

# マイコトキシンの影響とその対策 について

2010年9月3日

物産バイオテック株式会社

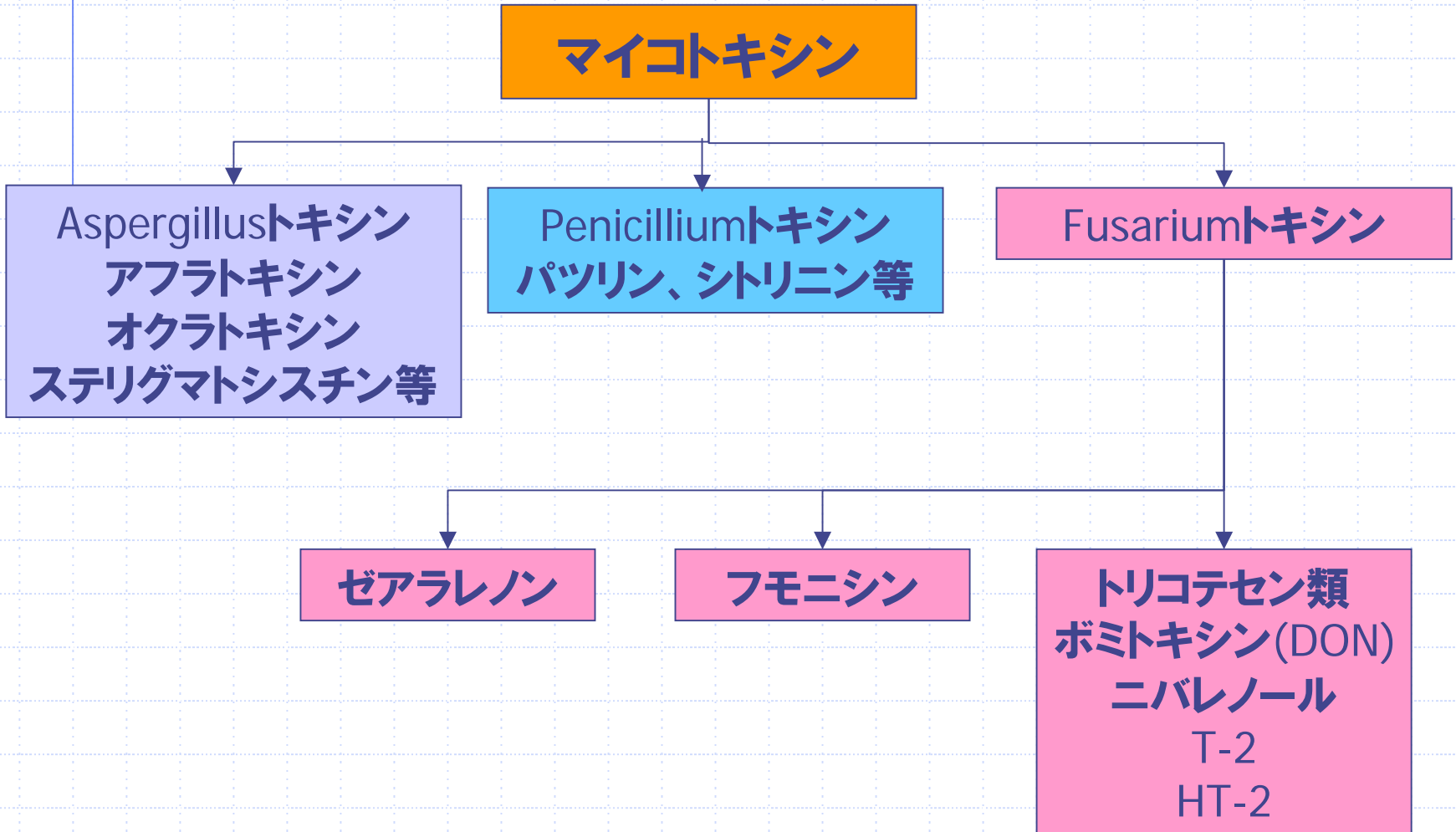
# マイコトキシン: カビ毒とは

- ◆ マイコトキシン(Myco-toxin)
- ◆ カビの二次代謝産物として産生されるカビの総称
- ◆ 人や家畜に対して急性もしくは慢性の生理的あるいは病的障害を与える
- ◆ 現在では100-300種類以上のマイコトキシンが報告されている

# マイコトキシン

- ◆ アスペルギルス属(*Aspergillus* spp)
- ◆ ペニシリウム属(*Penicillium* spp)
- ◆ フザリウム属(*Fusarium* spp)

# マイコトキシン



# マイコトキシン

- ◆ 最も一般的に見つかるカビ毒はアフラトキシンとフザリウム属(赤カビ)系カビ毒である
- ◆ アフラトキシンの分析は比較的開発されている
- ◆ フザリウム属系カビ毒は、その化学組成のばらつきや、種類が多くなるために分析は困難である
- ◆ このためあるカビ毒を指標として用いる。多くはDON(ボミトキシン)である

# 代表的なマイコトキシン (1)

## ◆ Aspergillus spp: (黒かび)

- A. flavus, A. parasiticus
  - ◆ アフラトキシン
  - ◆ **最も高い発がん性を有する**
- A. ochraceus
  - ◆ オクラトキシンA, B
  - ◆ **腎毒性、肝毒性を示す**
  - ◆ 一部はPenicillium viridicatumより産生
- A. versicolor
  - ◆ ルテオスカイリン(肝毒性)、ステリグマトシスチン(発がん性)

# 代表的なマイコトキシン (2)

- ◆ Penicillium spp: (青かび)
  - *P. citrinum*, *P. viridicatum*
    - ◆ シトリニン
    - ◆ 腎細尿管上皮変性(黄変米の毒成分)

# 代表的なマイコトキシン (3)

## ◆ Fusarium spp: (赤カビ)

### ■ トリコテセン系マイコトキシン

- ◆ 共通骨格を有する50種類以上のマイコトキシングループ
- ◆ **デオキシニバレノール (DON: ボミトキシン)、ニバレノール**
- ◆ **T-2トキシン、HT-2トキシン**
- ◆ ロリディンA、ベルカリンA
- ◆ **嘔吐、下痢、免疫不全、造血機能障害**

### ■ 他のフザリウム属由来のマイコトキシン

- ◆ ゼアラレノン(エストロゲン活性)
- ◆ フモニシン(脂質の代謝経路阻害)



# トリコテセン類

- ◆ トリコテセンはフザリウム属系カビ毒の一つのグループで、100種類以上のカビ毒がある
- ◆ トリコテセンは飼料摂取低下を引き起こすカビ毒である
- ◆ このグループで最もよく見られるのはDON(デオキシニバレノール、ボミトキシン)である
- ◆ トリコテセンは、血中トリプトファンが上昇することで脳内セロトニンが増えることで脳神経伝達物質に影響を与える

