

論文番号	T-001
タイトル	Short-term moderate aflatoxin B1 exposure has only minor effects on the gut-associated lymphoid tissue of Brown
雑誌名	Toxicology
巻	138
最初のページ～最後のページ	93～102
発行年	1999
著者名(姓.名)	Watzl,B., Neudecker,C., Hansch,G.M, Rechkemmer,G., Pool-Zob

要約

アフラトキシンB1(AFB1)と消化管で産生されたその代謝産物は消化管機能と食餌中の蛋白質に対する免疫反応を阻害すると考えられる。そこでAFB1を短期投与し、消化管上皮と消化管の免疫細胞に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。in vitro では、AFB1とその代謝産物が消化管上皮に及ぼす毒性を明らかにするために、消化管上皮細胞を分離し、その生存力と遺伝子に与える損傷を測定した(comet assay)。In vivoの実験では、Brown Norway(BN)ラットにAFB1(1×100 μg/kg b.w./week)を週一回5週間に渡って経口投与し、小腸上皮の生存力と遺伝子毒性を測定した。AFB1が消化管の免疫反応に与える程度を評価するために、オボアルブミン(OVA)の存在下と非存在下で、高用量(実験1、1×1mg/kg b.w./week)と低用量(実験2、1×100 μg/kg b.w./week)のAFB1をBNラットに投与した。腸間膜リンパ節を分離し、分裂反応、インターフェロンγの分泌、リンパ球の割合変化、粘膜肥満細胞特異的プロテアーゼ、抗OVA抗体の変化について測定した。

AFB1の経口投与は、BNラットの腸管上皮のDNAに損傷を与えなかった。高用量群では腸間膜リンパ節のCD8+とCD8/CD71+細胞の数が増加していた。OVAに対する免疫反応に影響はなかった。低用量群では腸間膜リンパ節におけるリンパ球分裂反応が低下していた。血清抗OVA特異的IgE抗体インターフェロンγの量や、リンパ球がインターフェロンγを産生する能力には影響がなかった。

以上のことから、AFB1は腸管上皮に損傷を与えないが、消化管リンパ関連組織に影響を及ぼすことが明らかになった。ヒトへの影響はこの実験からは明らかにならないが、本実験における低用量群は、西欧諸国で起こっている低用量のAFB1摂取よりも10倍ほど高い量の投与であり、食品(抗原)に対するアレルギー反応が増す恐れはないと考える。

論文番号	T-002
タイトル	Immunotoxicity of Aflatoxin B1 in Rats: Effects on Lymphocytes and the Inflammatory Response in a Chronic
雑誌名	Toxicological Sciences
巻	73
最初のページ~最後のページ	362~377
発行年	2003
著者名(姓.名)	Hilton, D.M., Myers, M.J., Raybourne, R.A., Francke-Carroll, S., Sotomayor, R.E., Shaddock, J., Warbritton, A., and Chou, M.W.

要約

アフラトキシンB1 (AFB1) が Fisher-344 ラットから分離した脾臓のリンパ球や、脾臓や肝臓の組織形態に及ぼす影響を調べた。離乳したラットに 0, 0.01, 0.04, 0.4, 1.6 ppm の AFB1 を含む飼料を周期的に投与した群 (4週間投与と4週間非投与を繰り返し、計40週間) と 1.6 ppm の AFB1 を毎日投与する群を設定した。前者は AFB1 の蓄積性と評価するために行った。フローサイトメトリーによって T と B 細胞の割合は求め、in vitro でリンパ球が刺激に対して産生する IL-2, IL-1,

論文番号	T-003
タイトル	Aflatoxin B1-induced suppression of nitric oxide production in murine peritoneal macrophages
雑誌名	Journal of Toxicological and Environmental Health, Part A,
巻	55
最初のページ~最後のページ	517~530
発行年	1998
著者名(姓.名)	Moon, E. Y., Han, J. J., Rhee, D.K., Pyo, S.

