

表 3. T-2 トキシン及び HT-2 トキシン (合算) の汚染実態

食品目	試料数	平均濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	最大濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
小麦 (国産)	40	1.2	14.8
大麦 (国産)	10	1.3	12.3
ハトムギ	20	3.2	39.1
雑穀米	20	0.4	3.1
コーンスナック	10	-	-
コーングリッツ	20	2.5	48.9
シリアル	10	2.2	10.9
小豆	10	1.2	3.6
胚芽入り加工品	10	2.7	14.2
ゴマ	10	-	-
ビール	10	0.1	0.63
合計	170		

表 4. ゼアラレノンの汚染実態

食品目	試料数	LoD 以上の 試料数	平均濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	LoD ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	最大濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
小麦(国産)	40	34	3.0	0.2	36.1
大麦(国産)	10	6	3.0	0.10	15.7
ハトムギ	20	17	17.4	0.2	152.9
雑穀米	20	20	3.7	0.03	32.0
コーンスナック	10	0	-	0.06	-
コーングリッツ	20	20	7.4	0.11	30.7
シリアル	10	10	1.5	0.01	10.9
小豆	10	10	37.3	0.03	86.9
胚芽入り加工品	10	10	0.32	0.03	0.57
ゴマ	10	10	4.7	0.005	19.9
ビール	10	0	-	0.01	-
合計	170	137			

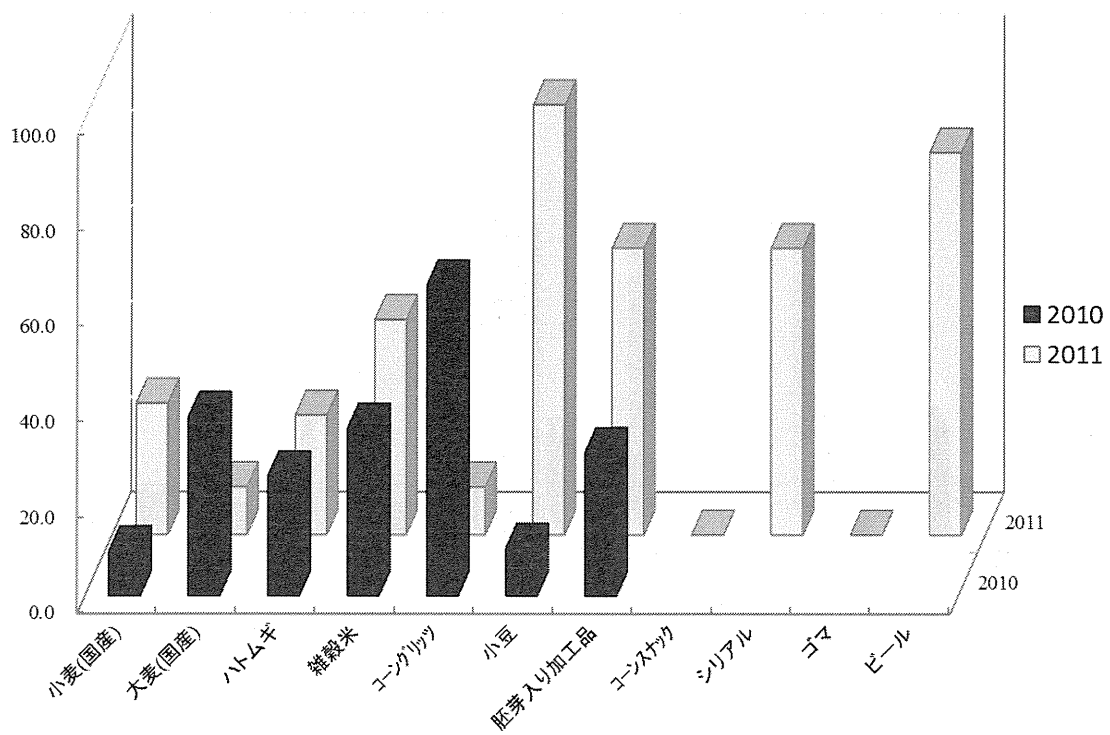


図 1. T-2 トキシンの汚染実態 (汚染頻度,%)

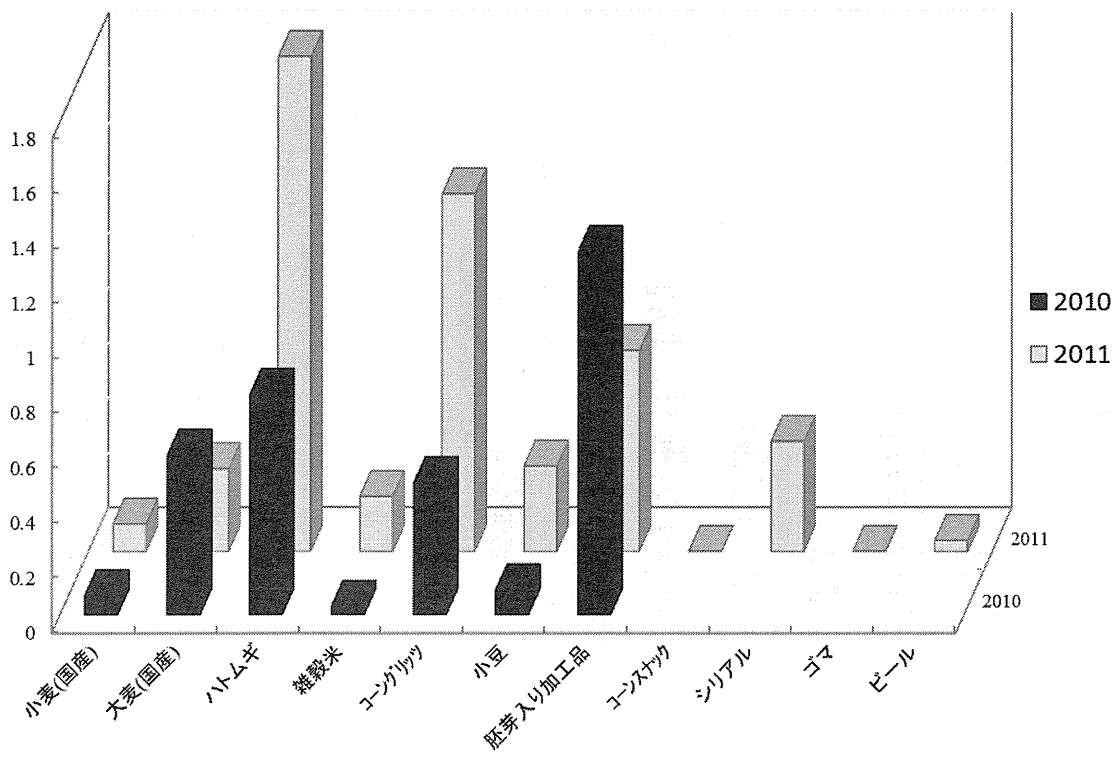


図 2. T-2 トキシンの汚染実態 (平均濃度,ng/g)

