

平成21年5月29日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18590632

研究課題名（和文） スギヒラタケの毒性物質解明と急性脳症発症メカニズムとの関係

研究課題名（英文） Studies on the cause of an encephalopathy: a possibility of poisoning by cyanide being contained in a kind of mushroom, *Pleurocybella porrigens* Sing

研究代表者

権守邦夫（GONMORI KUNIO）

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：10006744

研究成果の概要：平成16年秋に日本海側の特定地域で急性脳症が多発し、その原因物質としてスギヒラタケが疑われた。しかし、スギヒラタケは食用きのことして一般に食されていたもので、毒きのことしての原因物質、その作用メカニズムは不明であった。本研究ではスギヒラタケが青酸産生きのこであることを明らかにし、腎疾患患者では微量の青酸であっても代謝により毒性物質を産生し、急性脳症を発症する可能性があることを示唆した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,600,000	0	2,600,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	300,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：急性脳症、スギヒラタケ、青酸、ヘッドスペースGC法

1. 研究開始当初の背景

平成16年秋、新潟、山形、秋田を中心とした日本海側の地方で、原因不明の急性脳症患者が多発した。新潟、山形、秋田3県の患者数は55名となり、そのうち死亡者は19名と非常に高い致死率(34.5%)であった。新潟県で最

初に症例が報告され、初期には感染症として調査が行われたが、それは否定されることになり、患者の共通点などから急性脳症の原因物質としてスギヒラタケが疑われることになった。しかし、スギヒラタケは東北地方ではもっとも一般的な食用きのこの一種で、採取

シーズンには多くの人々が毎日のように食べているきのこである。そのため、一般の人々に大きな不安を与えることになった。

食用のシロヒラタケが突然毒きのこに変わった理由の一つとして、平成16年の秋に例年あまり見られない台風が3個も日本海側を通過したことがあり、多くの地点で塩害による被害が発生したことで、海水がシロヒラタケにかかって毒性を示すようになったのではないとも言われた。

2. 研究の目的

きのこの中には青酸を産生するきのこがあることが知られている。日本でもニオウシメジ、コガネタケ、ホテイシメジ、マイタケ、エリンギなど10種以上が青酸産生きのこことされているが、すべて分析は分光光学的に行われたもので、他の妨害物質の影響を避けることは出来ず、真の証明をした報告ではなかった。シロヒラタケ(図1)も青酸産生きのこらしいという指摘(滋賀大学 横山和正)があ



図1. シロヒラタケ

り、本研究代表者らはシロヒラタケについて低温オーブントラッピング質量分析法により分析を行い、シロヒラタケより青酸が産生していることを確認した(図2)。しかし、青酸がシロヒラタケ中の何から産生されるのか、なぜ、平成16年の秋に急性脳症が発生するこ

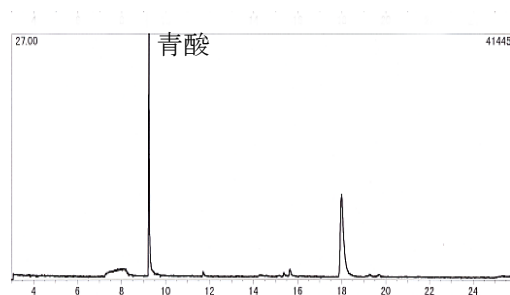


図2. シロヒラタケの質量分析

とになったのか、発症のメカニズムなどを明らかにする必要がある、本研究で究明にあたった。

3. 研究の方法

(1) きんこの採取

秋田県内の急性脳症発生患者が摂取したシロヒラタケを採取したと考えられる地域を中心とした4ヵ所でシロヒラタケを平成17年、平成18年、平成20年に採取するとともに、新潟森林研究所周囲の林に発生したシロヒラタケを採取し、研究に使用するまで -30°C で冷凍保存した。

並行して台風の塩害による影響を確認するために新潟森林研究所周囲に発生したシロヒラタケの成長段階の途中で、海水を1回から2回かけ、きのこの成長後採取し、同様に青酸含有量の変化を調べた。

(2) 青酸の測定方法

ガスクロマトグラフ：HP-6890

カラム：Supel-Q PLOT (30 m x 0.53 mm ϕ 、SUPELCO)、温度：カラム 50°C (1分) - (10°C /分) - 120°C (6分)、注入口： 200°C 、検出器： 250°C 、キャリアーガス：He 3.6ml/min、検出器：NPD。

(3) 測定法

半凍結状態のきのこを細切し、1gを10ml

バイアルにとる。1.0 ml 精製水、0.1 ml プロピオニトリル (0.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、内部標準)、0.1 g アスコルビン酸、0.3 g 無水硫酸ナトリウムを加え、シリコン栓、アルミキャップで密栓する。シリンジで 50 %リン酸 0.5 ml を加え、55°Cアルミブロック上で 20 分間加熱。あらかじめヒートブロック上で加温したガスタイトシリンジでバイアル中気相 2.3 ml をガスクロマトグラフへ注入した(本研究費で購入したヘッドスペースオートインジェクターを使用)。

4. 研究成果

(1) 平成 17 年に採取したきのこに含有される青酸濃度は秋田県産ではスギヒラタケ 1g 中に平均 5.7 μg (1.7 ~ 10.6 μg)、新潟県産ではスギヒラタケ 1g 中に平均 0.7 μg (0.3 ~ 2.1 μg) であった。秋田県で平成 18 年に採取したスギヒラタケでは 1g 中に 2.7 μg (2.0~2.9 μg)、平成 20 年に採取したスギヒラタケでは 1.9 μg (0.8~4.6 μg) であった (図 3、図 4)。急性中毒を発症するような青酸含有量が高濃度のものは観察されな

