

DNA に反応性のある代謝物が産生されることは示されていない。オクラトキシン A は、in vivo, in vitro においても遺伝毒性はあるが、そのメカニズムに関しては、まだ良く分かっていないし、DNA と直接的に関与するという証拠もない。マウスでは遺伝毒性を示す用量と同等の用量において腎臓ガンが増加した。しかしラットでは腎毒性と腎臓ガンは更に低容量から増加した。それゆえ、ラットにおける遺伝毒性の発ガンへの貢献は良く分かってはいない。

オクラトキシン A は胎盤を通過し胚毒性や催奇形性をラットやマウスにおいて有する。多くの種に対して免疫毒性があることが示されている。胎児期での暴露は免疫抑制をおこすが、出生後の暴露はラットにおいてある種の免疫反応を亢進させる。オクラトキシン A は B 細胞および T 細胞の増殖を抑制し、後期の T 細胞活性に影響を与える。しかし、免疫毒性および催奇形性ともこれらの毒性を発現させるためには腎毒性を起す量よりも高用量の暴露が必要である。

ヒトへの影響

オクラトキシン A は人の血液から検出される。とりわけ北半球の低温気候の地域の国に多く検出される。しかし、それらの人々に急性毒性の例は報告されていない。委員会はオクラトキシン A はバルカン腎症で知られている重篤な腎疾患が多いある地域の人々の血清に高濃度存在し、これらの人々において尿道上部位のガンの発生率が増加する傾向があることからその関連性に注目した。この地域以外の人たちが、血清中のオクラトキシン A が高濃度であるにもかかわらず同様な疾病を示していない事実を考慮に入れ、委員会は適用可能な疫学的数据および臨床的なデータは、オクラトキシン A のヒトに対する発ガン性を算出する根拠として提供しないこと、バルカン腎症の原因は他の腎毒性のある因子が関与しているかもしれないと結論付けた。

分析方法

正確で妥当性のある分析法が 高速液体クロマトグラフィーと蛍光検出器を組み合わせた方法を基本として、とうもろこし、大麦、ライ麦、小麦、焙煎コーヒー、ワイン、ビールで確立している。て慰労限界はワインおよびビールでは $0.03 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、他の食品では $0.3\text{-}0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ である。これらの方法は、多くの種類の穀類、その加工品および乾燥果実にも使われている。2つの保証された標準物質（汚染のない小麦と自然汚染小麦）が品質管理の目的で使用されている。薄層クロマトグラフィーはスクリーニングを目的として使われるが、限られた機関でしか行われていない。コーデックス委員会食品添加物部会委員会が低レベルでのリスク評価を要請してきたので、定量限界が $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の分析

法で得られたデータはこの評価には考慮されていない。ヒトの血清中のオクラトキシン A の分析法は公的には妥当性評価されていない。適用された方法は高速液体クロマトグラフィーと蛍光検出器を組み合わせた方法であり、定量限界は 0.1-2 ng/ml であった。

サンプリング方法

委員会では穀類について書かれている 22 の研究のうち、サンプリング許諾できるのはについて記述されていたのはたった 10 しかなかったことに注目した。残りの 12 の研究ではサンプリングについては何の記述もなかった。オクラトキシン A の分析についてのサンプリング手法についてかかれたものは発表されておらず、サンプリングの不定性についての詳細は全く報告されていなかった。今後の穀類およびその加工品の実態調査には適切なサンプリング手法がつかわれるべきである。

製造工程中の影響

製粉は、小麦粉中のオクラトキシン A の濃度を本質的に減ずることは報告されているが、全粉粒の小麦粉ではその効果は低い。製粉は物理的な工程であり、小麦粉から取り除けたオクラトキシン A はふすまなど他の画分に留まっているだけであ利、これらも食品として使われるだろう。オクラトキシン A は比較的熱に安定であり、100℃で熱した場合、含まれるオクラトキシン A の濃度が 50% 減衰するまでに要する時間は、湿潤小麦では 2.3 時間、乾燥小麦では 12 時間であった。パンやビスケットなどの製造工程ではオクラトキシン A の汚染量が本質的に減ずるが、玉子ヌードルやパスタの製造段階ではほとんど減衰は見られない。コーヒーの脱カフェイン工程は、オクラトキシン A の濃度を約 90% 分減少させる。焙煎コーヒーはばらつきがあるが、90% 以上減衰できる。

食品の汚染量とパターン

委員会で評価した研究のうち約 85% が、ヨーロッパが占め、アフリカから 1%、北アメリカから 6%、南アメリカから 7% そしてアジアからは 1% であった。種々の食品中のオクラトキシン A の濃度は変動が大きくサンプルの 1.4% は 5 μ g/kg 以上であり、0.6% のサンプルが 20 μ g/kg 以上であった。穀類での濃度が高く (1.2% は 5 μ g/kg 以上であり、0.3% のサンプルが 20 μ g/kg 以上)、加工品の濃度 (0.3% は 5 μ g/kg 以上であり、0.05% のサンプルが 20 μ g/kg 以上) より高かった。一日摂取量の予測に用いたオクラトキシン A の重み付けした汚染平均値は穀類 0.94 μ g/kg, 穀類加工品 0.19 μ g/kg, ワイン 0.32 μ g/kg, コーヒーで 0.86 μ g/kg, 乾燥果実で 2.3 μ g/kg, グレープジュースで 0.44

μg/kg となった。

食品の摂取量と一日暴露量評価

国際的レベルとしてのオクラトキシン A の摂取量は対象食品の平均的摂取量と重み付けしたオクラトキシン A の汚染量のデータから評価した。オクラトキシン A の汚染は主にヨーロッパにおいて起こっていることから GEMS/Food のヨーロッパタイプの食生活による食品の摂取量をもっともリスク評価を行うのに相関性があると考えられた。汚染レベルのデータは重み付けしたオクラトキシン A の汚染量を算出するために FAO/WHO ワークショップの推奨に従って集められ集計された。その結果、体重 60 kg と推定すると、45ng/体重当たり/週 摂取していると推定された。

そのうち穀類とワインの貢献度は 25ng および 10ng/kg bw/週であり、グレープジュースとコーヒのそれはそれぞれ 2-3 ng/kg bw/週であった。その他の食品（ココア、乾燥果実、ビール、紅茶、ミルク、鶏肉、豆類）のそれぞれの貢献度は 1 ng/kg bw/週以下であった。豚肉およびその加工品の貢献度は 1.5ng/kg bw/週と推定されたが、この汚染データは肝臓と腎臓の分析結果を基にしているにもかかわらず、摂取量のは GEMS/Food ヨーロッパタイプでの豚肉の摂取量を用いていた。そのため委員会は過大評価であると考えている。