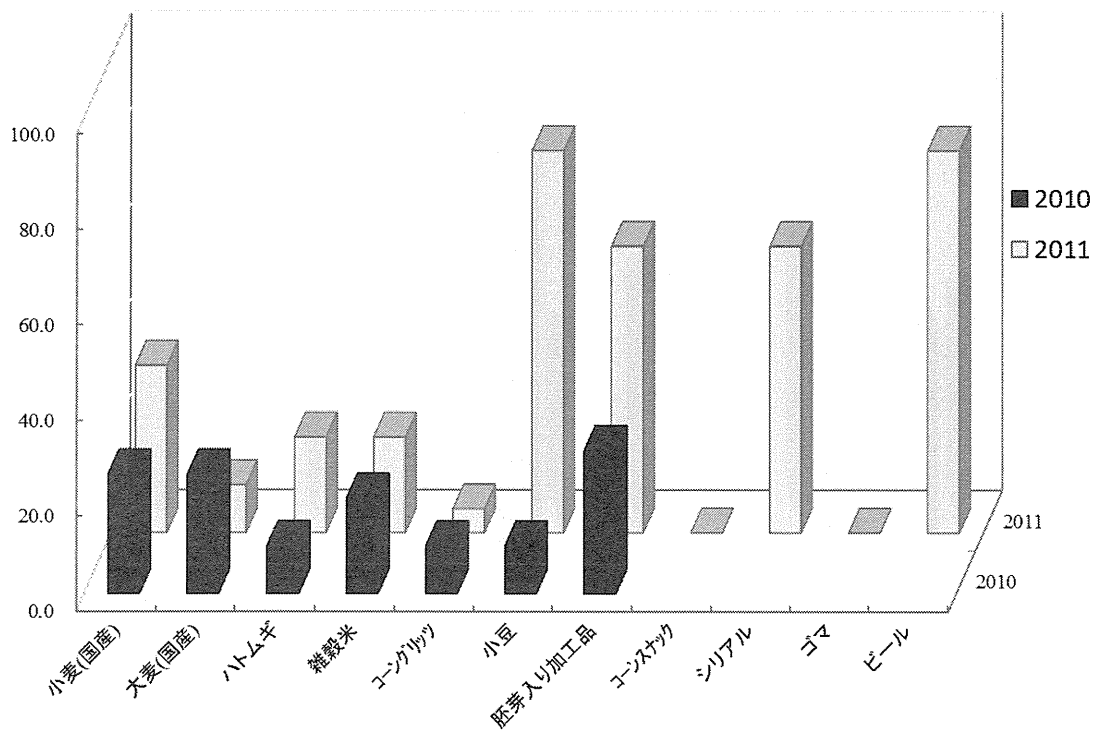


図 3. HT-2 トキシンの汚染実態 (汚染頻度,%)

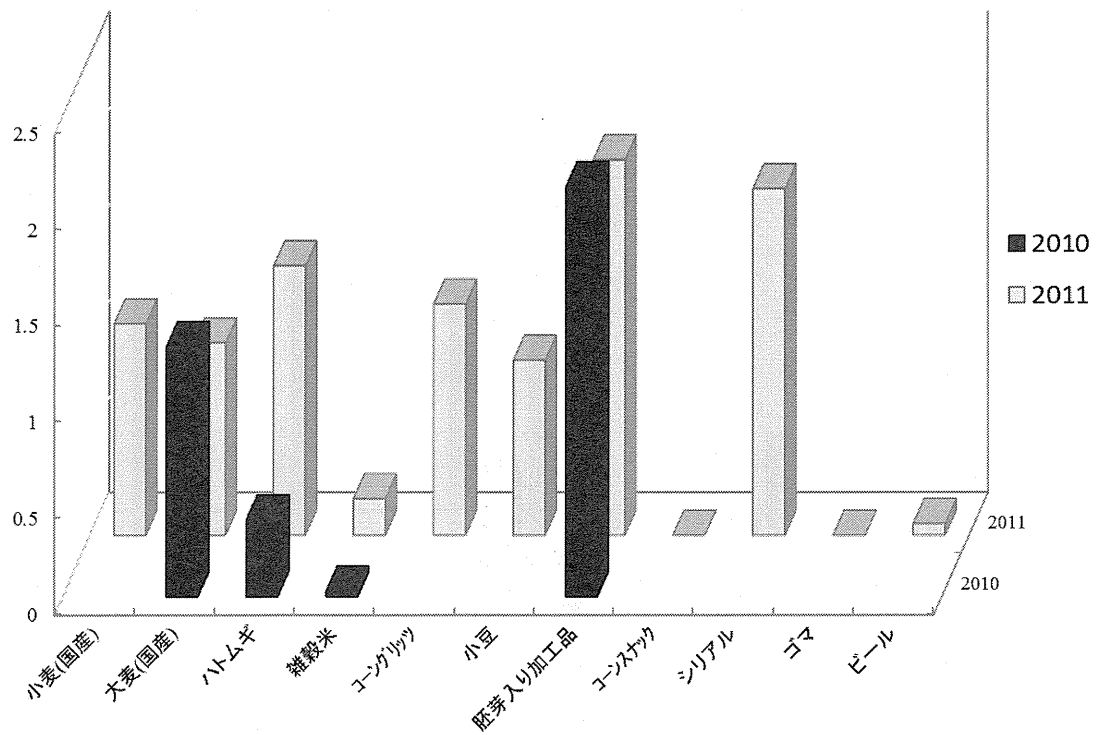


図 4. HT-2 トキシンの汚染実態 (平均濃度,ng/g)

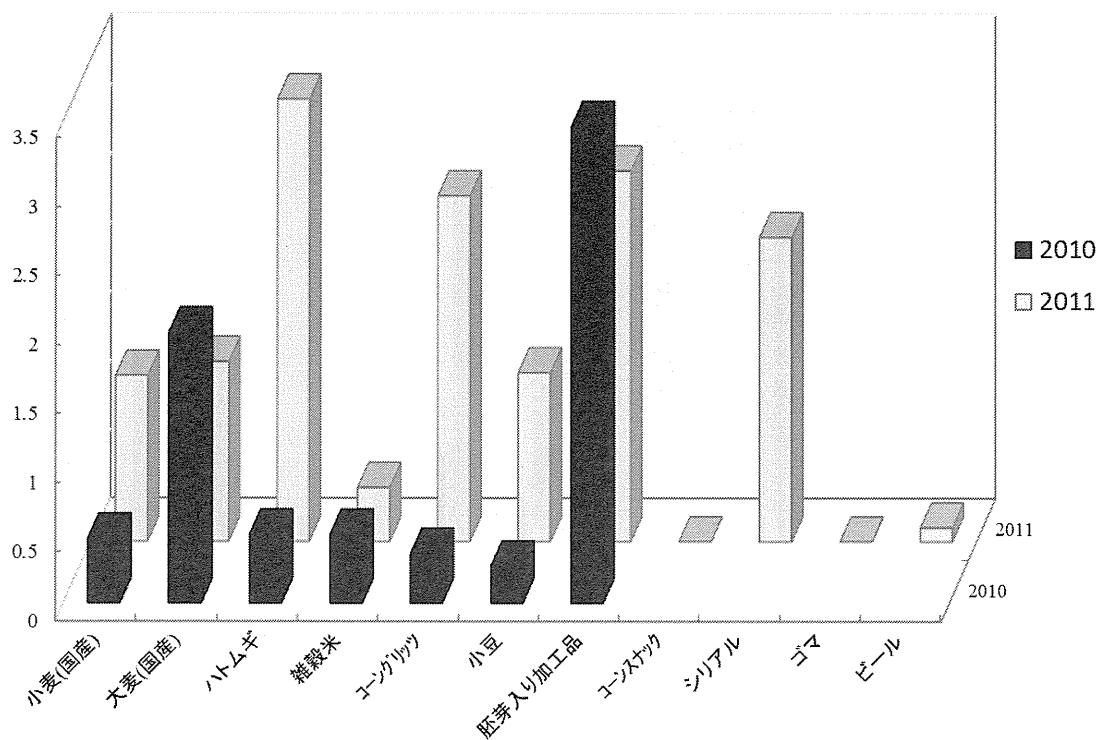


図 5. T-2 トキシン及び HT-2 トキシン (合算) の汚染実態 (平均濃度,ng/g)

