

## 医学博士小林芳人君、医学博士浦口健二君および三宅市郎君 の「カビ類代謝産物の中毒学的研究」に対する授賞審査要旨

カビ類代謝産物の医学的利用としてペニシリン等の発見は治療上面期的の事柄であったといえるが、同時に、生体内にカビ類の増殖する真菌症が重要視されるに至った。他方、われわれの衣食住を見ると、ことに高温多湿の生活環境では多数のカビ類が発生し、種種の代謝物を産生しているものと思われるが、それらの生体に及ぼす医学的影響については未知の領域であるといえる。本研究者らは、一九四〇年に着手した米に寄生する黄変米菌代謝産物の中毒学的研究を契機として、生活環境に関連の深いカビ類代謝産物中の有毒作用物質についての研究の重要性に着目し、黄変米菌毒のほかにブドウ糖注射発熱の原因をなすカビ類代謝産物の分類、さらに気管支喘息患者の周辺から強い気管筋収縮を起こすカビ類代謝産物の分離に成功し、これら菌類を純粹培養して代謝産物の化学的性状および中毒学的作用を明らかにし、この研究分野の医学的重要性を初めて立証するに至った。この一連の研究は黄変米菌毒、発熱性菌毒および気管筋収縮菌毒の三項に分かれる。

### (一) 黄変米菌毒

米の貯蔵中に発生する有毒黄変米は三種類で *Penicillium islandicum* Sopp は肝臓毒を、*Penicillium citrinum* Thom は腎臓毒を、*Penicillium citreo-viride* Blourge (旧名 *P. toxicarium* Miyake) は中枢神経毒をそれぞれ産出する。

a *P. islandicum* 寄生黄変米で動物(ラット、マウス、ウサギ)を飼育すると、一定期間ののち肝臓害を起こして死亡する。大量の投与では短時日に急性肝萎縮となり、組織像としては肝小葉中心壊死が特徴である。投与量を減少すると病変は移行的に慢性化してしばしば肝硬変、肝臓腫に陥る。肝硬変とならんで、しばしば見られる結節性肥大は組織学的には腺腫様増殖である。胆管線維症も見られる。慢性病変の所見から肝癌発生の可能性も考えられたので、投与量を肝萎縮発生の最小量にさげて連続的にラットを長期飼育して五五〇日以後に原発性肝癌の発生を証明し得た。肝癌のほかに肉腫の発生も見られた。肝以外の臓器では、脾臓の壊死と出血、胸腺、脾、睪丸の萎縮、神経細胞の退行変性、脳実質細胞の空胞変化、腎尿管、心筋、動脈壁の石灰模沈着が見られた。このカビ米飼育によって肝硬変の起こることは農林省食糧研究所角田広博士によって初めて報告された。本研究者らはその重要性に着目して研究を開始し、まず菌株の選択、培養条件、毒物投与量の大小、与える時期、与える期間の長短、動物の種類等を充分に吟味して本実験を行ない以上の実験成績を得たのである。この中で病理組織学的所見は東京大学病理学教室三宅仁教授および斎藤守助教援によって観察せられたところである。これらの病変は動物飼料が高蛋白質の場合に軽く、また性別では急性慢性病変共に雌が雄に比して著しく軽度であることを認めた。以上は本菌を接種して作ったカビ米を普通の米に種種の率(一〇〇%—五%)に混合して行なった飼育であるが、カビ米の代りに培養菌蓋を使っても急性肝萎縮から肝硬変までの諸病変を確認し得た。

次に、カビ米や菌蓋に含まれる有毒物質については、抽出分離を試みて二つの新しい物質を発見した。一つは Polyoxyanthraquinone 系の未知の化合物 Luteoskyrin  $C_{30}H_{22}O_{12}$  であり、他は含塩素 Peptide  $C_{25}H_{36}O_8N_5Cl_2$  であ

