

1日当たり 0.2mg/kg bw であった。

本委員会は、1日当たり 0.2mg/kg bw NOEL および安全性係数 100 を基準にして、暫定的最大許容1日当たり摂取量 (PMTDI) 2 μ g/kg bw をフモニシン B₁、B₂、B₃ 単独または組み合わせに割り当てた。国民の消費量に関する入手できるデータに基づくフモニシン B₁ についての推定摂取量はすべて、グループ PMTDI をかなり下回った。これは、これらの推定値がフモニシン B₂ と B₃ の存在を考慮に入れるため 40%引き上げた場合も依然当てはまった。

本委員会は、腎腫瘍に関するデータが使用された未公表のリスク評価があることを承知しており、本会議で定められたグループ PMTDI を下回る摂取量においては、予想されるリスクはごくわずかであることに注目した。

勧告

本委員会は、「WHO 環境保健基準、No.219」(13) において勧告された分野の研究の必要性を認めた。本委員会は下記の追加勧告を行った。

2006年に発表されたフモニシンの毒性関係の論文（抜粋）

文献No.	題名	著者名	雑誌名	内容
A-1	Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: Mechanisms in an in vivo mouse model	Janee Gelineau-vau Waes, Lois Starr, Joyce Maddox, Francisco Aleman, Kenneth A. Voss, Justin Wilberding and Ronald T. Riley.	Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 73(7), 487-497 (2005)	NTDs
A-2	Differential Sensitivity of Rat Kidney and Liver to Fumonisin Toxicity: Organ-Specific Differences in Toxin Accumulation and Sphingoid Base Metabolisms	Ronald T. Riley and Kenneth A. Voss.	Toxicological Sciences, 92(1), 335-345 (2006)	in vivo 毒性
A-3	The mycotoxin fumonisin B1 transiently activates nuclear factor- κ B, tumor necrosis factor α and caspase 3 via protein kinase Ca-dependent pathway in porcine renal epithelial cells	N. V. Gopee and R. P. Sharma.	Cell Biology and Toxicology, 20(4), 197-212 (2004)	in vitro 毒性
A-4	Review Investigations into the etiology of neural tube defects	Robert M. Cabrera, Denise S. Hill, Analee J. Etheredge and Richard H. Finnell.	Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews, 72(4), 330-344 (2005)	レビュー
A-5	Assessment of the embryotoxic potential of the total hydrolysis product of fumonisin B1 using cultured organogenesis-staged rat embryos	T. J. Flynn, M. E. Stack, A. L. Troy and S. J. Chirtel.	Food and Chemical Toxicology, 35(12), 1135-1141 (1997)	in vitro 毒性
A-6	Comparative study of cytotoxicity and oxidative stress induced by deoxynivalenol, zearalenone or fumonisin B1 in human intestinal cell line Caco-2	James H. Kouadio, Théophile A. Mobioa, Isabelle Baudrimonta, Serge Moukhab, Sébastien D. Danoc and E. Edmond Creppya.	Toxicology, 213, 56-65 (2005)	複合汚染毒性
A-7	Endotoxin exposure alters brain and liver effects of fumonisin B1 in BALB/c mice: Implication of blood brain barrier	Marcin F. Osuchowski, Quanren He and Raghur P. Sharma.	Food and Chemical Toxicology, 43, 1389-1397 (2005)	in vivo 毒性
A-8	Cytotoxicity of Fusarium mycotoxins to mammalian cell cultures as determined by the MTT bioassay	Y. Cetin and L.B. Bullerman.	Food and Chemical Toxicology, 43, 755-764 (2005)	in vitro 毒性
A-9	Comparative acute and combinative toxicity of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in animals and human cells	C. McKean, L. Tang, M. Tang, M. Billam, Z. Wang, C.W. Theodorakis, R.J. Kendall and J.-S. Wang.	Food and Chemical Toxicology, 44, 868-876 (2006)	複合汚染毒性
A-10	Fumonisin B1 hepatotoxicity in mice is attenuated by depletion of Kupffer cells by gadolinium chloride	Quanren He, Jiyoung Kim and Raghur P. Sharma.	Toxicology, 207, 137-147 (2005)	in vivo 毒性

