

論文番号	T-021
タイトル	Review article: Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis
雑誌名	Liver international
巻	23
最初のページ～最後のページ	405～409
発行年	2003
著者名(姓,名)	M. C. Kew

要約

慢性B型肝炎ウイルス(HBV)感染とアフラトキシンB1 (AFB1)摂取は肝細胞ガン(HCC)発生のリスク要因として重要であり、これらは相乗効果により腫瘍発生率が高率となる。HBVトランスジェニックマウスと、肝炎ウイルスを感染させたウッドチャックを用いてヘパドナウイルスとAFB1の相乗効果による肝細胞ガン発生を明らかにした。尿中や血清中のバイオマーカーはAFB1摂取を示唆するものであり、中国や台湾でHCCに罹患した患者についてコホート研究を行うと、HCC発生にHBVとAFB1の相乗効果が認められた。相乗効果の機序についていくつか推測されている。HBVはシクロームP450を誘導し、AFB1が変異原性をもつAFB1-8,9-エポキシドに代謝される。HBV感染による肝細胞壊死や退行と活性酸素や窒素の発生を起し、AFB1によるp53 249変異を増加させ、変異原性物質を含む細胞が増加する。核のDNA除去修復(AFB1-DNA結合を修復する)はHBV×蛋白質によって抑制され、変異原性物質の存在が持続する。p53 249を含むDNA変異の増加も起し、p53が機能しないために細胞周期が破綻する。

論文番号	T-022
タイトル	Mycotoxins
雑誌名	JAMA
巻	287
最初のページ～最後のページ	425～427
発行年	2002
著者名(姓.名)	R. A. Etzel

要約

マイコトキシンは現在400種類ほどあるとされているが、ここでは数種のマイコトキシンがヒトの健康に及ぼす影響について述べる。発展途上国では、汚染した食料を摂取することによって低用量のマイコトキシンを長期間にわたって摂取している。

アフラトキシン

AFB1はヒトの肝ガン発生要因として重要である。B型肝炎ウイルス感染とAFB1摂取が同時に起こると肝ガン発生率が高まる。住血吸虫に対する薬であるoltiprazがAFB1の代謝を低下させることにより発がん性を抑えることが分かっている。従ってoltiprazの使用と食料保管状態の改善が肝ガン発生率を低下させることにつながる。

麦角アルカロイド

ヒトに流行病を起こすマイコトキシンとして最初に発見された。血管収縮を起こす性質から、偏頭痛や分娩後の出血に対する治療薬として用いられた。

フモニシン

主にトウモロコシを介してヒトに摂取され、食道ガンを起こすことが示唆されている。フモニシンは細胞制御にかかわるスフィンゴ脂質代謝に影響を及ぼす。また、葉酸の取り込みを阻害するため葉酸欠乏により神経管の発達抑制が起こり、無脳症や脊椎披裂などの奇形の原因と考えられる。

トリコテセン

汚染したトウモロコシや小麦の摂取により食事性無白血症が発生した。また、皮膚に暴露すると皮膚炎を起こす。

デオキシニバレノール

嘔吐を伴う疾患を起こした。

サトラトキシン

肺出血や肺のヘモジデリン沈着を起こす。

論文番号	T-023
タイトル	Mycotoxins
雑誌名	Clinical microbiology reviews
巻	16
最初のページ～最後のページ	497～516
発行年	2003
著者名(姓,名)	J.W. Bennett, and M.Klich

要約

カビによる疾患では、真菌症が良く知られているが、二次的代謝産物による健康障害も重要である。これらはマイコトキシンといわれ、発ガン性、蛋白質合成阻害、免疫抑制、皮膚毒性や他の代謝阻害が起こる。マイコトキシンは汚染食物を摂取したり、胞子を吸引したり、皮膚に接触したりすることで体内に入る。疾病の原因がマイコトキシンにあることを証明することは難しい。なぜならカビ汚染とマイコトキシン汚染がイコールではないためであり、さらにマイコトキシンが検出されたとしても動物やヒトに表れている健康障害がマイコトキシンに起因することを証明することが難しいからである。マイコトキシンによる疾病は想像以上に広い範囲で起こっていると考えられる。

アフラトキシン(AF)

AFは、B1、B2、G1、G2に分類でき、B1が最も発ガン性が高く、残りはB1の代謝産物として検出される。急性毒性による死と、慢性毒性による癌や免疫抑制などが認められる。シトクロームP450はAFをDNAやタンパク質に結合する反応性の8、9エポキシドに変化させる。結合部位はグアニンのN7部位である。AFB1-N7-グアニンを検出することは、近い過去にアフラトキシンを体内に摂取したことを示すバイオマーカーとなる。

AFはヒトの発ガン性物質であり、特にB型肝炎ウイルスに感染したときに肝ガンリスクファクターとなる。従って汚染した食品からAFを除くよりもB型肝炎ウイルスのワクチンを投与することが肝ガン発生を抑制することに効果的である。肝臓以外に肺でもAFが腫瘍の発生要因になることがわかっている。p53腫瘍抑制遺伝子がGからTに置換されると遺伝子の抑制がとけて肝細胞ガンが発生する。

シトリニン

すべての動物で腎毒性を持つが、急性毒性徴候は動物種差が認められる。

麦角アルカロイド

子宮収縮促進剤や偏頭痛、精神分裂症などの治療薬として用いられているが、不本意に毒性の発現をみることがある。壊疽や痙攣などが現れる。

フモニシン

スフィンゴ脂質代謝を阻害することにより動物に影響を及ぼす。ヒトでは食道ガンの発生と関係があるとされる。また、神経管に作用することにより無脳症や脊椎披裂といった奇形の発生にも関係があるとされる。

