

## 기니픽그에서의 실험적 trichothecene (T-2) 독소중독증

김 중 수 · 박 응 복\*

경상대학교 수의과대학 · 서울대학교 수의과대학\*

(1991. 7. 15 접수)

### Experimental Trichothecene (T-2) Toxicosis in Guinea pigs

Jong-shu Kim, Ung-bok Bak\*

College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University

College of Veterinary Medicine, Seoul National University\*

(Received July 15, 1991)

**Abstract:** Guinea pigs were administrated with T-2 toxin at a rate of 1 and 0.6mg/kg body weight per day for 21 days to study the immunological and pathological effects of T-2 toxin in guinea pigs.

Blood was collected before T-2 treatment and on days 7, 14 and 21 of the trial for hematological and biological examinations and for the mitogen assay using lymphocytes.

Myeloid: erythroid ratios were examined from the femur bone marrow samples taken a day before T-2 toxin treatment began, on day 12 and at death.

Guinea pigs received with 1mg/kg body weight of T-2 toxin daily showed leukopenic, lymphopenic and anemic signs on day 7 and 14. The mitogenic responses to the T-cell mitogen, Concanavalin A and B-cell mitogens, lipopolysaccharide were significantly depressed on day 7.

Histologically, marked cellular damages including karyorrhexis and depletion of lymphocytes were observed in the actively dividing cells of the gastrointestinal tract, lymph node, spleen and bone marrow of guinea pigs.

### 서 론

T-2 toxin (3-hydroxy-4, 15-diacetoxy-8-[3-methylbutyloxy]-12, 13-epoxy- $\Delta^9$ -trichothecene)은 여러 종의 *Fusarium* 중 *Fusarium tricinctum*의 제 2 차 대사 물질이다.<sup>1,2</sup>

Bamburge et al<sup>1</sup>은 *Fusarium tricinctum*은 자연계에 널리 분포되어 있으며, 옥수수, 콩, 밀, 보리, 귀리 등과 같은 식물에서 자라며 동물이 이를 섭취하면 "mouldy corn disease"라는 질병이 유발된다고 하였다. 이 독소는 사람에게 있어서 alimentary toxic aleukia (ATA)라는 중독을 일으키고<sup>3,4</sup>, 소에서는 mouldy

corn toxicosis를<sup>5</sup>, 가금류에서는 fusariotoxycosis를<sup>6</sup>, 말에서는 bean-hull poisoning이라는 중독증을 유발시킨다고 한다.<sup>7</sup>

Kosuri et al,<sup>8</sup> Hsu et al,<sup>5</sup> Petrie et al<sup>9</sup>과 Chi et al<sup>10</sup>은 소에 7 T-2 toxin을 투여한 결과 심장대, 위막과 비계골, 경부와 장관막 임파절에서 출혈과 소장(小腸)과 대장(大腸)에서 광범위한 출혈을 관찰하였고, 또한 식욕감퇴, 산유량감소, 피모소실과 점막에서 다발성 점상출혈을 보고하였다.

Friend et al<sup>11</sup>과 Joffe<sup>12</sup>은 T-2 toxin에 민감한 동물로서는 말, 돼지, 닭 등이고 반면에 소와 땃양은 다소 저항성을 나타낸다고 하였는데, 이는 반추류의 소화기

구조에 기인한다고 하였다.

Kosuri et al<sup>8</sup>은 T-2 toxin을 소에 투여한 결과 현 청 glutamic oxaloacetic-acid-transaminase(SGOT)와 cholesterol 양은 증가하는 반면 alkaline phosphatase 량은 감소한다고 하였다.

Sato et al<sup>13</sup>은 고양이에게 T-2 toxin을 투여한 결과 비장, 임파절, 골수의 위축과 백혈구 감소현상, 수중을 동반한 뇌출혈, 폐장에서의 광범위한 출혈과 하리를 유발한다고 보고하였다.

Ueno et al<sup>7</sup>은 T-2 toxin이 방사능과 같은 효과를 가진다고 보고하였는데 즉, 활발하게 세포분열을 하고 있는 흉선, 소장(小腸), 골수, 비장, 임파절에 치명적인 상해(傷害)를 일으킨다고 하였다.

