

図1-2: 1才～6才、規制・5 μ g/kg、upper bound

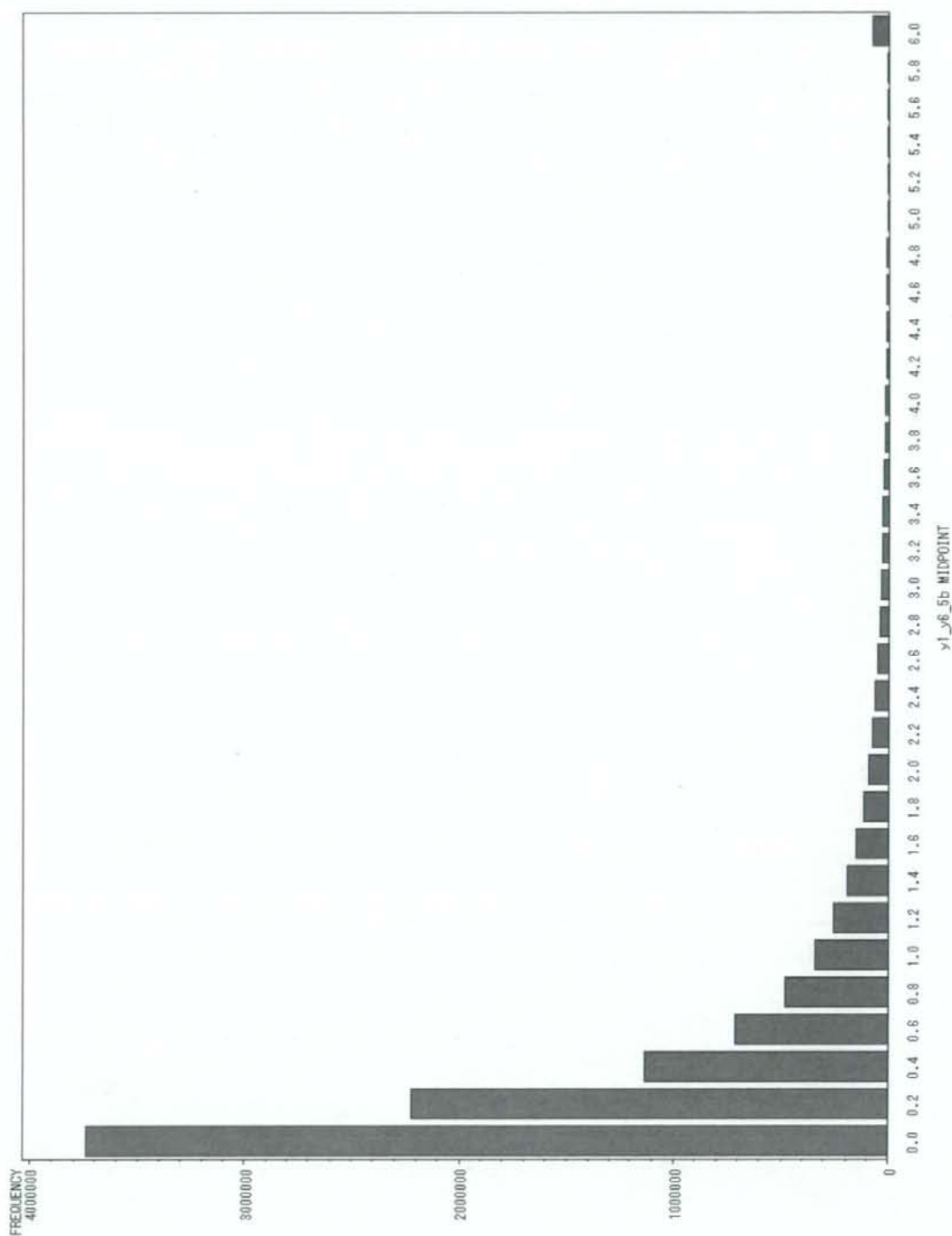


図1-3: 7才~14才、規制なし、upper bound

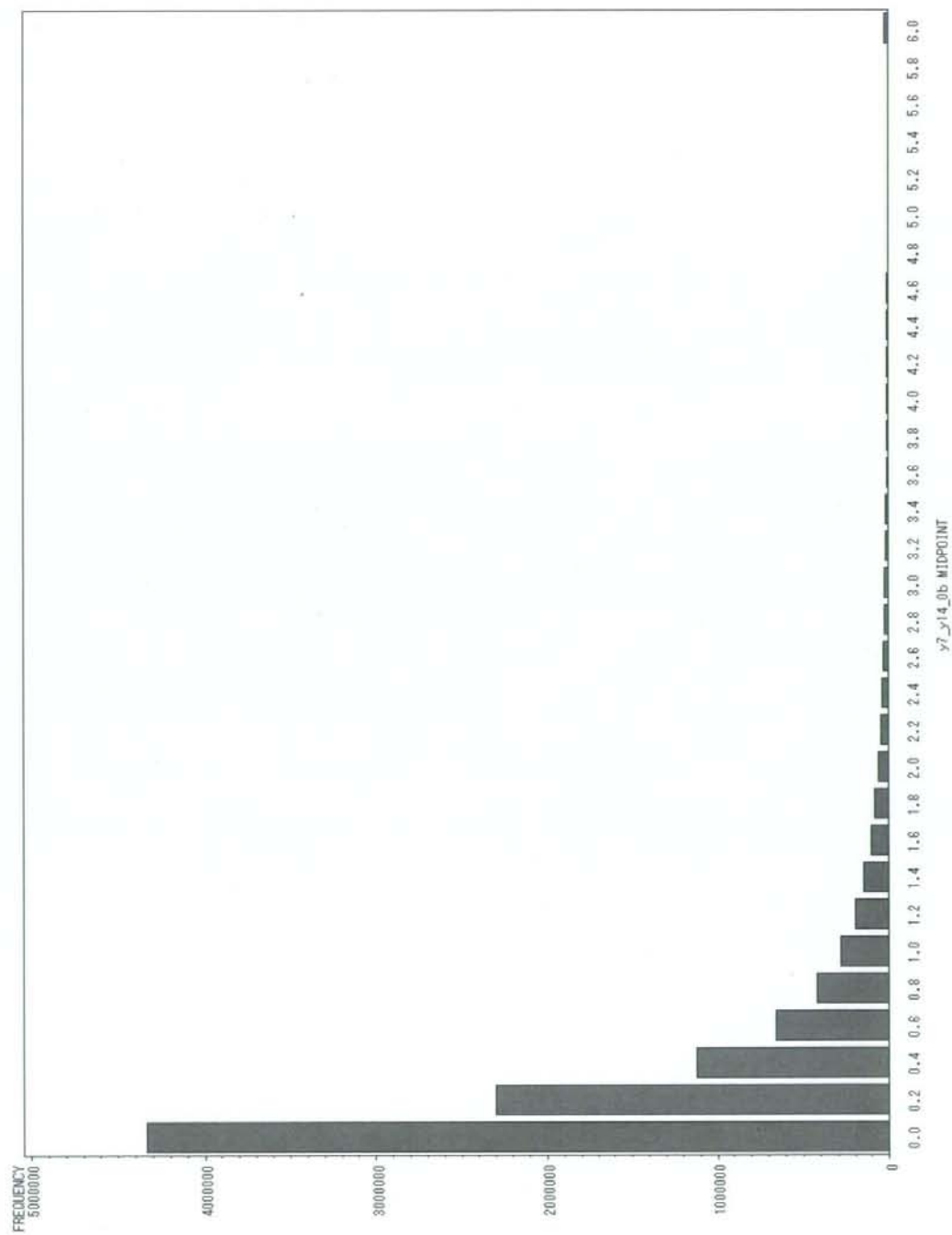


図1-4:7才～14才、規制・5 μ g/kg、upper bound

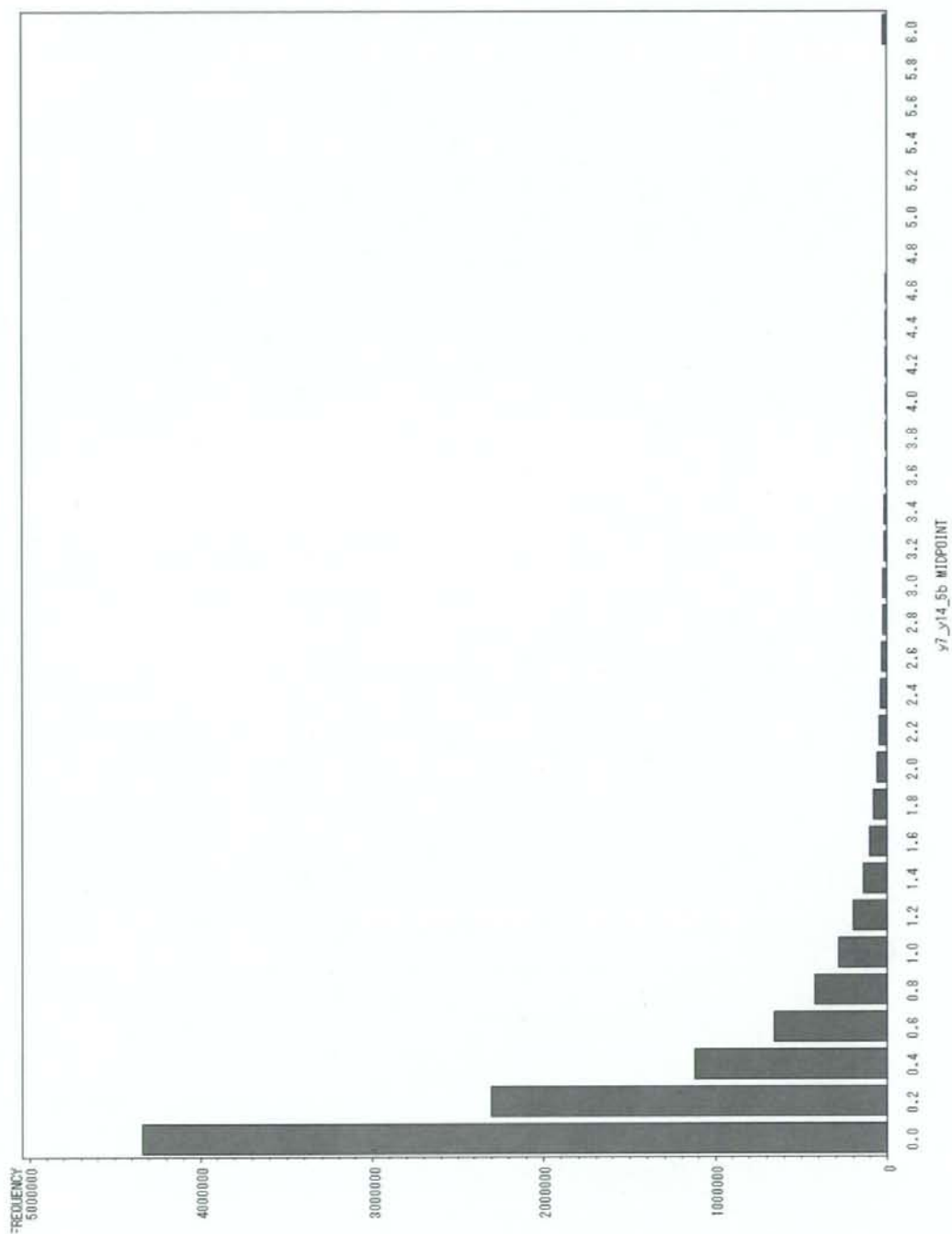


図1-5:15才～19才、規制なし、upper bound

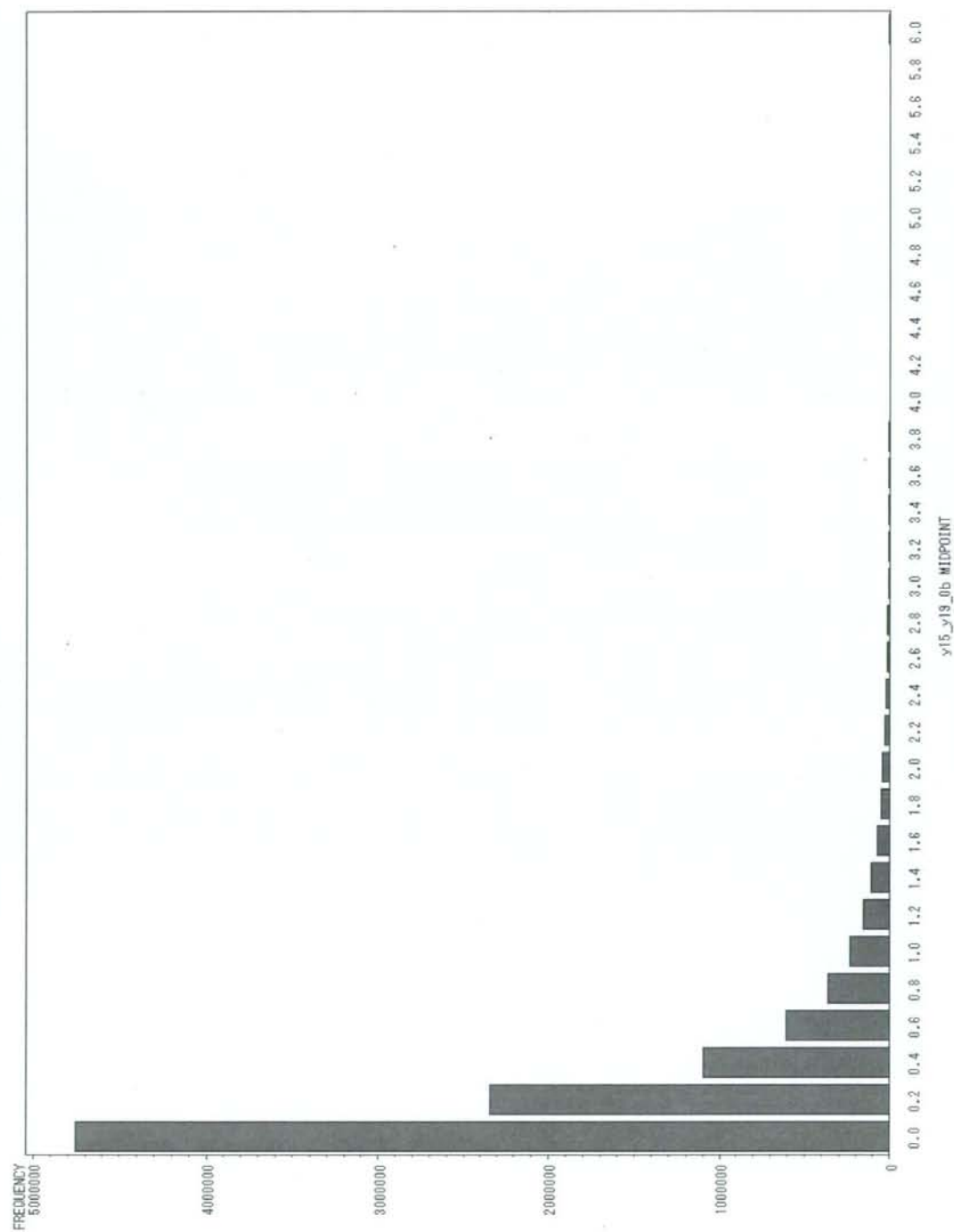