A-11	Induction of apoptosis in cultured human proximal tubule cells by fumonisins and fumonisin metabolites	W. Seefelder, H. -U. Humpf, G. Schwerdt, R. Freudinger and M. Gecke.	Toxicology and Applied Pharmacology, 192, 146-153 (2003)	in vitro 毒性
A-12	The role of tumor necrosis factor α and the peroxisome proliferator-activated receptor α in modulating the effects of fumonisin in mouse liver	Kenneth A. Voss, Ronald Riley, Corrie Dunn and J. Christopher Corton.	Toxicology, 222, 165-174 (2006)	in vitro 毒性
A-13	Amelioration of fumonisin B1 hepatotoxicity in mice by depletion of T cells with anti-Thy-1.2	Neelesh Sharma, Quanren He and Raghbir P. Sharma.	Toxicology, 223, 191-201 (2006)	in vivo 毒性
A-14	Fumonisin B1-induced apoptosis in neuroblastoma, glioblastoma and hypothalamic cell lines	Helene Stockmann-Juvala, Jonne Naarala, Jarkko Loikkanen, Kirsi Vähäkangas and Kai Savolainen.	Toxicology, 225, 234-241 (2006)	in vitro 毒性
A-15	Myriocin prevents fumonisin B1-induced sphingoid base accumulation in mice liver without ameliorating hepatotoxicity	Quanren He, Ronald T. Riley and Raghbir P. Sharma.	Food and Chemical Toxicology, 43, 969-979 (2005)	in vivo 毒性
A-16	Prevention of fumonisin-induced maternal and developmental toxicity in rats by certain plant extracts	Abdel-Wahhab MA, Hassan AM, Amer HA and Naguib KM.	Journal of applied toxicology, 24(6), 469-474 (2004)	防御
A-17	Vacuolar processing enzyme is essential for mycotoxin-induced cell death in <i>Arabidopsis thaliana</i>	Kuroyanagi M, Yamada K, Hatsugai N, Kondo M, Nishimura M and Hara-Nishimura I.	The Journal of biological chemistry, 280(38), 32914-32920 (2005)	in vitro 毒性
A-18	Mycotoxin fumonisin B1 alters the cytokine profile and decreases the vaccinal antibody titer in pigs	Taranu I, Marin DE, Bouhet S, Pascale F, Bailly JD, Miller JD, Pinton P and Oswald IP.	The Journal of toxicological sciences, 84, 301-307 (2005)	in vivo 毒性
A-19	Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border	Missmer SA, Suarez L, Felkner M, Wang E, Merrill AH Jr, Rothman KJ and Hendricks KA.	Environmental health perspectives, 114(2), 237-241 (2006)	NTDs
A-20	Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize	Marasas WF, Riley RT, Hendricks KA, Stevens VL, Sadler TW, Gelineau-van Waes J, Missmer SA, Cabrera J, Torres O, Gelderblom WC, Allegood J, Martinez C, Maddox J, Miller JD, Starr L, Sullards MC, Roman AV, Voss KA, Wang E and Merrill AH Jr.	The Journal of nutrition, 134, 711-716 (2004)	NTDs
A-21	Effects of thermal food processing on the chemical structure and toxicity of fumonisin mycotoxins	Humpf HU and Voss KA.	Molecular nutrition and food research, 48, 255-269 (2004)	減衰法

論文番号	A-1
タイトル	Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: Mechanisms in an in vivo mouse model
雑誌名	Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology
巻	73
最初のページ～最後のページ	487-497
発行年	2005
著者名(姓.名)	Janee Gelineau-vau Waes, Lois Starr, Joyce Maddox, Francisco Aleman, Kenneth A. Voss, Justin Wilberding and Ronald T. Riley.

要約

背景

フモニシンB1 (FB1)は、*Fusarium verticillioides*から産生されるマイコトキシンであり、世界中のトウモロコシに共通して汚染する。FB1は、セラミド合成酵素を阻害することによりスフィンゴリピド合成を破壊し、その結果、スフィンゴイド塩基のフリー体の増加とグリコスフィンゴリピドの下流活性の減少を引き起こす。近年、妊娠初期のFB1汚染トウモロコシの摂取と神経管欠損症 (NTDs) のリスク増加との関係がトウモロコシを主食とする人々の間において示唆された。最近では、FB1による奇形発生マウスモデルの研究が示された。

方法

奇形異常実験のために、妊娠LM/BcマウスにGD7.5と8.5でのFB1の漸増用量を注入し、胎児に暴露させた。スフィンゴリピドとトリチウムをラベル化した葉酸 (3H-folate) 濃度は、母体と胎児細胞中で測定した。免疫組織化学におけるGPI結合葉酸レセプター (Folbp1) の特徴と脂質ラフト成分、ガングリオシドGM1の関連性を示した。救済実験は、母体への葉酸補充あるいはガングリオシドの投与で行った。

結果

妊娠初期での母体へのFB1投与 (体重1kgあたり20 mg) の結果、胎児の79%がNTDsとなった。母体中でスフィンゴリピドは大きく変化し、続いて未発達の細胞が現れた。3H-folate値とFolbp1の免疫組織化学的特徴は、減少した。母体への葉酸補充は、部分的にNTD表現系を救済したが、GM1は著しく葉酸濃度を回復させ、NTDs誘発FB1に対しほぼ完璧な防御を示した。

結論

LM/Bcマウスの母体へのFB1の暴露は、スフィンゴリピド代謝物と葉酸濃度の変化をもたらし、その結果NTDsの容量依存は増加し、適度な葉酸値を維持することによりNTDsを妨げることが可能である。

論文番号	A-1
タイトル	Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: Mechanisms in an in vivo mouse model
雑誌名	Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology
巻	73
最初のページ～最後のページ	487-497
発行年	2005
著者名(姓.名)	Janee Gelineau-vau Waes, Lois Starr, Joyce Maddox, Francisco Aleman, Kenneth A. Voss, Justin Wilberding and Ronald T. Riley.