또한 Agreloce<sup>14</sup>과 Oldham et al<sup>15</sup>은 T-2 toxin이 강력하게 단백질과 DNA 합성을 억제한다고 하였으며, Sato et al,<sup>13</sup> Hayes와 Schiefer,<sup>16</sup> Lutssky et al,<sup>17</sup> Weaver et al<sup>18</sup>은 고양이, 쥐, 돼지, 소 등 많은 동물에서 면역장기인 임파절과 조혈장기에 강력한 독성작용을 나타내어 면역장기를 억제한다고 하였다.

최근 많은 연구자들이 반추동물의 면역체계에 대한 T-2 toxin이 미치는 영향을 연구하였는데, Buening et al,<sup>19</sup> Man et al<sup>20</sup>은 소에게 T-2 toxin을 체중 kg당 0.6mg을 43일 동안 경구적으로 투여하여 면역장기에 미치는 영향을 연구한 결과 세포분열 촉진물질인 phytohemagglutinin과 Concanavalin A (Con A)에 대한 임파구반응이 현저하게 감소하였으며, 혈청 면역글로빈 IgM 함량도 현저하게 감소한다고 하였다.

또한 Burrells와 Wells<sup>21</sup>은 T-2 toxin이 양의 면역체계에 미치는 영향을 연구하고자 T-2 toxin을 체중 kg당 0.6mg을 21일 동안 투여한 결과 Con A와 lipopolysaccharide(LPS)에 대한 임파구반응이 현저하게 감소하였고, 또한 장간막 임파절의 임파양 위축을 보고하였다.

DeNicola et al<sup>22</sup>은 기니픽에서 T-2 toxin의 영향을 연구하였으나, 면역장기에 대한 효과 즉, mitogen에 대한 임파구 반응은 추후하지 않고 형태학적인 결과만 보고하였을 뿐이다. 따라서 본 연구자는 T-2 toxin에 감수성이 높은 기니픽에서 T-2 toxin이 임파구의 blastogenesis에 미치는 영향을 추후코저 하며, 아울러 그에 따른 혈액학적, 병리학적인 변화를 관찰하고자 본 실험을 수행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

## 재료 및 방법

공시동물 : 체중이 400~500g되는 14개월령 되는 Hartley계통인 수컷 기니픽 30마리를 사용하였다. 실험동

물은 20~25°C의 실온에서 사육하고 물과 사료는 자유로이 급식시켰다.

**Toxin** : T-2 toxin(3-hydroxy-4, 15-diacetoxy-8-[3-methylbutyryloxy]-12, 13-epoxy-4<sup>β</sup>-trichothecene; from *Fusarium* sp). (Sigma)를 propylen glycol에 용해하여 사용하였다.

**실험군과 독물 투여** : 10마리씩 3군으로 나누어 제 1군은 체중 kg당 1mg을, 제 2군은 체중 kg당 0.6mg을, 제 3군은 대조군으로서 propylene glycol만 1ml씩 매일 일정한 시간에 하루 한번씩 카테타로 3주간 경구 투여하였다.

**혈액학적 검사** : 혈액검사를 위한 항 응고제는 Na-EDTA와 formalin 혼합액을 사용하였다. 각 개체마다 적혈구수, 백혈구총수, 임파구수, 호중구수, 망상적혈구수, 호산구수, 혈소판수를 계산하였다. 헤모글로빈은 cyanmethemoglobin법으로 측정하고, 적혈구 용적은 microhematocrit법으로, 혈장 단백질은 goldberg refractometer법으로 측정하였다.

**Myeloid** : Erythroid (M : E) ratio : 독물투여 1일 전, 투여 후 12일, 22일에 2% procaine으로 마취시키고 전자와 (轉子窩)에서 골수를 채취하여, 도말, 염색하여 현미경 검사하였다.

**혈청효소치 측정** : 독물투여 5일 전, 0, 투여 후 7일, 14일과 21일째에 혈액채취, 혈청분리하여, sorbital dehydrogenase(SDH), asparastate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase(ALP), creatinine을 각각 측정하였다.