有機溶媒に溶解する他のマイコトキシンと異なり、親水性であるためメタノールやアセトニトリルで抽出する。

オクラトキシン

オクラトキシンA(OTA)は腎臓が主な標的臓器である。すべての動物で腎毒性を持つがヒトでは半減期が長いために特に毒性が現れる。細胞のフェニルアラニン代謝を阻害する酵素にOTAとヒトの疾病の関係はまだ明らかにされていないところが多いが、急性腎毒性、免疫抑

パツリン

1960年代に抗細菌作用、抗ウイルス作用、抗原生動物作用に加えて、抗生物質として使用

トリコテセン

12、13-エポキシトリコテセン骨格と様々な置換基を持つオレフィン結合を持つ。大環状エス

論文番号	T-024
タイトル	Determinants of aflatoxin exposure in young children from Benin and Togo, West Africa: the critical role of weaning
雑誌名	International Epidemiological Association
巻	32
最初のページ～最後のページ	556～562
発行年	2003
著者名(姓.名)	Gong, Y.Y., Egal, S., Hounsa, A., Turner, P.C., Hall, A.J., Cardwe

要約

西アフリカでは、高用量のアフラトキシンに日々さらされている。我々はベニンとトンガで横断実験を行い、離乳後の幼児がアフラトキシンに曝露される程度について検討し、これらのデータを摂食量、社会的地位、居住地域の生態系、人体計測に対応させた。4つの地域(スーダンサバンナ、北ギニアサバンナ、南ギニアサバンナ、沿岸サバンナ)にある16の村から479人の子供達(4ヶ月齢から5歳)から採血し、アフラトキシン-アルブミン結合体(AF-alb)を測定した。AF-albは99%の子供たちから検出され、中心部の方が、北よりも4倍も高かった。AF-albは3歳まで成長と共に増加し、特に1歳から3歳では顕著であった。離乳後の子供では母乳と離乳食を与えている時期に比べて2倍も高かった。トウモロコシを摂食している場合にAF-albが高かった。WHOによれば、発育阻害と体重減少はそれぞれ33%と29%であるという。これらが見られる子供たちは30～40%ほどAF-albが高く、AF-albと発育と体重の抑制には用量依存性が認められる。以上のことから、西アフリカでは離乳後にAFに汚染された食品の摂取が増加し、成長の抑制が認められることが明らかになった。

論文番号	T-025
タイトル	Detectable level of serum Aflatoxin B1 adducts in the United Kingdom population: Implications for Aflatoxin-B1 exposure in
雑誌名	Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention
巻	7
最初のページ～最後のページ	441～447
発行年	1998
著者名(姓.名)	Turner, P.C., Dingley, K.H., Coxhead, J., Russell, S., Garner, C.F.

要約

イギリス人はどの程度アフラトキシンB1 (AFB1) にさらされているかを、蛍光性を利用した免疫測定法 (ELISA) と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を利用して血清 AFB1-アルブミン (alb) 結合体を測定することによって検討した。ヨークに住む104人 (男47人、女57人) に調査票の記入を依頼し、採血を行った。血清 alb を抽出し、AFB1-alb の消化型である AFB1-リシンを分離し測定した。

血清の AFB1-リシンを ELISA によって測定した結果、イギリスの男性は 29.3 ± 14.4 pg、女性は 26.9 ± 14.4 pg eq/mg であった。これらの結果を確認するために HPLC 行ったところ ELISA と似た結果が得られた。

従ってイギリス人は低用量ながらも AFB1 の曝露を受けていることが明らかになった。これらの汚染源は輸入食品であると考えられている。しかしながら血清中の AFB1-リシン量と調査票との間に明らかな関連性は認められなかった。ヒトの調査と同様に動物実験によって、AFB1 曝露と AFB1-alb 量の関係を明らかにする必要がある。AFB1 を $3 \mu\text{g}$ /日曝露されると肝臓の DNA では $5.9 \text{ AFB1-alb}/10^7$ の7乗ヌクレオチドが検出されることが示唆されている。イギリス人の AFB1 曝露量が過大評価されている可能性もあるので、正確に AFB1 曝露量と体内 AFB1 バイオマーカーの関係を明らかにするために更なる研究を要する。

論文番号	T-026
タイトル	Hepatocellular carcinoma and aflatoxin exposure in Zhuqing village, Fusui country, peoples' republic of China.
雑誌名	Cancer epidemiology, biomarkers and prevention
巻	10
最初のページ～最後のページ	143～146
発行年	2001
著者名(姓.名)	Wang, J-S., Huang, T., Su, J., Liang, F., Wei, Z., Liang, Y., Luo, H., Kuang, S-Y, Qian, G-S., Sun, G., Thomas, X. H., Kensler, W., and Groopman J.