蓋然的な取り組みとしては、穀類とその加工品からのオクラトキシン A の摂取量評価するために用いられた。これはフランスにおける穀類におけるオクラトキシン A の模擬的な分布と汚染量とこれらの消費量から算出したものを用いた。ヨーロッパタイプ食で現実的と考えられる例をあげれば、95 %タイルにおいて穀類の消費者はオクラトキシン A を週に体重あたり 92 ng 摂取していることになる。ここでオクラトキシン A の基準値を 5 μg/kg とした場合または 20 μg/kg とした場合とを適応した場合、統計的に有意な差が出るのは 95 %タイル以上の消費者だけであった。

汚染防止と制御

オクラトキシン A の汚染原因はカビの生育であることから、農産物の種類や地理的な位置、それぞれの菌種によるオクラトキシン A の産生制御機構は分けて考えなくてはいけない。A. ochraceus の制御は、貯蔵初期に汚染が起ることから乾燥食品中でのカビの生育を制御する標準的な方法から成り立っている。A. ochraceus がオクラトキシン A を産生しやすい主な農産物は貯蔵中の穀類である。カビの生育を避ける最も古典的方法は乾燥であり、貯蔵中を通して乾燥状

態を保つことである。穀類中の水分活性はオクラトキシン A の産生を押さえるため 0.8 以下にする。更なる効果的な取り組みは、燻製消毒、炭酸ガス飽和、冷却、貯蔵室の密閉、空調であり、熱帯地方および亜熱帯地方では虫食いが大きな問題となっている。空調の場合は低酸素、高炭酸ガスの条件とする。虫の制御のための空調はカビの制御にも役立つ。燻製も虫の制御のためにも有効であろう。

収穫後のグリーンコーヒー豆がオクラトキシン A 産生の温床となっているので、農業規範の実行は乾燥果実中の毒素濃度にほとんど影響を持たない。コーヒー豆のオクラトキシン A 汚染防止に有効なのは、工程規範である、すなわちすばやく効率的な乾燥とよい貯蔵規範である。ある国においては、カビが生育しているものや損傷している豆を取り除くための色識別の作業も基本となる。

A. carbonarius と *A. nigar* は葡萄などの果物には非病原菌であり、損傷していない果物には進入していないという証拠が示されている。しかし機械的、化学的にな損傷を受けた果物、虫食いや病原菌の付着した果物においてはカビの侵入が起こるのであろう。葡萄での *A. carbonarius* と *A. nigar* の生育を制御するには病原菌を防御することと、雨などによる落下を防ぐことである。

カナダやヨーロッパでの穀類においての *P. verrucosum* によるオクラトキシン A の汚染は、不十分な乾燥と不適切な貯蔵によるものである。モニタリング分析や、不完全なロットを分けて貯蔵することにより、ヒトに供する乾燥穀類中のオクラトキシン A の汚染濃度を減少させることができる。

評価

委員会は新しいデータにより、オクラトキシン A の腎疾患発症のメカニズム、腎臓ガン発症のメカニズムおよびそれらの相互依存のメカニズムに関して更なる謎が提起されたと結論づけた。オクラトキシン A が起こす発ガンのメカニズムは全く分かっていないが、遺伝毒性的および非遺伝毒性的に作用が起こることは検証されている。委員会は腎疾患発症のメカニズムおよび腎臓ガン発症のメカニズムに関する研究の結果がでるまで、100 ng/kg bw/週の値を保留することとし更なる評価を 2004 年に行うことを推奨した。委員会は週耐容摂取量の設定において腎毒性に対する NOEL に比較的大きく安全率を適用したが、この値は、もっとも腎臓ガンに感受性の高いオスのラットに対するエンドポイントの 1500 倍に相当する。

数種の哺乳類において、オクラトキシン A の最も感受性の高い健康被害は腎

毒性であるが、この被害はヒトにおいても起こりうると思われる。オクラトキシン A の摂取量と腎疾患との間の相関は仮定されているが、因果関係は確立されていない。委員会は穀類の 95 % タイル消費者においてのオクラトキシン A の摂取量が週耐容摂取量に近づいていることに注目している。提供された穀類のオクラトキシン A 汚染の分布に対して、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ または 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の基準値を適応したとしても、オクラトキシン A 摂取量の平均値に有意差がなかった。ヨーロッパタイプ食を基に推測した 95 % タイル消費者においてのオクラトキシン A の摂取量でも 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の基準値を適用した場合は 84 ng/kg 、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の基準値を適用した場合は 92 ng/kg となる。週耐容摂取量以下の摂取量では評価できるほどのリスクが存在しないけれども、委員会は適用できるデータの範囲では、たとえ先の値が週耐容摂取量を超えたとしても腎毒性に対するリスクの定量的な推測に到達することはできなかった。オクラトキシン A の摂取量が週耐容摂取量を超えないようにするための努力は必要であり、そのためには適切な農業、貯蔵および工程規範を守ることにより全体的な汚染を低下させることが最もよいであろう。

推奨

委員会は次の事項を推奨する。

- オクラトキシン A が引き起こす腎毒性および発がん性のメカニズムを明らかにするための研究が行われるべきである。
- オクラトキシン A が汚染しているであろう食品に対する適切なサンプリング法が開発されるべきである。
- ヨーロッパ以外の地域でのオクラトキシン A の摂取量を評価するためによりよい実態調査が必要である。
- 疫学的研究は、慢性腎疾患におけるオクラトキシン A の役割を探索するために推進していかなければならない。
- 生鮮品におけるオクラトキシン A 産生菌の生態学と汚染に対する理解を深める研究が行われるべきである。

別紙 2

オクラトキシン A の毒性関係の文献 (2002-2004)

