



図4 sterolのKB細胞に対する取り込みとcholesterol含量の比較 (n = 5)

** : P < 0.01

II 菜種油投与による膜機能変化について

A. 研究目的

1999年度の研究では、摂餌量の10%に相当する菜種油を4週間強制経口投与した脳卒中易発性自然発症高血圧ラット(SHRSP)の血漿および赤血球膜に含まれるステロール量および脳、心臓、胸部大動脈および腎臓の Na^+ 、 K^+ -ATPase活性の変化を調べた。その結果、血漿および赤血球膜中の総ステロールに対する相対的コレステロールレベルの低下が認められた。また、菜種油投与群の Na^+ 、 K^+ -ATPase活性は、大豆油投与群よりも高値を示した。しかし、菜種油に1%コレステロールを添加しても、血漿および赤血球膜中コレステロール量はほとんど変化しなかったことから、油中の植物ステロールが血漿や膜中のステロール組成に影響を及ぼしていると考え、今年度の研究では、植物ステロール類に注目した。まず、菜種油および大豆油中のステロール類を定量し、SHRSPに4週間投与した後の赤血球膜および血漿中ステロール量と比較した。また、植物ステロール量とSHRSPの生存日数が関連しているか否かについて確認することにした。そこで、大豆油または菜種油投与群のほかに、大豆油に菜種油特有の植物ステロールを、菜種油に大豆油特有の植物ステロールを添加した油を投与する群を設定した。無脂肪食に、これらの油を10%混合して投与し、生存日数確認実験を開始した。

B. 研究方法

1. 大豆油および菜種油中のステロール量測定

大豆油および菜種油のコレステロール、ブシカステロール、カンペステロール、スチグマステロールおよび β -シトステロールの測定を、財団法人日本食品分析センターに依頼した。

2. 血漿および赤血球膜中のステロール量測定

1の結果との比較は、昨年度の測定結果を用いて行った。

3. 植物ステロール添加油を用いた生存日数確認

4週齢の雄性SHRSPを以下の4群(1群10匹)に分けた。

I-大豆油投与群

II-大豆油+ β -シトステロール投与群

III-菜種油投与群

IV-菜種油+スチグマステロール投与群

脱脂精製飼料に総重量の10%に当たる大豆油または菜種油をそれぞれ混合し、単一の脂肪源として動物に自由摂取させた。飲料水は1%食塩水とした。1日1回症状観察をし、さらに週1回体重、摂餌量および摂水量を測定した。この実験は、現在進行中である。

C. 結果

1. 大豆油および菜種油中のステロール量表1に示した。

2. 血漿および赤血球膜中のステロール量表2および3に示した。1の結果で菜種油に多く含まれていることがわかったカンペステロールおよび β -シトステロールは、4週間摂取後に菜種油摂取群の赤血球膜および血漿に多く含まれていた。

3. 植物ステロール添加油を用いた生存日数確認

投与第 35 日まで死亡動物は観られなかった。また、一般症状、体重、摂餌量、摂水量に群間差は認められなかった(表 4-6)。実験は、現在進行中である。

D. 考察

大豆油および菜種油を 4 週間摂取した後の赤血球膜および血漿中の植物ステロール量は、摂取した食用油中に含まれるステロールの割合を反映する傾向にあった。菜種油に多く含まれているカンペステロールおよび β -シトステロールは、これらの生体試料中にも多く含まれていた。菜種油と比較して、大豆油で量が多いスチグマステロールの赤血球および血漿中量には両群で差が認められなかった。これは、油中のスチグマステロールの絶対量が少ないため、生体に吸収された含量も少なく、その差が明瞭にならなかったためと考えられる。

菜種油に特有な植物ステロール、 β -シトステロールを大豆油に添加した場合に、生存日数に影響するか否かについて検討した。また、今回測定した植物ステロールの中で唯一大豆油中の量が菜種油中の量よりも多かったスチグマステロールを大豆油特有植物ステロールとして菜種油に添加した群も設定した。投与 35 日まで、一般症状、体重、摂餌量および摂水量に群間差は認められなかった。このあと、投与 70 日程度までの間に結果が明らかになると考えられる。引き続き観察中である。

E. 結論

今年度の研究から、SHRSP に単一の脂肪源

として菜種油を 4 週間摂取させると、菜種油に特有なカンペステロールおよび β -シトステロールが血漿および赤血球膜で増加することが明らかとなった。膜に含まれるステロール類は、膜の機能に影響を与えることが知られており、1999 年度に報告している結果との関連が示唆される。SHRSP は膜機能に異常が現れ易いと考えられるため、生涯に現れるであろう系統特異的機能障害が、菜種油を脂肪源とした場合には、大豆油を脂肪源とした場合より速く現れる可能性があり、油中の特異的ステロール組成がこの変化を加速させたことが示唆された。詳細については今後さらに検討することが望まれる。

F. 研究発表

学会報告

内藤由紀子, 大原直樹. 脳卒中易発性自然発症高血圧ラットにおける菜種油長期摂取と膜機能変化. 第 74 回日本薬理学会年会 (横浜, 2001 年 3 月 21 日)

論文発表

Yukiko Naito, Hiromichi Yoshida, Tomoko Nagata, Azusa Tanaka, Hiroshi Ono and Naoki Ohara. Dietary intake of rapeseed oil or soybean oil as the only fat nutrient in spontaneously hypertensive rats and Wistar Kyoto rats. Blood pressure and pathology. *Toxicology* 146, 197-208 (2000)

Yukiko Naito, Kikuko Kasama, Hiromichi Yoshida, Naoki Ohara. Thirteen-week dietary intake of rapeseed oil or soybean

oil as the only dietary fat in Wistar Kyoto rats. Change in blood pressure. *Food and Chemical Toxicology* 38, 811-816 (2000)