要約

アフラトキシンB1 (AFB1)は特異的と非特異的免疫反応を抑制することが知られている。主にリンパ球の機能と、リンパ球の機能を促進するマクロファージにも影響する。マクロファージは腫瘍や感染に対する防御において重要な役割を担う。さらに、マクロファージの産生するNOが細胞毒性を示す。この実験ではAFB1がマウスの腹腔内から採取したマクロファージのNO産生能に及ぼす影響を調べた。マクロファージに対して、AFB1を24時間暴露させ、さらにLPSで24時間刺激を与えた。

10と50 μ MのAFB1に1 μ g/mlのLPSを刺激した場合には、それぞれ24%、28%NO産生量が低下し、10 μ g/mlのLPS刺激では12%、24%低下した。AFB1の暴露はマクロファージのiNO蛋白質とmRNA合成を低下させた。

以上のことから、AFB1はマウスの腹腔内マクロファージがLPS刺激に対して産生するNO量を低下させることが明らかになり、これはiNO活性とmRNAと蛋白質合成の低下が原因であることが分かった。

論文番号	T-004
タイトル	In vitro suppressive effect of aflatoxin B1 on murine peritoneal macrophage function
雑誌名	Toxicology
巻	133
最初のページ~最後のページ	171~179
発行年	1999
著者名(姓,名)	Moon, E.. M., Rhee, D. K., Pyo, S.

要約

in vitroでマウスの腹腔内マクロファージにAFB1を暴露させたときに認められる免疫抑制現象について明らかにすることを目的とした。
チオグリコレートで誘起したマクロファージをAFB1に暴露させ、LPS刺激を与えると、10と50 μ MのAFB1では、LPSによって起こる抗腫瘍活性が低下した。さらにNOなどの活性中間生成物、スーパーオキシドや過酸化水素などが用量依存性に低下した。マクロファージが産生するサイトカイン産生量を測定すると、AFB1はIL-6、TNF- α 、IL-1産生量を低下させた。
以上のことか

論文番号	T-005
タイトル	Suppression of the interleukin-2 gene expression by aflatoxin B1 is mediated through the down-regulation of the NF-AT and AP-1 transcription factors
雑誌名	Toxicology Letters
巻	108
最初のページ～最後のページ	1～10
発行年	1999
著者名(姓.名)	Han, S. H., Joen, Y. J., Yea, S. S., Yang, K. H.

要約

AFB1がB6C3F1(マウス胸腺細胞)、Jurkat E6-1(ヒト白血病由来細胞)、EL4.IL-2(マウス thymoma)のインターロイキン-2遺伝子発現量に及ぼす影響について検討するために定量的 RT-PCRで測定した。また、AFB1がIL-2のプロモーター部位の活性を測定し、IL-2発現を抑制する機序について検討した。
 AFB1はphorbol-12-myristate-13-acetate/ionomycin(PMA/Io)で誘導したB6C3F1とJurkat E6-1でIL-2発現量を低下させ

論文番号	T-006
タイトル	Dose systemic exposure to aflatoxin B1 cause allergic sensitization?
雑誌名	Allergy
巻	58
最初のページ～最後のページ	363～365
発行年	2003
著者名(姓.名)	Kocabas,C.N. Sekeral, B.E.

要約

アフラトキシンB1(AFB1)は免疫機能、特にIL-2やIFN- γ の産生を抑制することにより、細胞性免疫反応を阻害することが知られている。幼少期にIFN- γ が低下するとアレルギーの感受性が増加するが、AFB1の暴露はIFN- γ 産生量が低下し、アレルギーを引き起こす。さらにAFB1はIL-1 β やTNF- α 産生を抑制することから、外来抗原に対するTh1細胞の活性化シグナル伝達を阻害し細胞性免疫反応に影響を及ぼす。Th1の免疫反応が抑制されると、Th2細胞による免疫反応が亢進する。

論文番号	T-007
タイトル	Consequence of Aflatoxin B1 Ingestion on the Membrane-Bound Liver Endoplasmic Reticulum Ca ²⁺ -ATPase of Protein-Undernourished Fischer F344 Rats
雑誌名	Bioscience Reports
巻	21
最初のページ~最後のページ	873~877
発行年	2001
著者名(姓,名)	Adenuga, G. A.