内閣府食品安全委員会の平成 16 年度食品安全確保総合調査「食品等に係るカビ毒・自然毒のリスク評価に関する情報調査」から引用

著者名	雑誌名	題名	要約
Lombaert GA; Pellaers P; Chettiar M; 他	Food Addit Contam., 19 (9), 869-877, 2002	, Survey of Canadian retail coffees for ochratoxin A,	豆やコーヒーかすの陽性試料中オクラトキシニンA平均レベルは、0.6ng g ⁻¹ であり、インスタントコーヒーの陽性試料中平均レベルは、1.1ng g ⁻¹ であった。71秒ったコーヒー豆と挽いたコーヒー中42(59%)、30インスタントコーヒー中20(67%)が最小定量レベルを超えていた。
Cabanes FJ; Accensi F; Bragulat MR; 他,	Int J Food Microbiol., 79(3), 213-215, 2002	What is the source of ochratoxin A in wine?	白ワイン中のオクラトキシニンAは、そもその原料のカビたブドウにある。Aspergillus ochraceus がオクラトキシニンAの産生に関与している。
Caldas ED; Silva SC; Oliveira JN,	Rev Saude Publica., 36(3), 319-323, 2002	Aflatoxins and ochratoxin A in food and risks to human health,	オクラトキシニンAは366のサンプルからは検出されなかった。
Bucheli P; Taniwaki MH,	Food Addit Contam., 19 (7), 655-665, 2002	Research on the origin, and on the impact of post-harvest handling and manufacturing on the presence of ochratoxin A in coffee,	in vitro, グリーンコーヒーとコーヒーチェリーのオクラトキシニンA(OTA)(5-13mg kg ⁻¹)は産出された。最小水分活性はグリーンコーヒーでのin vitro オクラトキシニンA産生に必要とされる。グリーンコーヒーの不適切な輸送と貯蔵によりオクラトキシニンA汚染の可能性を排除しない。
Ehrlich V; Darroudi F; Uhl M; 他,	Food Chem Toxicol., 40 (8), 2002	Genotoxic effects of ochratoxin A in human-derived hepatoma (HepG2) cells,	ヒト由来ヘパトマ細胞におけるオクラトキシニンAの遺伝毒性の影響は、5 μg/ml以上の暴露濃度ではつきりした投与量依存性の影響を引き起こした。オクラトキシニンAは、ヒト由来細胞において染色異常誘発性である。ヒトの肝組織で遺伝毒性の影響の原因となることが考えられる。

著者名	雑誌名	題名	要約
Malmauret L. Parent-Massin D. Hardy JL: 他,	Food Addit Contam., 19(6), 524-532, 2002	Contaminants in organic and conventional foodstuffs in France.	パブリックについては有機リンゴが最高値を超えた。有機とそうでない小麦共にデオキシニハレノール汚染は、有機製品のより高い値が観察された。食料には肉、牛乳、たまご、野菜、穀類が含まれる有機と一般的なものの192試料が分析された。(一般的98、有機94)
Gilbert J.,	Mycotoxins, 52(1), 35-42, 2002	Priorities for mycotoxin research in Europe and the UK.	ヨーロッパにおいては国内生産物(home-produced products)に汚染されているのはオクラトキシンAとパトリンの2つのマイトキシンが高い。英国とヨーロッパに於いては、調査はオクラトキシンの予防を踏める事がなされる事に焦点が当てられている。
Walker R.,	Adv Exp Med Biol., 504, 249-255, 2002	Risk assessment of ochratoxin: current views of the European Scientific Committee on Food, The JECFA and the Codex Committee on Food Additives and Contaminants.	オクラトキシンAは神経毒性であり発癌性である。また、奇形性であり免疫毒性である。リスク評価と管理の調和が必要である。
Lopez de Cerain A: Gonzalez-Penas E : Jimenez AM: 他,	Food Addit Contam., 19(11), 1058-1064, 2002	Contribution to the study of ochratoxin A in Spanish wines.	OAを鶏胚に投与したとき胚の死亡、奇形を引き起こすことが確認された。このAFB1とOAの配合投与は、徒らに胚奇形が増加するだけである。
Bennett JW: Klich M,	16(3) 2003	Mycotoxins, Clin Microbiol Rev.,	マイコトキシンの全体的な考察および概説・総説 オクラトキシンの発見のあとトウモロコシ試料から分離。強力なネフロトキシンであり(例:バドカン腎症)、発癌物質の可能性がある。麦類、コーヒー豆などに認められる。

著者名	雑誌名	題名	要約
芳澤宅實,	食品衛生学雑誌, 44(6), J351-J356, 2003	マイコトキシンの安全性評価の現状,	小麦、大麦、ライ麦とそれら由来の製品での基準値として5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で合意したが結局スナック6に差し戻された。
Olsson J: Borjesson T: Lundstedt T: 他,	Int J Food Microbiol., 72(3), 203-214, 2002	Detection and quantification of ochratoxin A and deoxyvalenol in barley grains by GC-MS and electronic nose.	OALレベル5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -1以下のサンプルは高濃度のアルデヒド及びビアルコールを含み、OALレベル5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -1以下のサンプルは高濃度のケトンを含む。周期とOALレベルとの相関関係は発見されず、ペンタン、メチルピラジン、3-ピタノン、3-octene-2-01、isooctylacetateはDONと相関関係あり。エチルヘキシル、ペンタデカン、トルエン、1-オクタノール、1-ノナノール、1-ヘプタノールはDONと相関関係なし。
イギリス政府		http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/wpcc20031.pdf f. Current and future projects on chemical contaminants, Working Party on Chemical Contaminants in Food, 1-13, 2003	マイコトキシンの現在・最近のマイコトキシン計画。トリコテセンとゼアラレノンの小売されている穀類製品調査。トリコテセンの小売されているオートムギ製品調査。マイコトキシンの小売されているトウモロコシとトウモロコシ製品調査。オクラトキシンAのドライフルーツ調査。オクラトキシンAのクリスマス製品調査。バツリン、altremariol、aitemariol、モノメチル、エーテールのリンゴジュースとリンゴ製品調査。バツリンのサイダー調査。マイコトキシンの臍物調査。卵に於けるゼアラレノンとトリコテセンの定量化するための方法
Assaf H: BetbederAM: Creppy EE: 他,	Hum Exp Toxicol., 23(10), 495-501, 2004	Ochratoxin A levels in human plasma and foods in Ledanon.	レバノンの血しょう中のオクラトキシンAは、被験者のうち33%に昇られ濃度は0.1~0.87ng/ml、平均は0.17 \pm 0.01ng/mlであった。男女間、年齢による差は見られなかった。しかし、地方によつては差が認められた。コムギには平均0.15 \pm 0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ビールには0.19 \pm 0.12ng/mlのオクラトキシンAが含まれていた。これによりオクラトキシンAのレバノン人への曝露は、食事による微量ずつの摂取と濃縮によるとわかった。