る。前者の化学的性状は東京大学柴田承二教授および東京理科大学辰野高教授がこれを検討しその化学構造式については柴田がこれを決定し、後者については辰野が検討しその構造を別表のように推定した（別表参照）。Luteoskyrinは水に難溶で作用の発現が遅く、二四時間後に小葉中心壊死脂肪変性を起こし、次いで壊死巣が互いに結び合つて偽小葉を形成する。連続投与ではしばしば肝硬変が発生するが、マウスの場合には肝腺腫が高率に発生することが注目される。

含塩素 Peptide は中毒の発現がきわめて早く数時間で肝障害を起こし、肝細胞の空胞変性、その他の変性壊死、静脈洞の拡大、ウツ血、出血が起こる。細胞核にも障害像が見られる。病変は小葉周辺部に著しい。長期連続投与すると肝硬変が見られる。肝以外にも脾臓に急性壊死があり脳、腎臓にも変性が起こる。なお、この二つの物質の肝細胞に対する障害の機序については酵素的、生化学的の検索が進められていてすでに成果が得られている。

b *P. cinnum Thom* 寄生の黄変米で動物を飼育すると、腎臓が著しく肥大し、組織学的には主部尿細管上皮の混濁、剥離、尿細管の石灰様物質沈着、内腔の不規則な拡張が見られ、「クリアランステスト」でも尿細管の再吸収機能の抑制が見られる。本菌代謝産物として既知の *cinin* を用いて実験を行ない比較したところ、その作用は両者ともに大体一致していることを認めた。以上の研究には東京医科歯科大学酒井文徳助教授（現在東京大学助教授）の協力を得た。

c *citreo-viride* の菌の代謝産物は激しい急性中毒を起こし、脊髓前角の運動神経細胞を侵して後肢に始まる上行性運動麻痺を呈し、循環系や知覚の障害を伴い呼吸中枢の麻痺で死亡する。急性中毒は一過性であるが、重篤の中

毒から死を免れた場合に長く後遺症をのこす。この毒物の化学的性状の研究は名古屋大学平田義正教授によって行なわれ、 $C_{27}H_{48}O_7$  の組成で側鎖にポリエンをもちつことが判った。ちなみに、以上の三種類の黄変米毒はいずれも耐熱性であり、経口的に消化器からよく吸収される。

## (二) 発熱性菌毒

ブドウ糖注射薬の静脈注射に伴って頻発する発熱現象はこれを除去するために多大の努力が払われたが根絶するに至らず長い間医薬界の未解決の難問題とされていた。それは適確な発熱因子が発見され得なかつたからである。本研究者らは、この発熱因子を注射薬の製造工程中混入したカビ類あるいはその他の微生物の代謝産物であろうという想定のもとに研究を行ない、蛋白質その他高分子化合物の検出法としての Feigl 氏 TBP (Tetrabromphenolphthalein の K 塩) 反応を改良してその検出限界を  $1 \mu\text{g}/\text{cc}$  から  $0.1 \mu\text{g}/\text{cc}$  とすることに成功し、これを動物による発熱試験と併用して研究を進めた結果、発熱物質を産出するカビの数種類、即ち *Cladosporium herbarum* Link, *Saccharomyces* sp. *Aspergillus* sp. *Torulopsis rosea* Berl を分離し得た。これら菌の代謝産物の動物 (ネコ、ウサギ) に対する最小発熱量は体重毎  $\text{kg}$  数  $\mu\text{g}$  の微量であり、加熱滅菌によって発熱性を失わず、混入した溶液中からの除去も非常に困難な高分子化合物であることを証明し得た。この発熱菌の混入の機会は、ブドウ糖液だけでなくあらゆる注射薬を調製する際の主要薬剤およびその原料、蒸留水、アンブレ硝子、その他製造工程中の全段階に起こり得ることを実験的に明白にした。この問題に関してこの研究とほとんど同時期に米国においても研究を始め発熱性のある細菌毒を分

