

本総説では、30物質のヒドラジンとヒドラジン誘導体の催奇形性に関する情報が提供されていた。この内 *Agaricus* 属のキノコと *Gyromitra esculenta* の成分として今回の調査で明らかとなった物質に関する部分の記載を、引用文献を参考に要約した。

(1) *Agaricus bisporus*

① P-Hydrazinobenzonic

ニワトリ：96時間孵卵したの初期胚に 0~5.0mg/egg, 1回接種、14日胎児クチバシ短小化及び歪み、足根中足骨と脛足根骨彎曲(17)

(2) *Gyromitra esculenta*

① 1-Methyl-1-formylhydrazine

ラット：妊娠 13 日、100, 200, 300, 400 mg/kg, 1回注射、新生児に頭頂骨延長、顎骨短小、中枢神経系の異常、前肢及び四肢先端欠損(26)。

② Methylhydrazine

カエル：胚、3mg/l、5mg/l、10mg/l、15mg/l の濃度で水中、尾のねじれ、小頭症、単眼症、胴体延長化、脊索異常(23)。

カエル：胚、1.0mg/l、10.0mg/l、100.0mg/l の濃度で水中、10.0mg/l 以上致命的影響(24)。

ラット：妊娠 6-15 日、2.5, 5, 10 mg/kg、腹腔内投与、母親動物の体重増加抑制、中、高用量では、吸收胚と胎児異常の有意差を伴わない増加(25)。

ラット：妊娠 6-13 日、1.0, 2.5, 3.5, 5.0, 7.5, 11.0 mg/kg、浸透圧ポンプによる連続投与、着床数の減少と吸收胚の増加、胎児異常は認められない(60)。

(3) 小括

キノコの成分に含まれるヒドラジン誘導体 3 種の物質と動物種 3 種で催奇形性の情報が得られた。(番号)で示した文献のリストを参考資料 3 として添付した。

5) Toth B. A review of cancer risk associated with human exposure to hydrazines. International Journal of Oncology 4:231-239, 1994. (ヒトへのヒドラジン化合物の暴露に関する発癌リスク)

本論文では、Hydrazine, 1-hydrazinophthalazine HCl, isonicotinic acid hydrazide, N-isopropyl- α -(2-methylhydrazino)- ρ -toluamide HCl, β -phenylethylhydrazine の 5 つの hydrazines

について述べられているが、*Agaricus* 属や *Gyromitra esculenta* で認められたヒドラジン誘導体に関する記述はなかった。ここで記述された化合物はいずれも人工合成の化合物で、Hydrazine を除いては、治療目的とした薬剤として投与されており、併用した薬剤や放射線などの影響を排除できないことら、ヒドラジン誘導体のヒトへの発癌リスクを判断するのは難しいとしている。また Hydrazine については、観察された範囲では発癌性に関しては関連性が低いとの結論であった。

6) Toth B. A review of the antineoplastic action of certain hydrazines and hydrazine-containing natural products. In vivo 10:65-96, 1996. (ヒドラジン化合物およびヒドラジン含有天然物の抗ガン作用について)

本論文では、79 のヒドラジン誘導体及びその関連化合物、*Agaricus bisporus* と *Lentinus edodes* の 2 種類のキノコの抗癌(腫瘍)作用について述べられていた。今回の調査目的に関連する *Agaricus bisporus* の項について記載する。

(1) *Agaricus bisporus*

マウス:雄 C3H 及び CDF₁ マウスに MM-46 あるいは IMC 癌細胞を接種、*Agaricus bisporus* の子実体 10, 20, 30% 含有飼料摂取、30 日後の癌細胞の転移阻害率は C3H で 58.8, 66.8, 76.2%、CDF₁ で 32.6, 45.3, 55.4% で、癌細胞を抑制した。また、抗癌作用の解明のために、スーパーオキシドアニオン生成やキラー細胞の活性なども検討(32)。

(2) 小括

Agaricus bisporus と *Lentinus edodes* の二つのキノコで抗癌作用を示したが、これらの作用がヒドラジン誘導体含有によるものである証拠はない。むしろ、この作用はその他の成分（ある種の多糖類、糖タンパク複合体など）の作用による。また、ヒドラジン化合物の抗癌作用の機序は明らかでないが、可能性としては、細胞傷害性、解糖系への干渉、重金属代謝の阻害、細胞分裂の抑制、染色体や DNA の切断などによる細胞毒性が挙げられる。これらのいくつかは、発癌作用の機序を説明するものと共に機序である。著者は「ヒドラジン化合物は、細胞の成長に影響するこが知られており、この影響が、特定に条件では

抑制（抗癌）に、別の条件では増殖（癌）へと細胞を導く」としている。

7) *Agaricus blazei murill*

今日、免疫機能亢進や抗発ガン作用が話題になっていて、いわゆる「アガリクス茸」として販売されている *Agaricus blazei* Murill についてインターネットを利用した MEDLINE で *Agaricus blazei* の物質名を指定して検索した。その結果 11 の文献の存在が明らかとなった。この内 9 文献が成分の抗癌作用と抗腫瘍作用に関するものであった (1-5, 7, 8, 10, 11)。残りの文献は栽培と高血圧、アトピー性皮膚炎、糖尿病の改善 (6) と抗変異原性と抗菌物質 (9) に関するものであった(表 4)。また、成分について見ると、ヒドランジン化合物が記述されたものではなく、多糖類、糖タンパク複合体、レクチン等が成分として記載されていた。(番号)で示した文献のリストを参考資料 3 として添付した。また、この他に、Chemical Abstract(CA on CD 1999 年度版)でも検索を行ったが、*Agaricus blazei* の検索で得られた 21 件の情報には、ヒドランジン化合物に関するものはなかった。ここでもやはり、多糖類、糖タンパク複合体に関する報告が中心で、その作用は、抗癌、加齢抑制、抗炎症、免疫調整作用等であった。

D 考察及び結語

「アガリクス茸」の安全性の観点から、*Agaricus* (ハラタケ) 属のキノコ及び *Gyromitra esculenta* (アミガサタケ) のヒドランジン含有、催奇形性、発癌性、一般毒性、ヒトへの毒性について、また、*Agaricus* 属キノコあるいは *Gyromitra esculenta* に含有されているヒドランジン誘導体についても催奇形性、発癌性、一般毒性、ヒトへの毒性について文献的に調査した。さらに今日話題となっているいわゆる「アガリクス茸」 (*Agaricus blazei murill*, ヒメマツタケ) についても調査した。その結果、*Agaricus* 属に含まれるいくつかのヒドランジン誘導体及び *Agaricus* 属の 1 種 *Agaricus bisporus* (ツクリタケ、通称: マッシュルーム) 及び *Gyromitra esculenta* で動物実験より発癌作用確認されていた。また含有が確認された一部のヒドランジン誘導体で催奇形性も確認されていた。しかし、ヒトでのキノコ摂取によるヒドランジン誘導体の影響