図1-6: 15才～19才、規制・5 μ g/kg、upper bound

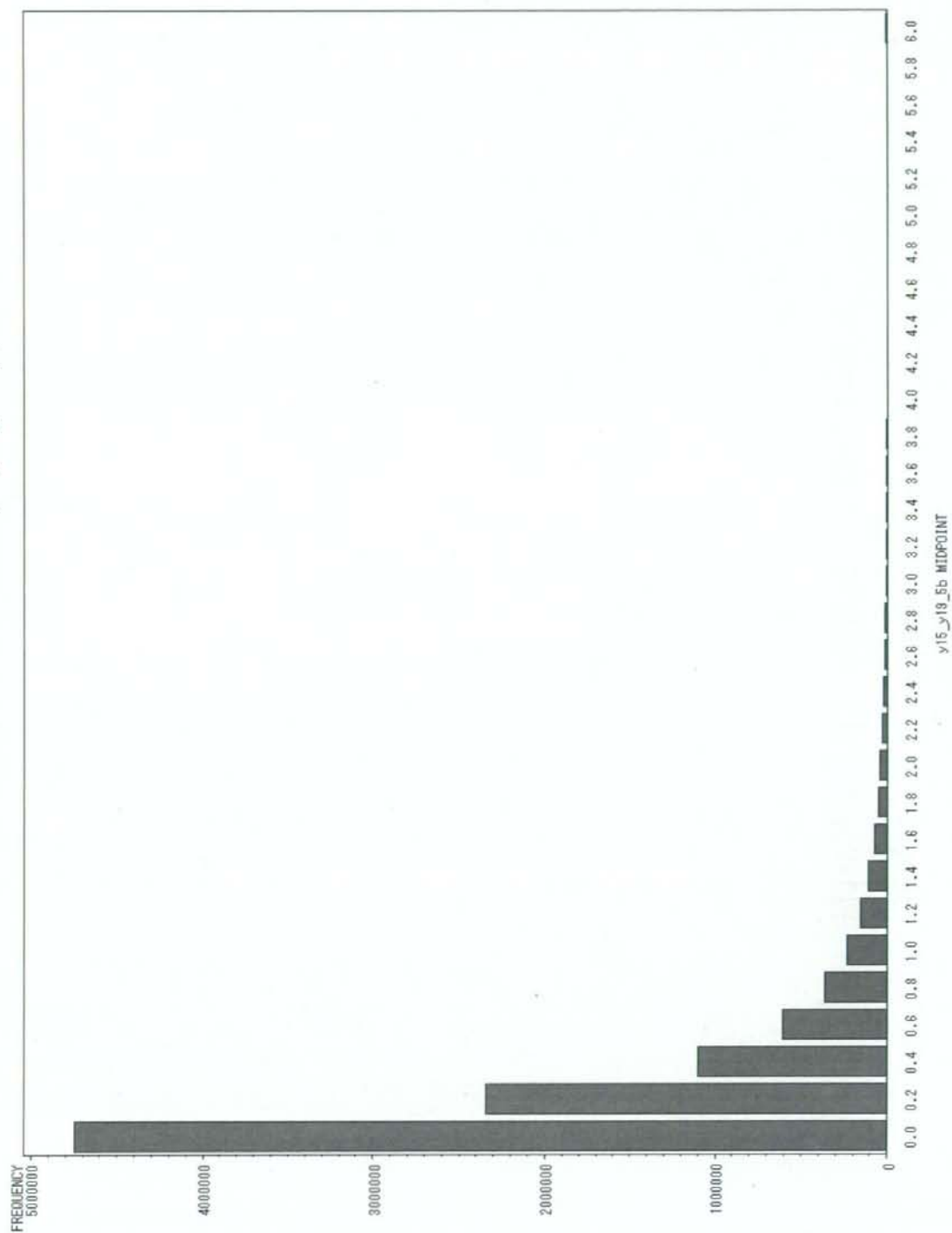


図1-7:20才以上、規制なし、upper bound

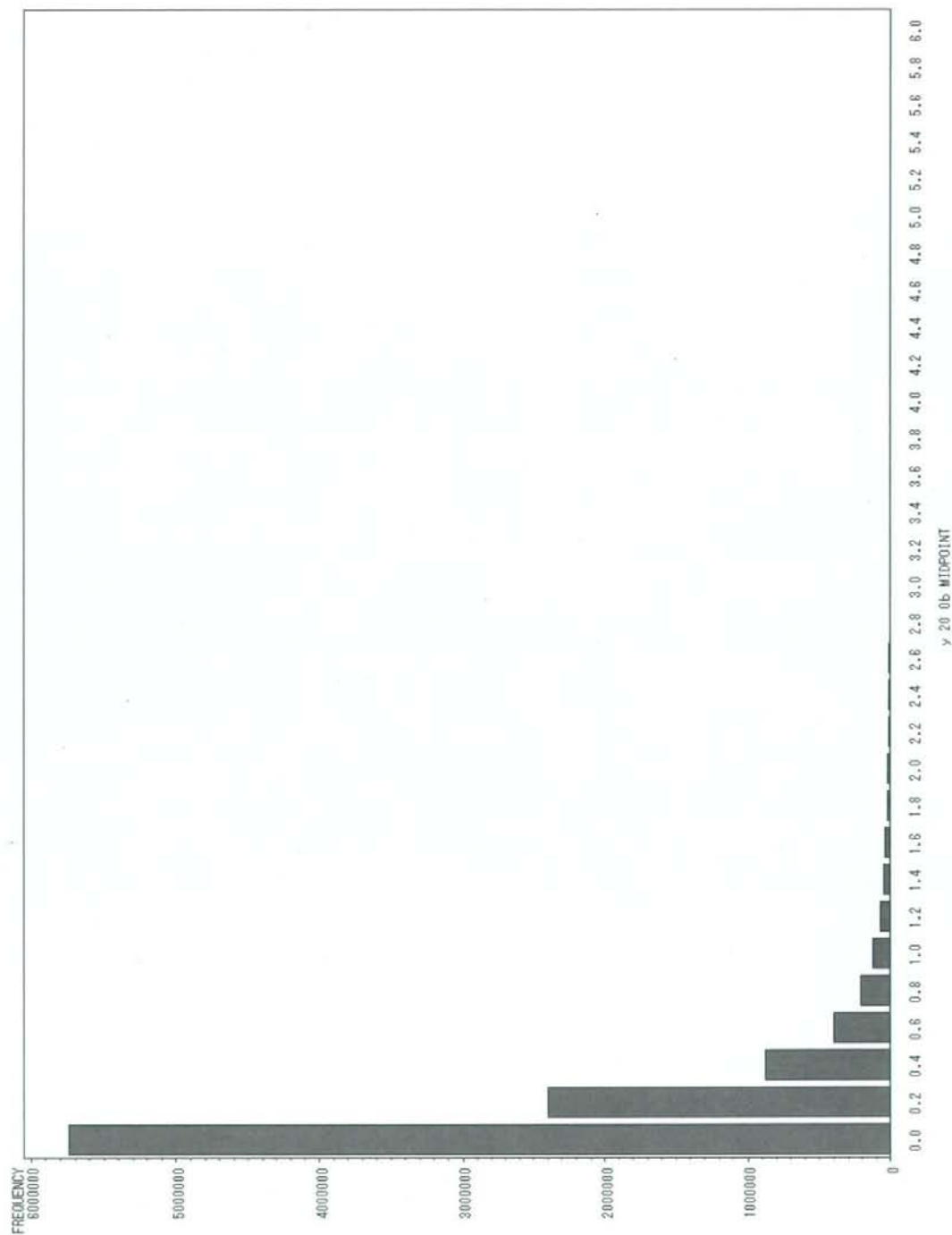


図1-8:20才以上、規制・5 μ g/kg、upper bound

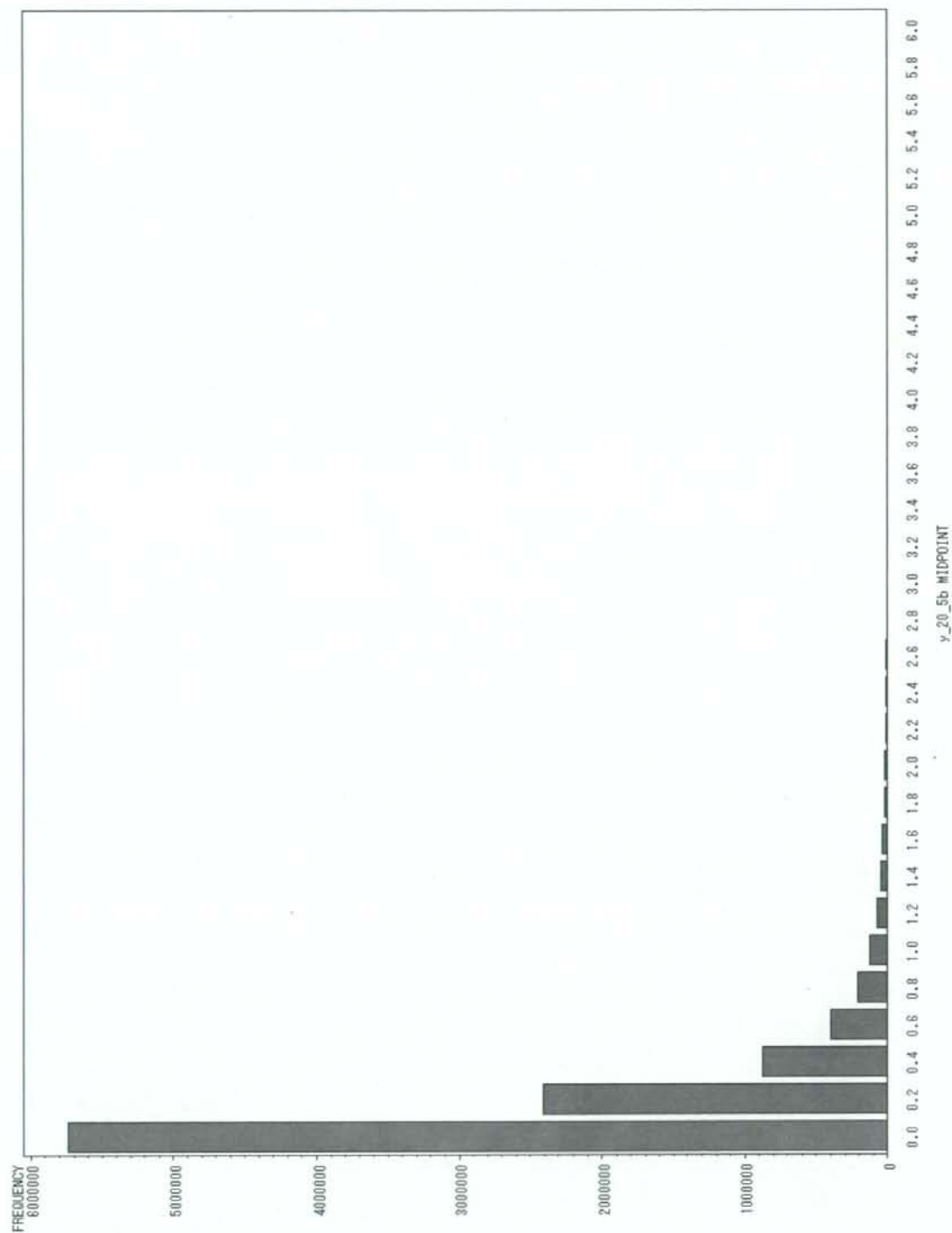


図1-9: 1才～6才、規制なし、lower bound

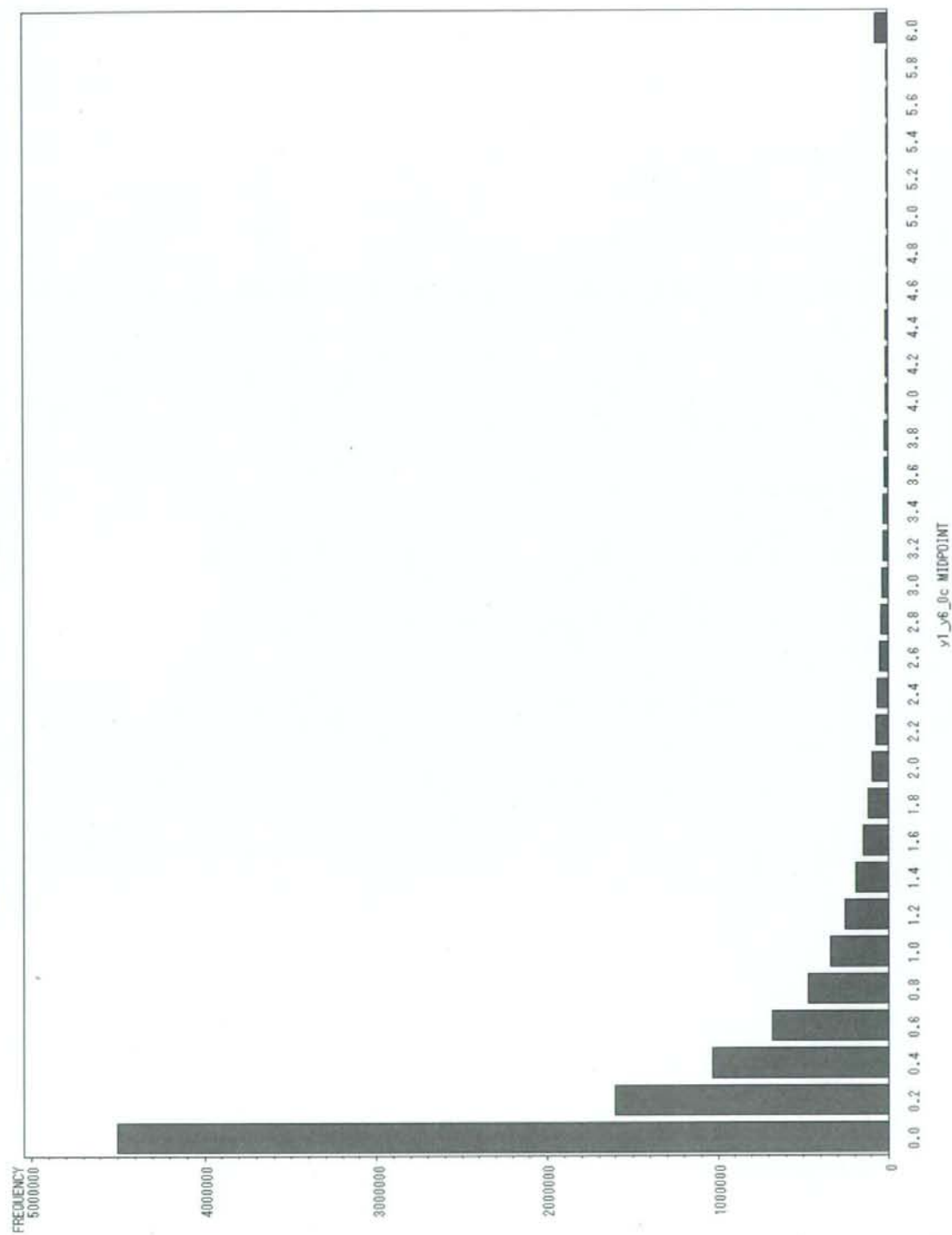


