Penicillium 属, 特に *Penicillium islandicum* Sopp の 毒性に関する研究 (第1報)

堀 道 紀 小 沢 敦 松 木 幸 夫 浜 口 彰 山 本 功 男
板 野 竜 光 空 岡 坦 栗 山 一 郎 滝 井 督 三 安 田 明 正

神戸市立衛生研究所 (所長 堀道紀)

(受付: 5 月 23 日 1955 年)

緒 言

Penicillium islandicum Sopp は 1912 年 Sopp¹⁾ により Norway の Island of Skyr において分離され, C. Thom²⁾ によつて *Penicillium* 属中, *Biverticillata Symmetrica* 節の *Penicillium funiculosum* Series に分類されている。C. Thom²⁾ によれば此の Series に属する菌種は常に orange, red, 或は dark yellow-green 等の混合した色素を培地に溶出するのが特徴であり, 又菌株保存上最も変異し易い菌群とされているが, 本菌は *Penicillium piceum* と共に比較的安定した菌種とされ, 培養では 8~38°C で発育可能, 20~25°C で発育良好, 酸性培地殊に Starch に富む培地内で発育殊に良好である。本邦において本菌の分離, 同定と其の有毒性とを始めて記載したのは角田³⁾である。氏は昭和 23 年輸入されたエジプト米中に黄色乃至黄褐色に変色した米粒が多数混入しているのを認め, 寄生菌の分離を行つて, そのうち赤色色素を培地中に溶出する *Penicillium* 属一種の菌においてその有毒性を確認したが, その培養上の特徴, 形態, 生理及び試験動物に対する毒性等から *Penicillium islandicum* Sopp と同定記載した。私共も昨年来, 所謂黄変米毒性菌と称せられるもののうち, 特に肝硬変を起すと言われる本菌の毒性に関し研究を行つたので, 茲に現在までに明かにしている成績に就いて記載し, 第 1 報とする次第である。

供試菌株の選定と培養条件に就いて

本菌は炭水化物を主たる栄養源として色素及び毒性物質を産生する。角田³⁾の記載によれば本菌の発育に際し色素の生成には微量の無機塩類が関係し, 特に発育にも必須の栄養源としてマグネシウム塩, 磷酸塩及びカリウム塩を要し, 鉄塩は必須栄養素ではないがその 0.1% 含有培地において色素の生成最高であり, 又窒素源の多少によつて異つた色素を生成するという。もとより微類の発育代謝は環境諸条件によつて幅が広く複雑を極めると

考えられるが, 以下に報告する成績は私共が昨年農林省, 食糧研究所において外米から分類せられた本菌の D 株, USAD 株並に B 株の分譲を受けて, これらの各菌株に就き, 第 1 表に示すが如く (1) Czapek Solution (KH₂PO₄ 使用)。Czapek-Dox Solution (5% glucose, KH₂PO₄ 使用)。(3) Czapek-Dox Solution (0.5% NaNO₃, 5% glucose, KH₂PO₄ 使用)の三種の培地を用い, 32~33°C に 14 日間培養して菌蓋量, 色素の生成量及びその Aceton Ex. のマウスに対する毒性等を調査して菌株並に培地選択の資とした。斯くして試用菌株として D 株を, 培地として Czapek-Dox Solution (5% glucose, KH₂PO₄) を使用し, 32~33°C に培養した場合の菌蓋量, 着色度(色素生成量)及び糖消費量と pH 値変移曲線は第 1 図に示す如くで即ち培養 14 日にして発育概ね最高に達すると考えられる。此の場合の菌叢の状態は, 表面に濃褐色絨氈状の部と青緑色ビロード状の部とがあつて赤褐色立毛菌糸の盛り上つた部分が嶋嶼状に認められ, 中心部に赤褐色の水泡を見る。裏面は暗赤褐色を呈し凹凸があり, 培養液は暗赤褐色を呈し赤褐色の菌糸を多数浮遊させてはいるが透明である。表示の如く各菌株とも Czapek-Solution よりも Czapek-Dox Solution において菌蓋量を多く収量し得るがその acetone Ex. のマウスに対する毒性とは必ずしも一致しないし, 又色素の生成量多いものの必ずしも毒性が強いとも言えない。併し培養温度は角田が毒性最大と指摘する 32~33°C とした。図示の如く培養液の起始 pH は概ね 4.8 であるが培養 9~10 日の

HORI, Mitinori, OZAWA, Atsushi, MATSUKI, Yukio, HAMAGUCHI, Akira, YAMAMOTO, Isao, ITANO, Tatsumitsu, SORAKA, Hiroshi, KURIYAMA, Ichiro, TAKII, Tokuzō and YASUDA, Akimasa: Studies on the toxicity of the *Penicillia*, particularly *Penicillium islandicum* Sopp. (No. 1) Kobe Municipal Hygienic Laboratory — Jap. J. of Bact., 10 (11), 951-957, 1955.

