||||| 総 説 |||||

食品汚染カビ毒マイコトキシンの生体内 代謝と毒性発現

簾 内 桃 子, 福 原 守 雄*

国立衛生試験所・薬理部, *国立公衆衛生院・衛生薬学部

Toxicity and Metabolism of Food Contaminated Mycotoxins

Momoko Sunouchi and Morio Fukuhara*

Division of Pharmacology, National Institute of Hygienic Sciences ;

* Department of Pharmaceutical Sciences, The Institute of Public Health

は じ め に

現在我が国では、食品の原料としてまた家畜の飼料として、多くの農産物を諸外国から輸入している。加工食品も加えると、食料の対外依存度は極めて大きく、食料品の安全性に対しては、国の内外を問わず十分な注意を払う必要があると思われる。

食料品の安全性を考慮する上で最も大きな問題の1つとして、農産物もしくはその加工食品のカビ毒による汚染があげられる。特に輸入品のカビ毒汚染は、その原産国の衛生状態を反映しており、これからますます問題となってくると思われる。カビ（糸状菌）の第2次代謝産物のうちで、ヒトを含む高等動物に対して有害な作用をひき起こすカビ毒（マイコトキシン）は、汚染された食物を通して体内に摂取され、肝等で代謝されるが、生成された代謝物の中には、元のマイコトキシンより毒性の強いものがあることが知られている。

そこで本稿では、マイコトキシンの概要と、既に知られている発癌物質の中で最も発癌性の強いとされるアフラトキシン B₁を例にとり、その生体内における代謝と毒性の発現について、主として動物実験によるデータを中心に述べてみたい。

I. マイコトキシン

マイコトキシンの主な原因菌としては、コウジカビの仲間である *Aspergillus* 属、アオカビの仲間である *Penicillium* 属、アカカビの仲間である *Fusarium* 属の3種があげられる。農産物などに付着した有害カビ類が、カビの繁殖に都合のよい気候条件や保存状態でマイコトキシンを産生し、このマイコトキシンによって汚染された農産物を摂取したり、これを飼料とした家畜の肉類やミルクなどを摂取した場合にヒトに有害な作用を与える。またマイコトキシンは、一般的な加熱調理では分解されずに食品中に半分以上が残存するため、加工食品からもヒトに摂取され得る¹⁾。

表1に、主なマイコトキシンとその有害作用、産生カビと汚染される食物との関係を、図1に、マイコトキシンの化学構造を示した。アフラトキシン B₁ (AFB₁) とアフラトキシン G₁, AFB₁の前駆物質であることが知られているステリグマトシスチン²⁾、オクラトキシン A とパツリンには発癌性が報告されている。その中でも、AFB₁による発癌性は最も強いものの1つであり、ラットにおける発癌最小摂取量は、ステリグマトシスチンの約 1/650 であることが報告されている³⁾。

表 1 主なマイコトキシンの種類と産生カビ, 汚染される食料と有害作用

マイコトキシン	産 生 カ ビ	汚染される食料	有 害 作 用
アフラトキシン	<i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus parasiticus</i>	とうもろこし, 米, 麦, ピーナッツ, ナッツ類, 香辛料, ミルク, チーズ	Rey'se 症候群, 急性肝炎, 肝癌(B ₁ ; ヒト), 肝癌(B ₁ , G ₁ ; ラット, サル), 肝 障害
ステリグマトシスチン	<i>Aspergillus versicolor</i> <i>Aspergillus nidulans</i>	とうもろこし, 米	肝障害, 肝癌 (ラット)
オクラトキシン A	<i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Penicillium viridicatum</i>	麦類, とうもろこし	肝および腎障害, 生殖障害, 肝癌 (マウス等)
パツリン	<i>Penicillium patulum</i> <i>Aspergillus clavatus</i>	小麦, りんごジュース	腎障害, 嘔吐 (ウシ), 皮 膚癌 (動物)
T-2 トキシン (トリコテセン系トキシン)	<i>Fusarium tricinctum</i>	麦類, とうもろこし	嘔吐, 下痢などの胃腸障害, 血液障害
ゼアラレノン	<i>Fusarium graminearum</i>	麦類, とうもろこし	エストロゲン作用
リゼルギン酸 (麦角毒素) <i>Claviceps purpurea</i>		えん麦, 大麦, 小麦	筋肉痙攣, 虚血性壊死 (壊 疽) (ヒト)