図1-10:1才~6才、規制・5 μ g/kg、lower bound

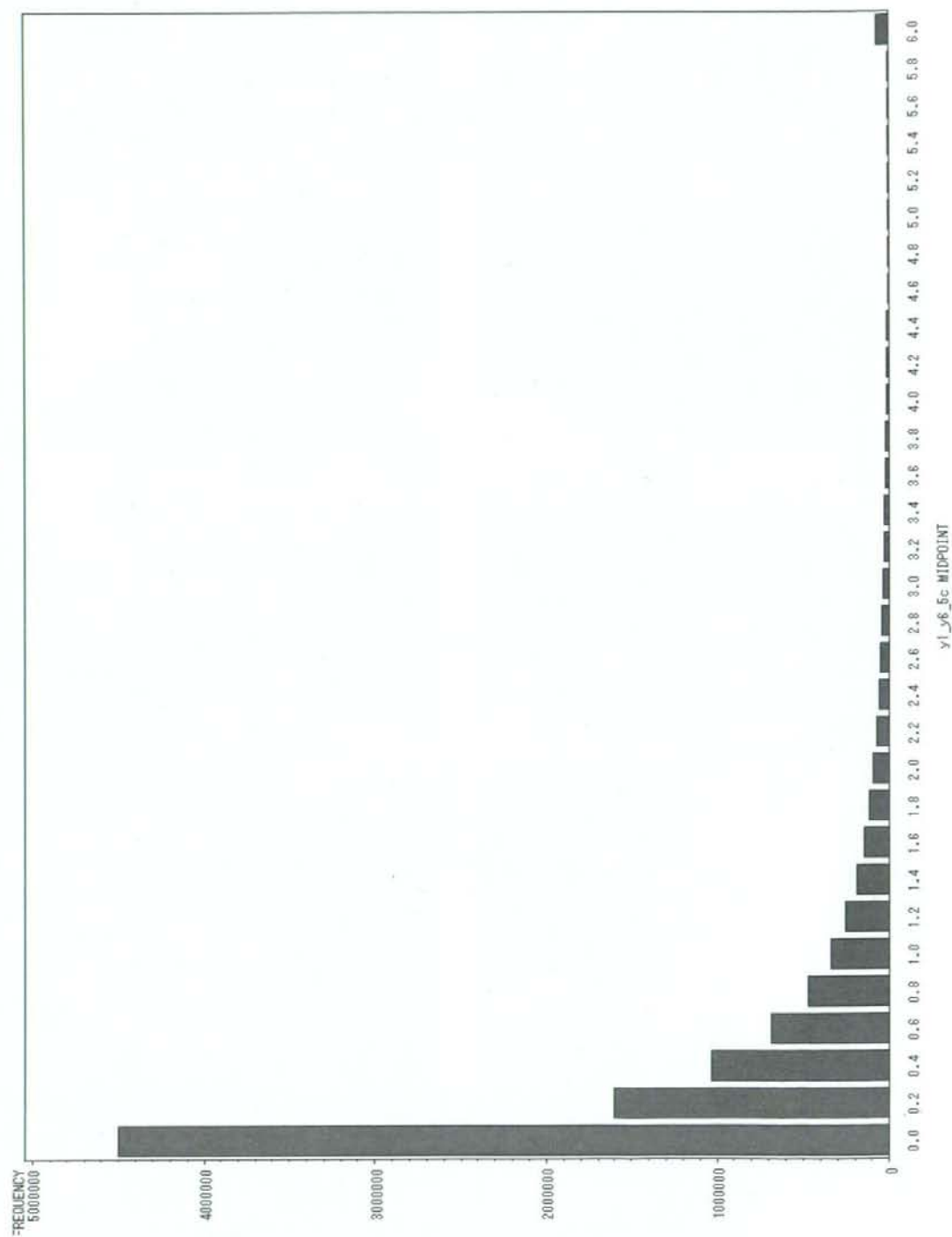


図1-11:7才～14才、規制なし、lower bound

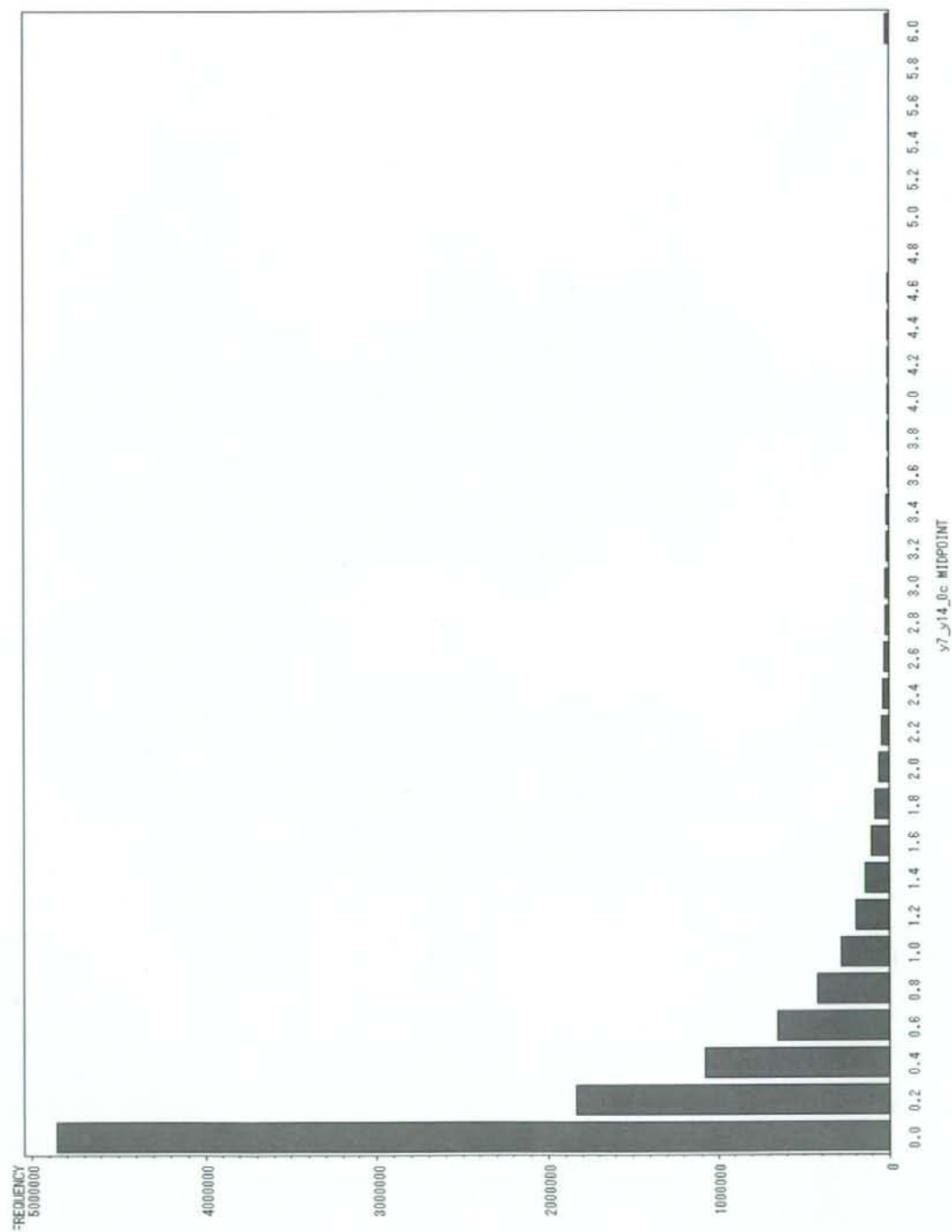


図1-12:7才～14才、規制・5 μ g/kg、lower bound

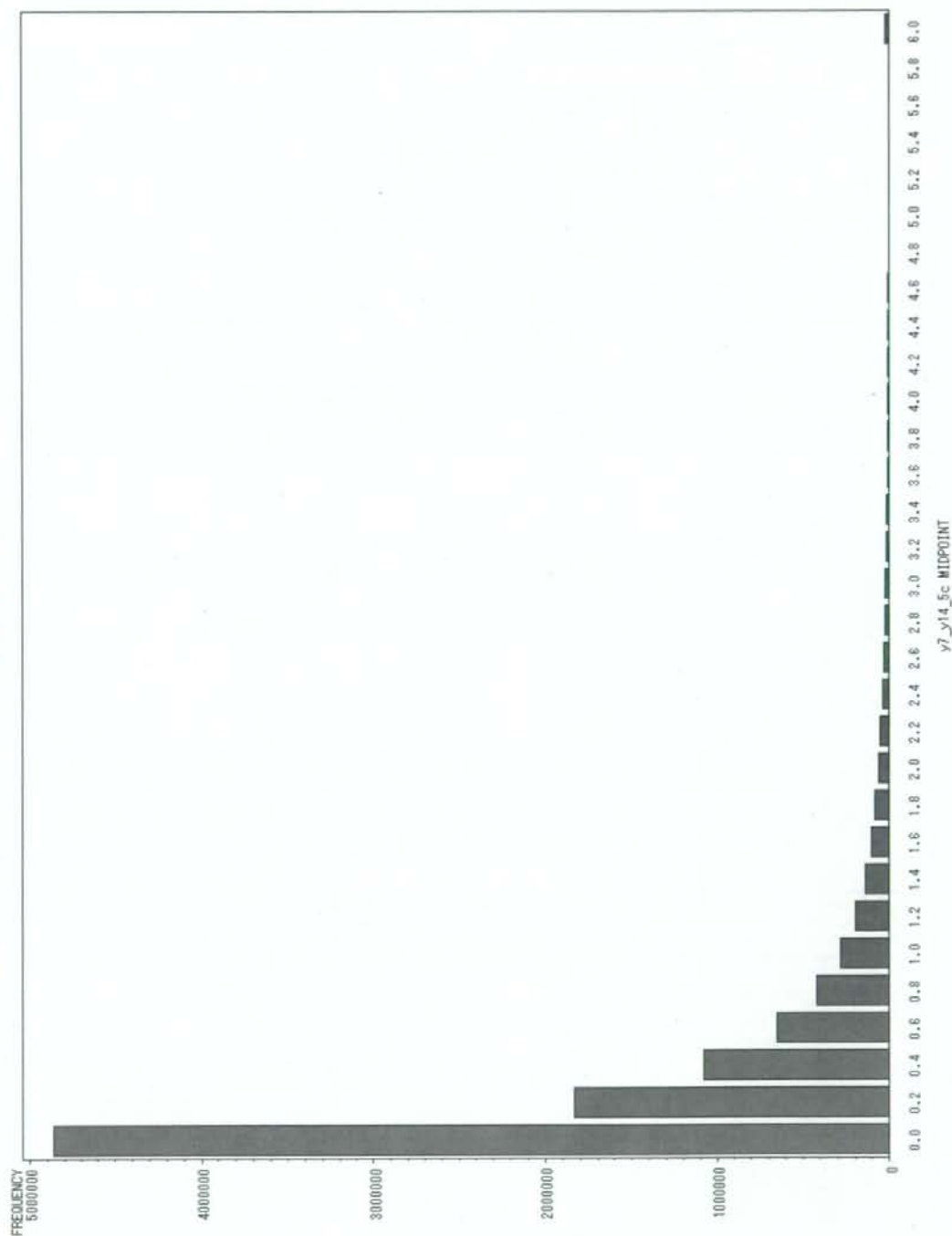


図1-13: 15才～19才、規制なし、lower bound

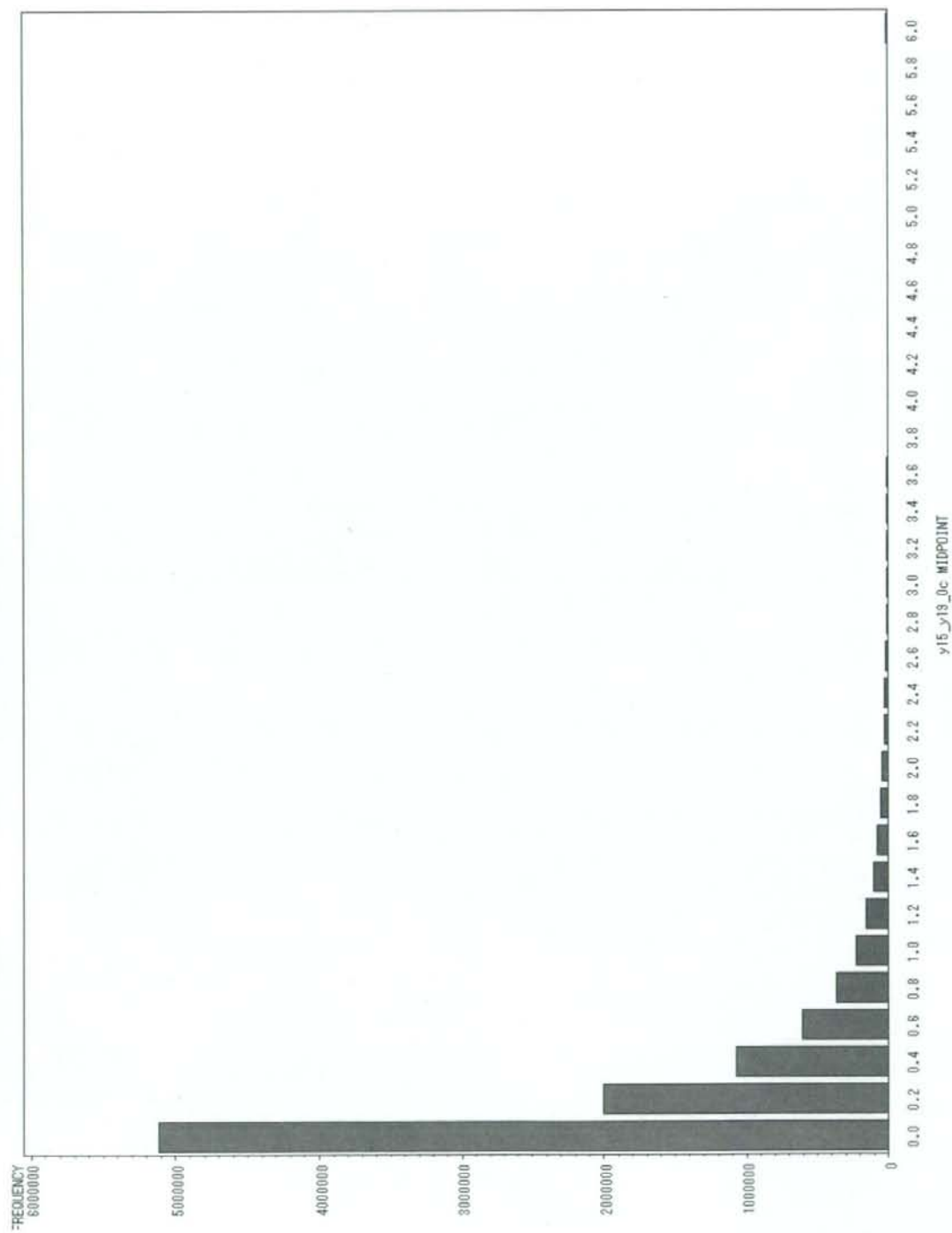


