ニバレノールのマウス胎仔毒性

伊藤 美武^{*1}, 上野 芳夫^{*2}, 田中 敏嗣^{*3}, 仲村 賢一^{*4}, 大坪浩一郎^{*4}Y. ITO^{*1}, Y. UENO^{*2}, T. TANAKA^{*3}, K. NAKAMURA^{*4}, K. OHTSUBO^{*4}:
Embryotoxicity of oral nivalenol in mice

Summary

ICR mice were fed diets mixed with nivalenol (NIV)-containing moldy rice powder at final levels of NIV of 0, 6, 12 and 30 ppm throughout gestation. Purified NIV was also administered by gavage at doses of 0, 1, 5, 10 and 20 mg/kg on days 7-15 of gestation. Four out of five mice in the 20 mg/kg group died during the dosing period. The embryotoxicity associated with maternal weight loss was observed in the two groups receiving 30 ppm and 10 mg/kg. Intrauterine growth retardation was found in the term fetuses of mice exposed to 12 ppm and 5 mg/kg. NIV had no statistically significant adverse effects on the incidence of gross, skeletal and visceral malformations.

我々は既に nivalenol (3, 4, 7, 15-tetrahydroxy-12, 13-epoxytrichothec-9-en-8-one (NIV)) の胎仔に対する毒性を妊娠マウスへの腹腔内投与実験で明らかにしている¹⁾。

今回、より実際に近い投与経路として二種類の経口投与法を選び、NIV の妊娠マウスとその胎仔に及ぼす影響について検討したので報告する。

材料および方法

実験動物は ICR 系、10週齢・未経産マウスを使用した。腔栓の確認された妊娠マウスには NIV 含有カビ米混合飼料 (NIV を 0, 6, 12, 30 ppm 含有するように調整)²⁾ を妊娠 0~18 日目までの間自由に摂取させた。また、精製された NIV (0, 1, 5, 10, 20 mg/kg) を妊娠 7~15 日目までの間胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

その他実験方法は既報のとおりである¹⁾。

結果および考察

NIV 産生カビ米混餌投与実験の母獣と胎仔の観察結果を Table 1, 2 に示した。30 ppm 群の母獣の体重増加が抑制され、死体重 (内臓を除去した後の重さ) も減少していた。これらの胎仔の生存率は 82.6% と低く、生存胎仔の体重も少なかった。胎仔成長の目安となる椎骨 (腰, 仙, 尾椎) の骨化進行度も遅れていた。12 ppm 群では母体重増加の抑制や胎仔の死亡・吸収数が増加することなく、胎仔体重だけが減少していた。30 ppm 群では眼瞼開存を伴う外脳症と肋骨癒合が各 1 例観察された。ICR 系マウスではこれら奇形は自然発生し、その発生率も本実験結果と同程度であること³⁾、既報の NIV の腹腔内投与実験では奇形

^{*1} 愛知医科大学・加齢医科学研究所 (〒480-11 愛知県長久手町)

Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University (Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi 480-11)

^{*2} 東京理科大学薬学部毒性・微生物化学教室 (〒162 新宿区市ヶ谷船河原町12)

Department of Toxicology and Microbial Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo (12, Ichigaya-Funagawara-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 162)

^{*3} 神戸市環境保健研究所 (〒650 神戸市中央区港島中町4-6)

Public Health Research Institute of Kobe City (4-6, Minatojima-naka-machi, Chuo-ku, Kobe 650)

^{*4} 東京都老人総合研究所 (〒173 板橋区栄町35-2)

Department of Clinical Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173)

Table 1. Reproductive parameters in dams fed on diets mixed with NIV-containing moldy rice powder during pregnancy

	Nivalenol (ppm)			
	0	6	12	30
No. of dams	11	10	10	10
Maternal weight (g)				
Day 0	28.6±0.9	29.6±1.1*	29.5±0.9*	29.2±1.1
Day 18	59.0±6.0	61.0±8.6	60.7±3.8	51.0±5.9**
Carcass	26.0±1.5	27.1±1.6	26.1±1.1	21.8±1.3**
No. of implantations	133	122	140	132
No. of live fetuses	124	105	123	109
(%)	(93.2)	(86.1)	(87.9)	(82.6)**
No. of resorbed fetuses				
Early	6	3	9	12
(%)	(4.5)	(2.5)	(6.4)	(9.1)
Late	2	12	6	9
(%)	(1.5)	(9.8)**	(4.3)	(6.8)*
No. of dead fetuses	1	2	2	2
(%)	(0.8)	(1.6)	(1.4)	(1.5)
Fetal weight (g)	1.42±0.11	1.46±0.14**	1.37±0.10**	1.12±0.14**
Placental weight (mg)	114.0±19.6	105.6±18.0**	107.9±17.3**	95.2±15.5**

*, **, significantly different (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$) from control.

Table 2. External and skeletal observations in fetuses from dams fed on diets mixed with NIV-containing moldy rice powder during pregnancy

	Nivalenol (ppm)			
	0	6	12	30
No. of fetuses examined	124	105	123	109
No. of fetuses with external malformations (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 ^b (0.9)
No. of fetuses examined ^{a)}	61	55	62	57
No. of fetuses with skeletal malformations (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 ^{c)} (1.8)
No. of fetuses with skeletal variations (%)				
Cervical rib	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
Lumbar rib	8 (13.1)	13 (23.6)	12 (19.4)	17 (29.8)*
Asymmetry of sternebrae	2 (3.3)	4 (7.3)	3 (4.8)	5 (8.8)
Splitting of sternebrae	0 (0)	0 (0)	4 (6.5)	7 (12.3)**
Accessory sternebra	2 (3.3)	1 (1.8)	1 (1.6)	1 (1.8)
Degree of ossification	17.9±2.0	18.1±1.7	18.3±1.8	15.9±1.8**

^{a)} After external examination, fetuses were divided into two groups for visceral and skeletal observations.