図 1 主なマイコトキシンの化学構造

マイコトキシンによって汚染される農産物としては穀類が圧倒的に多く, 世界中の大部分の人々が穀類を主食としていることを考えると, 汚染がわずかであっても生涯にわたり慢性的にとり続けることになる。現在我が国の農産物とその加工食品には, マイコトキシンによる汚染, 特に AFB₁ に関してはガイドラインで定められている 10 ppb 以上の汚染事例はほとんどみられないが, 問題となるのは輸入農産物および香辛料等についてである。自治体などによる監視が AFB₁ による汚染食品の排除に大きく貢献しているものの, 汚染食品が輸

図2 アフラトキシンB₁の代謝経路

入される可能性が無いとはいいがたい。

現実に1984年に、Tsuboi ら⁴⁾は、高圧液体クロマトグラフィーにより、普通の食生活をしている健康な日本人男性の血清中に、AFB₁が20～1,169 pg/ml の範囲で存在することを報告している。このことは、微量ではあるがAFB₁による食料汚染が身近なところで生じていることを示唆しており、安全な食料確保のためのマイコトキシン汚染防御は、人間の健康にとって極めて重要な課題であるといえる。

II. アフラトキシン B₁の代謝経路

アフラトキシンの研究は、1960年にイギリスで起こった“Turkey- X disease”⁵⁾に端を発している。この七面鳥ひなの大量死事件の原因が、飼料として輸入されたとうもろこしのアフラトキシン汚染によることが明らかにされて以来、アフラトキシンに関する多くの研究が続けられてきた。アフラトキシンは17種類の存在が知られている⁶⁾が、これらのうち、毒性学的な観点から広く研究されているのはAFB₁である。

経口的に取り込まれた AFB₁ のほとんどは腸管から吸収され⁷⁾、吸収された AFB₁ は動物の肝薬物代謝酵素系によって代謝活性化される⁸⁾。AFB₁ は、図2に示すように、主に肝ミクロソームの薬物代謝酵素によって水酸化されてアフラトキシン Q₁ (AFQ₁) と M₁ (AFM₁) に⁹⁾、水和されてアフラトキシン B_{2a} (AFB_{2a}) に¹⁰⁾、あるいはO-脱メチル化されてアフラトキシン P₁ (AFP₁) になる¹¹⁾。一方、肝の可溶性上清における還元酵素によってアフラトキコールが生成されるが、これはミクロソームのアフラトキコール脱水素酵素によって可逆的に AFB₁ となることが明らかにされている¹²⁾。

AFB₁ の代謝物の変異原性は、AFB₁ に比べて約 1/5 から 1/1,000 と極めて低い¹³⁾が、AFB₁ の強い変異原性の原因となっている代謝活性化体は、AFB₁-8,9-エポキシドであることが Essigmann らによって、肝ミクロソームの存在下 AFB₁ と DNA を反応させて生成される AFB₁-DNA 結合体の 90% が、8,9-dihydro-8-

(N⁷-guanyl)-9-hydroxy-aflatoxin B₁ (AFB₁-N⁷-Gua) であることから証明されている¹⁴⁾。

Ⅲ. アフラトキシシン B₁ の代謝活性化

AFB₁ が代謝活性化されるのは、主に肝のミクロソームに存在する薬物代謝酵素およびその本体であるチトクローム P-450 (P-450) による。P-450 については多くの総説があるので本稿では簡単に述べることにするが、P-450 は、肝をはじめとする主要臓器に存在する分子量が55,000前後で、活性中心にプロトヘムを有するヘムたん白であり、種々の分子種の存在が認められている。この P-450 は薬物や化学物質の活性化と不活性化に関与しており、動物の種類、性、年齢およびその状態によって、ミクロソームに存在する分子種が異なり、各種の薬物や環境汚染物質によって選択的に誘導されるという性質をもっている。