要約

背景

フモニシンB1 (FB1)は、*Fusarium verticillioides*から産生されるマイコトキシンであり、世界中のトウモロコシに共通して汚染する。FB1は、セラミド合成酵素を阻害することによりスフィンゴリピド合成を破壊し、その結果、スフィンゴイド塩基のフリー体の増加とグリコスフィンゴリピドの下流活性の減少を引き起こす。近年、妊娠初期のFB1汚染トウモロコシの摂取と神経管欠損症(NTDs)のリスク増加との関係がトウモロコシを主食とする人々の間において示唆された。最近では、FB1による奇形発生マウスモデルの研究が示された。

方法

奇形異常実験のために、妊娠LM/BcマウスにGD7.5と8.5でのFB1の漸増用量を注入し、胎児に暴露させた。スフィンゴリピドとトリチウムをラベル化した葉酸(3H-folate)濃度は、母体と胎児細胞中で測定した。免疫組織化学におけるGPI結合葉酸レセプター(Folbp1)の特徴と脂質ラフト成分、ガングリオシドGM1の関連性を示した。救済実験は、母体への葉酸補充あるいはガングリオシドの投与で行った。

結果

妊娠初期での母体へのFB1投与(体重1kgあたり20 mg)の結果、胎児の79%がNTDsとなった。母体中でスフィンゴリピドは大きく変化し、続いて未発達の細胞が現れた。3H-folate値とFolbp1の免疫組織化学的特徴は、減少した。母体への葉酸補充は、部分的にNTD表現系を救済したが、GM1は著しく葉酸濃度を回復させ、NTDs誘発FB1に対しほぼ完璧な防御を示した。

結論

LM/Bcマウスの母体へのFB1の暴露は、スフィンゴリピド代謝物と葉酸濃度の変化をもたらし、その結果NTDsの容量依存は増加し、適度な葉酸値を維持することによりNTDsを妨げることが可能である。

論文番号	A-2
タイトル	Differential Sensitivity of Rat Kidney and Liver to Fumonisin Toxicity: Organ-Specific Differences in Toxin Accumulation and Sphingoid Base Metabolisms
雑誌名	Toxicological Sciences
巻	92
最初のページ～最後のページ	335-345
発行年	2006
著者名(姓.名)	Ronald T. Riley and Kenneth A. Voss.

要約

フモニシン (FBs) は、メイズ中のマイコトキシンであり、FBの毒性が大きな主因であろうセラミド合成 (CS) の阻害物質である。FB摂取ラット中での最初の標的組織である肝臓や腎臓において、セラミド前駆スフィンガニン (Sa) の増加がCS阻害の結果の指標となる。この研究は、10日間で総FB量1.1、13.5、88.6 $\mu\text{g/g}$ を含んだエサを摂取したオスSprague-Dawleyラット(3-4週齢)の腎臓、肝臓、血清そして心臓中のSa、スフィンゴシン (So)、スフィンガニン1-フォスフェイト (Sa-1-P)そしてスフィンゴシン1-フォスフェイト (So-1-P)の時間と容量依存変化を調査するため行った。FB暴露による細胞の損傷の存在と重症性は、顕微鏡により観察された。腎臓と肝臓の両方でSaの時間と容量依存の増加があり、細胞でのフモニシンB1 (FB1)の濃度と組織病理学的所見には密接な関連が見られた。しかしながら、Sa単独でのスフィンゴリピド代謝物の減少は予想以下であり、腎臓でのこれらの代謝物の大きな増加による証拠としてSaとSoの蓄積からSa-1-PとSo-1-Pが、急速に代謝されたことが考えられた。しかし肝臓ではこの結果は見られなかった。肝臓と腎臓でのFB1の濃度は、最初はSa中で増加が誘発され両方の組織とも類似した結果であったが、時間経過と共に腎臓では、FB1 (10倍)と総Sa (SaとさらにSa-1-P)が肝臓と比べ著しく増加し蓄積された。したがって、オスSprague-Dawleyラットでの腎臓と肝臓の感受性は、FB1の取り込みあるいはクリアランスとSa代謝物の両方において反応メカニズムが異なることが示唆された。

論文番号	A-3
タイトル	The mycotoxin fumonisin B1 transiently activates nuclear factor- κ B, tumor necrosis factor α and caspase 3 via protein kinase Ca-dependent pathway in porcine renal epithelial cells
雑誌名	Cell Biology and Toxicology
巻	20
最初のページ~最後のページ	197-212
発行年	2004
著者名(姓.名)	N. V. Gopee and R. P. Sharma.