要約

AFB1は肝細胞のガン化を起こすことが知られているが、蛋白質不足はこれを促進することが示唆されている。細胞内の過剰なCa²⁺は、肝細胞を死滅させるが、肝細胞のガン化促進剤や蛋白質の欠乏ではCa²⁺ポンプの活性を抑制することによりガン化を起こす。この実験では12週間低蛋白質飼料を与え、蛋白質不足のFischer F344ラットにAFB1を投与したときの影響を検討した。

低蛋白質飼料を与えたラットにAFB1を投与すると、肝細胞の増殖が促進され、体重が減少し、ミクロソームのCa²⁺-ATPase活性は増加した。P450、GGT、GST活性には影響が認められなかった。蛋白質欠乏状態のFischerラットでは、AFB1に対する感受性が高いことが明らかになった。

以上のことから、蛋白質欠乏状態のラットはAFB1の毒性を評価する実験モデルとして有効であるといえる。特にAFB1の影響は細胞内Ca²⁺濃度と関係していることが分かる。

論文番号	T-008
タイトル	The effect of mycotoxins, fumonisin B1 and aflatoxin B1, on primary swine alveolar macrophages
雑誌名	Toxicology and applied pharmacology
巻	180
最初のページ～最後のページ	197～204
発行年	2002
著者名(姓.名)	Liu, B.H., Yu, F.Y., Chan, M.H., Yang, Y.L.

フモニシンB1 (FmB1)とアフラトキシンB1 (AFB1)が豚の肺胞マクロファージ(AM)に及ぼす影響を評価する為に、豚Am培養細胞に様々な濃度のマイコトキシンを作用させた。FmB1を72時間インキュベートすると、AMIは65%に低下した。また、AFB1では24時間で41%以下に低下した。AFB1では認められなかったが、FmB1は細胞のアポトーシスを起こし、DNAの断片化や核分解産物が認められた。FmB1とAFB1を同時に暴露させると細胞はアポトーシス関連の熱ショック蛋白質72(HSP72)を発現した。FmB1(50ng/ml)、AFB1(100ng/ml)を細胞に暴露させるとそれぞれ食能が55%、36%にまで低下した。FmB1(2、10ng/ml)を24時間インキュベートするとIL-1 β とTNF- α のmRNA発現量が低下した。AFB1はこれらサイトカインのmRNAの発現量に影響を与えなかった。

以上のことからFmB1とAFB1は豚AM細胞に免疫毒性を持つことが分かったが、これらの毒性発現の機序は異なることが示唆される。

論文番号	T-009
タイトル	Inhibitory effects of ellagic acid on the direct-acting mutagenicity of aflatoxin B1 in the Salmonella microsuspension assay
雑誌名	Mutation Research
巻	398
最初のページ～最後のページ	183～187
発行年	1998
著者名(姓.名)	Loarca-Pina, G., Kuzmicky, P. A., de Mejia, E.. G., Kado, N. Y.

要約

エラグ酸(EA)は抗変異原生と抗発ガン性を持つフェノール類の化合物である。ストロベリー、ラズベリーやグレープなどに含まれている。本実験では、強い変異原性をもつAFB1に対するEAの抗発ガン性作用を評価するために、TA98とTA100を使ってSalmonella microsuspension試験を行った。この試験はAFB1の変異原性を評価する上でAmes試験のおよそ10倍以上の感度を持つ。