AFB₁ の代謝活性化は、その本体である AFB₁-8,9-エポキシドが不安定で測定が困難なため、チフス菌の突然変異を誘発させる変異原性能と、癌化のイニシエーションに深く関係する細胞内 DNA と AFB₁ の結合能が指標として用いられている。

変異原性能を指標とした場合、AFB₁ の変異原性は、ハムスターとモルモットの肝で最も強く、次いでラット、マウスの順で、その比率は 3:1.7:1 である¹⁵⁾。肝細胞でも、AFB₁ の変異原性はハムスターで最も強く、ラットとヒトはほぼ同様であるが、ヒト肝細胞ではラットより弱い組織変化が観察されている¹⁶⁾。これらの結果は、染色体異常や Sister chromatid exchange test の結果ともほぼ一致することが示されている^{17,18)}。薬物代謝酵素の誘導剤であるポリ塩化ビフェニル (PCB) の処置は、各動物、特にハムスター肝における AFB₁ の変異原性能を強く誘導する¹⁵⁾。精製された各種 P-450 分子種による AFB₁ の変異原性能は、3-メチルコラントレン (MC) 処置したハムスター肝から得られた P-450_{AFB} 分子種が最も強く、同様の処置をしたラットから得られた主要な P-450 の 50 倍の代謝活性化能を有することを、Mizokami らが報告している¹⁹⁾。また Ishii らや Robertson ら^{20,21)} は、PCB 処置したラットや無処置雄ラットから得られた P-450 等の変異原性能の強さを比較しているが、これらの研究者が報告している結果は、P-450 male>MC 型 P-450>PB 型 P-450 とほぼ一致している。最近 Shimada らは、MC あるいはフェノバルビタール (PB) 処置ラットから得られた P-450 分子種より、無処置の雄ラットから得られた P-450 や雌ラットから得られた数種の P-450 に、AFB₁ の強い変異原性があることを明らかにしている²²⁾。

AFB₁ の代謝活性化を AFB₁ と DNA の結合能からみると、肝スライスにおいてラットで最も強く、次いでハムスター、マウスの順で、その比率は 24~28:9:1 である²³⁾。また、分離肝細胞においては、ラットで最も強く、次いでヒト、マウスの順であることが報告されている^{24,25)}。肝ミクロソームにおける AFB₁ と DNA の結合能は、系統、性あるいは年齢によって差がみられ、ラットにおいては、Fischer 系が Sprague Dawley 系より²⁶⁾、雄が雌より²⁶⁾、老齢ラットが若いラットより強い²⁷⁾。AFB₁-DNA 結合は、ラットでは PB やエタノール処置によって誘導される^{28,29)} が、ハムスターでは PB による誘導はわずかで、エタノールや 16 α -シアノブレグネノロン (PCN) ではむしろ減少し、MC、 α -ナフトフラボンおよびベンゾ (a) ピレンなどの MC 型の誘導剤によって極めて強く誘導される³⁰⁾。AFB₁-DNA 結合能については、肝より精製された P-450 分子種によっても検討されており、ラットでは PB や PCB によって誘導される P-450 によって強く代謝活性化される¹⁷⁾ が、MC によって誘導されるラット P-450 による活性は低い¹⁷⁾。ハムスターの P-450_{AFB} は高い活性を示している¹⁹⁾。

AFB₁ の代謝活性化に関与する因子としては、P-450 への電子供給系の一因子であるチトクローム b₅¹⁷⁾、また、ミクロソームの P-450 以外の系による AFB₁ の代謝活性化として、肝の核における活性化²⁸⁾ やプロスタグ