は明らかでなかった。一方「アガリクス茸」に関しては、ヒドランジン誘導体に関する報告、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」がヒドランジン誘導体を含まない。あるいは毒性がない事を意味するもではなく、この分野での実験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、濃縮体であったり、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。これらの事を考えれば、「アガリクス茸」のヒドランジン誘導体の分析、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の検討なども必要があると考えられる。そして、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か等の問題点も存在する。

表 1 *Agaricus* 属キノコに含まれるヒドラジン誘導体およびその関連化合物
 (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. の
 まとめ)

キノコの種類	ヒドラジン誘導体及びその関連化合物						
	GHM PH	HMB D	HBA	GCPH	HMP H	HBD	GFPN
<i>Agaricus bisporus</i>	○ _{8,15-32}	○ ₃₃₋₃₅	○ _{23,36}	○ _{23,37}	○ _{13,23}		
<i>Agaricus xanthodermus</i>	○ ₁₂					○ ₇₀	
<i>Agaricus pattersonii</i>	○ ₁₂						
<i>Agaricus argentatus</i>	○ ₁₂						
<i>Agaricus campestris</i>	○ ₁₂	○ ₃₅					○ _{71,72}
<i>Agaricus comptuloides</i>	○ ₁₂						
<i>Agaricus crocodilinus</i>	○ ₁₂						
<i>Agaricus edulis</i>	○ ₁₂						
<i>Agaricus hortensis</i>	○ ₁₂						
<i>Agaricus micromegathus</i>	○ ₁₂						
<i>Agaricus perrarus</i>	○ _{12,23}	○ ₃₅					
<i>Agaricus sylviculus</i>		○ ₃₅					
<i>Agaricus campester</i>	○ ₂₃						
<i>Agaricus arvensis</i>	○ ₂₃	○ ₃₅					
<i>Agaricus excellens</i>	○ ₂₃						
<i>Agaricus macropus</i>	○ ₂₃						
<i>Agaricus vaporarius</i>	○ ₂₃						
<i>Agaricus subperonatus</i>	○ ₂₃						
<i>Agaricus silvicola</i>	○ ₂₃						
<i>Agaricus bitorquis</i>	○ ₂₃	○ ₃₅					
<i>Agaricus augustus</i>	○ ₂₃						
<i>Agaricus niveolutescens</i>	○ ₂₃						
<i>Agaricus nivescens</i>		○ ₃₅					
<i>Agaricus pequinii</i>		○ ₃₅					
<i>Agaricus phaelolepidotus</i>		○ ₃₅					
<i>A. praeclaresquamosus</i>		○ ₃₅					
<i>Agaricus pratensis</i>		○ ₃₅					

○は、成分として認められたもの。数字は文献番号（参考資料 1 に対応）。

GHMPH : β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxymethylphenylhydrazine

HMBD : 4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion

HBA : 4-Hydrazinobenzoic acid

GCPH : β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-carboxyphenylhydrazine

HMPH : 4-(Hydroxymethyl)phenylhydrazine

HBD : 4-Hydroxybenzenediazonium ion

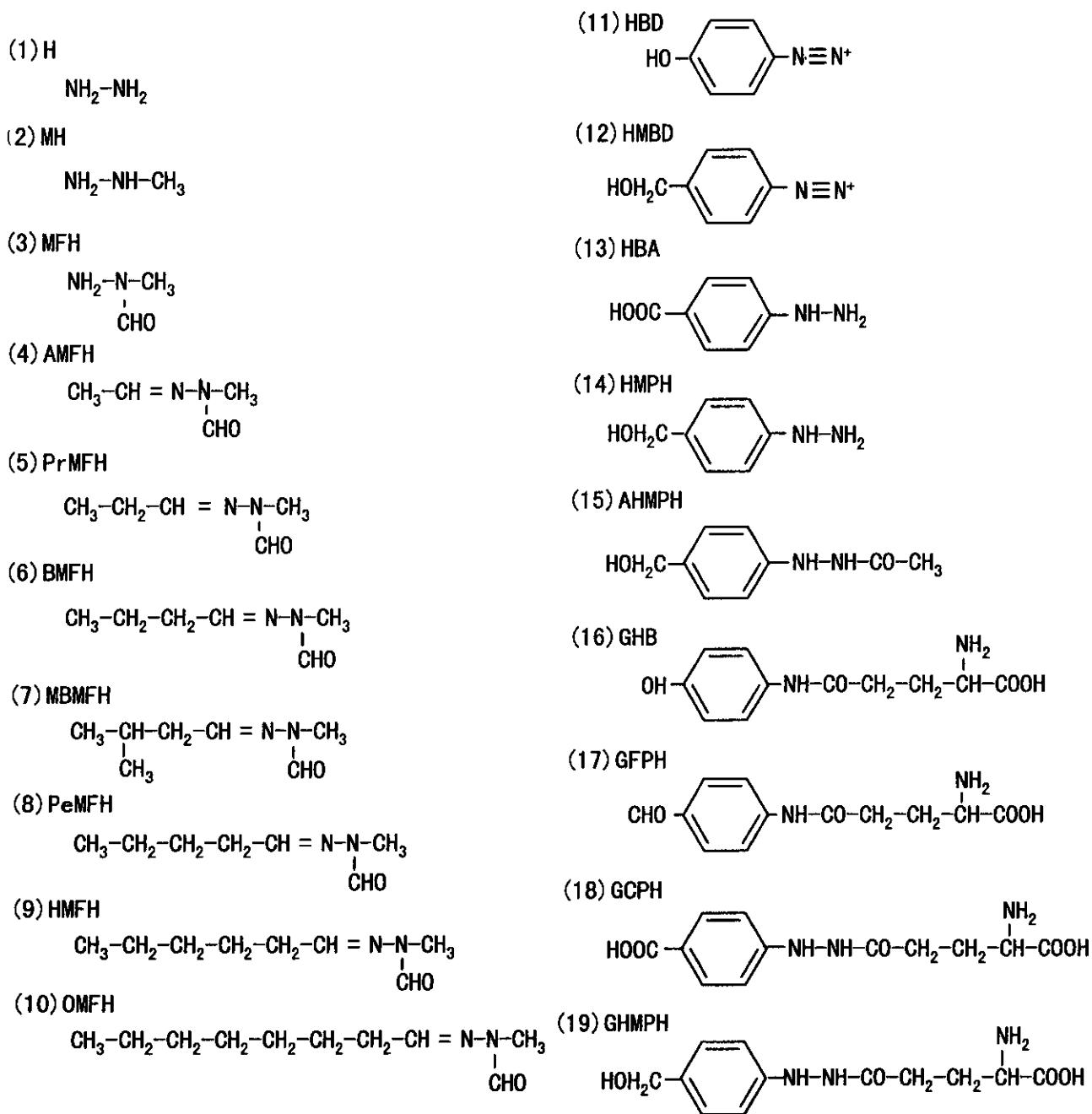
GFPN : β -N-[γ -Glutamyl]-4-formylphenylhydrazine