EAはすべてのAFB1投与群でS9mixを加えたSalmonella試験菌の変異原性を抑制した。EAの抗変異原性はAFB1とEAを同時にインキュベートした時に最大であった。細胞にEA→AFB1の順で作用した場合と、その逆の場合では抗変異原性作用が低くなった。従ってAFB1-EA複合体ができることで抗変異原性を示すことを示唆した。さらにEAがAFB1のもつ変異原性に及ぼす影響について代謝産物を加えないで検討した。その結果AFB1は変異原性の直接作用を持ち、EAがこれを阻害することが明らかになった。

論文番号	T-010
タイトル	Aflatoxin B1 is an inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase activity
雑誌名	General pharmacology
巻	32
最初のページ～最後のページ	615～619
発行年	1999
著者名(姓.名)	Bonsi, P., Augusti-Tocco, G., Palmery, M., Giorgi, M.

要約

AFB1がサイクリックヌクレオチドフォスホジエステラーゼ(PDE)の活性に及ぼす影響について様々な臓器組織の抽出物を用いて検討した。
100 μ MのAFB1はすべての臓器についてcAMPとcGMPの加水分解活性を抑制した。しかし、cGMPの加水分解活性はcAMPのそれよりもAFB1に対する感受性が高く、特に脾臓と肺は肝臓、脳、腎臓、心臓に比べてかなり高度に抑制された。cGMPを基質としたとき、脾臓と肺では反応の72%が抑制された。さらに、AFB1が肺と肝臓のPDE活性のピークに及ぼす影響についてDEAEセルロースクロマトグラフィーによって検討した。その結果、肝臓ではPDE活性に対するAFB1の感受性は乏しかったが、PDE Vが存在する肺ではかなり高かった。PDE VがAFB1に対して感受性が高いのかを明らかにするために、cGMP加水分解活性がPDE Vのみによって起こりうるマウスの繊維芽細胞腫の細胞を用いた。このことから、IC50は24 μ Mであり、Dixon plot分析により拮抗抑制的な影響は16.7 μ MのKiであることが明らかになった。AFB2とM2について検討すると、AFB1よりも低いことが分かった。AFB2はIC50が117 μ MでPDE Vを抑制し、AFM2には影響が認められなかった。
以上の結果はAFB1の酵素活性に対する競合拮抗作用について明らかにするものであり、細胞内サイクリックヌクレオチドの変化がアフラトキシンの作用機序であることを示唆している。

論文番号	T-011
タイトル	Potency of dietary indole-3-carbinol as a promoter of aflatoxin B1-initiated hepatocarcinogenesis: results from a 9000 animal tumor study
雑誌名	Carcinogenesis
巻	20
最初のページ～最後のページ	453～458
発行年	1999
著者名(姓.名)	Oganesian, A., Hendricks, J. D., Pereira, C.B., Orner, G. A., Bailey, G. B., Williams, D.E.

要約

インドール-3-カルビノール(13C)はアブラナ科の野菜で見られるglucobrassicinの代謝産物であり、投与と用量に応じて発ガンを調節し、ある種の動物モデルでは発ガンを促進する。本実験ではニジマスを使用し、AFB1(500ppm以下)による発ガン性に対して日々摂取した13Cがどのように作用するかを検討した。ニジマスの卵(～9000)を0、25、50、100、175、250ppbのAFB1に30分間浸漬した。餌には0、250、500、750、1000、1250ppmの13Cを含み、3ヶ月間与えた。11～13ヵ月後に肝がんの発生を調べるために肝臓を採取した。

250ppm群を除いて、投与群では腫瘍の発生が認められた。750ppm以上では発生の促進が顕著になった。促進の機序は1つ以上存在し、エストロゲンとAh受容体依存性の機序が活性化されていることを示唆した。13Cの発情原性は卵黄形成を誘発する能力(卵生の脊椎動物のエストロゲン作用のバイオマーカーとされる)で評価され、250ppmの最も低い群で認められた。一方CYP1A(Ah受容体を介して活性化されるP450酵素)は1000ppmの投与量まで発現しなかった。

