（萎

縮、絨毛の癒合、壊死性の残差及び腸上皮の融解)の数及び程度が両群で抑制され、混合投与群でより明らかであった。空腸上皮の MAPK リン酸化経路の遺伝子を解析した結果、混合投与群でリン酸化 ERK1/2 及び p38 が増加したが、JNK には単独飼料群、混合飼料群ともに変化は認められなかった。(参照 2032)

DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside の全てを同時に比較した試験はなく、実験条件も単回投与、単一用量あるいは検査項目が摂餌量測定のみなど限られた情報であったが、3-Ac-DON、15-Ac-DON あるいは DON-3-Glucoside が DON より明らかに強い毒性を示す結果は得られていない。

B. ニバレノール(NIV)

(1)急性毒性

NIV の経口投与による半数致死量(LD₅₀)を表 1 6 に示した。

表 1 6 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
マウス、ddY、雄、6 週齢	38.9	202
ラット、F344、雌雄、5 週齢	19.5	203

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観察された。(参照 202)

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 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)

アヒルに 1.0 mg/kg 体重の用量の NIV を皮下投与した結果、嘔吐が認められた。4-Ac-NIV の皮下投与では 0.4 mg/kg 体重で嘔吐が観察された。(参照 204)

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

イヌに 4-Ac-NIV を 0.1 mg/kg の用量で静脈内投与した結果、4 匹中 1 匹に嘔吐が認められた。(参照 204)

(2)亜急性毒性

表 1 7 に NIV 投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

表 1 7 精製ニバレノール(NIV)の経口又は混餌投与における
亜急性毒性試験の結果

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

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 日あたりに換算した値)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

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

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)

③ フタ

フタ(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 1-8 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 以外のトリコセンを産生しないとされており、~~Ac-NIV~~4-Ac-NIV 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 以外のトリコセセンを産生しないとされており、~~Ac-NIV~~**4-Ac-NIV** 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。血清中のアルカリフォ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 8 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
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス C57BL/6C rSlc (1 群雌 6 匹)	混餌、1 年	0、6、 12、30	0、0.68、 1.51、3.84	・ 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 rSlc (1 群雌 42 匹)	混餌、2 年	0、6、 12、30	0、0.66、 1.38、 3.49	・ 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 AFB1 を腹腔内投与し、6 週間後に NIV を 0、6 又は 12 mg/kg で混入させた飼料を 1 年間混餌投与する試験が実施された。試験に用いた NIV は、精米で *F. nivale* を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメでは NIV 以外のトリコテセンを産生しないとされており、~~Ac-NIV~~**4-Ac-NIV** も不検出とされている。3 群すべての雄で肝細胞癌及び腺腫が発生したが、雌の発生率は NIV 0、6、12mg/kg 飼料投与群でそれぞれ 31%、21%及び 0%であった。(参照 214)

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

(4)生殖発生毒性

表 1 9 に NIV 投与による生殖発生毒性試験の結果を示した。

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)

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 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、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 7~15 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

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

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。(参照 217)

表 19 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
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、ICR (1 群雌 10～11 匹)	混餌、妊娠 0～18 日	0、6、 12、30	0、0.7、 1.4、3.5*	・ 30 mg/kg 飼料で母動物の 体重増加抑制及び胚毒性 ・ 12 mg/kg 飼料以上で胎児 成長抑制	1.4*	0.7*	かび米 投与	217
マウス、ICR (1 群雌 5～10 匹)	胃内投与 (生理食塩 水)、妊娠 7～15 日		0、1、5、 10、20	・ 10 mg/kg 体重/日以上で母 動物の体重増加抑制及び胚 毒性 ・ 5 mg/kg 体重/日以上で胎児 成長抑制	5	1		217

*:SCF による換算値

(5) 遺伝毒性

NIV の遺伝毒性試験の結果を表 19-20 にまとめた。

NIV は V79-E 細胞(チャイニーズハムスター肺由来株化細胞)を用いた *in vitro* 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)

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)

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)

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)

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)

表 1-9-20 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
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

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。

た結果、NIV は、マウスの生存率に影響を及ぼさなかった。(参照 154)