離しているが、今度の大戰中であったためお互いに彼我の実験成績を知り得たのは戦後三、四年のことであった。

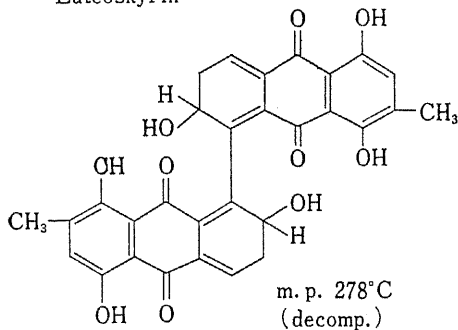
### (三) 気管筋収縮菌毒

気管支喘息の原因にカビ類代謝産物が深い関係をもつ場合を考へて本研究が始められた。気管支喘息患者の居室内の敷カ所から塵埃および空中浮游菌を採集培養して得た一二〇種の菌種中から気管筋収縮物質を産出する *Oospora* 属の一新規を分離し、神戸市衛生研究所山本功男によつて新規であることが証明され、これを *Oospora astringenes* Yamamoto と命名した。本菌の代謝産物中から分離された動物（モルモット）気管筋収縮物質は金沢大学山本讓教授によつてその化学的性状の検索が行なわれ、その結果 3-hydroxymethylketon 8-hydroxyisocoumarin（別表参照）なる新しい化合物であることが分かり、これを *Oosponol* と命名することとした。本化合物はモルモット摘出気管を  $10^{-6}$  の濃度で明らかに収縮させる。その収縮の強さは  $\text{BaCl}_2$  による収縮よりはるかに強い。この作用の性質は既知の気管筋収縮物質である Histamine, Acetylcholine, Serotonin,  $\text{BaCl}_2$  のいずれともその機序が違ひ、もつとも似ているのは  $\text{BaCl}_2$  である。なお、腸管の滑平筋に対しては  $\text{BaCl}_2$  とは逆にほとんど無作用である点が注目される。以上の実験には日本医科大学薬理学教室大橋茂教授、山本功男らの協力を得ている。

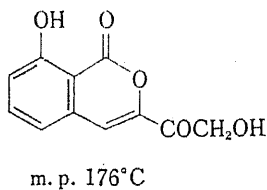
以上はカビ類代謝産物のうち、とくに生体に有毒作用のあるものについて本研究者らが多くの異なる専門分野からの援助のもとに二〇余年にわたつて行なつた実験成績の概要である。本研究者らによつて分離されたこれら毒物の大

部分は今までに未知のものであり、その毒作用も今までのいずれの毒物とも一致しない。かつこれらの毒物の作用は強烈でも選択性が強い。動物実験でみられるこれら毒物の性状は、人体に対しても少量で特定の臓器組織に障害を与える可能性を示しており、しかもこれらの毒物がいずれもわれわれの衣食住に関連の深いカビ類をその供給源としていることからみて医学上重視さるべき研究成果であり、従来成因不明の疾患の成立要因を解明する上に資するところ大きいと思われる。この研究成果の一部はすでに発症の防止に利用されている。本研究は医学上重要な新分野を開いたものといつてよいであろう。

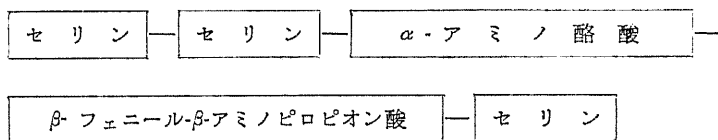
Luteoskyrin



Oosponol



含塩素 Peptide



上記の順序に構成アミノ酸が配列し、両端は2原子の Cl を含む不明分子を介して互いに結合して全体が1つの環状のペプチッドを形成するものと推定される。

m. p. 251°C (decomp.)