著者名	雑誌名	題名	要約
Rosa-CAR: Magnoli CE: Fraga ME: 他	Food Addit Contam., 21(4), 2004	Occurrence of ochratoxin A in wine and grape juice marketed in Rio de Janeiro, Brazil.	ジュース・ワイン: オクラトキシンAを平均37ng/l-1, 最大100ng/l-1で検出した。ワインでは, 80検体から平均34.4ng/l-1を28.75%で検出。赤ワインが最も汚染率が高く38%で, 白ワインでは17.5%であった。赤ワインでの汚染レベルは, 1日あたりの安全量5ng/kg体重を上回っており, 健康上の危険の可能性がある。
Alvarez L: Gil AG: Ezepeleta O: 他	Food Chem Toxicol, 42(5), 825-834, 2004	Immunotoxic effects of Ochratoxin A in Wistar rats after oral administration.	オクラトキシンAの免疫毒性と遺伝毒性をみた。平均プラズマ濃度187,600・807μg/l。オクラトキシンAを摂取した動物の腎に尿細管腎症と急性尿細管壊死が見られた。病変の頻度と重篤性は投与と共に増大した。ナチュラルキラー細胞活性は, オクラトキシンAによって強く影響された。
MacDonald S: Prickett TJ: Wildey KB: 他,	Food Addit Contam., 21(2) 172-181, 2004	Survey of ochratoxin A and deoxynivalenol in stored grains from the 1999 harvest in the UK.	冷蔵・乾燥状態での貯蔵穀物におけるオクラトキシンAについて調べた結果, オクラトキシンAのレベルと湿気の含有量には関係は見られない。
蛭田浩一: 中村泰久,	食品衛生研究, 54 (7), 25-38, 2004	FAO/WHO合同食品規格計画 第36回食品添加物・汚染物質部会概要(CCFAC).	オクラトキシンの最大基準5μg/kgの数値について合意が得られなかった。最大基準の設定は小麦、大麦、ライ麦に限定することを合意した。
Creppy EE: Chiarappa P: Baudrimont I: 他,	Toxicology, 201, 115-123, 2004	Synergistic effects of fumonisin B1 and ochratoxin A: are in vitro cytotoxicity data predictive of in vivo acute toxicity?	オクラトキシンAとフモニシンの組み合わせによる相乗的な影響について簡単な in vitro 試験を使用して in vivo 毒性を予測する方法を開発した。

別紙3

オクラトキシシン A の文献要約 (2004-2005)
毒性関係

T-1	Exposure to nephrotoxic ochratoxin A enhances collagen secretion in human renal proximal tubular cells	Sauvant C, Holzinger H, Mildenerger S, Gekle M.	Molecular Nutrition & Food Research, 49(1), 31-37 (2005)
T-2	Ochratoxin A: induction of (oxidative) DNA damage, cytotoxicity and apoptosis in mammalian cell lines and primary cells	Kamp HG, Eisenbrand G, Schlatter J, Wurth K, Janzowski C.	Toxicology, 206(3), 413-425 (2005)
T-3	Proximal tubular toxicity of ochratoxin A is amplified by simultaneous inhibition of the extracellular signal-regulated kinases 1/2.	Sauvant C, Holzinger H, Gekle M.	Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, 313(1), 234-241 (2005)
T-4	Ochratoxin A-induced DNA damage in human fibroblast: protective effect of cyanidin 3-O-beta-d-glucoside	Russo A, La Fauci L, Acquaviva R, Campisi A, Raciti G, Scifo C, Renis M, Galvano G, Vanella A, Galvano F.	The Journal of Nutritional Biochemistry, 16(1), 31-37 (2005)
T-5	Effect of the mycotoxin, ochratoxin A, on hormone-stimulated ion transport in a cultured cell model of the renal principal cell	Blazer-Yost BL, West TA, Stack J, Peck K, Lahr TF, Gekle M.	Pflügers Archiv European Journal of Physiology, 450(1), 53-60 (2005)
T-6	Ochratoxin A at nanomolar concentrations: a signal modulator in renal cells	Gekle M, Sauvant C, Schwerdt G.	Molecular Nutrition & Food Research, 49(2), 118-130 (2005)
T-7	The nephrotoxic ochratoxin A induces key parameters of chronic interstitial nephropathy in renal proximal tubular cells	Sauvant C, Holzinger H, Gekle M.	Cellular Physiology and Biochemistry, 15, 125-134 (2005)
T-8	Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet	Abdel-Wahhab MA, Abdel-Galil MM, El-Lithey M.	Journal of Pineal Research, 38, 130-135 (2005)
T-9	Interference of arachidonic acid and its metabolites with TNF-alpha release by ochratoxin A from rat liver	Al-Anati L, Katz N, Petzinger E.	Toxicology, 208(3), 355-346 (2005)
T-10	Use of Trichosporon mycotoxinivorans to suppress the effects of ochratoxicosis on the immune system of broiler chicks	Politis I, Fegeros K, Nitsch S, Schatzmayr G, Kantas D.	British poultry science, 46(1), 58-65, (2005)
T-11	Threat assessment of mycotoxins as weapons: molecular mechanisms of acute toxicity	Stark AA.	Journal of food protection, 68(6), 1285-1293 (2005)
T-12	Differential modulation of ochratoxin A absorption across Caco-2 cells by dietary polyphenols, used at realistic intestinal concentrations	Sergent T, Garsou S, Schaut A, De Saeger S, Pussemier L, Van Peteghem C, Larondelle Y, Schneider YJ.	Toxicology Letters, 159(1), 60-70 (2005)
T-13	Biotransformation and nephrotoxicity of ochratoxin B in rats	Mally A, Keim-Heusler H, Amberg A, Kurz M, Zepnik H, Mantle P, Volkel W, Hard GC, Dekant W.	Toxicology and Applied Pharmacology, 206(1), 43-53 (2005)
T-14	Lack of the effect of mycotoxins- aflatoxin B1 and ochratoxin A on some functions of rat adipocytes	Szkudelska K, Drzymala H, Szkudelski T, Bukowska K, Nogowski L.	Toxicology in Vitro, 19(6), 771-777 (2005)
T-15	Unusual astrocyte reactivity caused by the food mycotoxin ochratoxin A in aggregating rat brain cell cultures	Zurich MG, Lengacher S, Braissant O, Monnet-Tschudi F, Pellerin L, Honegger P.	Neuroscience, 134(3), 771-782 (2005)
T-16	Effect of vitamin E and polyphenols on ochratoxin A-induced cytotoxicity in liver (HepG2) cells	Hundhausen C, Bosch-Saadatmandi C, Augustin K, Blank R, Wolfram S, Rimbach G.	Journal of plant physiology, 162(7), 818-822 (2005)
T-17	Perspective: ochratoxin A is not a genotoxic carcinogen	Turesky RJ.	Chemical research in toxicology, 18(7), 1082-1090 (2005)
T-18	Functional characterization of rat organic anion transporter 5 (Slc22a19) at the apical membrane of renal proximal tubules	Anzai N, Jutabha P, Enomoto A, Yokoyama H, Nonoguchi H, Hirata T, Shiraya K, He X, Cha SH, Takeda M, Miyazaki H, Sakata T, Tomita K, Igarashi T, Kanai Y, Endou H.	The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 315(2), 534-544 (2005)
T-19	Functional, biochemical, and pathological effects of repeated oral administration of ochratoxin A to rats	Mally A, Volkel W, Amberg A, Kurz M, Wanek P, Eder E, Hard G, Dekant W.	Chemical research in toxicology, 18(8), 1242-1252 (2005)
T-20	Ochratoxin a causes DNA damage and cytogenetic effects but no DNA adducts in rats	Mally A, Pepe G, Ravoori S, Fiore M, Gupta RC, Dekant W, Mosesso P.	Chemical research in toxicology, 18(8), 1253-1261 (2005)
T-21	Effect of ethanol and red wine on ochratoxin a-induced experimental acute nephrotoxicity	Bertelli AA, Migliori M, Filippi C, Gagliano N, Donetti E, Panichi V, Scalori V, Colombo R, Mannari C, Tillement JP, Giovannini L.	Journal of agricultural and food chemistry, 53(17), 6924-6929
T-22	Cyanidin-3-O-beta-glucopyranoside, a natural free-radical scavenger against aflatoxin B1- and ochratoxin A-induced cell damage in a human hepatoma cell line (Hep G2) and a human colonic	Guerra MC, Galvano F, Bonsi L, Speroni E, Costa S, Renzulli C, Cervellati R.	The British journal of nutrition, 94(2), 211-220 (2005)
T-23	Metabolism-mediated Ochratoxin A genotoxicity in the single-cell gel electrophoresis (Comet) assay	Simarro Doorten Y, Nijmeijer S, de Nijis-Tjon L, Fink-Gremmels J.	Food and chemical toxicology, 44(2), 261-270 (2006)