表2 *Gyromitra esculenta* に含まれるヒドラジン誘導体
 (Toth B: A Review of the Natural Occurrence, Synthetic Production and Use of Carcinogenic Hydrazines and Related Chemicals. In Vivo 14: 299-320, 2000.のまとめ)

ヒドラジン誘導体	文献番号
Acetaldehyde methylfolmylhydrazone	42-59
Pentanal methylformylhydrazone	48,49,54,55
3-Methylbutanal methylformylhydrazone	48,49,54,55,58
Hexanal methylformylhydrazone	48,49,54,55
Propanal methylformylhydrazone	54,55
Butanal methylformylhydrazone	54,55
Octanal methylformylhydrazone	54,55
trans-2-octenal methylformylhydrazone	54,55
cis-2-octenal methylformylhydrazone	54,55
N-Methyl-N-formylhydrazine	47,57
Methylhydrazine	44,45,60-65

文献番号は参考資料1と対応

図1 ヒドラジン、ヒドラジン誘導体及びその関連化合物の構造式



- (1) H : hydrazine
- (2) MH : methylhydrazine
- (3) MFH : N-methyl-N-formylhydrazine
- (4) AMFH : acetaldehyde methylformylhydrazone
- (5) PrMFH : propanal methylformylhydrazone
- (6) BMFH : butanal methylformylhydrazone
- (7) MBMFH : 3-methylbutanal methylformylhydrazone
- (8) PeMFH : pentanal methylformylhydrazone
- (9) HMFH : hexanal methylformylhydrazone
- (10) OMFH : octanal methylformylhydrazone
- (11) HBD : 4-hydroxybenzenediazonium ion
- (12) HMBD : 4-(hydroxymethyl)-benzenediazonium ion
- (13) HBA : p-hydrazinobenzoic acid
- (14) HMPH : 4-(hydroxymethyl)phenylhydrazine
- (15) AHMPH : N'-acetyl-4-(hydroxymethyl)phenylhydrazine
- (16) GHB : γ -L-glutamyl-4-hydroxybenzene
- (17) GFPH : β -N-(γ -L(+)-glutamyl)-4-formylphenylhydrazine
- (18) GCPH : β -N-(γ -L(+)-glutamyl)-4-carboxyphenylhydrazine
- (19) GHMPH : β -N-(γ -L(+)-glutamyl)-4-hydroxymethylphenylhydrazine

表3 キノコの成分として認められているヒドラジン誘導体、*A.bisporus* 及び *G.esculenta* に関する発癌性試験成績
 (Toth B: Mushroom toxins and cancer(Review). Intern J Oncol 6:137-145,1995. のまとめ)

ヒドラジン誘導体	投与条件 (動物:マウス)			発生部位*	文献番号
	経路	用量	頻度		
AHMPH	飲水	0.0625%溶液	生涯	肺、血管	33
HMBD	経口	400 μg/g	単回	腺胃	30
	皮下	50 μg/g	1/週、26週	皮膚、皮下	35
	皮下	50 μg/g	1/週、26週	皮膚、皮下	41
GCPH	経口	1.4mg/g	1/週、52週	皮下	37
HBA	飲水	0.13%	生涯	大動脈	40
<i>A.bisporus</i>	経口	キノコ摂取	3日/週、生涯	骨、前胃、肺、肝臓	38
HBD	皮下	2 μg/g	1/週、36週	皮下	42
MH	飲水	0.01%溶液	生涯	肺	31
MFH	飲水	0.0078%溶液	生涯	肝臓、肺、胆嚢、輸胆管、	32
	皮下	100-180 μg/g	単回	肺、包皮腺、血管	34
AMFH	経口	100 μg/g	1/週、52週	肺、包皮腺、前胃、陰核腺	36
PMFH	経口	50 μg/g	1/週、52週	肺、肝臓、包皮腺	39
HMFH	経口	50・100 μg/g	1/週、52週	肺、肝臓、包皮腺	44
MBMFH	経口	50 μg/g	1/週、52週	肺、包皮腺、肝臓、胆嚢、甲状腺	43
<i>G.esculenta</i>	経口	キノコ摂取	3日/週、生涯	肺、鼻腔、血管、腺胃、盲腸、肝臓	45

* 観察期間は生涯。文献番号は参考資料3と対応。

AHMPH :N'-Acetyl-4-(hydroxymethyl)phenylhydrazine

HMBD :4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion

GCPH :β-N-(γ-L(+)-Glutamyl)-4-carboxyphenylhydrazine

HBA :p-Hydrazinobenzoic acid

HBD :4-Hydroxybenzenediazonium ion

MH :Methylhydrazine

MFH :N-Methyl-N-formylhydrazine

AMFH :Acetaldehyde methylformylhydrazone

PMFH :Pentanal methylformylhydrazone

HMFH :Hexanal methylformylhydrazone

MBMFH :3-Methylbutanal methylformylhydrazone

表4 *Agaricus Blazei* Millerに関する文献調査結果

有効成分	作用	文献番号
多糖類(glucomannan)	抗癌作用	1
α -1,4-glucan と β -1,6-glucan の complex	癌細胞選択的に抑制、免疫機能亢進	2
ペプチドグルカン ((1→4)- α -D-glucan と (1→6)- β -D-glucan の complex)	癌細胞選択的に抑制、免疫機能亢進	3
ペプチドグルカン ((1→4)- α -D-glucan と (1→6)- β -D-glucan の complex)	ナチュラルキラー細胞の活性化とアポトーシスによる抗癌作用	4
多糖類(α -1,6 gulucan と α -1,4 glucan の complex)	細胞傷害性リンパT細胞の活性による抗癌作用	5
熱水抽出物 (含 α -1,4glucan と β -1,6glucan)	免疫機能亢進、高血圧症、糖尿病、アトピー性皮膚炎の改善	6
多糖類とタンパク複合体	免疫機能亢進と抗癌作用	7
(1-6)- β -D-glucan-protein complex	免疫機能亢進と抗癌作用	8
リノール酸 13-hydroxy cis-9, trans-11-octadecadienoic acid	抗変異原性 抗菌作用	9
タンパクと(1-6)- β -D-glucan の complex	抗癌作用	10
レクチン	レクチンの分離と特性	11