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

b. 血清中 IgA レベルの変化及び IgA 腎症

NIV は DON と同様に IgA に対する影響と、マウスで IgA 腎症が報告されている。(表 2 1)

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

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

C3H/HeN、C3H/HeJ 及び BALB/C マウス(1 群雌 9~12 匹)に、精製 NIV 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 221)

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。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 細胞数は対照より高い値のままであった。(参照 222)

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 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

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

/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 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、IgG₁ 及び IgA 産生が有意に阻害された。(参照 223)

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 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った。(参照 209)

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 産生量の増加傾向及び IgG 産生量の減少傾向がみられた。(参照 211)

表 2 1 ニバレノール(NIV)の IgA 産生への影響

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	IgA 産生への影響が認められた最小投与量 (mg/kg 体重/日)	IgA 産生への影響が認められなかった最大投与量 (mg/kg 体重/日)	備考	参照
		(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	・ パイエル板中 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)	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	0.9*			223

特異的 T 細胞 受容体 □□- Tg マウス、 BALB/c、 8～13 週齢、 雄				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				
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

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)

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

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

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)~~

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 μ M/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 μ M 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

【事務局より】

- ・ EFSA2017 引用文献の中から *in vitro* の試験を 2 報追加記載
- ・ Google scholar を用い、「deoxynivalenol」、「nivalenol」、「combination」を 2017 年以降で検索したところ該当なし (2018 年 8 月 3 日)

~~(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)~~

~~(2)~~ (1) *in vitro*

DON と NIV の *in vitro* における複合作用の結果を表 2-2 にまとめた。
ヒト末梢リンパ球の *in vitro* における PHA 又は PW による刺激誘導性増殖に及ぼす 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複合ばく露の抑制作用が検討された。いずれの毒素も単独でリンパ球増殖を抑制し、IC₅₀ は、NIV (IC₅₀: 350、270 nM; PHA 及び PW の順)、DON (IC₅₀: 430、380 nM)、DAS (IC₅₀: 4.1、4.0 nM)、T-2 トキシン (IC₅₀: 1.4、1.1 nM)であった。
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 が拮抗作用を有することが示唆された。(参照 228)

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、ブタ血液細胞の Con A によるマイトジェン誘導性細胞増殖に及ぼす抑制作用が検討された。 α -ZEA (0.5~20 μ M)、NIV 及び DON (0.065~2 μ M)は用量依存的に増殖を抑制し、作用の強さは NIV>DON> α -ZEA の順だった。FB1 (0.5~80 μ M)は増殖に影響しなかった。FB1 と α -ZEA では相乗的に増殖抑制が認められたが、DON と 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)

J774A.1 細胞を NIV (10~100 μ M)又は DON (10~100 μ M)存在下で単独又は混合培養した結果、72 時間における IC₅₀ は、NIV、DON 並びに DON 及び NIV の複合で、それぞれ 11.2±0.8、16.8±0.2 及び 14.0±1.9 μ M であり、相乗効果は認められなかった。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

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) 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、DON と T-2 での組み合わせで各かび毒を混合したものをディスクに浸み込ませ、ペーパーディスク法により酵母菌 (*Kluyveromyces marxianus*) に対する生育阻害を比較した。T-2 トキシンと HT-2 トキシン、DON (5~50 µg/ディスク) と NIV (5~100 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)

IPEC-1 細胞を 0.12~150 µM の DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV 及び 4-Ac-NIV の単独あるいはその組合せで 24 時間培養し、MTT アッセイで細胞活性を調べた。DON 及び NIV の Dm (IC₅₀) 値は、同等であった。DON 及び NIV の組合せは、相乗効果を示した。(参照 2004)

Caco-2 細胞に DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV 及び 4-Ac-NIV を 7.5 nM~6.67 µM で単独あるいは組合せて 24 時間培養した結果、細胞増殖抑制は、NIV 処理群が DON 処理群より高かった。これらの 2 種の組合せ群の細胞増殖抑制は、相乗効果を示した。(参照 2003)

(2) *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)