第1表 菌株及び培地の選択試験成績

	供試株	供・試培地	菌蓋			濾液			液	
			乾物量 (g)	Aceton エキス量 (g)	毒性試験	Aceton エキス量 (mg)	毒 性 試 験		状 態	
					2 g/k		0.5 g/k	0.2 g/k	pH	着色度
1	D	Czapek's solu.	7.0	1.9	○○○○○	113	●●	○○○	4.4	13.5
2		Czapek-Dox solu. (Glucose-5 %)	13.6	2.9	●●●●○	830	●○	○○○	3.6	16.0
3		Czapek-Dox solu. (Gluc. 5 %NaNO ₃ 0.5%)	13.4	2.8	●○○○○	746	●●	○○○	4.0	47.0
4	U.S.D	Czapek's solu.	7.0	1.4	●●●●○		●●●	●●●	4.6	52.5
5		Czapek-Dox solu. (Glucose-5 %)	14.5	2.4	●●○○○	1037	●●	○○○	3.6	32.5
6		Czapek-Dox solu. (Gluc. 5 %NaNO ₃ 0.5%)	17.3	2.3	○○○○○	503	●●	●●●	4.2	63.5
7	B	Czapek's solu.	7.4	1.4	●○○○○	104	●●	●●●	4.0	26.0
8		Czapek-Dox solu. (Glucose-5 %)	11.6	2.4	●●●●○	464	●●	○○○	3.6	27.5
9		Czapek-Dox solu. (Gluc. 5 %NaNO ₃ 0.5%)	10.0	2.6	○○○○○	446	●●	○○○	4.2	44.0

(註) 毒性試験はマウスで7日間観察 32~33°C 14日間培養

第 1 図

頃凡そ3.4に降下し、その後徐々に上昇するが pH 値と毒性或は色素の生成とは直接関係が少ない様に見える。

產生される化学的諸成分の抽出とその毒性

角田³⁾によれば本菌は色素と毒素とを生成し、色素は ether, ethanol, methanol, benzol に可溶、毒素は水, methanol ethanol, acetone に可溶で色素と毒素とを分離出来ると述べている。而して病米で白鼠を飼育すれば 1 ヲ月内外で中毒死し又抽出物を注射すると 0.075 g 以下で致死せしめ、全身麻痺及び後肢麻痺の症状をみるという。私共は本菌の代謝產生する諸成分の化学的抽出を

第3表 菌体成分抽出一覽表

マウス腹腔内注射により全例斃死

(+) 20 mg/10gr (++) 10 mg/10gr

試み、各種溶剤分割並に毒性物質の単離同定とそれらの毒性試験を施行したが、これらの化学的事項に就いては既に担当者山本(丈)⁴⁾が薬学雑誌に投稿発表している。

化学的抽出の方法は第2表に示す如く，D株を Cza-

pek-Dox Solution で 14 日間培養し、菌体を濾取すると培養液 10 l に対し約 450 g の湿体菌蓋を得る。これを水洗し洗液は濾液と合し菌蓋と濾液との両者に就いて成分の化学的抽出を行う。菌蓋は先づホモゲナイザーで湿体のまゝ細碎し遠沈して上澄は濾液に合する。沈澱は凡そ 70% の水分を含有する赤褐色泥状体であるが、これを methanol 及び acetone で各々別個に連続抽出を行つてそれ等の Ex. をオリーブ油に懸濁させ、マウス腹腔注射で毒性を検すると両者共 20mg/10g で 16 時間以内に全例を致死せしめた。以上の結果から私共は菌蓋毒成分吟味の出發材料として acetone Ex. を供試した。而して表示の如く P. ether, ether, chloroform, methanol, acetone 最後に水等、順次に極性の大きい溶剤で連続抽出を行つて 6 分割を得たが、更にこれらを p. p. c. で展開し各 Spot の Rf. を検知した後、酸化アルミニウム等を以て適宜クロマト展開を行つて各成分の抽出単離を試みた。斯くて菌体部の P. ether 可溶分割をアルミナ層に展開し、通過部より ergosterol (m.p. 162°C) と cholesterol 様油分を分離し、又アルミナ層の染色部をアルカリ液によつて溶出し chloroform, benzol により再結して islandicin (m.p. 218°C) を得た。ether 可溶分割も同様に処理して ergosterol, 油分, islandicin の外、クロマト層通過部より malonic acid (m.p. 136°C) を単離し、更に N-NaHCO₃ 可溶性色素を ether 等で精製する