ランジシンターゼの作用による AFB₁-8,9-エポキシドの生成³¹⁾などが報告されている。

Ⅳ. アフラトキシシン B₁の不活性化

AFB₁の不活性化の1つに、P-450系による毒性の低い AFM₁, AFQ₁, AFP₁ や AFB_{2A} への代謝と、それに続くグルクロン酸やタウロコール酸との抱合反応があげられる。抱合体は尿中へ、あるいは胆汁を介して糞中に排泄されたり^{32,33)}、授乳中のウシやヒツジでは乳汁に AFM₁ として排泄される³⁴⁾。ヒト肝ミクロソームにおいて、AFB₁ は主に AFQ₁ へ代謝され、AFM₁ への代謝は極めて少ない³⁵⁾。ラット肝ミクロソームにおいて、AFB₁ の不活性化は AFB₁ から AFM₁ あるいは AFQ₁ への代謝が主な経路であるが、その比率は系統、年齢によって異なっている^{36,37)}。AFB₁ から AFQ₁ への代謝においては性差が認められ、雄ラットは雌の約3倍強い³⁶⁾。AFB₁ から AFM₁ への代謝は PCB やエタノールによって誘導され^{29,36)}、AFQ₁ への代謝は PCN やデキサメサゾンによって誘導される³⁷⁾。AFB₁ の不活性化に関与する P-450 の分子種については、現在のところラットにおいてのみ明らかにされているが、AFB₁ から AFM₁ への代謝には、MC や PCB で誘導される P-450 が¹⁷⁾、また、AFQ₁ への代謝には MC、PB および PCN で誘導される P-450 分子種の関与が明らかにされている^{17,37)}。

一方、P-450によって代謝活性化された AFB₁-8,9-エポキシドは、肝細胞質のグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) によって、グルタチオン (GSH) と抱合して、8-(S-glutathionyl)-9-hydroxy-8,9-dihydro AFB₁ (AFB₁-SG) を生成し、胆汁中に排泄される³⁸⁾。この GST は AFB₁-SG を生成するが、*in vitro* においては、AFB₁-8,9-エポキシドを基質とした場合、マウスではラットの約52倍の高い活性を示し³⁹⁾、ハムスターやモルモットもラットより高い GST 活性を示す⁴⁰⁻⁴²⁾。ヒトにおいてはマウスの数10倍であることが観察されている³⁵⁾。GST には分子多様性が認められているが、ラット肝に存在する6種類の分子種のうち、AFB₁-8,9-エポキシドに対して選択的に作用する3つの GST 分子種の存在が明らかにされている⁴³⁾。*in vivo*³³⁾ では、ラットに³H-AFB₁ あるいは¹⁴C-AFB₁ を腹腔内投与すると、1時間後には無処置群では投与量の21%が、PB 前処置群では投与量の35%が胆汁中に排泄される。全群において尿中への排泄は、AFB₁ 投与量の2%以下であった。無処置群の胆汁中に存在する5種類の可溶性代謝物のうち、主な代謝物は、AFB₁-SG と AFP₁-グルクロン酸抱合体でそれぞれ胆汁中の AFB₁ 代謝物の49%と4%を占める。PB の投与は、肝の GSH 量、GST 活性、胆汁中への AFB₁-SG 排泄速度を増加させ、AFB₁-DNA 結合を減少させるが、肝の AFB₁ 残存量や胆汁中の AFB₁ 代謝物の構成には影響を与えない³³⁾。

Ⅴ. アフラトキシシン B₁と毒性発現

AFB₁ の毒性発現は、動物の種類、系統、性などによって異なり、肝癌の発生は、マウスやハムスターよりラットに強く現れることが観察されている^{44,45)}。ラットの感受性の強さはラットでは AFB₁-8,9-エポキシドへの代謝活性化能が高いこと、活性化体を不活性化する GST 活性がマウスに比べて1/52と極めて低く、AFB₁-DNA 結合体の生成がマウスより多いことから説明できる。また PB は、ラットで AFB₁ の肝癌発生を抑えることが知られている⁴⁶⁾が、PB は AFB₁-DNA 結合活性を誘導するものの、GSH 量や GST 活性を強く誘導するため、組織中の AFB₁ 活性体が減少することによると推察される。また雄ラットが雌ラットより毒性の発現が強いのは⁴⁷⁾、雄ラットに AFB₁ を強く代謝活性化する P-450 種が見出されることに由来すると推察される。以上より、AFB₁ の毒性発現は、主に AFB₁ の P-450 による代謝活性化と、P-450 と GST などによる不活性化の2つの系のバランスに依存していることが明らかである。