要約

アジアとアフリカでは、肝細胞ガン(HCC)がガンの罹患率と致死率の大部分を占める。疫学調査により、アフラトキシンB1 (AFB1)とB型肝炎ウイルスがHCC発生の2大要因であることが明らかになっている。HCCの高発生地域であるZhuqing村、フースイ郡について1973年から1999年の悪性腫瘍の発生と致死率をまとめると、全ガン中の64%を占めた。異なる世帯から集めた男15人と女14人について、アフラトキシンの1日摂取量を1週間測定した。29人中4人(13.8%)、特に男は15人中3人(20%)がB型肝炎ウイルス陽性であった。AFB1はトウモロコシの76.7%(0.4-128.1ppb)、ピーナッツオイルの66.7%(0.1-52.5ppb)、米の23.3%(0.3-2ppb)から検出された。AFB1-アルブミン結合体量は実験開始時には 1.24 ± 0.31 pmol/mgであったが、終了時には 1.21 ± 0.19 pmol/mgであった。尿中AFB1代謝量は88.9%(0.9-3569.7ng/24-h 尿)であった。これらはアフラトキシン曝露を減少させるために考慮すべき結果であるといえる。

論文番号	T-027
タイトル	Oltipraz chemoprevention trial in oidong, people's republic of China: modulation of serum aflatoxin albumin adduct
雑誌名	Cancer epidemiological, biomarkers and prevention
巻	7
最初のページ~最後のページ	127~134
発行年	1998
著者名(姓.名)	Kersler, T.W., He, X., Otieno, M., Egner, P.A., Jacobson, L.P., Chen, B., Wang, J-S., Zhu, Y-R., Zhang, B-C., Wang, J-B., Wu, Y., Zhang, Q-N., Qian, G-S., Kaung, S-Y., Fang, X., Li Y-F., Yu, L-Y., Prochaska, H.J., Davidson, N.E., Gordon, G.B., Gorman, M.B., Zarba, A., Enger, C., Munoz, A., Helzlsouer, K.J., and Groopman, J.D.

要約

1995年、チートンの234人の成人について、II a相4-メチル-5-(N-2-ピラジル)-1,2-チオール-3-チオン(oltipraz)の追跡を行った。この地域の人々はアフラトキシン汚染食物の摂取により、肝細胞ガンの発生率が高い。ランダムに抽出し、偽物質によるコントロールを設定し、二重盲検法を行った。主な目的はoltiprazがアフラトキシンのバイオマーカー量を調節するのに有効であるかを検討すると共に、血清中のアフラトキシン-アルブミン結合体量と肝細胞ガン発生の関係を明らかにすることにある。健康な成人にoltiprazを125mg/日経口投与、500mg/週経口投与、または偽物質の8週間経口投与を行った。偽物質または125mg/日のoltiprazを投与しても、16週間の観察期間にバイオマーカーが上昇することはなかった。しかしながら500mg/週を8週間続けた場合に3相の反応が認められた。最初の1ヶ月間は変化が見られなかったが、2ヶ月目には血清中の結合体が減少した。一部再結合するものがあった。13週目まで経過に伴って結合体が増加した。しかしながらこれらの結果は他の投与群と統計学的な有意差は認められなかった。Oltipraz誘導性イソフォームであるグルタチオン S-トランスフェラーゼ M1遺伝子型はAFB1の解毒を起こす。より長い期間投与を行い、2b相の追跡によりアフラトキシンのバイオマーカーを把握し、バイオマーカーの減少が起こるかを検討する必要がある。

論文番号	T-028
タイトル	Association of plasma aflatoxin B1-adduct level with plasma selenium level and genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1 and T1
雑誌名	Nutrition and cancer
巻	38
最初のページ～最後のページ	179～185
発行年	
著者名(姓,名)	Chen, S-Y., Chen, C-J., Tsai, W-Y., Ahsan, H., Liu, T-Y., Lin, J-T., and Santella, R.M.

要約

肝細胞ガン(HCC)による死亡は、中国南西部に位置する島であるMatzuで異常に高い。血清中のアフラトキシンB1 (AFB1)-アルブミン(alb)結合体量と発生の関係を明らかにするために304人の健康な成人について検討した。

AFB1-albは競合的酵素免疫吸着法、B型肝炎ウイルス抗原は酵素免疫測定法、グルタチオン S-トランスフェラーゼ(GST)M1とT1の遺伝子型はPCR、血清セレンは分光光度計、そして血清レチノール、 α -トコフェロール、 α -カロテンと β -カロテンは高速液体クロマトグラフィーで測定した。

男性は女性に比べてAFB1-alb量が高かった。男性では、non-null遺伝子型GST M1、null遺伝子型GST T1と低濃度の血清セレンがAFB1-albの増加と関係し、女性では年齢が関係した。血清セレンとAFB1-albとの間には反比例の関係があり、null遺伝子型GSTM1、T1で顕著であったが、non-null遺伝子型では顕著でなかった。

本研究では、高発生率の地域の人々について、AFB1-alb形成に関わる遺伝子要因を明らかにした。

論文番号	T-029
タイトル	Variability in Aflatoxin-albumin adduct levels and effects of hepatitis B and C virus infection and glutathione S-transferase M1 and T1 genotype
雑誌名	Environmental Health Perspetive
巻	109
最初のページ～最後のページ	833～837
発行年	2001
著者名(姓.名)	Ansari, H., Wang, L-T., Chen, C-J., Tsai, W-T., and Santena, R.N.

