府 食 第 ８ ７ ２ 号
平成２２年１１月１８日

厚生労働大臣
細川　律夫　殿

食品安全委員会
委員長　小泉　直子

食品健康影響評価の結果の通知について

食品安全委員会では、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）（以下「法」という。）第 23 条第１項第２号の規定に基づき関係大臣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こととしています。

デオキシニバレノール及びニバレノールに係る食品健康影響評価は、第 278 回食品安全委員会（平成 21 年３月 19 日開催）にて、自らの判断で行うことを決定し、評価を進めてきたところです。今般、評価結果について、別添のとおり取りまとめましたので、法 23 条第２項に基づき通知します。

府食第８７２号
平成２２年１１月１８日

農林水産大臣
鹿野　道彦　殿

食品安全委員会
委員長　小泉　直子

食品健康影響評価の結果の通知について

食品安全委員会では、食品安全基本法（平成15年法律第48号）（以下「法」という。）第23条第１項第２号の規定に基づき関係大臣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こととしています。

デオキシニバレノール及びニバレノールに係る食品健康影響評価は、第278回食品安全委員会（平成21年３月19日開催）にて、自らの判断で行うことを決定し、評価を進めてきたところです。今般、評価結果について、別添のとおり取りまとめましたので、法23条第２項に基づき通知します。

かび毒評価書

デオキシニバレノール
及び
ニバレノール

２０１０年１１月

食品安全委員会

目　次

頁
◎審議の経緯 3
◎食品安全委員会委員名簿 3
◎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 3

要　約 4

I. 背景 6
１．経緯 6
２．現行規制等 6
（１）国内規制等 6
（２）諸外国等の規制又はガイドライン値 6

II. 評価対象物質の概要 8
１．名称、分子式、分子量、構造式 8
（１）デオキシニバレノール(DON) 8
（２）ニバレノール(NIV) 8
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
３．産生生物 9
４．発見の経緯 10

III. 安全性に係る知見の概要 12
１．実験動物等における体内動態 12
A. デオキシニバレノール(DON) 12
（１）吸収、分布、代謝、排泄 12
（２）酵素及び他の生化学パラメータへの影響 16
B. ニバレノール(NIV) 18
（１）吸収、分布、代謝、排泄 18
（２）酵素及び他の生化学パラメータへの影響 20
２．実験動物等における毒性 21
A. デオキシニバレノール(DON) 22
（１）急性毒性 22
（２）亜急性毒性試験 25
（３）慢性毒性・発がん性 30
（４）生殖発生毒性 31

（５）遺伝毒性 34
（６）その他（免疫毒性・血液毒性等） 35
B. ニバレノール(NIV) 49
（１）急性毒性 49
（２）亜急性毒性 50
（３）慢性毒性・発がん性 53
（４）生殖発生毒性 55
（５）遺伝毒性 56
（６）その他（免疫毒性・血液毒性等） 58
C. DON と NIV の複合毒性 62
（１）*in vivo* 62
（２）*in vitro* 62
３．ヒトにおける知見 63
（１）臨床的所見 63
（２）疫学研究等 63
４．諸外国における評価 64
（１）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA) 64
（２）国際がん研究機関(IARC) 65
（３）欧州委員会(EC)の食品科学委員会(SCF) 65
５．暴露状況 66
（１）汚染実態 66
（２）暴露量の推定 71
（３）製粉及び調理過程等での減衰 76

Ⅳ．食品健康影響評価 80

＜検査値等略語一覧＞ 85
＜付表＞ 88
＜参照文献＞ 92

＜審議の経緯＞

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）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009年6月30日まで)

見上　彪(委員長)
小泉直子(委員長代理)
長尾　拓
廣瀬雅雄
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2009年7月1日から)

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

＜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)

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

(2009年10月1日から)

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

要　約

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。

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

I. 背景

１．経緯

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

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

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

２．現行規制等

（１）国内規制等

現在、我が国においては、デオキシニバレノール(DON)について、小麦を対象に1.1 mg/kgの暫定基準が設定されている(平成14年厚生労働省食安第0521001号)。飼料については、4.0 mg/kg(生後 3 ヵ月以上の牛に給与される飼料)、1.0 mg/kg(生後 3 ヵ月以上の牛を除く家畜等に給与される飼料)の暫定許容値が設定されている(平成14年農林水産省飼料課長通知14生畜第2267号)。

ニバレノール(NIV)については、現在規制値は設定されていない。

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

（２）諸外国等の規制又はガイドライン値

コーデックス委員会では、DON、NIVともに基準値は設定されていない。

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 μg/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 μg/kgの基準値が設定されている。表１にEUにおけるDONの基準値を示した。(参照2)

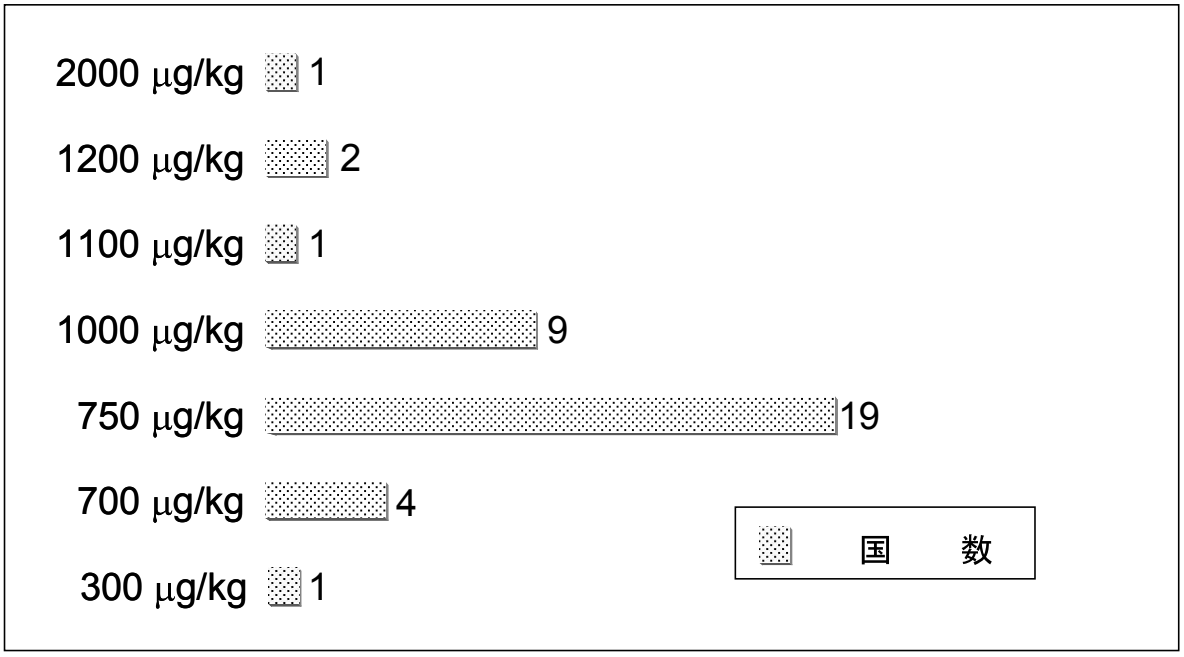


図1　各国における小麦(粉)又は穀類中のデオキシニバレノール(DON)規制値の分布

表1　EU のデオキシニバレノール(DON)基準値(EU Regulation No.1881/2006)

食　品	最大基準値 (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
直接消費用以外のトウモロコシ粉(径 500 μm 超)	750
直接消費用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。

II. 評価対象物質の概要

１．名称、分子式、分子量、構造式

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

（１）デオキシニバレノール(DON)（参照 4）

①化学名

CAS(No.51481-10-8)

和名：12,13-エポキシ-3,7,15-トリヒドロキシ-(3α,7α)-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-(3α,7α)-

IUPAC[1]

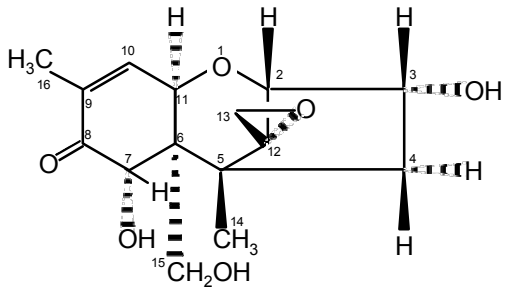
和名：12,13-エポキシ-3α,7α,15-トリヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

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

②分子式：$C_{15}H_{20}O_6$

③分子量：296.32

④構造式：



（２）ニバレノール(NIV)（参照 4）

①化学名：

CAS(No.23282-20-4)

和名：12,13-エポキシ-3,4,7,15-テトラヒドロキシ-(3α,4β,7α)-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-(3α,4β,7α)-

IUPAC

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

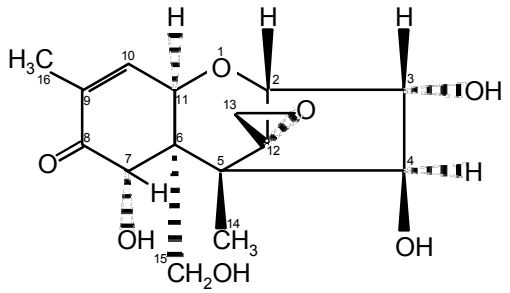
英名：12,13-epoxy-3α,4β,7α,15-tetrahydroxytrichothec-9-en-8-one

[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分子式：$C_{15}H_{20}O_7$

③分子量： 312.32

④構造式：



２．物理化学的特性

（１）デオキシニバレノール(DON)（参照4）

(a) 性状：白色針状結晶

(b) 融点：151～153 ℃

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

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

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

（２）ニバレノール(NIV)（参照4）

(a) 性状：白色結晶

(b) 融点：222～223 ℃(五酸化二リン存在下で減圧乾燥したもの)

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

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

(e) 溶解性：水にわずかに溶ける。極性有機溶媒に可溶。(参照5)

３．産生生物

DON及びNIVは、穀類(特に小麦、大麦及びトウモロコシ)の赤カビ病の病原菌である*Gibberella zeae*及びその無性胞子を形成する不完全時代の*Fusarium graminearum*、*F. culmorum*などにより産生される(参照6、7)。これらの菌は、土壌や農作物など自然界に広く分布する。これまで産生菌とされてきた*F. graminearum*は現在、種複合体として分類され、分子系統学的解析によって13種に細分されている(参照8、9)。DON及びNIVを産生する主要な菌の種類及び産生す

るカビ毒について、表２に示した。

麦類の赤かび病は感受性の高い栽培品種に発生しやすく、開花期に胞子が麦の穂に侵入し、雨が多いと病気が流行する(参照10)。日本、韓国、中国など東アジアの調査では、DON産生カビは主として、*F. graminearum*(第 7 系統)、NIV産生カビは*F. asiaticum*(第 6 系統)であり、それぞれ分布の中心は温帯地域であるが、地理的分布として、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)。

表2 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]		
*F. graminearum*種複合体	＋	＋	麦類、米、トウモロコシ	全世界
F. graminearum[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
F. asiaticum	－	＋	麦類、米	温帯(特に温暖地域)：日本(本州以南)、韓国、中国
F. vorosii	＋	－	小麦	日本(北海道)、ハンガリー
F. culmorum	＋	＋	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
F. crookwellense	－	＋	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域)：日本(北海道)
F. equiseti	－	＋	麦類、トウモロコシ	亜熱帯、温帯
F. kyushuense	－	＋	麦類、米	日本(西日本)、中国
F. poae	－	＋	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域)：日本(北海道)
F. pseudograminearum	＋	－	麦類	主にオーストラリア

1) DON：DON、3-アセチル化DON(3-AcDON)[2]、15-アセチル化DON(15-AcDON)[2]を含む。
2) NIV：NIV、4-アセチル化NIV(フザレノンーX、4-AcNIV)[2]を含む。
3) *F.graminearum* s.str.(狭義)

４．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、

[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)

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21)。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 年にフザレノンーX (4-アセチル化NIV(4-AcNIV))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)

III. 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)、欧州食品科学委員会(SCF)(1999、2000 及び 2002 年)(参照31、32、33)及び国際がん研究機関(IARC)(1993 年)(参照4)の資料等を基に、安全性に関する主な科学的知見を整理した。

１．実験動物等における体内動態

A. デオキシニバレノール(DON)

(１)吸収、分布、代謝、排泄

① 消化管内における脱エポキシ化体への変換

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

DONと雄のSprague-Dawleyラット盲腸内容物を 24 時間嫌気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 時間の嫌気的培養では脱エポキシ体に変換されなかったが、ニワトリの腸内容物ではほぼ 100%が、ウシ第一胃液では 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 ^{14}C-DONを投与した試験では、DONの変換はみられなかった。(参照39)

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

DONと雌ウシの第一胃液とを*in vitro*で嫌気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が(94%～99%)脱エポキシ化DON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-AcDON及び 15-アセチル化DON(15-AcDON)は主に脱アセチル化された。(参照43)

ヒトの糞便を 3-AcDONとともに*in vitro*で嫌気的に 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^{14}C-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ー[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は、小腸の遠位部において多く見られた。(参照46)

^{14}C-DONをブタに 0.30 mg/kg体重の用量で静脈内投与した試験では、代謝や抱合体の形成はほとんど認められず、バイオアベイラビリティーは 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ーはそれぞれ 54 及び 89%であった。(参照47)

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ーは 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ー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B6C3F$_1$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

[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。

投与において、血漿及び組織への分布濃度が 1.5～3 倍高かった。(参照52)

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

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

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

^{14}C-DONを 1.3～1.7 mg/kg体重の用量で単回経口投与したニワトリにおける分布は、投与 3 時間後で血液 416 dpm/g(下記注4参照)、血漿 570 dpm/g、胆汁 4,345 dpm/g、皮下脂肪 19 dpm/g、腹部脂肪 10 dpm/g、胸筋 5 dpm/g、大腿筋 5.3 dpm/g、脾臓 91 dpm/g、肝臓 205 dpm/g、心臓 27 dpm/g、腎臓 733 dpm/g、脳 21 dpm/g、卵管 5 dpm/gであった。投与 72 時間後の平均分布は、血液 0 dpm/g、血漿 0 dpm/g、胆汁 661 dpm/g、皮下脂肪 10 dpm/g、腹部脂肪 9.8 dpm/g、胸筋 0.5 dpm/g、大腿筋 2 dpm/g、脾臓 8 dpm/g、肝臓 10 dpm/g、心臓 0 dpm/g、腎臓 18 dpm/g、脳 0 dpm/g、卵管 2 dpm/gであった。96 時間後には、放射標識体は皮下脂肪、腎臓、筋胃及び胆汁にしか認められなかった。(参照56)

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、参照58)

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

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、

[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。

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)

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の合計量に対する脱エポキシ化DONの割合は約 80%であった。(参照46)

ブタに ^{14}C-DONを静脈内投与(0.30 mg/kg : 0.35 μCi/kg)又は胃内投与(0.60 mg/kg : 0.60 μCi/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%が糞中に排泄された。(参照39)

^{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)

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)

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(阻害率はそれぞれ 72%及び 53%)。一方、同じ濃度でRNA合成は促進された。(参照68)

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とにより抑制した。(参照69、70、71)

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、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ンの沈着が増加し、トリグリセライドが減少した。(参照72)

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 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くなると考えられる(参照75、76)。

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(BALB/cマウスケラチノサイト由来株化細胞)、Caco-2 細胞(ヒト消化管由来株化細胞)、HepG2 細胞(ヒト肝臓由来株化細胞)の順に感受性が高く、48 時間暴露後の50%細胞増殖を阻害する濃度(Inhibition Concentration 50%, IC_{50})は各々0.27、0.49、0.54、1.02 及び 8.36 μg/mLであった。(参照77)

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

HuH-6KK細胞(ヒト肝臓由来株化細胞)を、DON、アセチル化NIV(AcNIV)及び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、DON1.31 μM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 μM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-AcDON、15-AcDON及び脱エポキシ化DONの細胞増殖への影響を 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン(BrdU)取り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±537 ng/mL)、1.51±0.24 mM(510±80 ng/mL) 及び 83.0±8.77mM (23,300±2,460 ng/mL)であった。(参照82)

DON(10～100 μM)はJ774A.1 細胞(マウスマクロファージ様株化細胞)に濃度依

存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 μM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２)

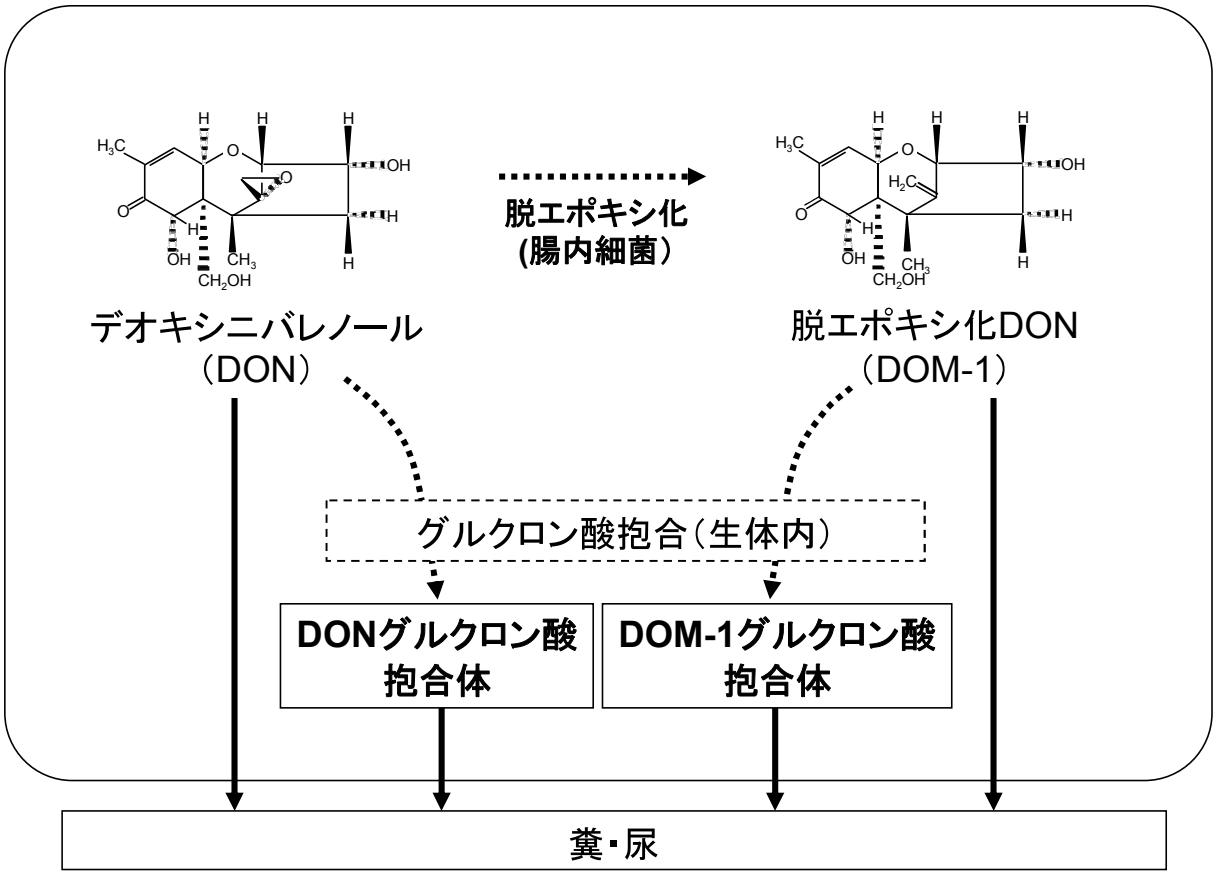


図2 主なデオキシニバレノール(DON)の変換・代謝の概要

B. ニバレノール(NIV)

(１)吸収、分布、代謝、排泄

① 消化管内における脱エポキシ化体への変換

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

NIVをブタ糞便とともに*in vitro*で嫌気的に培養した結果、脱エポキシ化体に変換された。また、脱エポキシ化能のないブタの畜舎に脱エポキシ化能を有する糞

便を散布すると、1 週間後にはブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した。(参照40)