**Mitogen Assay** : 임파구 분리 및 배양은 Burrells와 Wells,<sup>21</sup> Rouse와 Baviuk<sup>23</sup>의 방법에 준하였다. 혈액을 600 x g 원심분리하여 buffy coat cells을 얻었다. 이 세포를 Histopaque-1077(Density Ficol, Type 400, 5.7g/dl, sodium diatrizoate 9.0g/dl, Sigma)에 첨가하여 원심분리후 counting하고 1 x 10<sup>6</sup>/ml로 희석한 후 세포 1ml을 10% fetal bovine serum(FBS, Sigma)이 첨가된 RPMI-1640(Sigma)에 넣고, Con A와 LPS (*E. coli*)을 6.5 μg/ml씩 첨가하고 CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 배양하였다. 배양완료 18시간 전에 methyl-[<sup>3</sup>H]-thymidine (<sup>3</sup>H-TdR, Amersham)을 1 μci씩 첨가하여 배양을 완료하였다. 배양된 임파구를 harvesting하여 차폐일 첨가 β-counting하여 mean counts per minute (CPM)으로 표시하였다.

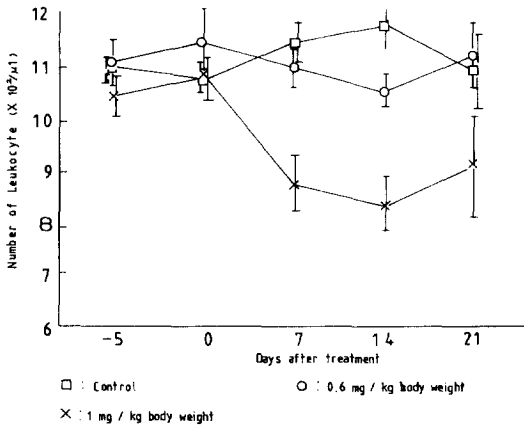
본 실험에서 얻은 성적의 통계처리는 Microstat statistic program package를 이용하여 실시하였다.

## 결 과

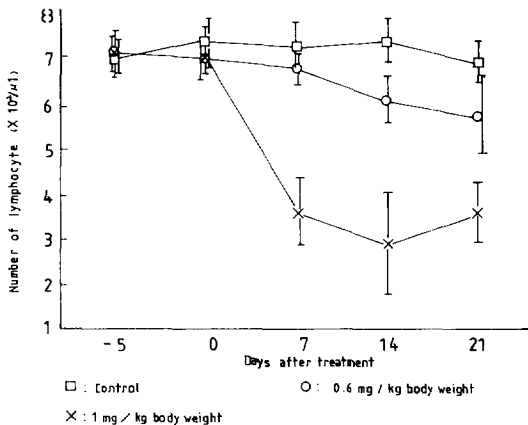
**임상증상** : 체중 kg당 독물 1mg 투여군에서 우울, 식욕감퇴, 체중감소, 사료섭취량 감소 등이 전 실험기간동안 나타났고, 독물투여 2주동안 혼수상태가 관찰되었다.

**혈액학적 소견** : 독물 처리후 제 7일째 체중 kg당 1mg 처리군의 백혈구는 체중 kg당 0.6mg 처리군에 비하여 현저하게 감소하였고, 제 7일과 14일에 임파구도 현저하게 감소하였다(Fig 1, Fig 2).

독물처리군은 실험기간을 통하여 점진적으로 macrocytic normochromic 빈혈현상이 관찰되었으며, reticulocytes도 양 처리군에서 점진적으로 감소하였다. 혈소판과 호산구를 포함한 그의 혈액학적 변화는 유의성이 인정되지 않았다.



**Fig 1.** Leukocyte number of guinea pigs treated with T-2 toxin for 21 days.



**Fig 2.** Lymphocyte numbers of guinea pigs treated with T-2 toxin for 21 days.

**혈청 효소치** : 혈청 효소치 SDH, AST, alkaline phosphatase와 creatinine은 T-2 toxin에 의해 영향을 받지 않았다.

**M : E ratio** : 체중 kg당 1mg 처리군에서의 M : E ratio은 대조군에 비하여 현저하게 증가하였다(Table 1).

**Mitogen assay** : T-2 toxin으로 처리한 기니피 임파구의 Con A와 LPS에 대한 in vitro mitogenic response는 양 처리군에서 처리후 7일째에 급격히 억압되었다가 점차 회복하는 경향을 보였다(Fig 3, 4).