要約

アフラトキシンB1 (AFB1) は台湾で肝細胞ガン発生の主要な要因であるが、他の食事や環境要因の存在が影響する。本実験ではAFB1-アルブミン (alb) 結合体に着目し、内因性物質と環境要因がこの量に及ぼす影響について検討した。3地域 (Hui-Hsi, Ma-Kung, Pai-Has) からの264人の健康な男性を被験者とし、1.68年 (1～3.17年) の間隔をあけて測定した。実験開始時に平均22.1pmol/mgであったが、終了時には平均14.3pmol/mgであった。これは年齢が関係すると思われる。Ma-Kungに比べて他の2地域ではAFB1-alb量が低かった。採血を行った季節には関係がなかった。さらにB型肝炎ウイルス抗原、抗C型肝炎ウイルス、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) M1とT1の状態と関係がなかった。以上のことから台湾におけるAFB1の曝露は個人単位に影響を及ぼし、内因性物質 (B、C型肝炎やGST M1/T1の遺伝子状態) よりも食事や環境要因に関係することがわかった。

論文番号	T-030
タイトル	The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for
雑誌名	Journal of gastroenterology and hepatology
巻	17
最初のページ～最後のページ	S441～S448
発行年	2002
著者名(姓.名)	Turner, P.C., Sylla,A., Diallo,M.S., Castegnaro, J-J., Hall, A.J., a

要約

南西アジアとアフリカでは、肝細胞ガン(HCC)発生の主要原因がアフラトキシンとB型肝炎ウイルス(HBV)である。特定の地方では、幼児のころから両要因の影響を受けている。疫学研究と動物実験により、両要因がHCC発生に対して相乗効果を示すことが明らかになっているが、細胞や分子学的機序については明らかになっていない。HBVトランスジェニックマウスを用いた実験では、慢性的な肝障害が発癌物質の代謝酵素を変化させアフラトキシンとDNAが結合することを明らかにした。特にHCCの発生がみられる地域では、HBVに対する安全で有効なワクチンの供給に焦点を当てている。しかしながら、アフラトキシンの摂取量を減少させることもHCC発生率の低下には重要である。西アフリカではナッツ収穫後の貯蔵を改善することが重要であるといえる。アフラトキシン-アルブミン結合体はアフラトキシン曝露に特異的なバイオマーカーであり、アフラトキシン摂取量を低下させる対策が有効に行われているかを検討する指標になる。

酸化反応 / 代謝系関係文献

O-001	The aflatoxins	Cole,R.J., Cox,R.H.	Handbook of Toxic Fungal Metabolites (Academic Press , N.Y.) 1-66(1981)
O-002	Aflatoxin interactions with rat hepatic mitochondrial dehydrogenases.	Obidoa,Onyechi;Bababunmi,Enitan A.;Bassir,Olumbe.	Biochemical Medicine (1980),23(2),127-32.
O-003	The in vivo metabolism of carbon-14 labeled aflatoxins B1, B2, G1 in rats.	Dann, Raymond E.; Mitscher, Lester A.; Couri, Daniel.	Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology (1972), 3(3), 667-75.
O-004	Oxidative destruction of the microbial metabolite aflatoxin by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system.	Odajima,T.	Archives of Oral Biology(1981),26(4),339-40.
O-005	Enzymatic formation of G-group aflatoxins and biosynthetic relationship between G and B-group aflatoxins.	Yabe,Kimiko; Nakamura, Miki; Hamasaki, Takashi.	Applied and Environmental Microbiology (1999),65(9),3867-72.
O-006	Aflatoxin inhibition of rat liver mitochondrial cytochrome oxidase activity.	Obidoa,Onyechi.	Biochemical Medicine and Metabolic Biology(1986),35(3),302-7
O-007	Contamination of groundnut meal by aflatoxin metabolites of <i>Aspergillus flavus</i> .	Strzelecki, E. L.; Gasiorowska, U.; Gorazdowska, M.; Cader-Strzelecka, B..	Microbios Letters (1990), 43(169), 7-10.
O-008	Alteration of the aflatoxin cyclopentenone ring to a σ -lactone reduces intercalation with DNA and decreases formation of guanine N7 adducts by aflatoxin epoxides.	Raney, Kevin D.;Gopalakrishnan,S;Byrd,Suzanne;Stone,Michael P;Harris,Thomas M.	Chemical Research in Toxicology (1990),3(3),254-61.
O-009	アフラトキソンの生合成経路	矢部希見子	家畜生化学(1996),33,19-24
O-010	Oxidative degradation and detoxification of mycotoxins using a novel source of ozone.	McKenzie, k. S.; Sarr, A. B.; Mayura, K.; Bailey, R. H.; Miller, D. R.; Rogers, T. D.; Norred, W. P.; Voss, K. A.; Plattner, R. D.;Kubena, L. F.; Phillips, T. D.	Food and Chemical Toxicology(1997),35(8),807-820
O-011	Characterization of the critical amino acids of an <i>Aspergillus parasiticus</i> cytochrome P-450 monooxygenase encoded by <i>ordA</i> that is involved in the biosynthesis of aflatoxin B1,G1,B2, and G2.	Yu,Jiujiang; Chang,Perng-Kuang; Ehrlich, Kenneth C.; Cary,Jeffrey W.; Montalbano, Beverly; Dyer, John M.; Bhatnagar, Deepak; Cleveland, Thomas E.	Applied and Environmental Microbiology (1998),64(12),4834-41
O-012	Mode of action of pesticides on aflatoxin biosynthesis and oxidase system activity.	H.A.H.Hasan	Microbiological Research (1999), 154(1), 95-102.
O-013	Palladium catalyzed kinetic and dynamic kinetic asymmetric transformations of gamma-acyloxybutenolides. Enantioselective total synthesis of (+)-aflatoxin B1 and B2a.	Trost Barry M; Toste F Dean	Journal of the American Chemical Society (2003 Mar 12),125(10), 3090-100.
O-014	In vitro metabolism of aflatoxin B2 by animal and human liver	Roebucks,B.D., Siegel,W.G., Wogan,G.N.	Cancer Research(1978),38,999-1002
O-015	Metabolites as a factor in determining the toxic action of the aflatoxins in different animal species	Patterson,D.S.P.	Food and Chemical Toxicology(1973),11,287-294
O-016	A review on biological control and metabolism of aflatoxin	Mishra,H.N., Das,C.	Critical Reviews in Food Science and Nutrition(2003),43(3),245-264
O-017	Effects of AFB1 on CYP 1A1, 1A2 and 3A6 mRNA, and P450 expression in primary culture of rabbit hepatocytes	Guarrie,P., Pineau,T., Costet,P., Burgat,V., Galtier,P.	Toxicology Letters(2000)111,243-251
O-018	Metabolic activation of aflatoxin B1 to aflatoxin B1-8,9-epoxide in woodchucks undergoing chronic active hepatitis	Gemechu-Hatewu,M.,Platt,K.L.,Oesch,F., Hacker,H.J., Bannasch,P., Steinberg,P.	International Journal of Cancer(1997)73,587-591
O-019	Mutagenicity of aflatoxins related to their metabolism and carcinogenic potential	Wong,J.J.,Hsieh,D.P.H.	Proceedings of National Academy of Sciences in USA(1976)73,2241-2244
O-020	Activation and detoxication of aflatoxin B1	Guengerich,F.P., Johnson,W.W., Shimada,T., Ueng,Y.F., Yamazaki,H Langou,T.S.	Mutation Research(1998)402,121-128
O-021	<i>Escherichia coli</i> MTC,a human NADPH P450 reductase competent mutagenicity tester strain for the expression of human cytochrome P450 isoforms 1A1, 1A2, 2A6, 3A4, or 3A5: catalytic activities and mutagenicity styles	Kranendonk,M., Carreira,F., Theisen,P., Laires,A., Fisher,C.W., Rueff,J., Estabrook,R.W., Vermeulen,N.P.E.	Mutation Research(1999)441,73-83