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

② 吸収

トリチウム標識したNIVとAcNIV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、AcNIVは 30 分後に血漿中濃度が最大に達した。AcNIV投与群の血漿中最大濃度とAUCは、NIV投与群と比較してそれぞれ 5 及び 10 倍量であった。AcNIVは吸収された後、肝臓や腎臓で速やかに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)

AcNIVを 2.2 mg/kg体重の用量でブロイラー及びアヒルに静脈内又は経口投与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AcNIV及びNIVの血中濃度は最大に達し、大部分のAcNIVはNIVに直ちに変換されていた。経口投与でのAcNIVのバイオアベイラビリティー[5]はブロイラーで 9.8%、アヒルで 19.5%であった。(参照86)

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

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、AcNIV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AcNIV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

[5] 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。

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AcNIV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、AcNIV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AcNIV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。非ラベル化物質の分析から、AcNIV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合成阻害は認めれらなかったが、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IC$_{50}$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、IC$_{50}$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IC$_{50}$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(IC$_{50}$、6 μg/mL)及びDNA合成(IC$_{50}$＞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IC$_{50}$値は、11.2±0.8 μMであった。(参照83)

3T3 細胞を用いてNIV、4-AcNIV及び脱エポキシ化NIVの細胞増殖への影響をBrdU取り込みにより調べた結果、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±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３)

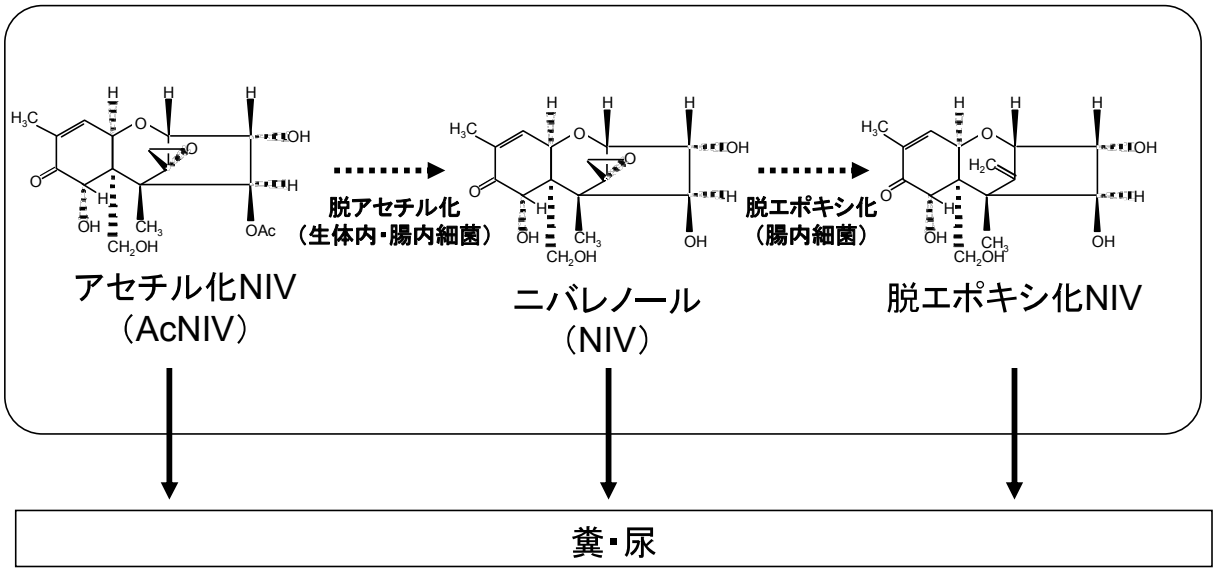


図３ 主なニバレノール(NIV)の変換・代謝の概要

２．実験動物等における毒性

毒性データのとりまとめにあたっては、DON 又は NIV それぞれを投与したときの特異的な毒性所見を明らかにするため、基本的に精製物を投与したデータを用い、

他の毒素が混入している可能性のある自然汚染飼料等を投与した実験については、必要に応じて参考とした。また、今回の評価は食品中の DON 及び NIV に関する評価であることから、経口投与のデータを中心にとりまとめた。

A. デオキシニバレノール(DON)

(1)急性毒性

DONの経口投与による半数致死量(LD_{50})を表３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３　デオキシニバレノール(DON)の急性経口毒性試験におけるLD_{50}値

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

経口LD_{50}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４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４　デオキシニバレノール(DON)を投与した実験動物における嘔吐のまとめ

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与物質	投与量	所見	ED_{50} (mg/kg体重)	嘔吐が認められた最小投与量(mg/kg体重)	嘔吐が認められなかった最大投与量(mg/kg体重)	参照文献
ブタ、雑種、9～10 kg (1群3～6頭)	強制経口(水)、単回	精製 DON	0 、0.075、0.1、0.2、0.4 mg/kg体重	・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	
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)、単回	精製 15-AcDON	0 、0.025、0.05、0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.075 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が嘔吐 ・0.1 mg/kg 体重では嘔吐なし ・0.2 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐		0.075	0.05	
	腹腔内投与(生理食塩水)、単回	精製 15-AcDON	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
ブタ、8.4 kg (1 群 4 頭)	混餌、11 日	人工汚染トウモロコシ	0 、9.0、19.7、33.5 、 43.4 mg/kg 飼料	・19.7 mg/kg 飼料以上で 1 日目に嘔吐		0.8*		
ブタ、7.1 kg (1 群 3 頭)	混餌、21 日	人工汚染トウモロコシ	0 、1.34、2.55、5.12 、 6.39 、7.83、8.63、11.9 mg/kg 飼料	・嘔吐なし			0.6*	
ブタ、ヨークシャー、去勢雄及び未経産雌 、 34 ～ 39 kg (1 群雌雄各 5 頭)	混餌、5 週	人工汚染トウモロコシ又は自然汚染小麦	0 、5.08、14.5 mg/kg 飼料(0 、0.2、0.42 mg/kg 体重/日)	・嘔吐なし			0.42	108
ブタ、74 kg (1 群雌 64 頭)	混餌、35 日	汚染小麦	0 、5 mg/kg 飼料	・嘔吐なし				109
ブタ、離乳後、7.7 kg (1 群雄雌各 8 頭)	混餌、3 週	汚染小麦	0 、0.9、2.0、2.8 mg/kg 飼料	・嘔吐なし				110
ブタ、23-27 kg (1 群 15 頭)	混餌、9 週	自然汚染トウモロコシ	1、5mg/kg 飼料	・5 mg/kg 飼料で嘔吐				111
イヌ、6ヶ月、2～3 kg (1 群 5～7 頭)	皮下投与、単回	精製 DON	0 、0.025、0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、3.8 mg/kg 体重	・0.1～0.2 mg/kg 体重で投与十数分後に嘔吐 ・1～2 mg/kg 体重で投与数分後に嘔吐		0.10	0.025	97

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

*：JECFAによる換算値

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。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、混餌投与では0.45 mg/kg体重/日の用量まで嘔吐は認められていない(参照97、参照112)。ヒツジ及びブタに1.0 mg/kg体重の用量を静脈内投与後、DONは、脳せき髄液中に検出された。ブタではヒツジの約2.5倍の毒素が脳せき髄液に達することが示された(参照113)。セロトニン（$5HT_3$: 5-hydroxytryptamine, type3)受容体拮抗薬の投与により、DONによるブタにおける嘔吐が抑制されたという報告がある(参照103)。また、げっ歯類で$5HT_3$受容体を介した小腸運動の抑制作用が報告されており、胃の弛緩や胃内容排泄遅延が認められている。(参照114)。

（2）亜急性毒性試験

表５にDONの投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

表５　精製デオキシニバレノール(DON)の経口又は混餌投与による亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	備考	参照文献
		(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)					
マウス、BALB/c、4~6週齢 (1群雄4匹)	7日	0、2.5、5、10、20、50	0、0.35、0.67、1.3、2.7、6.5	・2.5 mg/kg飼料以上で摂餌量減少 ・10 mg/kg飼料以上で体重増加率、胸腺重量の減少	1.3	0.67	指標:体重減少	115
	30日	0、10~20		・2～3週投与で4匹中3匹に石灰化を伴う心内膜炎病巣				
マウス、ICR、3週齢 (1群雌雄各10匹)	14日	0、2、4、8	(雄)0、0.37、0.76、1.49 (雌)0、0.41、0.81、1.59	・8 mg/kg飼料で摂餌量減少 ・2 mg/kg飼料以上で体重増加率の減少(雄)、赤血球数の減少	0.37			116

マウス、ICR、3 週齢 (1 群雌 10～12 匹)	14 日	0、8、12、16	0、1.2、1.8、2.4	・体重増加率及び摂餌量の用量依存的な減少	1.2			117
		0、4、8	0、0.6、1.2	・4 mg/kg 飼料以上で体重増加抑制	0.6			
マウス、Swiss-Webstar、離乳後 (1 群雄 24 匹)	35 日		0、0.75、2.5、7.5	・試験期間内に 7.5 mg/kg 体重/日投与群では 24 匹中 23 匹死亡 ・2.5 mg/kg 体重/日投与群では 24 匹中 12 匹死亡 ・2.5 mg/kg 体重/日以上で脾臓・胸腺・リンパ節・消化管の変化 ・0.75 mg/kg 体重/日以上で体重及び摂餌量減少	0.75			118
マウス、NMRI 、18 g (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
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α−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、4.7	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-AcDON 又は3-AcDON		・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-AcDON 又は 3-AcDON との複合作用なし	125
ブタ、9.8 kg(1 群雌 9 頭)	8 週	0、0.3、0.6、1.2		・摂餌量及び体重増加率は影響なし ・ASAT の増加傾向				126
シチメンチョウのヒナ、1 日齢 (1 群雌 24 羽)	21 日	0、20	0、1.6*	・摂餌量、体重増加率、血液学的、大部分の血清パラメータ、組織検査所見、心臓重量及び腎臓重量への影響なし ・血清中カルシウム減少	1.6*		トウモロコシで培養した半精製DON	127
アカゲザル (1 群 1～2 頭)	14 日		1、5	・1 mg/kg 体重/日以上で血小板数の減少、血小板の付着能の減少、フィブリノゲン濃度減少	1			128

*: 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)

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-AcDON及び 1.3 mg/kg飼料のNIVも含まれていた。DONの 3 mg/kg飼料投与群では、給餌開

始後間もなく摂餌量及び体重増加率が有意に減少した。精製DON摂取群のブタの体重増加率が数日後に回復したのに対し、自然汚染DON摂取群のブタの値は試験を通じて減少し続けた。対照群と比較してDON摂取群のブタにおける血清中α–グロブリン濃度が低値となり、高用量群でコルチゾール濃度が高かった。(参照122)

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

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

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

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

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

④ シチメンチョウ

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、急性腸炎及びに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 ヵ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

B6C3F1 マウスを用いた 2 年間の混餌投与による慢性毒性試験が行われた(表6)。雌雄各 50 匹からなる群にDON(純度 95%超；3-AcDON及び 15-AcDON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膵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)

表6　デオキシニバレノール(DON)の慢性毒性試験結果

動物種等	投与方法、期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、B6C3F1、22～28日齢(1 群雌雄各 50 匹)	混餌、2年	0、1、 5、10	(雄)0、0.1、0.5、1.1(雌)0、0.1、0.7、1.6*	・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

*: JECFA による換算値

（4）生殖発生毒性

表７にDONの生殖発生毒性試験の結果を示した。

表７　デオキシニバレノール(DON)の生殖発生毒性試験結果

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、Swiss Webster、離乳後(1 群雄 7～15 匹、雌 10～20 匹)	混餌、30 日間投与後交配		0、0.375、0.75、1.5、2	・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嚢の相対重量減少 ・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(F_0)を交尾、出産させ、児動物(F_1a)を21日齢まで検査した。F_0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。F_0雌雄マウスでは、0.375 mg/kg体重/日以上の投与群で摂餌量、飲水量の減少が、F_0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、精巣上体及び精嚢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、1.0mg/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 8 にまとめた。

*Salmonella typhimurium*を用いたエームス試験では、代謝活性化系の有無にかかわらずDONは突然変異を誘発せず(参照139、140)、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）。

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８　デオキシニバレノール(DON)の遺伝毒性試験結果

表 8-1: *in vitro* 試験

評価項目	試験系	濃度	結果	参照文献
復帰突然変異	*S. typhimurium* TA98, TA100 TA1535, TA1537*	0.4～400 μg/plate	陰性	139
復帰突然変異	*S typhimurium* TA98, TA100 *	0.7～500 μg/plate	陰性	140
復帰突然変異	*E. coli* 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 *Hprt* 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	*E. coli* K12(2 株)	0.7～500 μg/mL	陰性	140
染色体異常	チャイニーズハムスターV79細胞	0.1～1 μg/mL	陽 性 (5 倍)	143
染色体異常	チャイニーズハムスターV79細胞	0.03～0.3 μg/mL	陽 性 (5 倍)	144
染色体異常	ラット初代肝細胞	0.001～100 μg/mL	陽 性 (6 倍)	140
小核形成	ラット初代肝細胞	最高 100 μg/mL	陰性	140
ギャップ結合細胞間連絡	チャイニーズハムスターV79細胞	0.1～0.5 μg/mL	阻害	145
形質転換	BALB/3T3 マウス胚細胞	0.1～1.6 μg/mL	陽性	146
形質転換	v-Ha-ras 導入 BALB/3T3 マウス胚細胞	0.01～0.2 μg/mL	陰性	147

*: S9 活性活性化を伴う場合と伴わない場合あり
**: 肝細胞を用いた代謝活性化を伴う場合と伴わない場合あり
***: 1 μg/mL でコロニーサイズ縮小；10 μg/mL で細胞致死率 90%

表 8-2: *in vivo* 試験

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

(６)その他(免疫毒性・血液毒性等)

① 免疫毒性

a. 免疫応答及び感染抵抗性への影響

表９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/日以上の投与群で血清中α2-グロブリン及びβ-グロブリンの有意な減少が認められ、リステリア(*Listeria monocytogenes*)感染から死亡までの時間が用量依存的に短縮した。NOAELは 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L_2 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-αβ-レセプター及びIFN-γ-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)

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*Mycobterium 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)

---

[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

(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９　デオキシニバレノール(DON)の経口又は混餌投与における免疫応答及び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った最大投与量(mg/kg 体重/日)	備考	参照文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、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α2-グロブリン及びβ-グロブリンの減少及び *L. monocytogenes* 感染後死亡までの時間短縮	0.5	0.25	宿主抵抗性	150
マウス、B6C3F1、15～18 g(1 群雌 8～11 匹)	混餌、2～3 週	0、5、25	0、1、5*	・25 mg/kg 飼料でヒツジ赤血球に対するプラーク形成細胞応答低下、過敏症反応が遅延及び *L. monocytogenes* 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 *S.* Enteritidis 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 *S.* Enteritidis 感染による生存率の減少及び TNF-α産生の増加			宿主抵抗性	154
マウス、BALB/c、5 週齢 (1 群雌 6 匹)	単回強制経口投与 (溶媒：水)		0、2、5、10、25	・2 mg/kg 体重以上でレオウイルス感染症の悪化	2		宿主抵抗性	155
マウス、BALB/c、4～6 週齢 (1 群雄 4 匹)	混餌、7 日	0、2.5、 5、10、 20、50	0 、 0.35 、0.67、 1.3、2.7、 6.5	・10 mg/kg 飼料以上で胸腺重量の減少	1.3	0.67		115
マウス、BALB/c、8 週齢 (1 群雄 12 匹)	混餌、14 日	0、2	0、0.3**	・脾細胞増殖抑制	0.3**			156
マウス、Han：NMRI、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	・ *S. hyicus* 及び *M. avium* 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１０)

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、腎糸球体のメサンギウム細胞への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%アラビアゴム水溶液)した結果、個々の毒素の曝露により血漿中IgAが増加した。肝における、CYP(シトクロムP450)依存酵素活性であるethoxyresorufin *O*-dealkylase及びpentoxyresorufin *O*-depenthylase活性並びにGST活性は、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)

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 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 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169)

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

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ルであった。(参照171)

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(B6126-IL6$^{tmi\ Kopf}$)とその野生型マウス(B6120F2、1 群雄各 6 匹)に 0 又は 10 mg/kg飼料のDONを 12 週間混餌投与する試験が実施された。すべてのDON摂取群で摂餌量、体重が非摂取群と比べ低下した。DON摂取によりB6C3F1 及び野生型マウスに血清IgAの有意な上昇と腎臓メザンギウム細胞へのIgA沈着がみられたが、IL-6 ノックアウトマウスでは血清IgAの上昇は認められず、腎臓メサンギウム細胞へのIgA沈着は明らかに少なかった。(参照172)