文献番号は参考資料6に対応

Toth B. A review of the natural occurrence, synthetic production and use of carcinogenic hydrazines and related chemicals. In vivo 14: 299-320, 2000.の文献で *Agaricus* 属のキノコと *Gyromitra esculenta* に関する部分に引用されていた文献リスト(引用文献番号は本論文番号と一致する。網掛け文字の文献は収集できなかったもの)

- 7 Miller O K: Mushroom of North America New York: E P Dutton, 1972
- 8 Levenberg B: Isolation and enzymatic reactions of agaritine,a new amino acid derivative.Fed Proc 19:6,1960.
- 9 Levenberg B:Structure and enzymatic cleavage of agaritine,a phenylhydrazide of L-glutamic acid isolated from Agaricaceae.J Am Chem Soc 83:503-504,1961.
- 10 Daniels EG,Kelly RB,Hinman JW:Agaritine:An improved isolation procedure and confirmation of structure by synthesis.J Am Chem Soc 83:3333-3334,1961.
- 11 Kelly RB,Daniels EG,Hinman JW:Agaritine:Isoration,degradation and synthesis.J Org Chem 27:229-231,1962.
- 12 Levenberg B: Isolation and structure of agaritine, a γ -glutamylsubstituted arylhydrazine derivative from Agaricaceae.J Biol Chem 239:267-273,1964.
- 13 Gigliotti H,Levenberg B:Studies onthe γ -glutamyltransferase of *Agaricus bisporus*.J Biol Chem 239:274-284,1964.
- 14 Gigliotti H,Levenberg B:Enzymatic transfer of the γ -glutamyl group between naturally-occurring aniline and phenylhydrazine derivatives in the genus *Agaricus*.Biochim Biophys Acta 81:618-620,1964.
- 15 Liu JWR:Measurement of agaritine in fresh and processed mushrooms *Agaricus bisporus*.M.S Thesis.The Pennsylvania State University,University Park Pennsylvania 1-42,1979.
- 16 Chiarlo B,CajellimE,Acerbo C:The presence of agaritine in a mushroom(*Agaricus bisporus*)commonly cultivated in Italy.Fitoter 50:111-114,1979.
- 17 Liu JW,Beelman RB,Lineback DR,Speroni JJ:Agaritine content of fresh and processed mushroom [*Agaricus bisporus*. (Lange)Imbach]J Food Sci 47:1542-1548,1982.
- 18 Ross A,Nagel D,Toth B:Occurrence,stability and decomposition of β -N-[γ -L (+) Glutamyl]-4-hydroxymethylphenylhydrazine (agaritine) from the mushroom *Agaricus bisporus*.Food Chem Toxicol 20:903-907,1982.
- 19 Speroni JJ,Beelman RB:High performance liquid chromatographic determination of agaritine in cultivated mushrooms.J Food Sci 47:1539-1541,1982.
- 20 Speroni JJ, Beelman RB, Schisler LC: Factors influencing the agaritine content in cultivated mushrooms *Agaricus bisporus*.J Food Protect 46:506-513, 1983.
- 21 Fisher B,Luthy J, Schlatter C:Gehaltsbestimmung von Agaritin in Zuchtchampignon (*Agaricus bisporus*) mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC).Z Lebensm Unters Forsch 179:218-223,1984.
- 22 Speroni JJ, Sastry SK, Beelman RB: Thermal degradation kinetics of agaritine in model systems and agaritine retention in canned mushrooms.J Food Sci 50: 1306-1311,1985.
- 23 Stijve T, Fumeaux R, Philippoussian G: Agaritine, a p-hydroxymethylphenylhydrazine derivative in cultivated mushrooms (*Agaricus bisporus*) , and in some of its wild growing relatives.Deut Lebensm-Rundsch 82:243-248,1986.
- 24 Sharman M, Patey AL, Gilbert J:A survey of the occurrence of agaritine in U.K. cultivated mushrooms and processed mushroom products. Food Additives and Contaminants 7: 649-656,1990.

- 25 Soulier L, Foret V, Arpin N: Occurrence of agaritine and γ -glutamyl-4-hydroxybenzene (GHB) in the fructifying mycelium of *Agaricus bisporus*. Mycological Research 97: 529-532, 1993.
- 26 Gigliotti HJ: Studies on the γ -glutamyltransferase and arylhydrazine oxidase activities of *Agaricus bisporus*. Ph.D Thesis, The University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, 1963.
- 27 Levenberg B: Agaritine and γ -glutamyltransferase. Methods in Enzymology, (H Tabor, and WL Tabor, eds). New York, Academic Press, 1970, 17A : 877-833, 1977.
- 28 Schutte HR, Liebisch HW, Miersch O, Senf L: Untersuchungen zur Biosynthese des Agaritins Agaritins in *Agaricus bisporus*. Ann Quimica 68: 899-903, 1972.
- 29 Sastry SK, Beelman RB, Speroni JJ: A three-dimensional finite element model for thermally induced changes in foods: applications to degradation of agaritine in canned mushrooms. J Food Sci 50: 1293-1299, 1985.
- 30 Datta S, Hoesch L: Normal synthesis of agaritine, a 4-hydrazinobenzyl-alcohol derivative occurring in Agaricaceae. Helv Chim Acta 70: 1261-1267, 1987.
- 31 Baumgartner D: Agaritin - ein Phenylhydrazinderivat des Kulturchampignons. Ph.D Thesis, University of Zurich, 1995.
- 32 Baumgartner D, Hoesch L, Rast DM: The biogenesis of β -N-(γ -Glutamyl)-4-hydroxymethylphenylhydrazine (agaritine) in *Agaricus bisporus*. Phytochemistry 49: 465-474, 1998.
- 33 Levenberg B: An aromatic diazonium compound in the mushroom *Agaricus bisporus*. Biochim Biophys Acta 63: 212-214, 1962.
- 34 Ross AE, Nagel D, Toth B: Evidence for the occurrence and formation of diazonium ions in the *Agaricus bisporus* mushroom and its extracts. J Agr Food Chem 30: 521-525, 1982.
- 35 Fiussello N, Vigolo G, Ceruti M: Sostanze mutagene e cancerogene in funghi del genere Agaricus. Atti Accad Sci Torino 122: 237-242, 1988.
- 36 Chauhan Y, Nagel D, Issenberg P, Toth B: Identification of a phydrazinobenzoic acid in the commercial mushroom *Agaricus bisporus*. J Agricult Food Chem 32: 1067-1069, 1984.
- 37 Chauhan Y, Nagel D, Gross M, Cerny R, Toth, B: Isolation of N²-[γ -L (+) Glutamyl]-4-carboxyphenylhydrazine in the cultivated mushroom *Agaricus bisporus*. J Agr Food Chem 33: 817-820, 1985.
- 38 U.S. Department of Agriculture, National Agricultural Service: Mushrooms. Washington, DC, Vg 2-1-2, August, 1999. Economic Research Service, Vegetables and Specialties VGS-278, July, 1999.
- 39 The Foodnews Company Ltd. Mushrooms. Tunbridge Wells, Kent, United Kingdom April, 1995.
- 47 Schmidlin-Meszaros J: Gyromitrin in Trockenlorchein (*Gyromitra esculenta* sicc.) Mitt Gebiet Lebensm Hyg 65: 463-465, 1974.
- 48 Pyysalo H: Some new toxic compounds in false morels, *Gyromitra esculenta*. Naturwissenschaften 62: 395, 1975.
- 49 Pyysalo H: Metsasienten haittuvista yhdisteista. Kemia-Kemi 12: 606-609, 1975.
- 50 Pyysalo H, Honkanen E: Mass spectra of some N-methyl-N-formylhydrazones. Acta Chem Scand B30: 792-793, 1976.
- 51 Pyysalo H, Niisanen AA: GLC method for analyzing residues of N-methyl-N-formylhydrazones in fresh and processed false morel *Gyromitra esculenta*. Kemia-Kemi 3: 12, 1976.
- 52 Pyysalo H: Identification of volatile compounds in seven edible fresh mushrooms. Acta Chem Scand B 30: 235-244, 1976.