# トリコテセン類

- ◆ トリコテセンは上皮壊死要素で、細胞タンパク質合成を阻止する
- ◆ トリコテセンは腸内出血、潰瘍、筋胃潰瘍、血便、栄養素吸収不足による軟便、粘糞を招く

# トリコテセン類

- ◆ トリコテセンは免疫低下を招く
- ◆ このことにより、二次的なカビ毒による疾病感受性を高める
- ◆ これは部分的に、免疫グロブリン生成を抑制する

# フザリウム属系カビ毒

- ◆ 豚、馬、犬は最も感受性が高い
- ◆ 家禽はより抵抗性を持つが、代謝異常や病変が増える
- ◆ 反芻家畜は最も抵抗性があるが、繁殖や産乳に影響がでる

# ゼアラレノン

- ◆ ゼアラレノンはエストロゲン様フザリウム属系カビ毒である
- ◆ ゼアラレノンはエストロゲン吸着部に取り付き、唯一繁殖臓器において蛋白質生成を促進するために子宮肥大、膣脱、脱肛を起こす
- ◆ 家禽における影響は少ないが、豚、牛においては不妊や繁殖障害が起こる

# フザリン酸

- ◆ フザリン酸は急性中毒を起こすことは無いが、薬理的作用を起こす
- ◆ フザリン酸は、ドパミンをノルエピネフィリンに変換するドパミンβヒドロキシラーゼを阻止する
- ◆ フザリン酸の生理的な作用は血圧を下げる
- ◆ 牛では乳房、四肢の浮腫を招く

# フザリン酸

- ◆ フザリン酸はまた、脳内でトリプトファン量を増やし、セロトニンを増やす
- ◆ フザリン酸はDONと共に筋肉弛緩、睡眠、飼料摂取減少を相乗的に招く

# フモニシン

- ◆ フモニシンは油脂膜生成を抑制する
- ◆ 馬においては馬白質脳軟化症 (ELEM) や豚では肺浮腫が起こる
- ◆ 馬においての症状を出すには3ppm、豚では40ppmの濃度が必要である
- ◆ ブロイラーの成長停止には100ppm、乳牛の肝臓障害には200ppm必要である(これらの量を一般的な飼料で見ることはず無い)
- ◆ 飼料によるフモニシンの最も大きな問題は、免疫低下である



# 飼料中のDON (平成13-20年度) (1)

飼料原料名	検出/分析数	範囲(ppb)	検出率	主な産地
配混合飼料	164/284	100-890	58	
CGF	20/24	280-2900	83	国産
スクリーニング グP	5/7	210-2200	71	カナダ
DDGS	7/10	110-1300	70	アメリカ
DDG	2/3	320-1200	67	アメリカ
ふすま	56/103	100-1600	54	国産
とうもろこし	93/202	100-2800	46	アメリカ
CGM	3/10	100-670	33	国産
マイロ	18/66	100-770	27	アメリカ
小麦	16/59	130-1300	27	アメリカ

# 飼料中のDON (平成13-20年度) (2)

飼料原料名	検出/分析数	範囲(ppb)	検出率	主な産地
えん麦	1/5	185	20	カナダ
末粉	1/5	190	20	国産
菜種油粕	3/15	180-290	20	国産
パイナップル粕	3/15	180-290	17	タイ
ライ麦	7/57	120-730	12	カナダ
米ぬか油粕	0/5	0	0	国産
大麦	23/235	160-2100	10	アメリカ
とうもろこし 外皮	1/1	300	100	国産
あわぬか	1/1	600	100	中国
大豆油かす	1/56	270	2	中国

# マイコトキシン形成に関する要因

- ◆ 水分含量、湿度
- ◆ 温度
- ◆ 酸素、二酸化炭素
- ◆ 熟成度合
- ◆ 微生物の相互関係
- ◆ pH
- ◆ 物理的損傷

これらの変化、ダメージによってマイコトキシンを産生

# 何故今頃になってカビ毒か？

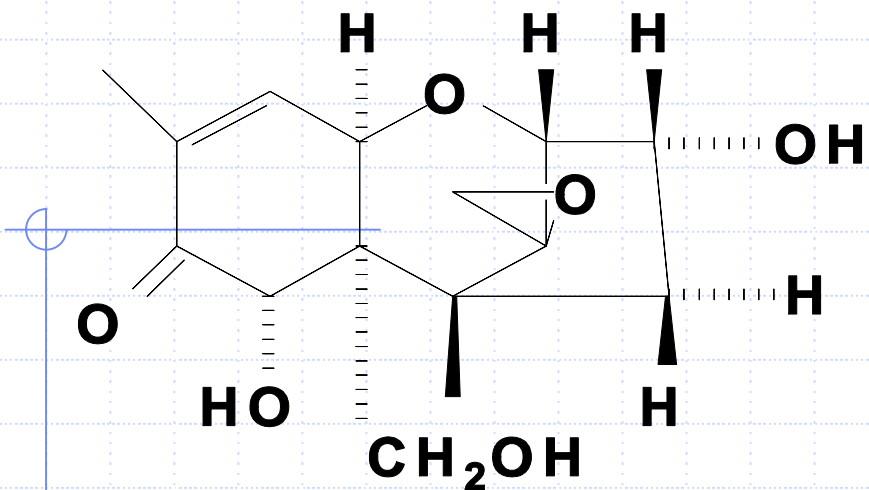
- ◆粗飼料:濃厚飼料比率の変化
  - 濃厚飼料多給傾向(pH↓)
  - ルーメン内での分解量↓
- ◆世界的な穀類、牧草の移動
- ◆研究の蓄積(1980-1990年代)
- ◆分析方法、分析機器の開発
- ◆食品の安全性、人の健康への影響
- ◆気候の変化
- ◆更なるカビ毒における知見

# 覆面カビ毒

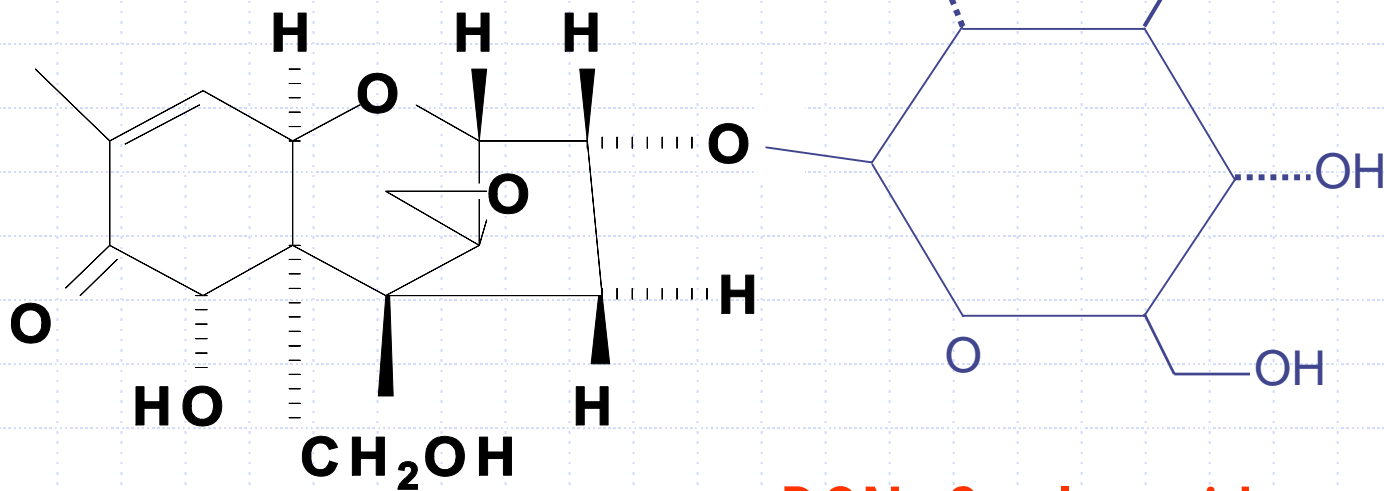
- ◆ 植物の根や茎の成長において、カビ毒が悪影響を及ぼすため、より毒性の低いカビ毒構造へ置き換える(一種の防御策)
- ◆ 主にフザリウム系カビ毒(DON, ゼアラレノン)が、グルコース(糖類)または脂肪酸と結合し、いわゆる「覆面カビ毒」の構造となる