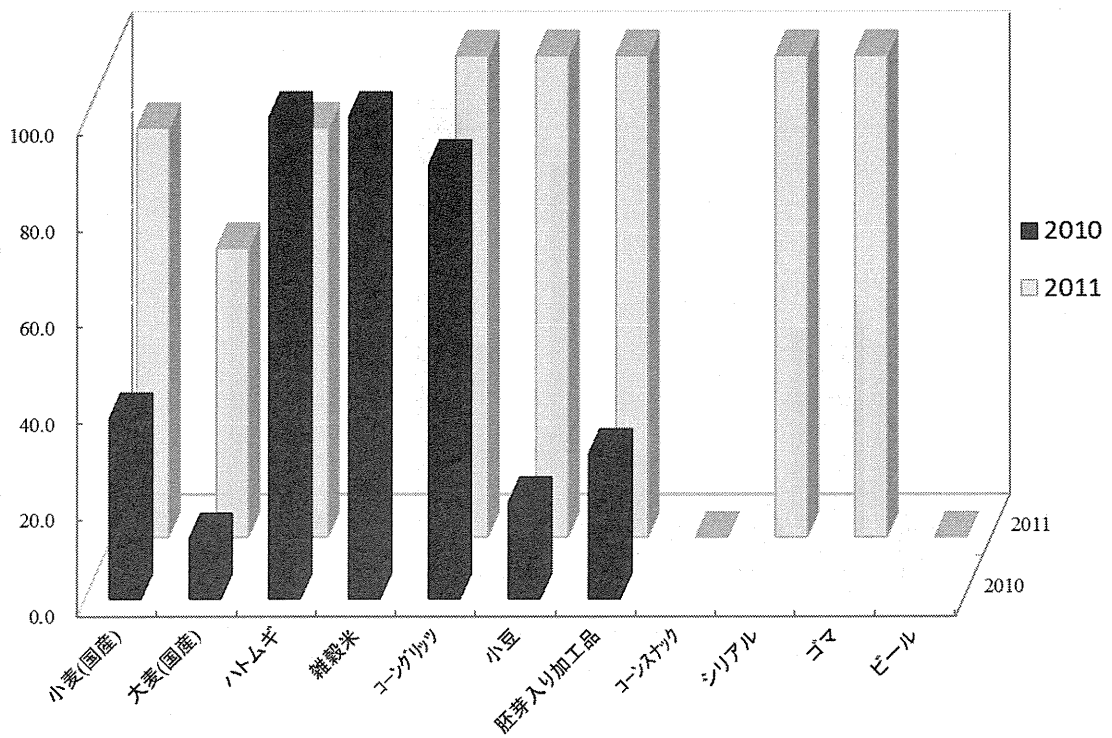


図 6. ゼアラレノンの汚染実態 (汚染頻度,%)

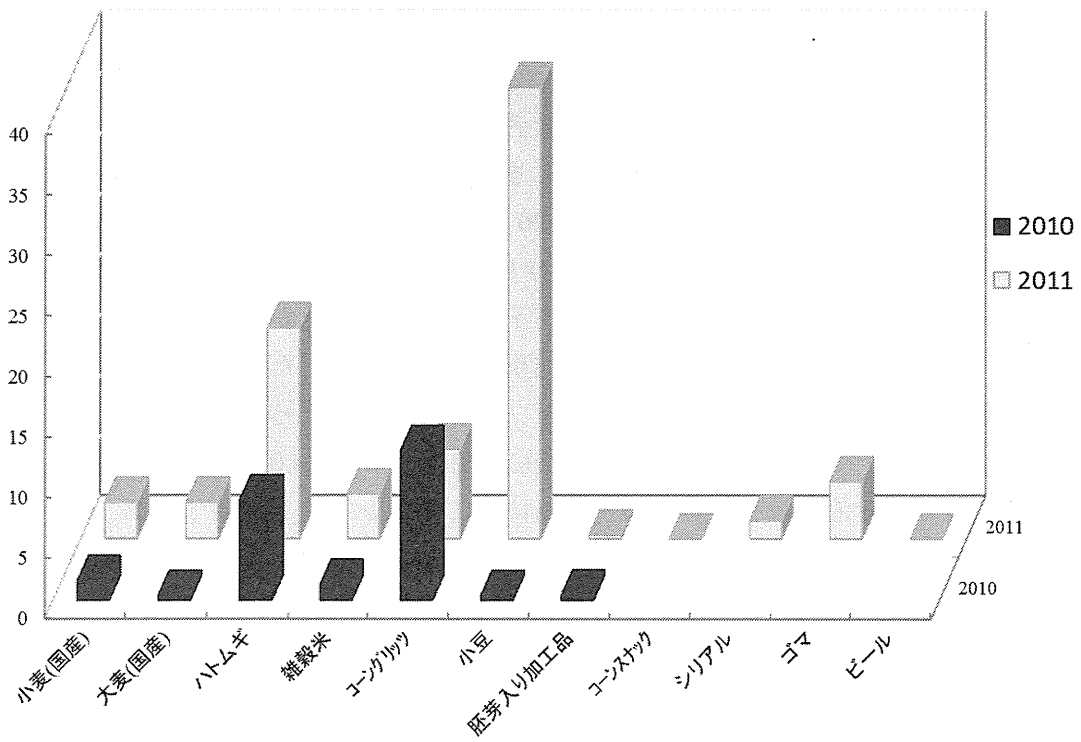


図 7. ゼアラレノンの汚染実態 (平均濃度,ng/g)

厚生労働科学研究費補助金
(食品の安全確保推進研究事業)
分担研究報告書

T-2 トキシンの心機能、心筋細胞呼吸機能
および催吐性への影響に関する研究

研究分担者 局 博一 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻

研究要旨：平成 22 年度の研究によって、T-2 トキシンは不整脈を誘発するなど心臓に対する影響が明らかになったが、平成 23 年度は T-2 トキシンによる不整脈の誘発に及ぼす自律神経支配の作用、ならびに心筋細胞の呼吸機能（酸素消費量）に及ぼす影響を明らかにした。また、T-2 トキシンによる催吐性に関する予備実験を行った。①心機能影響：房室ブロックなどの不整脈を誘発することが明らかになっている 0.5 mg/kg を濃度として選んだ。心電図記録が可能なテレメトリー送信機をラット体内に埋め込んだ後、ラットの回復後対照液（vehicle）を投与し、3 日後から体内埋め込み型ミニ浸透圧ポンプを用いて硫酸アトロピンを 20 mg/kg/日の割合で持続的投与を行い、その開始後 2 日目に T-2 トキシンを皮下投与した。T-2 トキシンの投与によって、房室ブロック、洞性徐脈、上室性不整脈、心室不整脈が発現したが、アトロピンの投与によって、房室ブロックおよび洞性徐脈の発現が明瞭に減少した。しかしながら、心室期外収縮はアトロピンでは消失せず、プロプラノロールによって消失した。②心筋細胞呼吸機能影響：ラット一次培養心筋細胞に T-2 トキシン $6.0 \times 10^{-1} \sim 10^{-7} \mu\text{M}$ を 24 時間作用後の酸素消費量を測定するとともに、ミトコンドリアに対するストレステストを行った。その結果、T-2 トキシンは $6 \times 10^{-4} \mu\text{M}$ 以上の濃度で心筋細胞の好氣的呼吸（ミトコンドリア機能）を阻害することが明らかになった。③催吐性評価：催吐性物質は胃内容物の滞留をもたらすことが知られている。ラットに対照液、T-2 トキシン 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg を皮下投与し、予め経口投与していたビーズ玉の胃内残存数を調べたところ、T-2 トキシンでは有意な残存が示された。