ハムスターはラットに比べ、 AFB_1 の肝癌発生や毒作用の発現が低いと考えられているが、MCを前処置したハムスターに AFB_1 を投与すると AFB_1 投与後3日目に全て死亡することにより、MCによって誘導されるP-450分子種が AFB_1 の毒性発現に深く関わっている結果が得られている⁴⁸⁾。したがって、MC型の誘導を示す多くの環境汚染物質には、 AFB_1 の毒性発現を促進する危険性のあることが示唆される。

また、日常的に使用される化学物質、たとえばエタノールはラットにおいて AFB_1 の代謝活性化を誘導するため²⁹⁾、飲酒は AFB_1 による発癌を促進する可能性も考えられる。そこで今後は、 AFB_1 の代謝活性化とともに不活性化に関与するP-450分子種、 AFB_1 -8,9-エポキシドに選択的なGST分子種、そして誘導剤の影響などについて、ラット以外の動物種をも含めて、細胞、臓器およびwhole animalのレベルでの詳細な研究を行う必要があると思われる。 AFB_1 の毒性発現の解明には、P-450やGST等の機構のみで説明されるわけではなく、 AFB_1 -DNA結合と肝の核や仁小体におけるRNA合成阻害との関連性⁴⁹⁾、 AFB_1 活性化体のヒストンH₁修飾⁵⁰⁾、 AFB_1 の血液凝固機能との関連⁵¹⁾など、多くの解明されるべき課題が残されている。

お わ り に

ヒトにおいて、最も死亡率の高い癌の1つである原発性の肝癌は、アジアやアフリカにおいて発症頻度が高い^{52,53)}。これらの地域では AFB_1 による食料汚染が強く、 AFB_1 代謝物の尿中濃度を測定した疫学調査から、肝癌の原因の1つに AFB_1 の摂取量との関係が考えられている⁵⁴⁾。 AFB_1 の毒性発現は、主にチトクロームP-450による代謝活性化と、チトクロームP-450やグルタチオンS-トランスフェラーゼなどによる不活性化とのバランスによって、ある程度説明されると思われるが、 AFB_1 の毒性発現には様々な因子が複雑にからみ合っており、その解明にはさらに多くの研究が必要である。最近では AFB_1 の代謝に関与するチトクロームP-450の遺伝子構造の解明が行われつつあり、 AFB_1 の毒性発現機構が遺伝子レベルで解明されることが期待される。一方、 AFB_1 の発癌を抑える抗酸化剤について研究がされている⁵⁵⁾が、抗酸化剤そのものが毒作用を有することを考えると、 AFB_1 の毒性から身を守る最も有効な方法は、 AFB_1 による食品汚染を防ぐことに尽きると思われる。また、輸入食品のマイコトキシン検査を行っている機関としては、マイコトキシン検査協会（横浜）、また一般食品については、各県の衛生研究所等がある。 AFB_1 を含むマイコトキシンの食品汚染の実態については一戸らの報告に詳しく述べられている^{56,57)}。

文 献

- 1) 上村 尚：フードケミカル，**5**，88～98（1988）
- 2) Yamazaki, M. : Chemistry of mycotoxins in toxicology, biochemistry and pathology of mycotoxins/ Uruguchi, K. and Yamazaki, M. eds., pp.65（1978）John Wiley and Sons, New York
- 3) Enomoto, M. and Saito, M. : *Annual Rev. Microbiol.*, **26**, 279～312（1972）
- 4) Tsuboi, S., Nakagawa, T., Tomita, M., Soo, T., Ono, H., Kawamura, K. and Iwamura, N. : *Cancer Res.*, **44**, 1231～1234（1984）
- 5) Blount, W. P. : *J. Br. Turkey Fed.*, **9**, 52～77（1961）
- 6) World Health Organization : Environmental health criteria, **11**, pp.28～50（1979）WHO Publications, Geneva
- 7) Mintzlaff, H. J., Lotsch, R., Touchmann, F., Meyer, W. and Listner, L. : *Fleischwirtschaft*, **54**, 774～778（1974）
- 8) Garner, R. C., Miller, E. C. and Miller, J. A. : *Cancer Res.*, **32**, 2058～2066（1972）

