空気汚染マイコトキシンと疾病発生の関連性に関する研究の重要性

上野 芳夫, 杉浦 義紹*

Yoshio UENO and Yoshitsugu SUGIURA* :
Air-born fungi and mycotoxins as a risk for human diseases

1. 問題の背景

諸種の有害真菌が穀物や食品を汚染し、それらの有毒代謝産物（マイコトキシン）は家畜やヒトに様々な疾病（マイコトキシコース）を引き起こす。食品由来マイコトキシンの危険性については、その実態が多くの研究で解明されつつあるが、一方、空気由来の有毒真菌については多くの場合は真菌感染症（マイコシス）として前者から区分され、感染症の一つとして研究が進行している。しかし、空気汚染の真菌が生産するマイコトキシンとヒトの疾病発生との関連は研究が浅い。

かつて北欧諸国でカビ汚染の敷き藁による馬の中毒死が多発し、原因真菌の菌名 *Stachybotry atra*

Fig. 1 Structures of mycotoxins produced by *S. atra* (Jarvis, 1999).

* 東京理科大学 薬学部 毒性学・微生物化学教室 (〒162-0826 東京都新宿区市ヶ谷船河原町12)
 Department of Toxicology and Microbial Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo, (Ichigaya, Shinjuku-ku, Tokyo 162-0826)

(= *S. chartarum*) に従って Stachybotryotoxicosis と命名され、危険因子として satratoxins が分離同定された¹⁾。本化合物は環状構造を有するトリコテセン系マイコトキシンに属し、*Myrothecium verrucaria* が産生する roridins や verrucarins などの構造類似体である (Fig. 1)。本 *S. atra* はセルラーゼ活性が高くセルロース含量の高い木材などを好み、更に雨水などの侵入したコンクリート建築物の割目、天井、ベットの裏、排煙ダクトなどに湿度 84% 以上で生育し、毒素を含む胞子が屋内、屋外の空気を汚染する^{2,3)}。従って、これら環状トリコテセン化合物を含有する有毒胞子が空気を汚染し、壁などの建築素材に付着、繁殖し、大量の胞子を吸引したり、皮膚に接触したりすると、吸入毒性や経皮毒性を誘起する。

2. ヒトへの危険性

シカゴ郊外の農家で下痢、頭痛、皮膚炎などが発生した事例で、屋内空気や排気ダクトから *S. atra* の胞子が多数分離され、その抽出物から有毒代謝産物である satratoxin H, trichoverrins A, B が同定され、強い起炎性を有する本毒素が原因化合物であると判断された⁴⁾。デンマークで 23 の建物 (主として学校) を調査し、satratoxin H や G が建造物から検出されており、屋内空気への危険性を予知する目的で、1998 年来デンマークでは屋内及び屋外の真菌調査計画が進行している。

1994 年、オハイオ州クリーブランド地区で、11 人の子供に急性中毒性肺出血 (acute idiopathic pulmonary hemorrhage) を特徴とする疾病が発生し、疫学調査から、患者の屋内有害真菌、特に *S. atra* の陽性率と高い相関が認められた。その後の調査でも、37 名中 27 名で同様な症状が発生し、12 名の死亡例を認め、その中の 7 例は乳幼児の突然死 (Sudden Infant Death) であった。

学校や病院などでの長期滞在では屋内汚染が、ゴミ処理場や木材工場などでは屋外汚染などが問題で、公衆衛生及び職業病の立場から大気に存在する有毒真菌とそれらの毒素の検索が世界各国で進められている⁵⁾。

3. *Stachybotrys atra* の毒素と毒性

本菌の有毒代謝産物として satratoxins (isoF, G, isoG, H) や roridin L-2 などの環状トリコテセンが分離され、それに加えて新たに stachybotryolactones, atranones などが同定され (Fig. 1)⁶⁾、更に免疫抑制剤と知られている cyclosporins や endothelin-receptor antagonists を産生する。これらの内、環状トリコテセンの急性致死毒性は、既に成書に要約したごとく、マウスで約 1-3 mg/kg (i. p.) であり、腸管出血、肺充血・出血、胸腺などの壊死などを特徴とする⁷⁾。前述のシカゴでの事例で得られた抽出物を投与した動物で同様な所見が報告されている⁴⁾。