T-24	Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin-A	Sava V, Reunova O, Velasquez A, Harbison R, Sanchez-Ramos J.	Neurotoxicology, 27(1), 82-92 (2006)
T-25	In vitro investigation of individual and combined cytotoxic effects of ochratoxin A and other selected mycotoxins on renal cells	Heussner AH, Dietrich DR, O'Brien E.	Toxicology in Vitro, [Epub ahead of print] (2005)
T-26	Cloning a part of the ochratoxin A biosynthetic gene cluster of <i>Penicillium nordicum</i> and characterization of the ochratoxin polyketide synthase gene	Karolewicz A, Geisen R.	Systematic and applied microbiology, 28(7), 588-595 (2005)
T-27	Investigation of the teratogenic potential of ochratoxin A and B using the FETAX system	O'Brien E, Prietz A, Dietrich DR.	Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology, 74(5), 417-423 (2005)
T-28	The impact of plasma protein binding on the renal transport of organic anions	Bow DA, Perry JL, Simon JD, Pritchard JB.	The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, [Epub ahead of print] (2005)
T-29	Adsorption of mycotoxins by organozeolites	Dakovic A, Tomasevic-Canovic M, Dondur V, Rotlinghaus GE, Medakovic V, Zaric S.	Colloids and surfaces. B, Biointerfaces, 46(1), 20-25 (2005)
T-30	Alterations induced in vitro by ochratoxin A in rat lymphoid cells	Alvarez-Erviti L, Leache C, Gonzalez-Penas E, de Cerain AL.	Human & experimental toxicology, 24(9), 459-466 (2005)
T-31	Effect of mycotoxins on some activities of isolated human neutrophils	Richetti A, Cavallaro A, Ainis T, Fimiani V.	Immunopharmacology and immunotoxicology, 27(3), 433-446 (2005)
T-32	Ochratoxin A secretion by ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells	Schrickx J, Lektarau Y, Fink-Grennels J.	Archives of toxicology, [Epub ahead of print], 1-7 (2005)
T-33	A Toxicogenomics Approach to Identify New Plausible Epigenetic Mechanisms of Ochratoxin A Carcinogenicity in Rat	Marin-Kuan M, Hestler S, Yurgut C, Bezencon C, Piguat D, Mansourian R, Holzwarth J, Grigorov M, Delatour T, Mantle P, Cavin C, Schiller B.	Toxicological sciences, 89(1), 120-134 (2006)
T-34	Toxicokinetics and toxicodynamics of ochratoxin A, an update	Ringot D, Chango A, Schneider YJ, Larondelle Y.	Chemico-biological interactions, 159(1), 18-46 (2006)
T-35	Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats	Kamp HG, Eisenbrand G, Janzowski C, Kiossev J, Latendresse JR, Schlatter J, Turesky RJ.	Molecular Nutrition & Food Research, 49(12), 1160-1167 (2005)
T-36	Ochratoxin A: Comparative pharmacokinetics and toxicological implications (experimental and domestic animals and humans)	Dietrich D, Heussner AH, O'Brien E.	Food additives and contaminants, 22 Suppl 1, 45-52 (2005)
T-37	Ochratoxin A in human kidney diseases	Fuchs R, Peraica M.	Food additives and contaminants, 22 Suppl 1, 53-57 (2005)
T-38	Renal tumorigenesis in male rats in response to chronic dietary ochratoxin A	Mantle P, Kulinskaya E, Nestler S.	Food additives and contaminants, 22 Suppl 1, 58-64 (2005)
T-39	DNA adduct formation by ochratoxin A: Review of the available evidence	Mally A, Dekant W.	Food additives and contaminants, 22 Suppl 1, 65-74 (2005)
T-40	Further arguments in favour of direct covalent binding of Ochratoxin A (OTA) after metabolic biotransformation	Pfohl-Leszkowicz A, Castegnaro M.	Food additives and contaminants, 22 Suppl 1, 75-87 (2005)
T-41	Ochratoxin A: Potential epigenetic mechanisms of toxicity and carcinogenicity	Schiller B, Marin-Kuan M, Delatour T, Nestler S, Mantle P, Cavin C.	Food additives and contaminants, 22 Suppl 1, 88-93 (2005)
T-42	Ochratoxin A in sultanas from Turkey I: Survey of unprocessed sultanas from vineyards and packing-houses	Meyvacı KB, Altindisli A, Aksoy U, Eltem R, Turgut H, Arasiler Z, Kartal N.	Food additives and contaminants, 22(11), 1138-1148 (2005)
T-43	Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice	Ezz El-Arab AM, Girgis SM, Hogazy EM, Abd El-Khalek AB	BMC complementary and alternative medicine, 14:6(1), Epub ahead of print (2006)
T-44	Ochratoxin a: Its Cancer Risk and Potential for Exposure.	Clark HA, Snedeker SM.	J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 9(3), 265-296, (2006)

論文番号	T-1
タイトル	Exposure to neurotoxic ochratoxin A enhances collagen secretion in human renal proximal tubular cells.
雑誌名	Mol Nutr Food Res.
巻	49(1)
最初のページ～最後のページ	31～37
発行年	2005
著者名(姓.名)	Sauvant C, Holzinger H, Mildenerger S, Gekle M.

