マイコトキシンと生体膜の相互作用
— キノン色素によるミトコンドリア電子伝達
阻害作用を中心にして —

河 合 清

中京女子大学家政学部 〒474 愛知県大府市横根町 55

The Interaction of Mycotoxins with Biomembranes
The Inhibition of Mitochondrial Respiratory Chain by Quinone Mycotoxin

Kiyoshi KAWAI*

Department of Food and Nutrition, Faculty of Home Economics,
Chukyo Women's University, Ohbu, Aichi 474

Variety of quinone and quinoid compounds have been isolated from natural sources. Knowledges on the physiological significances of quinone production in biological systems, are, however, quite limited except those of ubiquinones and plastoquinones in the biological oxidation systems. In the present review, our brief works on the interactions of several naturally occurring, toxic quinones with respiratory chain of mitochondria were described.

Flavoglaucin, a benzohydroquinone derivative from *Eurotium chevalieri*, exerted an uncoupling effect on oxidative phosphorylation in mitochondria. The uncoupling effect of flavoglaucin, which does not release proton at neutral pH range, was considered to be closely correlated with its strong induction of mitochondrial swelling. Flavoglaucin depressed mitochondrial respiration by directly interacting with the respiratory chain at higher concentrations than those for uncoupling activity. The site of inhibition was identified to be localized mainly at complex I and inferiorly at complex III of the respiratory chain.

Xanthomegnin, a naphthoquinone pigment originally from dermatophytes *Trichophyton* and *Microsporum*, was later isolated from several species of saprophytic fungi *Aspergillus* and *Penicillium* and was shown to uncouple oxidative phosphorylation. Xanthomegnin exhibited a redox response upon NADH oxidation in submitochondrial particles and in dissolved system, in which rotenone- and antimycin-inhibitions were no longer observed. It was concluded that xanthomegnin made an electron transport-shunt between complex I and IV in the presence of cytochrome *c*.

Averufin, an anthraquinone mycotoxin which is a biosynthetic precursor of an extremely potent hepato-carcinogen aflatoxin B₁, was found to be a strong uncoupler of oxidative phosphorylation in mitochondria. At the higher concentrations than those for uncoupling activity, averufin inhibited mitochondrial respiration directly interacting with the respiratory chain at cytochrome *bc₁* segment, showing a similarity to the mode of inhibition by antimycin A which is a specific inhibitor to the electron transport between cytochromes *b* and *c₁*.

Key words: Mycotoxin, Mitochondria, Benzoquinones, Naphthoquinones, Anthraquinones

はじめに

キノンまたはキノン様化合物は代謝中間産物または二次代謝産物として動・植物界に広く分布しており、単純なものからかなり複雑な誘導体まで、構造的に非常に変化に富んでいる¹⁾。キノン化合物本来の生理活性(生産の意義)は、生物のエネルギー変換機構に関与している ubiquinones や plastoquinones (Fig. 1) など、いわゆる bioquinones によるものを除いて、ほとんど知られていない。抗菌性、抗腫瘍性、細胞毒性、遺伝毒性(変異原性、DNA 傷害性など)、および(主に肝毒性や細胞毒性の分子機序としての)ミトコンドリア呼吸阻害作用など、これまでに知られている生物活性はキノン化合物生産物における本来の生理活性というより、人間生活を中心とした“material”として生物活性が主となっている。

Ubiquinones (UQ) についての研究の歴史は古く^{2, 3)}、ミトコンドリアの電子伝達酵素(呼吸鎖)における位置づけや反応性について膨大な研究成果が積み上げられてきた⁴⁻⁸⁾が、複雑な酵素構成(非ヘム鉄タンパク質の存在)の中に在り、まだまだ不明な点が多い。