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 マウス、COX-2 ノックアウトマウス(B6、129P2-*Ptgs2* tmIsmi (002181-M;COX-2-knockout))とその野生型マウス(B6、129P2-*Ptgs2* tmIsmi (002181-W))に0、10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 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免役複合体(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 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/F_1、MRL/lpr及びBXSBの 3 系統)に、精製DONを 0、5 又は 10 mg/kg飼料 (0、0.75 又は 1.5 mg/kg体重/日[8])で 9～14 週間混餌投与した結果、血清中のIgAに変化は認められなかったが、BXSBマウスの 10 mg/kg飼料投与群で腎臓のメザンギウム細胞へのIgAの蓄積が増加した。また、これらの免疫異常系統のマウスが、他の一般的な近交系マウスよりDONへの感受性が高いとは考えられなかった。(参照174)

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

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

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

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

---

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

表１０　デオキシニバレノール(DON)の経口又は混餌投与における IgA 産生への影響

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	IgA 産生への影響が認められた最小投与量(mg/kg 体重/日)	IgA 産生への影響が認められなかった最大投与量(mg/kg 体重/日)	参照文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)				
マウス、離乳後、B6C3F1 (1 群雌 8 匹)	混餌、6 週	0、0.5、2.0、5.0、10、25	0、0.1、0.4、1、2、5*	・2.0 mg/kg 飼料以上で血清中 IgA が増加 ・25 mg/kg 飼料で血清 IgM レベルが低下	0.4*	0.1*	119
マウス、B6C3F1、8～10 週齢 (1 群雌 6～13 匹)	混餌、24 週	0、2、10、25、50	0、0.4、 2、5、10*	・25 mg/kg 飼料 DON 投与群で、血清 IgA レベルは最大上昇、IgG 及び IgM は減少、腎臓の糸球体間質における IgA の沈着が増加			162
マウス、B6C3F1、8 週齢 (1 群雄雌各 7～9 匹)	混餌、12 週	0、2、10、25	0、0.4、 2、5*	・10 mg/kg 飼料で持続的な血清 IgA の増加、メサンギウム細胞への IgA 沈着が用量依存的に増加(特に雄で顕著)	2*	0.4*	163
マウス、B6C3F1 (1 群雌雄各 50 匹)	混餌、2 年	0、1、5、10	(雄 0、)0.1、0.5、 1.1* (雌) 0、0.1、0.7、 1.6*	・10 mg/kg 飼料の雌で血清 IgA が有意に増加	1.6*	0.7*	129
マウス、B6C3F1、8～10 週齢 (1 群雌 5～6 匹)	混餌、4、8、12 週	0、25	0、3.75**	・血清 IgA の経時的増加並びにパイエル版及び脾臓リンパ球の IgA 産生能が有意に増加	3.75**		164 165
マウス、B6C3F1、8～10 週齢 (1 群雌 9 匹)	混餌、8 週間	0、25	0、3.75**	・血清 IgA の増加並びにパイエル版及び脾臓リンパ球の IgA 産生能が有意に増加	3.75**		166
マウス、B6C3F1、8～9 週齢 (1 群雄 4 匹)	単回強制経口投与(炭酸緩衝液)		0、5、25	・5 mg/kg 体重/日以上のパイエル板細胞培養液中で IgA 産生の増加	5		167
マウス、C57BL/6、6 週齢 (1 群雄 10 匹)	強制経口投与(5%アラビアゴム水溶液) 週 3 日、4 週		0、0.071、0.355 mg/kg 体重を週 3 回投与	・血漿中 IgA の上昇	0.03***		168

マウス、B6C3F1、8 週齢(1 群雄 6 匹)	強制経口投与(水溶液)1 日 1 回、8 日		0、0.83、2.5、 7.5	・血清中の IgG 及び IgM は用量依存的に減少、 ・IgA は DON 7.5 mg/kg 体重で減少 ・IgE 値は変化なし	7.5	2.5	169
マウス、B6C3F1、8～9 週齢(1 群雌 12 匹)	混餌、24 週	0、25	0、3.75**	・血清 IgA の増加及び腎臓メザンギウム細胞への IgA 沈着	3.75**		170
マウス、B6C3F1、7～8 週齢(1 群雌 8～9 匹)	混餌、13 週	0、20	0、3**	・血清 IgA の増加及び腎臓メサンギウム細胞への IgA 沈着	3**		171
マウス、B6C3F1、B6129F2 及び IL-6 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 及び腎臓メサンギウム細胞への 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 免役複合体(IC)の蓄積、腎臓への IgA 沈着及び脾臓の IgA 分泌を誘導 ・COX-2 ノックアウトマウスでは DON による血清 IgA 上昇を促進 ・COX-2 阻害剤は DON による血清 IgA 上昇を促進			173
マウス、雌 NZBW/F1、雌 MRL/lpr、雄 BXSB、5～6 週齢(1 群各 7 匹)	混餌、9～14 週	0、5、10	0、0.75、1.5**	・血清 IgA レベルは変化なし ・BXSB マウスの 10 mg/kg 飼料群でのみ腎臓メザンギウム細胞への IgA 沈着の増加			174
ラット、Wistar、8 週齢(1 群雄 6 匹)	経口投与(水溶液)、8 日		0、7.5	・血清中 IgG、IgA の減少	7.5		169
ブタ(1 群 9～10 頭)	混餌自然汚染小麦(DON 以外のトリコテセンは不検出)、9 週	2.2～2.5		(4 及び 15 日目にオボアルブミン(OVA)で皮下免疫) ・DON 摂取群は血清 IgA 及び OVA 特異的 IgA が増加、並びに腸間膜リンパ組織で TNF-α 及び IFN-γのmRNA 発現低下			175

ブタ、9.8 kg (1 群雌 8～9 頭)	混餌、56 日	0、0.3、0.6、1.2		・0.6 mg/kg 飼料以上で血清中 IgA 値が増加傾向			176
ブタ、雌及び去勢雄、59 日齢、21.3 kg (1 群雌雄各 7～11 頭)	混餌、96 日	0、0.7、1.7、3.5(自然汚染エン麦)	0、0.04、0.1、0.2	・血清 IgA の変化なし		0.2	177

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

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-1α、IL-1β、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-κB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 μg/mLでU937 細胞(ヒト白血病由来株化細胞)においてNF-κB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-1β、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-1β、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-γ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-1α、IL-1β、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、CnAβ)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-1β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(Supressors 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/日以上の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)

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IC_{50}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)

ラット骨髄細胞より分離した造血前駆細胞に、0、3、30 又は 300 ng/mLでDONを曝露させ、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髄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IC_{50}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を曝露し、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 週間曝露された子ブタの空腸において*in vivo*でも認められた。(参照197)

4～5週齢のブタの腸に*ex vivo*でDONを4時間曝露させ、短縮化及び癒着した絨毛、小腸細胞融解、浮腫などを調べた結果、1 μM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)

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

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(LD_{50})を表１１に示した。

表１１　ニバレノール(NIV)の急性経口毒性試験におけるLD_{50}値

動物種及び系統	LD_{50} (mg/kg 体重)	参照文献
マウス、ddY、雄、6 週齢	38.9	202
ラット、F344、雌雄、5 週齢	19.5	203

6 週齢の雄ddYマウスに対するNIVのLD_{50}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LD_{50}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-AcNIVの皮下投与では 0.4 mg/kg体重で嘔吐が観察された。(参照204　＃303)

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

イヌに 4-AcNIV を 0.1 mg/kgの用量で静脈内投与した結果、4 匹中 1 匹に嘔吐が認められた。(参照204　＃303)

（２）亜急性毒性

表１２にNIV投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

表１２　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	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 日当たりに換算した値

① マウス

C57BL/6 マウス(1 群雌 6 匹)にNIVを 0、5、10 又は 30 mg/kg含む飼料を 24 日間混餌投与する亜急性毒性試験が実施された。30 mg/kg飼料投与群において、赤血球数の有意な減少とわずかな白血球数の減少が認められたが、他の血液パラメータ、摂取量、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髄細胞のポリリポソームの損傷が認められた。NOAELは 10 mg/kg飼料 (1.2 mg/kg体重/日、SCFによる換算値)であった。(参照206)

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

C57BL/6 マウス(1 群雌雄各 10 匹)にNIVを 0、6、12 又は 30 mg/kg含む飼料

を 4 週間又は 12 週間混餌投与した。試験に用いたNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコテ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

[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

意に減少した。白血球数の有意な減少が、雄では 100 mg/kg飼料、雌では 6.25 mg/kg飼料以上の投与群で認められた。100 mg/kg飼料投与群の雌雄で血小板数及び赤血球数が有意に減少し、100 mg/kg飼料投与群の雌でヘモグロビン濃度の有意な減少がみられた。組織学的観察では 100 mg/kg飼料投与群の雌雄で胸腺萎縮、骨髄細胞数減少、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 ブタ

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

④ ニワトリ

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

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

(3)慢性毒性・発がん性

① 慢性毒性試験

表 1 3にNIV投与による慢性毒性試験の結果を示した。

7 週齢のC57BL/6 マウス(1 群雌 6 匹)にNIVを 0、6、12 又は 30 mg/kg(0、0.68、1.51 又は 3.84 mg/kg体重/日相当)で混入させた飼料を 1 年間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。試験に用いたNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコテセンを産生しな

いとされており、AcNIVも不検出とされている。すべての投与群で体重と飼料摂取量の用量依存的な減少が認められた。NIV投与群では肝臓、腎臓及び胸腺の絶対臓器重量が減少し、肝臓、腎臓、胸腺及び脾臓の相対臓器重量が用量依存的に有意に増加した。肉眼的及び組織学的観察において、肝臓、胸腺、脾臓、腎臓、胃、副腎、下垂体、卵巣、胸骨、骨髄、リンパ節、脳及び小腸に異常は認められなかった。6 ヶ月後には 30 mg/kg飼料投与群において、1 年後には 6 mg/kg飼料以上投与群において有意な白血球数の減少が見られた。LOAELは 6 mg/kg飼料(0.68 mg/kg体重/日に相当)であった。(参照202)

7 週齢のC57BL/6 マウス(1 群雌 42 匹)に、NIVを 0、6、12 又は 30 mg/kg (0、0.66、1.38 又は 3.49 mg/kg体重/日相当)で混入させた飼料を 2 年間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。試験に用いたNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコテセンを産生しないとされており、AcNIVも不検出とされている。すべての投与群で体重増加が減少し、飼料摂取量の用量依存的な減少が認められた。30 mg/kg飼料投与群では肝臓絶対重量が減少し、12 mg/kg飼料以上の投与群腎臓絶対重量が有意に減少した。血清中のアルカリ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１３　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	文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス C57BL/6CrS1c (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/6CrS1c (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B_1(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×C3HF_1 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、AcNIV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、AcNIV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)陽性肝細胞巣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陽性細胞巣の面積の増加が認められた。(参照215)

(4)生殖発生毒性

表１４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)

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

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１４　ニバレノール(NIV)の生殖発生毒性試験

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

*:SCF による換算値

(５)遺伝毒性

NIVの遺伝毒性試験の結果を表１５にまとめた。

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

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(Muta™Mouse)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１５　ニバレノール(NIV)の遺伝毒性試験結果

A:*in vitro*試験

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

＊：すべて娘染色分体交換
－：未試験

B:*in vivo*試験

評価項目	試験系	結果	参照文献
DNA 損傷（コメットアッセイ）	ICR マウス(雄)に NIV（20mg/kg 体重）	経口投与：陽性（腎臓、骨髄、胃、空腸及び結腸） 腹腔内投与：陽性（結腸のみ）	219
突然変異の誘発生	トランスジェニックマウス（Muta™ Mouse）	陰性[11]	220
DNA 損傷（コメットアッセイ）	マウス	陽性[11]	220

[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。

（６）その他（免疫毒性・血液毒性等）

① 免疫毒性

a. 免疫応答への影響

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

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

b. 血清中 IgA レベルの変化及び IgA 腎症

NIVはDONと同様にIgAに対する影響と、マウスでIgA腎症が報告されている 。(表１６)

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

[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

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/日[12])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、IgG_1及びIgAレベル並びに総IgE、IgG_1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、IgG_1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１６　ニバレノール(NIV)のIgA産生への影響

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	IgA産生への影響が認められた最小投与量(mg/kg体重/日)	IgA産生への影響が認められなかった最大投与量(mg/kg体重/日)	備考	参照文献
		(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)					
マウス、C57BL/6、6週齢(1群雄10匹)	強制経口投与(5%アラビアゴム水溶液、週3回、4週		0、0.014、0.071、0.355、1.774、8.870 mg/kg体重を週3回投与	・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)特異的T細胞	飲料水、2又は4週	0、6	0、0.9*	・OVAによる全体的なIgE産生並びにOVA特異的IgE、IgG1及びIgA産生	0.9*			223

受容体αβ-Tg マウス、BALB/c、8～13 週齢、雄				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 日当たりに換算した値

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 μMの濃度でそれぞれ単独又は同時刺激した結果、LPS誘導によるIL-12 とIL-10 産生を用量依存的に抑制したが、TNF-α産生は増加した。(参照225)

d. リンパ系組織におけるアポトーシス

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

ICR:CD-1 マウス(1 群雄 5 匹)に、0、5、10 及び 15 mg/kg体重のNIVを経口投与し 12、24 及び 48 時間後に胸腺、脾臓、パイエル板におけるリンパ球のアポトーシスの進行を調べた。アポトーシスが誘導されたリンパ球数は、12 時間で用量依存的に胸腺、パイエル板において増加した。脾臓では 24 時間後にピークとなった。(参照226)

*in vitro*で、J774A.1 細胞をNIV(10～100 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)

[13] JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150

② 血液毒性

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

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

F344 ラット(1 群雌雄各 12 匹)に、0、0.4 又は 2.0 mg/kg体重/日のNIVを 30 日間強制経口投与した結果、血液学的及び生化学的パラメータに有意な変化は認められなかった。(参照203)

③ その他

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

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

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

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

C. DONとNIVの複合毒性

(1)*in vivo*

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

DONとNIVの*in vitro*における複合作用の結果を表１７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暴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、IC_{50}は、NIV (IC_{50}：350、270 nM; PHA及びPWの順)、DON(IC_{50}：430、380 nM)、DAS(IC_{50}：4.1、4.0 nM)、T-2トキシン(IC_{50}：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B_1(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 μM)、NIV及びDON(0.065～2 μM)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 μM)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 μM)又はDON(10～100 μM)存在下で単独又は混合培養した結果、72時間におけるIC_{50}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 μM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の同時曝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(5～50μg/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)

表１７　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 (*Kluyveromyces marxianus*)	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に曝露されると、30 分以内に悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまい及び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１８にDON及びNIVに関する疫学研究等の報告をまとめた。

表１８　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	参照文献
中国(シンタイ、河北省)	1984	かびの生えたトウモロコシ	・DON の汚染濃度は 0.34～3.75 mg/kg(GC-MS：2 検体)、5.10～92.8 mg/kg(RIA：3 検体) (T-2 は検査せず、NIV は不検出)	383 人中 362 人(94.5%)が発症 3-30 分後に、悪心(89.8%)、めまい(78.2%)、嘔吐(61.16%)、腹痛(6.1%)、下痢(5.2%)、発熱(5.5%)及び動悸(0.9%)	1994 年の Luo による整理に基づく（参照 232）
中国(プーヤン、河南省)	1985	赤かび病麦	・DON の汚染濃度は 2.0～40.0 mg/kg(TLC：14 検体) (T-2 及び NIV は検査せず)	217 人中 101 人(46.5%)が発症	
中国(ユリン市、広西チワン自治区)	1989	小麦粉	・DON の汚染濃度は、1.5～2.2 mg/kg(TLC：3 検体) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず)	160 人中 40 人が発症	
中国(ペインシャン、河北省)	1988	トウモロコシ粉	・DON の汚染濃度は 20.0～50.0 mg/kg(TLC：3 検体)、2.1～57.9 mg/kg(GC：6 検体) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、GC では不検出)	514 人中 270 人が発症(52.5%)	

中国(タイヨアン、山西省)	1988	トウモロコシ粉	・DON の汚染濃度は 3.0 mg/kg(TLC：1 検体) (T-2、NIV は不検出)	209 人中 142 人が発症(67.9%)	
中国(ホンシェン、広西チワン自治区)	1989	トウモロコシ粉	・DON の汚染濃度は、 4.0～36.0 mg/kg(TLC：5 検体) 59.3～66.8 mg/kg(GC：2 検体) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、GC では不検出)	10 人中 10 人が発症	
中国(安徽省)	1991	かびの生えた小麦	・DON の汚染濃度は、2.0-50 mg/kg(TLC：10 検体) (T-2 及び NIV は検査せず)	130、141 人が発症	
中国	1990	食道癌と対照患者のトウモロコシ中の DON 摂取量を比較	・DON 平均含有率はそれぞれ 0.57 mg/kg 及び 0.099 mg/kg		233
中国	1995	食道癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒曝露量を比較	・トウモロコシ中の DON 含有率(0.4 vs. 0.05 mg/kg)、15Ac-DON 含有率(0.24 mg/kg vs. 検出せず)、NIV 含有率(0.086 mg/kg vs. 0.059 mg/kg)	DON 及び NIV ではなく、トリコテセン及び ZEN の含有率が食道癌発生頻度に相関	234
中国	1993	原発性肝癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒曝露量を比較	・ハイリスク地域で平均含有率 0.89 mg/kg の DON を含んでおり、低リスク地域では 0.49 mg/kg であった		235
中国	1992	カシン･ベック病(風土性変形性関節症)の発生頻度に関連して調査	・DON 含有率は発生頻度の高いすべての地域(範囲 0.005～3.9 mg/kg)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 ・15Ac-DON 及び 3-AcDON 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．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)

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１μg/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、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-AcDONは生体内でDONに代謝されることから、3-及び 15-AcDON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。また、ブタの嘔吐に関してベンチマークドーズ法を用いて$BMDL_{10}$ を 0.21 mg/kg体重/日と算出し、これに安全係数 25 を適用し、急性参照用量(ARfD)を 8 μg/kg体重/日と設定した。(参照239)

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、AcNIV)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 AcNIV 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)の食品科学委員会(SCF)

ECの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実係数 1000 を適用し、t-TDI を 0.7 μg/kg 体重/日と設定している。

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 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

されている。

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。その結果、3-AcDONと 15-AcDONについてDONとの比較の下に行われた毒性データは限られていること(参照76、82、93、97、240)、報告によってはDONと経口毒性(単回投与)の程度が異なることが示唆されている(参照98、102、97)ことが確認された。加えて、3-AcDONは生体内でDONに速やかに代謝される(参照241)との報告が一例あるが、15-AcDONについては生体内代謝に関するデータは認められなかった。

したがって、上記 3-AcDON 代謝に関する一報告のみに基づけば、3-AcDON 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る推定が可能かもしれない。しかしながら、3-AcDON と 15-AcDON の両者と 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。