要約

オクラトキシンA(OTA)は腎毒性を持つマイコトキシンである。ヒトでは、繊維症で慢性腎症をおこすことが知られている。OTAが腎皮質細胞からのコラーゲン分泌に影響を及ぼすことはいまだ知られていない。そこで摘出臓器から確立した近位尿細管細胞(OK細胞)とヒト近位尿細管上皮培養細胞(RPTECs)を用いて、それらのコラーゲン(I、III、IV)分泌に与える影響を検討した。

繊維芽細胞では、OTAを取り込む機序を欠くことから、毒性もコラーゲン分泌への影響も見られなかった。OTAはOK細胞もヒトRPTECsの両方に時間と用量依存性の毒性を示した。さらにコラーゲン分泌にも影響した。TGF- β 1と逆にOTAは基部のコラーゲンIV分泌を増加させた。これはOTAを曝露後に細胞極性を失うことと関係する。

近位尿細管細胞では、OTAは細胞外基質を誘導することが明らかになった。ヒトRPTECs培養細胞でもコラーゲン分泌を誘導することから、OTAは近位尿細管の細胞外基質を誘導し、ヒトの腎疾患のリスク要因として重要であることがわかった。

論文番号	T-2
タイトル	Ochratoxin A: induction of (oxidative) DNA damage, cytotoxicity and apoptosis in mammalian cell lines and primary
雑誌名	Toxicology
巻	206(3)
最初のページ～最後のページ	413～425
発行年	2005
著者名(姓.名)	Kamp HG, Eisebrand G, Schlatter J, Wurth K, Janzowski C.

要約

オクラトキシンA(OTA)は腎毒性と発ガン性を持つマイコトキシンである。ヒトはこれを食物を介して摂取する可能性があり、Balkan腎症はOTAと関係があることが疑われている。OTAやその代謝産物のDNA付加体は明白に特定されていないために、OTAの発ガン性は細胞障害や細胞分裂などに影響を与え、二次的に起こる可能性がある。

本実験では、V79とCV-1といった培養細胞とラットの初代腎臓細胞を用いて、OTAがDNA損傷や細胞障害性(壊死、成長阻害、アポトーシス)を持つか、またグルタチオン量に影響するかについて検討した。

24時間曝露させると、V79細胞では生存率が低下したが、CV-1細胞では顕著ではなかった。2マイクロソーム/mlにすると両細胞で成長抑制がみられた。1マイクロソーム/ml以上では、アポトーシスが起きていることが分かった。Comet試験を行うと、すべての細胞でDNA損傷が起こっていた。CV-1細胞では100マイクロソーム/ml以上でOTAを1時間曝露させるとグルタチオンが低下した。一方0.5マイクロソーム/ml以上で24時間の場合は増加した。

細胞障害性は示さない低濃度のOTAでもDNA損傷を起こすことが明らかとなった。DNA損傷は細胞の形質転換を起こし、細胞死を招く。OTAは細胞に連鎖的な変化を起こし、腎毒性および発ガン性を示すことが示唆される。

論文番号	T-3
タイトル	Proximal tubular toxicity of ochratoxin A is amplified by simultaneous inhibition of the extracellular signal-regulated kinases 1/2.
雑誌名	Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics
巻	313(1)
最初のページ～最後のページ	234-241
発行年	2005
著者名(姓.名)	Sauvant C, Holzinger H, Gekle M.

要約

オクラトキシンA(OTA)は慢性腎炎を招き、発ガン性を持つマイコトキシンとして知られている。OTAは近位尿細管のERK1/2、JNKとp38の活性化を起こすことが分かっている。これらはアポトーシスや繊維化、炎症を引き起こす。本実験ではERK1/2阻害剤であるU0126を用いてOTAの影響を検討した。OTAとERK1/2阻害剤の存在下で細胞数や蛋白質の減少が顕著に認められた。上皮細胞間の結合やアポトーシス、壊死に関しても同様であった。さらに、炎症性マーカー、繊維化、上皮mesenchymal transitionについてもERK1/2を阻害した場合にOTAの影響がamplifyした。OTAは慢性腎炎の組織学的変化と近位尿細管でERK1/2、JNK、p38を活性化させる。ERK1/2の阻害はOTAの影響をaggravateし通常では毒性が出ない用量で毒性を起こす。これはJNKとp38の活性化による。これらのことからOTAによる毒性発現の新しいメカニズムが明らかになった。腎臓はOTAと自然由来のERK1/2阻害剤を同時に曝露される恐れがある。また、OTA曝露の増加とヒトの尿路腫瘍の発生を明らかにするために寄与するであろう。

論文番号	T-4
タイトル	Ochratoxin A-induced DNA damage in human fibroblast: protective effect of cyanidin 3-O-beta-d-glucoside
雑誌名	The Journal of Nutritional Biochemistry
巻	16(1)
最初のページ～最後のページ	31-37
発行年	2005
著者名(姓.名)	Russo A, La Fauci L, Acquaviva R, Campisi A, Raciti G, Scifo C, Renis M, Galvano G, Vanella A, Galvano F.

要約

オクラトキシンA(OTA)はヒトや動物に対し発ガン性、変異原性と腎毒性を持つことから注目されているマイコトキシンである。しかしながら、依然としてその毒性発現のメカニズムは不明である。本実験では、ヒトの繊維芽細胞を用いてOTAのもつ活性酸素誘導による損傷とC3G(オレンジや赤ワイン、果物、野菜などに含まれているanthocyanin)による防御反応を検討した。25または50 μ MのOTAを48時間曝露させると活性酸素が増加し、50 μ Mでは72時間に延長するとさらに顕著に現れた。同条件下で細胞膜のruptureやDNAゲノムの損傷が増加することがcomet assayで明らかになった。従って、OTAの持つゲノム毒性は活性酸素の誘導によることが示唆された。ミトコンドリアに直接損傷を与えることはなかった。0.125または0.250mMのC3Gを50 μ MのOTAに曝露した細胞に加えるとラジカルの減少がみられ、ゲノムDNAの損傷を軽減した。

論文番号	T-5
タイトル	Effect of the mycotoxin, ochratoxin A, on hormone-stimulated ion transport in a cultured cell model of the renal
雑誌名	Pflügers Archiv European Journal of Physiology
巻	450(1)
最初のページ～最後のページ	53-60
発行年	2005
著者名(姓.名)	Blazer-Yost BL, West TA, Stack J, Peck K, Lahr TF, Gekle M

要約

オクラトキシンA(OTA)は多くの食品に汚染し、人や動物の大部分が摂取している可能性がある。OTAは主に腎に影響を及ぼし、Na排泄機能障害から腫瘍の形成まで様々な障害が現れる。MDCK-C7尿細管培養細胞は電解質や水のバランス調節に関わるホルモンに反応し、低用量のOTAによる影響を検討するために使用した。アルドステロンやインスリン様成長因子1(IGF1)は上皮Na(+)₂チャンネル(ENaC)の活性によりNa(+)₂の再吸収を促進する。一方、抗利尿剤(ADH)はNa(+)₂を含めた3つの独立したイオン輸送反応を促進する。MDCK-C7細胞をOTA(100nM)に48時間曝露するとENaCを介したNa(+)₂再吸収を刺激するホルモンを抑制した。この減少はトキシンを除いた後も48時間継続した。これは臨床例で見られるOTA誘発性のNa(+)₂排泄促進に類似する。これらのことからトキシンの影響は動物や人で長期にわたり認められることが示唆される。

論文番号	T-6
タイトル	Ochratoxin A at nanomolar concentrations: a signal modulator in renal cells
雑誌名	Molecular Nutrition & Food Research
巻	49(2)
最初のページ～最後のページ	118-130
発行年	2005
著者名(姓.名)	Gekle M, Sauvant C, Schwerdt G.