と m.p. 約 210°~211°C の orange-yellow の微粉末を得た。methanol 可溶分割はこれを Ex. とし次いで水可溶部を分離して之に Kraut 氏液を注加して得られる沈澱を炭酸銀、硫化水素で処理後の水溶液中から甚だしく吸湿性の無色針状物質を単離した。本物質はピクテートを作らず僅かに金塩を作るが其の化学構造については尙お追求中である。この外に著量の d-mannit (m.p. 163~164°C) を得た。

濾液部は液量に対し 1% の活性炭を加え、之を 80% acetone で抽出し溶媒溜去後の残液を更に ether 抽出して得られる Ex. から malonic acid を単離した外、d-mannit をも得ている。

以上の菌体部及び濾液部から抽出単離した諸成分のうちマウスに毒性を示すものは現在のところ、第 3 表に示すが如く ether 可溶分割から抽出された色素の一種

第 3 表 有毒単体物質

	溶 剤	状 態	融点 (m.p.)	LD ₅₀ (マウス)
菌体部	ether 可溶分割	橙黄色粉末	210~211°C	50 mg/kg (腹腔内)
		無色針状結晶	136°C	140 mg/kg (静脈内)
	methanol 可溶分割	吸湿性無色針状結晶	?	100 mg/kg (静脈内)
濾液部	acetone-ether 抽出	無色針状結晶	136°C	140 mg/kg (静脈内)

第 4 表 P. islandicum 各抽出分割経口投与時にみられるマウス肝の病理組織学的所見

実験群	投与した抽出分割	実験例数	死亡例数	中心性鬱血	中心性出血	肝細胞囊萎縮	壊死		核退行徴候	濁濁腫脹	脂肪変性	肝細胞再生	細浸胞潤		小葉間結合増	胆管新生
							中心性	局巢性					中心部	その他		
A-1	Acetone Ex. **	20	17	+++	++	—	++	—	++	++	++	++	++	++	—	—
-2	〃 ***	28	5	+	+	—	+	+	++	+	++	++	++	++	—	—
B	Petro-Ether Ex. *	10	0	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—	++	—	—
b	oil *	10	1	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	++	—	—
C-1	Ether Ex. **	20	18	+++	++	—	++	—	++	++	++	++	++	++	—	—
-2	〃 ***	28	5	+	+	—	+	+	++	+	++	++	++	++	—	—
D	Chloroform Ex. *	9	2	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	++	—	—
d	Islandicin *	10	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—
F	Acetone Ex. *	10	0	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	++	—	—
G	Aq. Ex. *	10	0	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—	++	—	—

Malonic acid } 急死 (130~150 mg/kg 静注後)..... 肝出血 (部位不定) 高度脂肪変性 (ビマン性) !
吸湿性結晶物質 } 数分内に死亡 検 索 中

註 1. *, **, *** は夫々 20 g/kg, 2.5~1.7 g/kg, 1.1~0.5 g/kg の経口 1 回投与を示す。

2. ++, +, 〃 の符号は夫々実験例数の 2/3 以上, 1/3 以上, 1/3 以下の例数に出現することを示し、病変の強弱を示さない。

m.p. 210~211°C の橙黄色粉末状物質, methanol 可溶分劃から抽出された吸湿性無色の針状結晶体及び ether 可溶分劃並に濾液部から抽出された malonic acid の三者である。

各分劃並に單離者質を投与した試験動物(マウス)の病理組織学的所見

前記抽出各分劃並に單離物質に就き、均一系マウス(Na₂ Strain)を用いて各臓器の病理組織学的検索を行つて特に肝において極めて特異且つ著明な病変を認め得た。それらの所見を一括表示すると第4表に示す如くである。