図1-14: 15才～19才、規制・5 μ g/kg、lower bound

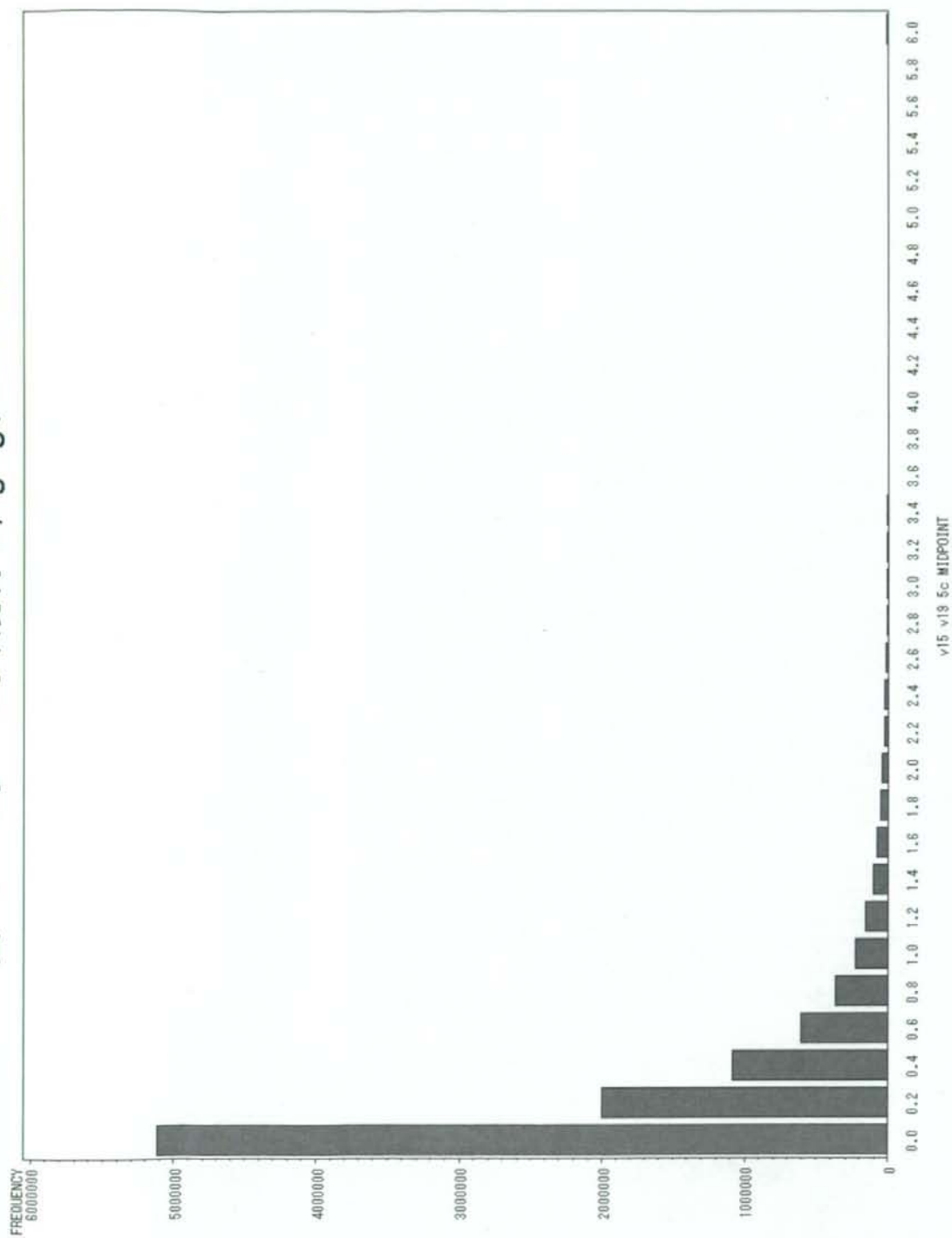


図1-15: 20才以上、規制なし、lower bound

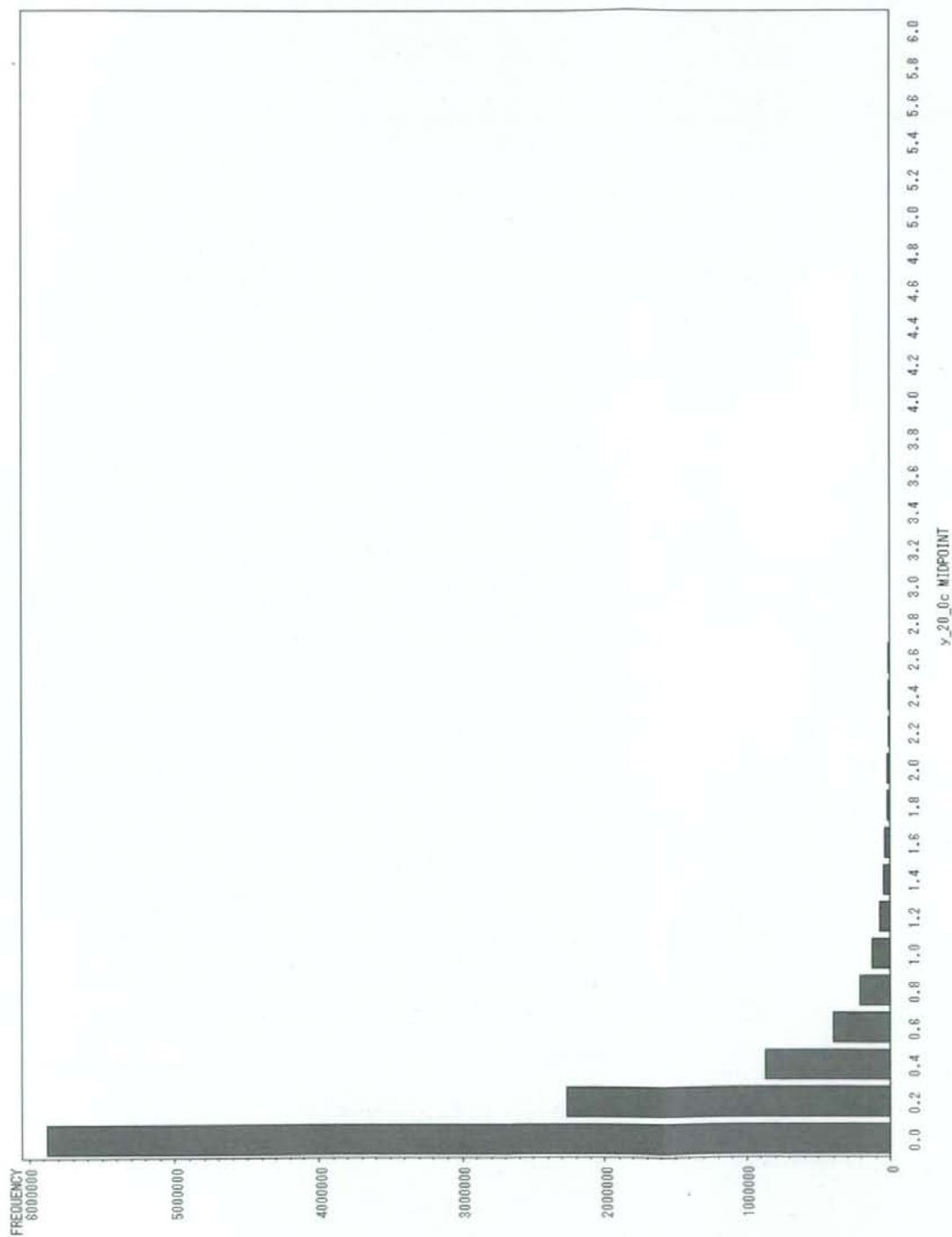


図1-16:20才以上、規制・5 μ g/kg、lower bound

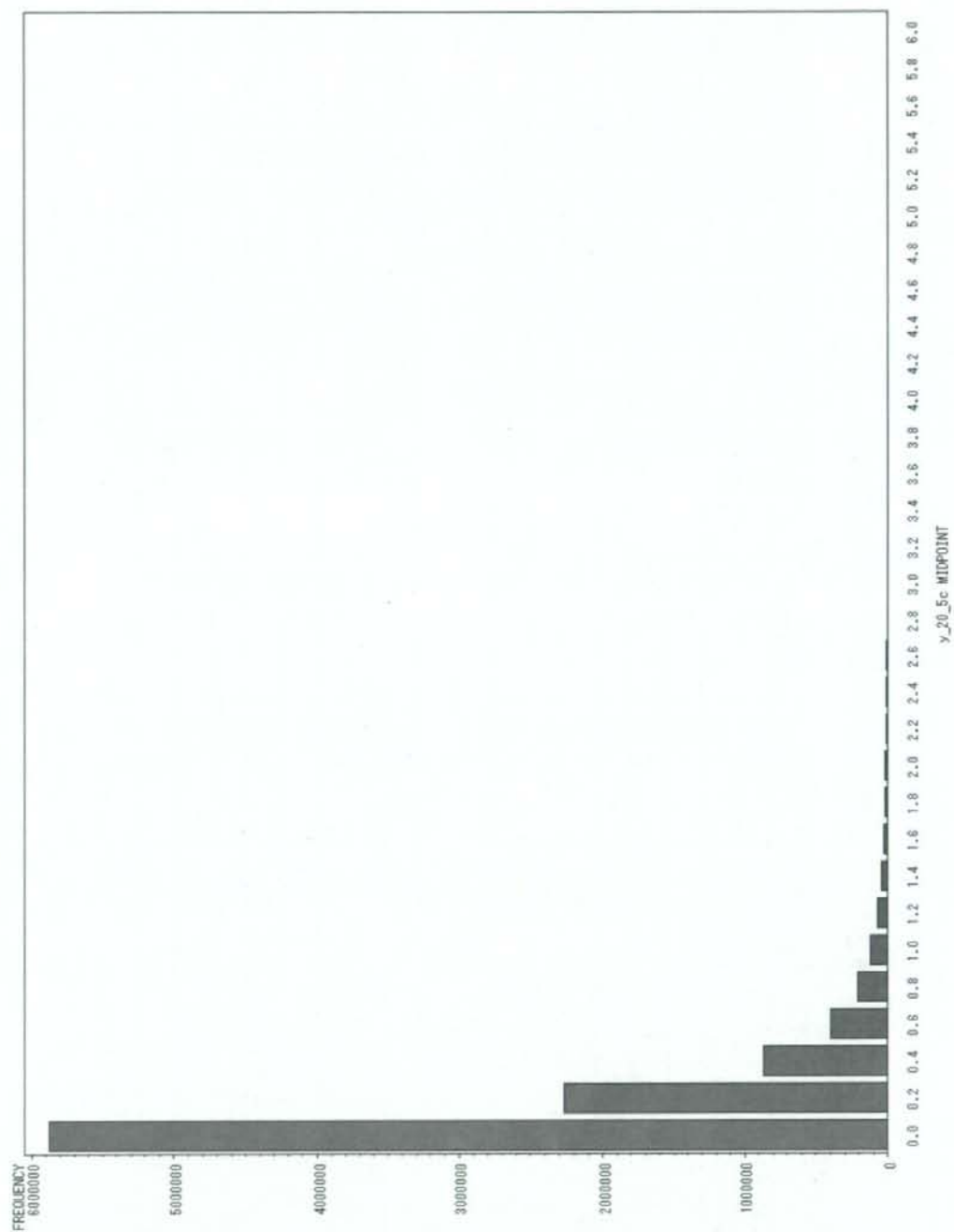


表2 規制値シナリオ下での暴露評価

1) Lower bound

	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