参考資料 1 (3/3)

- 53 Pyysalo H: Tests for gyromitrin, a poisonous compound in false morel *Gyromitra esculenta*. Z Lebenam Unters Forsch 160:325-330, 1976.
- 54 Pyysalo H, Niskanen A: On the occurrence of N-methyl-N-formylhydrazones in fresh and processed false morel, *Gyromitra esculenta*. J Agr food Chem 25:644-647, 1977.
- 55 Pyysalo H, Niskanen A: Ar stenmurklan atlig Livsmedelsteknik 6:294-296, 1977.
- 56 Raudaskoski M, Pyysalo H, Occurrence of N-methyl-N-formylhydrazones in mycelia of *Gyromitra esculenta*. Z Naturforsch 33:472-474, 1978.
- 57 Stijve T: Ethylidene gyromitrine and N-methyl-N-formylhydrazine in commercially available dried false morels, *Gyromitra esculenta*. Fr ex Pers Trav Clin Aliment Hyg 69:492-504, 1978.
- 58 McClusky GA, Cooks RG, Knevel AM: Direct analysis of mushroom constituents by mass spectrometry Tetrahedron Lett 46:4471-4474, 1978.
- 59 Viernstein H, Jurenitsch J, Kubelka W: Vergleich des Giftgehaltes der Lorchelarten *Gyromitra gigas*, *Gyromitra fastigiata* und *Gyromitra esculenta*. Ernahrung 4: 392-395, 1980.
- 60 Pyysalo H, Niskanen A, Wright Av: Formation of toxic methylhydrazine during cooking of false morels, *Gyromitra esculenta*. J Food Safety 1: 295-299, 1978.
- 61 Andary C, Privat G, Bourrier MJ: Microdosage spectrofluorimetric sur couches minces de la monomethylhydrazine chez *Gyromitra esculenta*. J Cromatogr 287: 419-424, 1984.
- 62 Andary C, Bourrier MJ, Privat G: Teneur en toxine et inconstance de l'intoxication gyromitrienne. Bull Soc Myc Fr 4: 273-285, 1984.
- 63 Andary C, Privat G, Bourrier MJ: Variations og monomethylhydrazine content in *Gyromitra esculenta*. Mycologia 77: 259-264, 1985.
- 64 Larsson BK, Eriksson A: The analysis and occurrence of hydrazine toxins in fresh and processed false morel, *Gyromitra esculenta*. Z Lebensm Unters Forsch 189: 438-442, 1989.
- 65 Larsson B, Eriksson A: Methylhydrazin i stenmurkla. Nar Foda 41: 75-83, 1989.
- 66 Simon DM: The mushroom toxins. Del Med J 43: 177-187, 1971.
- 67 LaRue TA: Naturally occurring compounds containing a nitrogen - nitrogen bond. Liodyia 40: 307-321, 1977.
- 68 Michelot D, Toth B: Poisoning by *Gyromitra esculenta*.- a review. J Appl Toxicol 11: 235-243, 1991.
- 69 Gill M, Strauch RJ: Constituents of *Agaricus zanthodermus* Genevier: The first naturally endogenous azo compound and toxic phenolic metabolites. Z Naturforsch 39c: 1027-1029, 1984.
- 70 Dornberger K, Ihn W, Schade W, Tresselt D, Zureck A, Radics L: Antibiotics from Basidiomycetes. Evidence for the occurrence of the 4-hydroxybenzenediazonium ion in the extracts of *Agaricus zanthodermus* Genevier(Agaricales). Tetrahedron Lett 27: 559-560, 1986.
- 71 Chulia AG, Bernillon J, Favre-Bonvin J, Kaouadji M, Arpin N: Isolation of β -N-(γ -Glutamyl)-4-formylphenylhydrazine (agaritinal) from *Agaricus campestris*. Phytochemistry 27: 929-930, 1988.
- 72 Szent-Gyorgyi A, Chung RH, Boyajian MJ, Tishler M, Arison BH, Schoenewaldt EF, Wittick JJ: Agaridoxin, a mushroom metabolite. Isolation, structure, and synthesis. J Org Chem 41: 1603-1606, 1976.
- 73 Pacioni G: Guide to mushrooms. (G Lincoff, ed.) New York: Simon and Schuster, 1981.

参考資料 2 (1/2)

Toth B. Toxicities of hydrazines: A review. In vivo 2 : 209-242, 1998. の文献で *Agaricus* 属のキノコと *Gyromitra esculenta* に関する部分に引用されていた文献リスト
(引用文献番号は本論文番号と一致する。太字は文献を収集でたもの)
文献 (1)