要約

フモニシンB1 (FB1)は、Fusarium verticillioidesにより産生される有害なマイコトキシンであり、トウモロコシ中に主に存在する。FB1の主要な生化学反応は、スフィンゴイド塩基のフリー体、特定のスフィンガニンの蓄積を導くセラミド合成阻害でのスフィンゴリピド代謝物の破壊である。FB1は、信号変換経路の調節に対して毒性を示す。我々は、最近豚の腎上皮細胞(LLC-PK1)の一時活性タンパクキナーゼC α (PKC α)とFB1選択性について報告した。近年の研究の目的は、NF- κ B活性におけるFB1によるPKC α 活性の影響をその後のLLC-PK1細胞でのTNF α 遺伝子発現とカスパーゼ3誘導において調査することである。FB1(5分間に1 μ mol/L)は、一時的にPKC α を活性化させ、NF- κ Bの核転座の増加、さらに時間が経過するにつれ、それらのダウンレギュレーションを引き起こす。PKC阻害剤及びカルフォスチンCを加えた細胞のプレ培養では、FB1は、NF- κ Bの活性を妨げた。TNF α mRNA発現は、FB1あるいはPKCアクティベーター及びホルボール12-ミスチン酸13アセテート投与後15分後に増加した。加えて、カスパーゼ3活性での増加が、FB1投与後1時間で見られた。カルフォスチンCは、TNF α 発現におけるFB1誘導とカスパーゼ3活性を増加させた。我々は、結論としてLLC-PK1細胞でのカスパーゼ3活性の増加が、PKC α 刺激に全て依存するため、NF- κ BのFB1活性とTNF α 発現の逐次誘導を引き起こすことを示した。

論文番号	A-4
タイトル	Review Investigations into the etiology of neural tube defects
雑誌名	Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews
巻	72
最初のページ～最後のページ	330-344
発行年	2005
著者名(姓.名)	Robert M. Cabrera, Denise S. Hill, Analee J. Etheredge and Richard H. Finnell.

要約

神経管欠損(NTDs)は、新生児に約1000人に1人の割合で生じる深刻な奇形異常であり、それらの発生メカニズムはまだ知られていない。この多因性の科学的究明の研究が多くの分野で日々研究されている。NTDsの主要な独立危険因子として認識されている単一遺伝子はなく、候補となる遺伝子は、母体あるいは胎児の影響を考慮することから、示唆された。葉酸の補充は、NTDsの発症を効果的に減少させ、結果的に妊娠あるいは発達時期の葉酸関連経路の代謝物の研究に多くの焦点が集まった。通常の発達と催奇形性の組織化されたプロセスを破壊する方法は、現在の先端の科学的努力により検討されている。これらの要因の断片的な議論、つまりこのレビューの目的は、NTDを議論している論文について、読者に歩哨及び現状の研究の概要を提供する。

論文番号	A-5
タイトル	Assessment of the embryotoxic potential of the total hydrolysis product of fumonisin B1 using cultured organogenesis-staged rat embryos
雑誌名	Food and Chemical Toxicology
巻	35
最初のページ～最後のページ	1135-1141
発行年	1997
著者名(姓.名)	T. J. Flynn, M. E. Stack, A. L. Troy and S. J. Chirtel.

要約

アルニノペントール(API)は、フモニシンB1(FB I)の総加水分解生成物である。FB Iは、最も主要で特徴のあるフモニシンであり、トウモロコシやトウモロコシかす(挽き割りトウモロコシ)に共通に汚染するフモニシンである。非常に多くのAPIを暴露したことが予想される人々において、神経管欠損(NTD)の赤ちゃん発生率が非常に高い。APIの胎児への毒性を、飼育ラット胎児において評価した。45時間の飼育時間で、9.5日の胎児に0, 3, 10, 30, 100, 300 μ MのAPIを摂取した。API、100 μ Mで、発育と全ての機能の発達が顕著に減少した。また異常な胎児の発生が著しく増加した。胎児の29%は、NTDを発症しており、胎児の36%は、その他の異常を生じていた。300 μ MのAPIでは、NTDの発症は、15%であり、胎児の85%はその他の異常を生じていた。これらの結果は、100 μ Mかそれ以上の濃度のAPIは、飼育ラット胎児の器官形成期にNTDを引き起こし得ることを示唆している。しかしながらこれらのNTDは、他の欠損発生 of 著しい増加と発育や発達の大きな遅れと関連している。これらの研究は、今までの知見と比較して、飼育ラット胎児においてFB1よりAPIは、100倍以上低毒であることが示された。

論文番号	A-6
タイトル	Comparative study of cytotoxicity and oxidative stress induced by deoxynivalenol, zearalenone or fumonisin B1 in human intestinal cell line Caco-2
雑誌名	Toxicology
巻	213
最初のページ～最後のページ	56-65
発行年	2005
著者名(姓.名)	James H. Kouadio, Théophile A. Mobio, Isabelle Baudrimonta, Serge Moukhab, Sébastien D. Danoc and E. Edmond Creppya.