# 覆面カビ毒

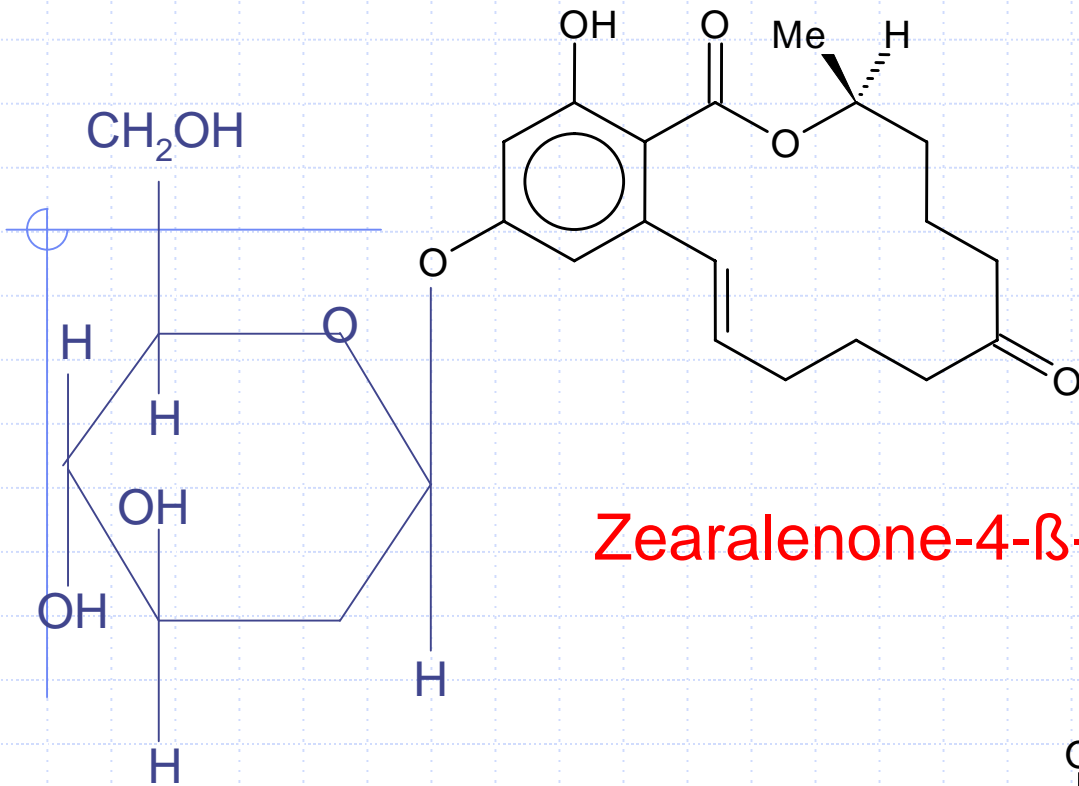
- ◆ 動物の消化管内において分解⇒カビ毒として作用
- ◆ HPLCやELISAでは認識されない (ELISAでの擬陽性?)
- ◆ 全体の10-30%程度の割合で覆面カビ毒が認められる



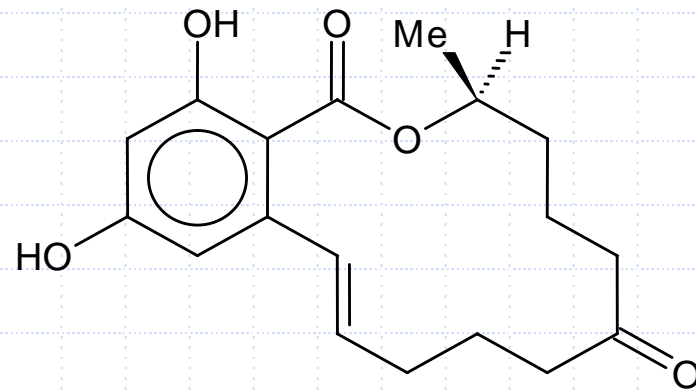
デオキシニバレノール  
(DON)



DON-3-glucoside



Zearalenone-4-β-D-glucopyranoside



ゼアラレノン



# カビ毒の相乗作用・相互作用

- ◆ 実験動物で、ペニシリン酸とシトリニンは、単独給与は無害だが、同時給与は致死毒性を持つこと証明される (LillehoiとCeigler, 1975年)
- ◆ フザリン酸とDONとの相乗作用確認 (SmithとMacDonald, 1991年)
- ◆ アフラトキシンの自然汚染飼料の給与は、同濃度の純粋Afを加えた飼料を給与した場合より、乳牛への毒性が強かった (Applebaume, 1982年)
- ◆ DONの豚への試験でも同様の結果 (Foster, 1986年)

# 日本におけるマイコトキシン基準

	基準値(配合飼料: ppm)
アフラトキシンB1	ほ乳期子牛、乳牛、ほ乳期子豚、幼すう、 ブロイラー前期: 0.01  それ以外: 0.02
DON	3ヶ月令以上の牛: 4.0 それ以外の家畜: 1.0
ゼアラレノン	1.0