Fig. 1 Ubiquinones, plastoquinones およびビタミン K の構造

ミトコンドリアの呼吸鎖は NADH-UQ oxidoreductase (complex I), Succinate-UQ oxidoreductase (complex II), UQH₂-cytochrome c oxidoreductase (complex III), cytochrome c oxidase (complex IV) など、内膜に組み込まれた複合酵素と低分子性成分 cytochrome c および UQ から構成されている (Fig. 2). UQ は UQ-pool として内膜のリン脂質層中に存在する可動性成分と、酵素複合体中のタンパク質(UQ-binding protein)に結合した成分として存在し、電子伝達反応とプロトン(H⁺)輸送の共役(H⁺e⁻ coupling)に関与している。UQ の反応性を含めた酸化的リン酸化反応の機構について述べることは本稿の目的ではないので、以下、xenobiotics としてのキノン化合物、特に有毒キノン化合物と上述のミトコンドリアの呼吸鎖との相互作用について紹介したい。

腐生真菌(カビ)類、特に食糧に寄生するカビ類により産生される低分子性有毒二次代謝産物はマイコトキシンと呼ばれ、その中には aflatoxins, sterigmatocystins, ochratoxins など、強力な肝毒性や肝癌誘発活性を有するものを始め、trichotecenes のように造血機能の低下、白血球減少症を来すものなど強力な毒性を示すものが多く見だされており⁹⁻¹¹⁾、これらマイコトキシン生産真菌による食品汚染の防御は、輸入・貯蔵食糧への依存度の高まりつつある今日、重要な課題である。

キノン系マイコトキシンとしては、黄変米原因菌 *Penicillium islandicum* により産生される(-)luteoskyrin, (+)rugulosin (Fig. 3), emodin, chrysophanol, skyrin (Fig. 4), *Aspergillus versicolor* により産生される averufin, versicolorin A (Fig. 5) などが比較的良好に知られている⁹⁻¹¹⁾。(-) luteoskyrin および (+) rugulosin (Fig. 3) は肝毒性および肝癌誘発性を有し¹²⁻¹⁶⁾、luteoskyrin による肝毒性発現の機序として [³H] luteoskyrin が特異的に肝ミトコンドリアに集中分布し¹⁷⁾、肝ミトコンドリアの呼吸を阻害すること¹⁸⁾が報告され

Fig. 2 ウシ心筋ミトコンドリアの呼吸鎖構成成分および complex I, II, III, IV
Y. Hatefi: *Ann. Rev. Biochem.* 54, 1015 (1985) Fig. 1 の一部

ている。また, emodin および versicolorin A についても遺伝毒性が検出されており^{19, 20)}, 癌原性を有することが示唆されている。発癌性とは逆に adriamycin, aclacinomycin など数種類の anthracycline 系化合物は抗腫瘍活性を示し, 実際に臨床に用いられている。

キノン化合物はその基本骨格の種類に従って, benzoquinones, naphthoquinones, および anthraquinones に分類されるので, 以下この順序で, ミトコンドリアの呼吸阻害作用について述べてゆくが, カビ類の名称や各種キノン化合物の構造が頻繁に登場し「膜」にあまり相応しい内容のものとならないかも知れないが, キノン化合物に少しでも興味をお感じいただければ著者としましては望外の喜びであります。

Benzoquinones と電子伝達酵素

単純な構造を持つ benzoquinones は反応性に富み, 酵素タンパク質の -SH 基との反応による酵素活性の阻害など, 共有結合に基づく反応をするものが多い。

黒変米起因菌 *Eurotium (Aspergillus) chevalieri* は側鎖の不飽和度の異なる多種類の benzohydroquinone 化合物を産生・蓄積する²¹⁾。最も不飽和度の高い auroglaucin (Fig. 6) は極めて不安定で容易に酸化されるため, この化合物のみが *Salmonella* 菌に対して変異原性を示すことが報告されている²¹⁾ ものの, 純品として生物活性を調べることは極めて困難である。側鎖に不飽和結合を持たない flavoglaucin は hydroquinone 構造であり, aldehyde 基を持つが比較的安定である。Flavoglaucin は強力ではないが, 肝毒性を示し²²⁾, 単離肝ミトコンドリアの呼吸を強力に阻害する²³⁾。Flavoglaucin は単離ラット肝ミトコンドリアに顕著な膨潤化を誘起し, 同時に除共役作用を示す²³⁾。一般にミトコンドリア