要約

穀類に汚染するFusarium属菌は、世界中で発生している。デオキシニバレノール(DON)、ゼアラレノン(ZEN)そしてフモニシンB1(FB1)のようなFusariumトキシンは、動物に対し様々な毒性を引き起こし、人間に対してもまた疾病の原因となるだろう。

文献や毒性機序的な観点から見ると、DONは、リボソームペプチド転位酵素と結合しタンパク合成を特異的に阻害する、その結果DNA合成も阻害される。ZENは、遺伝子毒性が知られ、17-β-エストラジオールレセプターと結合し、脂質過酸化及び細胞死を引き起こし、タンパク質とDNA合成を阻害する。FB1は、スフィンゴ脂質代謝を妨げ、脂質過酸化により細胞膜を変化させ細胞死の原因となる。

我々は、DON、ZEN、FB1(1~150 μM)の潜在的な毒性を試験的に分類するため、ヒトの腸細胞を用いて、細胞毒性の影響、細胞死への経路、そしてそれに関連した酸化ストレス及び高分子影響の比較を試みた。

比較により、様々な濃度により、3種全てのマイコトキシンは、脂質過酸化(MDA生成物)を引き起こすことがわかり、10 μM以上の濃度で能力が減弱していく順にFB1>DON>ZENに分類することができた。これらの影響は、MTT試験により明らかにされたミトコンドリアを共通の標的細胞として関連している事が予想され、FB1で見られるスフィンゴイドの蓄積とは関連性がない。

DONとZENは、FB1とは対照的にリソソームへの影響も大きかった。

3種のマイコトキシンのタンパク質阻害割合は、IC50においてそれぞれDONで5、FB1で8.8、ZENで19であり、タンパク質合成阻害はDONの特異的な標的であることが確認された。

DNA合成は、DON、ZEN、FB1でIC50がそれぞれ、1.7、10、20 μMであった。しかしながらFB1とDONは、プロモーター活性が示唆されるため、より高い濃度ではDNA合成は、回復するだろう。

論文番号	A-7
タイトル	Endotoxin exposure alters brain and liver effects of fumonisin B1 in BALB/c mice: Implication of blood brain barrier
雑誌名	Food and Chemical Toxicology
巻	43
最初のページ～最後のページ	1389-1397
発行年	2005
著者名(姓.名)	Marcin F. Osuchowski, Quanren He and Raghubir P. Sharma.

要約

フモニンB1 (FB1)は、Fusarium verticillioidesにより産生されるマイコトキシンであり、馬の脳白質軟化症と肝毒性の原因である。我々は、完全な血液脳関門 (BBB) を傷つけエンドトキシンを投与したBALB/cメスマウスの脳と肝臓でのFB1の毒性の増減を研究した。マウスは、生理食塩水あるいはリポ多糖類 (LPS) 3 mg/kgを腹腔内に注入し、2時間後、FB1、2.25 mg/kgを1日あるいは3日間皮下に注入した。FB1、1日投与の4時間後、スフィンゴ脂質生合成の阻害が肝臓で発生した。この時、LPSのみによるアラニンアミノトランスフェラーゼの循環が増加した。脳において、LPSは腫瘍壊死因子 (TNF) α 、インターフェロン (IFN) γ 、インターロイキン (IL)-1 β 、IL-6とIL-12の発現を増強させる炎症の誘発を引き起こしたが、FB1の影響は見られなかった。肝臓においてLPSのみの場合と比較してLPS+FB1は、TNF α とIFN γ の発現が減弱した。3日間FB1投与の後、スフィンゴ脂質の生合成は、著しく減少し、FB1投与前にLPSを投与したときその作用は更に増強した。循環する肝酵素を測定することにより、FB1のみ投与の場合と比較してLPS+FB1を投与した場合、FB1の肝毒性の誘発は減弱することがわかった。FB1は、LPSによって誘発されるIFN γ とIL-1 β の脳での発現を減弱させたが、IL-6とIL-12の発現は増加させた。FB1はまた肝臓においても、LPS単独の場合と比較してIL-1 β とIFN γ の発現を減弱させた。結果として、脳と肝臓の両方において、スフィンガニンとエンドトキシンの蓄積増加が、FB1の作用変化をもたらし、脳でのフモニシンの透過性が促進したため、FB1毒性とともに内毒血症が増大するというを示した。

論文番号	A-8
タイトル	Cytotoxicity of Fusarium mycotoxins to mammalian cell cultures as determined by the MTT bioassay
雑誌名	Food and Chemical Toxicology
巻	43
最初のページ~最後のページ	755-764
発行年	2005
著者名(姓.名)	Y. Cetin and L.B. Bullerman.