低用量の暴露は13C酸性誘導体のエストロゲン様作用を誘発し、エストロゲンはニジマスの肝細胞ガンを発生させることが明らかになった。高用量(1000と1250ppm)ではCYP1Aと発情原性が誘発されるためにより強く現れることが示された。

論文番号	T-012
タイトル	Immunobiological effects of AFB1 and AFB1-FB1 mixture in experimental subchronic mycotoxicoses in rats.
雑誌名	Toxicology
巻	186
最初のページ～最後のページ	159～170
発行年	2003
著者名(姓名)	Theumer, M. G., Lopez, A. G., Masih, D. T., Chulze, S. N.

要約

アフラトキシンB1 (AFB1) とフモニシンB1 (FB1) の混合汚染は頻発している。これらのマイコトキシンによって栄養状態や免疫機能の変化が起こるが、両方のマイコトキシンを慢性的に投与された実験動物の変化についてはほとんど知られていない。この実験ではラットにマイコトキシンを含まない飼料、40ppbのAFB1含有飼料、40ppbのAFB1と100ppbのFB1混合物含有飼料を90日間与え、栄養状態と免疫学的パラメータの変化を検討した。

混合物を与えた群ではコントロール群に比べて体重の低下が認められた。AFB1投与群ではin vivoにおいて脾臓単核細胞(SMC)の分裂反応が増加していた。In vitroの実験では、AFB1とAFB1とFB1の混合物を暴露させると、SMCの分裂反応は低下していた。AFB1群のSMCはIL-2産生が低下、IL-4は増加し、IL-10は変化が認められなかった。混合物を与えた群のSMCはIL-4の増加、IL-10の低下が認められたがIL-2産生は変化がなかった。SMCにAFB1とFB1を同時に暴露すると、混合物を暴露させた群のSMCとサイトカイン産生量の変化に同じ傾向が認められた。AFB1群の腹腔マクロファージの過酸化水素産生量は低下したが、混合物群では増加した。In vitro試験ではマクロファージに混合物を暴露させると過酸化水素の産生量が低下した。

これらの結果から1種類のマイコトキシンをさせた場合と、2種類のマイコトキシンを暴露させた場合では、同じマイコトキシンの暴露をうけた場合でも異なる影響が認められることが示唆された。

論文番号	T-013
タイトル	Interaction of fumonisin B1 and aflatoxin B1 in short-term carcinogenesis model in rat liver
雑誌名	Toxicology
巻	171
最初のページ～最後のページ	161～173
発行年	2002
著者名(姓.名)	Gelderblom, W. C. A., Marasas, W. F. O., Lebepe-Mazur, S., Swanevelder, S., Vessey, C. J., de la M Hall, P.,

要約

トウモロコシ中に共に存在するフモニシンとアフラトキシンは、毒性と発ガン性について相乗的な影響を示すかを検討した。

ラット肝臓の短期発ガンモデルを用いると、両マイコトキシンは小結節病変とグルタチオン-S-トランスフェラーゼ染色が陽性(GSTP+)であったために、発ガン性を持つことが示唆された。同時にAFB1とFB1をラットに投与すると、単独に投与した場合に比べてGSTP+の数と大きさが著しく増加した。単独投与では、肝細胞核の異型性や精円細胞の増殖、またFB1で中心静脈領域のアポトーシスなどの組織学的変化が認められた。同時に投与すると病変や、肝細胞の異型性による小結節、精円細胞の増殖が小葉辺縁付近から小葉中心部に向けて増殖していた。AFB1暴露を受けた肝細胞に対して、FB1がガンの促進作用を持つことが分かった。またAFB1の前投与は、FB1の促進作用が増加したことから、肝細胞でFB1に対する感受性が増すことが示唆された。AFB1とFB1がトウモロコシ中に存在することはリスクを増加させる恐れがあり、ヒトのリスク評価のパラメータを確立する必要がある。