の酸化的リン酸化反応を除共役する物質は脂溶性弱酸に属し²⁴⁾, 中性 pH 領域で酸解離性を示し, 脂質二層膜を介して非ベクトル部な H⁺ 輸送性を示す性質を持つ²⁵⁾ が, flavoglaucin は中性 pH 領域で酸解離性を示さないことから, 弱酸型除共役剤 DNP や FCCP とは異なった機序, 即ちミトコンドリアの膜構造破壊により除共役作用を発現するものと考えられるが, 詳細は不明である。Flavoglaucin は除共役作用発現濃度よりやや高濃度でミトコンドリアの電子伝達酵素 succinate oxidase および NADH oxidase の両活性を阻害する^{26, 27)}。両呼吸鎖に対する flavoglaucin の阻害は同等ではなく, succinate oxidase に対する阻害は NADH oxidase に対する阻害に比べてかなり弱い。NADH-CoQ₂ reductase, NADH-DQ reductase, succinate dehydrogenase (antimycin

Fig. 3 (−) luteoskyrin および (+) regulosin の構造

Fig. 5 Averufin および versicolorin A の構造

Fig. 4 Chrysophanol, emodin, physion (parietin) および skyrin の構造

Fig. 6 Flavoglaucin および anroglaucin の構造

A 存在下に 2, 6-dichlorophenol indophenol を人工電子受容体(に使用), succinate-cytochrome *c* reductase, DHQ oxidase, cytochrome *c* oxidase について flavoglaucin の阻害効果を検討した結果, flavoglaucin が主阻害部位として低濃度で complex I を, そしてさらに高濃度で complex III を阻害することが判明した²⁷⁾. Complex I を阻害する物質として rhein, rotenone, および piericidin が知られている²⁸⁾が, ferricyanide および cytochrome *c* の還元が flavoglaucin により阻害されないこと²⁷⁾から, flavoglaucin の阻害部位は Fig. 7 の piericidin や rotenone の阻害部位に近いものと思われる. Complex III での阻害部位は, flavoglaucin の阻害が高濃度の UQ₁₀ により解除されること²⁷⁾, また DHQ oxidase 活性を阻害するが, antimycin A による阻害²⁹⁾と異なり, 還元型 cytochrome *b* の蓄積量が少いこと²⁷⁾などから, cytochromes *b*_L 間というより, UQ-cytochrome *b* 間である可能性が示唆された.

ここで, DQ (duroquinone, 2, 3, 5, 6-tetramethyl benzoquinone) は合成キノン化合物で, complex I により (UQ 非依存的に) 還元され, またその還元産物 DHQ (durohydroquinone, DQ·2H) は cytochrome *b* に電子を伝達することから complex I および III に対する人工電子受容体および人工基質としてそれぞれ, 種々の実験・研究に広く用いられている.

Naphthoquinones と電子伝達酵素

Naphthoquinones としてまず想起されるのはビタミン K 類である. ビタミン K (phyloquinone および menaquinone) (Fig. 1) はビタミン E と同様にミトコンドリアの電子伝達系反応に関与しているものと永らく考えられてきたが, 今ではその生理活性として高等動物の血液凝固因子 (factor II, VII, IX, X) の血中レベル維持に重要な役割りを果たしていることがよく知られている.

Aspergillus ochraceus, *Penicillium viridicatum* をはじめ, 数種類の腐生菌から有毒ナフトキノ色素 xanthomegnin (Fig. 8) が単離された³⁰⁻³²⁾. 全く同じ物質

Fig. 7 Complex I における rhein, rotenone および piericidin の阻害部位

が人や家畜に寄生する病原性真菌 *Trichophyton meningi*, *T. violaceum*, *Microsporium cookei* などから単離され³³⁻³⁵⁾, 細胞毒性³⁶⁾ および遺伝毒性³⁷⁾を示すことが判明した. Xanthomegnin は H⁺ 輸送型の除共役作用を示し, 5, 5'-位のフェノール性水酸基を O-メチル化することにより除共役作用は顕著に渡弱化する^{38, 39)}.