死亡例及び屠殺例とも Formarin 固定。肝及び腎は死亡例及び屠殺例の全例につき Hoematoxylin-Eosin 重染色, マロリー染色, 脂肪染色(Sudan III)を行つた。

肝において高度の病変が証明されたのはA群(出発材料とした acetone 抽出 Ex. 投与群)及びC群(ether 可溶分劃 Ex. 投与群)であつて他の群にあつては著変を認め得なかつた。即ち A, C 群の肝において附図1及び2に示す如く、小葉中心性の鬱血及び出血が見られ、病変高度の例では格子線維の破壊が見られる。又附図3及び4に示す如く小葉の中心帯は凝固壊死に陥り、核融解、核膜過染、核破壊、核濃縮等の核退行徴候が中心帯から中間帯にかけて存在する。細胞浸潤は附図5に示す如く中心静脈周囲において著明で之等は互に連絡し、グリソン氏鞘を中心とした所謂偽小葉を形成す。グリソン氏鞘にも細胞浸潤を認めるがその程度は前者に比し軽度で線維成分の増加、胆管新生等を認めない。

脂肪変性は A, C 群何れの例においても極めて高度で附図6に示す如く、瀰漫性に微細脂肪滴が存在し、屠殺例(生存日数の比較的長いもの)にあつては附図7の如く偽小葉の周辺、即ち旧小葉の中心、中間帯に集中する傾向を示す。

肝細胞索の萎縮はなく、肝細胞の再生は屠殺例に著しい。その他濁腫脹、ヘモジデリン沈着、星細胞の肥大増加を認める。

腎は肉眼的に著明な増大を示さず、鏡檢上一般に軽度乃至中等度の鬱血を見、一部では Bowman 氏嚢及び細尿管腔に無定形性の蛋白様物質を容れ、A, C 群の約 1/3 ~ 1/4 例において曲細尿管上皮に脂肪変性を認めた。

脳に就いては A, C 群の早期(投与後 48 時間以内)死亡例及び肝病変高度のもの夫々 20 例宛、計 40 例に就き検索したが、H.E 染色法では鬱血及び浮腫を認めたに過ぎない。

その他心、肺、脾を肝の病変高度な A, C 群各 7 例に

つき検索したが、各臓器の鬱血と死亡例では気管支肺炎の像を認めた。

malonic acid 静注後数分間で死亡した6例を検したところ、うち2例において附図8に示すが如き肝細胞索破壊を伴う出血を、又4例において瀰漫性の脂肪変性を、しかして全例の肺に鬱血性水腫及び脳に鬱血と浮腫とを認めた。尚お malonic acid, oxalic acid 及び吸湿性無色の有毒物質を夫々3日間に分劃して、総量 140mg/kg を体重 15g のマウスに皮下注射した死亡例並に屠殺例の肝変化として、malonic acid 群の8例中2例に前記急性死に際しみられたと同様な出血を認めた。又3群ともに高度の胆栓及びヘモジデリン沈着、且つ瀰漫性脂肪変性を示す例が多く、その詳細な変化に就いては目下検討中である。

総括並に考察

外米から分離された *Penicillium islandicum* Sopp の D 株を 32~33°C に 14 日間培養し、菌体を濾取して acetone で連続抽出を行い、次で P. ether, ether, chloroform, methanol, acetone 最後に水等、順次に極性の異なる溶剤で連続抽出を行つて6分劃を得た。更に之らの各分劃に就いて P.P.C. 展開を行い各 Spot の Rf. を検知した後、酸化アルミナ等を以て適宜クロマト展開を行つて成分の抽出単離を、又一方濾液中の有毒成分の抽出を試みた。

本菌は普通 orange-brown の色素を豊富に培地中に溶出するが、本菌の色素に就いては既に 1949 年 Howard & Raistrick⁵⁾ 等が色素の一成分の化学組成を明かにして 1:4:5-trihydroxy-2-methylanthraquinone (C₁₅H₁₀O₅) と決定し islandicin と命名した。本物質は 1939 年本邦においても五十嵐⁶⁾ が *Penicillium funiculosum* の産生色素から濃赤色板状の結晶 (m.p. 218°C) を抽出し funiculosum と命名したものと同一物質であるが、その後 Raistrick⁷⁾ 等は引き続き本菌の 10 株から skyrin, iridoskyrin, flavoskyrin, rubroskyrin, erythroskyrin 及び chrysophanol 等の色素類を抽出単離している。しかしながら従来の記載では色素類の毒性に関しては一切触れていない。