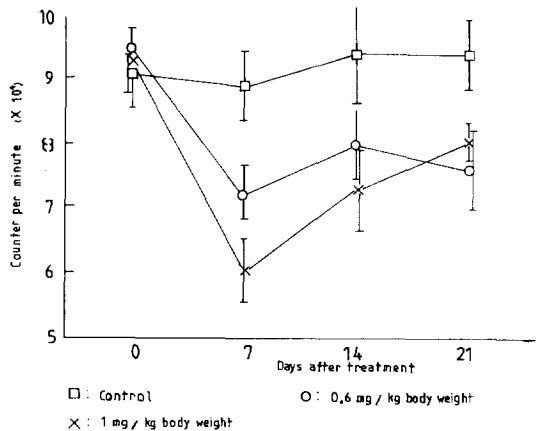
**병리학적 소견** : 육안적 소견 : T-2 toxin이 미치는 특이한 반응은 양처리군에 있어서, 위와 소장내 심한 출혈과 출혈이 있었으며, 위와 장 내용물은 심한 출혈로 인하여 붉은 색조를 나타내었고, 수양성으로 변해 있었다. 대장에서도 소장과 같은 병변을 나타내었으나 그 병변의 발현율은 소장보다 낮은 수준이었다.

비장에서는 다소 위축을 나타내었고, 뇌와 담낭에서도 심한 출혈, 출혈이 보였다. 그의 다른 장기에서의 변화는 미약하였다.

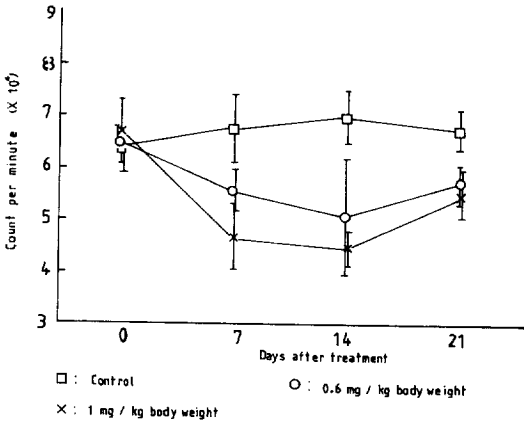
**Table 1.** Myeloid : Erythroid ratios of the bone marrow of guinea pigs treated with T-2 toxin (Mean ± SE)

Toxin dose/kg body weight/day	Days after treatment		
	-1	12	22
1mg	1.53 ± 0.38	2.16 ± 2.1*	1.51 ± 0.2
0.6mg	1.49 ± 0.1	1.39 ± 0.3	1.36 ± 1.2
Control	1.49 ± 0.1	1.50 ± 1.2	1.51 ± 0.7

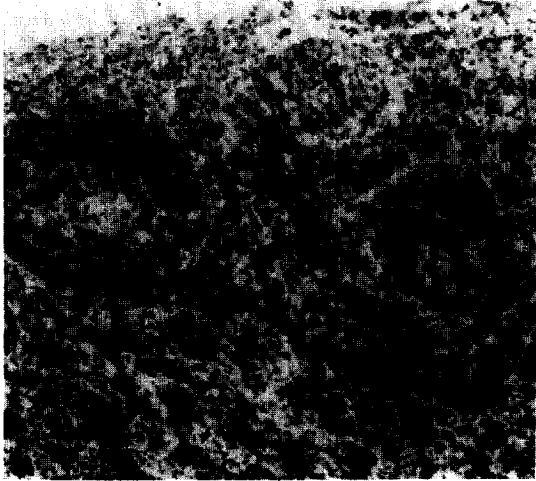
\*: (p < 0.05)



**Fig 3.** In vitro mitogenic response of the lymphocytes to Concanavalin A in guinea pigs treated with T-2 toxin.



**Fig 4.** In vitro mitogenic response of the lymphocytes to lipopolysaccharide in guinea pigs treated with T-2 toxin.



**Fig 5.** The mesenteric lymph node from a guinea pig treated with 1mg/kg body weight of T-2 toxin/day for 14 days reveals various degrees of atrophy of lymphatic nodules with lymphoid cell depletion. Hematoxylin and eosin (HE),  $\times 100$ .