Xanthomegnin の除共役作用は antimycin A 感受性を示すことからキノン構造による酸化還元反応を伴っていないが, ミトコンドリアを超音波処理により構造破壊した垂硫子 (SMP) や可溶化された酵素系では antimycin A-insensitive な酸化還元反応を示し, complex I (rotenone-insensitive 部位) から complex IV への電子伝達の副側路 (bypass) を形成する⁴⁰⁾. Fig. 9 は精製酸素複合体 complex I および IV を用いて, xanthomegnin が cytochrome *c* を介して I から IV に bypass を形成することを示している. ミトコンドリアの外膜には NADH-cytochrome *b*_L 系電子伝達酵素が局在している⁴¹⁾が, xanthomegnin はこの外膜の酵素により還元され, 内膜上の cytochrome *c* に電子を伝達する (Fig. 10). Naphthoquinone 化合物のこのような酸化還元反応は menadi-
 one⁴²⁾, juglone⁴³⁾ などについて知られているが, その様式は化合物により種々異っている. Menedione による bypass (Fig. 11) は UQ 関連部位に局限しているが, juglone (5-hydroxynaphthoquinone) や, naphthoquinone 核に置換基を持たない 1, 4-naphthoquinone の場合は complex I の PCMB 感受性, rotenone 非感受性部位から電子を受取り, 溶存酵素に伝達する (著者ら, 未発表結果). Naphthoquinones は共通して, ミトコンドリアに対しては antimycin A 感受性の除共役作用を示し, 濃度増大に伴って顕著な呼吸抑制作用を示すが,

Fig. 8 Xanthomegnin の構造

Fig.9 Complex I および IV の精製標品による xanthomegnin-shunt の再構成

ミトコンドリアの構造が一旦破壊されると antimycin A 非感受性の酸化還元反応を示し、濃度増大による阻害作用を示さない。

Anthraquinones と電子伝達酵素

高等植物や真菌類により産生されるキノン化合物の大半が anthraquinone 系化合物で、構造的にも非常に変化に富んでいる。

Penicillium islandicum は黄変米 (toxic yellow rice) 原因菌としてよく知られており、多種類の polyoxyanthraquinones を産生・蓄積する^{1, 44)}。その中で luteoskyrin および rugulosin は強い肝毒性および癌原性を有する¹²⁻¹⁶⁾。luteoskyrin による肝毒性の分子機序として肝ミトコンドリアの呼吸阻害作用が報告されている⁴⁵⁾が、除共役作用、呼吸抑制作用共、後述の polyoxyanthraquinones に比べて弱い。*P. islandicum* により産生される flavoskyrin (Fig. 12) は luteoskyrin よりはるかに強力な除共役作用を示す⁴⁶⁾が、培養細胞に対する細胞毒性は luteoskyrin よりはるかに弱い⁴⁷⁾。Emodin およびその二量体構造を持つ skyrin (Fig. 4) は共に強い除共役作用を示し、 β -位水酸基の O-メチル化によりその活性を失う⁴⁸⁾。Emodin による非ベクトル部な H^+ 輸送性は cytochrome *c* oxidase を持つリボソーム (プロテオリボソーム) を用いて証明された⁴⁹⁾。両キノン化合物共濃度増大に伴ってミトコンドリアの呼吸を抑制するが、電子伝達系酵素に対する直接の阻害作用は示さず、内膜の反転した膜小胞 SMP の NADH oxidase, succinate oxidase にはほとんど阻害作用を示さなかった。Chrysophanol (Fig. 4) のメチル基がカルボキシル基に代わ

っている rhein (このキノン化合物は高等植物により産生される) は complex I の NADH dehydrogenase を NADH と拮抗的に、特異的に阻害する⁵⁰⁾。また, emodin の β -位水酸基が O-メチル化されている parietin (physcion) は除共役作用は示さないが、培養細胞の細胞分裂を阻害する。この様に anthraquinone 核上の置換基の種類 (ならびに位置) によって生物活性が異なるため、