論文 目録

- 一、小林芳人、浦口健二「黄変米（カビ米の一種）の中毒学的研究」 東京帝国大学南方医薬研究資料 二二—昭和一九
- 二、浦口健二「カビ米の一種黄変米に有毒物質の存在することについて」 日新医学 三四—一五五 昭和二二
- 三、浦口健二「黄変米有毒物質の二、三の屬性に関して」 日新医学 三四—二二四 昭和二二
- 四、浦口健二「黄変米急性中毒の成立経過に対する Vitamin の役割」 日新医学 三五—一六六 昭和二三
- 五、浦口健二「急性中毒症状を通じて見た黄変米有毒物質の毒性の特質について」 日新医学 三六—一三三 昭和二四
- 六、浦口健二「脊椎諸動物の示す黄変米急性中毒の症状」 日新医学 三七—三三七 昭和二五
- 七、浦口健二・酒井文徳「黄変米有毒物質の致死量適用により惹起されるマウスの急性中毒に対して前処置的に適用する同物質のおよぼす影響について」 日新医学 四二—五二二 昭和三〇
- 八、酒井文徳、浦口健二「黄変米有毒物質の慢性中毒の成立に関するラットの長期経口適用試験による実験的検討」 日新医学 四二—六〇九 昭和三〇
- 九、浦口健二、酒井文徳、森 純伸「黄変米有毒物質の急性中毒における侵襲点ならびに死因」 日新医学 四二—六九〇 昭和三〇
- 一〇、三宅市郎、内藤 広、角田 広「死物寄生菌により貯蔵米穀の毒素生成に関する研究」 農林省米穀利用研究所

## 報告 一一一 昭和一五

- 一一' 三笠市郎「米粒に生ずるカビの寄生部位に関する研究」農学集報 三—四三—一九五六
- 一二' 三笠市郎「白米内カビの寄生分布状態についての研究」農学集報 三—五三—一九五六
- 一三' Shibata S. et al.: Metabolic products of fungi. IX. Regulosin (2). The structure of rugulosin and its relation to the structure of flavoskyrin, Pharm. Bull., 4, 303, 1956
- 一四' Shibata S. et al.: Metabolic products of fungi. X. The structure of rubroskyrin and its relation to the structure of luteoskyrin, Pharm. Bull., 4, 309, 1956
- 一五' 柴田承二「カビの生産するペンタリキノン色素」科学 二六—三九—一九五六
- 一六' Shibata S. et al.: Metabolic products of fungi. XVI. The structures of rubroskyrin and luteoskyrin (2), Chem. and Pharm. Bull., 8, 884, 1960
- 一七' Kobayashi Y. et al.: Toxicological studies on the yellowed rice by *P. islandicum* Sopp. I. Experimental approach to liver-injuries by long term feedings with the noxious fungus on mice and rats, Proc. Japan Acad., 34, 639, 1958
- 一八' Kobayashi Y., et al.: Toxicological studies on the yellowed rice by *P. islandicum* Sopp. II. Isolation of the two toxic substances from the noxious fungus, and their chemical and biological properties, Proc. Japan Acad., 34, 736, 1958



- 一九 Kobayashi Y. et al.: Toxicological studies on the yellowed rice by *P. islandicum* Sopp. III. Experimental verification of primary hepatic carcinoma of rats by long term feeding with the fungusgrowing rice, Proc. Japan Acad., 35, 501, 1959.
- 二〇 Miyake M. et al.: Toxic liver injuries and liver cirrhosis induced in mice and rats through long term feeding with *Penicillium islandicum* Sopp-growing rice, Acta Pathologica, 10, 75, 1960.
- 二一 Uraguchi K. et al.: Toxicological approach to the metabolites of *Penicillium islandicum* Sopp growing on the yellowed rice, Japan J. Exp. Med., 31, 1, 1961.
- 二二 Uraguchi K. et al.: Isolation of two toxic agents, luteoskyrin and chlorine-containing peptide, from the metabolites of *P. islandicum* sopp, with some properties thereof, Japan J. Exp. Med., 31, 19, 1961.
- 二三 Uraguchi K. et al.: Acute and chronic toxicity in mice and rats of the fungus mat of *P. islandicum* Sopp added to the diet, Japan J. Exp. Med., 31, 435, 1961.
- 二四 月岡道雄「*P. islandicum* Sopp のカビ米・菌蓋・有毒物質に由る中毒性肝障害の BSP 排泄試験による実験的追及」日本薬理学雑誌 五五—一三六七 昭和三四
- 二五 野口晏弘「*P. islandicum* Sopp のカビ米・菌蓋・有毒物質の惹起する中毒・肝障害のイウス性別による差異」日本薬理学雑誌 五六—一二六 昭和三五
- 二六 酒井文徳「*Penicillium citrinum* Thom の寄生による「黄変米」並びにその菌に由来する色素 Citrinin の毒