# フザリウム属カビ毒のブロイラーへの影響

## ブロイラー:

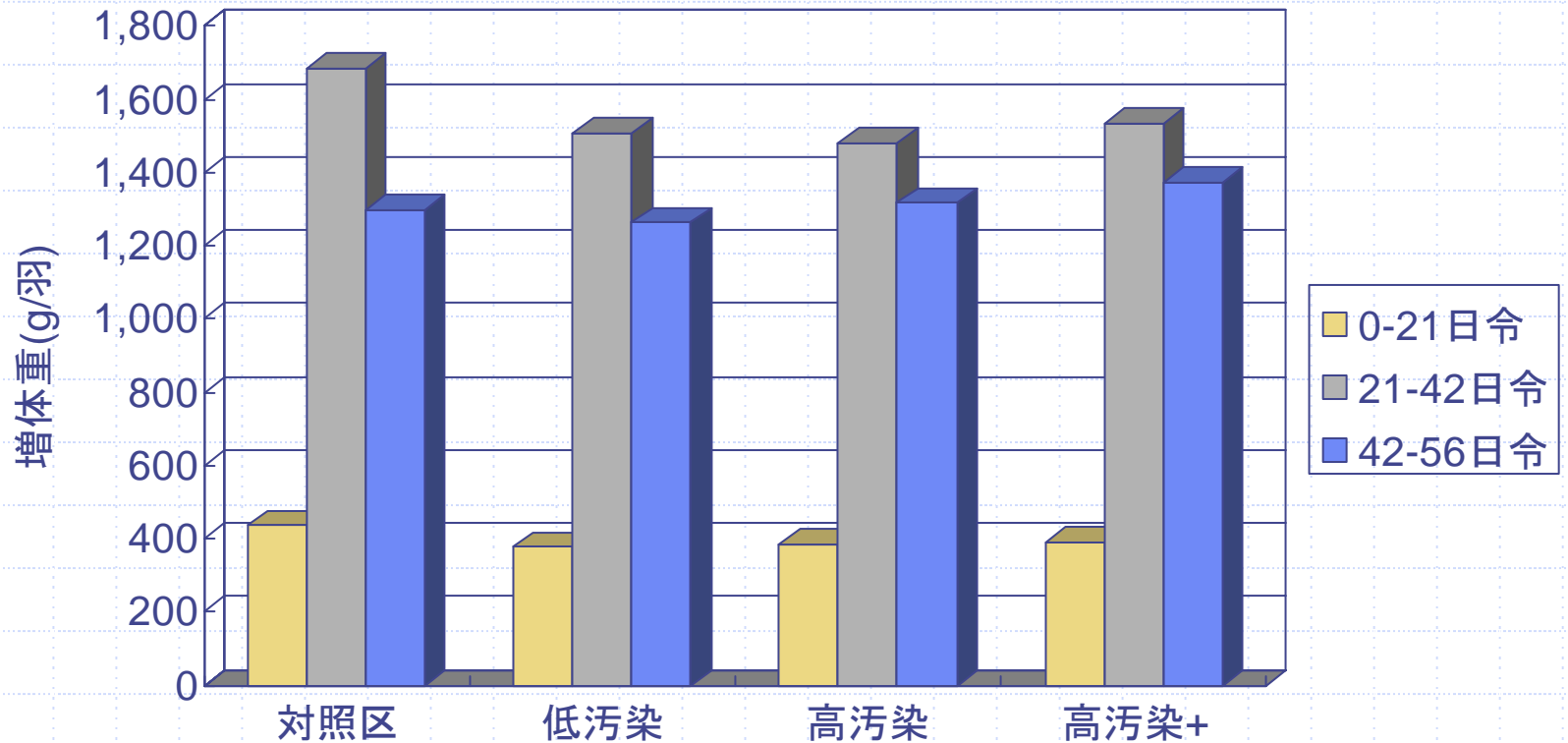
- ブロイラー雛に自然に汚染したコーン、小麦を8週間給与
- 飼料にはDONが最大で9.7ppm、フザリン酸が20ppm、ゼアラレノンが0.2ppm認められた。
  - 低汚染: DON: 4.7ppm, フザリン酸: 20.7ppm
  - 高汚染: DON: 8.3ppm, フザリン酸: 20.2ppm
  - 高汚染+: DON: 21.7ppm, フザリン酸: 21.7ppm

\*: +: 吸着材給与

•Swamy et al., 2002. Poult. Sci. 81: 966 – 975.

•Swamy et al., 2004. Poult. Sci. 83: 533 – 543.

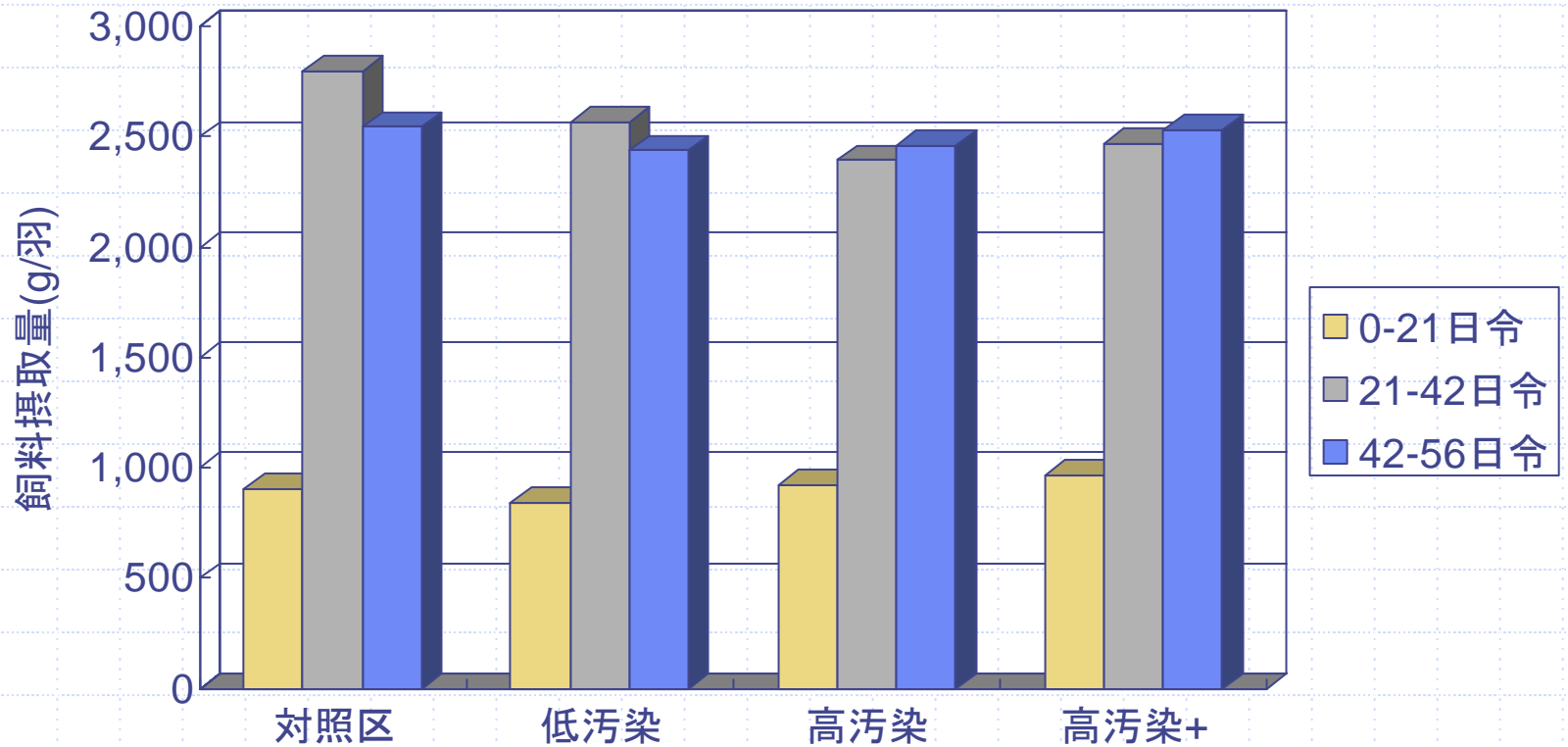
# フザリウム属カビ毒のブロイラーへの影響



\*: +: 吸着材給与

- Swamy et al., 2002. Poult. Sci. 81: 966 – 975.
- Swamy et al., 2004. Poult. Sci. 83: 533 – 543.