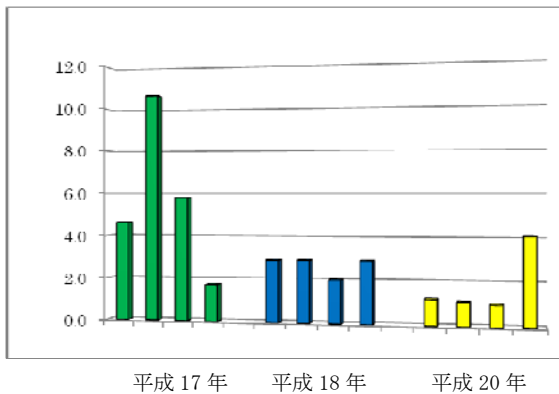


図 3. スギヒラタケ中青酸濃度

かったが、秋田県産で平成 17 年に採取したスギヒラタケと平成 18 年、平成 20 年に採取したきのこの青酸濃度を比較すると、平成 17 年と平成 18 年のきのこは採取地により青酸含有量のバラツキが観察された (図 3)。この

含有量の差はたまたま採取したきのこの青酸含量が異なっていただけという可能性も否定はできないが、平成 17 年と平成 20 年に他よりも高濃度のスギヒラタケが採取された地点が同じ地点であることは、採取地によりスギヒラタケの濃度が異なることを示している。

平成 17 年から平成 20 年まで、年々青酸濃度が減少していることより (図 4)、急性脳症が多発した平成 16 年には平成 17 年よりもさらに高濃度のきのこがあったことが推定できる。

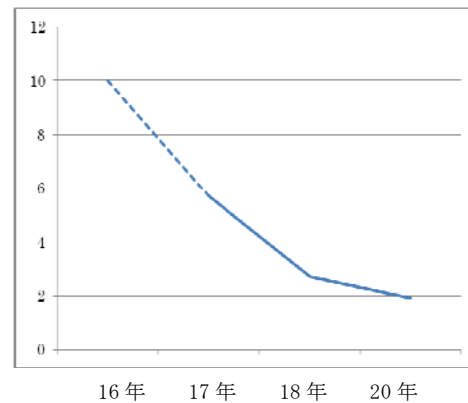


図 4. スギヒラタケ中青酸の年変化

(2) 中毒発生のメカニズム

体内に摂取された微量の青酸は、生理的な状態ではチオ硫酸塩を基質として rhodanase (または rhodanase) により亜硫酸塩と低毒性のチオシアネートへと代謝される。

rhodanase

チオ硫酸塩 + 青酸 → 亜硫酸塩 + チオシアネート (低毒性)

しかし、基質となるチオ硫酸は生体内で硫黄を含むアミノ酸から合成されるため、動物性タンパク質の摂取が少ない場合などはチオ硫酸塩が不足し、青酸の低毒性化が進まないことが考えられる。そして、チオシアネート

(低毒性)ではなくシアネート(-OCN)(強毒性)を産生してしまうことが推定できる。産生されたシアネートは神経毒であり、このシアネートが急性脳症の原因となった可能性がある。

rhodanase

不足したチオ硫酸塩+青酸→亜硫酸塩+
シアネート(強毒性)

アフリカやインドの貧困地域では、主食とするキャッサバの根に青酸が含まれていることが知られており、この地域では神経障害が多発しているとの報告もある。これは貧困により動物性タンパク質の摂取量が少なく、キャッサバに含有される青酸から生体内でシアネートを産生したために発症したと考えられる。

平成16年に発症した急性脳症の患者のうち85%は腎臓に疾患をもつ患者であった。多くの腎臓疾患の治療では、タンパク質の摂取量を抑えるようにするため、チオ硫酸塩の産生が少ないことが考えられ、スギヒラタケ中の青酸が生体内で代謝を受けシアネートを産生した結果、急性脳症の発症に至ったものと考えられる。

幸いにも原因不明急性脳症の大量発生は平成16年秋に発生した以降はまったく報告がなく、発症原因を実際に証明することは不可能であるが、本研究の結果、スギヒラタケ中の青酸が急性脳症の発症に強く関与していると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計3件)

1. シリーズ:キノコ毒—2— 2004年に起きたシアン生産菌による急性脳症とマジックマッシュルームの法規制、権守邦夫、横山

和正、中毒研究(依頼原稿・査読無)22巻61-69(2009)

2. シリーズ:キノコ毒—1— キノコ中毒—最近の動向と展望—、横山和正、権守邦夫、中毒研究(依頼原稿-査読無)21巻397-404(2008)

3. 脳炎・脳症・診断と治療の進歩、II. 最近の話題:スギヒラタケの関与が疑われている原因不明の脳症 3. 神経内科の立場から—秋田県症例のまとめ、豊島 至、小原講二、和田千鶴(他7名、9番目)日本内科学会雑誌、95巻1316-1322(2006)

[学会発表] (計2件)

1. Studies on the cause of an encephalopathy which took place in the limited areas in Japan 2004: a possibility of poisoning by cyanide being contained in a kind of mushroom. Kunio Gonmori, Kayoko Minakata, Kanako Watanabe (他4人) The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) 44th International Meeting, Aug. 29, 2006. Ljubljana, Slovenia.

2. スギヒラタケ含有青酸濃度について。権守邦夫、松本則行、南方かよ子(他3名)。日本法医学会総会、5月18日。秋田、日本法医学雑誌第61巻、67(2007)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

権守 邦夫 (GONMORI KUNIO)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号 10006744

(2) 研究分担者

・鈴木 修 (SUZUKI OSAMU)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号 70093044

- ・ 横山 和正 (YOKOYAMA KAZUMASA)
滋賀大学名誉教授 (前教育学部・教授)
研究者番号 50024948