上記の実験結果から、T-2 トキシンは様々な種類の不整脈を誘発するが、そのうち伝導障害は副交感神経系の影響を受けていること、T-2 トキシンは心筋細胞に作用した場合、ミトコンドリア機能を阻害することが明らかになった。また T-2 トキシンはラットにおいても、催吐性増大の指標となる胃内容物停滞を起こすことがわかった。

A. 研究目的

I. 心機能影響

平成 22 年度の研究において、T-2 トキシンは、無麻酔、自由行動下のラットへの皮下投与 (0.1, 0.5, 1 mg/kg) によって、不整脈などの心機能異常をもたらすことが明らかになっている。また、同時に心拍変動解析の結果によって自律神経活動への影響も示唆された。そのため、本年度は T-2 トキシンによって誘発される不整脈の発現性に自律神経機能がどのように影響するかについて明らかにする。

II. 心筋細胞呼吸機能影響

T-2 トキシンは細胞傷害をもたらすことも知られている。そのため、不整脈のような心機能障害の原因の一部として、T-2 トキシンの直接作用による心筋傷害の可能性も否定できない。心臓は各種臓器の中でも酸素消費量が高い臓器であるため、T-2 トキシンが心筋細胞の好氣的代謝に影響を及ぼす場合には、結果的に心機能に悪影響をもたらすことも考えられる。本研究では、心筋細胞の酸素消費量の測定とミトコンドリアストレステストによる電子伝達系の応答能の測定によって心筋細胞に対する影響を評価する。

III. 催吐性

フザリウム毒素である T-2 トキシンはデオキシニバレノールとともに強い嘔吐誘発能があることが知られている。しかしながら、これらのカビ毒による嘔吐誘発機序は十分には解明されていず、また嘔吐閾値や催吐性の程度を判定するための簡便な方法の開発も望まれている。ラットは嘔吐をしない動物として位置づけられているが、近年の研究では、催吐剤に共通して認められる胃内容物の滞留（胃からの排出抑制）が、ラットにおいても人などの易嘔吐動物と同様に生じることや、その中枢機序が共通していることなどから、ラットも催吐性を評価する研究に使用できる可能性が示唆されている。そこで本研究では、ラットにおいて T-2 トキシンによる胃内容物の停滞（排出不全）が生じるか否かを明らか

にする。

B. 研究方法

I. 心機能影響

1) 供試動物、心電図記録法

成熟雄ラット (Slc:Wistar; 8 週齢; 21 匹; 日本エスエルシーより購入) (SPF) をペントバルビタール (ネンブタール) の 30-40 mg/kg の腹腔内投与による全身麻酔下を施した上で、心電図計測用テレメトリー送信機本体 (weight=3.9g, volume=1.9cc; TA10ETA-F20, Data Science, St. Paul, MN) をラットの頸背部皮下に外科的に埋入した。本体に接続された記録電極 (リード線の先端) は+側を左後肢大腿部の皮下に、マイナス側を右肩甲部の皮下に設置し、標準肢 II 誘導の心電図が記録できるようにした。

ラットは 1 匹ずつ個別のポリカーボネートケージに収容し、照明および温度の制御が可能なインキュベーションチャンバー内 (容積 m^3) で、6 匹 (6 ケージ) を同時に飼育した。チャンバー内の照明条件は、L (明期) =12:00-24:00、D (暗期) =24:00-12:00 の 12 時間周期とし、温度条件は 24°C とした。飼育期間中は自由飲水、自由摂餌とした。(以上の条件は平成 22 年度報告と同じ)

2) 投与プロトコル

本実験では、供試ラットを以下の 4 群に分けた。すなわち、T-2 0.1 mg/kg 群 (n=6)、T-2 0.5 mg/kg 群 (n=5)、T-2 0.5 mg/kg + アトロピン群 (n=5) および T-2 0.5 mg/kg + プロプラノロール群 (n=5) とした。アトロピン (副交感神経遮断薬) およびプロプラノロール (交感神経遮断薬) は、体内埋め込み用の浸透圧型ミニポンプを使用して持続的投与を行った。

上記の 4 群では、対照溶液 (オリーブ油 0.2 ml) を皮下投与した後、3 日間の対照記録を取得した後に、アトロピンまたはプロプラノロール溶液が充填された浸透圧型ミニポンプ (model 2ML1, Alzet) をラットの腹腔内に埋入した。アトロピンおよびプロプラノロールは、

上記のポンプからそれぞれ 20mg/kg/日、100 mg/kg/日の割合で持続的に投与されるように設定した。アトロピンの投与開始後 2 日目に T-2 トキシン (0.5 mg/kg) を皮下投与し、その後 3 日間にわたって心電図を連続記録した。なお、T-2 0.1 mg/kg 群、T-2 0.5 mg/kg 群では、3 日間の間隔で T-2 トキシンを 2 回投与した。

3) データ取得、解析方法

テレメーター送信機からの心電図信号は受信ボードに無線で伝送され、受信ボードから A-D コンバーターを介して、PC に内蔵のソフトウェア (ECG processor analyzing system、Softron、SRV2W、SBP2000) を用い解析した。心電図のサンプリングレートは 1 msec とした。

(倫理面への配慮)

テレメーター送信機およびミニ浸透圧ポンプの埋め込みには苦痛を生じないよう全身麻酔下で行った。手術後は無菌的なインキュベーター内で保温しながら回復を図った。実験終了後は全身麻酔下で安楽死を行った。

II. 心筋細胞呼吸機能影響

SD ラット新生子 (生後 2~3 日) の心臓より採取した心筋細胞の一次培養細胞を用いた。予めラットテールコラーゲンでコーティング処理を行ったウェル (96 well) に $0.5 \sim 8.0 \times 10^4$ /well の細胞数を播種し、予備試験で反応感度の良い最適な細胞数を求めた。予備試験の結果、最適細胞数を 2.0×10^4 /well とし、48 時間および 72 時間培養後に T-2 トキシン $6.0 \times 10^{-1} \sim 10^{-7} \mu\text{M}$ を 24 時間作用させた。培養条件は DMEM 培養液を使用して 37°C 、5% CO_2 -95% air とした。72 時間培養で約 80% の confluence に至った。この状態で心筋細胞はほぼ安定した拍動を示した。T-2 トキシンを 1ml DMSO (5 mg/ml) で希釈した後、DMEM を用いて最終濃度が $6 \times 10^{-1} \sim 6 \times 10^{-7} \mu\text{M}$ (7 段階) になるように希釈した。対照液は希釈 DMSO (1%以下) とした。

心筋細胞の酸素消費量 (OCR、pMol/min) を細胞外フラックスアナライザー (Seahorse XF96) を用いて光学的に経時的に測定した。また、ミトコンドリアの電子伝達系へのストレステストをオリゴマイシン ($3 \mu\text{M}$) と FCCP (カルボニルシアニド-p-トリフルオロメトキシフェニルヒドラゾン、 $1 \mu\text{M}$) を用いて行った。オリゴマイシンはミトコンドリアの ATP 合成酵素 (Complex V) を阻害することによって、結果的に酸素消費量を抑制し、FCCP は H^+ イオノフォアの働きによって、Complex I~IV における電子伝達系の働きを活性化し、結果的に酸素消費量を増大させる作用があるとされる。