要約

Fusariumマイコキシンは、世界中で穀類や動物飼料中に発生し、人間や動物に対してFusariumマイコキシンコーシスの原因となる。この研究では、哺乳動物の細胞培養をFusariumマイコキシン(デオキシニバレノール(DON)、ゼアラレノン(ZEN)、フモニシンB1(FB1)、モニルフォルミン(MON))の細胞毒性を検査するために用いた。Fusariumマイコキシンのための最も高感度の細胞系が、全体の動物試験に対する選択肢として、さらなる毒性学の調査をするため決定された。チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-K1)は、DONとFB1において最大感度を示しそれぞれのIC50は投与48時間後0.27と85.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。肝癌細胞(HepG2)は、MONに対して最も感度が高く、IC50は投与48時間で39.5 $\mu\text{g/ml}$ 、72時間で26.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。Balb/cマウスのケラチン生成細胞系(C5-O)は、ZENに対して最も感度が高く、IC50は投与72時間で24.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。DONは、全てのマイコキシン検査の細胞培養に対し、最も細胞毒性が高く、続いてMON、ZEN、FB1であった。これらの結果は、CHO-K1、C5-OそしてHepG2細胞系におけるDON、ZEN及びMONの飼料や食品汚染の初期検査のための細胞系の感度を示した。

論文番号	A-9
タイトル	Comparative acute and combinative toxicity of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in animals and human cells
雑誌名	Food and Chemical Toxicology
巻	44
最初のページ～最後のページ	868-876
発行年	2006
著者名(姓.名)	C. McKean, L. Tang, M. Tang, M. Billam, Z. Wang, C.W. Theodorakis, R.J. Kendall and J.-S. Wang.

要約

アフラトキシンB1 (AFB1)とフモニシンB1 (FB1)は、食物から検出される重要なマイコトキシンである。これら2種のマイコトキシンは、食品中に複合汚染することがよく知られており、世界中の危険性が高い地域でのヒトに対する肝細胞癌の増加に関連する可能性がある。この研究では、AFB1とFB1の急性及び結合毒性をF-344ラット、カダヤシ(mosquitofish; *Gambusia affinis*)、不死化ヒト肝癌細胞(HepG2)、そして気管支上皮細胞(BEAS-2B)で試験を行った。各々のモデルにおける個々のトキシンの急性毒性を試験し、LD50、LC50そしてIC50値を得るために、プレ実験を行った。これは、各々のモデルでのAFB1とFB1の組み合わせによるLD50、LC50そしてIC50値を得るために行った。全てのモデルにおいて、トキシンを添加することにより、重要な用量との関連性が示された。トキシンを混合した場合の影響は、相互作用の指針基準を決定することにより評価した。この研究での評価の結果、F344 ratsとカダヤシを用いた場合、トキシンの添加により非常に強い相互作用とともに毒性反応が変化したことから、これら2種のトキシンの相互作用が生じたことが示された。この結合性は公衆衛生において非常に脅威になる可能性があり、結合毒性を明らかにすることに対し影響を与えるであろう代謝や減毒の変化を明確にするさらなる研究が必要である。以上の結果は、これらのマイコトキシンのさらなる長期結合性毒性と健康影響のための基本知識を提供した。

論文番号	A-10
タイトル	Fumonisin B1 hepatotoxicity in mice is attenuated by depletion of Kupffer cells by gadolinium chloride
雑誌名	Toxicology
巻	207
最初のページ～最後のページ	137-147
発行年	2005
著者名(姓.名)	Quanren He, Jiyoung Kim and Raghubir P. Sharma.

要約

フモニシンB1 (FB1)は、世界中のトウモロコシ中に存在するFusarium verticillioidesにより産生される有毒で発ガン性のあるマイコトキシンである。FB1の生物学的影響は、セラミド合成阻害の結果、スフィンゴ脂質代謝物の破壊である。腫瘍壊死因子 α (TNF α)は、FB1肝毒性の重要なパラメータである。クッパー細胞は、肝臓でのサイトカイン産生の主要な産生組織である。この研究では、メスBALB/cマウスでのFB1肝毒性におけるガドリニウムによるクッパー細胞の破壊の影響を我々は調査した。マウスに生理食塩水あるいは50 mg/kgのガドリニウム塩化物を尾の静脈から注入した、16時間後生理食塩水に溶解したFB1、2.25 mg/kg/dayを3日間連続で皮下注射した。ガドリニウムは、肝臓でのFB1により増強させられたアラニンアミノトランスフェラーゼとアスパラギン酸トランスフェラーゼの活性、肝毒性アポトーシス、そしてスフィンガニンフリー体の蓄積を減弱させた。ガドリニウムとFB1は両方とも、TNF α 、TNFレセプター1、TNF 関連のアポトーシス誘発リガンド、リンホトキシン β 、インターフェロン γ そして発育因子 β の転移のような選択的な細胞シグナルファクター発現を個々に増加させるが、ガドリニウム塩化物は、遺伝子上でのFB1誘発発現を変化させることはなかった。以上の結果、クッパー細胞は、FB1肝毒性におけるある役割を担っている。FB1誘発スフィンガニン蓄積の減少とガドリニウム塩化物によるTNF α シグナル増加の抑制の増強は、FB1肝臓障害での改善効果の一部を説明できるかもしれない。

論文番号	A-11
タイトル	Induction of apoptosis in cultured human proximal tubule cells by fumonisins and fumonisin metabolites
雑誌名	Toxicology and Applied Pharmacology
巻	192
最初のページ～最後のページ	146-153
発行年	2003
著者名(姓.名)	W. Seefelder, H. -U. Humpf, G. Schwerdt, R. Freudinger and M.

