

マイコトキシンについて

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者	粟飯原, 景昭
巻/号	33巻5号
掲載ページ	p. 209-212
発行年月	1980年5月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



マイコトキシンについて

アフラトキシンを中心に (I)

栗飯原景昭*

はじめに

マイコトキシン (mycotoxin カビ毒) はいわゆるカビ類の第2次代謝生産物であって、ヒトあるいは家畜・家禽もしくは魚類等の高等生物に対して、生命維持あるいは健康維持に好ましくない影響を与える有害物質群の総称である。マイコトキシンは、一般にその生産菌の菌体内、胎子内、また多くのものは菌体外に代謝されて、基質である食品もしくは飼料中に検出される。生産されたマイコトキシンの性質によって、あるマイコトキシン類は神経障害をもたらす、あるものは肝臓毒であり腎臓毒であり、またあるものは他の特定器官を障害する。その結果、繁殖障害、流産、痙攣、悪性腫瘍、免疫不全などの疾病を生ずることが数多く報告されている。マイコトキシンを病因物質としてある場合には急性障害として、またある場合には慢性障害としておこるこのような疾病を総じてマイコトキシコーシス (カビ毒症あるいは真菌中毒症) と呼ぶ。

1. マイコトキシコーシス (mycotoxicosis)

世界におけるマイコトキシン研究の先駆者である獣医学者 J. FORGACS は、『マイコトキシコーシスは無視された疾病だ』と嘆じている。彼は豊富な経験からマイコトキシコーシスの一般的特徴を次のように述べている。

- ① 米、麦、トウモロコシ、サイレージなど炭水化物に富む農産物を原因食とする場合が多い。
- ② 疑わしい原因食を検査すると、カビ汚染の証拠もしくはその痕跡を認める場合が多い。
- ③ 過去の中毒例にあっては、病因マイコトキシンの種類と中毒発生時期との間に季節的関連性がうかがえる (FORGACS がこれをまとめたころは、未だアフラトキシンによる慢性障害すなわち経口発がん性を有するマイコトキシンの存在は知られておらず、急性マイコトキシコーシスを念頭においた整理であるが、慢性マイコトキシコーシスにも良くあてはめ得る観察といえよう.)。
- ④ 動物から動物、動物からヒト、あるいはヒトからヒトへと伝播する感染型疾病ではない。
- ⑤ 抗生物質などの薬剤治療は期待できない。

2. マイコトキシンの整理・分類

近年にいたり 200 種をこえる真菌類代謝生産物がマイコトキシンとして報告されている。しかし、その中には実際の中毒原因物質として明らかにされたものもあれば、中毒事故との結びつきは未だ明らかではないが、実験的にその生理活性が問題とされてきたものも含む。そのような状況の下で、各研究分野それぞれの立場から、それらを整理する必要を生じてきた。その代表的な例を次にあげる。

1) 発見の経緯に従った整理分類

現実の食品衛生もしくは家畜衛生におけるマイコトキシンの重要性を理解するうえで有効な方式といえる。

(1) 中毒事故由来マイコトキシン

ヒト、家畜・家禽、魚類などの高等生物において実際に発生した中毒事故の原因食あるいは原因飼料から、中毒の病因物質として直接証明されたマイコトキシン類であり、食品衛生上もっとも重要なグループといえる (章末のマイコトキシン一覽表参照)。

(2) 優勢汚染カビ由来マイコトキシン

実際の中毒事故とは関係なく、食飼料への汚染頻度もしくは汚染濃度の高いカビを分離し、人工培養し、その培養物あるいは培養抽出物について実施された生物実験 (微生物、植物、魚類、鳥類、哺乳類など) によってなんらかの毒性が認められた物質群をさす。哺乳動物の実験にあっても、経口投与のみならず、皮膚塗抹、皮下、皮下、筋肉、静脈、腹腔、胃内強制投与などさまざまな実験結果が報告されている。

食品衛生あるいは家畜飼料衛生の立場からは、他の毒性試験の結果を参考とするにしても、哺乳動物に対する経口毒性試験結果が最も重要な判断基準になることはいまさらいうまでもない。

(3) 保存菌株由来マイコトキシン

この範疇にはいるマイコトキシンは、現実問題として一般には知られていないともいえる。可能性の問題として、自然界から新たに分離した菌株を醸酵生産に用いる場合、あるいはすでに永らく工業的生産に用いられてきた菌株であっても今までと全く異なる条件で培養する場合などにあっては、それら菌株についてマイコトキシン生産性を有しないことを予め確認しておく必要がある。

2) 主要障害部位による整理

CONVEY らは、その主な障害部位に従ってマイコトキ

* 国立予防衛生研究所 (東京都品川区上大崎2-10-35)