- 58 Toth B: Carcinogenesis by N² - [γ-L (+) Glutamyl]-4-carboxyphenylhydrazine of *Agaricus bisporus* in mice. Anticancer Res 6: 917-920, 1986.
- 59 Toth B and Raha CR: Carcinogenesis by pentanal methylformylhydrazone of *Gyromitra esculenta* in mice. Mycopathol 98: 83-89, 1987.
- 72 Niskanen A, Pyysalo H, Rimaila-Parnanen E and Hartikka P: Shorttern peroral toxicity of ethylidene gyromitrin in rabbits and chickens. Fd Cosmet Toxicol 14: 409-415, 1976.
- 73 Makinen SM, Kreula M and Kauppi M: Acute oral toxicity of ethylidene gyromitrin in rabbits, rats and chickens. Food Cosmet Toxicol 15: 575-578, 1977.
- 74 Braun R, Greef U and Netter KJ: Liver injury by the false morel poison gyromitrin. Toxicol 12: 155-163, 1979.
- 75 Braun R, Kremer J and Rau H: Renal Functional response to the mushroom poison gyromitrin. Toxicol 13: 187-196, 1979.
- 76 Wright A, Niskanen A, Pyysalo H and Korpela H: The toxicity of some N-methyl-N-formylhydrazones from *Gyromitra esculenta* and related compounds in mouse and microbial tests. Tox Appl Pharm 45: 429-434, 1978.
- 77 Wright A, Niskanen A, Pyysalo H and Korpela H: Amelioration of toxic effect of ethylidene gyromirin(false morel poison)with pyridoxine chloride. J Food Safety 3: 199-203, 1981.
- 87 TothnB and Erikson J: Reversal of the toxicity of hydrazine analogues by pyridoxine hydrochloride. Toxicology 7: 31-36, 1977.
- 88 Jenney EH, Smith RP and Pfeiffer CC: Pyridoxine as an antidote to semicarbazine seizures. Fed Proc 12: 338, 1953
- 105 Jacobson KH, Clem JH, Wheelwright HJ, Jr, Rinehart WE and Mayes N: The acute toxicity of the Vapors of some methylated hydrazine derivatives. AMA Archs Industr Hlth 12: 609-616, 1955.
- 106 Witkin L: Acute toxicity of hydrazine and some of its methylated derivatives. AMA Archs Industr Hlth 13: 34-36, 1956.
- 109 Van Stee EW: Acute effects of exposure to hydrazine and hydrazine derivatives on renal function in the dog. Aero Med 36: 764-767, 1965.
- 119 O'Brien RD, Kirkpatrick M and Miller PS: poisoning of the rat by hydrazine and alkylhydrazines. Tox and Appl Pharm 6: 371-377, 1964.
- 129 Wein FW, Nemenzo JH, Bennett S and Meyers FH: A study of the mechanism of acute toxic effects of hydrazine, UDMH, MMH, and SDMH. NTIS, AMRL-TDR-64-26: 1-15, 1965.
- 130 Furst A and Gustavson WR: A comparison of alkylhydrazines and their β-hydrazones as convulsant agents. Proc Soc Exp Biol Med 124: 172-175, 1967.
- 131 Greenhouse G: Evaluation of the teratogenic effects of hydrazine, methylhydrazine, and dimethylhydrazine on embryos of *Xenopus laevis*, the South African clawed toad. Teratology 13: 167-178, 1976.
- 132 Greenhouse G: Effects of pollutants on eggs, embryos and larvae of amphibian species, Springfield, VA, U.S. Dept. of Comm., NTIS 1-24, 1976.
- 133 Greenhouse G: Effects of pollutants on eggs, embryos and larva of amphibian species, VA, U.S. Dept. of Comm., NTIS 1-24, 1976.

- 156 Bodansky M: The action of hydrazine and some of its derivatives in producing liver injury as measured the effect on levulose tolerance. J Biol chem 58:799-811,1924.
- 173 Minami S: The anemia causing action of various hydrazine derivatives, their influence on oxygen in the blood, and their relation to their chemical structure. I. The anemia causing action of Various hydrazine derivatives and their relation to their chemicalstructure. Japan J Exptl Med 11:253-299,1933.
- 215 Takahashi GH and Dasher CE: Effects of MMH Upon the cornea and studies on the blood-aqueous barrier to MMH. Aerosp Med 40:279-283,1969.
- 268 MacEwen JD, Theodore J and Vernot EH: Human exposure to EEL concentrations of monomethylhydrazine. NTIS, AMRL-TR-70-102:355-363,1970.
- 269 Back KC and Pinkerton MK: Toxicology and pathology of repeated doses of monomethylhydrazine in monkeys. NTIS, AMRL-TR-66-199:1-13,1957.
- 270 Reynolds HH and Back KC: Effect of injected monomethylhydrazine on primate performance. Tox and Appl Pharm 9:376-389,1966.
- 271 Whitney GD, Wolfe TL and Batson PY: Behavior of primates following injection of monomethylhydrazine with and without Pyridoxine. Aerosp Med 39:1283-1286,1968.
- 272 George ME, Mautner W and Back KC: Nephrotoxic effects of monomethylhydrazine in monkeys. NTIS, AMRL-TR-68-110:1-15,1968.
- 273 Haun CC: The acute inhalation toxicity of monomethylhydrazine Vapor. NTIS, AMRL-TR-68-175:145-156,1968.
- 274 Whitney G and Taylor HL: Behavioral change following repeated low doses of monomethylhydrazine. Aerosp Med 41:1048-1051,1970.
- 275 Haun CC, MacEwen JD, Vernot EH and Eagan GF: Acute inhalation toxicity of monomethylhydrazine vapor. Am Ind Hyg Assoc J 31:667-677,1970.
- 276 Kroe DJ: Animal pathology resulting from long-term exposure to low levels of monomethylhydrazine. Springfield, VA, U.S.Dept.of Comm., NTIS 271-278, 1971.
- 277 MacEwen JD and Haun CC: Chronic exposure studies with monomethylhydrazine. Springfield, VA, U.S. Dept. of Comm., NTIS 255-270, 1971.
- 278 Darmer KI, Jr and MacEwen JD: monomethylhydrazine-chronic low level exposures and 24-hour emergency exposure limits. Proc. Of the 4th Annual Cconf.on Environ. Tox., Springfield, VA, U.S.Dept.of Comm.,NTIS 373-385,1973.
- 279 Within LS and Wheatherby JH: Some pharmacological effect of methylhydrazine. Fed Proc 14:395,1955.
- 281 Coe FL, Hower RW and Goetting JA: The effect of monomethylhydrazine upon renal function. NTIS, SAM-TR-67-61:1-7,1967.
- 282 Sopher RL, Esparza AR and Robinson FR: The effect of monomethylhydrazine by inhalation or injection in dog's kidneys. NTIS, AMRL-TR-68-175:159-166,1968.
- 283 Smith EB and Clark DA: The absorption of monomethylhydrazine through canine skin. Proc Exp Biol Med 131:226-232,1969.
- 284 Sopher RL, Esparza AR and Robinson FR: Remal pathology of acute methylhydrazine intoxication in dogs. Aero Med 40:55-61,1969.
- 285 Clark DA and De la Garza M: Species differences in methemoglobin levels produced by administration of monomethylhydrazine. Proc Soc Exp Biol Med 125:912-916,1967.
- 286 Clark DA and De la Garza M: Species differences in methemoglobin levels produced by administration of mono methylhydrazine. Proc Soc Exp Biol Med 125: 912-916, 1967
- 287 Barrington JD: The effects of monomethylhydrazine on the coagulation mechanism. NTIS. AMRL-TR-67-64:1-4,1967.
- 288 Gregory AR, Warrington HP, Bafus DA, Baily JW, Legg CA, Cornish MH and Evans DQ: monomethylhydrazine nitrate toxicity.Proc West Pharmacol Soc 14:117-120,1971.