Yukiko Naito, Chika Konishi, Naoki Ohara. Blood coagulation and osmolar tolerance of erythrocytes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats given rapeseed oil or soybean oil as the only dietary fat. *Toxicology Letters* 116, 209-215 (2000)

Yukiko Naito, Chika Konishi, Hideo Kaatsumura, Naoki Ohra. Increase in blood pressure with enhanced Na⁺, K⁺-ATPase activity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats after 4-week intake of rapeseed oil as the sole dietary fat. *Pharmacology and Toxicology* 87, 144-148 (2000)

表1 大豆油および菜種油中ステロール類 (mg/100 g 油)

ステロール類	大豆油	菜種油
コレステロール	1	2
ブラシカステロール	4	73
カンペステロール	61	250
スチグマステロール	53	2
β -シトステロール	168	380

表2 赤血球膜中ステロール類

ステロール類	大豆油	菜種油
コレステロール	159.7±14.9	160.2±3.8
ブラシカステロール	0.2± 0.03	0.1±0.001**
カンペステロール	1.1± 0.1	2.6±0.1***
スチグマステロール	0.1± 0.01	0***
β-シトステロール	0.9± 0.1	1.3±0.04***

10例の平均±標準誤差 (μg/mg 凍結乾燥重量) で表す.

p<0.01, *p<0.001, 大豆油と比較し, 有意差有り (unpaired t test)

表3 血漿中ステロール類

ステロール類	大豆油	菜種油
コレステロール	816.9±57.3	792.1±20.4
ブラシカステロール	0	0
カンペステロール	7.3±0.4	18.0±0.7***
スチグマステロール	0.5±0.1	0.5±0.1
β-シトステロール	9.0±0.6	14.3±0.4***

10例の平均±標準誤差 (μg/mL) で表す.

***p<0.001, 大豆油と比較し, 有意差有り (unpaired t test)

表4 体重の推移

群	投与開始後日数					
	1	8	15	22	29	35
大豆油	69.2 ±1.7	107.7 ±2.3	145.8 ±2.4	195 ±2.5	228.3 ±2.7	247.6 ±4.3
大豆油 + β -シトステロール	68.1 ±1.5	106.4 ±2.0	146.4 ±2.6	194.6 ±2.8	226.1 ±3.1	246.7 ±2.3
菜種油	67.8 ±1.9	107.1 ±2.6	146.3 ±3.9	195.5 ±4.6	229.0 ±4.9	250.1 ±5.0
菜種油 + ステロロール	71.0 ±1.5	108.6 ±2.2	148.7 ±2.3	194.7 ±2.9	226.2 ±3.1	241.4 ±3.8

10例の平均±標準誤差 (g) で表す。

表 5 摂餌量の推移

群	投与開始後日数					
	1	8	15	22	29	35
大豆油	13.7 ±0.5	12.3 ±0.4	14.3 ±0.4	19.2 ±0.3	17.2 ±0.5	17.7 ±0.6
大豆油 + β -シトステロール	12.8 ±0.5	12.8 ±0.2	14.5 ±0.3	19.9 ±0.7	17.4 ±0.3	18.2 ±0.3
菜種油	13.9 ±0.4	12.6 ±0.5	14.2 ±0.5	18.8 ±0.6	18.5 ±0.6	18.8 ±0.6
菜種油 + ステロロール	13.2 ±0.3	12.4 ±0.4	14.5 ±0.5	19.7 ±0.6	17.4 ±0.4	14.8 ±1.8

10 例の平均 ± 標準誤差 (g) で表す.

表6 摂水量の推移

群	投与開始後日数					
	1	8	15	22	29	35
大豆油	28.9 ±1.9	32.6 ±1.4	36.8 ±1.8	45.4 ±2.8	49.5 ±2.9	46.0 ±2.3
大豆油+β-シトステロール	31.1 ±2.1	32.2 ±1.5	36.2 ±1.4	45.4 ±2.3	47.9 ±2.1	47.0 ±2.8
菜種油	32.6 ±1.9	28.7 ±1.3	34.7 ±1.5	45.2 ±2.9	53.7 ±2.3	53.5 ±2.4
菜種油+アサゲマスステロール	32.4 ±1.5	32.4 ±0.9	35.5 ±1.9	47.5 ±2.9	49.2 ±3.0	47.5 ±3.2