III. 催吐性評価

Wistar 系ラット (雄、7 週齢) を 15 匹用い、対照群 (n=5、オリーブ油皮下投与)、T-2 トキシン 0.1 mg/kg 群 (n=5)、T-2 トキシン 0.5 mg/kg 群 (n=5) の 3 群に分けた。ラットを 24 時間の絶食 (飲水可) の後、胃ゾンデを用いてメチレンブルーで染色したレジンビーズ (DIAION SA10A, 三菱化学) 40 個/1.0ml (水) を経口投与し、その直後に T-2 トキシンを皮下投与した。この 1 時間後に胃内に残存するビーズの数を測定した。

C. 研究結果

I. 心機能影響

1) 心拍数

(1) T-2 トキシンの影響

T-2 0.1 mg/kg 群では、心拍数は明期および暗期のいずれも T-2 トキシンによる影響が認められなかった。しかしながら、T-2 0.5 mg/kg では、明期および暗期のいずれにおいても 1 回目の投与後の 3 日間に心拍数の有意な増加が観察された (明期 $P < 0.05$ 、暗期 $P < 0.01$)。2 回目の投与後の 3 日間においても明期では有意な増加が示された。

(2) 自律神経遮断薬の効果

① T-2 0.5 mg/kg + アトロピン群: 対照 (control)

に比べて明期の心拍数が有意に増加した。一方、T-2 0.5 mg/kg 群に比べて、明期および暗期のいずれも有意な変化は認められなかった。また、明期に対する暗期の心拍数増加がみられなくなった。

①T-2 0.5 mg/kg + プロプラノロール群 : T-2 0.5 mg/kg 群および T-2 0.5 mg/kg + アトロピン群にくらべて明期、暗期のいずれにおいても有意な減少が認められた。また、明期と暗期における心拍数の差異が消失した。

2) 心電図 PR 間隔、QRS 持続時間、QT 間隔の変化

(1) T-2 トキシンの影響

①PR 間隔 : T-2 トキシンの投与によって 0.1 mg/kg では延長傾向、0.5 mg/kg では短縮傾向が示され、とくに 2 回目の投与では有意差 ($P<0.05$) が示された。

②QRS 持続時間 : 0.1 mg/kg 投与、0.5 mg/kg 投与のいずれにおいても対照 (control) に比べて有意な延長が示された。 ($P<0.01$)。

③QT 間隔 : T-2 トキシンの投与によって 0.1 mg/kg では変化が認められなかったが、1 回目の投与でやや短縮、2 回目の投与で延長 ($P<0.01$) が認められた。

(2) 自律神経遮断薬の効果

①PR 間隔 : T-2 0.5 mg/kg + アトロピン群、T-2 0.5 mg/kg + プロプラノロール群のいずれにおいても T-2 0.5 mg/kg に比べて有意な延長 ($P<0.05$, $P<0.01$) が示された。

②QRS 持続時間 : T-2 0.5 mg/kg + アトロピン群、T-2 0.5 mg/kg + プロプラノロール群のいずれにおいても T-2 0.5 mg/kg 群に比べて有意な短縮 ($P<0.05$) が示された。

③QT 間隔 : T-2 0.5 mg/kg + プロプラノロール群では、T-2 0.5 mg/kg 群および対照 (control) に比べて有意な ($P<0.05$) 延長が示された。

3) 不整脈の出現性

(1) T-2 トキシンの影響

T-2 0.1mg/kg および T-2 0.5mg/kg では、1 回目投与および 2 回目投与のいずれも不整脈が発現し、T-2 0.5mg/kg は T-2 0.1mg/kg に比べてより多く発現する傾向が認められた。発現した不整脈の種類としては、第 2 度房室ブロック、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室期外収縮が主であった。

(2) 自律神経遮断薬の効果

T-2 0.5 mg/kg + アトロピン群では、第 2 度房室ブロックおよび洞性徐脈の発現頻度が明らかに減少した。しかしながら、心室期外収縮の発現性はむしろ増加した。

一方、T-2 0.5 mg/kg + プロプラノロール群では心室期外収縮を含む大部分の不整脈が消失した。

自律神経活動に対する影響を心拍変動解析 (HRV) によって調べたところ、T-2 0.1mg/kg で暗期における LF/HF 比の上昇 ($P<0.05$)、T-2 0.5mg/kg で明期における LF パワー値およびトータルパワー値の低下 ($P<0.05$, $P<0.01$)、明期および暗期の LF/HF 比の低下 ($P<0.01$) が示された。また、T-2 0.5mg/kg で明期における HF パワー値の有意な低下が示された。T-2 0.5 mg/kg + アトロピン群ならびに T-2 0.5 mg/kg + プロプラノロール群では全体的に LF パワー値および LF/HF 比が低下する一方、トータルパワーが上昇し、とくに T-2 0.5 mg/kg + プロプラノロール群では明瞭であった ($P<0.01$)。

II. 心筋細胞呼吸機能影響

48 時間培養および 72 時間培養のいずれにおいても対照溶液に比べて、 $6 \times 10^{-3} \mu M$ 以上の濃度で有意な OCR の減少が示された。生細胞数で補正後のデータでは $6 \times 10^{-4} \mu M$ 以上の濃度から有意な OCR の減少が示された。

ミトコンドリアのストレス試験では、オリゴマイシンに対する反応性が低下し、 $6 \times 10^{-4} \mu M$ 以上で反応性が有意に低下した。FCCP に対する反応性には明瞭な傾向が認められなかった。

III. 催吐性評価

胃内ビーズの滞留率 (mean±SD、%) は、対照群で 40±25.7、0.1 mg/kg 群で 81.7±12、0.5 mg/kg 群で 93.8±12.5 を示した。T-2 トキシン投与の 2 群はいずれも対照群に対して有意 (P<0.05) に高い値を示した。

D. 考察

I. 心機能影響

昨年度の報告と同様に、T-2 トキシンは 0.1 mg/kg 以上の濃度で明らかな心機能の変化、すなわち心拍数の増加、QRS 持続時間の延長などの心電図変化、房室ブロック、心室期外収縮などの不整脈の発現が認められた。このことから、T-2 トキシンはデオキシニバレノールと同様に比較的高濃度では心臓障害をもたらすことが明らかとなった。第 2 度房室ブロックや洞性徐脈といった伝導障害は副交感神経遮断薬であるアトロピンによって大部分が消失し、またその他の不整脈の多くは交感神経遮断薬であるプロプラノロールによって消失したことから、今回の実験で示された T-2 トキシン投与直後数日間の急性期における心機能異常の大部分は自律神経活動と関連して生じることが示唆された。心拍変動にもとづくパワースペクトラム解析では、0.1 mg/kg と 0.5 mg/kg との間に定性的な差異があり、0.1 mg/kg では交感神経活動が相対的に優位であり、トータルパワーの低下も認められなかったのに対して、0.5 mg/kg では交感神経活動、副交感神経活動のいずれもが全体的に低下しており、自律神経活動に大きな変化が生じていることが示唆された。自律神経遮断薬を投与した群では、パワー値や LF/HF 比に変化が求められたものの、これらの遮断薬を用いた場合の心拍変動解析は真の自律神経機能を反映しているわけではないことから、結果の解釈にあたっては注意を要する。