- 9) Masri, M., Booth, A. N. and Hsieh, D. P. H. : *Life Sci.*, **15**, 203~212 (1974)
- 10) Patterson, D. S. P. and Roberts, B. A. : *Food Cosmet. Toxicol.*, **8**, 527~538 (1970)
- 11) Dalezios, J. I., Wogan, G. N. and Weinreb, S. M. : *Science*, **171**, 584~585 (1971)
- 12) Salhab, A. S. and Edwards, G. S. : *Cancer Res.*, **37**, 1016~1021 (1977)
- 13) Wong, J. J. and Hsieh, D. P. H. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **73**, 2241~2244 (1976)
- 14) Essigmann, J. M., Croy, R. G., Nadzan, A. M., Busby, W. F. Jr., Reinhold, V. N., Buchi, G. and Wogan, G. N. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **74**, 1870~1874 (1977)
- 15) 福原守雄, 簾内桃子 : 昭和62年度環境保全研究成果集/環境庁企画調整局研究調整課編, pp.26-14~18 (1988)
- 16) Snyder, S., Hsu, I. C. and Trump, B. F. : *Mutation Res.*, **182**, 31~39 (1987)
- 17) Ueno, Y., Tashiro, F. and Nakaki, H. : *Gann Monograph Cancer Res.*, **30**, 111~124 (1985)
- 18) Madle, E., Korte, A. and Beek, B. : *Terat. Carcino. Mutagen.*, **6**, 1~13 (1986)
- 19) Mizokami, K., Nohmi, T., Fukuhara, M., Takanaka, A. and Omori, Y. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **139**, 466~472 (1986)
- 20) Ishii, K., Maeda, K., Kamataki, T. and Kato, R. : *Mutation Res.*, **174**, 85~88 (1986)
- 21) Robertson, I. G. C., Zeiger, E. and Goldstein, J. A. : *Carcinogenesis*, **4**, 93~96 (1983)
- 22) Shimada, T., Nakamura, S., Imaoka, S. and Funae, Y. : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **91**, 13~21 (1987)
- 23) Booth, S. C., Bosenberg, H., Garner, S. C., Hertzog, P. J. and Norpoth, K. : *Carcinogenesis*, **2**, 1063~1068 (1981)
- 24) Hsu, I. C., Harris, C. C., Lipsky, M. M., Snyder, S. and Trump, B. F. : *Mutation Res.*, **177**, 1~7 (1987)
- 25) Cole, E. K., Jones, T. M., Lipsky, M. M., Trump, B. F. and Hsu, I. C. : *Carcinogenesis*, **9**, 711~716 (1988)
- 26) Plummer, S., Boobis, A. R. and Davies, D. S. : *Xenobiotica*, **17**, 199~208 (1987)
- 27) Prasanna, H. R., Lotlikar, P. D., Hacobian, N. and Magee, P. N. : *Cancer Lett.*, **33**, 259~267 (1986)
- 28) Guengerich, F. P. : *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 2883~2890 (1979)
- 29) Toskulkao, C. and Glinsukon, T. : *Toxicol. Lett.*, **30**, 151~157 (1986)
- 30) Sunouchi, M., Fukuhara, M., Ohno, Y. and Takanaka, A. : *J. Toxicol. Sci.*, **13**, 193~204 (1988)
- 31) Battista, J. R. and Marnett, L. J. : *Carcinogenesis*, **6**, 1227~1229 (1985)
- 32) Dalezios, J. I., Hsieh, D. P. H. and Wogan, G. N. : *Food Cosmet. Toxicol.*, **11**, 605~616 (1973)
- 33) Holeski, C. J., Eaton, D. L., Honroe, D. H. and Bellamy, G. M. : *Xenobiotica*, **17**, 139~153 (1987)
- 34) Masri, M., Booth, A. N. and Hsieh, D. P. H. : *Life Sci.*, **15**, 203~212 (1974)
- 35) Moss, E. J. and Neal, G. E. : *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 3193~3197 (1985)
- 36) Halvorson, M. R., Phillips, T. D., Safe, S. H. and Robertson, L. W. : *Appl. Environ. Microbiol.*, **49**, 882~886 (1985)
- 37) Halvorson, M. R., Safe, S. H., Parkinson, A. and Phillips, T. D. : *Carcinogenesis*, **9**, 2103~2108 (1988)
- 38) Moss, E. J., Judah, D. J., Przyblyski, M. and Neal, G. E. : *Biochem. J.*, **210**, 227~233 (1983)
- 39) Monroe, D. H. and Eaton, D. A. : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **94**, 118~127 (1988)
- 40) Lotlikar, P. D., Jhee, E. C., Insetta, S. M. and Clearfield, M. S. : *Carcinogenesis*, **5**, 269~276 (1984)
- 41) Raj, H. G., Prasanna, H. R., Magee, P. N. and Lotlikar, P. D. : *Cancer Lett.*, **33**, 1~9 (1986)
- 42) Neal, G. E., Nielsch, U., Judah, D. J. and Hulbert, P. B. : *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 4269~4276 (1987)
- 43) Coles, B., Meyer, D. J., Ketterer, B., Stanton, C. A. and Garner, R. C. : *Carcinogenesis*, **6**, 693~697 (1985)
- 44) Harrold, K. M. : *Br. J. Cancer*, **23**, 655~660 (1969)
- 45) Gopalan, C., Tulpule, P. G. and Krishnamurthi, D. : *Food Cosmet. Toxicol.*, **10**, 519~523 (1972)
- 46) Mclean, A. E. M. and Marshall, A. : *Br. J. Exp. Pathol.*, **52**, 322~329 (1971)
- 47) Bulter, W. H. : Aflatoxicosis in laboratory animals/ Goldblatt, L. ed., pp.223~236 (1969) Academic Press, New York