表 2-2 デオキシニバレノール (DON) とニバレノール (NIV) の
*in vitro*における複合作用

試験系	濃度	結果	文献
ヒト末梢リンパ球	NIV : 1×10^{-7} M、 DON : 2×10^{-7} M	・PHA 又は PW 刺激誘導細胞増殖の阻害作用は相加的であり相乗的ではなかった	228
ブタ血液細胞	各々 0.065~2 µM	・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 µM	・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 µg/プレート、 NIV: 5~100 µg/プレート	・25 µg/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 2 3 に DON 及び NIV に関する疫学研究等の報告をまとめた。

表 2 3 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	参照
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) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、 GC では不検出)	514 人中 270 人が発症 (52.5%)	
中国(タイヨアン、山西省)	1988	トウモロコシ粉	・ DON の汚染濃度は 3.0 mg/kg(TLC : 1 検体) (T-2、NIV は不検出)	209 人中 142 人が発症 (67.9%)	
中国(ホンシェン、広西チワン自治区)	1989	トウモロコシ粉	・ DON の汚染濃度は、 4.0~36.0 mg/kg(TLC : 5 検体) 59.3~66.8 mg/kg(GC : 2 検体) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、 GC では不検出)	10 人中 10 人が発症	
中国(安徽省)	1991	かびの生えた小麦	・ DON の汚染濃度は、2.0- 50 mg/kg(TLC : 10 検体) (T-2 及び NIV は検査せず)	130、141 人が発症	
中国	1990	食道癌と対照患者のトウモロコシ中の DON 摂取量を比較	・ DON 平均含有率はそれぞれ 0.57 mg/kg 及び 0.099 mg/kg		233
中国	1995	食道癌ハイリスク地域と対照地域のかび	・ 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

		毒ばく露量を比較			
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 トキシン(24 試料中 3 試料において 0.55~4 mg/kg) ・LOAEL は 0.44 µg/kg 体重と推定されている(上記のとおり他の毒素も含有している点に注意)	下腹部痛、腹部膨満感、目眩、頭痛、のどの炎症、悪心、嘔吐、下痢及び血便	237 238

4. 国際機関、諸外国における評価

(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)

【事務局より】

評価書(2010年)では、JECFA(2010)の概要を引用しておりました。JECFA(2011)が公表されていることから、JECFA(2011)の記載に修正しました。
ご確認お願いいたします。

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

その後、**2011 年に** 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。~~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-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-TDI である 1 µg/kg 体重/日を、Ac-DON を含むグループ PM-TDI とすることとした。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た。**DON-3-Glucoside は、グループ PM-TDI の対象とするには、知見不十分とした。**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 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(グループ ARfD)**を 8 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 **JECFA 2011**)

NIV については、JECFA では、これまでに評価は行われていない。

(2) 国際がん研究機関 (IARC)

IARC では、1993 年に *F. graminearum*、*F. culmorum* 及び *F. crookwellense* に由来する毒素(ZEN、DON、NIV、**Ac-NIV-4-Ac-NIV**)の発がん性について評価を行っている。(参照 4)

その結果、ヒトにおいて、*Fusarium graminearum* に由来する毒素の発がん性は、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、実験動物における DON、NIV 及び **Ac-NIV-4-Ac-NIV** の発がん性については、証拠が不十分であるとされている。

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

(3) 欧州委員会 (EC) の食品**安全機関**科学委員会 (EFSA)

【事務局より】

評価書 (2010 年) では、SCF(1999)を引用しておりました。EFSA (2017) が公表されていることから、EFSA (2017) の記載内容を追加しました。
ご確認お願いいたします。

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 DON、2000 年に NIV、2002 年に T-2 トキシン、HT-2 トキシン、NIV 及び DON のグループ評価に関する意見書を公表している。(参照 31、32、33)

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 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 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、亜慢性毒性及び生殖毒性に対する影響を防ぐことが可能としている。

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 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

1 実係数 1000 を適用し、t-TDI を $0.7 \mu\text{g/kg}$ 体重/日と設定している。

2 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
3 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
4 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
5 されている。

6 ~~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~~
7 ~~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~~
8 ~~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~~
9 ~~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~~
10 ~~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~~
11 ~~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)~~
12 ~~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~~
13 ~~られなかった。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、~~
14 ~~3-Ac-DON に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~~
15 ~~る推定が可能かもしれない。しかしながら、3-Ac-DON と 15-Ac-DON の両者と~~
16 ~~DON とのグループ 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~~
17 ~~なる知見は十分でないと判断し、本評価においては検討を行わないこととした。~~