一方、房室ブロックなどの伝導障害を伴う不整脈はアトロピンによって、心室期外収縮

はプロプラノロールによって大部分が消失したことから、T-2 トキシンによる不整脈の発現には自律神経系の活動が関わっていることが明らかになった。しかしながら、これらの不整脈は自律神経活動の変化だけで誘発されるとは限らず、刺激伝導系や心筋細胞そのものが不整脈を起こしやすくする不整脈基質が T-2 トキシンの作用によって形成されている可能性が否定できない。

T-2 トキシン (トリコテセン系 A グループ) の健康影響として代表的なものは、嘔吐、免疫系細胞のアポトーシス、造血系組織の障害などである。しかしながら、T-2 トキシンには以前から循環器影響が存在することも指摘されている。イヌの心筋乳頭細胞の活動電位への影響 (Feuerstein G, 1985)、ラットの血管傷害 (Wilson CA, 1982; Yarom R, 1987)、心筋細胞の拍動停止と細胞死 (Yarom R, 1986)、心電図異常と収縮力低下 (Yarom R, 1983) などの報告がある。最近、同じトリコテセン系のマイコトキシンであるデオキシニバレノール (DON) (トリコテセン系 B グループ) において催不整脈作用があることを研究代表者が報告している。

本研究では、テレメトリー法によって、無麻酔、自由行動下のラットから長時間の連続心電図記録を行ったところ、少なくとも 0.1 mg/kg の皮下投与によって房室ブロックなどの不整脈が生じることが明らかになり、昨年度の成績が再確認された。

II. 心筋細胞呼吸機能影響

心臓は全身臓器の中でもエネルギー需要が高く、酸素消費量が多い臓器である。そのため心筋細胞はミトコンドリア機能を発達させている。本研究課題では、心筋細胞におけるエネルギー代謝が T-2 トキシンによって影響を受けるか否かをラット心筋一次培養細胞を用いて検討した。

その結果、生細胞数で補正した酸素消費量は $6 \times 10^{-4} \mu\text{M}$ 以上の濃度で有意な減少、生細胞数で補正しないときの酸素消費量は 6×10^{-3}

μM 以上で有意な減少が示された。またオリゴマイシンを用いたミトコンドリアストレス試験では、 $6 \times 10^{-4} \mu\text{M}$ 以上の濃度で、酸素消費量キャパシティーの有意な減少が示された。

上記の実験結果は、T-2 トキシンが心筋細胞に直接作用した場合、ミトコンドリア機能（電子伝達系機能）を阻害する性質を有することが明らかになった。このような性質は心筋細胞の変性壊死の原因となることが推測される。また、心筋細胞の障害は心臓内での興奮伝播様式に変調を来すことで、不整脈基質を形成する要因となることも推測される。

III. 催吐性影響

トリコテセン系のカビ毒のうち、デオキシニバレノール、ニバレノール、T-2 トキシン、HT-2 トキシンは人で吐き気や嘔吐をもたらすことが知られている。動物ではブタ、イヌなどで同様に嘔吐を起こす。実験動物として繁用されているラットは生来的に嘔吐を起こさない動物であるため、嘔吐の研究に用いられることは少ない。一方、嘔吐に共通した現象として、嘔吐前に胃内容物の腸への排出抑制が認められており、この減少は嘔吐を起こさないラットにおいても認められている。この排出抑制は、脳内セロトニン受容体Ⅲが関与しており、5-HT₃ の拮抗薬によって、胃内容物の排出抑制が抑制されることが、ヒトやラットの研究で明らかになっている。したがって、ラットは嘔吐という最終形態には至らないものの、胃内容物の排出抑制とその中枢神経系機序は嘔吐動物と類似していることが考えられる。本研究では、予備的な実験段階ではあるものの、T-2 トキシンの 0.1 mg/kg および 0.5 mg/kg の皮下投与によって有意な胃内容物（ビーズ）の滞留を観察されたことから、嘔吐に関連した影響指標として本試験法は有用である可能性が示唆される。

E. 結論

本研究によって、T-2 トキシンは 0.1 mg/kg(s.c.)以上の濃度でラットに不整脈を伴

う心機能異常を起こすこと、および不整脈の発現性に自律神経系の作用が関与していることが自律神経遮断薬の効果を調べることによって明らかになった。また、T-2 トキシンは $6 \times 10^{-4} \mu\text{M}$ 以上の濃度でラットの心筋細胞におけるミトコンドリア機能を阻害することが明らかになった。一方、T-2 トキシンは催吐性の高い毒素として知られているが、T-2 トキシンが他の催吐物質と同様にラットにおいても胃内容物の滞留性を増大させたことから、胃滞留試験はマイコトキシンの催吐作用の有無を判断する上で有用な方法である可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Buben, J.K. and Woods W. T. Jr.(1987): Direct and reflex cardiovascular effects of trichothecene mycotoxins. *Toxicol.* 25(3): 325-331.
- 2) Feuerstein, G. et al. (1985): Cardio-respiratory, sympathetic and biochemical responses to T-2 toxin in the guinea pig and rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 232(3): 786-794.
- 3) Magnuson, B. A. et al. (1987): Cardiovascular effects of mycotoxin T-2 after topical application in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 65, 799-802.
- 4) Wilson, C. A. et al. (1982): Blood pressure changes and cardiovascular lesions found in rats given T-2 toxin, a trichothecene secondary metabolite of certain *Fusarium microfungi*. *Toxicol Lett.* 10(1):35-40.
- 5) Yarom, R. et al. (1983): T-2 toxin effect on isolated perfused rat hearts. *Basic Res Cardiol.* 78(6):623-630.
- 6) Yarom, R. et al. (1986): T-2 toxin effect on cultured myocardial cells. *Toxicol Lett.* 31(1):1-8.
- 7) Yarom, R. et al. (1987): T-2 toxin effect on rat aorta: cellular changes *in vivo* and growth of smooth muscle cells *in vitro*. *Exp Mol*

Pathol. 47(2):143-153.

8) Ando, K. and Takagi, K.(2011): Solid gastric emptying mediated by the serotonin (5-HT3) receptor in mice is a simple marker to predict emesis. *J. Toxicol. Sci.*,36(1): 23-29.

F. 健康危険情報

なし

F. 研究業績

【論文発表】

1) Suchitra NGAMPONGSA, Koichi ITO, Masayoshi KUWAHARA, Susumu KUMAGAI, Hirokazu TSUBONE : Arrhythmias and alterations in autonomic nervous function induced by deoxynivalenol (DON) in unrestrained rats. *J. Toxicol. Sci.*, 2011.

【学会発表】

1) スチトラ・ガンポンサ (Suchitra Ngampongsa)、伊藤公一、桑原正貴、局 博一: T-2 トキシンの心機能作用における自律神経遮断薬の効果. 日本マイコトシン学会第 70 回学術講演会 (2012 年 1 月 6 日、於船堀) .
2) 局 博一、スチトラ・ガンポンサ (Suchitra Ngamponsa)、伊藤公一、桑原正貴: T-2 トキシンのラット心筋細胞の呼吸機能に及ぼす影響. 日本マイコトシン学会第 70 回学術講演会 (2012 年 1 月 6 日、於船堀) .