論文番号	T-014
タイトル	Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals
雑誌名	Toxicology
巻	167
最初のページ～最後のページ	101～134
発行年	2001
著者名(姓.名)	H. S. Hussein and J. M. Brasel

要約

飼料や食品中のマイコトキシン汚染は広い範囲で起こっているため深刻な問題である。カビの二次代謝産物であるマイコトキシンはヒトや動物、さらに植物にまで、疾病の原因となり経済的にも損失を招く。アフラトキシン、オクラトキシン、トリコテセン、ゼアラレノン、フモニシン、麦角アルカロイドは特に重大な影響がみられるマイコトキシンである。ある種のカビは1つ以上のマイコトキシンを産生し、またある種のマイコトキシンは1つ以上のカビから産生される。食品中にマイコトキシンが検出されるのは保管状態に関係がありこれはコントロールが可能であるが、気候やカビの系統などの内因性要因はコントロールが困難である。マイコトキシンはヒトや動物(特に単胃動物)でその種と系統による感受性の違いにより様々な急性と慢性毒性を起こす。ルーメン微生物がマイコトキシンを解毒させるために、反芻動物ではマイコトキシンに対する抵抗性がある。マイコトキシンをコントロールするために規制値を設定しているが、まだ実用的な測定方法がない。

論文番号	T-015
タイトル	Mutagenic activity of carcinogens detected in transgenic rodent mutagenicity assays at dose levels used in chronic
雑誌名	Mutation Research
巻	405
最初のページ~最後のページ	193~198
発行年	1998
著者名(姓.名)	Schmezer, P., Eckert, C., Liegibel, U. M., Zelezny, O., Klein, R. K

要約

ヒトの発癌物質であるAFB1、ベンゼン、クロラムブチル、サイクロフォスファミド、タモキシフェンの5種類についてトランスジェニック動物を用いた変異原性試験を行い、げっ歯類の発癌性試験の結果と比較した。変異原性試験は臓器のDNAを抽出し、λ-ファージを用いた試験を行った。

5種類のうち、サイクロフォスファミドを除く4種類について、1臓器以上で癌病変があらわれる用量で変異原性が確認できた。変異原性の増加が一回投与で起こるものや、複数回の投与によって起こるものがあった。げっ歯類の呼吸器系発癌物質である1,2-プロモエチレン(1,2-DE)をNTP生物検定で使われた最高用量より低い用量(2時間、30ppm)で吸入暴露させても、肺や鼻粘膜に変異原性は認められなかった。一方同用量を10日間連続して暴露させると鼻粘膜の変異原性が増加した。

以上のことから、新薬の変異原性をトランスジェニックげっ歯類を用いて変異原性試験で検定するとき、複数回暴露させたほうが好ましいことが明らかになった。トランスジェニックげっ歯類の変異原性は、発癌性試験で陽性の用量に一致して起こることから、同じ用量を選択すればよいと考えられる。

論文番号	T-016
タイトル	Co-mutagenicity of coumarin(1,2-benzopyrine) with aflatoxin B1 and human liver S9 in mammalian cells
雑誌名	Food and chemical toxicology
巻	37
最初のページ~最後のページ	581~589
発行年	1999
著者名(姓.名)	Goeger, D.E., Hsie, A. W., Anderson, K.E.,

要約

クマリン(1,2-ベンゾピレン)はある種の癌やリンパ水腫で使われる薬物であり、げっ歯類では腫瘍を減少させる。ヒトでは7-ヒドロキシル化により代謝されるが、げっ歯類では3,4-エポキシ化により代謝されるため、ヒトのクマリンへの影響を評価する動物モデルとして疑問視されている。本実験ではチャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いてヒトS9-mix存在下でヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ変異原性試験を行い、クマリンとアフラトキシンB1(AFB1)の変異原性について検討した。