参考資料 3

- Mushroom toxins and cancer(review): International Journal of Oncology 6:137-145,1995.
の文献で *Agaricus* 属のキノコと *Gyromitra esculenta* に関する部分に引用されていた文献リスト(引用文献番号は本論文番号と一致する。以下の文献は全て入手済みである)
- 27 Hashida C, Hayashi, Jie L, Haga S, Sakurai M, Shimizu H: Quantities of agaritine in mushrooms(*Agaricus bisporus*) and the carcinogenicity of mushroom methanol extracts on the mouse bladder epithelium. Jap J Pub Health 37: 400-405, 1990.
 - 30 Toth B, Nagel D, Ross A: Gastric tumorigenesis by a single dose of 4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion of *Agaricus bisporus*. Br J Cancer 46:417-422,,1982.
 - 31 Toth B: Hydrazine, methylhydrazine and methylhydrazine sulfate carcinogenesis in Swiss mice. Failure of ammonium hydroxide to interfere in the development of tumors. Int J Cancer 9: 109-118, 1972.
 - 32 Toth B, Nagel D: Tumors induced in mice by N-methyl-N-formylhydrazine of the false morel *Gyromitra esculenta*. J Natl Cancer Inst 60:201-204,1978.
 - 33 Toth B, Nagel D, Patil K, Erickson J, Antonson K: Tumor induction with the N-acetyl derivative of 4- hydroxymethylphenylhydrazine a metabolite of agaritine of *Agaricus bisporus*. Cancer Res 38:177-180,1978.
 - 34 Toth B, Patil K: Carcinogenesis by a single dose of N-methyl-N-formylhydrazine. J Tox Env Health 6: 577-584, 1980.
 - 35 Toth B, Patil K, Jas HS: Carcinogenesis of 4-(hydroxymethyl)-benzenediazium ion (tetrafluorborate) of *Agaricus bisporus*. Cancer Res 41:2444-2449, 1981.
 - 36 Toth B, Smith J, Patil K: Cancer induction in mice with acetaldehyde methylformylhydrazone of the false morel mushroom. J Natl Cancer Inst 67:881-887,1981.
 - 37 Toth B: Carcinogenesis by $N^2 - [\gamma\text{-L} (+)\text{ Glutamyl}]$ -4-carboxyphenylhydrazine of *Agaricus bisporus* in mice. Anticancer Res 6:917-920,1986.
 - 38 Toth B, Erickson J: Cancer induction in mice by feeding the fresh uncooked cultivated mushroom of commerce *Agaricus bisporus*. Cancer Res 46:4007-4011,1986.
 - 39 Toth B, Raha CR: Carcinogenesis by pentanal methylformylhydrazone *Gyromitra esculenta*. Mycopathologia 98:83-89,1987.
 - 40 McManus BM, Toth B, Patil K. Aortic rupture and aortic smooth mucle tumors in mice: induction by p-hydrazinobenzoic acid hydrochloride of the cultivated mushroom *Agaricus bisporus*. Lab invest 57:78-85,1987.
 - 41 Toth B: Cancer induction by sulfate form of 4-(hydroxymethyl)benzenediazonium ion of *Agaricus bisporus*. In Vivo 1:39-42,1987.
 - 42 Toth B, Patil K, Taylor J, Stessman C, Gannett P: Cancer induction in mice by hydroxy benzenediazonium sulfate of the *Agaricus xanthodermus* mushroom. In Vivo 3:301-306,1989.
 - 43 Toth B, Gannett P: Carcinogenesis study in mice by 3-methylbutanal methylformylhydrazone of *Gyromitra esculenta*. In Vivo 4:283-288,1990.
 - 44 Toth B, Taylor J, Gannett P: Tumor induction with hexanal methylfprmylhydrazone of *Gyromitra esculenta*. Mycolopathologia 115:65-71, 1991.
 - 45 Toth B, Patil K, Pyysalo H, Stessman C, Gannett P: Cancer induction in mice by feeding the raw false morel mushroom *Gyromitra esculenta*. Cancer Res 52:2279-2284,1992.

参考資料 4

Teratogenic hydrazines: A review. In vivo 7: 101-110, 1993.の文献で *Agaricus* 属のキノコと *Gyromitra esculenta* に関する部分に引用されていた文献リスト(引用文献番号は本論文番号と一致する。網掛け文字の文献は収集できなかったもの)

- 17 Neuman RE, Maxwell M and McCoy TA: Production of beak and skeletal malformations of chick embryo by semicarbazide. Proc Soc Exp Biol Med 92: 578-581, 1956.
- 23 Greenhouse G: Evaluation of the teratogenic effects of hydrazine, methylhydrazine, and dimethylhydrazine on embryos of *Xenopus laevis*, the South African clawed toad. Teratol 13:167-178, 1976.
- 24 Greenhouse G: Effects of pollutants on eggs, embryos and larvae of amphibian species. Springfield, VA: US Dept Comm Nat Tech Inform Serv, 1976, pp. 1-24.
- 25 Keller WC, Olson CT, Back KC and Gaworski CL: Teratogenic assessment of threemethylated hydrazine derivatives in the rat. J Toxicol Environm Health 13: 125-131, 1984.
- 26 Kreybig Th V, Preussmann R, and v Kreybig I: Chemischche Konstitution und teratogene Wirkung bei der Ratte. III. N-Aikylcarbonhydrazine, weitere hydrazinderivate. Arzneim Forsch 20:363-367, 1970.
- 60 Cekan E, Slanina P, Bergman K and Halen B: Embryotoxicity of monomethylhydrazine(MMH) from the edible mushroom false more (*Gyromitra esculenta*). 10th World Congress on Animal, Plant and Microbal Toxins Program and Abstracts, 382, Singapore, 1991.