^{b)} Exencephaly+open eyelid.

^{c)} Fusion of ribs.

*, **, significantly different (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$) from control.

Table 3. Reproductive parameters in dams gavaged with NIV on days 7-15 of gestation

	Nivalenol (mg/kg)				
	0	1	5	10	20
No. of dams	10	10	10	10	5
Death	0	0	0	0	4 ^{a)}
Still-birth	0	0	4	5	1
Premature birth	0	1 ^{b)}	0	0	0
Maternal weight (g)					
Day 0	28.9±1.2	29.9±1.0	29.0±0.9	28.4±1.1	28.3±0.4
Day 18	63.6±3.1	61.4±5.4	62.6±5.4	56.2±4.1**	—
Carcass	27.7±1.7	27.3±0.9	26.0±3.1	25.2±1.7*	—
No. of implantations	139	118	90	71	—
No. of live fetuses	128	108	84	48	—
(%)	(92.1)	(91.5)	(93.3)	(67.6)**	—
No. of resorbed fetuses					
Early	6	4	3	4	—
(%)	(4.3)	(3.4)	(3.3)	(5.6)	—
Late	5	6	3	16	—
(%)	(3.6)	(5.1)	(3.3)	(22.5)**	—
No. of dead fetuses	0	0	0	3	—
(%)	(0)	(0)	(0)	(4.2)*	—
Fetal weight (g)	1.45±0.14	1.42±0.14	1.27±0.11**	1.14±0.17**	—
Placental weight (mg)	104.8±20.8	104.7±16.0	108.3±18.2	100.0±19.5	—

^{a)} Died on day 12, 14 and 15.^{b)} Delivered on day 18.

*, **, significantly different (* p<0.05, ** p<0.01) from control.

Table 4. External and skeletal observations in fetuses from dams gavaged with NIV on days 7-15 of gestation

	Nivalenol (mg/kg)			
	0	1	5	10
No. of fetuses examined	128	108	84	48
No. of fetuses with external malformations (%)	0	0	0	1 ^{b)}
	(0)	(0)	(0)	(2.1)
No. of fetuses examined ^{a)}	64	56	43	24
No. of fetuses with skeletal variation (%)				
Cervical rib	1	2	0	0
	(1.6)	(3.6)	(0)	(0)
Lumbar rib	11	6	3	8
	(17.2)	(10.7)	(7.0)	(33.3)
Asymmetry of sternebrae	28	7	5	7
	(12.5)	(12.5)	(11.6)	(29.2)
Splitting of sternebrae	0	4	3	12
	(0)	(7.1)*	(7.0)	(50.0)**
Accessory sternebra	2	3	1	1
	(3.1)	(5.4)	(2.3)	(4.2)
Degree of ossification	17.3±1.8	17.3±1.7	15.7±0.9**	16.1±1.5**

^{a)} After external examination, fetuses were divided into two groups for visceral and skeletal observations.^{b)} Cleft palate.

*, **, significantly different (* p<0.05, ** p<0.01) from control.

の発生が認められていないことから¹⁾, 奇形発生は NIV の作用によるものではないと考えられた。また骨の解剖学的変異の出現率が 30 ppm 群で高かったが、既に報告されている無処置の同系統マウスの変異発生率を越えるものではなかった²⁾。

NIV の強制経口投与実験の母獣と胎仔の観察結果を Table 3, 4 に示した。20 mg/kg 群の母獣 5 匹中 4 匹が投与期間内に死亡し、残る 1 匹は死産であった。10 mg/kg 群の母獣 10 匹中 5 匹には死産を認め、妊娠の継続した母獣においても体重増加の抑制、胎仔後期吸収（胎盤が形成された後に死亡した胎仔）・死亡の増加による生存胎仔数の減少が観察された。これら母獣の胎仔の体重は減少し、化骨化度も遅れていた。口蓋裂はカビ米混餌投与実験の奇形と同様に自然発生によるものと考えられたが、骨の変異である胸骨分節の分離は著しく増加していた。5 mg/kg 群では 10 匹中 4 匹の母獣が死産したが、残りの妊娠の継続した母獣には体重増加量の抑制や死亡・吸収胎仔数の増加は認められなかった。しかし、生存胎仔の体重は減少

し、化骨化度は遅れ、胎仔の成長は抑制されていた。

以上のことから、妊娠マウスへの NIV 産生カビ米混餌投与と精製された NIV の強制経口投与によって、NIV の胎仔毒性が腹腔内投与実験と同様に認められた。また NIV のマウスにおける催奇形性はないものと考えられた。

謝 辞

本研究の一部は食品科学振興財団の助成金により行った。

引 用 文 献

- 1) Ito, Y., Ohtsubo, K., Ishii, K., Ueno, Y.: *Mycotoxin Res.*, **2**, 71 (1986).
- 2) Ryu, J.-C., Ohtsubo, K., Izumiyama, N., Mori, M., Tanaka, T., Ueno, Y.: *J. Toxicol. Sci.*, **12**, 11 (1987).
- 3) Morita, H., Ariyuki, F., Inomata, N., Nishimura, K., Hasegawa, Y., Miyamoto, M., Watanabe, T.: *Cong. Anom.*, **27**, 147 (1987).