トリコテセン系マイコトキシンは活性の強弱はあれ強い細胞毒性や起炎性を示し、なかでも環状トリコテセン系はタイプ-A (T-2 トキシンなど) やタイプ-B (nivalenol, NIV) などに比較して細胞毒性は強い。T-2 や NIV などのトリコテセンを用いたモデル実験で作用機構を解析したところ、プログラム細胞死 (アポトーシス) の誘導が明らかとなり⁸⁻¹⁰⁾、それに先行する細胞内カルシウムイオン濃度の一過性上昇¹¹⁾ やカスパーゼ様プロテアーゼの誘導¹²⁾ を証明した。電子顕微鏡による観察でも、核小体の形成などアポトーシスによる細胞死が細胞及び動物レベルで確認された¹³⁻¹⁴⁾。同様な結果は satratoxin H でも確認され、本毒素は培養細胞 HL-60 に対して 0.01 μ g/ml レベルの低濃度でアポトーシスを誘起する¹⁵⁾。即ち、環状であれ非環状であれトリコテセン化合物はアポトーシスを誘導し、それは制癌剤などで報告されているアポトーシス共通の情報伝達経路を介するものと推論される。但し、T-2 や NIV などの非環状トリコテセンは食品、即ち経口的にヒトを暴露し、腸内微生物や代謝酵素などで解毒される。一方 satratoxins などの環状トリコテセンは空気を介して気道

粘膜や肺組織に取り込まれ、高い毒性を保持したまま標的細胞を攻撃する。Satratoxin 含有の有毒胞子を経鼻的に投与した際、投与胞子数に比例して肺に著しい炎症を認め、推論を裏づけている¹⁶⁻¹⁷⁾。慢性毒性として、かつてシベリアなどで発生した食中毒性無白血球症 (ATA) と同様の症状を誘起する可能性が高い。

アポトーシスの誘導及びその抑制は発癌、分化、免疫など生体反応に大きく関わっており、従ってトリコテセンで誘起されるアポトーシスの解析は疾病発生の解明に有用な情報を提供するものと期待される。

4. 分析法と診断法

TLC などによる分析法は既に報告され、生産菌の毒素生産性のスクリーニング等に応用されている。前述のクリーブランド事例で分離された大半の菌株は毒素産生を示したが、産生能に多くの差があり、satratoxin 産生株と atranones 産生株に区分されること、さらに同時に分離された *Memnoniella echinata* に毒素産生能を認めている。近年、HPLC による環状トリコテセン化合物の同時分析法と MS による確認法などが開発された⁶⁾。自然界に存在するレベルは微量であり、それらの捕足と確認及び疫学調査に応用可能な新規方法の開発が必要である。

生活環境に有毒カビ *S. atra* などが生息していること、環状トリコテセンで汚染されていること、などが一般的な指標となる。ヒトでの暴露を考慮した際は、接触性皮膚炎、下痢、頭痛、めまい、白血病などの症状が発生する。環状トリコテセンの共通母核であり、代謝などで生成する varrucarol の血清内存在を証明することや、IgE 上昇や *S. atra* 特異的抗体による菌暴露の血清診断などが試みられている。

5. Satratoxins 以外の毒素

前に紹介した如く、*S. atra* は環状トリコテセン以外に多様な毒素を産生するが、それらの役割は今後の問題である。吸入毒性の観点で現在問題とされているのは、細菌、真菌、植物などの構成成分として幅広く存在している glucans である。特に吸入毒性との関連で (1-3)- β -D-glucan について研究が進み、毒性、産生菌、測定法、規制値などが議論されている。

結 論

食品由来のマイコトキシンに比較して、汚染空気由来のマイコトキシンに関する研究は限られている。特に環状トリコテセンについて、自然汚染、生産菌、分析法、さらには微量気道暴露のトキシコロジーなどを研究し、アレルギー、急性肺出血、白血病、乳幼児の突然死などとの関連を明らかにし、よって職業病も含め、汚染空気暴露に由来する諸種疾病の原因解明とその対策は、重要な課題である。