シンの分類をすることを提唱している。現実には、障害は同時に諸部位にわたって現われることもあり、また同一マイコトキシンであっても動物種が異なれば障害部位あるいは障害像が異なることも知られている。しかし、即知マイコトキシンについて肝臓毒、腎臓毒、神経毒、光過敏性皮膚炎物質、異常発情物質、誘涎物質、造血機能障害物質などに分類されている。

このほか、生合成経路による分類、化学構造類似性に基づく分類、生産菌別の整理方式等が提案されている。

3. マイコトキシンと衛生、とくに家畜飼養衛生

マイコトキシンの基本理解として大切なことは、第1に形態学的に同一種と判定された菌種であっても、ある系統(菌株)は遺伝的にカビ毒生産性を有し、ある菌株ではそれが欠除していることが少なくないことである。すなわち、形態学的特徴からのみでその菌のマイコトキシン生産性を速断することはできず、もしマイコトキシン生産性既知の菌種を検出した際には、あらためてマイコトキシン生産性に関して試験して確認しなければならない。第2に、食飼料の菌学的検索の結果、既知のマイコトキシン生産菌が発見されたからといっても、その供試食飼料がマイコトキシンの汚染を受けているとは限らない場合が多いことである。マイコトキシン生産菌といえども、マイコトキシン産生には複雑な条件が全て満たされる必要がある。すなわち、農産物など基質の化学的組成や pH、環境の温度や湿度、それらの影響を受けた基質の水分的活性、酸素分圧、あるいは共存する他微生物の種類とそれらの生育状態など、多くの条件がマイコトキシン生産菌がその能力を発揮する上に微妙に影響を与える。したがって、衛生上重要なことは、マイコトキシン生産菌の汚染菌量の多寡もさることながら、マイコトキシン自体の汚染の有無と、その定量的把握に全力がそがれるべきであろう。

さて以上、マイコトキシン全般について衛生上の問題点を中心として総論的に記してきた。しかしながら、マイコトキシン全般の理解は理解として、家畜ならびにヒトの衛生の立場に立ってマイコトキシンを考えた場合、おのずからそこには現実的な軽重が生まれてくる。すなわち、先の分類整理の項で記したように実際の中毒発生に関与したことが明らかでないマイコトキシン類がまず考慮されるべきである。その中ではとくに、微量で致命的毒性を示すものが最も重視されるが、致命率は低くとも、経験的に中毒発生頻度の高いものも軽視することはできない。具体的に、いずれのマイコトキシンを重視すべきかは、それぞれの状況と立場によってその焦点のしぼり方に差が出てくることは当然である。例えば、家畜衛生を含め食用動物衛生の立場からマイコトキシンを考え

てみたい。

そこでは、家畜・家禽あるいは養魚類の飼育現場で遭遇する多種多様の諸疾病のうちで、マイコトキシンの関与が考えられる障害、すなわちマイコトキシンコーススの可能性の是非についてまず明らかにされなければならない。しかしながら現在までのところ、臨床的にマイコトキシンコーススを診断することは、外陰部腫脹を呈するゼアラレノンあるいは流唾いちじるしいストラフラミン等一部の特異的症状を呈する場合を除いてはかなり困難といえる。なぜならば、重篤な症状にいたればとにかく、障害の初期症状は一般的にいずれの疾病とも類似して何か特定のマイコトキシンコーススとしての特徴はないのが普通である。低分子化合物であって抗原性をもたないマイコトキシンの場合、ウイルスや細菌もしくは細菌毒素などに起因する疾病の診断に汎用される免疫学的手法が適用し得ないことも、マイコトキシンコーススの診断を困難にしている一つの原因といえよう。ともあれ、個々の飼育者の経済的損失を招くことになる家畜等の諸疾病の中の一つとしてマイコトキシンコーススを把握することが出発点になる。経済的損失といっても、直接に家畜がマイコトキシンによって倒れる場合(従来の家畜衛生の範囲の問題)と、飼料中のマイコトキシンが乳肉卵等の可食部に移行したために食品衛生上の配慮に基づいてその生産物が市場価値を失ってしまう場合(比較的近年にいたって重視されるようになった問題)の2つに区別して考えねばならない。家畜疾病の1分野としてマイコトキシンコーススをとらえれば、家畜衛生の本来の課題として容易に受け入れられる問題であろうが、しかし病因物質がカビ類の特殊代謝物であり、飼料中での動態あるいは家畜生体内における消長とその生体への影響など、周辺分野とくに化学者・生化学者の協力を必須とする問題である。マイコトキシンの家畜生体内の消長というか動態の把握は、先に指摘したマイコトキシンの可食部への移行の問題に連らなり重要である。移行の有無、移行の条件、移行したマイコトキシンの定量的把握など、家畜飼育に直接たざざる人々のみならず、飼料関係研究陣ならびに生産物の化学的分析に関与する研究者等の協同作業によって始めて明らかにし得る諸問題といえる。食品衛生の実学面からマイコトキシンを見た場合に最も重要な問題はこの移行に関することといえる。