要約

フモニシンB1 (FB1)は、様々な細胞や組織においてアポトーシスの原因であるが、他のフモニシンやフモニシン代謝物のアポトーシス毒性の可能性は、明確にされておらず、基礎である毒性メカニズムも完全に理解されていない。我々の研究では、ヒト尿細管由来細胞(IHKE cells)にFB1、フモニシンB2 (FB2)、フモニシンB3 (FB3)、加水分解フモニシンB1 (HFB1)、そして加水分解 N-パルミトイルフモニシンB1 (N-Pal-HFB1)を投与し、カスパーゼ-3活性、クロマチン濃縮そしてDNA断片化の調査を行った。24時間で10 μ mol/L FB1の投与により、カスパーゼ-3活性、クロマチン濃縮そしてDNA断片化の著しい増加が見られた。他の全ての実験では、カスパーゼ-3活性、クロマチン濃縮そしてDNA断片化の著しい増加は見られなかった。さらに我々は、スフィンガニン蓄積がIHKE細胞でのアポトーシス誘発と関連するかどうか実験を行った。それゆえ我々は、IHKE細胞でのスフィンガニンとスフィンゴシンの濃度を決定するため、ファイトスフィンゴシンを内部標準物質として用いた高速液体クロマトグラフィ/エレクトロスプレーイオン化質量分析(LC/ESI-MS)法を用いた。全てのフモニシン誘導体においてスフィンガニンの著しい増加が見られた(コントロール細胞に対し、7000%以上)のに対し、スフィンゴシンレベルは、ほとんど変化はなく、全ての基質でセラミド合成が効果的に阻害された。この結果は、全ての基質がIHKE細胞でスフィンガニンレベルを増加させるということを示したが、FB1のみ、アポトーシスを引き起こした。我々の結論は、フモニシンがアポトーシスを誘発するか否かにかかわらず、セラミド合成の阻害自体は、予想できないということである。

論文番号	A-12
タイトル	The role of tumor necrosis factor α and the peroxisome proliferator-activated receptor α in modulating the effects of fumonisin in
雑誌名	Toxicology
巻	222
最初のページ～最後のページ	165-174
発行年	2006
著者名(姓.名)	Kenneth A. Voss, Ronald Riley, Corrie Dunn and J. Christopher Corton.

要約

フモニシンは、トウモロコシやトウモロコシを原料とした食品中で見つかる *Fusarium verticillioides* により産生されるマイコトキシンであり、ヒトの食道の発がん性物質と推測される。フモニシンB1が、げっ歯類に摂取されると、肝毒性の原因になり、その結果肝臓での細胞増殖とアポトーシスのバランスを変化させる。サイトカイン腫瘍壊死因子 α (TNF α) とペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α) もまた、肝細胞増殖因子とアポトーシスを調整する。そこで、我々は肝臓でのこれらの因子による調節において、フモニシン誘発肝毒性が引き起こされるという仮説を立て実験を行った。我々は、TNF α あるいは PPAR α の欠損したマウスの肝臓において8日間あるいは5週間、真菌 *F. verticillioides* のフモニシン含有培養物質 (CM) を毎日投与し、影響を試験した。野生種のマウスと比較して、TNF α 欠損マウスは、肝細胞増殖因子とアポトーシスが増大した。一方、CM を摂取させた時、PPAR α 欠損マウスと野生種マウスを比較して、肝細胞増殖因子とアポトーシスのパターンは、類似した結果であった。まとめると、これらの結果は、マウスにおけるフモニシン誘発肝毒性を TNF α は調節する、PPAR α は調節しないという役割の証拠を示した。

論文番号	A-13
タイトル	Amelioration of fumonisin B1 hepatotoxicity in mice by depletion of T cells with anti-Thy-1.2
雑誌名	Toxicology
巻	223
最初のページ～最後のページ	191-201
発行年	2006
著者名(姓.名)	Neelesh Sharma, Quanren He and Raghubir P. Sharma.

要約

フモニシンB1は、Fusarium verticillioidesにより産生されるマイコトキシンで、しばしばトウモロコシにおいて検出される。それは、ほとんどの動物において、ウマの脳白質軟化症、豚の肺水腫、肝臓あるいは腎臓損傷を含む種特異性及び組織特異性の毒性を示す。フモニシンB1は、セラミド合成を阻害することによりスフィンゴ脂質代謝物を破壊する。我々の以前の研究では、オスマウスにおいて、フモニシンB1誘発肝毒性が肝マクロファージと他の細胞タイプにおけるサイトカインの局地的な活性により調節されることを示した。現在の研究では、無胸腺ヌードマウスとそれらと相対する野生種(WT)を用い、後者はT細胞の有無にかかわらずフモニシンB1、2.25 mg/kg/dayを5日間で、さらに最後の投与から24時間後にサンプルを皮下注射した。WTにおけるT細胞の減少は、最初のフモニシンB1投与の24時間前に50 μ gの成熟したTリンパ球のThy-1.2抗原に対するモノクローナル抗体を単回静脈注射することにより達成した。T細胞の減少は、循環する肝臓酵素に近い濃度でさらに肝細胞のアポトーシスの計数により、フモニシンB1による肝毒性をほとんど減弱させた。WTとヌードマウスにおいて循環する肝臓酵素でのフモニシンB1誘発増強作用の違いはなかった。フモニシンB1誘発による腫瘍壊死因子 α とインターロイキン-1 α のmRNA発現は、ヌードとWTマウスで見られたが、T細胞欠損マウスでは見られなかった。フモニシンB1に対する肝毒性は、ナチュラルキラー細胞欠損マウスにおいては、変化はなかった。この研究は、T細胞と炎症性サイトカインが、フモニシンB1誘発肝毒性の調節に不可欠な役割を持つことを示した。