10例の平均±標準誤差 (g) で表す。

Ⅱ．分担研究報告書

5．アガリクス茸による健康影響に関する調査研究

関田 清司

「アガリクス茸」による健康影響に関する調査研究

分担研究者 関田清司
研究協力者 井上 達

【研究要旨】キノコの菌糸体、子実体、菌糸体培養液等を製品化した商品が「健康食品」として販売されている。特に免疫機能亢進や抗癌作用が話題となっているキノコに「アガリクス茸」がある^注。一方、キノコの分類学上 *Agaricus* 属（和名ハラタケ属）に属するキノコにヒドラジン誘導体が含まれていることから健康への影響を危惧する声がある。本研究では、「アガリクス茸」の安全性の観点から、*Agaricus* 属のキノコ及びこの分野での研究が比較的進んでいる *Gyromitra esculenta*（アミガサタケ）におけるヒドラジン誘導体の含有、含有が確認された誘導体に関する一般毒性、発癌性、催奇形性について文献調査した。また、*Agaricus blazei* Murill（ヒメマツタケ）の生物活性の面から文献調査した。結果、*Agaricus* 属のキノコ 27 種と *Gyromitra esculenta* にヒドラジン誘導体の存在が明らかとなった。キノコの成分として確認されている一部のヒドラジン誘導体に関する発癌性を含む毒性が明らかにされていた。また、*Agaricus bisporus*（ツクリタケ、通称：マッシュルーム）及び *Gyromitra esculenta* で動物実験により発癌作用が確認されていた。しかし、キノコの摂取を介したヒドラジン誘導体のヒトの健康への影響は明らかとなっていなかった。一方「アガリクス茸」*Agaricus blazei* Murill に関しては、ヒドラジン誘導体の存在、あるいは発癌性を含む毒性に関する報告は見あたらなかった。逆に抗癌（腫瘍）作用に関する文献が多数見られた。これは、「アガリクス茸」が誘導体を含まないあるいは毒性がない事を意味するものではなく、この分野での研究が行われていない事を意味するものと考えられた。更に今日、健康食品として販売されている「アガリクス茸」は菌糸体の培養液、菌糸体の濃縮液、乾燥粉末であったり、通常のキノコの摂食方法とは異なる方法で摂食されており、大量摂取も視野に入れ、その安全性について考えなければならない。これらの事情を考えれば、「アガリクス茸」のヒドラジン誘導体の分析あるいは動物実験による「アガリクス茸」の長期摂取による健康への影響について検討するなどの必要があると考えられる。併せてその実施に当たっては、キノコそのものを対象に実施するか、健康食品としての「アガリクス茸」について行うのか、商品としては形状や成分が異なる多数の製品のいずれから、どのような考え方で選定するのか等の問題点も存在する。

A. 研究目的

「健康食品」として販売され、免疫機能亢進や抗癌作用が話題を呼んでいるキノコに「アガリクス茸」*Agaricus blazei* Murillがある。一方、キノコの分類学上 *Agaricus* 属（和名ハラタケ属）に属する多数のキノコにはヒドラジン誘導体の含有が確認されており、ヒドラジン誘導体の毒性との関連から健康障害を危惧する声がある。本研究では、「アガリクス茸」の健康影響及び安全性、あるべき今後の研究課題を明らかにする目的で、*Agaricus*

属キノコのヒドラジン誘導体含有の有無、含有が確認された誘導体に関する発癌性や催奇形性を含む毒性情報に関する文献を調査整理した。

注）「アガリクス茸」はキノコ名としては存在しない。アガリクス (*Agaricus*) はキノコの属名で、「アガリクス茸」と称されているキノコは、学術的にはハラタケ科 (*Agaricaceae*) ハラタケ属 (*Agaricus*) の *Agaricus blazei* Murill のことである。和名はヒメマツタケ。

B. 実験方法

キノコとヒドラジン誘導体の毒性関係の論文を多数発表している University of Nebraska Medical Center の Toth 博士による以下の六つの総説を対象に、*Agaricus* 属のキノコ及びこの分野での研究が比較的進んでいる *Gyromitra esculenta* (アミガサタケ) におけるヒドラジン誘導体の含有、含有が確認された誘導体に関する一般毒性、発癌性、催奇形性の部分について要約し、「アガリクス茸」との関連性を検討した。さらに総説に引用されていた関連文献について収集した。また、MEDLINE 検索により「アガリクス茸」の生物活性に関する文献調査を行い、安全性の面から検討した。

1) Toth B. A review of the natural occurrence, synthetic production and use of carcinogenic hydrazines and related chemicals. *In vivo* 14: 299-320, 2000.

2) Toth B. Toxicities of hydrazines: A review. *In vivo* 2: 209-242, 1998.

3) Toth B. Mushroom toxins and cancer(review): *International Journal of Oncology* 6:137-145,1995.

4) Toth B. A review of cancer risk associated with human exposure to hydrazines. *International Journal of Oncology* 4:231-239, 1994.

5) Toth B. Teratogenic hydrazines: A review. *In vivo* 7: 101-110, 1993.

6) Toth B. A review of the antineoplastic action of certain hydrazines and hydrazine-containing natural products. *In vivo* 10:65-96.1996.

C. 結果

1) Toth B. A review of the natural occurrence, synthetic production and use of carcinogenic hydrazines and related chemicals. *In vivo* 14: 299-320, 2000. (発がん性ヒドラジン及びその関連物質の天然物の存在、人工合成物質及び消費に関する総説)

本総説では、ヒドラジン及び誘導体の自然界での存在、人工合成物質及び消費について検討が加えられている。キノコに関しては *Agaricus bisporus* (ツクリタケ) と *Gyromitra esculenta* の 2 種類。その他のキノコとして 35 種類について記述されている。この内の 26 種類は *Agaricus* 属のキノコに関するものであった。以下に *Agaricus* 属の 27 種類と

Gyromitra esculenta に関する部分を要約した。

(1) *Agaricus* 属のキノコ

① *Agaricus bisporus* (ツクリタケ、いわゆるマッシュルーム)

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine (別名 Agaritine)
含有量: 約 0.03% マッシュルームに含まれている (文献 9-14)。凍結乾燥と生では 0.08% (0.033~0.173%) であった (15)。抽出物では 0.4~0.7mg/g、調理物 (ソテー) では 0.3mg/kg、冷凍物では 0.033mg/kg (18)。新鮮物で 94~629 μ g/g、缶詰では 1~55 μ g/g、缶詰液体部分では 3~103mg/l、乾燥物では 2,110~6,905 μ g/g であった (21)。新鮮物では 0.065% (23)、生では 100~250 μ g/g と 80~190 μ g/g、缶詰では 6~33 μ g/g (24)。乾燥物では 6520 μ g/g、菌糸体では 0.5mM (=135mg/l)、胞子体では 0.6~1.2mM (7.5-15 μ mol g⁻¹)/cell solution (25)。

4-(Hydroxymethyl)benzenediazonium ion
含有量: 0.06ppm (34)。確認 (33,35)。

4-Hydrazinobenzoic acid.