현미경학적 소견의 특이한 병변은 장각막 임파절에서 나타났는데, 대조군 임파절은 두터운 피질층과 임파구조가 조밀하게 분포되어 있는 것과 대조적으로 T-2 toxin 처리군에서는 임파소절의 위축을 나타내어 변연에 조밀한 임파구대를 갖는 것과, 임파절의 중심부에 종대된 세망세포나 대식구로 구성되어 있는 것을 관찰할 수가 있었다. 또한 임파구의 핵 농축과 핵 붕괴상 및 대식구의 세포붕괴물 탐식상이 관찰되어졌고,



**Fig 6.** Higher magnification of Fig 5 shows prominence of reticular cells and pyknosis and karyorrhexis of lymphoid cells (arrows) in atrophic lymphatic nodule, HE stain,  $\times 400$ .



**Fig 7.** The mesenteric lymph node from a guinea pig treated with T-2 toxin shows depletion of cortical area with dens population of lymphoid cells (c) and displacement of lymphoid tissue by fatty infiltration. HE stain,  $\times 100$ .

임파소절 주변부의 피질부에서도 세망세포와 대식구의 증식과 종대가 있고 임파구의 감소가 두드러져 있었다 (Fig 5, 6).

두 처리군에서 임파절의 임파구감소 병변의 정도는 차이가 인정되지 않았지만 독물처리 후 2주째부터 현저한 임파구 붕괴상이 나타났고, 3주째부터 임파양조직의 위축, 임파구 감소와 더불어 확장성 지방침윤이 일어나서 거의 대부분의 실질을 대체하고 있었다. 또한 이 시기에 잔존하는 임파양의 조직은 임파소절 주변과 피질부에서 조밀한 임파구의 분포를 보였고, 수질에서는 결합조직의 증식이 있었다(Fig 7).

소장의 peyer's patches에서는 세망세포의 종대와 증식이 있어 임파구의 분포가 희박하였고, 임파구의 핵 농축과 핵 붕괴상 및 붕괴 핵을 탐식한 대식구를 볼 수 있었다. 또한 현저한 충혈과 용모상피세포의 탈락이 현저하고 용모의 위축이 인정되었다(Fig 8, 9).

대장에서는 장선의 위축과 상피세포의 소피연의 비후와 더불어 고유층의 지방침윤이 관찰되었다(Fig 10).

골수조직은 세포의 분포 밀도가 희박하고, 농염된 작은 원형 핵을 갖는 세포로서 구성되어 있었고, 소수의 골수세포는 핵 농축상을 나타내고 있었다(Fig 11).



Fig 9. The small intestine from a guinea pig treated with T-2 toxin for 21 days shows atrophies of the villi and intestinal glands. HE stain,  $\times 100$ .



Fig 8. The peyer's patch of the small intestine from a guinea pig treated with 1mg/kg body weight of T-2 toxin for 14 days show depletion of lymphoid cells (L). HE stain  $\times 100$ .



Fig 10. The colon from a guinea pig treated with T-2 toxin for 14 days shows extensive fatty infiltration in lamina propria (p) and atrophic intestinal gland and thickening of cuticular border of surface epithelium (arrows). HE stain,  $\times 100$ .

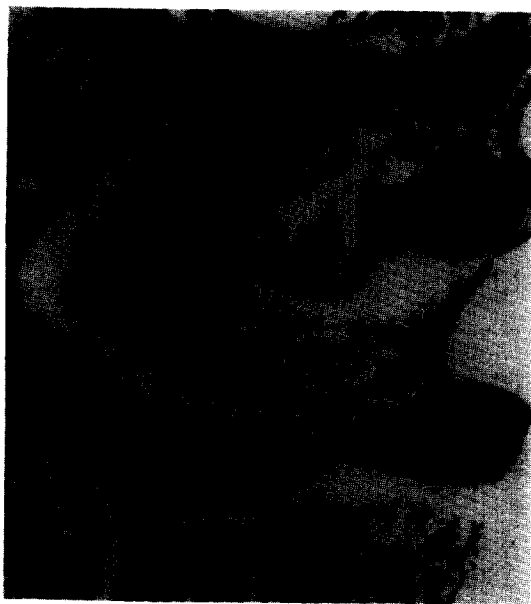


Fig 11. The bone marrow from a guinea pig treated with T-2 toxin is found to be hypocellular with degenerating cells. HE stain,  $\times 100$ .