私どもも本菌菌体の p. ether, ether, 及び chloroform 等可溶分劃から著量の islandicin の外、多種の色素類を検出したが、之等色素の綜合体はマウスに対し凡そ LD₅₀ 200 mg/kg (経口) の致死毒性を有することを知つた。それらのうち ether 可溶分劃から抽出単離された一色素で m.p. 210~211°C の orange-yellow の微粉末がマウスに対して特に強い毒性を示し、その LD₅₀

は 50 mg/kg (腹腔) である。

以上の色素類の外に p. ether 及び ether 可溶分割から ergosterol を、又 ether 可溶分割並に濾液の ether Ex. から malonic acid を単離同定したが、本物質は m.p. 136°C の無色針状結晶でマウスに対し LD₅₀ 140 mg/kg (静注) の毒性を有す。高瀬氏著書⁸⁾によれば malonic acid が体内に吸収せられると、一部 oxalic acid となり一部は無変化の儘尿に排泄せられるが、oxalic acid とその塩類が体内に吸収せられて細胞核内に浸入し、核内に存在する calcium と不溶解性の calcium oxalate を作つて細胞に大なる障害を与えたとし、H. Jannschke⁹⁾ はその MLD を 5g としている。尙お malonic acid 生産菌としては本菌の外に *Penicillium funiculosum* があり、又 oxalic acid 生産菌として *Penicillium jenseni*, *Penicillium oxalicum* 及び *Penicillium solitum* 等が知られている。

次に methanol 可溶分割から新たに d-mannit の外数種のアルカロイド試薬に反応する甚だしく吸湿性の無色針状結晶を単離したが、本物質はピクラートを作らず僅かに金塩を作るもので、マウスに対する毒性は LD₅₀ 100 mg/kg (静注) である。又色素以外の毒性物質として辰野等¹⁰⁾ も methanol, 水に易溶の分割の毒性に関し触れているが、これらの物質と私共の単離したものとの異同に就いては目下のところ全く不明である。

次に本菌有毒成分の生体にもたらす病理組織学的変化については既に角田³⁾ が人工微米の白鼠飼育試験によつて肝に壊死と硬化を見出し、小早川も之を肝硬変像と認めたが、その後浦口^{11) 12)}、溝口・酒井・月岡等¹³⁾、池田・大森等¹⁴⁾、三宅・齊藤・宇繁等¹⁵⁾ 及び齊藤¹⁶⁾ 等は本菌産生有毒成分の系統的研究において病理組織学的検索を行っている。即ち氏等は本菌の数種を玄米、白米に接種培養した飼料による白鼠、マウスの飼育実験、又 Czapek Solution 培養の菌蓋 methanol 抽出物及びその分割部分の投与実験並に白米粉末に菌蓋乾燥末の添加による飼育実験等を行つて、肝が急性黄色肝萎縮の像を呈し、中心性壊死が連続して肝小葉の改変が起り、肝硬変への積極的な進行が認められたと述べている。殊に ether 可溶分割部分において極めて強い肝細胞の脂肪変性が起り、又 methanol 乃至水溶分割で強い肝細胞の壊死消失が起り毛細管が拡張し、極端な例では肝細胞索が破壊され残つた肝細胞には核融解、核膜過染乃至核破壊の像が著明であり而もこれらの病変が短時間に起り極めて特徴的であるとしている。その他腎に就いても池田・浦口等¹⁷⁾ は細尿管の濁濁腫脹、内腔の拡張、上皮剝離、髓質の細

胞浸潤、上皮核の大小不同と有糸核分裂像並に糸毬体細胞腫脹並に癒着或は上皮剝離片中に淡黄色均等物質の存在等を報告している。

私共も抽出し得た各分割並に単離し得た物質を以て均一系マウスを用い各臓器の病理組織学的検索を試みて概ね同様の所見を得ているが要約すれば次の如くである。

A) 高度の病変を認めたのは菌体成分抽出の出発材料とした acetone 抽出 Ex. 投与群 (A 群) 及び ether 可溶分割 Ex. 投与群 (C 群) の 2 群である。