５．暴露状況

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

(１)汚染実態

小麦(玄麦)におけるDONの暫定的な基準値(1.1 mg/kg)が 2002 年 5 月に厚生労働省によって設定されたことを受け、農林水産省では輸入小麦の検査項目にDONを追加し、輸入商社に検査の実施を義務付けており、その結果が公表されている(参照245)。また、国内産麦類については、小麦及び大麦を対象としたかび毒含有実態調査が継続的に実施されており、DONと共にNIVについても調査が行われている(参照246)。また、厚生労働省においても、厚生労働科学研究等により、DON及びNIVの汚染実態調査が行われている。なお、小麦の国内生産量及び輸入量は表１９に示すとおりであり、国内消費量の約 85%がアメリカ、カナダ、オーストラリアからの輸入で国内生産量は約 15%となっている。

表１９　小麦の国内生産量及び国別輸入量(単位：万トン)

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

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

① 農林水産省による調査結果

a. DON

国内産小麦におけるDONの含有実態調査の結果を表２０に、輸入小麦の検査結果(船積み時)を表２１に示す。DONの調査及び検査の結果、国産及び輸入小麦ともに一部の検体で定量限界を超えるDONが検出されているが、2002 年度を除き、暫定基準を超えるものは確認されていない。

表２０．国産麦類のデオキシニバレノール(DON)含有実態調査の結果(2002～2007 年度)

品目	年度	調査点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数	割合	最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg) ①	平均値 (mg/kg) ②	平均値 (mg/kg) ③
小麦	2002	199	0.05	118	59%	2.1	0.16	－	－
	2003	213	0.05	136	64%	0.58	0.067	－	－
	2004	226	0.05	145	64%	0.93	0.044	－	－
	2005	200	0.010	128	64%	0.23	0.015	0.019	－
	2006	100	0.010	16	16%	0.88	－	－	0.13
	2007	100	0.009	43	43%	0.29	－	－	0.023
	2008	120	0.004-0.013	39	33%	0.46	－		0.033
大麦	2002	50	0.05	28	56%	4.8	0.26	－	－
	2003	54	0.05	34	63%	3.7	0.29	－	－
	2004	56	0.05	23	41%	1.8	0.24	－	－
	2005	50	0.010	23	46%	0.46	－	－	0.060
	2006	10	0.010	0	0%	2.5	－	－	0.55
	2007	10	0.007	3	30%	0.32	－	－	0.064
	2008	100	0.006-0.007	22	22%	0.56	－	－	0.032

注１：本表は食品安全に関するリスクプロファイルシート(検討会用)(参照249)を引用(一部改変)
注２：平均値は、2002-2004 年度は平均値①により算出した。
2005 年度以降は、GEMS/Food が示す方法に従い、定量限界未満の試料数が 60%を超えていたものについては、平均値①及び②を、定量限界未満の試料数が 60%以下であったものについては、平均値③を、以下によりそれぞれ算出した。
平均値①：定量限界未満の濃度を「0」として算出。
平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。
平均値③：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

表２１.輸入小麦におけるデオキシニバレノール(DON)の検査結果(船積み時)

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

注)本表は農林水産省の輸入米麦の残留農薬等の調査結果(参照245)を基に食品安全委員会において作成
＊：フランスの定量限界は 0.1 mg/kg。

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

輸入小麦の DON の検査でも、検出率に関しては米国産小麦で 23～58 %、オーストラリア産小麦で 0～19 %、カナダ産小麦で 0～44 %であり、また汚染濃度の範囲でも米国産小麦で 0.05～1.00 mg/kg、オーストラリア産小麦で 0.05～0.32 mg/kg、カナダ産小麦で 0.05～0.38 mg/kg となっており、国内産小麦と同様に、年度によってばらつきが認められる。

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

b. NIV

NIVの含有実態調査の結果を表２２に示す。

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

表２２．国産麦類のニバレノール(NIV)含有実態調査の結果(2002～2007 年度)

品目	年度	調査点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数	割合	最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg) ①	平均値 (mg/kg) ②	平均値 (mg/kg) ③
小麦	2002	199	0.05	130	65%	0.64	0.059	–	–
	2003	213	0.05	144	68%	0.55	0.040	–	–
	2004	226	0.024	118	52%	0.55	0.033	–	–
	2005	200	0.006	111	56%	0.20	–	–	0.010
	2006	100	0.007	30	30%	1.0	–	–	0.087
	2007	100	0.006	60	60%	0.21	–	–	0.013
	2008	120	0.005–0.013	66	55%	0.34			0.021
大麦	2002	50	0.05	22	44%	1.2	0.16	–	–
	2003	54	0.05	23	43%	0.95	0.13	–	–
	2004	56	0.024	14	25%	1.2	0.20	–	–
	2005	50	0.006	16	32%	0.38	–	–	0.042
	2006	10	0.007	1	10%	3.0	–	–	0.58
	2007	10	0.004	3	30%	0.33	–	–	0.051
	2008	100	0.009–0.014	45	45%	0.58	–	–	0.045

注１：本表は食品安全に関するリスクプロファイルシート(検討会用)(参照250)を基に作成(一部改変)。
注２：平均値は、2002-2004 年度は平均値①により算出した。
2005 年度以降は、GEMS/Food が示す方法に従い、定量限界未満の試料数が 60%を超えていたものについては、平均値①及び②を、定量限界未満の試料数が 60%以下であったものについては、平均値③を、以下によりそれぞれ算出した。
平均値①：定量限界未満の濃度を「0」として算出。
平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。
平均値③：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

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

② 厚生労働省による調査結果

2001 年度に、麦類中のDON及びNIVの汚染実態調査が厚生労働科学特別研究として実施された。結果のまとめを表２３に示す。輸入小麦 21 試料、国産小麦 36 試料、輸入大麦 3 試料、はだか麦 22 試料の合計 82 試料を検査した(検出限界 0.001 mg/kg)。全試料中の汚染試料の平均値及びその範囲は、DONが 238μg/kg 及び 1～2,248 μg/kg、NIVが 10 μg/kg及び 1～110 μg/kgであった。全体の 74%で共汚染が認められた。(参照251)

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

2003 年度に、北海道、関東、大阪、九州で購入した家庭用小麦粉(市販薄力粉、

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

表２３　麦類、乳幼児用食品及び米(国産玄米)におけるデオキシニバレノール(DON)及びNIV(ニバレノール)の汚染実態調査

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

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

2007 年度に、後述するNIVの暴露量推定のために、北海道産を除く国内産小麦 59 試料を用いたDON及びNIVの汚染実態調査が厚生労働科学研究として実施された。その結果、DONとNIVの汚染濃度の相関性は比較的高いと考えられた。また、表２４に示すとおり検出下限以下の割合は、DONのみが 6 検体(10.2%)、NIVのみが 23 検体(39.0%)、いずれも検出下限以下のものが 5 検体(8.5%)であった。(参照253)

表２４　デオキシニバレノール(DON)及びニバレノール(NIV)含有量調査(2007 年度・全 59 試料)

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

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

（２）暴露量の推定

DON及びNIVの汚染が知られている主な穀類のうち、我が国での食品摂取量が多いものとしては米と小麦が考えられる。このうち米については、平均汚染濃度及び平均摂取量を基に暴露量を試算した結果、成人ではDON 0.0029 μg/kg体重/日、NIV 0.0032 μg/kg体重/日、1～6 歳の幼児についてもDON 0.0052 μg/kg体重/日、NIV 0.0056 μg/kg体重/日と非常に低い程度であるとの報告がある。(参照242)従って、我が国では小麦がDON及びNIVの摂取に寄与する主要な食品と考えられることから、小麦を含有する食品を対象に食品摂取量及びかび毒の含有実態調査等のデータに基づき、DON及びNIVの暴露量の推計が行われている。

① トータルダイエットスタディ法(TDS法)による試算

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

結果を表２５に示す。

表２５　トータルダイエットスタディから推測されるデオキシニバレノール(DON)の摂取量(2005 年度)

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

注　食品中の汚染物質等の一日摂取量に係る調査報告書(参照254)から引用(一部改変)
＊：報告書記載のデータ(成人男女の平均体重 54.1 kg)を用いて、食品安全委員会にて算出。

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

② 平均値を用いた試算

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

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

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

結果を表２６に示す。

表２６　平均値を用いたデオキシニバレノール(DON)の推定暴露量の試算(2002 年度)

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

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

推定摂取量は、全年齢平均で 0.13 μg/kg体重/日(6.70 μg/日人)となり、1～6 歳平均では 0.29 μg/kg体重/日(4.55 μg/日人)であった。(参照257)

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

結果を表２７に示す。

表２７　平均値を用いたデオキシニバレノール(DON)の推定暴露量の試算(2003 年度)

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

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

推定摂取量は、全年齢平均で 0.17 μg/kg体重/日(8.8 μg/日人)となり、1～6 歳平均では 0.36 μg/kg体重/日(5.7 μg/日人)であった。(参照252)

③ 確率論的手法を用いた試算

a. DON の暴露量推定

2002 年の「国民栄養調査」より小麦を含有する食品を抽出し、食品を 5 種

類(粉もの、パン類、麺類、中華及び菓子類)に分けて、摂取量を集計した。次に、小麦の摂取量分布を求めるために、それぞれの区分ごとに小麦の含有率を設定し、年齢階層別(1～6 歳、7～14 歳、15～19 歳、20 歳以上の 4 階層)に、対数正規分布を仮定したシミュレーション用のデータセットを作成した。

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

シナリオ①：規制無し
シナリオ②：小麦粉として 0.55 mg/kg(玄麦として 1.1 mg/kg)
シナリオ③：小麦粉として 1 mg/kg(玄麦として 2.2 mg/kg)

結果は表２８に示されている。

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

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

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

表２８　モンテカルロ法によるデオキシニバレノール(DON)の年齢別暴露量

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

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

仮定B(検出下限未満については、0から0.05mg/kgの一様分布)

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

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

b. NIVの暴露量推定

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

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

DON 現行規制下(小麦(玄麦)：1.1 mg/kg)において、

◎NIV の暴露量を推定

シナリオ①：NIV の規制なし

シナリオ②：NIV について小麦(玄麦)として 0.2 mg/kg

シナリオ③：NIV について小麦(玄麦)として 0.5 mg/kg

シナリオ④：NIV について小麦(玄麦)として 1.0 mg/kg

結果は表２９に示されている。

年齢階層別では、1～6 歳が最も高く、年齢階層が高くなるに従って暴露量が小さくなる傾向が認められた。NIVの暴露量の推定値としては、95 パーセンタイルにおいて、0.4 μg/kg体重/日を超えるものは無いが、99 パーセンタイルにおいては 1～6 歳でNIV単独 0.2 mg/kg規制の他は 0.7 μg/kg体重/日以上となった。(参照256)

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

表２９．モンテカルロ法によるニバレノール(NIV)の年齢別暴露量

1～6歳

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.52	0.85	1.17	1.71	2.20
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.26	0.39	0.61	0.81	1.13	1.42
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.51	0.83	1.13	1.63	2.09
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.52	0.85	1.17	1.70	2.21

7～14歳

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.36	0.58	0.79	1.13	1.44
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.06	0.11	0.19	0.27	0.41	0.53	0.72	0.89
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.35	0.56	0.76	1.07	1.35
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.36	0.58	0.79	1.12	1.44

15～19歳

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.28	0.44	0.59	0.83	1.04
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.01	0.01	0.02	0.05	0.09	0.15	0.21	0.31	0.39	0.52	0.63
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.27	0.43	0.57	0.79	0.98
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.28	0.44	0.59	0.83	1.04

20歳～

シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.28	0.37	0.53	0.67
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.06	0.09	0.13	0.19	0.25	0.34	0.41
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.27	0.36	0.50	0.63
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.28	0.37	0.53	0.67

注１：厚生労働科学研究カビ毒を含む食品の安全性に関する研究平成 19 年度総括・分担研究報告書(参照256)より引用(一部改変)
注２：推定暴露量の単位はμg/kg 体重/日

(３)製粉及び調理過程等での減衰

小麦玄麦(家庭用、菓子用、麺用及びパン用)とその玄麦から製粉した対となる小麦粉(家庭用、菓子用、麺用及びパン用)について、それぞれ 20 試料(合計 160 試料)を用いて、製粉時のDON及びNIVの減衰率が調査された。その結果、玄麦の平均値はDONでは 184 μg/kg(6-2452 μg/kg)、NIVでは 23 μg/kg(7-174 μg/kg)であった。一方、小麦粉の平均値は、DONでは 42.4 μg/kg(8-1,620 μg/kg)、NIVでは 3.41 μg/kg(4-20 μg/kg)であった。製粉段階での減衰率を表３０に示す。DONでは平均 73%、NIVでは平均 57.7%の減衰が認められた。(参照257)

表３０　小麦玄麦の製粉時におけるデオキシニバレノール(DON)及びニバレノール(NIV)の減衰

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

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

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

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

表３１　製粉及び家庭用製パン機等を用いた調理工程での デオキシニバレノール(DON)の減衰

製粉工程減衰率(%)	調理工程減衰率(%)	
61.3%(玄麦 0.78 μg/kg) 49.5%(玄麦 0.20 μg/kg)	パン	0.12
	うどん	71.1
	蒸しパン	17.9

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

家庭用の機器を用いた小麦粉からうどん及びパンへの加工・調理による DON の

減衰について、HPLC 法と生物活性測定法による比較が行われた。生物活性による測定は、3T3 細胞を用いた WST-8 法及び BrdU 法を用いた。

結果を表３２に示す。

表３２　HPLC 及び生物活性の測定による家庭用調理機器等を用いたうどん及びパンの調理及び加工後のデオキシニバレノール(DON)の残存

A. うどん(家庭用家庭用製麺機を使用)

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

B. パン(家庭用製パン機を使用)

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

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

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

日本国内 9 地域の製パン工場産のパン製品とその原料となった小麦粉を対として、事業規模の製パン工程でのDON及びNIVの減衰について調査された。各 35 試料(合計 70 試料)のDON及びNIV汚染量を検査した結果、事業規模での製パンでの平均減衰率はDONで 25.6%、NIVで 34.2%であった。(表　３３)

表　３３　製パン工程(事業規模)でのデオキシニバレノール(DON)及びニバレノール(NIV)の平均減衰率

	DON	NIV
製パン(事業規模)での減衰率	25.6%	34.2%

(参照259)

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

合では減衰率が大きくなる可能性が考えられた。

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

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

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

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

Ⅳ．食品健康影響評価

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

１．デオキシニバレノール(DON)

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

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

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

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

TDIの設定に当たっては、以下の点を考慮した。

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

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

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

血中IgAへの影響については、マウスを用いた試験において、週3日4週間強制

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

したがって、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、これを根拠に TDI を設定することにより、安全性は十分確保されるものと考えられた。

以上より、この無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日に、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。

２．ニバレノール(NIV)

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

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

遺伝毒性試験では、染色体異常試験の一部において陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではないと考えられた。また、コメットアッセイで一部陽性の結果が得られているが、トランスジェニックマウスにおいて突然変異の誘発性を調べた結果は陰性であったことから、遺伝子に初期損傷を引き起こすものの修復がなされ、変異としては固定されにくいことが示唆された。ただし、既存のデータは限られており、現時点では遺伝毒性について評価することは困難と考えられた。一方、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験では発がん性は認められていない。また、ラットを用いた中期肝発がん試験において、NIV の単独投与群及び DEN と NIV を投与した群では GST-P 陽性細胞巣の変化は認められなかった。ただし、DEN によるイニシエーションの後に AFB1 を投与し、その後 NIV を投与した群は、DEN によるイニシエーション後に AFB1 のみを投与した群と比較して GST-P 陽性細胞巣の面積が増加し、NIV は DEN によるイニシエーション後の AFB1 の肝臓がん誘導を増強したことが示されている。なお、IARC では、NIV を含むフザリウム属菌が産生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない(グループ 3)と評価している。

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

TDI の設定に当たっては、以下の点を考慮した。

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

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

以上より、この最小毒性量 0.4 mg/kg 体重/日に、不確実係数 1,000（種差・個体差：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。

３．DON と NIV のグループ TDI の設定

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

４．暴露状況

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

TDS 法による DON 及び NIV の摂取量調査の結果、DON の平均暴露量は 11.36～14.85 ng/kg 体重/日であった。一方、NIV については、すべての検体について不検出であったことから、暴露量を推計することは出来なかった。

汚染実態調査における小麦の平均汚染濃度及び日本人の平均小麦摂取量から DON の暴露量の推計を行った結果、全年齢平均では 0.13～0.17 μg/kg 体重/日、1～6 歳平均では 0.29～0.36 μg/kg 体重/日であった。

国内産小麦の汚染実態調査結果と小麦を含有する食品の摂取量から確率論的手法を用いて DON 及び NIV の暴露量の推定を行った結果では、DON については、いずれの年齢群においても 95 パーセンタイル値は 1 μg/kg 体重/日以下であった。NIV については、いずれの年齢群においても 95 パーセンタイル値は 0.4 μg/kg 体重/日以下であった。ただし、これらの推計では、玄麦から製粉段階における DON 及び NIV の減衰率については実験に基づいて 50%と仮定しているが、その他加

工・調理工程による減衰を考慮していないことから、実際の暴露量はこの推定値よりも低くなると考えられる。また、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、最大値を設定せずに、現実には考え難い大量の小麦摂取量が分布データセットに組み入れられているため、特に高いパーセンタイルにおいて、この影響が大きくなることを考慮する必要がある。さらに、国内産小麦の汚染実態調査結果のみを用いた試算であり、輸入小麦の汚染実態は考慮されていないことや、かび毒の汚染は収穫された年の気候等に影響さればらつきが大きいという不確実性を含んでいることに留意する必要がある。

5．まとめ

＜デオキシニバレノール(DON)＞

TDI　1 μg/kg 体重/日

(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量の設定根拠所見)	体重増加抑制
(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100(種差・個体差：各 10)

＜ニバレノール(NIV)＞

TDI　0.4 μg/kg 体重/日

(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量の設定根拠所見)	白血球数の減少(雌)
(最小毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(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)

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

なお、小麦(玄麦)を対象に DON について 1.1 mg/kg の暫定基準が設定され、生産段階における DON 及び NIV の汚染低減対策が実施されているところではあるが、確率論的手法を用いた暴露量の推定を行った結果において、特に小児で TDI と比較的近い推定値が得られていること、かび毒の汚染は収穫された年の気候等に影響さ