## II 활

기니픽에 T-2 toxin을 체중 kg당 0.6 혹은 1mg을 3주 동안 경구 투여한 결과 우울, 식욕부진, 빈혈, 백혈구와 임파구수의 감소를 나타내었다. 이 중 가장 현저한 변화는 백혈구와 임파구수의 감소중이었으며, M:E ratio의 증가로 보아 적혈구 생산이 억제된다는 것을 알 수 있다. T-2 toxin은 조혈장기인 골수세포의 변성과 감소, 면역장기인 장간막 임파절, 비장, 소장 및 peyer's patches에서 임파구의 감소로 인한 임파장기의 위축을 특징으로 하는 방사능 물질과 같은 효과를 나타내었다.

T-2 toxin은 T cell 및 B cell mitogen에 의한 임파구의 blastogenesis가 억제되는 효과가 있었는데 이는 T-2 toxin이 면역체계를 억압하는 효과가 있다는 것을 추측할 수 있고, 이러한 상태에서 세균이나 바이러스의 감염이 있다면 동물은 더욱 심한 상해를 입을 것으로 예상된다.

체중 kg당 1mg을 투여한 군에서 총 백혈구와 임파구수는 제7, 14일에 현저하게 감소하였으나, 21일부터는 다소 회복하는 경향을 나타내었고, 체중 kg당 0.6 mg 처리군은 1mg 투여군보다 낮은 경향을 보였다. 이러한 백혈구 및 임파구 감소 현상은 다른 많은 연구자들이 보고하였는데<sup>2,4,11,13,16,17,22,24,25</sup>, 이는 본 실험과 일치하는 것으로 T-2 toxin이 조혈장기와 면역장

기를 현저하게 억압한다는 것을 뒷받침해 주는 것으로 생각된다. 그러나 Wyatt et al<sup>26</sup>은 가금류에서는 이러한 변화를 볼 수 없다고 하였는데 이는 품종의 차이에서 오는 것인지 앞으로 더 연구해 볼 과제이다.

본 실험에서 가장 특징적인 소견은 T-2 toxin 투여에 의하여 mitogen 자극에 대한 lymphocyte의 blastogenesis가 억제되는 점이다. 독소 투여 7일 부터 Con A와 LPS 자극으로 lymphocyte의 blastogenesis가 억제되었고, 14일째 부터 점차 회복되는 경향을 보여 B cell와 T cell의 blastogenesis가 영향을 받는 것으로 추측되었으며, 이 반응은 임파구수의 감소와 시간적으로 관련이 있는 것으로 나타났다. 이와 같은 성적은 Friend et al<sup>11</sup>이 면양에서, Buening et al<sup>19</sup>이 소에서, Lafarge et al<sup>27</sup>이 생쥐에서 보고한 바, 본 실험의 성적과 일치하였고, Agreloce<sup>14</sup>과 Oldman et al<sup>15</sup>도 사람에서 이와같은 결과를 보고하였다.

기니픽에서 T-2 toxin 투여로 Con A와 LPS에 대하여 임파구의 blastogenesis가 억제되는 것으로 보아 T-2 toxin은 동물의 면역반응에 영향을 미칠 것으로 추측된다. 기니픽에서 T-2 toxin에 의한 병리학적 소견은 임파장에서 특징적인 병변이 나타났다. 특히 장간막 임파절, peyer's patches 및 비장에서 현저한 임파양세포의 상해와 소실이 관찰되어 방사능 효과와 유사한 병변임을 알 수 있었다. 이러한 결과는 쥐, 고양이, 토끼, 가금류, 돼지, 말, 소 등과 같은 동물에서도 보고되었다.<sup>7,13,16,18,25,28-30</sup>

기니픽에서의 임파양세포의 붕괴는 다른 동물에서의 보고에 비하여 두드러져 있어 이 동물이 T-2 toxin에 대하여 감수성이 높다는 것을 짐작케 하였고, 이 병변이 T-2 toxin에 의하여 mitogenic response가 억제된다는 것과 관련이 있는 것으로 간주되었다.

기니픽에서 T-2 toxin은 골수세포의 저형성을 일으키는 것으로 나타났는데, 이것이 적혈구수와 헤모글로빈치의 감소와 관련이 있는 것으로 생각된다. T-2 toxin에 의한 골수조직의 저형성은 면양, 생쥐, 고양이, 소 등에서 보고되어져 있으나<sup>4,11,18,25,31,32</sup>, Chi et al<sup>10,33</sup>과 Weaver et al<sup>18</sup>은 각각 가금류와 돼지에서는 이러한 현상을 볼 수 없었다고 보고하였다.