アフラトキシンの非存在下ではクマリンを500 μ Mまで増加させても変異原性や細胞毒性を示さなかった。1、10 μ MのAFB1とクマリンをインキュベートすると用量依存性に変異原性や細胞毒性が増加した。50 μ M以上ではクマリンはヒトS9-mixを活性化し、AFB1から8,9-エポキシドへの変化を促進した。AFB1のみの場合と比較して、500 μ Mのクマリンと、1または10 μ MのAFB1をインキュベートした場合ではそれぞれ12倍、5倍に増加した。

以上のことからヒトのS9-mix存在下ではAFB1の生理活性が高まるために、クマリンはAFB1とともに変異原性をしめすことが明らかになった。これは他動物種の肝S9-mixを用いた実験の結果とは異なる。

論文番号	T-017
タイトル	Aflatoxin B1-induced Hprt mutations in splenic lymphocytes of Fischer 344 rats. Results of an intermittent feeding trial
雑誌名	Mutation research
巻	423
最初のページ~最後のページ	33~38
発行年	1999
著者名(姓.名)	Morris, S. M., Aidoo, A., Chen, J. J., Chou, M. W., Casciano, D. A.

要約

アフラトキシンB1 (AFB1)をFischer 344ラットに経口的に投与したとき、脾臓リンパ細胞にあるヘポキサンチントランスフェラーゼ (Hprt)が変異を起こす頻度について検討した。Fischer 344ラットは(A)コントロール飼料、(B)4週間のAFB1(0.01、0.1、0.04、0.4、1.6ppm)投与を3回とその間に4週間のコントロール飼料投与を2回、(C)1.6ppmのAFB1を継続的に投与、にわけた。0.01ppmを投与した群では変異頻度の増加は認められなかったが、20週間目にはAFB1蓄積とみられる損傷で変異の増加が認められた。以上のことから、ラットのリンパ細胞のHprt分析は慢性的な低用量曝露の検出に有効であることが明らかになった。さらに、断続的な低用量AFB1の曝露はヒトの健康障害をおこす可能性があることを示唆した。

論文番号	T-018
タイトル	Enhancement of glutathione S-transferase placental-form positive liver cell foci development by microcystin-LR in aflatoxin
雑誌名	Carcinogenesis
巻	20
最初のページ～最後のページ	161～165
発行年	1999
著者名(姓.名)	Sekijima, M., Tsutsumi, T., Yoshida, T., Harada, T., Tashiro, F., Chen, G., Yu, S-Z, Ueno, Y.

要約

マイクロシスチン-LR(MC-LR)が発ガン性を持つか、またはアフラトキシンB1(AFB1)による肝細胞の癌化を調節する作用を持つかを解明することを目的とする。

雄のFischer 344ラットにジエチルニトロサミン(DEN, 200mg/kg)をi.p.投与し、2週間後にMC-LRを6週間にわたってi.p.投与した。AFB1とMC-LRの相乗効果を検討するために、DENを投与したラットにDMSOに溶解したAFB1(0.5mg/kg)をi.p.投与し、2週間後にMC-LRの投与を行った。また一方では、ラットにAFB1(0.5mg/kg)を投与し、2週間後にMC-LR(1または10 μ /kg)を週に2回、6週間にわたって投与を行った。

ラットの多くは3週間目に2/3肝切除を行い、8週目に安楽死させた。肝は、胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST-P)の発現について検査し、肝細胞の異型性について組織学的検査を行った。

DEN非投与群のラットでは、MC-LRがGST-P陽性の病変が認められなかったが、AFB1の投与によりGST-P陽性の病変を形成した。DEN投与群のラットでは、MC-LRがAFB1の投与した場合と同様にGST-P陽性の病変を形成させたが、相乗効果は認められなかった。組織学的検査により、MC-LRは新生物形成のバイオマーカーとなるエオジン陽性の病変を増加させた。AFB1を投与した場合は、病変の形成に相乗効果が認められた。

以上のことから、MC-LRとAFB1の肝細胞発ガン性はmedium-term bioassay によって推測できることが明らかになった。さらにMC-LRのガン化促進作用はAFB1を投与したラットにおいて認められることがわかった。

論文番号	T-019
タイトル	Acquired tolerance of hepatocellular carcinoma cells selenium deficiency: a selective survival mechanism?
雑誌名	Cancer research
巻	63
最初のページ～最後のページ	6707～6715
発行年	2003
著者名(姓.名)	Irmak, M. B., Ince, G., Ozturk, M., Cetin-Atalay, R.