ればらつきが大きいことを考慮すると、DON 及び NIV について、現在行われている生産段階における汚染低減対策を着実に進めるとともに、規格基準の必要性について検討することが望ましいと考える。

６．今後の課題

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

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

＜検査値等略語一覧＞

略称	名称
15-AcDON	15-アセチル化デオキシニバレノール
3-AcDON	3-アセチル化デオキシニバレノール
AcDON	アセチル化デオキシニバレノール
4-AcNIV	4-アセチル化ニバレノール(フザレノン-X)
$5HT_3$	5-ヒドロキシトリプタミン(＝セロトニン)
AFB1	アフラトキシン B_1
Akt	セリン/スレオニンプロテインキナーゼ
ALT	アラニントランスアミナーゼ
AP-1	アクチベータータンパク質 1
ASAT	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AST	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度曲線下面積
Bax	Bcl2 結合 X タンパク質
BMD	ベンチマーク用量
BrdU	5-ブロモ-2’-デオキシウリジン
cAMP	環状アデノシン一リン酸
CD	分化クラスター、分化抗原群(CD の後ろに数値を用いることで、個々の細胞表面抗原名として用いられる。各 CD 抗原発現の組合せ、その他の解析等によって、細胞の分類や機能等解析等が行われる。)
CFU-GM	顆粒球単球コロニー形成細胞
CINC	好中球走化因子
CnAβ	ガルモデュリン依存性脱リン酸化酵素 Aβ
COX-2	シクロオキシゲナーゼ-2
CREB	cAMP 応答配列結合タンパク質
CYP	シトクロム P450
DCNB	ジクロロニトロベンゼン
DAS	ジアセトキシシペルノール
DEN	ジエチルニトロソアミン
DHA	ドコサヘキサエン酸
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
DON	デオキシニバレノール
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	ヒポキサンチンーグアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IC_{50}	50%阻害濃度
IFN	インターフェロン
Ig	免疫グロブリン
IGF1	インシュリン様成長因子
IGFALS	インシュリン様成長因子三不安定性サブユニット
IL	インターロイキン
iNOS	誘導型一酸化窒素合成酵素
JNK	c-Jun N 末端キナーゼ
LD_{50}	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
LPS	リポポリサッカライド
MCP	単球走化性因子
MHC	主要組織適合性複合体
MIP	マクロファージ阻止タンパク質
MKP1	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 1
mRNA	メッセンジャーRNA(リボ核酸)
MS	質量分析法
Msk1	マイトジェン及びストレス活性化タンパク質キナーゼ 1
MTS	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide
NF-κB	核内因子 κB
NIV	ニバレノール
NK	ナチュラルキラー
NO	一酸化窒素
OVA	卵白アルブミン
PARP	ポリ ADP リボースポリメラーゼ
PHA	フィトヘマグルチニン
PKR	ポリケチド還元酵素
PM-TDI	暫定最大耐容一日摂取量

PW	ポークウィード
RIA	放射免疫測定法
RNA	リボ核酸
RSK1	p90 リボゾーマル S6 キナーゼ 1
SCE	姉妹染色分体交換
SCF	欧州食品科学委員会
SOCS	サイトカインシグナル抑制因子
TDI	耐容一日摂取量
TDS	トータルダイエットスタディ
TEER	経上皮電気抵抗
TLC	薄層クロマトグラフィー
TNF	腫瘍壊死因子
tTDI	暫定耐容一日摂取量
UDS	不定期 DNA 合成
WST-8	2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt
ZEN	ゼアラレノン
α-ZEA	α-ゼアラレノール

＜付表＞

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)	参照文献
ラット、Wistar、139 g (1 群雌 5 匹)	混餌	汚染トウモロコシ	8 日	0 、40	0、2*	・摂餌量・体重増加率の減少、肝・胸腺の絶対重量減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清パラメータ値の増加	2*		271
	混餌	亜硫酸水素ナトリウム及びオートクレーブで無毒化した汚染トウモロコシ	8 日	0 、40	0、2*	・血清アルカリフォスファターゼ活性の減少	2*		
ラット、Sprague-Dawley、雄 190～210 g、雌 165 g (1 群雄 10、雌 25 匹)	混餌	人工汚染トウモロコシ(*Fusarium graminearum 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、20、43	0、0.06、0.6、0.8、1.6*	・摂餌量、体重増加率減少	0.06*		107
ブタ、8 kg (1 群雄雌各 4 頭)	混餌	汚染小麦(DON のみ定量)	21 日	0、0.9、2.0、2.8	0、0.09、0.18、0.25*	・摂餌量、体重増加率の減少	0.18*	0.09*	110
ブタ、60.5 kg (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*		272
ブタ、ヨークシャー、6～7 週、13 kg (1 群去勢雄 6～8 頭)、	混餌	自然汚染トウモロコシ (28.7 mg/kg の DON, 8.6 mg/kg の 15-AcDON、1.1 mg/kg の	28 日	0 、0.95、1.78、2.85	0、0.08、0.13、0.18*	・体重増加率減少 ・甲状腺重量減少 ・チロキシン、血清中アルブミン及び A/G 比増加 ・α-グロブリン減少	0.13*	0.08*	273

		ZEN を含む)							
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-AcDON、1.3 mg/kg の NIV を含む)	32 日	0 、1, 3	0、0.09、0.22*	・体重増加抑制 ・血清中α-グロブリン減少 ・コルチゾールの増加	0.22*	0.09*	122
ブタ、12～13 週齢、38 kg (1 群 6 頭)	混餌	人工汚染トウモロコシ (2.5 mg/kg の DON を含む、*F. graminearum Schwabe DAOM180377* を感染)	35 日	0、2.5	0、0.1*	・摂餌量、体重増加率の減少	0.1*		274
ブタ、ヨークシャー、18 kg (1 群去勢雄 8 頭)	混餌	自然汚染トウモロコシ (28.7 mg/kg の DON, 8.6 mg/kg の 15-AcDON、1.1 mg/kg の ZEN を含む)	42 日	0、4	開始時 0.26 終了時 0.16*	・体重増加率、摂餌量の減少 ・しわの多い胃 ・血清中タンパク質減少	0.26*		275
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-AcDON, 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-AcDON, 痕跡量の NIV と ZEN を含む)	100 日	0、0.5、1、2、4	0、0.02、0.04、0.08、0.16*	・体重増加率及び摂餌量の減少	0.16*	0.08*	276
ブタ (1 群 6 頭)	混餌	自然汚染	5 ～ 11 週	0、3.5～4.4	0、0.083～0.213	・単離した単球由来マクロファージの貪食能は DON 摂取群で低下 ・T 細胞刺激能は変化なし。			277
ウマ、12.5 歳、444 kg (1群雌雄5頭)	混餌	自然汚染大麦 (36～44 mg/kg の DON を含む)	40 日		0.11*	・摂餌量、体重増加率 ・血清評価項目への影響なし		0.11*	278
ウシ、ホルスタイン、泌乳期初期 (1 群雌 2 頭)	混餌	汚染大麦 (24 mg/kg の DON を含む)	21 日	0、2.1、6.3、8.5	0、0.075、0.22、0.3	・摂餌量、体重増加率、第一胃 pH、乳量への影響なし		0.3	279

ウシ、去勢子ウシ、293 kg (1 群雄 18 頭)	混餌	人工汚染大麦 (22.2 mg/kg の DON を含む)	84 日	0.9、3.7、6.4、9.2	0.01、0.05、0.07、0.1*	・摂餌量、体重増加率、血清評価項目への影響なし		0.1*	280
子ヒツジ、3～6 ヵ月齢、18 kg (1 群雌雄各 3～4 頭)	混餌	自然汚染小麦 (26 mg/kg の DON を含む、ZEN は不検出)	28 日	0、15.6	0、0.94*	・摂餌量、体重増加率、血液学的、血清及び組織学的評価項目への影響なし		0.94*	281
ブロイラーのヒナ、1 日齢 (1 群雄 36 羽)	混餌	自然汚染小麦(27 mg/kg の DON を含む、アフラトキシン、ZEN、オクラトキシン、シクロピアゾン酸、モニリホルミン、フモニシンは検出限界以下)	21 日	0、16	0、1.5*	・摂餌量、体重増加率、血液学的、血清及び組織学的パラメータへの影響なし		1.5*	282
ブロイラーのヒナ、1 日齢 (1 群雄 60 羽)	混餌	自然汚染小麦(26 mg/kg の DON を含む、ゼ ZEN、T-2 トキシン、ジアセトキシシペルノール、アフラトキシン、オクラトキシンは不検出)	21 日	0、16	0、1.3*	・飼料効率減少	1.3*		283
ブロイラーのヒナ、1 日齢 (1 群雄 36 羽)	混餌	自然汚染小麦(27 mg/kg の DON を含む、ゼ ZEN は不検出)	21 日	0、15	0、1.3*	・摂餌量、体重増加率、血液学的及び血清パラメータへの影響なし ・心臓、ファブリキュウス嚢、筋胃の相対重量増加	1.3*		284
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-AcDON、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-AcDON 及び 0、0.15、0.26、0.5 の ZEN を含む)	0.01、0.1、0.21、0.34*	・摂餌量、体重増加率、屠体重量、心臓及び組織学的パラメータへの影響なし		0.34*	285

ブロイラーのヒナ、1 日齢（1 群 45 羽）	混餌	汚染トウモロコシ(9.8 mg/kg の DON、1.24 mg/kg の 15-AcDON、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*	286
マガモ、1 歳（1 群雌雄各 10 羽）	混餌	自然汚染小麦	14 日	0 、5.8	0 、1.5*	・血清、血液学的及び組織学的パラメータへの影響なし		1.5*	287
イヌ、ビーグル又はブリタニー、1～7 歳、15～20 kg（1 群 2～14 頭）	混餌	自然汚染小麦(37 mg/kg の DON、1 mg/kg の 15-AcDON 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-AcDON 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

＜参照文献＞

1 Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003: FAO Food and Nutrition Paper 81.

2 EC Commision Regulation No.1126/2007 (http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission_Regulation_EC_No_1126_2007.pdf)

3 JECFA monographs DEOXYNIVALENOL: Evaluation of certain mycotoxins. WHO Food Additives Series, No.47/FAO Sood and Nutrition Paper 74, 2001.

4 IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Vol.56: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins, 1993, 397-444.

5 The MERCK INDEX, 13th., Publishe by Merck Research Lqboratories Division of MERCK & CO., INC. 2001

6 Mirocha C J, Xie W and Filho, E R: Chemistry and detection of Fusarium mycotoxins. In Leonard K J and Bushnell W R (ed.), Fusarium Head Blight of Wheat and Barley, The American Phytopathological Society, St. Paul, Minn, USA. 2003; p. 144-164

7 Miller J D: Mycotoxins in small grains and maize: Old problems, new challenges. Food Addit Contam 2008; 25: 219-230

8 Leslie J F and Summerell B A: The Fusarium Laboratory Manual, Blackwell Publ., Ames, Iowa, USA. 2006; p.388

9 青木孝之: Fusarium 属の分類法. Microbiol Cult Coll, 2009; 25: 1-12

10 Bushnell W R, Hazen B E and Pritsch C: Histology and physiology of Fusarium head blight. In Leonard K J and Bushnell W R (ed.), Fusarium Head Blight of Wheat and Barley, The American Phytopathological Society, St. Paul, Minn, USA. 2003; p.44-83

11 Suga H, Karugia G W, Ward T, Gale, L R, Tomimura K, Nakajima T, Miyasaka A, Koizumi S, Kageyama K and Hyakumachi M: Molecular characterization of the Fusarium graminearum species complex in Japan. Phytopathology 2008; 98: 159-166

12 Lee J, Chang I Y, Kim H, Yun S H., Leslie J F and Lee Y W: Genetic diversity and fitness of Fusarium gramenearum populations from rice in Korea. Appl Environ Microbiol 2009; 75: 3289-3295

13 Zhang J B, Li H P., Dang F J, Qu B, Xu Y B, Zhao C S and Liao Y C: Determination of the trichothecene mycotoxin chemotypes and associated geographical distribution and phylogenetic species of the Fusarium graminearum clade from China. Mycol Res 2007; 111: 967-975

14 Tatsuno T: Scabby wheat intoxication and discovery of nivalenol (a review).

Mycotoxins 1997; 45: 11-12
15 O'Donnell K: Phylogenetic evidence indicates the important mycotoxigenic strains Fn-2, Fn-3, Fn-2B, Fn-M represent a new species of Fusarium. Mycotoxins 1997; 45: 1-10
16 Kimura M, Tokai T, Takahashi-Ando N, Ohsato S and Fujimura M: Molecular and Genetic Studies of Fusarium Trichothecene Biosynthesis: Pathways, Genes, and Evolution. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 2007; 71(9): 2105-2123
17 755: 須賀 晴久: ムギ類赤かび病菌における近年の研究動向。日本植物病理学会報 2006; 72(3): 121-134
18 芳澤宅實: トリコテセン系マイコトキシンによるヒトの中毒事例。 マイコトキシン 2003; 53: 113-118
19 宇田川俊一, 辰野高司: 米穀の安全性とカビ毒(マイコトキシン) ー黄変米研究史からー。薬史学雑誌 2004; 39: 321-342
20 芳澤宅實: DON 研究 30 年の軌跡。 マイコトキシン 2006; 56: 11-16
21 諸岡信一, 裏辻憲昭, 芳沢宅実, 山本弘幸: 赤カビ自然罹病麦中の毒性物質による研究。 食品衛生学雑誌 1972; 13: 368-375
22 Yoshizawa T and Morooka N: Deoxynivalenol and its monoacetate: new mycotoxins from Fusarium roseum and moldy barley. Agric Biol Chem 1973; 37: 2933-2934
23 Vesonder R F, Ciegler A and Jensen A H: Isolation of the emetic principle from Fusarium-infected corn. Appl Environ Mycrobiol 1973; 26: 1008-1010
24 Miller, J D, Taylor A and Greenhalgh R: Production of deoxynivalenol and related compounds in liquid culture by Fusarium graminearum. Can J Microbiol 1983; 29: 1171-1178
25 Greenhalgh R, Levandier D, Adams W, Miller J D, Blackwell B A, McAlees A J and Taylor A: Production and characterization of deoxynivalenol and other secondary metabolites of Fusarium culmorum (CMI 14764; HLX 1503). J Agric Food Chem 1986; 34: 98-102
26 Tatsuno T, Saito M, Enomoto M and Tsunoda H: Nivalenol, a toxic principle of Fusarium nivale. Chem Pharm Bull 1968; 16: 2519-2520
27 Tatsuno T, Fujimoto Y and Morita Y: Toxicological research on substances from Fusarium nivale III. The structure of nivalenol and its monoacetate. Tetrahedron Lett 1969; 33: 2823-2826
28 Ueno Y, Ishikawa Y, Saito-Amakai K and Tsunoda H: Environmental factors influencing the production of fusarenon-X, a cytotoxic mycotoxin of Fusarium nivale Fn2B. Chem Pharm Bull 1970; 18: 304-312
29 Aoki T and O'Donnell K: Fusarium kyusyuense sp. nov. from Japan. Mycoscience 1998; 39: 1-6
30 上野芳夫: マイコトキシン研究会―その方向性とリスク予知。マイコトキシン 2003; 53: 33-41

31 Opinion of the fusarium toxins part I: deoxynivalenol(DON), Scientific Committee on Food, Health & Consumer Protection Directorate-general, European Commission 1999
32 Opinion of the scientific committee on food on fusarium toxin PART 4: Nivalenol European Commission 2000
33 Opinion of the scientific counnrittee on food on fusarium toxins Part 6: Group evaluation of T-2 toxin, HT-2 toxin, nivalenol and deoxynivalenol, Committee on Food, Health & Consumer Protection Directorate-general, European Commission 2002
34 Yoshizawa T, Hiroaki T and Ohi T: Structure of a novel metabolite from deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, in animals. Agric Biol Chem 1983; 47(9): 2133-2135
35 Worrell N R, Mallett A K, Cook W M, Baldwin N C P and Shepherd M J: The role of gut microorganisms in the metabolism of deoxynivalenol administered to rats. Xenobiotica 1989; 19: 25-32
36 Kollarczik B, Gareis M and Hanelt M: *In vitro* transformation of the fusarium mycotoxins deoxynivalenol and zearalenone by the normal gut microflora of pigs. Nat Toxins 1994; 2: 105-110
37 He P, Young L G and Forsberg C: Microbial transformation of deoxynivalenol (vomitoxin). Appl Environ Microbiol 1992; 58: 3857-3863
38 Schatzmayr G, Moll W D, Hofstetter U, Vekiru E, Schatzmayr D and Cheng Y H; Mycotoxin deactivating feed additives in animal nutrition. In Ettle T (ed.), Tagungsband: 5-BOKU-Symposium TIERERNÄHRUNG, Wien, Austria, 2006; p. 47-52
39 Prelusky D B, Hartin K E, Trenholm H L and Miller J D: Pharmacokinetic fate of carbon-14-labeled deoxynivalenol in swine. Fundam Appl Toxicol 1988; 10: 276-286
40 Eriksen G S, Pettersson H, Johnsen K and Lindberg J E: Transformation of trichothecenes in ileal digesta and faeces from pigs. Arch. Tierernahr 2002; 56: 263-274
41 Hedman R and Pettersson H: Transformation of nivalenol by gastrointestinal microbes. Archives of animal nutrition Archiv fur Tierernahrung 1997; 50: 321-329
42 Seeling K, Danicke S, Valenta H, Van Egmond H P, Schothorst R C, Jekel A A, Lebzien P, Schollenberger M, Razzazi-Fazeli E and Flachowsky G: Effects of Fusarium toxin-contaminated wheat and feed intake level on the biotransformation and carry-over of deoxynivalenol in dairy cows. Food Addit Contam 2006; 23: 1008-1020
43 Young J C, Zhou T, Yu H, Zhu H and Gong J: Degradation of trichothecene mycotoxins by chicken intestinal microbes. Food Chem Toxicol 2007; 45:

136-143
44 Eriksen S G and Pettersson H: Lack of de-epoxidation of type B trichothecenes in incubates with human faeces. Food Addit Contam 2003; 20: 579-582
45 Lake B G, Phillips J C, Walters D G, Bayley D L, Cook M W, Thomas L V, Gilbert J, Startin J R and Baldwin N C P: Studies on the metabolism of deoxynivalenol in the rat. Food Chem Toxicol 1987; 25: 589-592
46 Danicke S, Valenta H and Doll S: On the toxicokinetics and the metabolism of deoxynivalenol (DON) in the pig. Arch Anim Nutr 2004; 58: 169-180
47 Goyarts T and Danicke S: Bioavailability of the Fusarium toxin deoxynivalenol (DON) from naturally contaminated wheat for the pig. Toxicol Lett 2006; 163: 171-182
48 Prelusky D B, Veira D M and Trenholm H L: Plasma pharmacokinetics of the mycotoxin deoxynivalenol following oral and intravenous administration to sheep. J Environ Sci Health B 1985; 20: 603-624
49 Prelusky D B, Veira D M, Trenholm H L and Hartin K E: Excretion profiles of the mycotoxin deoxynivalenol following oral and intravenous administration to sheep. Fundam Appl Toxicol 1986; 6: 356-363
50 Prelusky D B, Trenholm H L, Lawrence G A and Scott P M: Nontransmission of deoxynivalenol (vomitoxin) to milk following oral administration to dairy cows. J Environ Sci Health B 1984; 19: 593-609
51 Avantaggiato G, Havenaar R and Visconti A: Evaluation of the intestinal absorption of deoxynivalenol and nivalenol by an *in vitro* gastrointestinal model, and the binding efficacy of activated carbon and other adsorbent materials. Food Chem Toxicol 2004; 42: 817-824
52 Amuzie C J, Harkema J R and Pestka J J: Tissue distribution and proinflammatory cytokine induction by the trichothecene deoxynivalenol in the mouse: comparison of nasal vs. oral exposure. Toxicology 2008; 248: 39-44
53 Pestka J J and Amuzie C J: Tissue distribution and proinflammatory cytokine gene expression following acute oral exposure to deoxynivalenol: comparison of weanling and adult mice. Food Chem Toxicol 2008; 46: 2826-2831
54 Azcona-Olivera J I, Ouyang Y, Murtha J, Chu F S and Pestka J J: Induction of cytokine mRNAs in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): Relationship to toxin distribution and protein synthesis inhibition. Toxicol Appl Pharmacol 1995; 133: 109-120
55 Prelusky D B and Trenholm H L: Tissue distribution of deoxynivalenol in swine dosed intravenously. J Agric Food Chem 1991; 39: 748-751

56 Prelusky D B, Hamilton R M G, Trenholm H L and Miller J D: Tissue distribution and excretion of radioactivity following administration of carbon-14-labeled deoxynivalenol to white Leghorn hens. Fundam Appl Toxicol 1986; 7: 635-645
57 Ohta M, Matsumot H, Ishii K and Ueno Y: Metabolism of trichothecene mycotoxins. Part 2: Substrate specificity of microsomal deacetylation of trichothecenes. J Biochem1978; 84: 697-706
58 Cote L M, Buck W and Jeffrey E: Lack of hepatic microsomal metabolism of deoxynivalenol and its metabolite DOM-1. Food Chem Toxico 1987; 25,4: 291-295
59 Cote L M, Dahlem A M, Yoshizawa T, Swanson S P and Buck W B: Excretion of deoxynivalenol and its metabolite in milk, urine and feces of lactating dairy cows. J Dairy Sci 1986; 69: 2416-2423
60 Yoshizawa T, Cote L M, Swanson S P and Buck W B: Confirmation of DOM-1, a deepoxidation metabolite of deoxynivalenol, in biological fluids of lactating cows. Agric Biol Chem 1986; 50: 227-229
61 Prelusky D B, Veira D M, Trenholm H L and Foster B C: Metabolic fate and elimination in milk, urine and bile of deoxynivalenol following administration to lactating sheep. J Environ Sci Health B 1987; 22: 125-148
62 Meky F A, Turner P C, Ashcroft A E, Miller J D, Qiao Y L, Roth M J and Wild C P: Development of a urinary biomarker of human exposure to deoxynivalenol. Food Chem Toxicol 2003; 41: 265-273
63 Prelusky D B, Trenholm H L, Hamilton R M G and Miller J D: Transmission of carbon-14 deoxynivalenol to eggs following oral administration to laying hens. J Agric Food Chem 1987; 35: 182-186
64 Prelusky D B, Hamilton R M G and Trenholm H L: Transmission of residues to eggs following long-term administration of carbon-14 labelled deoxynivalenol to laying hens. Poultry Sci 1989; 68: 744-748
65 Charmley E, Trenholm H L, Thompson B K, Vudathala D, Nicholson J W G, Prelusky D B and Charmley L L: Influence of level of deoxynivalenol in the diet of dairy cows on feed intake, milk production, and its composition. J Dairy Sci 1993; 76: 3580-3587
66 Keese C, Meyer U, Valenta H, Schollenberger M, Starke A, Weber I A, Rehage J, Breves G and Danicke S: No carry over of unmetabolised deoxynivalenol in milk of dairy cows fed high concentrate proportions. Mol Nutr Food Res 2008; 52: 1514-1529
67 Hunder G, Schumann K, Strugala G, Gropp J, Fichtl B and Forth W: Influence of subchronic exposure to low dietary deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, on intestinal absorption of nutrients in mice. Food

Chem Toxicol 1991; 29: 809-814
68 Friedman L, Gaines D W, Eppley R, Smith M C, Chi R K and Braunberg R C: Effects of T-2 toxin (T2), deoxynivalenol (DON), zearalenone (Z) and DON+Z on macromolecular synthesis by male rat spleen slices. FASEB J 1996; 10: A458
69 Awad W A, Rehman H, Bohm J, Razzazi Fazeli E and Zentek J: Effects of luminal deoxynivalenol and L-proline on electrophysiological parameters in the jejunums of laying hens. Poult Sci 2005; 84: 928-932
70 Awad W A, Razzazi-Fazeli E, Bohm J and Zentek J: Influence of deoxynivalenol on the D-glucose transport across the isolated epithelium of different intestinal segments of laying hens. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2007; 91: 175-180
71 Awad W A, Razzazi-Fazeli E, Bohm J and Zentek J: Effects of B-trichothecenes on luminal glucose transport across the isolated jejunal epithelium of broiler chickens. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2008; 92: 225-230
72 Szkudelska K, Szkudelski T and Nogowski L: Short-time deoxynivalenol treatment induces metabolic disturbances in the rat. Toxicol Lett 2002; 136: 25-31
73 Ehrlich K C and Daigle K W: Protein synthesis inhibition by 8-oxo-12,13-epoxytrichothecenes. Biochem Biophys Acta 1987; 923: 206-213
74 Betina V: Structure-activity relations among mycotoxins. Chem Biol Interactions 1989; 71: 105-146
75 Sato N and Ueno Y: Comparative toxicities of trichothecenes. In Rodricks J V, Hesseltine C W and Mehlman M A(ed.): Mycotoxins in Animal and Human Health, Park Forest South, Ilinois, USA. 1977; 295-307
76 Thompson W L and Wannemacher R W Jr: Structure-function relationships of 12,13-epoxytrichothecene mycotoxins in cell culture: Comparison to whole animal lethality. Toxicon 1986; 24: 985-994
77 Cetin Y and Bullerman L B: Cytotoxicity of Fusarium mycotoxins to mammalian cell cultures as determined by the MTT bioassay. Food Chem Toxicol 2005; 43:755-764
78 Tseng H H : Cytotoxicity of food mycotoxins, natural food additives and natural aromas in primary cultured rat hepatocytes. Shi pin Ke xue(食品科学 台北) 1998; 25: 799-812
79 Isshiki K, Mine H and Shinohara K: Effects of some food additives and mycotoxins on the growth of HuH-6KK cells. Animal Cell Technology 1992; 559-563
80 Isshiki K, Asano M and Yamashoji S: Cytotoxicity testing for food safety evaluation. In Beuvery E C, Griffiths J B and Zeijlemaker W P(ed.), Animal

Cell Technology: Developments for the 21st Century, Kluwer, Amsterdam, Netherlands, 1995; 999-1003
81 Wu X, Murphy P, Cunnick J and Hendrich S: Synthesis and characterization of deoxynivalenol glucuronide: its comparative immunotoxicity with deoxynivalenol. Food Chem Toxicol 2007; 45: 1846-1855
82 Eriksen G S, Pettersson H and Lundh T. Comparative cytotoxicity of deoxynivalenol, nivalenol, their acetylated derivatives and de-epoxy metabolites. Food Chem Toxicol 2004; 42,4: 619-624
83 Marzocco S, Russo R, Bianco G, Autore G and Severino L: Pro-apoptotic effects of nivalenol and deoxynivalenol trichothecenes in J774A.1 murine macrophages. Toxicol Lett 2009; 189: 21-26
84 Poapolathep A, Sugita-Konishi Y, Doi K and Kumagai S: The fates of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice. Toxicon 2003; 41: 1047-1054
85 Hedman R, Pettersson H and Lindberg J E: Absorption and metabolism of nivalenol in pigs. Archives of animal nutrition Archiv fur Tierernahrung 1997; 50: 13-24
86 Poapolathep A, Poapolathep S, Sugita-Konishi Y, Imsilp K, Tassanawat T, Sinthusing C, Itoh Y and Kumagai S: Fate of fusarenon-X in broilers and ducks. Poult Sci 2008; 87: 1510-1515
87 Tep J, Videmann B, Mazallon M, Balleydier S, Cavret S and Lecoeur S: Transepithelial transport of fusariotoxin nivalenol: mediation of secretion by ABC transporters. Toxicol Lett 2007; 170: 248-258
88 Poapolathep A, Sugita-Konishi Y, Phitsanu T, Doi K and Kumagai S: Placental and milk transmission of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice. Toxicon 2004; 44: 111-113
89 Onji Y, Dohi Y, Aoki Y, Moriyama T, Nagami H, Uno M, Tanaka T and Yamazoe Y: Deepoxynivalenol: a new metabolite of nivalenol found in the excreta of orally administered rats. J Agric Food Chem, 1989; 37: 478-481
90 Garaleviciene D, Pettersson H and Elwinger K: Effects on health and blood plasma parameters of laying hens by pure nivalenol in the diet. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2002; 86: 389-398
91 Ohtsubo K, Yamad M A and Saito: M. Inhibitory effect of nivalenol, a toxic metabolite of Fusarium nivale on the growth cycle and biopolymer synthesis of HeLa cells. Jpn J med Sci Biol 1968; 21: 185-194
92 Cundliffe E, Cannon M and Davies J: Mechanism of inhibition of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 30-34
93 Tanaka T, Matsuda Y, Toyasaki N, Ogawa K, Matsuki Y and Ueno Y: Screening of trichothecene-producing Fusarium species from river

sediments by mammalian cell culture techniques. Proc Jap Assoc Mycotoxicol 1978; 5/6: 50-53
94 Ueno Y, Hosoya M, Morita Y, Ueno I and Tatsuno T: Inhibition of the protein synthesis in rabbit reticulocyte by nivalenol, a toxic principle isolated from Fusarium nivale-growing rice. J Biochem 1968; 64: 479-485
95 Ueno Y, Nakajima M, Sakai K, Ishii K, Sato N and Shimada N: Comparative toxicology of trichothec mycotoxins: inhibition of protein synthesis in animal cells. J Biochem 1973; 74: 285-296
96 Gouze M E, Laffitte J, Pinton P, Dedieux G, Galinier A, Thouvenot J P, Loiseau N, Oswald I P and Galtier P: Effect of subacute oral doses of nivalenol on immune and metabolic defence systems in mice. Vet Res 2007; 38: 635-646
97 芳沢宅実, 諸岡信一: 自然罹病穀類中の毒性物質に関する研究(第 3 報)。 食品衛生学雑誌 1974; 15: 261-269
98 Forsell J H, Jensen R, Tai J H, Witt M, Lin W S and Pestka J J: Comparison of acute toxicities of deoxynivalenol (vomitoxin) and 15-acetyldeoxynivalenol in the B6C3F1 mouse. Food Chem Toxicol 1987; 25: 155-162
99 Huff W E, Doerr J A, Hamilton P B and Vesonder R F: Acute toxicity of vomitoxin (deoxynivalenol) in broiler chickens. Poultry Sci 1981; 60: 1412-1414
100 Zielonka L, Wisniewska M, Gajecka M, Obremski K and Gajecki M: Influence of low doses of deoxynivalenol on histopathology of selected organs of pigs. Pol J Vet Sci 2009; 12: 89-95
101 Forsyth D M, Yoshizawa T, Morooka N and Tuite J: Emetic and refusal activity of deoxynivalenol to swine. Appl Environ Microbiol 1977; 34: 547-552
102 Pestka J J, Lin W S and Miller E R: Emetic activity of the trichothecene 15-acetyldeoxynivalenol in swine. Food Chem Toxicol 1987; 25: 855-858
103 Prelusky D B and Trenholm H L; The efficacy of various classes of anti-emetics in preventing deoxynivalenol-induced vomiting in swine. Nat. Toxins 1993; 1: 296-302
104 Prelusky D B: The effect of low-level deoxynivalenol on neurotransmitter levels measured in pig cerebral spinal fluid. J Environ Sci Health B 1993; 28: 731-761
105 Prelusky D B; The effect of deoxynivalenol on serotoninergic neurotransmitter levels in pig blood. J Environ Sci Health B 1994; 29: 1203-1218
106 Foster B C, Trenholm H L, Friend D W, Thompson B K and Hartin K E: Evaluation of different sources of deoxynivalenol (vomitoxin) fed to swine.

Can J Anim Sci 1986; 66: 1149-1154
107 Young L G, McGirr L, Valli V E, Lumsden J H and Lun A: Vomitoxin in corn fed to young pigs. J Anim Sci 1983; 57: 655-664
108 Friend D W, Trenholm H L, Young J C, Thompson B and Hartin K E: Effects of adding potential vomitoxin (deoxynivalenol) detoxicants or a F. graminearum inoculated corn supplement to wheat diets to pigs. Can J Anim Sci 1984; 64(3): 733-741
109 Trenholm H L, Hamilton R M, Friend D W, Thompson B K and Hartin K E: Feeding trials with vomitoxin (deoxynivalenol)-contaminated wheat: Effects on swine, poultry, and dairy cattle. J Am Vet Med Assoc 1984; 185: 527-531
110 Pollmann D S, Koch B A, Seitz L M, Mohr H E and Kennedy G A: Deoxynivalenol-contaminated wheat in swine diets. J Anim Sci 1985; 60: 239-247
111 Schuh M, Leibetsede, J and Glawischnig E: Chronic effects of different levels of deoxynivaleriol (vomitoxin) on weight gain, feed consumption, blood parameters, pathological as well as histopathological changes in fattening pigs. In Pfannhauser W and Czedik-Eysenberg P B (ed), Proceedings of theInternational IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins, Vienna, 1982, Vienna, Austrian Chemical Society 5th 1982; 273-276
112 Hughes D M, Gahl M J, Graham C H and Grieb S L: Overt signs of toxicity to dogs and cats of dietary deoxynivalenol. J Anim Sci 1999; 77: 693-700
113 Prelusky D B, Yeung J M, Thompson B K and Trenholm H L: Effect of deoxynivalenol on neurotransmitters in discrete regions of swine brain. Arch Environ Contam Toxicol 1992; 22: 36-40
114 Fioramonti J, Dupuy C, Dupuy J and Bueno L: The mycotoxin, deoxynivalenol, delays gastric emptying through serotonin-3 receptors in rodents. J Pharmacol Exp Ther 1993; 266: 1255-1260
115 Robbana-Barnat S, Loridon-Rosa B, Cohen H, Lafarge-Frayssinet C, Neish G A and Frayssinet C: Protein synthesis inhibition and cardiac lesions associated with deoxynivalenol ingestion in mice. Food Addit Contam 1987; 4: 49-56
116 Rotter B A, Thompson B K and Rotter R G: Optimization of the mouse bioassay for deoxynivalenol as an alternative to large animal studies. Bull Environ Contam Toxicol 1994; 53: 642-647
117 Rotter B A, Rotter R G, Thompson B K and Trenholm H L: Investigations in the use of mice exposed to mycotoxins as a model for growing pigs. J Toxicol Environ Health 1992; 37: 329-339
118 Arnold D L, McGuire P F, Nera E A, Karpinski K F, Bickis M G, Zawidzka Z

Z, Fernie S and Vesonder R F: The toxicity of orally administered deoxynivalenol (vomitoxin) in rats and mice. Food Chem Toxicol 1986; 24: 935-937, 939-941

119 Forsell J H, Witt M F, Tai J H, Jensen R and Pestka J J: Effects of 8-week exposure of the B6C3F1 mouse to dietary deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. Food Chem Toxicol 1986; 24: 213-219

120 Arnold D L, Karpinski K F, McGuire P F, Nera E A, Zawidzka Z Z, Lok E, Campbell J S, Tryphonas L and Scott P M: A short-term feeding study with deoxynivalenol (vomitoxin) using rats. Fundam Appl Toxicol 1986; 6: 691-696

121 Morrissey R E, Norred W P and Vesonder R F: Subchronic toxicity of vomitoxin in SpragueDawley rats. Food Chem Toxicol 1985; 23: 995-999

122 Prelusky D B, Gerdes R G, Underhill K L, Rotter B A, Jui, P Y and Trenholm H L: Effects of low-level dietary deoxynivalenol on haematological and clinical parameters of the pig. Nat Toxins 1994; 2: 97-104

123 Gotz-Schrom S, Schollenberger M, Lauber U, Muller H M and Drochner W: Effect of purified deoxynivalenol in growing pigs-results. Proceedings of the 20th Workshop on Mycotoxins, Bundesanstalt fur Getreide-, Kartoffel- und Fettforschung Detmold. Germany, 1998; 171-175

124 Lusky K, Gobel R, Tesch D, Tenner G, Haider W, Kruger M and Lippert A: Studies on the effects of ochratoxin A and deoxynivalenol toxicity on the health of pigs and tissue residue concentrations. Tierarztl Umsch 1998; 53: 623-630

125 Rotter R G, Thompson B K, Trenholm H L, Prelusky D B, Hartin K E and Miller J D: A preliminary examination of potential interactions between deoxynivalenol (DON) and other selected Fusarium metabolites in growing pigs. Can J Anim Sci 1992; 72: 107-116

126 Drochner W., Schollenberger M, Gotz S, Lauber U, Tafaj M, and Piepho H. P: Subacute effects of moderate feed loads of isolated Fusarium toxin deoxynivalenol on selected parameters of metabolism in weaned growing piglets. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2006; 90,9/10: 421-428

127 Morris C M, Li Y C, Ledoux D R, Bermudez A J and Rottinghaus G E: The individual and combined effects of feeding moniliformin, supplied by Fusarium fujikuroi culture material, and deoxynivalenol in young turkey poults. Poultry Sci 1999; 78: 1110-1115

128 Fomenko V N, Adzhigitov F I, Shariya M I and Belova E G: Changes in hemostasis system after administration of mycotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) to Macaca-rhesus monkeys. Gematol Transfuziol 1991; 36: 17-19

129 Iverson F, Armstrong C, Nera E, Truelove J, Fernie S, Scott P, Stapley R, Hayward S and Gunner S: Chronic feeding study of deoxynivalenol in B6C3F1 male and female mice. Terat Carcinog Mutagen 1995; 15: 283-306

130 Khera K S, Arnold D L, Whalen C, Angers G and Scott P M: Vomitoxin (4-deoxynivalenol): Effects on reproduction of mice and rats. Toxicol Appl Pharmacol 1984; 74: 345-356

131 Sprando R L, Pestka J, Collins T F X, Rorie J, O'Donnell M, Hinton D and Chirtel S: The effect of vomitoxin (deoxnivalenol) on testicular morphology, testicular spermatid counts and epididymal sperm counts in Il-6ko [B6129-Il6 (Tmlkopf) (Il-6 gene deficient)] and Wt [B6129f2 (wild type to B6129-Il6 with an intact Il-6 gene)] mice. Food Chem Toxicol 1999; 37: 1073-1079

132 Khera K S, Whalen C, Angers G, Vesonder, R F and Kuiper-Goodman T: Embryotoxicity of 4-deoxynivalenol (vomitoxin) in mice. Bull Environ Contam Toxicol 1982; 29: 487-491

133 Sprando R L, Collins T F, Black T N, Olejnik N, Rorie J I, Eppley R M and Ruggles D I: Characterization of the effect of deoxynivalenol on selected male reproductive endpoints. Food Chem Toxicol 2005; 43: 623-635

134 Morrissey R E and Vesonder R F: Effect of deoxynivalenol (vomitoxin) on fertility, pregnancy, and postnatal development of Sprague-Dawley rats. Appl Environ Microbiol 1985; 49: 1062-1066

135 Morrissey R E: Teratological study of Fischer rats fed diet containing added vomitoxin. Food Chem Toxicol 1984; 22: 453-457

136 Tutel'ian V A, Krinitskaia N A, Avreneva L I, Kuzmina E E, Levitskaia A B and Kravchenko L V: Embryotoxic effects of deoxynivalenol mycotoxin (vomitoxin) in rats. Gig Sanit 1991; 10: 49-51.