## 결론

이상의 실험성적을 요약하면 기니픽에 T-2 toxin을 체중 kg당 0.6mg과 1mg을 투여하여 빈혈, 백혈구수의 감소, 임파구수의 감소 및 mitogenic response의 억제등의 증독 증상이 나타났다. 이러한 소견들은 독소 투여후 7일째 부터 발현하여 14일째 부터는 다소 회복

하는 경향을 보였다. T-2 toxin을 투여한 동물은 장관 막 임파절, peyer's patches 및 비장에서 현저한 임파양세포의 소실이 관찰되어 이것이 임파구수의 감소와 mitogenic response의 억제와 관련이 있는 것으로 추측한다.

### 참 고 문 헌

- Bamburge, J.R., Riggs, N.V. and Strong, F.M. The structures of toxins from two strains of *Fusarium tricinum*, *Tetrahedron*, 1968;24:3329~3336.
- Smalley, E.B. T-2 toxin, *J Am Vet Med Ass* 1973;163:1278~1281.
- Mirocha, C.H. and Pathre, S. Identification of the toxic principle in a sample of poae fusarin, *Appl Microbiol* 1973;26:719~724.
- Ueno, Y., Sato, N., Ishii, K., Sakai, K. and Enomoto, M. Toxicological approaches to the metabolites of *Fusaria*. V. Neosolaniol, T-2 toxin and butenolide toxin metabolites of *Fusarium sporotrichioides* NRRL 3510 and *Fusarium poae* 3287, *Jap J Exp Med* 1972;42:461~472.
- Hsu, I.C., Smalley, E.B., Strog, F.M. and Ribelin, W.E. Identification of T-2 toxin in mouldy corn associated with a lethal toxicosis in dairy cattle, *Appl Microbiol* 1972;24:684~690.
- Greenway, J.A. and Puls, R. Fusariotoxicosis from barley in British Columbia. I. National occurrence and diagnosis, *Can J Comp Med* 1976;40:12~15.
- Ueno, Y., Ishii, K., Kanacda, S., Tsunoda, H., Tanaka, T. and Enomoto, M. Toxicological approaches to the metabolites of *Fusaria*. IV. Microbial survey on "bean-hulls poisoning of horses" with the isolation of toxic trichothecenes, neosolaniol and T-2 toxin of *Fusarium solani* M-1-1, *J Exp Med* 1972;42:187~203.
- Kosuri, N.R., Grove, M.D., Yates, S.G., Tallent, W.H., Ellis, J.J., Wolf, I.A. and Nichols, R.E. Response of cattle to mycotoxins of *Fusarium tricinum* isolated from corn and fescue, *J Am Vet Med Ass* 1970;157:938~940.
- Petrie, L., Robb, J and Stewart, AF. The identification of T-2 toxin and its association with a haemorrhagic syndrome in cattle, *Vet Record*, 1977;101:326.
- Chi, MS, Mirocha, CJ, Kurtz, HJ, Weaver, G, Bates, F, Shimoda, W and Burmeister, HR. Acute toxicity of T-2 toxin in broiler chicks, and laying hens, *Poultry Science*, 1977;56:103~116.
- Friend, SOP, Hancock, DS, Schiefer, HB and Babiuk, LA. Experimental T-2 toxicosis in sheep, *Can J Comp Med* 1983;47:291~297.
- Joffe, AZ. *Fusarium poae* and *F. sporotrichioides* as principal causal agents of alimentary toxic aleukia. In *mycotoxic fungi, mycotoxins, mycotoxicosis*. An Encyclopedic Handbook. Vol. III. TD Wyllie and LB Morehouse, Eds. 1978:21~86. New York: Dekker.
- Sato, N, Ueno, Y and Enomoto, M. Toxicological approaches to the toxic metabolites of *Fusaria*. Acute and subacute toxicities of T-2 toxin in cats, *Jap J Pharmacol*. 1975;25:263~270.
- Agreloce, S. Synthesis of DNA in human fibroblasts treated with T-2 toxin and HT-2 toxin (the trichothecene metabolites of *Fusarium species*) and the effects of hydroxyurea, *Toxicol Lett* 1980;5:155~160.
- Oldham, JW, Allred, LE, Milo, GE, Kindig, O and Capen, CC. The toxicological evaluation of the mycotoxins T-2 and T-2 tetraol using normal human fibroblasts *in vitro*, *Toxicol. Appl Pharmacol* 1980;52:159~168.
- Hayes, MA and Schiefer, HB. Subacute toxicity of dietary T-2 toxin in mice: Influence of protein nutrition, *Can J Comp Med* 1980;44:203~218.
- Lutssky, I, Mor, N, Yagen, B, and Joffe, AZ. The role of T-2 toxin in experimental alimentary toxic aleukia: A toxicity study in cats, *Toxic Appl Pharmac* 1978;43:111~124.
- Weaver, GA, Kurtz, HJ, Bates, FY, Chi, MS, Mirocha, CJ, Behrens, JC and Robison, TS. Acute and chronic toxicity of T-2 mycotoxin in swine, *Vet Rec* 1978;103:531~535.
- Buening, GM, Mann, DD, Hook, B and Oswei-