尚、本稿は、マイコトキシン研究会 (千葉) での提案事項として発表した要旨を骨子として作成したものである。最近の情報や研究成果などは、1998 年に開催された国際会議要旨²⁰⁾及びその講演集²¹⁾などに採録されている。

References

- 1) Eppley, R. M. and Bailey, W. J. *Science*, 24, 758-760 (1973).
- 2) Nikulin, M., Paranen, A.-L., Berg, S. and Hintikka, E.-L., *Appl. Environ. Microbiol.*, 60, 3421-3424 (1994).
- 3) Hintikka, E.-L., and Nikulin, M., *Indoor Air*, Suppl. 4, 66-70 (1998).

- 4) Croft, W. A., Jarvis, B. B. and Yatawara, C. S., *Atmos. Environ.*, 20, 549-552 (1986).
- 5) Fung, F., Clark, R. and Williams, S., *Clin. Toxicol.*, 36, 79-86 (1998).
- 6) Jarvis, B. B. *Proc. Int. Symp. Bioaerosols, Fungi and Mycotoxins* (1999).
- 7) Ueno, Y. (Ed.), *Trichothecenes: Chemical, Biological, and Toxicological Aspects*. Devel. Food Sci. Vol. 4, Elsevier (1983).
- 8) Ueno, Y., Umemori, K., Niimi, E., Tanuma, S., Nagata, S., Sugamata, M., Ihara, T., Sekijima, M., Ueno, I. and Tashiro, F. *Natural Toxins*, 3, 129-137 (1995)
- 9) Yoshino, N., Takizawa, M., Tashiro, F., Honda, M. and Ueno, Y. *Res. Comm. Biochem. Cell & Mol. Biol.*, 1, 218-228 (1997).
- 10) Yoshino, N., Takizawa, M., Okumura, H., Ihara, T., Sugamata, M., Tashiro, F., Nakamura, M., Honda, M., and Ueno, Y., *Mycotoxins*, 45, 33-37 (1997).
- 11) Yoshino, N., Takizawa, M., Aiba, H., Okumura, H., Tashiro, F., Honda, M., and Ueno, Y. *Natural Toxins*, 4, 234-241 (1996).
- 12) Okumura, H., Yoshino, N., Ogasawara, Y., Nakamura, M., Ihara, T., Sugamata, M. and Ueno, Y., *Mycotoxins*, 47, 33-34 (1998).
- 13) Ihara, T., Sugamata, M., Sekijima, M., Okumura, H., Yoshino, N. and Ueno, Y. *Natural Toxins*, 5, 141-145 (1997).
- 14) Ihara, T., Yamamoto, T., Sugamata, M., Okumura, H. and Ueno, Y., *Virchows Arch.*, 433, 443-447 (1998).
- 15) Okumura, H., Sugiura, Y., Hintikka, E.-L., Jarvis, B. B. and Ueno, Y. *Proc. Int. Symp. Bioaerosols, Fungi and Mycotoxins* (1999).
- 16) Nikulin, M., Reijula, K., Jarvis, B. B., and Hintikka, E.-L., *Int. J. Exp. Path.*, 77, 213-218 (1996).
- 17) Nikulin, M., Reijula, K., Jarvis, B. B., Veijalainen, P. and Hintikka, E.-L., *Fund. Appl. Toxicol.*, 35, 182-188 (1997).
- 18) Rylander, R. (Ed.). Endotoxins in the environment: A criteria document. *Int. J. Occup. Environ. Health*, Suppl. 3, No. 1 (1997)
- 19) Rylander, R. (Ed.). Aspects of glucan toxicity: a workshop report. *Med. Inflamm. ; Mol. Pharmacol. & Therap.*, Suppl. 6, No. 4 (1997).
- 20) *Abst. 3rd Int. Conf. Bioaerosols, Fungi and Mycotoxins*. (Saratoga-Springs, NY, Sept. 23-25, 1998).
- 21) *Proc. 3rd Int. Conf. Bioaerosols, Fungi and Mycotoxins*, under printing (1999).