論文番号	O-001
タイトル	The aflatoxins
雑誌名	Handbook of Toxic Fungal Metabolites (Academic Press, N.Y.)
巻	
最初のページ~最後のページ	1~66
発行年	1981
著者名 (姓.名)	Cole, R.J., Cox, R.H.

要約

天然に存在するアフラトキシンB1, B2, G1, G2は*Aspergillus flavus* 並びに近縁の*A. parasiticus* より生産され, 急性毒性, 発ガン作用のある物質である. 他のアフラトキシン類としては, 微生物や動物体内での代謝産物であるM1, M2, P1, Q1, アフラトキシコール, あるいは化学環境に伴って自動的に生成されるB2a, G2a, D1がある. それらについて, 物理データ, スペクトルデータ, 起源, 毒性データをまとめた. 肝ガン誘発作用は動物種により異なり, サケや子ガモは感受性が高いがほとんどの種は弱いと思われる. フラトキシン類の投与で免疫応答の故障や種々のビタミン類との相乗作用や拮抗作用も認められる.

論文番号	O-002
タイトル	Aflatoxin interaction with rat hepatic mitochondrial dehydrogenases
雑誌名	Biochemical Medicine
巻	23
最初のページ~最後のページ	127~132
発行年	1980
著者名 (姓.名)	Obidoa, O., Bababunmi, E.A., Bassir O.

要約

アフラトキシンB1, B2, G1, G2, M1に関して, 致死毒性以下で発ガン誘導量でのラット肝ミクロソーム, デヒドロゲナーゼに対する作用を調べた. アフラトキシンG2以外の全てはマトリックス デヒドロゲナーゼ活性を増大したが, 膜結合性酵素には影響しなかった. しかし, ミトコンドリアのブレインキューベーションにより全てのデヒドロゲナーゼ活性は増大した. アフラトキシンG2はユニークであり全ての酵素活性を非可逆的に阻害した.

論文番号	O-003
タイトル	The in vivo metabolism of ¹⁴ C-labeled aflatoxins B ₁ , B ₂ , G ₁ in rats
雑誌名	Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology
巻	3
最初のページ~最後のページ	667-675
発行年	1972
著者名 (姓.名)	Dann, R.E., Mitscher, L.A., Couri D.