Fig. 10 ミトコンドリアの外膜および内膜に xanthomegnin-shunt

Fig. 11 Menadione-shunt

R. A. Morton (1965) Biochemistry of Quinone より改変
MNQ: Methyl-naphthoquinone

Fig. 12 (-) Flavoskyrin の構造

1-hydroxy-anthraquinone および数種類の dihydroxy-anthraquinone 化合物 (Fig. 13) を用いてミトコンドリアの呼吸に対する影響を比較した。その結果、 β -位に水酸基を持つ 1, 2-dihydroxyanthraquinone (alizarin) のみが除共役作用および呼吸抑制作用を示し、1-, 4-, 5-位および 8-位の水酸基は不活性であることが判明した⁵¹⁾。

Aspergillus flavus より産生される二次代謝産物 a-flatoxin B₁ は強力な発癌物質で、ラットに対して連日 0.2 μ g を投与すると約 500 日 (総量で 0.1mg) で 100% 肝臓癌が発生する。Aflatoxin B₁ の生合成前段階物質 sterigmatocystin も強力な発癌物質 (aflatoxin B₁ の約 1/10 の強さ) として知られており、両化合物に共通している dihydrobisfuran 環の部分が発癌性に重要で、さらに還元された tetrahydrobisfuran 環を持つものでは発癌活性が顕著に低下している。Aflatoxin B₁ および sterigmatocystin は種々の polyhydroxyanthraquinone 化合物を経て生合成される⁵²⁾。Fig. 14 に *Aspergillus versicolor* による aflatoxin B₁ の生合成経路を示した。生合成過程に出現する anthraquinones の中で versicolorin A のみが aflatoxin B₁ や sterigmatocystin と同様に dihydrobisfuran 環を有し、変異原性および DNA 傷害活性を示す^{20, 53, 54)} ことから、発癌性の疑いのある化合物である。

Averufin および versicolorin A は強力な除共役作用を示し^{55, 56)}、除共役活性は emodin の場合と同様に β -位水酸基の酸解離性に基き、O-メチル誘導体や deoxy-誘導体では活性が極めて弱い⁵⁵⁾。Averufin は除共役作用発現濃度 (1~2 μ M) よりやや高濃度 (10~20 μ M) で succinoxidase および NADH oxidase の両呼吸鎖を強力に阻害する^{56, 57)}。呼吸鎖の部分反応 NADH-DQ reductase (complex I), succinate dehydrogenase (complex II) および cytochrome c oxidase (complex IV) は averufin により阻害されず、succinate-cytochr-

Fig. 13 Dihydroanthraquinones (alizarin, quinizarin, anthrurufin, および chrysazin) の構造

 Fig. 14 Aflatoxin B₁ の生合成経路

ome c reductase (complex II + III), NADH-cytochrome c reductase (complex I + III), および DHQ oxidase (complex III + IV) は阻害された。Averufin による阻害は CoQ₁₀ の添加による回復は見られないが, antimycin A 阻害部位に対する電子伝達 shunt を形成する TMPD^{58, 59)} の添加により解除された (Fig. 15)。これらの実験成績は averufin が antimycin A と同様に cytochromes bc₁ 間の電子伝達反応を阻害することを示している (Fig. 16)。

Complex III における電子伝達反応も極めて複雑であり、H⁺e⁻ coupling を説明するモデルとして b-cycle および Q-cycle などが提唱されている⁶⁰⁻⁶²⁾。Fig. 17 に Q-cycle および antimycin A の阻害部位を示した。Anti-

mycin A 阻害下で還元型 cytochrome *b* の再酸化が抑制されるため、酸化還元差スペクトルの測定により還元型 cytochrome *b* のみのスペクトルが得られる (Fig. 18). Averufin による阻害下でも還元型 cytochrome *b* のスペクトルが得られ、antimycin A と同じ部位を阻害することが示唆されている。しかし、antimycin A 阻害下では cytochrome *b* のスペクトルが長波長側にシフトしているのに比して、averufin はスペクトル変化をもたらさないため、両阻害剤の作用部位が完全に一致するか否かは不明である。

Versicolorin A も強力な除共役作用ならびに電子伝達阻害作用を示すが、averufin に比べて弱い (Fig. 19)⁶³⁾。Versicolorin の場合、bisfuran 環が飽和型の tetrahydrobisfuran 環になっている versicolorin B が A より強力な阻害作用を示す⁶³⁾。A および B による阻害強度の違いが、脂溶性強度の相異に基づくのか、立体構造の相異によるのか興味深い、両者の差を証明する知見は得られていない。また versicolorins は averufin と異なり、complex I および III を阻害することから、succinoxidase および NADH oxidase とに対する阻害強度が顕著に異なる (未発表結果)。