含有量: フレッシュマッシュルームでは 10.7 μ g/g (36)、検出できず、この物質は一時的な前駆体で、不安定であると考えられている (23)。

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-carboxy-phenylhydrazine

含有量: 湿重量で 42 μ g/g (37)。検出できなかった (23)。

4-(Hydroxymethyl)phenylhydrazine

Agaricus bisporus は γ -glutamyltransferase を含んでいる。この酵素は agaritine を L-glutamate と 4-(hydroxymethyl)phenylhydrazine とに加水分解する反応を触媒する (13)。さらに *Agaricus bisporus* がこの化合物を成長期間中恒常的に作り続けることには疑いがないとしている (23)。しかしながら、この物質はこれまでのところ、マッシュルームの抽出物からは確認されていない。

Agaricus bisporus の消費量

アメリカ (1998 年から 1999 年までの年間消費量) 4 億 5 千万 kg (38)、ヨーロッパ (1995

年生産量とその処理量) 10 億 2200 万 kg (39)、アジア、アフリカその他の国々でも生産され、食用にされている。中国と台湾は、このキノコの相当量の輸出国である。

② *Agaricus xanthodermus* (シロモリノカサ)。

4-Hydroxybenzenediazonium ion (sulfonate)
含有量：含有量は不明だが、4-hydroxybenzenediazonium ion を含む (70)。

β -N-[γ -L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritrine)
含有量：担孢子体の煮沸絞り汁には、*Agaricus bisporus* と同程度 0.07% 含まれる (12)。

消費：アガリクス属では、食中毒を引き起こす数少ない種類の一つ、感受性により、こん睡や嘔吐、下痢等を引き起こすことがある (69)。通常口にされない。

③ *Agaricus pattersonii*

β -N-[γ -L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritrine)
含有量：担孢子体の煮沸絞り汁には、*Agaricus bisporus* と同程度 0.07% 含まれる (12)。

消費量：食べられるが、一般的には口にされない。

④ *Agaricus argentatus*

β -N-[γ -L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritrine)
含有量：担孢子体の煮沸絞り汁には、*Agaricus bisporus* と同程度 0.07% 含まれる (12)。

消費量：食べられるが、あまり口にされない。

⑤ *Agaricus campestris* (ハラタケ)

β -N-[γ -L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritrine)
含有量：担孢子体の煮沸絞り汁には、*Agaricus bisporus* と同程度 0.07% 含まれる (12)。

4- (Hydroxymethyl) benzenediazonium ion

含有量：量不明、報告あり (35)。

β -N-[γ -Glutamyl]-4-formyl-phenylhydrazine : (Agarital)
含有量：抽出物で確認 (71)。

消費量：「meadow mushroom」或いは「pink button」と呼ばれる。北米やヨーロッパの草地に普通に見られる、野生のおいしいきのこである (7)。日本でも食べられている。

⑥ *Agaricus comptulis* (コハラタケ)

β -N-[γ -L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine:ag : (Agaritrine)
含有量：担孢子体の煮沸絞り汁には、*Agaricus bisporus* と同程度 0.07% 含まれる (12)。

消費量：食用にできるが、あまり口にされない。

⑦ *Agaricus crocodilinus*

β -N-[γ -L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritrine)
含有量：担孢子体の煮沸絞り汁には、*Agaricus bisporus* と同程度 0.07% 含まれる (12)。

消費量：食用となるが、あまり食べられていない。

⑧ *Agaricus edulis*

β -N-[γ -L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritrine)
含有量：担孢子体の煮沸絞り汁には、*Agaricus bisporus* と同程度 0.07% 含まれる (12)。

消費量：おいし食用キノコとして知られているが、その消費量は不明である。

⑨ *Agaricus hortensis*

β -N-[γ -L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritrine)。
含有量：担孢子体の煮沸絞り汁には、*Agaricus bisporus* と同程度 0.07% 含まれる (12)。

消費量：食用となるが、その消費量は不明である。

⑩ *agaricus micromegathus*

β -N-[γ -L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy-

methylphenylhydrazine : (Agaritine)

含有量：担孢子体の煮沸絞り汁煮には、*Agaricus bisporus* と同程度 0.07%含まれる (12) .

消費量：食用であるか否か、不明.

⑪ *Agaricus perrarus*

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritine)

含有量：担孢子体の煮沸絞り汁には、*Agaricus bisporus* と同程度 0.07%含まれる (12). 乾燥物では 1.25% (23) .

4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion

含有量：その量は不明だがこの物質が含まれていた (35) .

消費量：食用であるか否か、不明.

⑫ *Agaricus sylviculus*

4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion

含有量：その量は不明だがこの物質が含まれていた (35) .

消費量：食用であるか否か、不明.

⑬ *Agaricus campester*

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritine) .

含有量：野生種では、乾燥重量で 0.26% (0.02-0.1%) (23) .

消費量：食用であるか否か、不明.

⑭ *Agaricus arvensis* (シロオオハラタケ、オオハラタケ)

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritine) .

含有量：野生種の抽出物には、乾燥重量にして、0.02-1.85%の範囲で、平均 0.65%のアガリチンが含まれていた (23) .

4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion

含有量：その量は不明だが、この物質が含まれていた (35) .

消費量：「horse mushroom」とも呼ばれる (73)、すばらしくおいしいが、その消費量は不明である.

⑮ *Agaricus excellens*

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritine) .

含有量：野生種では、乾燥重量で 0.46% (0.03-0.9%) (23) .

消費量：食用に適するか否か、不明.

⑯ *Agaricus macropus*

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritine) .

含有量：野生種では、乾燥重量で 0.86% (0.07-2.50%) (23) .

消費量：食用に適するか否か、不明.

⑰ *Agaricus vaporarius*

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritine) .

含有量：乾燥重量で 0.10% (23) .

消費量：味はよい. 消費量不明.