炭水化物に富む飼料が、その管理が不適切であった場合にマイコトキシン生産菌にとって絶好の基質になることは先にも述べたとおりである。なんらかの経緯を経て他の病因物質の疑がうすれ、マイコトキシンにその焦点が移ってきた段階での問題は、飼料中のマイコトキシンの存在を明らかにすることである。すでに簡便な化学分析方法が広く一般化している既知マイコトキシンについてはともかく、未知あるいは追究の難しいマイコトキ

シンに関しては天然物化学分野の研究者の協力が必要になることはいまさら述べるまでもない。

以上、ごく簡単に家畜飼養衛生を中心にマイコトキシンの問題にふれた。さて実際問題としてわが国の場合、

マイコトキシンは人間の衛生にあっても、家畜の衛生にあっても、あまり大きな関心がはらわれていないように見える。その大きな理由は、現実のマイコトキシンの被害が明らかでない点にある。現在のわが国のよ

表1 ヒトあるいは家畜の中毒に際して発見された主要マイコトキシン

[食品衛生学, (朝倉書店) p. 251~258 より抜粋]

主たる障害部位	マイコトキシンの名称	中毒例および病変	実験動物における障害	おもな生産菌
肝臓毒	アフラトキシン Aflatoxin B ₁ B ₂ G ₁ G ₂ 他	七面鳥“X”病(英国) マス肝がん(米国, 他) 肝小葉周辺性壊死 胆管異常増殖 最近人間の肝がんとの 関係が明らかにされつ つある。疫学調査 B ₁ 50~55 ng/体重1kg/ 1日 幼児急性中毒 (Reye's syndrome?)	(急性毒性) アヒルひな経口毒性 (LD ₅₀) 体重 1kg 当り B ₁ 240 μg B ₂ 1,700 μg G ₁ 784 μg G ₂ 3,450 μg M ₁ 320 μg M ₂ 1,230 μg (慢性毒性) 肝がん ラットに対する B ₁ の 経口発がん性 飼料中 { ♂ 68週 15 ppb { ♀ 82週 (100%)	<i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus parasiticus</i>
	M ₁ , M ₂ , P ₁ , Q ₁ , 他			B ₁ の生体内代謝物として尿・乳中に排出
	ルブラトキシン Rubratoxin	ウン, ブタ(米国) 肝・腎障害, 臓器出血	急性毒性 (LD ₅₀) (マウス経口) 400 mg/kg (ラット経口) 400 mg/kg 肝障害, 出血	<i>Penicillium rubrum</i> <i>P. purpurogenum</i>
腎臓毒	オクラトキシン Ochratoxin	ブタ, ウマ (デンマーク, 他) 腎臓障害	急性毒性 (LD ₅₀) アヒルひな経口 250 μg/kg サル経口 32~46mg/kg ラット腎臓障害, 肝臓 障害	<i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Penicillium viridicatum</i> 他
神経毒	マルトリジン Maltoryzine	乳牛(日本) 麻痺, 食欲廃絶	脳中枢神経系障害 マウス腹腔 (LD ₅₀) 3 mg/kg	<i>Aspergillus oryzae</i> var. <i>microsporum</i>
	パツリン Patulin	乳牛(日本)	上行性神経マヒ, 中枢 神経系出血急性毒性 (LD ₅₀) マウス皮下注 10 mg/kg	<i>Penicillium urticae</i> <i>P. expansum</i>
皮膚炎物質	スポリデスミン Sporidesmin A	ヒツジ, ウシ(ニュー ジーランド, オースト ラリア) 光過敏性顔面皮膚炎	肝障害に起因する光過 敏性皮膚炎 急性毒性 (LD ₅₀) ヒツジ経口 1 mg/kg	<i>Pithomyces chartarum</i> (旧名 <i>Sporidesmium baker</i>)
	プソラレン Psoralen	ヒト, 家畜(米国) 光過敏性皮膚炎	光過敏性皮膚炎	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i> (セロリ紅くされ病原 因菌)
その他	スラフラミン Slaframine	ウシ, 乳牛, ヒツジ (米国) 食欲不振, よだれ	よだれ, 下痢	<i>Rhizoctonia legumini cola</i>
	ゼアラレノン Zearalenone	ブタ, ヒツジ(米国) 発情性症候群 繁殖障害 (米国, ヨーロッパ諸国)	外陰部肥大 乳腺肥大	<i>Gibberella zeae</i>