要約

オクラトキシンA(OTA)は腎毒性、発ガン性とアポトーシス誘導性を起こすマイコトキシンとして知られている。OTAの主要標的臓器は腎臓である。適切に保存されていない食品中に広く存在することから人への曝露を完全に除くことは不可能である。OTAと腎障害発生の関係を明らかにされつつある。ナノモルのOTAは尿細管の機能や表現型を変化させる。ある種の細胞内分子分裂促進因子(活性化タンパク質キナーゼやCa²⁺)に作用し、ミトコンドリア機能に加え、細胞内シグナルや調節に影響を与える。さらに、OTAは生理的シグナル(アンギオテンシンIIやTNF- α)にも影響し、細胞の機能や成長、分化し安定した細胞の未熟化(染色体の変化)を起こす。本総説ではOTAがナノモルでも影響を与えるということと尿細管細胞内のシグナル調節を変化させることを明らかにした。

論文番号	T-7
タイトル	The nephrotoxin ochratoxin A induces key parameters of chronic interstitial nephropathy in renal proximal tubular cells
雑誌名	Cellular Physiology and Biochemistry
巻	15
最初のページ～最後のページ	125-134
発行年	2005
著者名(姓.名)	Sauvant C, Holzinger H, Gekle M.

要約

OTAが腎皮質細胞に影響し、腎障害が起こることは明らかにされていない。従って本研究では間質腎障害を起こす分子メカニズムについて、近位尿細管細胞(OK,NRK-52E)を用いて検討した。

OTAは細胞数と細胞タンパク質を経時的、用量依存性に減少させた。従って100nMと1000nMのOTAの影響について検討した。OTA曝露後の細胞減少は、LDH放出とDNAラダー、カスパーゼ-3活性を測定すると、ネクローシスとアポトーシスによることが分かった。OTAと近位尿細管細胞をインキュベートし、FITC-イヌリンの拡散を測定すると細胞間接合が低下していることが明らかになった。炎症、繊維化、上皮-間葉への移行は慢性の腎障害を示唆した。従ってNF κ B活性、コラーゲン産生、 α -滑面アクチンへの影響も検討した。OTAは近位尿細管細胞のこれらの産生を亢進した。

OTAは腎毒性をもち、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)を上昇したことから腎障害を起こすことが示唆された。ERK、JNK、とp38の活性をELISAで測定するとOTAは用量依存性にMARKを促進していることが明らかになった。

本研究では、OTAは細胞の減少、上皮細胞間接着の低下、ネクローシス、アポトーシス、炎症や繊維化といった慢性の間質性腎炎を示唆する影響を起こすことが明らかになった。近位尿細管細胞を用いてこれら腎障害のパラメータへの影響を検討した実験はほかにはない。また、OTAはMARKに影響し、特異的な毒性作用を示すことが示唆された。

論文番号	T-8
タイトル	Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet
雑誌名	Journal of Pineal Research
巻	38
最初のページ～最後のページ	130-135
発行年	2005
著者名(姓.名)	Abdel-Wahhab MA, Abdel-Galil MM, El-Lithey M.

要約

OTAはフリーラジカルを産生し、脂質過酸化を引き起こすことを含めて広い範囲に毒性を持つ。本実験の目的はOTAによるラットの肝臓と腎臓のメラトニンの抗酸化作用について検討した。OTA(3mg/kg)を含む飼料を15日間与え、トキシン投与前、投与中、投与終了後にメラトニン(20mg/kg bw)を投与した。

メラトニンの単独投与は摂食量、体重、血清蛋白質、アルブミン、アルカリフォスファターゼ活性、G-グルタミルトランスフェラーゼとクレアチニンキナーゼ、肝臓と腎臓のグルタチオンペルオキシダーゼ、スーパーオキシドジスムターゼとマロンジアルデヒドに効果を示した。OTAを与えたラットはOTAの影響が改善された。メラトニンをOTAの投与前に与えた群で最も効果的であった。メラトニンはOTAによる酸化ストレスに対してフリーラジカルを除去し、抗酸化を防ぐことから効果的な作用を示すことが明らかになった。

論文番号	T-9
タイトル	Interference of arachidonic acid and its metabolites with TNF- α release by ochratoxin A from rat liver
雑誌名	Toxicology
巻	208(3)
最初のページ～最後のページ	355-346
発行年	2005
著者名(姓.名)	Al-Anati L, Katz N, Petzinger E.

要約

OTAは前炎症性、アポトーシス誘導性のサイトカインであるTNF- α 産生を引き起こす。OTAはTNF- α を経時的、用量依存性に産生し、2.5mMを90分間インキュベートすると乳酸やLDH放出をみずに2600pg/mlのTNF- α を産生する。アリストロティック酸、ホスホリパーゼA2阻害剤、10mMの外來性アラキドン酸は、TNF- α を正常なレベルまで低下させた。シクロオキシゲナーゼ(COX)系を阻害する10mMのインドメタシンは、肝還流液中のTNF- α 量を90分間で5500pg/mlに増加させた。一方リポキシゲナーゼ(LPX)系の阻害剤であるnordihydroguaiaretic酸(NDGA)30mMとシクロームP450(CYP)系の阻害剤であるmetyraponeを100mM作用させるとTNF- α は正常レベルより低下した。3種の阻害剤のうちあらゆる組合せで2つの阻害剤を同時に作用させると、TNF- α は正常レベルより低下した。NF- κ B阻害剤である10mMのコーヒ酸フェニルエチルエステルはOTAによるTNF- α 産生を抑制した。これらのことから、アラキドン酸とそのシクロオキシゲナーゼ代謝産物はOTAによる肝臓からのTNF- α 産生を抑制することが明らかになった。LPXとCYP-450の代謝産物は逆の効果を示した。ラットの肝還流液中のOTAによるTNF- α 放出は、NF- κ B転写因子を介して起こることが示唆された。

論文番号	T-10
タイトル	Use of Trichosporon mycotoxinivorans to suppress the effects of ochratoxicosis on the immune system of broiler chicks-2005
雑誌名	British poultry science
巻	46(1)
最初のページ～最後のページ	58-65
発行年	2005
著者名(姓.名)	Politis I, Fegeros K, Nitsch S, Schatzmayr G, Kantas D.