# フザリウム属カビ毒のブロイラーへの影響



\*: +: 吸着材給与

- Swamy et al., 2002. Poult. Sci. 81: 966 – 975.
- Swamy et al., 2004. Poult. Sci. 83: 533 – 543.

# フザリウム属カビ毒のブロイラーへの影響

	尿酸( $\mu$ mol/L)	胸肉a値
対照区	259 <sup>a</sup>	0.453
低汚染	286 <sup>ab</sup>	0.667
高汚染	357 <sup>b</sup>	0.804
高汚染+	281 <sup>ab</sup>	0.214

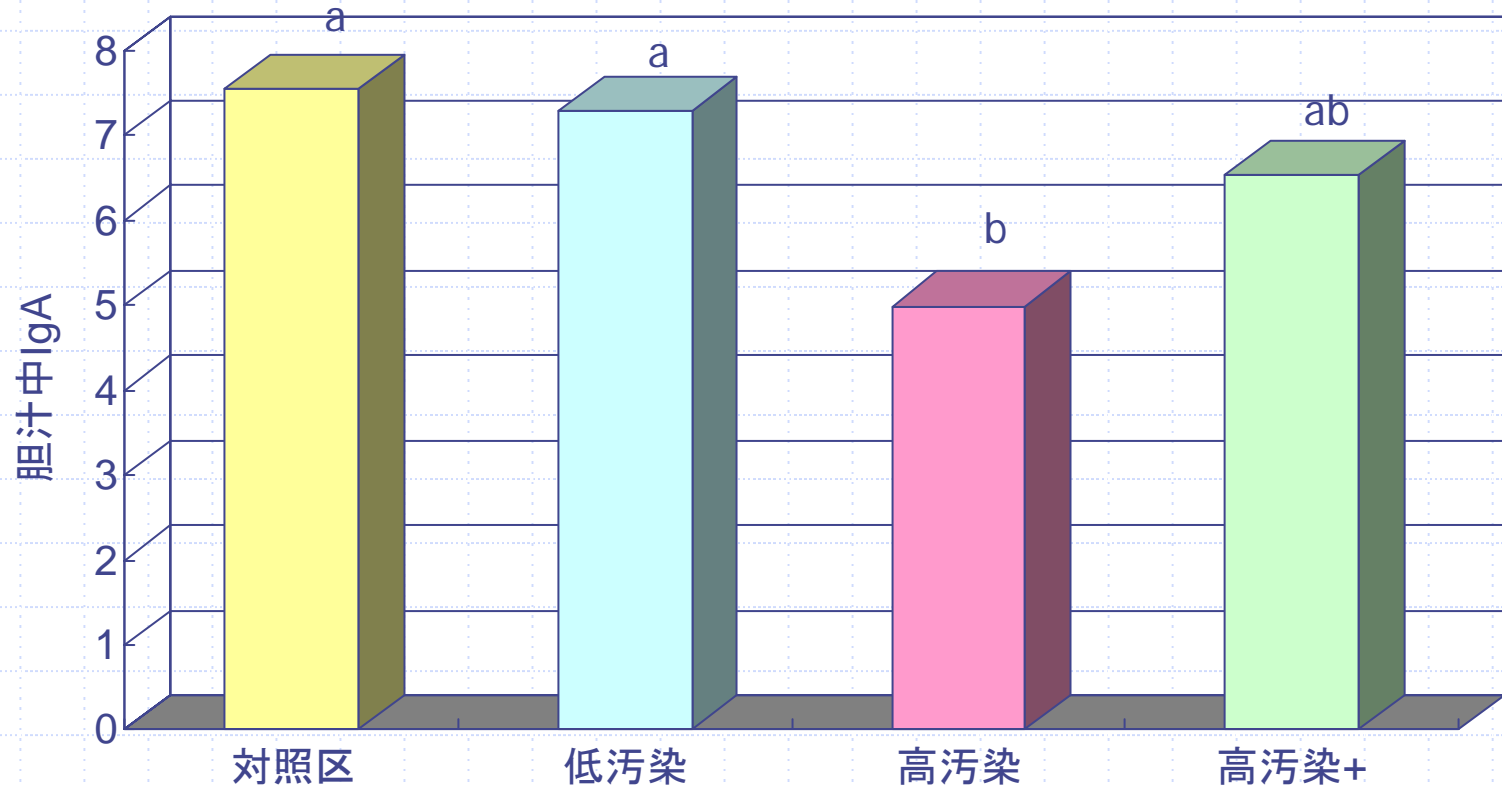
\*: +: 吸着材給与

\*\* : a,b p<0.05

•Swamy et al., 2002. Poult. Sci. 81: 966 – 975.

•Swamy et al., 2004. Poult. Sci. 83: 533 – 543.

# フザリウム属カビ毒のブロイラーへの影響



\*: +: 吸着材給与

\*\* : a,b p<0.05

•Swamy et al., 2002. Poult. Sci. 81: 966 – 975.

•Swamy et al., 2004. Poult. Sci. 83: 533 – 543.