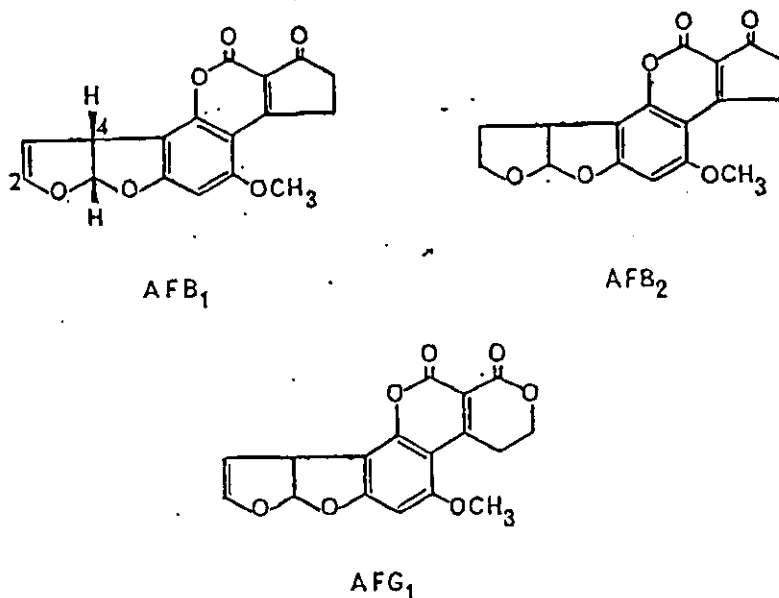
要約

¹⁴CをラベルしたアフラトキシンB₁, B₂, G₁をラットに3 mg/kg (DMSO溶解) 静脈投与したところ, 急速に代謝され, 7種の代謝産物を与えた. そのうちの6種は胆汁に認められ, 2種(うち1種は胆汁にはない化合物)は尿に排泄された. 3種類のアフラトキシンともに2位及び4位が水酸化されていたが, 5種の新代謝産物の化学構造は同定できなかった. B₁とG₁は1個, B₂は2個のグルクロン酸抱合体を与えた. アフラトキシン B₂の回収率並びに2-OH体, 4-OH体, 未変化体%はそれぞれ以下の通りである. 27.0, 7.8, 9.5, 1.8.

Table 1. Summary of the Metabolites of ¹⁴C-Labeled AFB₁, AFB₂, and AFG₁ Found in the 24-Hour Urine of Rats.

Aflatoxin Administered (3 mg/kg, i.v.)	Mean % Recovery ± S.E.M.	Metabolites Found (Mean % Administered Dose ± S.E.M.)		
		2-hydroxy-aflatoxins	4-hydroxy-aflatoxins	unchanged aflatoxins
B ₁	7.0 ± 0.8	1.2 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2
B ₂	27.0 ± 1.0	7.8 ± 0.7	9.5 ± 1.0	1.8 ± 0.1
G ₁	14.0 ± 2.6	3.9 ± 0.8	1.7 ± 0.4	3.8 ± 0.7

Figure 1. Structures of Aflatoxins B₁, B₂, and G₁.



論文番号	O-004
タイトル	Oxidative destruction of the microbial metabolite aflatoxin by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system
雑誌名	Archives of Oral Biology
巻	26
最初のページ～最後のページ	339-340
発行年	1981
著者名(姓.名)	Odajima, T.

要約

アフラトキシンB1, B2, G1, G2はmyeloperoxidase, H₂O₂,および塩素により効果的に酸化された。アフラトキシンB1の生成物の質量分析スペクトルにより, 酸素1原子分がアフラトキシンB1分子内に挿入されたことがわかった。Myeloperoxidaseによるアフラトキシン類の酸化は1重項酸素ではなく, hypochlorous acidによる。

論文番号	O-005
タイトル	Enzymatic formation of G-group aflatoxins and biosynthetic relationship between G- and B-group aflatoxins
雑誌名	Applied and Environmental Microbiology
巻	65
最初のページ～最後のページ	3867-3872
発行年	1999
著者名(姓.名)	Yabe, K., Nakamura, M., Hamasaki, T.

要約

Aspergillus parasiticus NIAH-26の細胞抽出物における, アフラトキシン G1, G2の生合成活性を調べた。NADPH存在下, アフラトキシン G1, G2はそれぞれO-メチルステリグマトシスチンとジヒドロ-O-メチルステリグマトシスチンから生成された。Gグループは, アフラトキシンB1とB2, 5-メトキシステリグマトシスチン, ジメトキシステリグマトシスチン, ステリグマトシスチンから生合成されることはなく, 従って, アフラトキシンGとBグループは独立に生成されていることになる。競合実験により, 同じ酵素がアフラトキシンG1とG2の生成に関与していることが示された。methyrapone, SKF-525A,あるいはイミダゾールによる生成阻害から, Gグループの生成にチトクロームP450が関わっている。ordA遺伝子はBグループのアフラトキシン生成に関与しているが, Gグループにも関与しているように思われる。Gグループの酵素的生成には, ordA遺伝子由来の生成物, 不安定なマイクロゾーム酵素, 220-kDaサイトゾール蛋白によってそれぞれ触媒される少なくとも3種類の反応が関与すると結論づけられた。

論文番号	O-006
タイトル	Aflatoxin inhibition of rat liver mitochondrial cytochrome oxidase activity
雑誌名	Biochemical Medicine and Metabolic Biology
巻	35
最初のページ～最後のページ	302-307
発行年	1986
著者名 (姓・名)	Obidoa, O.

要約

フェロチクロームcとp-チアミンアミンを用いて、ラット肝ミトコンドリアにおけるアフラトキシンB1, B2, G1, G2, M1のチトクローム酸化酵素に対する作用を評価した。酸素取り込み量を測定することで基質酸化をモニターしたところ、アフラトキシン類はチトクローム酸化酵素活性を強く阻害した。アフラトキシンG2とM1が最も強く阻害した(50-70%)。オリゴマイシンや2,4-DNPをそれぞれ呼吸阻害やアンカプラーとして用いたところ、アフラトキシン類はエネルギー転換反応よりもe⁻を阻害した。チトクローム酸化酵素をアンカププルすることはなかった。

論文番号	O-007
タイトル	Contamination of groundnut meal by aflatoxin metabolites of <i>Aspergillus flavus</i>
雑誌名	Microbios Letters
巻	43
最初のページ～最後のページ	7-10
発行年	1990
著者名 (姓・名)	Strzelecke, E.L., Gasiorowska, U., Gorazdowska, M., Cader-Strzelecka, B.