- 48) Fukuhara, M., Sakaguchi, M., Inoue, S., Furukawa, F., Sunouchi, M., Takahashi, M. and Takanaka, A. : 19th Symposium on Drug Metabolism and Action, pp.102~105 (1988)
- 49) Yu, F. L., Geronimo, I. H., Bender, W. and Permthamsin, J. : *Carcinogenesis*, **9**, 527~532 (1988)
- 50) Groopman, J. D., Busby, W. F., Jr. and Wogan, G. N. : *Cancer Res.*, **40**, 4343~4351 (1980)
- 51) Clark, J. D., Greene, C. G., Calpin, J. P., Hatch, R. C. and Jain, A. V. : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **86**, 353~361 (1986)
- 52) Shank, R. C., Bhamarapravati, N., Gordon, J. E. and Wogan, G. N. : *Food Cosmet. Toxicol.*, **10**, 171~183 (1972)
- 53) Van Rensburg, S. J., Cook-Mozaffari, P., Van Schalkwyk, D. J., Van der Watt, J. J., Vincent, T. J. and Purchase, I. F. : *Br. J. Cancer*, **51**, 713~726 (1985)
- 54) Autrup, H., Seremet, T., Wakhisi, J. and Wasunna, A. : *Cancer Res.*, **47**, 3430~3433 (1987)
- 55) Iverson, F., Campbell, J., Clayson, D., Hierlihy, S., Labossiere, E. and Hayward, S. : *Cancer Lett.*, **34**, 139~144 (1987)
- 56) 一戸正勝：遺伝, **40**, 12~17 (1986)
- 57) 山本勝彦：フードケミカル, **5**, 78~87 (1988)