⑱ *Agaricus subperonatus*

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritine)

含有量：乾燥重量で 0.25% (23) .

消費量：食用に適するか否か、不明.

⑲ *Agaricus silvicola* (シロモリノカサ)

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritine)

含有量：乾燥重量で 0.25% (0.05~1.2%) (23) .

消費量：このキノコは、「wood mushroom」とも呼ばれる (73) . 消費量不明.

⑳ *Agaricus bitorquis*

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritine)

含有量：野生種では、乾燥重量で 0.71% (0.05-2.0%) (23) .

4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion

含有量：検出したされたが、量不明 (35) .

消費量：「spring agaricus」と呼ばれている (74) . 味は良いが消費量不明.

㉑ *Agaricus augustus*

β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : (Agaritine)

含有量：野生種では、乾燥重量で 0.80% (0.10-2.20%) (23) .

消費量：一般名は、「prince」であり (73) 味がよいが、消費量不明.

22 *Agaricus niveolutescens*
 β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-
methylphenylhydrazine : (Agaritrine)
含有量 : 野生種では、乾燥重量で平均 0.40%
(23) .

消費量 : 味は良いが、消費量不明.

23 *Agaricus nivescens*
4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion
含有量 : 検出されたが、量不明 (35)
消費量 : 食味や消費量不明

24 *Agaricus pequinii*
4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion
含有量 : 検出されたが、量不明 (35)
消費量 : 食味や消費量不明

25 *Agaricus phaeolepidotus*
4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion
含有量 : 検出されたが、量不明 (35)
消費量 : 食味や消費量不明

26 *Agaricus praeclaresquamosus* v *terricolor*
(ナカグロモリノカサ?)
4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion
含有量 : 検出されたが、量不明 (35)
消費量 : 食味や消費量不明

27 *Agaricus pratensis*
4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion
含有量 : 検出されたが、量不明 (35)
消費量 : 食味や消費量不明.

(2) *Gyromitra esculenta* (アミガサタケ)
Acetaldehyde methylformylhydrazone :
(Gyromitrin)
含有量 : 凍結乾燥品では 0.1~0.3% (47) .
0.9% (48,49) . 9 種類 の揮発性
methylformylhydrazone を確認、長期乾燥後
と煮沸により減少 (50-53) . 新鮮な物での 9
種類の揮発性 methylformylhydrazone 量は 57
 μ g/g 、この内 Acetaldehyde
methylformylhydrazone は 49.9 μ g/g であつ
た (54, 55) . 菌糸体では 60~320 μ g/g (59) .

Pentanal methylformylhydrazone
含有量 : 0.1% を確認 (48, 49) 、0.8
 μ g/g (54,55) .

3-Methylbutanal methylformylhydrazone

含有量 : 3.3% (48,49) 、2.2 μ g/g (54, 55)

Hexanal methylformylhydrazone
含有量 : 0.6% (48,49) 、1.4 μ g/g (54, 55)

Propanal methylformylhydrazone
含有量 : 1 μ g/g (54, 55) .

Butanal methylformylhydrazone
含有量 : 0.6 μ g/g (54, 55) .

Octanal methylformylhydrazone
含有量 : 0.2 μ g/g (54, 55) .

trans-2-Octenal methylformylhydrazone
含有量 : 0.6 μ g/g (54, 55) .

cis-2-Octenal methylformylhydrazone
含有量 : 0.3 μ g/g (54, 55) .

N-Methyl-N-formylhydrazine
含有量 : 乾燥物では 250-600 μ g/g (47) 、
200 μ g/g (57) .

Methylhydrazine
含有量 : 新鮮な物では 124.5 μ g/g 、また
傘に比べ柄では濃度が高いことを示した (61,
62) . 標高 900m と 2200m でのキノコ、200-350
 μ g/g と 50-60 μ g/g と差が見られた (63) .
缶詰では 5-65 μ g/g (64, 65) .

消費量 : 1971 年、おそらく世界で毎年 100
万人が食べている (66) .

(3) 小括

Agaricus 属のキノコ 27 種で 7 種類のヒド
ラジン誘導体あるいはその関連化合物の含有
が確認された (表 1) . 特に、 β -N-[γ -L-
(+)-Glutamyl]-4-hydroxymethylphenyl-
hydrazine : (Agaritrine) 及び 4-
(hydroxymethyl)benzenediazonium ion は多
くの *Agaricus* 属のキノコでその存在が確認
されていた。しかし、*Agaricus blazei* Murill
に関してはの記述はなかった。また *Gyromitra*
esculenta で、11 のヒドラジン誘導体の含有
が明らかにされていた (表 2) . 化学構造式
を図 1 に示した。比較的良く研究されている
Agaricus bisporus と *Gyromitra esculenta* で、
それぞれ 5 あるいは 6 種類のヒドラジン誘導
体あるいはその関連化合物が確認されている

ことから、*Agaricus blazei*にもヒドラジン誘導体が成分として含有されている可能性が大きく、*Agaricus blazei*のヒドラジン誘導体に関する分析が必要と考えられた。また分析に当たっては、含有量が栽培法、キノコの部位、収穫後の処置法などにより異なることから、これらのことも考慮する必要があると考えられる。なお、本論文には、各化合物に関する毒性の記載はなかった。(番号)で示した文献のリストを参考資料1として添付した。

2) Toth B. Toxicities of hydrazines: A review. In vivo 2: 209-242, 1998. (ヒドラジン化合物の毒性)

本論文では、ヒドラジン、ヒドラジン誘導体及びその関連化合物のヒトあるいは動物実験から得られた毒性影響について 22 物質の項目を起こし、記述してある。また文献提示の形で 38 物質が記載されている。これらの物質の内から前項の文献 (Toth B. A review of the natural occurrence, synthetic production and use of carcinogenic hydrazines and related chemicals. In vivo 14: 299-320, 2000) から *Agaricus* 属のキノコで存在が明らかとなった 7 化合物と *Gyromitra esculenta* に存在が明らかとなった 11 化合物を対象に検討を行った。その結果、本論文には文献提示の形を含め 6 物質について述べられていた。

(1) *Agaricus* 属のキノコで含有が確認された物質。

① p-hydrazinobenzoic acid.