要約

セレンはヒトの健康のために重要であり、不足すると肝細胞壊死などの病変形成に関わる。セレンは肝炎ウイルスや肝細胞癌(HCC)の予防に働く。しかしまだセレンの作用機序は知られていない。本実験ではHCC由来細胞株を用いたin vitro試験でセレン不足による細胞反応と、同時にビタミンEと銅/亜鉛を投与したときの反応を調べた。

HCC由来細胞は、セレン不足によってアポトーシスを伴う酸化ストレスやシクロームc放出を引き起こした。大部分(10/13)のHCC細胞株はビタミンE投与でアポトーシスが抑制された。さらにこれらの細胞株の大部分はB型肝炎ウイルス(HBV)DNAを自身のゲノムに結合したp-53-249変異を起こしていた。HepG2細胞系のHBV遺伝子をトランスフェクトするとセレン不足に対して抵抗性を持つことが明らかになった。

以上のことから、セレン不足により肝細胞様の細胞にアポトーシスを起こすことが明らかになった。しかしながら大部分のHCC細胞株、特にHBVに関係したものではセレン不足に抵抗性を示し壊死を免れることが分かった。ビタミンEは悪性細胞などアポトーシス感受性が高い細胞が、セレン不足や酸化ストレス状態で生存能力を高めることが示された。

論文番号	T-020
タイトル	Fumonisin B1 promotes aflatoxin B1 and N-methyl-N'-nitro-notroguanidine initiated liver tumors in rainbow trout
雑誌名	Toxicology and applied pharmacology
巻	172
最初のページ～最後のページ	29～36
発行年	2001
著者名(姓.名)	Carlson, D.B., Williams D.E., Spitsbergen, J. M., Ross, P.F., Bacon, C.W., Meredith, F.I. and Riley, R. T.

要約

フモニシンB1(FB1)がげっ歯類で発ガン性を持つことが明らかになっており、また疫学調査はヒトの癌とFB1の間に関係があることを示唆している。本実験では発ガン性の低いニジマスを用いて、FB1が①イニシエーターの非存在下で発ガン性を持つか、②アフラトキシンB1 (AFB1)の肝腫瘍に対するプロモーターとして働くか、③N-メチル-N'-ニトロ-ニトロソグアニジン(MNNG)による肝臓、腎臓、胃、浮袋の腫瘍に対するプロモーターとして働くか、を検討した。

FB1単独では、ニジマスに腫瘍発生は認められなかった。0、3.2、23、104ppmFB1を34週間に渡って与えたとき(4週間の投与、2週間のコントロール餌の後に30週間の投与)、イニシエーターがない条件下では腫瘍の発生が認められなかった。

42週間にわたり23ppm以上のFB1を投与したとき、FB1はAFB1の肝腫瘍に対するプロモーターとして作用した。FB1を1週間にわたって前投与しても、肝臓中の[3H]AFB1 DNA複合体量には変化がないことから、FB1の短期投与はAFB1の第I相と第II相代謝に影響しないことが示唆された。

MNNG投与したニジマスでは104ppmFB1を42週間で与えたときに肝腫瘍のプロモーターとして働いたが、他の臓器では認められなかった。

AFB1投与したニジマスで見られるFB1のプロモーター作用は、スフィンゴ脂質代謝の阻害と関係することが明らかになった。FB1がスフィンゴ脂質シグナル経路に変化を起こすことによって、AFB1による肝腫瘍の発生を高めることを示唆した。