フザリウム毒素群	スタキボトリス中毒症 Stachybotrys toxicosis 原因物質	ヒト, 家畜(ソビエト) スタキボトリス中毒症, 流涎, 白血球増減, 脱 水, 粘膜ネクローゼ	組織出血, 壊死	<i>Stachybotrys atra</i>
	ATA原因物質	ヒト(ソビエト) 食中毒性無白血球症 (Alimentary toxic aleukia, ATA)	造血組織障害, 壊死 ATA原因物質はT-2 トキシン説あり	<i>Fusarium poe</i> , <i>F. sporotrichioides</i>
	トリコテセン系物質群			
	Trichothecium	ウシ, プタ, 家禽(米 国) 臓器出血	急性毒性(LD ₅₀) マウス経口 300mg/kg	<i>Trichothecium roseum</i>
	Diacetoxy-scirpenol		マウス経口 7.3mg/kg マウス腹腔 0.75mg/kg	<i>Fusarium scirpi</i> (<i>F. roseum</i>) <i>F. tricinctum</i>
	T-2 Toxin	ウシ, ウマ(日本)	ラット経口 4mg/kg	<i>F. tricinctum</i>
Nivalenol Fusarenone-X		放射線障害様病変(造 血機能障害) ラット経口 4.4mg/kg	<i>F. nivale</i>	
	Butenolide			<i>F. tricinctum</i>

うに、食物や飼料が豊かな国(たとえその50~80%は輸入に頼っているとはいえ)にあつては、マイコトキシンが中毒量に達するほど目に見えてカビが繁殖した食品もしくは飼料を、かなりの期間にわたつてヒトや家畜が摂取することはまず稀と考えるのが普通である。また、家畜飼養に際して、サイレージ依存度の低いこと、わが国の土壤にマイコトキシン生産菌の分布がその種類を問わず一般に少ないこと、家畜飼養の歴史が浅い、換言すれば飼育地域でマイコトキシン生産菌が繁殖定着する機会がいままでなかったこと、わが国の飼育管理が欧米諸国のそれに比して比較的注意深いこと等々を挙げる事ができるかも知れない。

見過ごされた規模の小さいマイコトキシンコースはともかくとして、1960年以降の20年間にマイコトキシンが原因ではなからうかと考えられた鶏、あるいは乳牛の中毒例が全国で4回ほど記録されている。

表1に、ヒトあるいは家畜等における実際の食中毒に際して世界で発見されたマイコトキシンの中の主なものを示す。

上記の表中に示したもの以外に、食品・飼料の優先的汚染カビを人工的に培養し、その培養物あるいは培養抽出物を実験動物に投与することによって、毒性を示すことが明らかにされた多くの物質がある。その中で有名なものとしては、肝臓毒としてルテオスカイリン、イスタンジトキシン、サイクロクロロチン等の一連のいわゆる黄変米毒、ルグロシン、アフラトキシンの前駆体と考えられているステリグマトシスチン、神経毒として衝心脚気の病因物質ではないかといわれているシトリオピリジン、腎臓毒としてシトリニンなどが知られている。

このように、現在さまざまなマイコトキシンが知られ

ているが、ひろくマイコトキシン研究の重要性を世界的に知らしめるにいたつたのは、次にやや詳しく述べるアフラトキシンの発見(1960年)と、その後続くアフラトキシン研究の成果である。それ以前にも、ソ連邦における食中毒性無白血球症、あるいはわが国における黄変米毒研究などがあつたが、世界的関心をひくにはいならなかつた。それでは、なぜアフラトキシンが世界中の注目をあび、世界中の共通的研究課題となつたのかについて次章に述べたい。同時に、アフラトキシンについて述べることは、それぞれのマイコトキシン研究のあるべき姿が、1960年発見以来20年間のアフラトキシン研究の経過の中に如実に示されているからに他ならない。

(つづく)

日 獣 の 図 書 案 内

家畜衛生指導専業研修用テキスト

環 境 汚 染 と 畜 産

A 5 63 頁 定価 300 円 (〒120 円)

米村寿男著(農水省家畜衛生試験場)

内容紹介: 環境汚染と家畜—大気 水質 土壌 環境内の防除剤 家畜関連環境汚染—大気 水質 土壌 他の汚染 畜産物汚染—農薬 放射性物質 カドミウム PCB 抗生物質 汚染物質の残留許容量