- 性殊に腎臓障害作用に関する実験的研究」日本薬理学雑誌 五一—四三一 昭和三〇
- 二七、小林芳人、浦口健二「治療薬注射液の静脈内注射によって起る発熱の原因について」日本学士院紀要 六一—一九五 昭和二三
- 二八、浦口健二、酒井文徳「葡萄糖アンブレ注射液に於ける Pyrogen の存在」綜合医薬 六一—八八四 昭和二四
- 二九、浦口健二、酒井文徳「葡萄糖アンブレ注射液に於ける Pyrogen の存在（前承）」綜合医薬 六一—九四九 昭和二四
- 三〇、Kobayashi Y. et al.: Pyrogen-producing molds and other microbes existing in glucose-powder, Japan J. Pharmacol., 1, 1951.
- 三一、Uragnuchi K. et al.: The role of pyrogens in glucose solution as a cause of pyrexia, Japan J. Pharmacol., 2, 52, 1952.
- 三二、浦口健二「発熱物質の検定法に關連して」臨床病理 三二—二〇 昭和三〇
- 三三、森 純伸、浦口健二「正常家兎の体温水準の高さ、動き並びに気温条件の役割に関する実験的吟味」日本薬理學雑誌 五〇—三〇七 昭和二九
- 三四、森 純伸「正常家兎の体温動揺の程度並びに気温条件等の役割に関する実験的吟味」日本薬理學雑誌 五〇—三二二 昭和二九
- 三五、浦口健二「家兎を固定することの体温状態並びにバイロジエン感受性に及ぼす影響に関する実験的吟味」日本

薬理学雑誌 五三一—五七九 昭和三二

三六、伊藤 宏「パイロジンの微量検出法としてのTBP反応に関する基本的研究」日本薬理学雑誌 五二—四五

八 昭和三一

三七、浦口健二「*Aspergillus* sp. A-1 パイロジンを Py. A-1 の物理化学的性質に関する実験」日本薬理学雑誌

五四—四九三 昭和三三

三八、酒井 豊「*Aspergillus* sp. A-1 パイロジンを Py. A-1 の薬理学的特質に関する実験」日本薬理学雑誌 五

四—五一二 昭和三三

三九、小林芳人「無生物に寄生する真菌類代謝産物についての薬理学的研究の現状」日新医学 四八一—二八七 昭和

三六

四〇、Yamamoto I.: Studies on the metabolic products of *oospora* sp., Part I, Arg. Biol. Chem., 25, 400, 1961.

四一、Yamamoto I. et al.: Studies on the metabolic products of *oospora* sp., Part II, Arg. Biol. Chem., 25,

405, 1961.

四二、Yamamoto I., Nitta K., and Yamamoto Y.: Studies on the metabolic products of *oospora* sp. (*Oospora*

*astringenes*), Arg. Biol. Chem., 26, 486, 1962.

四三、Yamamoto I.: Microbiological studies on a new species of *oospora*, *oospora astringenes* nov. sp., Arg.

Biol. Chem., 26, 341, 1962.

- 四四、小林芳人、大橋 茂、山口 優、山本功男「カビ類代謝産物による気管筋収縮—気管支喘息患者居室内に見出された *Oospora astringens* Yamamoto の代謝産物について」日新医学 四九—六六〇 昭和三七
- 四五、山口 優、千葉仲男、大橋 茂、山本功男「真菌類の代謝産物のモルモット気管筋に対する作用について」日本薬理学雑誌 五八一—四三三 一九六二
- 四六、Ohashi S. et al.: Pharmacological studies on anaphylactic and oosponol-induced contraction of tracheal muscle preparation from guinea-pigs, Proc. Japan Acad., 38, 766, 1962.