137 Collins T F, Sprando R L, Black T N, Olejnik N, Eppley R M, Hines F A, Rorie J and Ruggles D I. Effects of deoxynivalenol (DON, vomitoxin) on in utero development in rats. Food Chem Toxicol 2006; 44: 747-757

138 Khera K S, Whalen C and Angers G: A teratology study on vomitoxin (4-deoxynivalenol) in rabbits. Food Chem Toxicol 1986; 24: 421-424

139 Wehner F C, Marasas W F O and Thiel P G: Lack of mutagenicity to Salmonella typhimurium of some Fusarium mycotoxins. Appl Environ Microbiol 1978; 35: 659-662

140 Knasmuller S, Bresgen N, Kassie F, Mersch-Sundermann V, Gelderblom W, Zohrer E and Eckl P. M: Genotoxic effects of three Fusarium mycotoxins, fumonisin B1, moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat hepatocytes. Mutat Res 1997; 391: 39-48

141 Bradlaw J A, Swentzel K C, Alterman E and Hauswirth J W: Evaluation of purified 4-deoxynivalenol (vomitoxin) for unscheduled DNA synthesis in the primary rat hepatocyte-DNA repair assay. Food Chem Toxicol 1985; 23:

1063-1067
142 Rogers C G and Heroux-Metcalf C: Cytotoxicity and absence of mutagenic activity of vomitoxin (4-deoxynivalenol) in a hepatocyte-mediated mutation assay with V79 Chinese hamster lung cells. Cancer Lett 1983; 20: 29-35
143 Hsia C C, Wu, J L, Lu X Q and Li Y S: Natural occurrence and clastogenic effects of nivalenol, deoxynivalenol, 3-acetyl-nivalenol, 15, acetyl-deoxynivalenol, and zearalenone in corn from a high-risk area of oesophageal cancer. Cancer Detect Prev 1988; 13: 79-86
144 Hsia C C, Wu Z Y, Li Y S, Zhang F and Sun Z T: Nivalenol, a main Fusarium toxin in dietary foods from high-risk areas of cancer of esophagus and gastric cardia in China, induced benign and malignant tumors in mice. Oncol Rep 2004; 12: 449-456
145 Jone C, Erickson L, Trosko J E and Chang C C: Effect of biological toxins on gap-junctional intercellular communication in Chinese hamster V79 cells. Cell Biol Toxicol 1987; 3: 1-15
146 Sheu C W, Moreland F M, Lee J K and Dunkel V C: Morphological transformation of BALB/3T3 mouse embryo cells *in vitro* by vomitoxin. Food Chem Toxicol 1988; 26: 243-245
147 Sakai A, Suzuki C, Masui Y, Kuramashi A, Takatori K and Tanaka N: The activities of mycotoxins derived from Fusarium and related substances in a short-term transformation assay using v-Ha-ras-transfected BALB/3T3 cells (Bhas 42 cells). Mutat Res 2007; 630(1/2): 103-111
148 Frankic T, Pajk T, Rezar V, Levart A and Salobir J: The role of dietary nucleotides in reduction of DNA damage induced by T-2 toxin and deoxynivalenol in chicken leukocytes. Food Chem Toxicol 2006; 44: 1838-1844
149 Tryphonas H, O'Grady L, Arnold D L, McGuire P F, Karpinski K and Vesonder R F: Effect of deoxynivalenol (vomitoxin) on the humoral immunity of mice. Toxicol Lett 1984; 23: 17-24
150 Tryphonas H, Iverson F, So Y, Nera E A, McGuire P F, O'Grady L, Clayson D B and Scott P M: Effects of deoxynivalenol (vomitoxin) on the humoral and cellular immunity of mice. Toxicol Lett 1986; 30: 137-150
151 Pestka J J, Tai J H, Witt M F, Dixon D E and Forsell J H: Suppression of immune response in the B6C3F1 mouse after dietary exposure to the Fusarium mycotoxins deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. Food Chem Toxicol 1987; 25: 297-304
152 Robbana-Barnat S, Lafarge-Frayssinet C, Cohen H, Neish G A and Frayssinet C: Immunosuppressive properties of deoxynivalenol. Toxicology 1988; 48: 155-166
153 Sugita-Konishi Y, Hara K Y, Kasuga F and Kumagai S: The effects of trichothecenes on host defense against infectious diseases. Mycotoxins

1998; 47: 19-23
154 Sugita-Konishi Y: Effect of trichothecenes on host resistance to bacterial infection. Mycotoxins 2003; 53(2): 141-147
155 Li M, Harkema J R, Cuff C F and Pestka J J: Deoxynivalenol Exacerbates Viral Bronchopneumonia Induced by Respiratory Reovirus Infection. toxicological sciences 2007; 95(2): 412–426
156 Landgren C A, Hendrich S and Kohut M L: Low-level dietary deoxynivalenol and acute exercise stress result in immunotoxicity in BALB/c mice. J Immunotoxicol 2006; 3: 173-178
157 Atroshi F, Rizzo A F, Veijalainen P, Lindberg L A, Honkanen B T, Andersson K, Hirvi T and Saloniemi H: The effect of dietary exposure to DON and T-2 toxin on host resistance and serum immunoglobulins of normal and mastitic mice. J Anim Physiol Anim Nutr 1994; 71: 223-233
158 Harvey R B, Kubena L F, Huff W E, Elissalde M H and Phillips T D: Hematologic and immunologic toxicity of deoxynivalenol (DON)-contaminated diets to growing chickens. Bull. Environ. Contam Toxicol 1991; 46: 410-416
159 Øvernes G, Matre T, Sivertsen T, Larsen H J S, Langseth W, Reitan L J and Jansen J H: Effects of diets with graded levels of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on immune response in growing pigs. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 1997; 44: 539-550
160 Ferrari L, Cantoni A M, Borghetti P, De Angelis E and Corradi A: Cellular immune response and immunotoxicity induced by DON (deoxynivalenol) in piglets. Vet Res Commun 2009; 33 Suppl 1: 133-135
161 Accensi, F, Pinton P, Callu P, Abella-Bourges N, Guelfi J F, Grosjean F and Oswald I P: Ingestion of low doses of deoxynivalenol does not affect hematological, biochemical, or immune responses of piglets. J Anim Sci 2006; 84: 1935-1942
162 Pestka J J, Moorman M A and Warner R L: Dysregulation of IgA production and IgA nephropathy induced by the trichothecene vomitoxin. Food Chem Toxicol 1989; 27: 361-368
163 Greene D M, Azcona-Olivera J I and Pestka J J: Vomitoxin (deoxynivalenol) induced IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse: Dose-response and male predilection. Toxicology 1994; 92: 245-260
164 Pestka J J, Dong W, Warner R L, Rasooly L and Bondy G S: Effect of dietary administration of the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) on IgA and IgG secretion by Peyer's patch and splenic lymphocytes. Food Chem Toxicol 1990; 28: 693-699
165 Pestka J J, Dong W, Warner R L, Rasooly L, Bondy G S and Brooks K H: Elevated membrane IgA positive and CD4 positive (T helper) populations in murine Peyer's patch and splenic lymphocytes during dietary

administration of the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol). Food Chem Toxicol 1990; 28: 409-415, 417-420

166 Bondy G S and Pestka J J: Dietary exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) stimulates terminal differentiation of Peyer's patch B cells to IgA secreting plasma cells. Toxicol Appl Pharmacol 1991; 108: 520-530

167 Yan D, Zhou H R, Brooks K H and Pestka J J: Potential role for IL-5 and IL-6 in enhanced IgA secretion by Peyer's patch cells isolated from mice acutely exposed to vomitoxin. Toxicology 1997; 122: 145-158

168 Gouze M E, Laffitte J, Dedieu G, Galinier A: Thouvenot J P, Oswald I P and Galtier P: Individual and combined effects of low oral doses of deoxynivalenol and nivalenol in mice. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2005; Suppl.51: 809-817

169 Kim E J, Jeong S H, Cho J H, Ku H O, Pyo H M, Kang H G and Choi K H: Plasma haptoglobin and immunoglobulins as diagnostic indicators of deoxynivalenol intoxication. J Vet Sci 2008; 9 257-266

170 Dong W M and Pestka J J: Persistent dysregulation of IgA production and IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse following withdrawal of dietary vomitoxin (deoxynivalenol). Fundam Appl Toxicol 1993; 20, 38-47

171 Banotai C, Greene-Mcdowelle D M; Azcona-Olivera J I and Pestka J J: Effects of intermittent vomitoxin exposure on body weight, immunoglobulin levels and haematuria in the B6c3f(1) mouse. Food Chem Toxicol 1999; 37: 343-350

172 Pestka J J and Zhou H R: Interleukin-6-deficient mice refractory to IgA dysregulation but not anorexia induction by vomitoxin (deoxynivalenol) ingestion. Food Chem Toxicol 2000; 38(7): 565-75

173 Jia Q and Pestka J J: Role of cyclooxygenase-2 in deoxynivalenol-induced immunoglobulin a nephropathy. Food Chem Toxicol 2005; 43: 721-728

174 Banotai C, Azcona-Olivera J I, Greene-McDowelle D M and Pestka J J: Effects of vomitoxin ingestion on murine models for systemic lupus erythematosus. Food Chem Toxicol 1999; 37: 533-543

175 Pinton P, Accensi F, Beauchamp E, Cossalter A M, Callu P, Grosjean F, and Oswald I P: Ingestion of deoxynivalenol (DON) contaminated feed alters the pig vaccinal immune responses. Toxicol Lett 2008; 177: 215-222

176 Drochner W, Schollenberger M, Piepho H P, Götz S, Lauber U, Tafaj M, Klobasa F, Weiler U, Claus R and Steffl M: Serum IgA-promoting effects induced by feed loads containing isolated deoxynivalenol (DON) in growing piglets. J Toxicol Environ Health 2004; A 67: 1051-1067

177 Bergsjo B, Langseth W, Nafstad I, Jansen J H and Larsen H J: The effects of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on the clinical condition, blood parameters, performance and carcass composition of growing pigs. Vet Res Commun 1993; 17: 283-294

178 Kinser S, Jia Q, Li M, Laughter A, Cornwell P, Corton J C and Pestka J: Gene expression profiling in spleens of deoxynivalenol-exposed mice: immediate early genes as primary targets. J Toxicol Environ Health A 2004; 67: 1423-1441

179 Ouyang Y L, Azcona Olivera J I, Murtha J and Pestka J J; Vomitoxin-mediated IL-2, IL-4, and IL-5 superinduction in murine CD4+ T cells stimulated with phorbol ester calcium ionophore: Relation to kinetics of proliferation. Toxicol Appl Pharmacol 1996; 138: 324-334

180 Li S G, Ouyang Y L, Yang G H and Pestka J J: Modulation of transcription factor Ap-1 activity in murine El-4 thymoma cells by vomitoxin (Deoxynivalenol). Toxicol Appl Pharmacol 2000; 163: 17-25

181 Li S G, Ouyang Y L, Dong W M, Pestka J J and Dong W M: Superinduction of IL-2 gene expression by vomitoxin (deoxynivalenol) involves increased mRNA stability. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 147, 331-342

182 Gray J S and Pestka J J: Transcriptional regulation of deoxynivalenol-induced IL-8 expression in human monocytes. Toxicol Sci 2007; 99: 502-511

183 Zhou H R, Yan D and Pestka J J: Differential cytokine mRNA expression in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): dose response and time course. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 144: 294-305

184 Zhou H R, Yan D and Pestka J J: Induction of cytokine gene expression in mice after repeated and subchronic oral exposure to vomitoxin (Deoxynivalenol): differential toxin-induced hyporesponsiveness and recovery. Toxicol Appl Pharmacol 1998; 151: 347-358

185 Moon Y and Pestka J J: Cyclooxygenase-2 mediates interleukin-6 upregulation by vomitoxin (deoxynivalenol) *in vitro* and *in vivo*. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 187: 80-88

186 Kinser S, Li M, Jia Q and Pestka J J: Truncated deoxynivalenol-induced splenic immediate early gene response in mice consuming (n-3) polyunsaturated fatty acids. J Nutr Biochem 2005; 16: 88-95

187 Amuzie C J, Shinozuka J and Pestka J J: Induction of suppressors of cytokine signaling by the trichothecene deoxynivalenol in the mouse. Toxicol Sci 2009; 111(2):277-87

188 Amuzie C J and Pestka J J: Suppression of insulin-like growth factor acid-labile subunit expression a novel mechanism for deoxynivalenol -induced growth retardation. Toxicol Sci 2010; 113(2):412-21

189 Pestka J J, Yan D and King L E: Flow cytometric analysis of the effects of *in vitro* exposure to vomitoxin (deoxynivalenol) on apoptosis in murine T, B and IgA+ cells. Food Chem Toxicol 1994; 32: 1125-1129, 1131-1136

190 Rizzo A F, Atroshi F, Hirvi T and Saloniemi H: The hemolytic activity of deoxynivalenol and T-2 toxin. Nat Toxins 1992; 1: 106-110

191 Johannisson A, Bjorkhag B, Hansson W, Gadhasson I L and Thuvander A: Effects of four trichothecene mycotoxins on activation marker expression and cell proliferation of human lymphocytes in culture. Cell Biol Toxicol 1999; 15: 203-215
192 Parent-Massin D and Thouvenot D: *In vitro* toxicity of trichothecenes on rat haematopoietic progenitors. Food Addit Contam 1995; 12: 41-49
193 Lautraite S, Parent-Massin D, Rio B and Hoellinger H: *In vitro* toxicity induced by deoxynivalenol (DON) on human and rat granulomonocytic progenitors. Cell Biol Toxicol 1997; 13: 175-183
194 Parent-Massin D, Fuselier R and Thouvenot D: *In vitro* toxicity of trichothecenes on human haematopoietic progenitors. Food Addit Contam 1994; 11: 441-447
195 Rio B, Lautraite S and Parent-Massin D: *In vitro* toxicity of trichoethecenes on human erythroblastic progenitors. Human Exp Toxicol 1997; 16: 673-679
196 Kasuga F, Hara-K Y, Saito N, Kumagai S and Sugita-Konishi Y: *In vitro* effect of deoxynivalenol on the differentiation of human colonic cell lines Caco-2 and T84. Mycopathologia 1998; 142: 161-167
197 Pinton P, Nougayrede J P, Del Rio J C, Moreno C, Marin D E, Ferrier L, Bracarense A P, Kolf-Clauw M and Oswald I P: The food contaminant deoxynivalenol, decreases intestinal barrier permeability and reduces claudin expression. Toxicol Appl Pharmacol 2009; 237: 41-48
198 Kolf-Clauw M, Castellote J, Joly B, Bourges-Abella N, Raymond-Letron I, Pinton P and Oswald I P: Development of a pig jejunal explant culture for studying the gastrointestinal toxicity of the mycotoxin deoxynivalenol: histopathological analysis. Toxicol *In Vitro* 2009; 23(8): 1580-4
199 Sugiyama K I, Muroi M and Tanamoto K I: Deoxynivalenol and nivalenol inhibit lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by mouse macrophage cells. Toxicol Lett 2010; 192(2):150-4
200 Shi Y and Pestka J J: Mechanisms for suppression of interleukin-6 expression in peritoneal macrophages from docosahexaenoic acid-fed mice. J Nutr Biochem 2009; 20: 358-68
201 Zhou H R, Lau A S and Pestka J J: Role of double-stranded RNA-activated protein kinase R (PKR) in deoxynivalenol-induced ribotoxic stress response. Toxicol Sci 2003; 74: 335-344
202 Ryu J-C, Ohtsubo K, Izumiyama N, Nakamura K, Tanaka T, Yamamura H and Ueno Y: The acute and chronic toxicities of nivalenol in mice. Fundam Appl Toxicol 1988; 11: 38-47
203 川崎靖, 内田雄幸, 関田清司, 松本清司, 落合敏秋, 臼井章夫, 中路幸男, 降矢強, 黒川雄二: F344 ラットによる Nivaleno1 の単回及び反復経口投与毒性試験。 食品衛生学雑誌 1990; 31: 144-154