以上、有毒キノン化合物によるミトコンドリア電子伝達反応に対する阻害 (電子伝達 shunt の形成も含めて)

Fig. 15 Succinoxidase および NADH oxidase に対する averufin の阻害ならびに CoQ_{10} , TMPD の影響
TMPD: tetramethyl-p-phenylenediamine

について紹介した。抗腫瘍活性を示す quinone anticancers (adriamycin, aclacinomycin, carbaziloquinone など) による心筋ミトコンドリアの呼吸阻害作用^{63, 64)}のように、NADH dehydrogenase により阻害された quinone anticancers が自己酸化する時に生ずる $\text{OH}^\bullet$ ラジカルにより間接的にミトコンドリアの機能障害をもたらす反応例、NADH-cytochrome P-450 reductase によるキノン化合物の代謝活性化^{66, 67)} など、キノン化合物は生体膜酵素と多種多様の反応性を示すが、本稿では著者らの研究室で取扱っているキノン性マイコトキシンによる阻害反応例のみを紹介するに留めた。

おわりに

カビ類により産生される有毒キノン化合物によるミトコンドリアの電子伝達阻害作用 (電子伝達 shunt の形成も含めて) について述べた。ミトコンドリアの呼吸鎖が極めて複雑な構成で電子伝達反応には解明されておらず、阻害部位を正確に固定することはなお一層困難である。しかし、逆に新しい阻害剤の発見が電子伝達反応の機構解明の新しい糸口を与える可能性もあり、重要である。稿を経るに当たり、貴重なサンプルを多数供給して下さいました鳥取大学農学部浜崎尚教授、千葉大学生物活性研究所山崎幹夫教授、および名古屋市立大学薬学部荻原幸

Fig. 16 呼吸鎖における averufin の阻害部位

Fig. 17 Complex III における Q-cycle および antimycin A の阻害部位
Y. Hatefi: *Ann. Rev. Biochem.*, 54, (1985) より改変

Fig. 18 ウシ心筋電子伝達粒子呼吸酵素の酸化還元差スペクトル
 ② コントロール (阻害剤なし)
 ③ averufin による阻害
 ④ antimycin A による阻害

夫教授に、また、ウシ心筋電子伝達粒子を供与して下さいました名古屋大学医学部小沢高将教授にこの席を借りて深謝致します。

文 献

- 1) R. H. Thomson: Naturally Occurring Quinones, Academic Press, London and New York (1971)
- 2) G. E. W. Wolfstenholme, C. M. O'Conner: Quinones in Electron Transport (Ciba Foundation Symposium), J. & A. Churchill Ltd, London (1961)
- 3) R. A. Morton: Biochemistry of Quinones, Academic Press, London and New York (1965)
- 4) C. A. Yu, L. Yu: *Biochem. Biophys. Acta*, **639**, 99 (1981)
- 5) M. Wikström, K. Krab, M. Saraste: in *Ann. Rev. Biochem.*, (Annual Reviews Inc.) **50**, 623 (1981)
- 6) G. Hauska, E. Hurt, N. Gabellini, W. Lockau: *Biochim. Biophys. Acta*, **762**, 97 (1983)
 P. R. Rich: *Biochim. Biophys. Acta*, **768**, 53 (1984)
- 8) M. Wikström, M. Saraste: in *New Comprehensive Biochemistry 9 Bioenergetics* (ed. L. Ernster), Elsevier Science Publishers, pp 49 (1984)
- 9) R. J. Cole, R. H. Cox: *Handbook of Toxic Metabolites*, Academic Press, London and

Fig. 19 NADH oxidase (A) および succinoxidase (B) に対する averufin ①, versicolorin A ② および emodin ③ の阻害作用の比較

New York (1981)