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許所得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

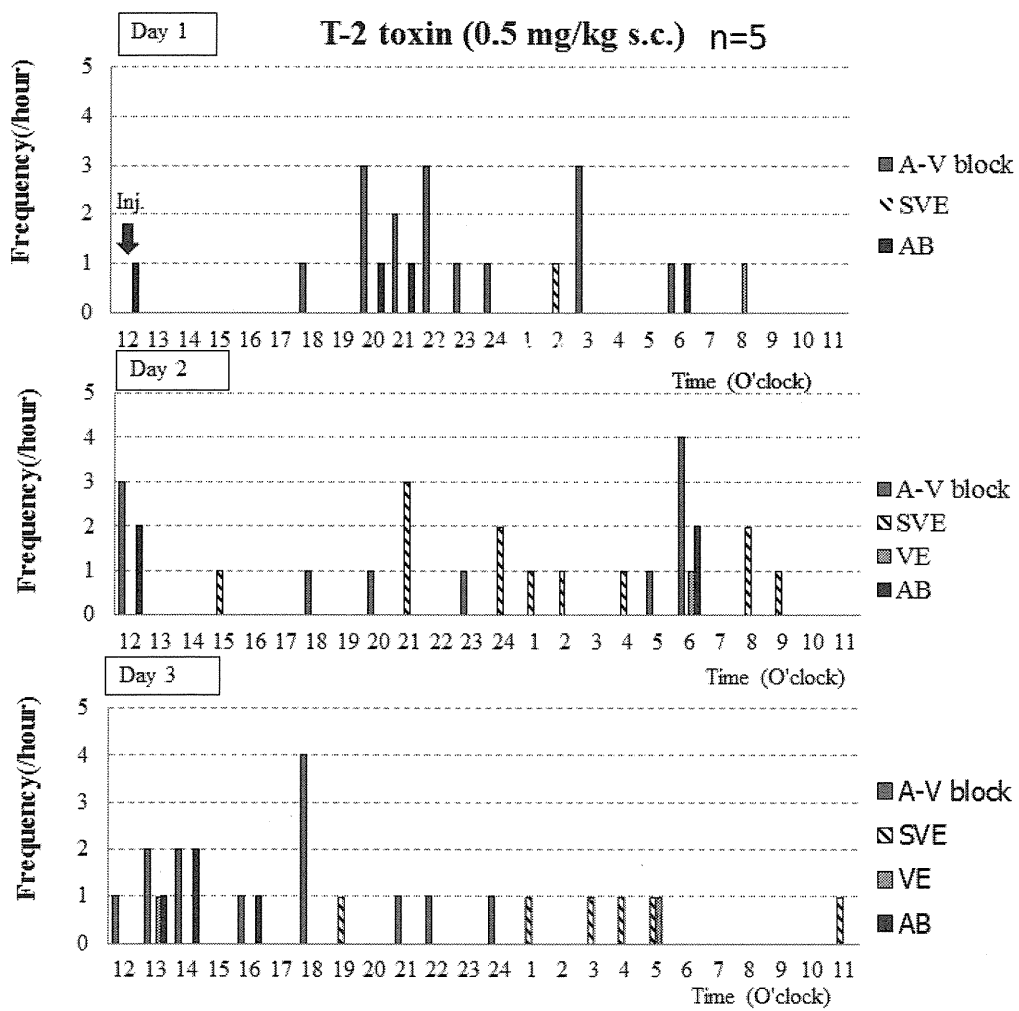


図1. T-2 トキシン投与 (0.5 mg/kg, s.c.) による不整脈の発現頻度
 A-V block: 房室ブロック、SVE: 上室性不整脈、VE: 心室期外収縮
 AB: 洞性徐脈

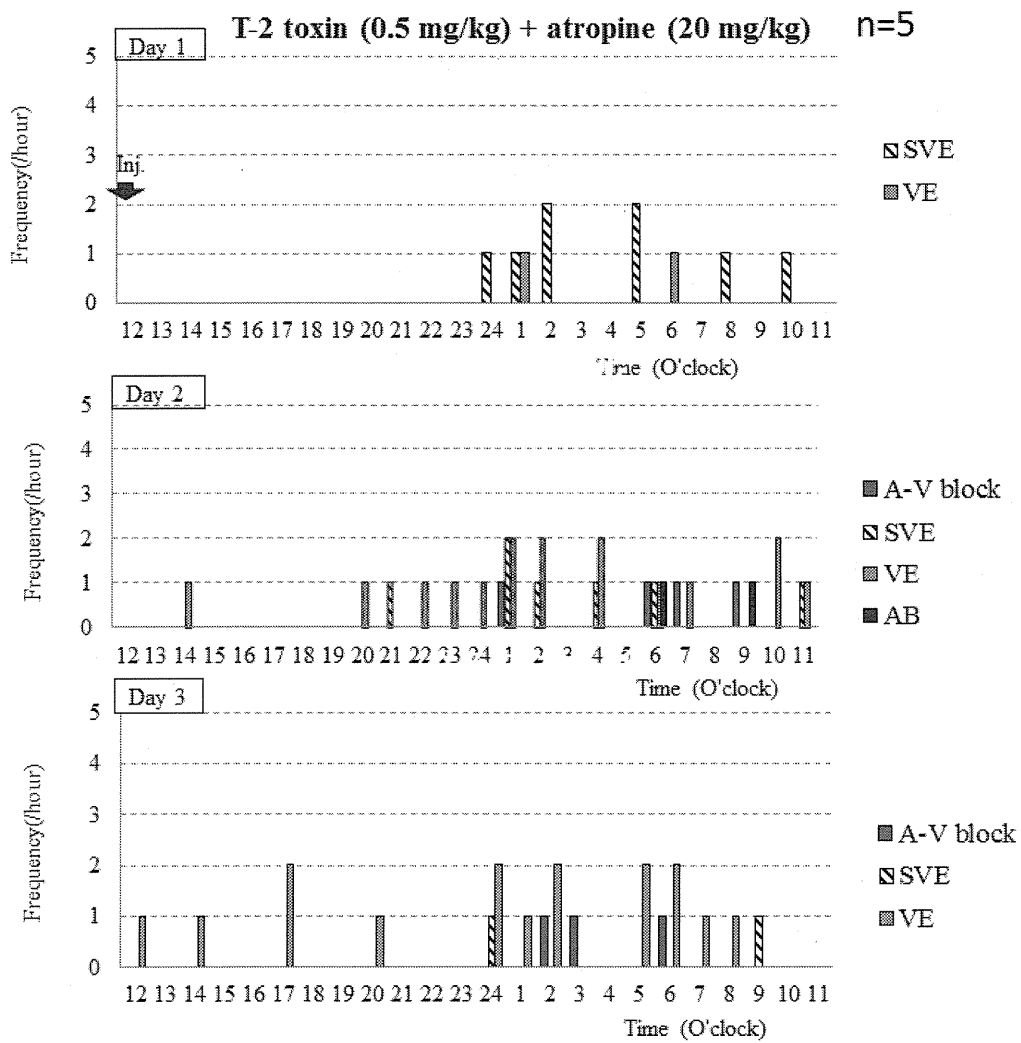


図2. アトロピン投与下における T-2 トキシン投与 (0.5 mg/kg, s.c.) による不整脈の発現頻度

A-V block: 房室ブロック、SVE: 上室性不整脈、VE: 心室期外収縮
 AB: 洞性徐脈

Oxygen Consumption Rate (OCR)