204 Ueno Y: Developments in Food Science. IV Trichothecenes. In Ueno Y(ed.), Chemical, Biological and Toxicological Aspects, Amsterdam, Elsevier, General toxicology 1983; p. 135-146
205 Ueno Y, Ueno I, Iitoi Y, Tsunoda H, Enomoto M and Ohtsubo K: Toxicological approaches to the metabolites of Fusaria. III. Acute toxicity of fusarenon-X. Jpn Jpn J exp Med 1971; 41,6: 521-539
206 Ryu JC, Ohtsubo K, Izumiyarna N, Mori M, Tanaka T and Ueno Y: Effects of nivalenol on the bone marrow in mice. J Toxicol Sci 1987; 12: 11-21
207 Yamamura H, Kobayashi T, Ryu L C and Ueno Y: Subchronic feeding studies with nivalenol in C57BL/6 mice. Food Chem Toxicol 1989; 27: 585-590
208 Yabe T, Hashimota H, Sekijima M, Ddegawa M, Hashimoto Y, Tashiro F and Ueno Y: Effects of nivalenol on hepatic drug-metabolizing activirty in rats. Food Chem Toxicol 1993; 31: 573-577, 579-581
209 Kubosaki A, Aihara M, Park B J, Sugiura Y, Shibutani M, Hirose M, Suzuki Y, Takatori K and Sugita-Konishi Y: Immunotoxicity of nivalenol after subchronic dietary exposure to rats. Food Chem Toxicol 2008; 46: 253-258
210 Takahashi M, Shibutani M, Sugita-Konishi Y, Aihara M, Inoue K, Woo G H, Fujimoto H and Hirose M: A 90-day subchronic toxicity study of nivalenol, a trichothecene mycotoxin, in F344 rats. Food Chem Toxicol 2008; 46: 125-135
211 Hedman R, Thuvander A, Gadhasson I, Reverter M and Pettersson H: Influence of dietary nivalenol exposure on gross pathology and selected immunological parameters in young pigs. Nat Toxins 1997; 5: 238-246
212 Hedman R, Pettersson H, Engstrom B, Elwinger K and Fossum O: Effects of feeding nivalenol-contaminated diets to male broiler chickens. Poult Sci 1995; 74: 620-625
213 Ohtsubo K, Ryu J C, Nakamura K, Izumiyama N, Tanaka T, Yamamura H, Kobayashi T and Ueno Y: Chronic toxicity of nivalenol in female mice: a 2-year feeding study with Fusarium nivale Fn 2b-moulded rice. Food Chem Toxicol 1989; 27: 591-598
214 Ueno Y, Kobayashi T, Yamamura H, Kato T, Tashiro F, Nakamura K and Ohtsubo K: Effect of long-term feeding of nivalenol on aflatoxin-B1-initiated hepatocarcinogenesis in mice. In O'Neill I K, Chen J and Bartsch H(ed). Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins (IARC Scientific Publications No. 105), Lyon, IARC 1991; 105: 420-423
215 Ueno Y, Yabe T, Hashimoto H, Sekijima M, Masuda T, Kim D J, Hasegawa R and Ito N: Enhancement of GST-P-positive liver cell foci development by

nivalenol, a trichothecene mycotoxin. Carcinogenesis 1992; 13: 787-791
216 Saito M, Enomoto M and Tatsuno T: Radiomimetic biological properties of the new scirpene metabolites of Fusarium nivale. Gann 1969; 60: 599-603
217 伊藤美武, 上野芳夫, 田中敏嗣, 仲村賢一, 大坪浩一郎: ニバレノールのマウス胎仔毒性。 マイコトキシン 1988; 27: 33-36
218 Thust R, Kneist S and Huhne V: Genotoxicity of Fusarium mycotoxins (nivalenol, fusarenon-X, T-2 toxin, and zearalenone) in Chinese hamster V79-E cells *in vitro*. Arch Geschwulstforsch 1983; 53: 9-15
219 Tsuda S, Kosaka Y, Murakami M, Matsuo H, Matsusaka N, Taniguchi K and Sasaki Y F: Detection of nivalenol genotoxicity in cultured cells and multiple mouse organs by the alkaline single-cell gel electrophoresis assay. Mut Res 1998; 415: 191-200
220 林 真：トランスジェニックマウスを用いた突然変異の解析手法の応用。平成１３年度厚生労働省がん研究(指定研究), 動物による発がん性評価のための新手法の確立とその意義に関する研究(主任研究者：黒川 雄二)分担研究報告書, 厚生労働省 2002; 557-563
221 Hinoshita F, Suzuki Y, Yokoyama K, Hara S, Yamada A, Ogura Y, Hashimoto H, Tomura S, Marumo F and Ueno Y: Experimental IgA nephropathy induced by a low-dose environmental mycotoxin, nivalenol. Nephron 1997; 75: 469-478
222 Poapolathep A, Nagata T, Suzuki H, Kumagai S and Doi K: Development of early apopotosis and changes in lymphocyte subsets in lymphoid organs of mice orally inoculated with nivalenol. Exp Mol Pathol 2003; 75: 74-79
223 Choi C Y, Nakajima A H, Kaminogowa S and Sugita-Konishi Y: Nivalenol inhibits total and antigen-specific IgE production in mice. Toxicol Appl Pharmacol 2000; 165: 94-98
224 日ノ下文彦, 小椋陽介, 原茂子, 山田明, 丸茂文昭, 上野芳夫, 広井隆親, 清野宏: Nivalenol(NIV)によって惹起される IgA 腎症モデルにおける gut-associated lymphoid tissue(GALT)の関与について。 消化器と免疫 1996; 33: 30-33
225 Luongo D, Severino L, Bergamo P, D'Arienzo R and Rossi M: Trichothecenes NIV and DON modulate the maturation of murine dendritic cells. Toxicon 2010; 55(1): 73-80
226 Poapolathep A, Ohtsuka R, Kiatipattanasakul W, Ishigami N, Nakayama H and Doi K: Nivalenol--induced apoptosis in thymus, spleen and Peyer's patches of mice. Exp Toxicol Pathol 2002; 53: 441-446
227 Forsell J H and Pestka J: Relation of 8-ketotrichothecene and zearalenone analog structure to inhibition of mitogen-induced human lymphocyte blastogenesis. Appl Environ Microbiol 1985; 50: 1304-1307
228 Thuvander A, Wikman C and Gadhasson I: *In vitro* exposure of human

lymphocytes to trichothecenes: individual variation in sensitivity and effects of combined exposure on lymphocyte function. Food Chem Toxicol 1999; 37: 639-648

229 Luongo D, De Luna R, Russo R and Severino L: Effects of four Fusarium toxins (fumonisin B(1), alpha-zearalenol, nivalenol and deoxynivalenol) on porcine whole-blood cellular proliferation. Toxicon 2008; 52: 156-162

230 Madhyastha M S, Marquardt R R and Abramson D: Structure-activity relationships and interactions among trichothecene mycotoxinsas assessed by yeast bioassay. Toxicon 1994; 32: 1147-1152

231 443:Creppy E E: Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. Toxicol Lett 2002; 127: 19-28

232 Luo X: Food poisoning caused by Fusarium toxins. In Proceedings of the Second Asian Conference on Food Safety, ILSI, Thailand, 1994; p.129–136.

233 Luo Y, Yoshizawa T and Katayama T: Comparative study on the natural occurrence of Fusarium mycotoxins (trichothecenes and zearalenone) in corn and wheat from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China. Appl Environ Microbiol 1990; 56: 3723-3726

234 Gao H P and Yoshizawa T: Further study on fusarium mycotoxins in corn and wheat from a high-risk area for human esophageal cancer in China. Mycotoxins 1997; 45: 51-55

235 Wang D S, Liang Y X, Iijima K, Sugiura Y, Tanaka T, Chen, G., Yu, S Z and Ueno Y: Co-contamination of mycotoxins in corn harvested in Haimen, a high risk area of primary liver cancer in China. Mycotoxins 1995; 41: 67-70

236 Luo Y, Yoshizawa T, Yang J S, Zhang S Y and Zhang B J: A survey of Fusarium mycotoxins (trichothecenes, zearalenone and fusarochromanone) in corn and wheat samples from Shaanxi and Shanxi Provinces, China. Mycotoxin Res 1992; 8: 85-91

237 Bhat R V, Beedu S R, Ramakrishna Y and Munshi K L: Outbreak of trichothecene mycotoxicosis associated with consumption of mould-damaged wheat production in Kashmir Valley, India. Lancet 1989; 1: 35-37

238 Bhat R V, Ramakrishna Y and Sashidhar R B: Outbreak of mycotoxicosis in Kashmir Valley, India. Nutr News Natl Inst Nutr 1989; 10: 5

239 Summary report of the seventy-second meeting of JECFA, 2010 (http://www.who.int/foodsafety/chem/summary72_rev.pdf)

240 Atkinson H A and Miller K: Inhibitory effect of deoxynivalenol, 3-acetyldeoxynivalenol and zearalenone on induction of rat and human lymphocyte proliferation. Toxicol Lett 1984; 23(2): 215-221

241 Eriksen G S, Pettersson H and Lindberg J E: Absorption, metabolism and excretion of 3-acetyl DON in pigs. Arch Tierernahr 2003; 57: 335-345

242 芳澤宅實：わが国における玄米中のデオキシニバレノール及びニバレノール汚染の実態。平成 14 年度厚生労働科学特別研究(主任研究者：熊谷進)小麦等のデ

オキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究　分担研究報告書，厚生労働省 2003; 49-63
243 Discussion Paper On Deoxynivalenol, Joint Fao/Who Food Standards Programme Codex Committee On Contaminants In Foods, First Session, Beijing, China, Codex 2007
244 Collection of Occurrence Data of Fusarium Toxins in Food and Assessment of Dietary Intake by the Population of EU Member States 2003 SCOOP Task 3.2.10 Final Report (http://europa.eu.int/comm/food/fs/scoop/task3210.pdf.)
245 米麦の残留農薬等の調査結果，農林水産省 (http://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/kome/k_beibaku/index.html)
246 穀類のかび毒調査の結果，農林水産省 (http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/kabidoku/tyosa/index.html)
247 平成１９年度麦の需給に関する見通し，農林水産省 2007
248 平成２１年度麦の需給に関する見通し，農林水産省 2009
249 食品安全に関するリスクプロファイルシート デオキシニバレノール(検討会用)，農林水産省 2009 (http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/kabidoku/pdf/chem_don.pdf)
250 食品安全に関するリスクプロファイルシート ニバレノール(検討会用)，農林水産省 2009 (http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/kabidoku/pdf/chem_niv.pdf)
251 熊谷進：我が国における牛乳中アフラトキシン M1 汚染と麦類中デオキシニバレノール汚染の実態について。平成１３年度厚生科学特別研究　食品中のかび毒のリスクアセスメントに関する調査研究(主任研究者：熊谷進)分担研究報告書，厚生労働省 2002; 1-10
252 小西良子：食品中のかび毒に係る試験検査，平成 15 年度食品等試験検査，厚生労働省 2004
253 佐藤敏彦：モンテカルロ法による日本人の小麦摂取によるデオキシニバレノール(DON)曝露量の推定。平成１７年度厚生労働科学研究　食品中のカビ毒の毒性及び暴露評価に関する研究(主任研究者：小西良子)分担研究報告書，厚生労働省 2007; 191-193
254 食品中の汚染物質等の一日摂取量調査，平成 17 年度食品等試験検査，厚生労働省　2006
255 一戸 正勝 : 異常気象下における麦類赤カビ病とフザリウム毒素類。マイコトキシン 2003; 53: 5-10
256 佐藤敏彦：日本人の小麦摂取によるニバレノール曝露量の推定，平成１９年度厚生労働科学研究　カビ毒を含む食品の安全性に関する研究(主任研究者 : 小西

良子)　分担研究報告書，厚生労働省 2008; 83-94
257 熊谷進：小麦玄麦と小麦粉における DON と NIV の汚染実態，平成１４年度厚生労働科学特別研究　小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究(主任研究者：熊谷進)，厚生労働省　2003
258 Sugita-Konishi Y, Park B J, Kobayashi-Hattori K, Tanaka T, Chonan T, Yoshikawa K and Kumagai S: Effect of cooking process on the deoxynivalenol content and its subsequent cytotoxicity in wheat products. Biosci Biotechnol Biochem 2006; 70(7):1764-1768
259 Sugiyama K, Tanaka H, Kamata Y, Tanaka T, Sugita-Konishi Y: A reduced rate of deoxynivalenol and nivalenol during bread production from wheat flour in Japan. Mycotoxins 2009; 59(1): 1-6
260 Yumbe-Guevara B E, Imoto T and Yoshizawa T: Effects of heating procedures on deoxynivalenol, nivalenol and zearalenone levels in naturally contaminated barley and wheat. Food Addit Contam 2003; 20(12):1132-1140
261 Visconti A, Haidukowski EM, Pascale M, Silvestri M. Reduction of deoxynivalenol during durum wheat processing and spaghetti cooking. Toxicol Lett. 10;153(1):181-189.(2004)
262 Scott P M, Kanhere S R, Dexter J E, Brennan P W and Trenholm H L: Distribution of the trichothecene mycotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) during the milling of naturally contaminated hard red spring wheat and its fate in baked products. Food Addit Contam 1984; 1(4): 313-323
263 Boyacioglu D, Hettiarachchy N S and D'Appolonia B L:　Additives affect deoxynivalenol (vomitoxin) flour during breadbaking.　Journal of Food Science 1993; 58 (2): 416-418
264 Scott P M, Kanhere S R, Lau P Y: Dexter J E and Greenhalgh R: Effects of experimental flour milling and breadmaking on retention of deoxynivalenol (vomitoxin) in hard red spring wheat. Cereal Chem 1983; 60: 421-424
265 El-Banna A A, Lau P Y and Scott P M:　Fate of mycotoxins during processing offoodstuffs. II. Deoxynivalenol. (vomitoxin) during making of Egyptian bread. J Food Prot 1983; 46: 484-486
266 Seitz L M and Bechtel D B: Chemical, physical, and microscopal studies of scab-infected hard red winter wheat. J Agric Food Chem 1985; 33: 373-377
267 Young J C, Fulcher R G, Hayhoe J H, Scott P M and Dexter J E: Effect of milling and baking on deoxynivalenol (vomitoxin) content of eastern Canadian wheats. J Agric Food Chem 1984; 32: 659-664
268 Schwarz P B, Casper H H and Beattie S. Fate and development of naturally occurring Fusarium mycotoxins during malting and brewing. J Am Soc Brew Chem 1995; 53: 121–127
269 Lancova K, Hajslova J, Poustka J, Krplova A, Zachariasova M, Dostalek P and Sachambula L: Transfer of Fusarium mycotoxins and 'masked' deoxynivalenol (deoxynivalenol-3-glucoside) from field barley through malt to beer. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 2008; 25(6): 732-744
270 Kushiro M: Effects of Milling and Cooking Processes on the Deoxynivalenol Content in Wheat. Int J Mol Sci 2008; 9: 2127-2145

271 Basilico M Z, Sartore A L and Basilico J C: Detoxification of corn contaminated with deoxynivalenol (vomitoxin) using sodium bisulfite. Effect on Wistar rats. Inf Technol 1997; 8: 57-63

272 Harvey R B, Edrington T S, Kubena L F, Elissalde M H, Casper H H, Rottinghaus G E and Turk J R: Effects of dietary fumonisin B1-containing culture material, deoxynivalenol-contaminated wheat, or their combination on growing barrows. Am J Vet Res 1996; 57: 1790-1794

273 Rotter, B.A., Thompson, B.K., Lessard, M., Trenholm, H.L. and Tryphonas H: Influence of low-level exposure to fusarium mycotoxins on selected immunological and hematological parameters in young swine. Fundam Appl Toxicol 1994; 23: 117-124

274 Friend D W, Thompson B K, Trenholm H L, Boermans H J, Hartin K E and Panich P L: Toxicity of T-2 toxin and its interaction with deoxynivalenol when fed to young pigs. Can J Anim Sci 1992; 72: 703-711

275 Rotter B A: Thompson B K and Lessard M: Effects of deoxynivalenol-contaminated diet on performance and blood parameters in growing swine. Can J Anim Sci 1995; 75: 297-302

276 Bergsjo B, Matre T and Nafstad I: Effects of diets with graded levels of deoxynivalenol on performance in growing pigs. Zentralbl Veterinarmed A 1992; 39: 752-758

277 Bimczok D, Doll S, Rau H, Goyarts T, Wundrack N, Naumann M, Danicke S and Rothkotter H J: The Fusarium toxin deoxynivalenol disrupts phenotype and function of monocyte-derived dendritic cells *in vivo* and *in vitro*. Immunobiology 2007; 212,8: 655-666

278 Johnson P J, Casteel S W and Messer N T: Effect of feeding deoxynivalenol (vomitoxin)-contaminated barley to horses. J Vet Diagn Invest 1997; 9: 219-221

279 Ingalls J R: Influence of deoxynivalenol on feed consumption by dairy cows. Anim Feed Sci Technol 1996; 60: 297-300

280 Anderson V L, Boland E W and Casper H H: Effects of vomitoxin (DON) from scab infested barley on performance of feedlot and breeding beef cattle. J Anim Sci 1996; 74: 208

281 Harvey R B, Kubena L F, Corrier D E, Witzel D A, Phillips T D and Heidelbaugh N D: Effects of deoxynivalenol in a wheat ration fed to growing lambs. Am J Vet Res 1986; 47: 1630-1632

282 Harvey R B, Kubena L F, Rottinghaus G E, Turk J R, Casper H H and Buckley S A: Moniliformin from Fusarium fujikuroi culture material and deoxynivalenol from naturally contaminated wheat incorporated into diets of broiler chicks. Avian Dis 1997; 41: 957-963

283 Kubena L F, Huff W E, Harvey R B, Phillips T D and Rottinghaus G E: Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler

chicks. Poultry Sci 1989; 68: 622-626
284 Kubena L F, Edrington T S, Harvey R B, Buckley S A, Phillips T D, Rottinghaus G E and Casper H H: Individual and combined effects of fumonisin B1 present in Fusarium moniliforme culture material and T-2 toxin or deoxynivalenol in broiler chicks. Poultry Sci 1997; 76: 1239-1247
285 Bergsjo B and Kaldhusdal M: No association found between the ascites syndrome in broilers and feeding of oats contaminated with deoxynivalenol up to thirty-five days of age. Poultry Sci 1994; 73: 1758-1762
286 Leitgeb R, Lew H, Wetscherek W, Bohm J and Quinz A: Influence of fusariotoxins on growing and slaughtering perfomance of broilers. Bodenkultur 1999; 50: 57-66
287 Boston S, Wobeser G and Gillespie M: Consumption of deoxynivalenol-contaminated wheat by mallard ducks under experimental conditions. J Wildl Dis 1996; 32: 17-22