論文番号	A-14
タイトル	Fumonisin B1-induced apoptosis in neuroblastoma, glioblastoma and hypothalamic cell lines
雑誌名	Toxicology
巻	225
最初のページ～最後のページ	234-241
発行年	2006
著者名(姓名)	Helene Stockmann-Juvala, Jonne Naarala, Jarkko Loikkanen, Kirsi Vähäkangas and Kai Savolainen.

要約

フモニシンB1(FB1)は、Fusarium verticillioidesにより産生されるマイコトキシンであり、世界中で共通にトウモロコシに汚染する。Fusarium属菌は、湿気で痛んだ建物にも存在する。この研究では、我々は、4つの異なった細胞系でのFB1の毒性におけるアポトーシスの役割を調査した。プロテアーゼやp53、Bcl-2群タンパクのDNA断片化や発現のようなカスパーゼ-3活性をマウスGT1-7視床下部、ラットC6グリア芽腫、ヒトU-118MGグリア芽腫、そしてヒトSH-SY5Y神経芽腫細胞に0.1-100 μ MのFB1を0-144時間投与することにより研究した。カスパーゼ-3活性は、全ての細胞系、特に48-144での活性が増加し、SH-SY5Yそしてヌクレオソーム内で全ての細胞系においてDNA断片化が起こった。そしてFB1毒性のアポトーシスによることが指摘された。しかしながら、p53、プロアポトーシスあるいは抗アポトーシスBcl-2群タンパク(Bax, Bcl-2, Bcl-XL and Mcl-1)の発現は、高濃度のFB1を長期間投与した後でさえ、細胞系は影響を受けなかった。この研究の結果、我々の以前の研究結果と共に、FB1は神経毒の可能性があると示されたが、FB1の様々な毒性は、細胞系によって異なる。これらの細胞系のFB1に対する感受性は、U-118MG > GT1-7 > C6 > SH-SY5Yの順である。これらの結果は、グリア起源の細胞は、神経起源の細胞系よりFB1に対する感受性がより高いだろうという仮定が成立する。

論文番号	A-15
タイトル	Myriocin prevents fumonisin B1-induced sphingoid base accumulation in mice liver without ameliorating hepatotoxicity
雑誌名	Food and Chemical Toxicology
巻	43
最初のページ～最後のページ	969-979
発行年	2005
著者名(姓.名)	Quanren He, Ronald T. Riley and Raghbir P. Sharma.

要約

フモニシンB1 (FB1)は、トウモロコシやトウモロコシベースの加工品に存在するFusarium verticillioidesにより産生されるマイコトキシンであり、特異的な種や組織の疾病の原因となる。マウスでのFB1による肝毒性の影響は、スフィンガニンのフリー体の蓄積やセラミド合成阻害、さらなるスフィンゴ脂質複合体への生合成の減弱などと密接に関係している。FB1は、多くの細胞のシグナルファクターの発現を調節することが知られている。最近の研究において、我々は、セリンパルミトイルトランスフェラーゼの特異的な阻害剤であるマイリオシン(myriocin)をBALB/c マウスでのFB1誘発肝毒性でのスフィンガニンのフリー体の蓄積と選択したシグナル遺伝子の発現増加の役割を調査するために用いた。マウスに、3日間、FB1を2.25 mg/kg皮下注射したが、その投与30分前に毎日1.0 mg/kgのマイリオシンを腹腔内投与した。結果は、マイリオシンのみでは、肝毒性は生じず、マイリオシンとFB1の混合投与では、FB1誘発による肝臓のスフィンガニンフリー体の増大とFB1誘発による選択した細胞シグナル遺伝子の発現を完全に妨げることが示され、スフィンガニンフリー体の蓄積あるいはその代謝物が細胞シグナルファクターのFB1調節に関与することが示唆された。しかしながら、マイリオシンとFB1の混合投与では、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼによるFB1濃度増加は妨げられず、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのみはわずかに減弱させた。またFB1誘発肝毒性アポトーシス、あるいは細胞増殖の増加に影響はなかった。マイリオシンとFB1の長期混合投与では、毒性が増強した。この研究で見られたマウスの肝毒性の影響は、スフィンガニンフリー体の蓄積、さらなるスフィンゴ脂質の破壊、そしてスフィンゴミエリンあるいはその他の未知のメカニズムを含む様々な要因の組み合わせのために有益であった。