1歳から6歳・規制無し	1.42	2.26	3.34	5.22	7.04	10.08	12.96
1歳から6歳・規制: 5 μg/kg	1.41	2.26	3.34	5.20	6.99	9.96	12.81
7歳から14歳・規制無し	1.01	1.58	2.29	3.51	4.65	6.55	8.34
7歳から14歳・規制: 5 μg/kg	1.01	1.58	2.29	3.49	4.63	6.51	8.22
15歳から19歳・規制無し	0.80	1.22	1.75	2.62	3.44	4.78	5.99
15歳から19歳・規制: 5 μg/kg	0.80	1.22	1.75	2.61	3.41	4.71	5.94
20歳以上・規制無し	0.49	0.77	1.10	1.66	2.19	3.05	3.83
20歳以上・規制: 5 μg/kg	0.49	0.77	1.10	1.66	2.19	3.04	3.82

2) Upper bound

	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
1歳から6歳・規制無し	1.42	2.26	3.34	5.22	7.03	10.04	12.90
1歳から6歳・規制: 5 μg/kg	1.42	2.26	3.34	5.20	7.00	10.02	12.88
7歳から14歳・規制無し	1.01	1.58	2.29	3.51	4.65	6.55	8.32
7歳から14歳・規制: 5 μg/kg	1.01	1.58	2.29	3.50	4.64	6.48	8.19
15歳から19歳・規制無し	0.80	1.22	1.75	2.62	3.43	4.75	5.96
15歳から19歳・規制: 5 μg/kg	0.80	1.22	1.75	2.62	3.43	4.72	5.89
20歳以上・規制無し	0.50	0.77	1.10	1.67	2.20	3.07	3.86
20歳以上・規制: 5 μg/kg	0.49	0.77	1.10	1.66	2.19	3.05	3.82