要約

OTAがブロイラーの免疫機能に与える有害作用をTrichosporon mycotoxinivorans(TRM)が抑制するか検討した。300羽の1週齢のブロイラーを①OTAもTRMも含まない餌を与える群②OTA(500 μ g/kg)を含む餌を与えた群③OTAとTRM(104CFU/g、105CFU/g、106CFU/g)を含む餌を与える群④TRM(105CFU/g)を含む餌を与える群、に分類した。ブロイラーは42日間にわたりこれらの餌を与えた。血液は10、20、30、40日目に採取し、マクロファージとヘテロフィルを分離した。ホルボールミリストートアセテートでマクロファージとヘテロフィルを活性化し、細胞の生存率、細胞関連ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子(u-PA)、膜結合u-PA、遊離型u-PA結合部位と活性酸素産生について検討した。OTAを含む餌を40日間与えたとき、コントロールに比べてマクロファージやヘテロフィルの生存率が低下していた。TRMは細胞生存率に関してOTAの影響を完全に抑制し、3つの用量で違いはなかった。マクロファージとヘテロフィルの細胞関連u-PAと膜結合u-PAはOTAによってヘテロフィルでは30と40日目、マクロファージでは40日目に減少した。同様にTRMはこれらの影響を抑制し、全ての用量に違いはなかった。ヘテロフィルではOTAのみ与えた群で活性酸素産生が低下したが、他の群では影響がみられなかった。免疫機構はブロイラーにおいてOTAの主な標的となる。OTAを含む餌を摂取したブロイラーではマクロファージやヘテロフィルの機能に影響を与えることが明らかになった。30日以降で免疫抑制が顕著に現れた。TRMを混入するとOTAの免疫機能に対する抑制がブロックされることが明らかになった。

論文番号	T-11
タイトル	Threat assessment of mycotoxins as weapons: molecular mechanisms of acute toxicity
雑誌名	Journal of food protection
巻	68(6)
最初のページ～最後のページ	1285-1293
発行年	2005
著者名(姓.名)	Stark AA.

要約

アフラトキシンB1、フモニシンB1、オクラトキシンAとトリコテセンであるT-2トキシンとデオキシニバレノールはバイオテロリズムの凶器となる。

毒性発現の知識とマイコトキシンの生化学的作用機序はトキシンを特定したり、解毒剤を開発したり、人の治療法開発のために必要である。デオキシニバレノールを除いたマイコトキシンは発ガン性を持つ。バイオテロリストにとって即効的に広範囲に死や病氣、パニックを起こすことが求められている。マイコトキシンの急性毒性はこの点で注目されている。

論文番号	T-12
タイトル	Differential modulation of ochratoxin A absorption across Caco-2 cells by dietary polyphenols, used at realistic intestinal concentrations
雑誌名	Toxicology Letters
巻	159(1)
最初のページ～最後のページ	60-70
発行年	2005
著者名(姓.名)	Sergent T, Garsou S, Schaut A, De Saeger S, Pussemier L, Van Peteghem C, Larondelle Y, Schneider YJ.

要約

ポリフェノール(PPs)がOTAの吸収に与える影響についてヒトCaco-2細胞を用いて腸管バリアモデルとしin vitro試験を行った。腸管内のOTA濃度は日々の摂取量に近い値である0.75nMと7.5nMとした。Caco-2細胞の上皮から基底膜への吸収は上皮の濃度に比例していた。MRPs流出ポンプの特異的阻害剤であるMK571と同様にPPs、chrysin、quercetin、genistein、biochanin A、resveratrol、を同時にインキュベートするとOTAの吸収と細胞の集積の増加が顕著に現れた。Caco-2細胞においてPPsは代謝されてMRP-2の基質となり、PPsとその代謝産物はMRP-2を介してポンプの競合拮抗薬として働きOTAの流出を阻害する。OTAとPPsの相互作用によりマイコトキシンの生物学的利用率が増し、ヒトの健康障害をおこす。

論文番号	T-13
タイトル	Biotransformation and nephrotoxicity of ochratoxin B in rats
雑誌名	Toxicology and Applied Pharmacology
巻	206(1)
最初のページ～最後のページ	43-53
発行年	2005
著者名(姓.名)	Mally A, Keim-Heusler H, Amberg A, Kurz M, Zepnik H, Mantle P, Volkel W, Hard GC, Dekant W.

要約

オクラトキシンB(OTB)はAspergillus ochraceusの二次代謝産物であり、げっ歯類で最も強い腎臓腫瘍原性を持つOTAと類似の構造を持つマイコトキシンである。構造は似ているにも関わらず、OTBの毒性はかなり低い。OTAはほとんど代謝を受けず排泄も遅いことが毒性や発ガン性と臓器特異性に重要な役割を果たしている。OTBについてはその生体内変化や腎臓毒性について明らかにされていないため、本実験においてラットにおけるOTBの生体内変化と腎毒性、細胞毒性を検討した。

雄F344ラットにOTB(10mg/kg bw)を1回またはOTB(2mg/kg bw)を週5日で2週間投与した。最終投与から72時間目に安楽死させ、実験に用いた。OTBを1回投与したラットでは近位尿細管で細胞分裂像の増加がみられ、複数回投与したラットでは腎機能や組織に変化が認められなかった。尿や、糞中へのOTBや代謝産物の排泄量をLC/MS/MSとHPLCで測定した。ペプチドが切断された結果生成するオクラトキシン-βは尿中に検出される主な代謝産物であった。1回投与から72時間で尿中と糞中に排泄されるOTBとオクラトキシン-βは投与量の19%であった。OTAと異なり、臓器特異性は認められなかった。近位尿細管細胞の培養細胞であるLLC-PK1細胞では、OTAとOTBの細胞毒性に大きな違いは認められなかった。25 μM以下の低用量のOTAで毒性がやや強く表れ、100 μMまでほぼ同じ細胞の生存率を示した。

以上のことから、OTAとOTBはin vitroで同程度の細胞毒性を示したが、げっ歯類で腎毒性を示す程度には大きな差が認められた。OTBはOTAより代謝を受けやすく、排泄も早いことが明らかになった。OTBの毒性が低いことは、OTBに腎臓特異性がないことや毒物動態が異なること関係がある。