- 10) J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, M. A. Mehlman: *Mycotoxins in Human and Animal Health*, Pathotox Publishers, Illinois (1977)
- 11) I. F. H. Purchase: *Mycotoxins*, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam, Oxford, New York (1974)
- 12) M. Enomoto, I. Ueno: in *Mycotoxins* (ed. I. F. H. Purchase) Elsevier Scientific Publishing Co., pp 303 (1974)
- 13) M. Enomoto: in *Toxicology, Biochemistry and Pathology of Mycotoxins* (ed. K. Uruguchi and M. Yamazaki), Kodansha, Tokyo, pp 239 (1978)
- 14) A. C. Ghosh, A. Manmade, A. L. Demain: in *Mycotoxins in Human and Animal Health* (ed. J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, M. A. Mehlman), Pathotox Publishers, Illinois, pp 625 (1977)
- 15) M. Umeda, M. Saito, S. Shibata: *Japan. J. Exp. Med.*, **44**, 249 (1974)
- 16) Y. Ueno, N. Sato, T. Ito, I. Ueno, M. Enomoto, H. Tsunoda: *J. Toxicol. Sci.*, **5**, 295 (1980)
- 17) K. Uruguchi, I. Ueno, Y. Ueno, T. Komai: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **21**, 335 (1972)
- 18) 上野郁子: *生化学*, **38**, 741 (1966)
 T. Masuda, Y. Ueno: *Mutation Res.*, **125**, 135 (1984)
- 19) H. Mori, J. Kitamura, S. Sugie, K. Kawai, T. Hamasaki: *Mutation Res.*, **143**, 121 (1985)
- 20) T. Hamasaki, Y. Kimura, Y. Hatsuda, M. Nagao: *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 313 (1981)
- 21) T. Hamasaki, Y. Kimura, Y. Hatsuda, M. Nagao: *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 313 (1981)
- 22) M. Nazar, M. Ali, T. Fatima, C. J. Gubler: *Toxicol. Lett.*, **19**, 233 (1984)