18 その後、2017 年に DON の再評価が公表され、経口摂取された 3-Ac-DON、15-
19 Ac-DON 及び DON-3-Glucoside が DON に代謝、吸収されると仮定された。(参照
20 2024) また、3-Ac-DON 及び 15-Ac-DON は、DON と同様の毒性を示すと判断さ
21 れた。(参照 2053、2054、2055、2003、2004、2029) さらに、DON-3-Glucoside
22 を評価対象物質から除外できないとした。これらのことから、3-Ac-DON、15-Ac-
23 DON 及び DON-3-Glucoside の毒性を DON と同等として、DON のグループ TDI
24 を $1 \mu\text{g/kg}$ 体重/日を設定した。また、ヒトの食後 30 分以内の嘔吐の NOAEL 26
25 $\mu\text{g/kg}$ 体重から、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON 及び DON-3-Glucoside のグルー
26 プ ARfD $8 \mu\text{g/kg}$ 体重を設定した。(参照 EFSA 2017)

1 **5. ばく露状況**

2

V. 食品健康影響評価

【事務局より】

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

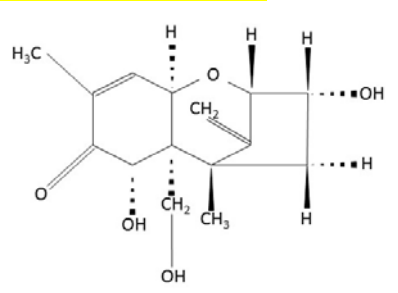
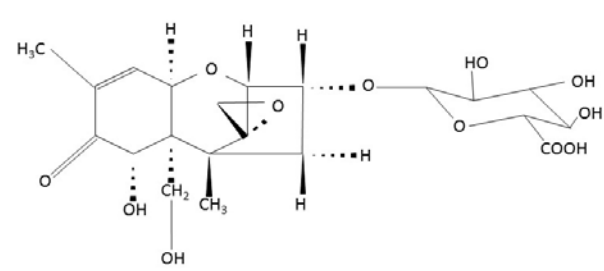
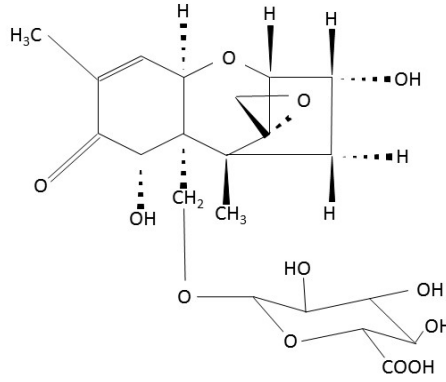
そこで、今回、食品健康影響評価の部分を記述するに当たり、①危害要因特定、②危害要因判定、③ばく露評価、④リスク判定の4つの段階を明確にしたいと考えており、次回以降、ご審議をお願いいたします。合わせて、記述の構成も再考いたします。

1 **<別紙 1：代謝物名称>**

【事務局より】

他の評価書に統一して、代謝物の略称、名称及び構造式を追加しました。
ご確認お願いいたします。

2

略称	名称・構造式
DOM-1	脱エポキシ化デオキシニバレノール  (参照 7001)
DON-3-GlucA	デオキシニバレノール-3-グルクロン酸  (参照 7001)
DON-15-GlcA	デオキシニバレノール-15-グルクロン酸  (参照 7001)

3

4

1 **<別紙 2：検査値等略語一覧>**

略称	名称
15-Ac-DON	15-アセチル化デオキシニバレノール
15-Ac-DON-3-GlcA	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
3-Ac-DON	3-アセチル化デオキシニバレノール
3-Ac-DON-15-GlcA	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
4-Ac-NIV	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 A β
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
DOM-1	脱エポキシデオキシニバレノール
DON	デオキシニバレノール
DON-3-Glucoside	デオキシニバレノール-3-グルコシド
DON-3-GlcA	デオキシニバレノール-3-グルクロン酸抱合体