ヒト：データなし。

イヌ：0.3~2.2mg/kg、皮下投与、重篤な肝臓障害なし (156)。

ウサギ：皮下投与、赤血球崩壊(80)。

モルモット：1/15 または 1/30molar 溶液、1.5 cc/kg、7 日皮下組織投与、赤血球数、ヘモグロビン量軽度減少 (173)。

② β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-carboxyphenylhydrazine.

ヒト：データなし。

マウス：1.4 mg/g、1/週、52 週間経口投与、観察生涯、線維腫、線維肉腫発生増加 (58)。

(2) *Cyromitra esculenta* で含有が確認された物質。

① Actaldehyde methylformylhydrazone.

ヒト：毒性データなし。

ウサギ：0.05, 0.5 及び 5.0 mg/kg/day, 90 日間飲水投与。体重及び肝臓重量の減少、血清 GOT, GPT 増加、腎尿細管上皮の変性、中度の蛋白尿など (72)。

ウサギ：65, 70 及び 75 mg/kg, 単回経口投与、持続性強直痙攣、過敏、尿検査値の異常、血清 GOT、GPT の増加、肝臓の脂肪変性など、死亡例も見られた (73)。

ラット：200, 250, 300, 325, 350 mg/kg, 単回経口投与、持続性強直痙攣、過敏、尿検査値の異常、肝臓の脂肪変性など、死亡例あり (73)。

ラット：200mg/kg, 単回経口投与、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長、チトクローム P-450 の減少 (74)。

ラット：50, 100, 200mg/kg, 単回経口投与、尿量増加、尿中ナトリウムとカリウム増加 (75)。

マウス：1.5, 3.0, 6.0, 12 mmol/kg, 単回経口投与、神経性障害、肝臓と腎臓の退色、変性、局所壊死及び炎症、腎臓皮質の出血、心筋の変性など、死亡例も見られた (76)。

マウス：400 mg/kg 単回経口投与、神経性障害、肝臓及び腎臓の変性、死亡例あり、ビタミン B6, C, γ -aminobutylic acide の投与により、毒性抑制 (77)。

ニワトリ：0.005, 0.5, 5.0 mg/kg/day, 飲水 90 日間投与、肝臓重量の減少、血清 GPT の増加、肝臓、心筋、腎尿細管細胞の退行性変化など (72)。

ニワトリ：50, 100, 200, 400 mg/kg, 経口単回投与、明らかな変化なし (73)。

② N-Methyl-N-formylhydrazine.

ヒト：毒性データなし。

ラット：150mg/kg, 単回経口投与、尿中へのカリウム排出増加 (75)。

ラット：150mg/kg, 単回経口投与、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長、チトクローム P-450 の減少 (74)。

マウス：雌 500 μ g/g, 雄に 300 μ g/g, 単回経口投与、全ての被験動物が死亡、痙攣は見られなかった、肝臓、腎臓、肺に組織変化 (87)。

マウス：0.38m mole/kg, 0.76 m mole/kg, 1.52 m mole/kg, 3.04 m mole/kg, 単回経口投与、神経性障害、肝臓と腎臓の退色と壊死、腎皮質の出血、心筋の変性、膀胱と腸での出血、数例の死亡 (76)。

③ Methylhydrazine.

ヒト：50ppm、70ppm、90ppm、10分吸入曝露、涙眼、赤眼、鼻の軽いむず痒さ、不快感、ハインツ小体の出現、呼吸器感染(268)。

アカゲザル：2.5~10mg/kg、23日間腹腔投与、嘔吐、痙攣、流涎、数例死亡(269)。

アカゲザル：2.5mg/kg、5.0mg/kg、2回投与、臨床症状発現の前に、行動抑制(270)。

アカゲザル：2.5mg/kg、5.0mg/kg、5日腹腔内投与、行動、食欲、聴覚、視覚等に影響、嘔吐、肝臓小葉中心性壊死(271)。

アカゲザル：2.5mg/kg、5.0mg/kg、7.5mg/kg、単回あるは14日間反復腹腔内投与、摂餌抑制、体重減少、嘔吐、痙攣等とミトコンドリアへ影響等(272)。

アカゲザルとリスザル：82、145、162、340ppm、15、30、60分間吸入曝露、目の刺激、流涎、舐ずり、嘔吐、痙攣等と溶血、ヘマトクリット減少、網赤血球増加等、と数例の死亡(273)。

アカゲザル：0.5mg、1.0mg、2.0mg、4.0mg/kg、5日間×2回(9日休止)、腹腔内投与、行動障害(274)。

アカゲザルとリスザル：各種濃度、15分、30分、60分単回吸入曝露、眼刺激、流涎、運動障害、中枢神経障害、赤血球障害、死亡例あり(275)。

リスザル：0.2ppm、1.0ppm、2.0ppm、5.0ppm、6時間/日、5日/週、6ヶ月吸入曝露、変化なし(276)。

アカゲザル：0.2ppm、1.0ppm、2.0ppm、5.0ppm、6時間/日、5日/週、6ヶ月吸入曝露、赤血球数減少、ハインツ小体出現と溶血(277)。

アカゲザル：0.2ppm、1.0ppm、2.0ppm、5.0ppm、10ppm、90日間吸入曝露、病理学的変化なし(278)。

ビーグル：複数の濃度、単回4時間吸入曝露、流涎、嘔吐、呼吸困難、痙攣、興奮、体温上昇、赤血球数減少等と肺出血、数例死亡(105)。

雑種犬：(279)、(106)、(109)、(281)(283)。

ビーグル：96ppm、195ppm、390ppm、15分、30分、60分吸入曝露、目の刺激、流涎、舐ずり、嘔吐、瞳孔拡大、運動失調等と赤血球に影響、数例死亡(273)。