- 23) K. Kawai, H. Mori, J. Kitamura : *Toxicol. Lett.*, **19**, 321 (1982)
- 24) H. Terada : *Biochim. Biophys. Acta*, **639**, 225 (1981)
- 25) S. G. A. McLaughlin, J. P. Dilger : *Physiol. Rev.*, **60**, 825 (1980)
- 26) 久田和夫, 中丸輝彦, 塩尻博之, 河合 清, 野沢義則, 北村二郎 : マイコトキシン, **21**, 13 (1985)
- 27) K. Hisada, K. Kawai, Y. Nozawa : International Symposium on Bioenergetics at Nagoya (1986)
- 28) B. T. Storey : in *Inhibitors of Mitochondrial Function* (ed. M. Erecinska and D. F. Wilson), Pergamon Press, Oxford and New York, pp 101 (1981)
- 29) J. S. Riske : in *Inhibitors of Mitochondrial Function* (ed. M. Erecinska and D. F. Wilson), Pergamon Press, Oxford and New York, pp 109 (1981)
- 30) R. C. Durlay, J. MacMillan, T. J. Simpson, A. T. Glen, W. B. Turner : *J. Chem. Soc. Perkin I*, p 163 (1975)
- 31) M. E. Stack, R. M. Eppley, P. Dreifuss, A. E. Pohland : *Appl. Environ. Microbiol.*, **33**, 351 (1977)
- 32) M. E. Stack, P. B. Mislivec : *Appl. Environ. Microbiol.*, **36**, 552 (1978)
- 33) F. Blank, W. C. Day, G. Juts : *J. Invest. Dermatol.*, **40**, 133 (1963)
- 34) J. C. Wirth, T. E. Beesley, S. R. Anand : *Phytochemistry*, **4**, 305 (1965)
- 35) Y. Nozawa, Y. Ito : *Experientia*, **26**, 803 (1970)
- 36) K. Kawai, Y. Nozawa, T. Ito, N. Yamanaka : *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **36**, 429 (1982)
- 37) H. Mori, K. Kawai, F. Ohbayashi, J. Kitamura, Y. Nozawa : *Mutation Res.*, **122**, 29 (1983)
- 38) K. Kawai, T. Akita, S. Nishibe, Y. Nozawa, Y. Ogihara, Y. Ito : *J. Biochem.*, **79**, 145 (1976)
- 39) 河合 清, 野沢義則 : 真菌誌, **23**, 101 (1982)
- 40) K. Kawai, M. L. Cowger : *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **32**, 499 (1981)
- 41) G. L. Sottocasa, B. Kuylenstierna, L. Ernster, and A. Bergstrand : *J. Cell Biol.*, **32**, 415 (1967)
- 42) A. F. Brodie : in *Biochemistry of Quinones* (ed. R. A. Morton), Academic Press, London and New York, pp 355 (1965)
- 43) F. J. Ruzicka, F. L. Crane : *Biochim. Biophys. Acta*, **223**, 71 (1970)
- 44) Y. Ueno : in *Mycotoxins* (ed. V. Betina), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp 329 (1984)
- 45) 上野郁子 : 生化学, **38**, 741 (1966)
- 46) K. Kawai, Y. Nozawa, H. Mori, Y. Ogihara : *Toxicol. Lett.*, **30**, 105 (1986)
- 47) M. Umeda, M. Saito, S. Shibata : *Japan. J. Exp. Med.*, **44**, 249 (1974)
- 48) 河合 清, 野沢義則 : 生体エネルギー研究会第11回討論会講演要旨集, pp 16 (1985)
- 49) T. Ubbink-Kok, J. A. Anderson, W. N. Konings : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **30**, 147 (1986)
- 50) E. A. Kean, M. Gutman, T. P. Singer : *J. Biol. Chem.*, **246**, 2346 (1971)
- 51) K. Kawai, H. Mori, S. Sugie, N. Yoshimi, T. Inoue, T. Nakamaru, Y. Nozawa, T. Matsushima : *Cell Biol. Toxicol.*, **2**, 457 (1986)
- 52) W. B. Turner and D. C. Aldridge : in *Fungal Metabolites II*, Academic Press, London and New York pp 182 (1983)
- 53) J. J. Wong, R. Singh, D. P. H. Hsieh : *Mutation Res.*, **44**, 447 (1977)
- 54) H. Mori, K. Kawai, F. Ohbayashi, T. Kuniyasu, M. Yamazaki, T. Hamasaki, G. M. Williams : *Cancer Res.*, **44**, 2918 (1984)
- 55) K. Kawai, Y. Nozawa, Y. Maebayashi, M. Yamazaki, T. Hamasaki : *Proc. Jap. Assoc. Mycotoxicol.*, **18**, 35 (1983)
- 56) K. Kawai, Y. Nozawa, Y. Maebayashi, M. Yamazaki, T. Hamasaki : *Appl. Environ. Microbiol.*, **47**, 481 (1984)
- 57) 河合 清, 中丸輝彦, 久田和夫, 野沢義則, 浜崎尚 : マイコトキシン, **23**, 23 (1986)
- 58) D. D. Tyler, R. W. Estabrook, D. R. Sanadi : *Arch. Biochem. Biophys.*, **114**, 239 (1966)
- 59) M. G. Mustafa, M. L. Cowger, R. F. Labbe, T. E. King : *J. Biol. Chem.*, **243**, 1908 (1968)
- 60) P. Mitchell : *J. Theor. Biol.*, **62**, 327 (1976)
- 61) M. Wikström and J. A. Berden : *Biochim. Biophys. Acta*, **283**, 403 (1972)
- 62) B. L. Trumpower : *J. Bioenerg. Biomembr.*, **13**, 1 (1981)
- 63) 河合 清, 久田和夫, 中丸輝彦, 野沢義則, 浜崎尚 : マイコトキシン, **25**, 印刷中 (1987)
- 64) K. J. A. Davien, J. H. Doroshov : *J. Biol. Chem.*, **261**, 3060 (1986)
- 65) J. H. Doroshov, K. J. A. Davies : *J. Biol. Chem.*, **261**, 3068 (1986)
- 66) N. R. Bachur, S. L. Gordon, M. V. Gee : *Cancer Res.*, **38**, 1745 (1978)
- 67) N. R. Bachur, S. L. Gordon, M. V. Gee, H. Kon : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 954 (1979)