要約

ポーランドに輸入されたピーナッツ中のアフラトキシン類による汚染状況を調べた。アフラトキシンB1は2192検体(1972年～1988年に入手)、アフラトキシンB2, G1, G2は1980年～1988年のサンプルで、Bは21158検体、G1とG2は2603検体用いた。アフラトキシンB1, B2, G1, G2の汚染の平均はそれぞれ266, 22, 3.2, 0.7 µg/kgであった。最大汚染量は10100, 450, 130, 30 µg/kgであった。アフラトキシンB2, G1, G2はアフラトキシン汚染サンプル中の9.3%に認められ、それらの毒性はB1の2%に相当する。

論文番号	O-008
タイトル	Alteration of the aflatoxin cyclopentenone ring to a δ -lactone reduces intercalation with DNA and decreases formation of guanine N7 adducts by aflatoxin epoxides
雑誌名	Chemical Research in Toxicology
巻	3
最初のページ~最後のページ	254~261
発行年	1990
著者名 (姓.名)	Raney, K.D., Gopalakrishnan S., Byrd S., Stone M.P., Harris T.M.

要約

牛胸腺由来のDNA, d(ATGCAT)₂, d(GCATGC)₂およびプラスミドpBR322との結合能を, アフラトキシンB1, B2とG1, G2において比較した. アフラトキシンB1, B2はクマリンのラクトンに縮合したサイクロペンタノン環を有しており, 両者は同様のDNA解離定数でB-DNAにインターカレートすることが, DNAとの結合におけるNMR分析, pBR322電気泳動の変化, 牛胸腺由来の直線型DNAを用いたflow dichroismで明らかになった. アフラトキシンG1, G2は平面性に劣る δ -ラクトン環を持ち, DNA結合親和性はB1, B2より1桁劣っていたが, それにも関わらず, やはりB-DNAにインターカレートすることが示された. アフラトキシンB1 8,9-エポキシドとG1 9,10-エポキシドのグアニンN7付加物の生成量を比較したところ, DNA量が減ると(1)両者から生成される付加物の数が減少し, 相当するジヒドロジオールの生成が増大した(2)G1 9,10-エポキシド由来の付加物の比率がB1 8,9-エポキシド由来に対比して減少した. これら2種類のアフラトキシエポキシドにおいて, グアニンN7位における付加物生成の遷移状態はDNAとのインターカレート複合体を含むと結論づけた. アフラトキシンB1に対するG1の遺伝子毒性の減少は, そのDNA結合の親和性の減少, ひいては付加物の生成量減少に因るのではないか.

論文番号	O-009
タイトル	アフラトキシンの生合成経路
雑誌名	家畜生化学
巻	33
最初のページ~最後のページ	19~24
発行年	1996
著者名 (姓.名)	矢部希見子

要約

変異株A.parasiticus NIAH-26を用いてアフラトキシン生合成経路を検討した. アフラトキシン(AF)B1とG1, B2とG2はそれぞれ, demethylsterigmatocystin (DMST), sterigmatocystin (ST), O-methylsterigmatocystin, AFB1/AFG1の経路, およびdihydrodemethylsterigmatocystin (DHDMST), dihydrosterigmatocystin (DHST), dihydro-O-methylsterigmatocystin, AFB2/AFG2の経路の独立した反応経路で合成されることが明らかとなった.

論文番号	O-010
タイトル	Oxidative degradation and detoxification of mycotoxins using a novel source of ozone
雑誌名	Food and Chemical Toxicology
巻	35
最初のページ~最後のページ	807-820
発行年	1997
著者名 (姓.名)	McKenzie, K.S., Sarr, A.B., Mayura, K., Bailey, R.H., Miller, D.R., Rogers, T.D., Norred, W.P., Voss, K.A., Plattner, R.D., Kubena, L.F., Phillips, T.D.

要約

アフラトキシンB1, B2, G1, G2等のマイコトキシンを同モル (32 μ M) の水溶液として, 高濃度のオゾン存在下での分解を検討した. アフラトキシンB1とG1は2%のオゾン存在下で急速に分解したが, アフラトキシンB2とG2は分解に抵抗して20%オゾン濃度が必要であった.

論文番号	O-011
タイトル	Characterization of the critical amino acids of an <i>Aspergillus parasiticus</i> cytochrome P-450 monooxygenase encoded by <i>ordA</i> that is involved in the biosynthesis of aflatoxins B ₁ , G ₁ , B ₂ , and G ₂
雑誌名	Applied and Environmental Microbiology
巻	64
最初のページ~最後のページ	4834-4841
発行年	1998
著者名 (姓.名)	Yu, J., Chang, P.-K., Ehrlich, K.C., Cary, J.W., Montalbano, B., Dyer, J.M., Bhatnagar, D., Cleveland T.E.

要約

O-メチルステリグマトシスチン (OMST) とデヒドロ-O-メチルステリグマトシスチンからアフラトキシン B₁, B₂, G₁, G₂への変換にはチトクロームP-450型のoxidoreductase 活性が必要である。ordAは *Aspergillus parasiticus* において、アフラトキシン生合成経路の遺伝子群で同定された。ordAは *A.flavus* の *ord1* 遺伝子のホモログであり、OMSTからアフラトキシンB₁への変換に関与している。 *A.parasiticus* では、アフラトキシンG₁, G₂の合成にも関与しているが、 *A.flavus* では存在しない。チトクロームP-450の触媒作用は、ordAによってコードされているヘム結合型レドックス反応ドメインの保持と共に、このドメインと関連しない他のアミノ酸残基が必要である。ordAは新しいチトクロームP-450遺伝子ファミリーに属し、CYP64と名付けられた。