B) 肝において特に病変が著明であり、その主要なものを挙げる次の如くである。

(1) 小葉中心性の鬱血と出血。

(2) 中心帯から中間帯に及ぶ肝細胞の凝固壊死と核退行徴候。

(3) 中心静脈を中心とした細胞浸潤とその連結による偽小葉の形成。

(4) 高度の脂肪変性。

(5) 肝細胞の再生。

C) 腎においては鬱血、Bowmann 氏嚢及び細尿管腔に無定形性蛋白様物質の存在、細尿管上皮の脂肪変性。

D) 心、肺、脾の鬱血、脳の鬱血と浮腫。

E) malonic acid 静注後数分間で死亡したマウスにおいては肝に出血と瀰漫性脂肪変性、肺に鬱血水腫、脳に鬱血と浮腫を認める。

以上の成績から私共は本菌の産生する毒成分が肝にもたらす強い障害を確認し、しかも投与量が多く 3~5 日の間に死亡したもの程強い病変を起すことを知つた。しかも之等の病変の示す様相は齊藤¹⁶⁾ も指摘している如く、従来の所謂肝臓毒投与の病変に比して獨得の地位を占めるものと言える。斯かる特異な病変をもたらす対比例としては高橋等¹⁸⁾ が報告している「アサリ・カキ毒に依る実験的肝硬変症」の成績が挙げられる。アサリ・カキ毒の化学的本態は未だ不明とされているが大体不飽和側鎖を有するアミン体、所謂 biogene amine の一種と考えられており、本毒の投与による組織像も又肝小葉の中心帯壊死と中間帯にかけての高度の実質細胞変性であつて、壊死変性細胞には大なり小なりの脂肪滴も存在し、円形細胞浸潤も中心帯に著明である。斯かる病変とその修復が繰返されることによつて肝小葉の改変を来し、病因論的に初発部位を小葉中心性となす肝硬変に發展するものと述べている。

次に私共の実験における各分割は何れも粗毒の状態でその含有している毒性物質の質・量共に不明であるから、

単離された3種の毒性物質と上記病変との関連性に就いての解析は、尙お今後の研究に俟たれるのであるが、唯 malonic acid の静注によつて急死したマウスにおいて特異な肝細胞索の破壊を伴う出血と瀰漫性の脂肪変性をみている。他の不明の単体毒性物質2種のもたらす病変に就いては尙お追求中であるので次報に譲りたい。

以上の如き各性状の異なる有毒単体物質のもたらす病変は、それ等の投与量及び投与方法の相違等によつてその質も程度も異なる場合が当然推定せられるのであるが、他方之等の病変が有毒成分の総和的乃至連鎖的作用の結果として発現し来るものかも知れない。何れにもせよ上述の如き極めて独特な病変を示す本菌の障害作用発現の機序に関しては今後とも引き続き研究を進め次報以下において詳論する機会を得たいと考えている。

結 言

1) 私共は *Penicillium islandicum* Sopp の毒成分吟味の方法として上述の如き培養並に化学的抽出方法を以て得られた菌体成分各分劃から多種類の色素を得て、それ等の綜合体に有毒性を認めた。そのうち ether 可溶分劃から単離された orange-yellow の微粉末 (m.p. 210~211°C) が特に強い毒性を有し、マウスに対し LD₅₀ 50 mg/kg (腹腔内) を示す。

2) 色素以外の毒成分として同じく ether 可溶分劃並に濾液の ether Ex. から malonic acid を単離同定し、その有毒性を確認した。LD₅₀ は 140 mg/kg (静脈内) である。又 methanol 可溶分劃も強い毒性を有し、本分劃から吸湿性の強い一種の無色針状結晶を単離した。マウスに対する毒性は LD₅₀ 100 mg/kg (静脈内) である。

3) 菌体成分抽出の出発材料とした acetone 抽出 Ex. 及び ether 可溶分劃 Ex. 投与のマウス群において、特に肝に著明且つ独特な病変の発現を確認したが、更に単離された malonic acid 静注により急死したマウス肝において、特異な肝細胞索の破壊を伴う出血及び高度の瀰漫性脂肪変性の発現を認めた。

稿を終るに臨み、菌体の御分譲と御支援を賜つた、食糧研究所角田博士、御指導御鞭撻を賜つた金沢大学薬学部池田教授、山本助教並に奈良医科大学病理学教室佐藤教授に深謝す。尙本研究費の一部は厚生省黄変米研究費に仰いだ事を附記する。

尙お本研究の内容は昭和30年4月日本医学並に日本薬学会において堀及山本(丈)により夫々発表せられた。

引用文献

1) Sopp: Monographie der Pilzgruppe *Penicil-*

lium mit besonderer Berücksichtigung der Norwegen gefundenen Arten., Videnskapselskapets Skrifter. 1. Mat.-Naturv. Klasse No. 2, pp. 1-56, Taf. 5. (1912).