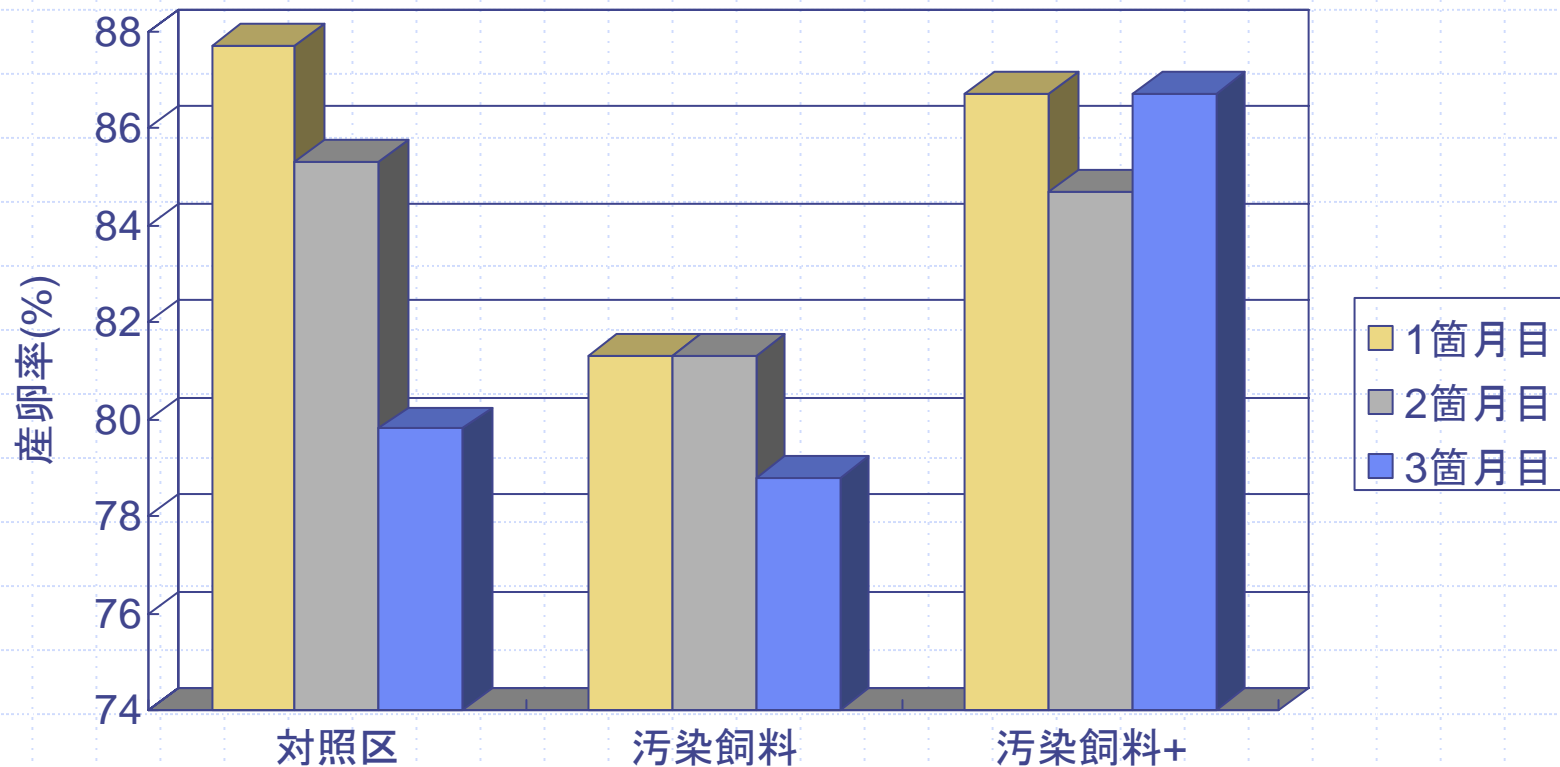
# ブロイラー種鶏への フザリウム属カビ毒の影響

## ブロイラー種鶏:

- ブロイラー種鶏は自然に汚染された小麦、コーンによる飼料を12週間給与。
- 飼料にはDON、フザリン酸、ゼアラレノン、15アセチルDONが含まれていた。



# ブロイラー種鶏への フザリウム属カビ毒の影響



\*: +: 吸着材給与

# ブロイラー種鶏への フザリウム属カビ毒の影響(1箇月目)

	卵殻厚 ( $\mu\text{m}$ )	初期胚死 亡率(%)	孵化率(%)
対照区	32.1 <sup>a</sup>	5.4 <sup>a</sup>	76.5 <sup>a</sup>
汚染飼料	30.1 <sup>b</sup>	21.5 <sup>b</sup>	68.7 <sup>a</sup>
汚染飼料+	31.5 <sup>a</sup>	2.3 <sup>a</sup>	89.2 <sup>a</sup>

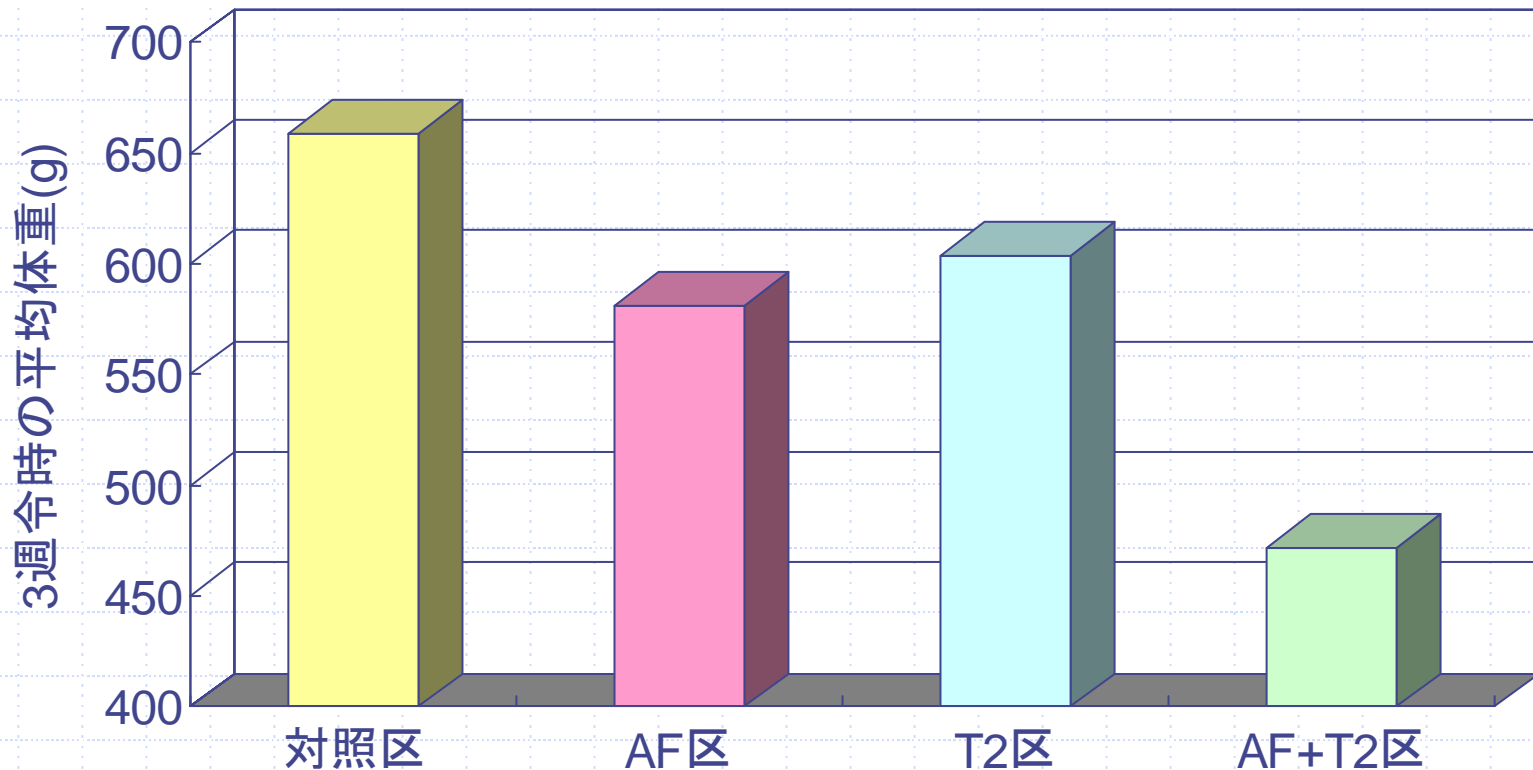
\*: +: 吸着材給与

\*\* : a,b p<0.05

# 複数のカビ毒による相乗的な影響

- ◆カビ毒を単体もしくは2つ人為的に添加した飼料をブロイラー雛に給与し、増体に及ぼす影響について検討した
- ◆供試鶏: ブロイラー雛(雄)10羽/区、6反復(計240羽)
- ◆試験期間: 1日令から3週令まで