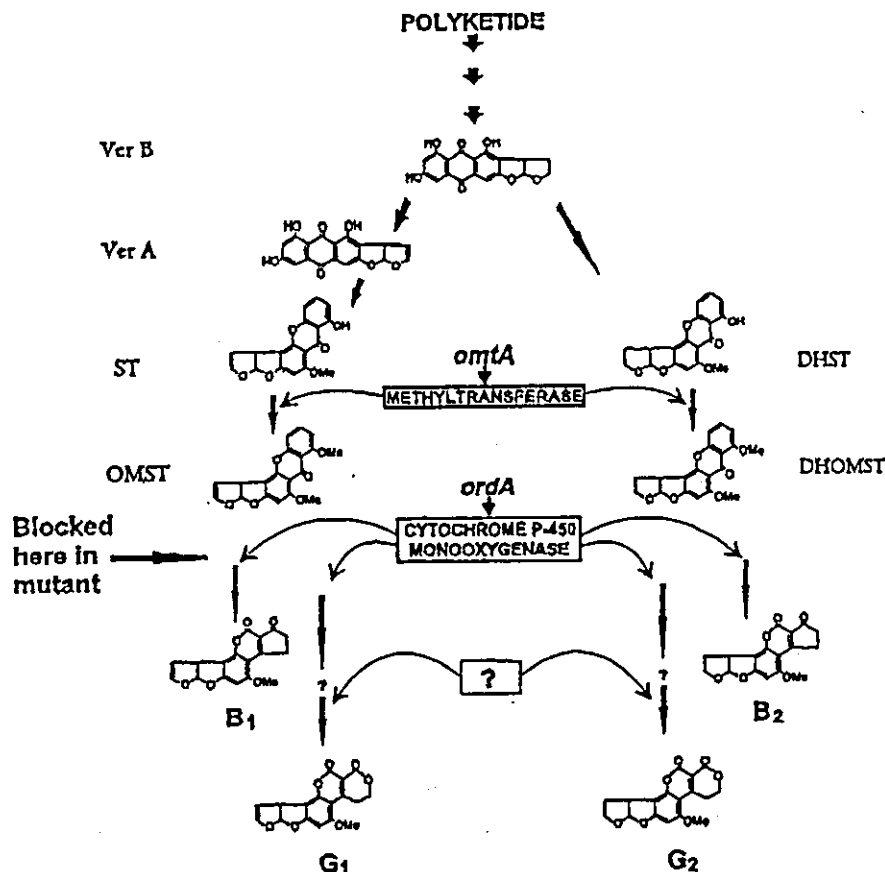


FIG. 1. Schematic representation of the late steps in aflatoxin biosynthesis and postulated enzymatic steps involved in aflatoxin G₁ and G₂ production in *A. parasiticus*. The simplified scheme shows the formation of aflatoxins B₁, G₁, B₂, and G₂ starting from polyketide and branching at Ver B. The precursors of aflatoxins B₁ and G₁ are Ver A, ST, and OMST, and the precursors of aflatoxins B₂ and G₂ are DHST and DHOMST. The *ordA* gene product, a cytochrome P-450 monooxygenase, is capable of converting OMST to aflatoxins B₁ and G₁ and DHOMST to aflatoxins B₂ and G₂. It has been proposed (indicated by question marks) that at least one additional enzyme is required for the production of aflatoxins G₁ and G₂ from postulated intermediates (5). Mc, methyl group.

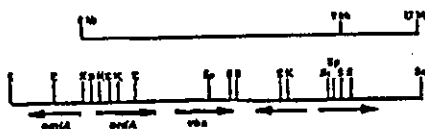


FIG. 2. Restriction map of *ordA* and its neighboring genes in *A. parasiticus* SRRC 143. The arrows indicate the directions of gene transcription. The two newly identified open reading frames are indicated by unlabeled arrows. Abbreviations for restriction enzymes: B, BamHI; E, EcoRI; H, HindIII; K, KpnI; S, SacII; S, SfiI; Sp, SphI; X, XbaI.

論文番号	O-012
タイトル	Mode of action of pesticides on aflatoxin biosynthesis and oxidase system activity
雑誌名	Microbiological Research
巻	154
最初のページ~最後のページ	95~102
発行年	1999
著者名 (姓.名)	Hasan, H.A.H.

要約

ワイルドタイプの *Aspergillus flavus* と変異株 *A. parasiticus* avr-1 および *A. parasiticus* ver-1 を用いて、アフラトキシン生合成並びに酸化活性における 9 種の農薬の影響を調べた。 *A. parasiticus* では phosphonic acid 誘導体 (ランサー) はアフラトキシン B2 の生成を減少させたが、B1, G1, G2 や アンスラキノン類は増加した。 phosphorothioic acid 誘導体 (ピリミフォス-メチルやピラゾフォス) は B2, G2 は減少したが、B1, G1 は増加した。 phosphorodithioic acid 誘導体 (ジメトエートやマラチオン) は B2 をブロックし、B1 と G2 は減少し、G1 とアンスラキノン類は増加した。 phosphoric acid 誘導体 (プロフェンホス) はアフラトキシン合成を全て阻害し、フェニルウレア類 (リヌロン, ペンシクロン) も 500 ppm では阻害した。 ジカルポイミド類 (イプロジオン) は *A. parasiticus* 変異株の全ての経路を阻害した。 ワイルドタイプの酸化系では averufin や versicolorin A からアフラトキシン B1 への変換は阻害されなかった。 ほとんどの有機リン剤やフェニルウレア類は酸化酵素を競合的に増加, 減少させるように思えるが、プロフェンホスやイプロジオンは averufin と versicolorin A 間の酵素を阻害した。