ビーグル：5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、

15mg/kg、20mg/kg、30mg/kg、単回腹腔内投与、赤血球と腎障害(284)。

ビーグル：吸入曝露あるいは15mg/kg注射、血尿、血色素尿、乏尿、腎障害(282)。

ビーグル：96ppm、195ppm、390ppm、15分、30分、60分吸入曝露、目の刺激、流涎、舐めずり、嘔吐、運動機能障害、赤血球系障害(273)。

ビーグル：5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg/kg、単回腹腔内投与、赤血球障害、痙攣等、死亡例(284)。

ビーグル：3.7mM/kg 経皮投与、角膜浮腫(215)。

ビーグル：各種濃度、15分、30分、60分単回吸入曝露、眼刺激、流涎、嘔吐、下痢等、赤血球障害、運動障害、肺と肝臓鬱血、クモ膜下出血等、死亡例(275)。

ビーグル：0.2ppm、1.0ppm、2.0ppm、5.0ppm、6時間/日、5日間/週、6ヶ月、吸入曝露、肝臓、腎臓障害(276)。

ビーグル：0.2ppm、1ppm、2ppm、5ppm、6時間/日、5日間/週、6ヶ月、吸入曝露、赤血球障害、骨髓細胞減少、血清ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、無機リン上昇(277)。

ビーグル：0.04ppm、0.1ppm、1.0ppm、2.0ppm、5.0ppm、10.0ppm、90日間吸入曝露、血清リンとアルカリフォスファターゼ増加、溶血、肝臓充血(278)。

ビーグル：0.5mg/kg、1.0mg/kg、1.5mg/kg、2日皮下投与、赤血球障害、減少、クッパー細胞、腎臓曲部尿細管、脾臓マクロファージの色素沈着(285)。

ウサギ：0.11mmole/kg、0.22mmole/kg、0.33mmole/kg、0.44mmole/kg、0.54mmole/kg、単回静脈内投与、メトヘモグロビン血症、数例死亡(286)。

モルモット：0.11mmole/kg、0.22mmole/kg、0.40mmole/kg、0.47mmole/kg、0.54mmole/kg、単回心臓内投与、メトヘモグロビン血症、数例死亡(286)。

ラット：数段階の濃度、4時間、単回吸入曝露、不安、呼吸困難、痙攣、眼球突出、数例死亡(105)。

ラット：単回静脈内、腹腔内、経口投与、LD₅₀は、それぞれ、33mg/kg、32mg/kg、32mg/kg(106,279)。

ラット：10~100mg/kg、単回腹腔内投与、痙攣、立毛(119)。

ラット：0.11mmole/kg、0.22mmole/kg、0.33mmole/kg、0.43mmole/kg、0.54mmole/kg、単回静脈内投与、メトヘモグロビン血症 (286)。

ラット：15.6mg/kg、単回腹腔内投与、血液凝固系障害 (278)。

ラット：78ppm、127ppm、244ppm、427ppm、30分、60分、240分、吸入曝露、鼻と目の刺激、下痢、呼吸困難、立毛、自発運動亢進、死亡例等 (273) (275)。

ラット：硝酸塩の形、単回経皮、経口、腹腔、静脈内投与、LD₅₀は、それぞれ、285mg/kg、133mg/kg、43mg/kg、38mg/kg (288)。

ラット：0.2ppm、1.0ppm、2.0ppm、5.0ppm、6時間/日、5日/週、6ヶ月、吸入曝露、病理学的障害なし (276)。

ラット：0.2ppm、1.0ppm、2.0ppm、5.0ppm、6時間/日、5日/週、6ヶ月、吸入曝露、成長率低下 (277)。

ラット：0.04ppm、0.1ppm、1.0ppm、90日間吸入曝露、成長率低下、溶血作用 (278)。

ハムスター：単回経皮、経口、腹腔内投与、痙攣、肺出血、LD₅₀は、それぞれ 325mg/kg、72mg/kg、44mg/kg (288)。

マウス：複数段階の濃度、単回 4 時間吸入曝露、不安、呼吸困難、痙攣、数例死亡 (105)。

マウス：28mg/kg、33mg/kg、60mg/kg の MH が、単回経口、静脈、腹腔内投与、痙攣と死亡 (279)。

マウス：単回静脈、腹腔、経口投与、LD₅₀は、それぞれ、33mg/kg、32mg/kg、33mg/kg (106)。

マウス：82mg/kg、単回腹腔内投与、痙攣、数例死亡 (129)。

マウス：5mg/kg、8mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、50mg/kg、100mg/kg、単回腹腔内投与、痙攣、死亡例 (130)。

マウス：65ppm、92ppm、122ppm、272ppm、30分、60分、120分、240分、吸入曝露、鼻と目刺激、下痢、呼吸困難、警戒、立毛、自発運動亢進、痙攣等、死亡例 (273、275)。

マウス：0.2ppm、1.0ppm、2.0ppm、5.0ppm、6時間/1日、5日/週、6ヶ月、吸入曝露、肝臓障害血鉄症、肝臓、脾臓、腎臓のヘモジデリン沈着 (276)。

マウス：0.2ppm、1.0ppm、2.0ppm、5.0ppm、6時間/日、5日/週、6ヶ月、吸入曝露、2.0ppm、5.0ppm 死亡 (277)。

マウス：40μg/kg、単回皮下投与、痙攣、死亡、肝細胞と腎臓尿管細胞空胞化、肺鬱血 (87)。

マウス：0.38mmole/kg、0.76mmole/kg、1.52mmole/kg、3.04mmole/kg、単回経口投与、神経性障害、肝臓と腎臓障害、心筋変性、数例死亡 (76)。

ヒキガエル (*Zenopus laevis*)：胚、3mg/l、5mg/l、10mg/l、15mg/l の濃度で水中、小頭症、単眼症、胴体短小化、脊索異常、胚死亡例 (132)。

ヒキガエル (*Zenopus laevis*)：胚、1.0mg/l、10.0mg/l、100.0mg/l の濃度で水中、3日間、1.0mg/l 未満影響なし、10.0mg/l 以上致命的影響 (133)。

④ pentanal methylfromylhydrazone.