新生児へのゲニスタインおよび α ゼアラレノール暴露のアフラトキシン急性毒性に
及ぼす影響

分担研究者 熊谷 進 (東京大学大学院農学生命科学研究科)

研究要旨

新生時期でのゲニスタインまたは α ゼアラレノール暴露による成熟後におけるアフラトキシン急性毒性に及ぼす影響を究明することを目的として、新生児ラットにゲニスタインまたは α ゼアラレノールを単回皮下投与 (2mg/ラット、または 2.5 mg/ラット) した後、成熟時にアフラトキシン 1.5mg/kg を単回経口投与し、48 時間後に安楽死させて血清を採取した。血清中 GOT、GGT、GPT、LDH、BUN 活性を測定した。ゲニスタイン投与群は対照群と比べ GOT と GPT は雌雄共に GGT と BUN は雌においてのみ、LDH は雄において有意に低いことが認められた。 α ゼアラレノール投与群は対照群と比べ、GOT、BUN、GGT は雌雄共に、GPT は雄において、LDH は雌においてそれぞれ有意に低いことが認められた。アフラトキシン投与における体重減少は、雄においてゲニスタイン投与によって軽減されることが見出された。以上の成績は、新生時期におけるゲニスタインまたは α ゼアラレノールへの暴露が、成熟時におけるアフラトキシンに対する毒性影響を軽減することを示唆している。

A. 研究目的

胎児や新生児へのエストロゲン暴露によって生殖機能その他生理機能が不化逆的に障害されることは古くより認められている。しかし、化学物質の毒性に及ぼす影響については知見が少ない。

本研究では、招来されるアフラトキシンに対する感受性の変化をエストロゲン活性をもつことが知られているゲニスタインへの新生時期における暴露によって究明することを目的として、新生児ラットにゲニスタインを投与した後、同ラットの成熟時におけるアフラトキシンの急性毒性を調べた。

B. 研究方法

2 日齢の雌雄フィッシャーラット

(F344) にゲニスタイン (2 mg/ラット) または α ゼアラレノール (2.5 mg/ラット) を皮下投与後、2 ヶ月齢時にアフラトキシン (1.5ml/kg、1.5 mg/ml DMSO) を皮下投与し、投与 48 時間後にエーテル麻酔下で採血し、と殺後に肝臓を摘出した。

血液から血清を分離し、血液を生化学検査キットを用いて血清中 GOT、GGT、GPT、LDH、BUN 各活性を測定した。肝臓は常法に従い、組織切片とし、病理組織学的検索を行った。

対照として、溶媒である DMSO を投与したラットおよび無処理ラットを用いた。

C. 研究結果と考察

体重に関してはいずれの群間にも有意差は認められなかった。臓器重量に関しては、アフラトキシン投与後に α ゼアラレノール暴露群の肝臓が対照群のものに比して低値を示した。また、子宮または精巣上体の各重量については、ゲニスタイン暴露群において対照群に比してそれぞれ有意に高い、または低い値を示したが、いずれの差異も極めて小さかった。その他臓器重量に関しては群間に有意差が認められなかった。

ゲニスタイン暴露群は、対照群と比べ、GOTとGPTについては雌雄共に、GGTとBUNについては雌において、LDHについては雄において、それぞれ有意に低値を示した。 α ゼアラレノール投与群は、対照群と比べ、GOT、BUN、とGGTについては雌雄共に、GPTについては雄において、LDHについては雌においてそれぞれ有意に低値を示した。

アフラトキシンは顕著な病理組織学的変化を招来したが、ゲニスタイン暴露と α ゼアラレノール暴露の両群とも、対照群と比べ明確な相違は認められなかった。

以上の成績から新生時期にエストロゲン活性をもつゲニスタインおよび α ゼアラレノールに暴露されると、成熟時でのアフラトキシンの毒性が減弱されることが示唆された。ただし、その毒性低減化は、アフラトキシン B_1 1.5 mg/kg投与によって誘起された肝臓の病理組織学的傷害を軽減するには至らなかった。

ラットにおいて新生時期にエストロゲンを投与すると、生殖内分泌機能に異常を招来し、雌ラットにおいては正常な排

卵が障害されること、成長ホルモンの分泌に異常を来たすなどが知られている。本研究で認められたアフラトキシンの毒性に対する感受性の低下は、肝臓におけるアフラトキシン B_1 の代謝変換の変化を反映したものと考えられ、新生時期におけるゲニスタインや α ゼアラレノールへの暴露は、その後の内分泌機能の発達を不可逆的に障害し、その結果、アフラトキシンの活性化や解毒に関わる肝臓のグルタチントランスフェラーゼやチトクロームP450の活性を変化させることによるものと考えられる。

D. 結論

新生時期でのゲニスタインまたは α ゼアラレノール暴露による成熟後におけるアフラトキシン急性毒性に及ぼす影響を、血液生化学的パラメーターを指標に調べた。ゲニスタイン投与群は対照群と比べGOTとGPTは雌雄共にGGTとBUNは雌においてのみ、LDHは雄において有意に低いことが認められた。 α ゼアラレノール投与群は対照群と比べ、GOT、BUN、GGTは雌雄共に、GPTは雄において、LDHは雌においてそれぞれ有意に低いことが認められた。以上より、新生時期におけるゲニスタインまたは α ゼアラレノールへの暴露が、成熟時におけるアフラトキシンに対する毒性影響を軽減することが示唆された。

E. 研究発表

1. Poapolathep, A., Poapolathep, S., Jermnak, U., Imsilp, K., Wannapat, N., Sugita-Konishi, Y. and Kumagai, S. Muscle tissue kinetics of oxytetracycline

following intramuscular and oral administration at two dosages to giant freshwater shrimp (*Macrobrachium rosenbergii*). Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, in press 2008

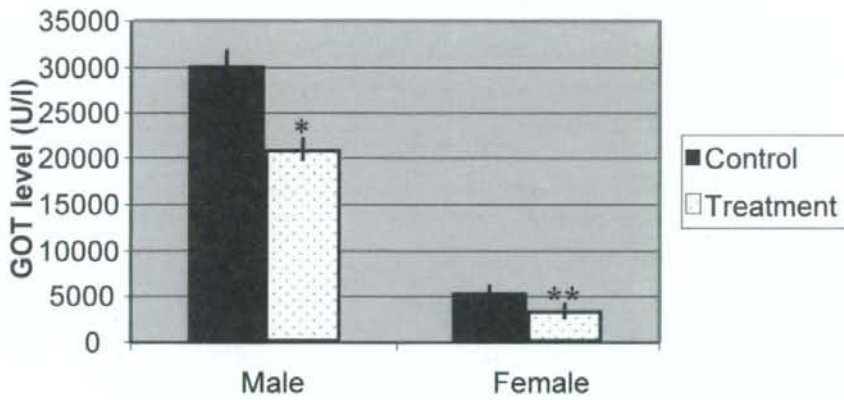
2. Poapolathep, A., Poapolathep, S., Sugita-Konishi Y., Imsilp, K., Tasanawat T., Sinthusing C., Itoh Yand Kumagai, S. Fate of fusarenon-X in broilers and ducks. Poultry Sci., Vol 87, 1510-15. 2008
3. Poapolathep, A., Poapolathep, S., Kklangkaew, N., Sugita-Konishi Y., and Kumagai, S. Detection of deoxynivalenol contamination in wheat products in Thailand. J.Food Protection, 71(9),1931-1933, 2008
4. K. Dong, Y. Sugita-Konishi, J. Yu, P. Tulayakul, S. Kumagai. The effects of subcutaneous administration of T-2 toxin on liver drug metabolizing enzymes in piglets Toxicological & Environmental Chemistry. Vol. 90, 401-413. 2008
5. Poapolathep, A., Poapolathep, S., Imsilp, K., Wannapat, N., Kklangkaew, N., Kusutjarit, N. and Kumagai, S. Distribution and residue depletion of oxytetracycline in giant freshwater prawn (*Macrobrachium rosenbergii*). Journal of Food Protection, Vol 70, 870-873. 2008

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

なし

GOT



GGT