- 2) C. Thom: A manual of the *Penicillia*. (1949).
- 3) 角田弘: 微生物に因る貯蔵穀類の被害に関する研究 (第1報), イスランジア黄変米に関する研究. 食糧研究所研究報告, 第8号(昭和28年6月).
- 4) 山本丈夫: *Penicillium islandicum* SOPP の産生物に関する研究. 薬学雑誌, 第1報(昭和30年1月13日), 第2報(昭和30年3月26日) 投稿, 日本薬学会(昭和30年4月)講演.
- 5) Howard, B. H. & Raistrick, H.: Studies in the Biochemistry of Micro-organismus., The colouring matters of *Penicillium islandicum* SOPP. *Biochem. J.* 44, 227(1949).
- 6) 五十嵐: Metabolic products of *Penicillium funiculosum* THOM. I. A new red colouring matter, funiculosin, II. Organic acids., *Agr. Soc. Japan, Tour.* 15: 225-230(1939).
- 7) Howard, B. H. & Raistrick, H.: Studies in the Biochemistry of Micro-organismus. The colouring matters of *Penicillium islandicum* SOPP. Part. 1-4: *Biochem. J.* 46, 49 (1950), 56, 57(1954).
- 8) 高瀬豊吉: 化学構造と生理作用. 第12章 *Karbonsäure* (p. 561), (昭和16年).
- 9) H. Jannschke: *Arch. f. exp. Path. u. pharm.* 61, 363(1909).
- 10) 辰野高司, 酒井豊, 高山欣子: *Penicillium islandicum* 培養濾液中の有毒成分に関する実験予試験 厚生省へ提出した研究報告(昭和29年12月).
- 11) 浦口健二: 黄変米特集号. 食品衛生研究10(1954).
- 12) 浦口健二: 黄変米毒性研究の現況. 日本医師会雑誌. 32, 9 (昭和29年11月).
- 13) 浦口, 酒井, 月岡等: 戦後の輸入米に検出された2, 3のカビ米(黄変米類似変質米)の毒性. 第3報. 第4報, 日本薬理学会第11回関東部会(昭和29年11月).
- 14) 池田, 大森等: タイ国黄変米及びイスランジア黄変米の毒性に関する研究. 第1報, 第2報, 日本薬理学会第6回, 第11回関東部会(昭和29年11月).
- 15) 三宅, 斎藤, 字繁等: イスランジア黄変米に関する病理学的研究(マウスによる飼育実験)(厚生省に提出した研究報告)(昭和29年11月).
- 16) 斎藤守: 黄変米毒と肝臓—特に *Penicillium islandicum* SOPP による肝障害に就て—最新医学, 10, 4 (昭和30年4月).
- 17) 池田, 浦口等: 黄変米毒性試験抄. 厚生省食品衛生課 (昭和29年5月).
- 18) 高橋, 芦沢, 岡等: アサリ・カキ毒による実験的肝硬変症(肝硬変症の Pathogenesis に関するひとつの考察), 総合医学 12, 2 (昭和30年2月).

附図 1 H. E. 染色 (200×) 中心静脈の高度鬱血とその周辺に出血を認める。

附図 2 マロリー染色 (200×) 前図に比し更に出血が高度で小葉の中間・周辺帯に及ぶ。又格子線維網の破壊がみられる。

附図 3 H. E. 染色 (100×) 小葉中心性の鬱血・出血の他に中心帯の肝細胞索は解離し凝固壊死に陥入っている。

附図 4 H. E. 染色 (100×) 肝小葉中心帯の類壊死乃至壊死。肝細胞核は種々なる退行徴候を示し僅かに細胞浸潤も認められる。

附図 5 H. E. 染色 (100×) 中心静脈周囲に細胞浸潤が著明で互に連絡し偽小葉を形成する。

附図 6 肝脂肪変性, Sudan III 染色 (100×) 微細脂肪滴が瀰漫性に認められる。

附図 7 肝脂肪変性, Sudan III 染色 (200×) 偽小葉周辺即ち旧小葉中心帯に微細及び粗大な脂肪顆粒が存在する。

附図 8 マロン酸投与に際しみられた肝出血 (100×)