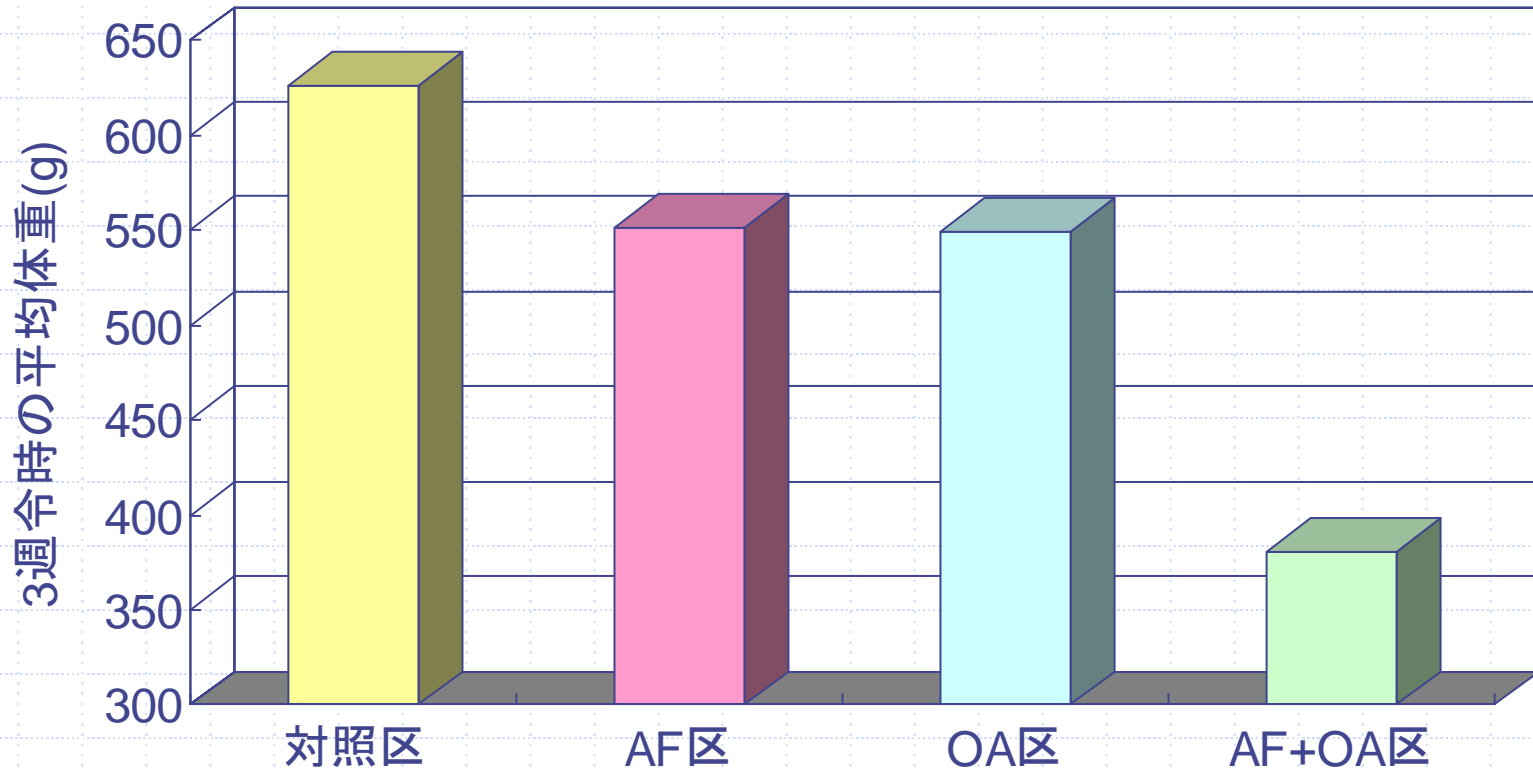
# 複数のカビ毒による相乗的な影響



AF: アフラトキシン(2.5ppm), B1, B2, G1, G2の総量

T2: T2トキシン(4.0ppm)

# 複数のカビ毒による相乗的な影響



AF: アフラトキシン(2.5ppm), B1, B2, G1, G2の総量

OA: オクラトキシンA(2.0ppm)

# マイコトキシン緩和のための手段 として:

- ◆ 非汚染飼料で汚染飼料を希釈
- ◆ 感受性の低い家畜に用いる
- ◆ ふるいなどの処理方法を用いる
- ◆ 焙煎、加熱を用いて処理する
- ◆ プロピオン酸のような防カビ剤の利用
- ◆ 酵素の利用
- ◆ カビ毒吸着材の利用

# マイコトキシン吸着材

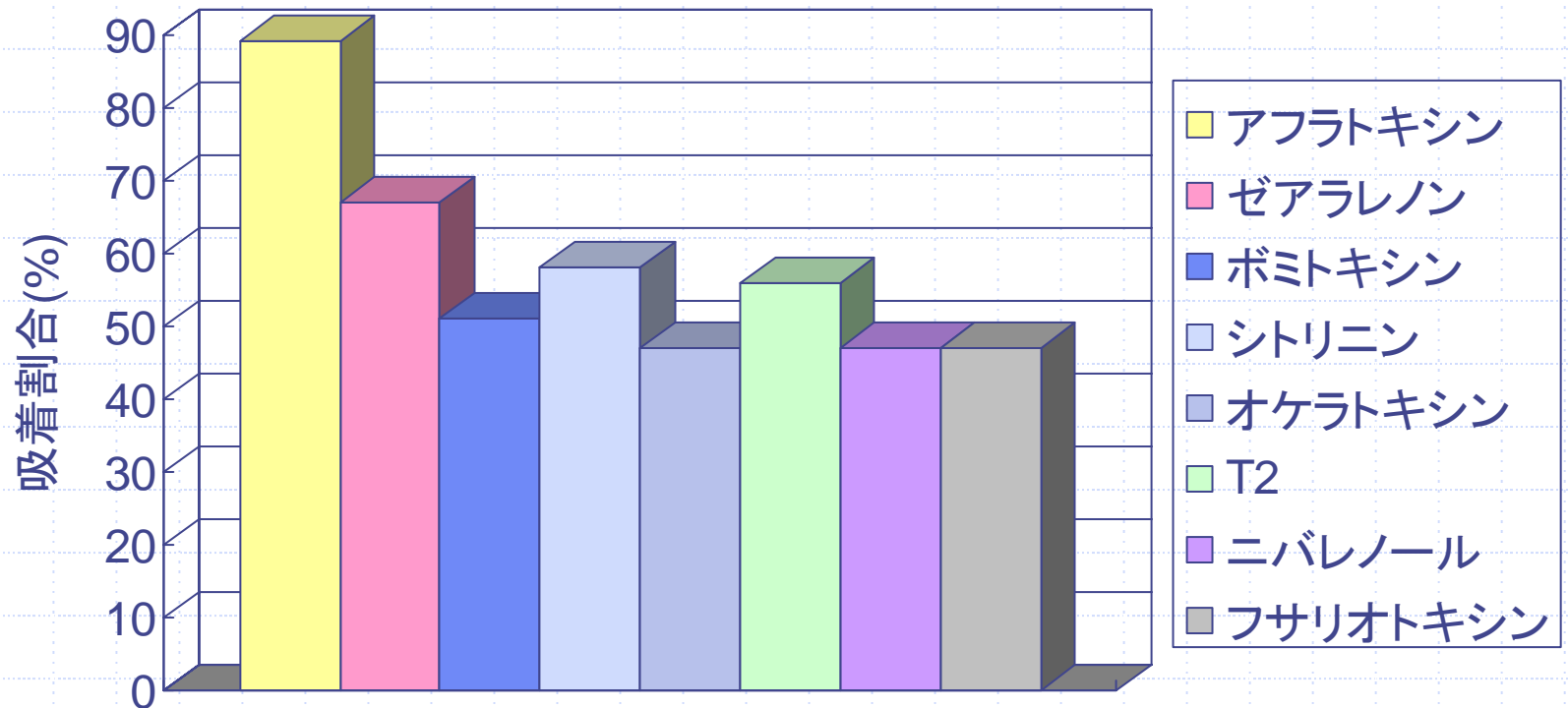
- ◆粘土系：ゼオライトなど鉱物系
- ◆酵母系：グルコマンナン
- ◆オーク炭化微粉末
- ◆マイコトキシン分解酵素、微生物等