- ler, GD. The effects of T-2 toxin on the bovine immune system: Cellular factors, *Vet Immunol Immunopathol* 1982;3:411~417.
20. Mann, DD, Buening, GM, Hook, BS and Osweiler, GD. Effects of T-2 toxin on the bovine immune system: Humoral factors, *Infect Immunol* 1982;39:1249~1252.
  21. Buurrells, C and Wells, P. In vitro stimulation of ovine lymphocytes by various mitogens. *Res Vet Sci* 1977;23:84~86.
  22. DeNicola, DB, Rebar, AH and Carlom, WW. T-2 toxin mycotoxicosis in the guinea-Pig. *Food and Cosmetic Toxicology*. 1978;16:601~609.
  23. Rouse, BT and Baviuk, LA. Host defense mechanisms against infections bovine rhinotracheitis virus. II. Inhibition of viral plague formation by immune peripheral blood lymphocytes, *Cellular Immunology*, 1975;17:43~56.
  24. Dyson, DA and Reed, JBH. Haemorrhagic syndrome of cattle of suspected mycotoxic origin, *Vet Record*, 1977;100:400.
  25. Hayes, MA, Bellamy, JEC and Schiefer, HB. Subacute toxicity of dietary T-2 toxin in mice: Morphological and hematological effects, *Can J Comp Med* 1980;44:219~228.
  26. Wyatt, RD, Hamilton, PB and Burmeister, HR. The effects of T-2 toxin in broiler chickens, *Poult, Sci* 1973;52:1853~1859.
  27. Lafarge, FC, Lespinats, G, Lafont, P, Loissillier, F, Mousset, S, Rosenstein, Y and Frayssinet, C. Immuno-suppressive effects of Fusarium extracts and Trichothecenes: Blastogenic response of murine splenic and thymic cells to mitogens, *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;160:302~311.
  28. Richard, JL, Cysewski, SJ, Pier, AC and Booth, GD. Comparison of effects of dietary T-2 toxin on growth, immuno-genic organs, antibody formation and pathologic changes in turkeys and chickens, *Am J Vet Res* 1978;39:1674~1679.
  29. Ueno, Y. and Fukushima, K. Inhibition of protein and DNA synthesis in Ehrlich ascites tumor by nivalenol, *Experientia*, 1968;24:1032~1033.
  30. Ueno, Y, Ishikawa, K, Amakai, M, Nakajima, M, Saito, M, Enomoto, M and Ohtsubo, K. Comparative study on skin-necrotizing effect of scirpene meta bolites of Fusaria, *Jap J Exp Med* 1970;40:33~37.
  31. Kosuri, NR, Smalley, EB and Nichols, RE. Toxicologic studies of Fusarium tricinctum (Corda) Synder et Hansen from mouldy corn, *Am J Vet Res* 1971;32:1843~1850.
  32. Ueno, Y, Sato, N, Ishii, K, Sakai, K, Tsunoda, H. and Enomoto, M. Biological and chemical detection of trichothecene mycotoxins of Fusarium species, *Appl Microbiol* 1973;25:699~704.
  33. Chi, MS, Mirocha, CL, Kurtz, HJ, Weaver, G, Bates, F. and Shimoda, W. Subacute toxicity of T-2 toxin in broiler chicks, *Poultry Sci* 1977;56:306~313.