第 52 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

DON-15-GlcA	デオキシニバレノール-1 5-グルクロン酸抱合体
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
iso-DON-3-GlcA	イソデオキシニバレノール-3-グルクロン酸
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-sulphophenyl)-2H-tetrazolium
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide

第 52 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

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	投与法	投与材料	投与期間	投与量 (mg/kg 飼料)	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	参照
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プ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 シシペルノー ル、4-AcNIV は 不検出)	21 日	0、 1.3、 12、 2050	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 52 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-Ac-DON、 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 ・□-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- Ac-DON、 1.3 mg/kg の NIV を含む)	32 日	0、1、 3	0、 0.09、 0.22*	・体重増加抑制 ・血清中□-グロブリン 減少 ・コルチゾールの増加	0.22*	0.09*	122
ブタ、12～ 13 週齢、 38 kg (1 群 6 頭)	混 餌	人工汚染トウモ ロコシ (2.5 mg/kg の DON を含む、 <i>F. graminearum</i> <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-Ac-DON、 1.1 mg/kg の ZEN を含む)	42 日	0、4	開始時 0.26 終了時 0.16*	・体重増加率、摂餌量の 減少 ・しわの多い胃 ・血清中タンパク質減少	0.26*		
ブタ、ノル ウェーラ ンドレー ス、59 日 齢、21 kg (1 群雌及 び去勢雄 各 7～11 頭)	混 餌	自然汚染エン麦 (12.4 mg/kg の DON, 1.5 mg/kg の 3-Ac-DON、 痕跡量の NIV と FUS-X, 0.75 mg/kg の ZEN を含む)	95 日	0、 0.7、 1.7、 3.5	0、 0.04、 0.1、 0.2*	・摂餌量、体重増加率の 減少、肝重量増加、血 清中アルブミン減少	0.1*	0.04*	177
ブタ、ノル ウェーラ ンドレー ス、25 kg (1 群雌 5～ 9 頭、去勢 雄 2～8 頭)	混 餌	自然汚染エン麦 (14.6 mg/kg の DON, 1.76 mg/kg の 3-Ac- DON、痕跡量の NIV と ZEN を 含む)	100 日	0、 0.5、 1、2、4	0、 0.02、 0.04、 0.08、 0.16*	・体重増加率及び摂餌量 の減少	0.16*	0.08*	
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*	
ウシ、ホル スタイン、 泌乳期初 期	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	

第 52 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

(1 群雌 2 頭)								
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 カ月 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、ジアセトキシシベルノール、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-Ac-DON、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-Ac-DON 及び 0、	0.01、 0.1、 0.21、 0.34*	・ 摂餌量、体重増加率、 屠体重量、心臓及び組織学的パラメータへの影響なし		0.34*

第 52 回かび毒・自然毒等専門調査会
DON 評価書案

				0.15、 0.26、 0.5 の ZEN を 含む)					
ブイラ ーのヒナ、 1 日 齢 (1 群 45 羽)	混 餌	汚染トウモロコ シ(9.8 mg/kg の DON、1.24 mg/kg の 15-Ac- DON、0.725 mg/kg の NIV、 1.15 mg/kg の ZEN、1.04 mg/kg のモニリ ホルミン、1.43 mg/kg のボーベ リシン、0.105 mg/kg の FB1 を 含む)	37 日	1.8、 3.6、 5.3 + 50%の 他のマイ コトキシ 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-Ac-DON を含む)	14 日	0 、 1、 2、4、 6、8、 10	0、 0.075、 0.15、 0.3、 0.45、 0.6、 0.75*	・ 嘔吐、摂餌量減少	0.45*	0.3*	112
ネコ、アメ リカンシ ョートヘ ア、1～9 歳、1～ 4 kg (1 群 2～8 頭)	混 餌	自然汚染小麦(37 mg/kg の DON、1 mg/kg の 15-Ac-DON を含む)	14 日	0、 1、 2、4、 6、8、 10	0、 0.05、 0.1、 0.2、 0.3、 0.4、 0.5*	・ 嘔吐、摂餌量減少	0.4*	0.3*	112

*: JECFA による換算値

1
2
3

1 <参照>