参考資料 5

Agaricus blazei Murill に関する文献調査結果 (MEDLINE で *Agaricus blazei* の物質名を指定し検索し、以下の文献は全て入手済みである)

- 1 izuno M, Minato K, Ito H, Kawade M, Terai H, Tsuchida H : Anti-tumor polysaccharide from the mycelium of liquid-cultured *Agaricus blazei* mill. Biochem Mol Biol Int. 47,707-714,1999.
- 2 Fujimiya Y, Suzuki Y, Katakura R, Ebina T : Tumor-specific cytoidal and immunopotentiating effects of relatively low molecular weight products derived from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill. Anticancer Res. 19,113-118,1999.
- 3 Ebina T, Fujimiya Y : Antitumor effect of a peptide-glucan preparation extracted from *Agaricus blazei* in a double-grafted tumor system in mice. Biotherapy. 11,259-565,1998.
- 4 Fujimiya Y, Suzuki Y, Oshiman K, Kobori H, Moriguchi K, Nakashima H, Matumoto Y, Takahara S, Ebina T, Katakura R : Selective tumoricidal effect of soluble proteoglycan extracted from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill, mediated via natural killer cell activation and apoptosis. Cancer Immunol Immunother. 46,147-59,1998.
- 5 Mizuno M, Morimoto M, Minato K, Tsuchida H: Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. Biosci Biotechnol Biochem. 62,434-437,1998.
- 6 Higaki M, Eguchi F, Watanabe Y : A stable culturing method and pharmacological effects of the *Agaricus blazei*. Nippon Yakurigaku Zasshi. 110 Suppl 1,98P-103P,1997.Japanese.
- 7 Ito H, Shimura K, Itoh H, Kawade M : Antitumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) "Himematsutake" and its mechanisms in tumor-bearing mice. Anticancer Res.17,277-84,1997.
- 8 Itoh H, Ito H, Amano H, Noda H : Inhibitory action of a (1-->6)-beta-D-glucan-protein complex (F III-2-b) isolated from *Agaricus blazei* Murill ("himematsutake") on Meth A fibrosarcoma-bearing mice and its antitumor mechanism. Jpn J Pharmacol. 66,265-71,1994.
- 9 Osaki Y, Kato T, Yamamoto K, Okubo J, Miyazaki T : Antimutagenic and bactericidal substances in the fruit body of a Basidiomycete *Agaricus blazei*, Jun-17. Yakugaku Zasshi. 114,342-50,1994. Japanese.
- 10 Kawagishi H, Inagaki R, Kanao T, Mizuno T, Shimura K, Ito H, Hagiwara T, Nakamura T : Fractionation and antitumor activity of the water-insoluble residue of *Agaricus blazei* fruiting bodies. Carbohydr Res. 186,267-273,1989.
- 11 Kawagishi H, Nomura A, Yumen T, Mizuno T, Hagiwara T, Nakamura T : Isolation and properties of a lectin from the fruiting bodies of *Agaricus blazei*. Carbohydr Res.183,150-154.1988.

II. 分担研究報告書

6. 放射線照射食品の安全性評価について

豊田 正武

厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究)
(分担研究報告書)

放射線照射食品の安全性評価について
(文献調査報告)

分担研究者：豊田正武 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
協力研究者：井上 達 国立医薬品食品衛生研究所毒性部長
協力研究者：宮原 誠 国立医薬品食品衛生研究所主任研究官

研究要旨：欧米諸国では、近年食肉等の広汎な O-157 汚染による食中毒事例発生に対する危機管理対策として、また世界的にはポストハーベスト農薬の代替処理として、多様な食品への放射線照射が認められているか或いは認められようとしている現状にある。本研究では、このような放射線照射された食品の安全性評価について、これまでの文献を調査し、その結果をまとめる作業を行った。照射食品の安全性については、1940 年代より研究がなされ、種々論文があり原著論文の多くはすでに入手不可能となっている。容易に収集できた文献の中で、IAEA などが作成した二次文献を検討すると安全性については全く問題がないとしている。ここでは、放射線照射処理を安全に利用する上で考慮すべき項目を列挙した。すなわち、誘導放射能については当時全く問題となっていたが、新しい技術である高エネルギー電子線照射 (10MeV) 処理については検討をする。放射性分解物については、過酸化水素、過酸化脂質など衛生上問題となる化学物質が照射強度に応じて生成する。照射により食品成分から部分的に変異原物質が生成するが経時的に減衰する。毒性試験はアメリカ、ドイツ政府などが実行し問題ないとしている。我が国における研究では、照射食品投与群で体重抑制、高死亡率が観察されたが、照射との関連は認められないと報告されている。微生物学的な安全性については、原料の高濃度細菌汚染等の

場合、照射食品中微生物フローラの変化が報告されている。今後は安全性に関する文献を実際に入手し、評価基準を定めた上、生物系学識経験者が詳細にその内容を検討し正確に評価することが必要である。

前書き

米国において、新たな照射食品が次々と許可され、現在では米国国内ではほとんどの食品について、照射可能な状態になりつつある。この現状をふまえ、これらの食品が許可された経緯を調べ、その安全性に関する報告内容をまとめて記載する。

1960年代同国政府はベーコンの照射を許可したが、その後その許可を取り消している。その背後には安全性を確認するための様々な経過があり、照射食品の安全性についての議論がなされていたためである。しかし、90年代に入り食中毒を少しでも減らそうとする努力の一つとして食品照射が取り上げられている。最近は冷凍、又は冷蔵した赤身の肉に照射が既に認められている。

文献調査の方法としてトキシライン、ダイアログなどの文献検索を行い、入手可能な論文を調べ、それらを科学技術振興事業団の情報事業部に手配を依頼した。3月中旬までに実際に入手できたのは1件のみで、多くのものは文献所在が不明等々の理由で入手できなかった。また、内外のIAEA専門員であった人々に直接面会し、それら文献の所在を尋ねてまわっても現在の所在は不明であった。

そこで、ここではWHO、米国FDA、等の資料を中心にまとめることとした。

照射食品の安全性を理解するために次のような項目でまとめる。

食品の放射化：

食品の放射化とは、食品を照射したときどれくらいの放射能を帯びるようになるのかを意味する。最近様々な照射の形態が考えられる様になり、高エネルギー放射線(10MeV以上)による照射も日常化している。このような照射は種々の元素の原子核に変化をおこし、短寿命の放射性物質に変化させることが知られている。

前書き

放射性分解物：

食品に照射線を照射したときに起きる化学反応による、有害な化学物質の生成の有無と程度についてまとめた。

毒性試験

人間を含む種々の生物に対する毒性試験が報告されている。これを整理してWHO/FAO がまとめたレポートを中心に直接的な毒性を報告した。

照射食品微生物学

照射による菌相の変化が照射食品を衛生上問題のある菌相に変えることがないかを調べた。また、アフラトキシン等の生産能の変化についても報告した。

以上の点のほかに栄養学的な健全性を検討するべきであるが、顕著な障害例は毒性試験等で明らかになっているので、そこで論じ、項目を設けていない。

最後に本調査資料に基づく評価を加えてある。