# 最適なカビ毒吸着材とは？

- ◆ 多種類のカビ毒を吸着可能
- ◆ 短い時間で吸着する
- ◆ 低配合で有効である
- ◆ 広いpHの範囲において活性がある
- ◆ 高濃度のカビ毒においても高容量で吸着できる
- ◆ 低濃度のカビ毒においても吸着する親和性がある
- ◆ カビ毒と吸着材間の作用機序が確認されている
- ◆ 数多くの動物試験において効果が証明されている

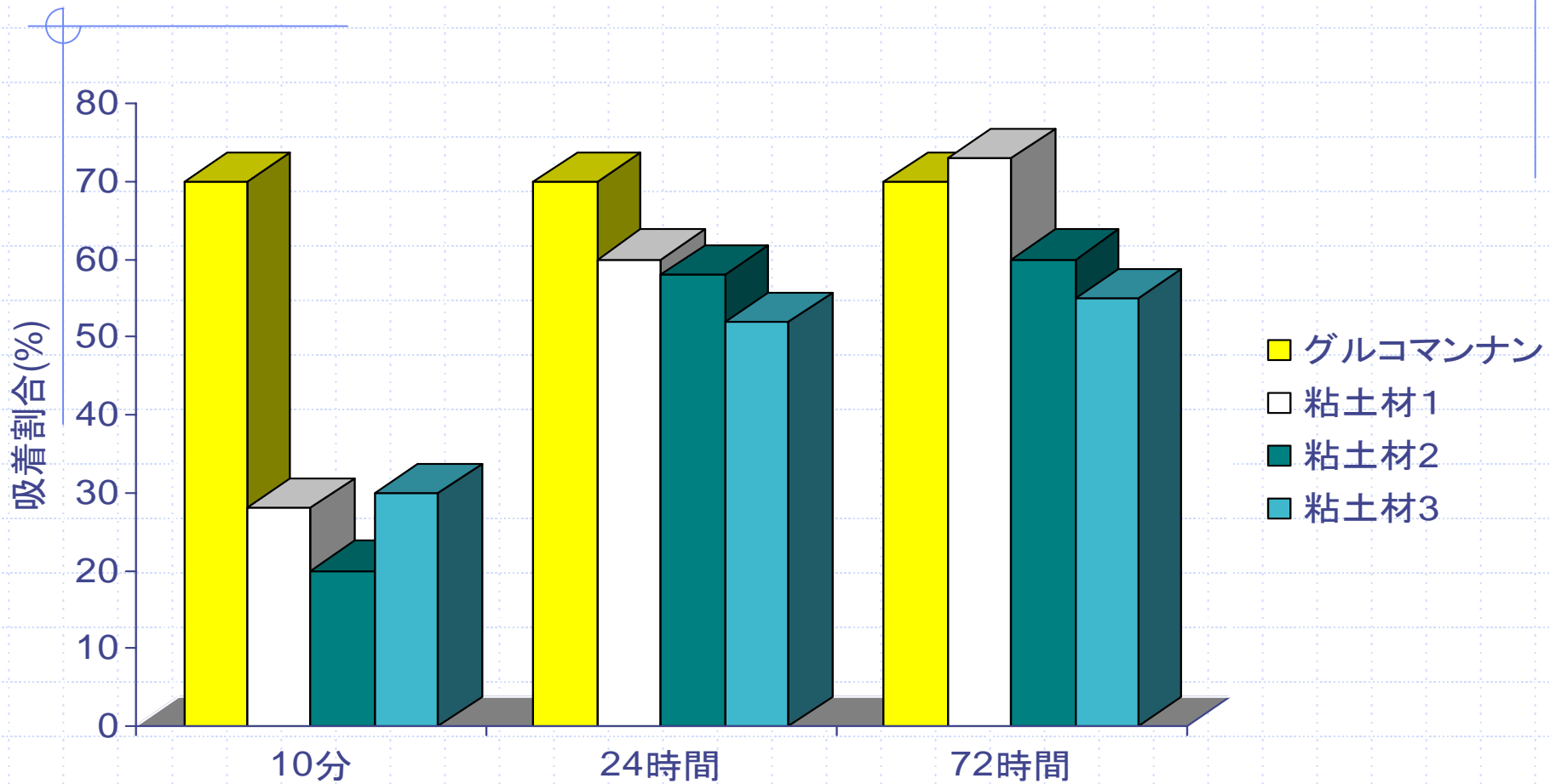


# カビ毒の種類と吸着能力： グルコマンナンでの例



(Salas, 1997)

# カビ毒吸着速度が速い



# 客観的判定: 鶏に関する論文からのまとめ

	アフラトキシン	DON	フザリン酸	OT △	T2	ゼアラレノン
HSCAS	+			-	-	
アルミノシリケート	+/-					
ナトリウムベントナイト	+					
モンモリロナイト	+					
ゼオライト	+				-	
珪藻土				+		
活性炭	+/-					
グルコマンナン	+	+/-	+	+	-	+
生イーストカルチャー						
酵母		+		+	+	-

+: 効果として有効である

-: 効果として無効である

+/-: いくつかのパラメーターにより判断が異なるもの

2009年EFSA報告書からの抜粋  
(AFSSA, CDDA-CERVA, INRA, IRTA, ISPA, 2009)