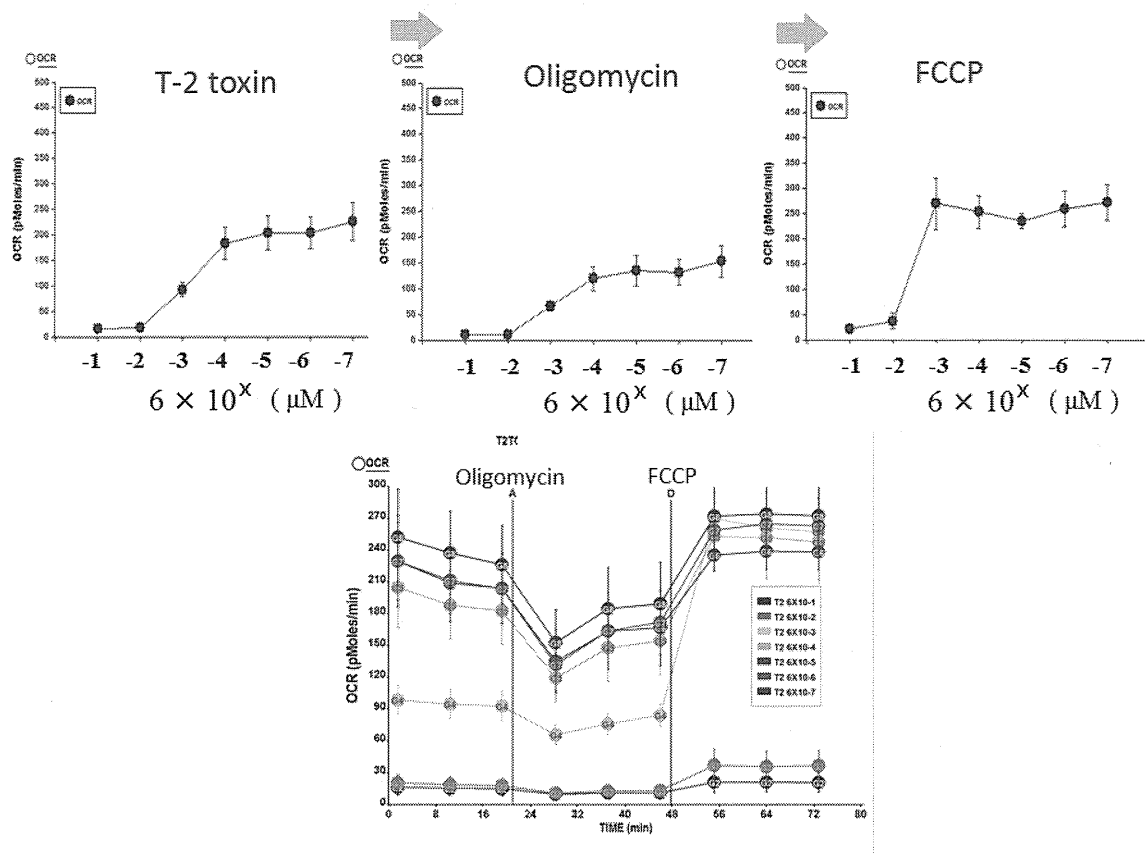


図3. ラット心筋細胞 (72 時間培養) の酸素消費量 (OCR) に対する T-2 トキシン ($6 \times 10^{-1} \sim 10^{-7} \mu\text{M}$) の影響

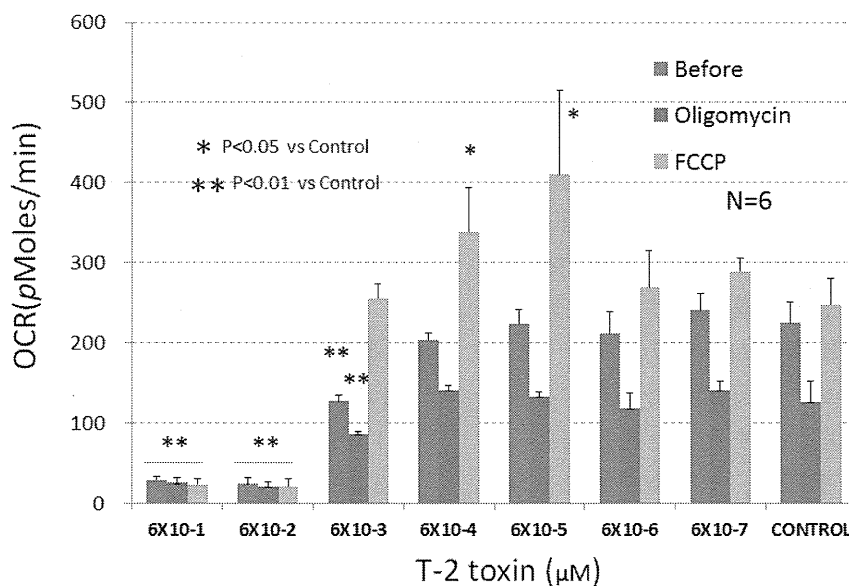


図4. ラット心筋細胞 (48 時間培養) の酸素消費量 (OCR) に対する T-2 トキシン ($6 \times 10^{-1} \sim 10^{-7} \mu\text{M}$) の影響

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学研究費補助金
(食品の安全確保推進研究事業)

分担研究報告書

シトリニンのマウス臓器および全身影響に関する研究

分担研究者 渋谷 淳 東京農工大学農学研究院動物生命科学部門 准教授

研究要旨：本研究は、ペニシリウム属毒素のシトリニン (CTN)について、実験動物に対する毒性プロファイルを明らかにすることを目的としている。23年度は、22年度に雌 BALB/c マウスを用いた投与実験で認められた腎尿細管と卵巣の微弱な変化について更に詳細な検討が必要であると考え、用量を前回の高用量の2-4倍として検討を行った。BALB/c マウス(雌、5週齢、各群15匹)にCTN 0, 15ないし30 ppmを飲水にて90日間投与した。一般症状において明らかな変化はなかった。また剖検時での、卵巣相対重量がCTN投与群で用量依存的に有意に増加した。病理組織学的な検索により、子宮粘膜の変化として、発情後期の組織像を示す個体が多い傾向が認められ、更にCTN投与群で大型卵胞数の増加が認められた。腎臓では、尿細管上皮でのPCNA染色陽性細胞率の明らかな変化は認められなかったが、CTN投与群で尿細管上皮の腫大が認められ、更に再生尿細管の増加傾向が認められた。以上の結果より、極低用量のCTNによる卵巣及び腎臓に対する毒性の可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、カビ毒を対象に国際的成分規格を設定する動きが活発化している。我が国は輸入大国であることから、食の安全を確保するためには、食品の成分規格に対する国際的動向に対応できる体制が必要である。また国際的には問題とならないカビ毒でも、わが国の食習慣に関するカビ毒などは、重大な危害物質となりうる。本研究は、ペニシリウム属毒素のシトリニン (Citrinin: CTN) について、実験動物に対する毒性プロファイルを明らかにすることを目的として実施している。22年度は、米汚染が危惧されているペニシリウム属毒素CTNについて、実験動物に対する単独作用を明らかにすることを目的として実験を行った。その結果、雌BALB/cマウスを用いた0, 5, 30 μ M (0.125, 7.5 ppm) 用量での10週間の飲水投与実験で、腎臓において、

用量に依存しないものの尿細管上皮の増殖活性の軽度な増加が認められ、また形態学的な変化は伴わないものの卵巣に性周期の異常(投与群において発情期の増加)が認められた。これらことから更に詳細な検討が必要であると考え、23年度は、用量を前回の高用量の2-4倍として検討を行った。

B. 研究方法

4週齢の雌BALB/cマウス(日本エスエルシー)を1週間の馴化期間後、一群を15匹ずつとして計3群に分け、CTNを0, 15, 30 ppm (0, 60, 120 μ M)の用量で90日間飲水投与した。投与期間中、一般状態を3~4日に1回観察し、週に一度の割合で体重及び摂餌量、3~4日に一度、CTNの交換および摂水量の測定を行った。また、4週に一度の割合で尿試験紙(ウロペーパーIII/栄研化学