ヒト：データなし

マウス：50μg/g、1/週、52週間経口投与、観察生涯、肺、肝臓、包皮腺で腫瘍発生、それぞれ雌で 72, 16, 0%、雄で 60, 2, 12%、対照群では、雌で 26, 0, 0%、雄で 22, 0, 0% (59)。

(3) 小括

ヒト、サル、ウサギ、ラット、ニワトリ、カエルなどに対して、消化器系、呼吸器系、神経系、造血系、生殖系など多器官に及ぼす毒性が明らかとなった。論文の著者もヒドラジン誘導体の器官非特異性の毒性について指摘していた。残念ながら、広く *Agaricus* 属で確認された β-N-[γ-L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy-methylphenylhydrazine : Agaritine や 4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion についての記述はみられなかった。(番号)で示した文献のリストを参考資料 2 として添付した。

3) Toth B. Mushroom toxins and cancer(review): International Journal of Oncology 6:137-145,1995. (マッシュルームの毒性と癌(総説))

本論文では、さまざまな角度からキノコの摂取と発がん性の問題について触れられている。この内、発癌実験成績に関するものとして、*Agaricus bisporus*、*Agaricus xanthoderum* あるいは *Gyromitra*

asculenta の含有成分として確認されているヒドラジン誘導体及びその関連物質計 11 種と *Agaricus bisporus* 及び *Gyromitra asculenta* そのものについてまとめられていた。日本の新鮮な栽培椎茸から少量の Agaritine を見つけたとの報告 (27) も記載されていた。以下に要約を記した。

動物種は全てマウスである。

(1) *Agaricus bisporus*

① N²-Acetyl-4(hydroxymethyl)phenylhydrazine (33)

腫瘍発生部位：肺、血管

② 4-(Hydroxymethyl)benzenediazonium sulfate (30,35,41)

腫瘍発生部位：腺胃、皮膚、皮下組織

③ β-N-(γ-L(+)-Glutamyl-4-carboxyphenylhydrazine (37)

腫瘍発生部位：皮下組織

④ p-hydrazinobenzoic acid hydrochloride (40)

腫瘍発生部位：大動脈

⑤ *Agaricus bisporus* (38)

腫瘍発生部位：骨組織、前胃、肺、肝臓

(2) *Agaricus xanthodermus*

① 4-Hydroxybenzenediazonium sulfate (42)

腫瘍発生部位：皮下組織

(3) *Gyromitra esculenta*

① Methylhydrazine (31)

腫瘍発生部位：肺

② N-Methyl-N-formylhydrazine (32,34)

腫瘍発生部位：肝臓、肺、胆のう、胆管、血管、包皮腺

③ Acetaldehyde methylformylhydrazone (36)

腫瘍発生部位：肺、包皮腺、前胃、陰核腺

④ Pentanal methylformylhydrazon (39)

腫瘍発生部位：肺、肝臓、包皮腺

⑤ Hexanalk methylformylhydrazone (44)

腫瘍発生部位：肺、肝臓、包皮腺

⑥ 3-Methylbutanal methylformylhydrazone (43)

腫瘍発生部位：肺、包皮腺、肝臓、胆のう、甲状腺

⑦ *Gyromitra esculenta* (45)

腫瘍発生部位：肺、鼻腔、血管、前胃、腺胃、盲腸、肝臓

(3) 小括

本論文からは実験条件が不明であったので、引用文献(参考資料 3)より、投与条件を調べ表 3 まとめた。3 種のきのこ (*Agaricus bisporus*, *Agaricus xanthodermus*, *Gyromitra esculenta*) とその成分であるヒドラジン誘導体はマウスの 16 の器官及び組織に癌発生を誘発した。発生部位は、前胃部、腺胃部、盲腸、肝臓、胆管、胆のう等の消化器系が含まれていた。論文の著者はこれらのことから、少なくともこれらの物質のいくつかは、消化器系に特異的に働くと考察している。これらの物質のほとんどが経口で投与されたことから、癌発生がこれらの器官で見られたことは当然ともいえる。また、マウスの多くの系統で、肺は多くの発癌性化学物質の標的となるとしても、鼻腔や肺といった呼吸器系での癌の発現は、予想されなかったものであった。大動脈を含めた血管の発癌は hydrazine 分子と血管細胞の特別な結合能力を強く示唆した。皮膚と皮下組織での癌の誘発は、化学物質の反応性が高いことから、適用部位での局所的な障害による。最後に、包皮腺、陰核腺、骨、甲状腺などでの癌の発現は現在のところ、説明できない。また、将来的課題として調理したキノコが発癌性を有するか実験的に確かめる事、キノコの消費量と癌発生の疫学的調査、分子レベルでの研究が急がれると提言している。一方、キノコの摂取を止めるべきかとの問いには確かな情報が得られるまで答える事はきない。現時点では世間を混乱させるような根拠はない。とも述べている。

4) Toth B. Teratogenic hydrazines: A review. *In vivo* 7: 101-110, 1993.(ヒドラジン誘導体の催奇形性)