

【テクニカルニュース】 2007.1.20

関係各位

平成 19 年 1 月 20 日

拝啓、寒冷の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

NBI / Zenoaq テクニカルニュース・第 5 号をお送り申し上げます。

最近、飼料用トウモロコシの需要拡大が進み、飼料原料の高騰が続いております。そのような状況の中で、これからの飼料の品質に関する諸問題、特に家禽の健康や生産性に影響を与えるマイコトキシンについての問い合わせが、NBI/Zenoaq 技術委員会に対して数多く寄せられるようになりました。

そこで、NBI/Zenoaq テクニカルニュース・第 5 号では、NBI/Zenoaq 技術委員の宗像獣医に「マイコトキシンの汚染実態と家畜/家禽への影響について」纏めていただきました。

マイコトキシンは家畜/家禽の健康や生産性に影響を与えるだけでなく、生産物への移行によりヒトの健康への影響が懸念されることから、マイコトキシンが飼料を経由して家畜/家禽の体内へ吸収されないように努め、より安全な畜産物を生産していかなければなりません。テクニカルニュース・第 5 号が、マイコトキシンおよびその影響についてご理解いただくためのご参考となれば幸いです。

敬具

## マイコトキシンの汚染実態と家畜・家禽への影響について

はじめに

「マイコトキシン」とは、カビ毒・真菌毒、カビ類が生成する低分子の二次代謝産物であり、ヒト、家畜、家禽、魚類等の高等生物に中毒を起こす有害物質群の総称である。神経系、肝臓、腎臓あるいはほかの特定器官を障害し、その結果、繁殖障害、流産、痙攣、悪性腫瘍、免疫不全などの疾病を引き起こす。マイコトキシンによる急性あるいは慢性疾患をカビ毒症（マイコトキシコーシス、真菌中毒症）と総称する。マイコトキシンは、アフラトキシンをはじめ多数知られ、家畜・家禽衛生上、公衆衛生上重要である。（「獣医学大辞典」チクサン出版社より）。

マイコトキシンは家畜・家禽のみならずヒトの健康に対しても多大な影響を与える毒物であり、近年、日本においても家畜・家禽に対する問題は注目されつつあるが、生産現場に従事している獣医師、技術者等への情報はまだまだ不足しているものと考えられる。

### 1. カビが産生するマイコトキシンと家畜・家禽への影響

カビというと、日本では6月から7月のじめじめとした高温多湿の梅雨時期を連想させるもので、その時期の食べ残しに生える青カビや、家の壁等に生える黒カビが代表されるであろう。しかし、比較的乾燥していて低温である正月でさえ、餅にはしっかりと赤カビや青カビが生えたりもする。このように、寒い時期でもカビは増殖できる。家畜飼料中のカビについても同じことが言える。実際、マイコトキシンを産生する代表的なフザリウム属は、10℃以下でも良く増殖する。特に、温暖湿潤な畜舎・鶏舎内はカビにとって一年中容易に増殖可能な環境といえる。

前述のように、マイコトキシンとはカビが産生する家畜・家禽やヒトに有害な二次代謝産物であり、主にフザリウム属、アスペルギルス属、ペニシリウム属のカビが産生するものである。またこれら3属は、殆どの家畜・家禽用飼料に常在していることが報告されている（高島浩介、1990）。

現在 350 種以上のマイコトキシンが知られているが、その中でも特に家畜・家禽の健康や生産性に大きな影響を与えるマイコトキシンは、アフラトキシン、オクラトキシン、フモニシン、トリコテセン（DON,DAS,T-2 トキシン等）およびゼアラレノンであると考えられる。これらを含めた代表的なマイコトキシンとヒトや家畜・家禽に与える影響の概略を表1に示した（宮崎茂、2004 臨床獣医、4、22 より抜粋）。また主なマイコキシンによる特徴的な家畜・家禽の臨床事例を写真で紹介する。

表-1 代表的なマイコトキシンとヒトや家畜/家禽に与える影響の概略

マイコトキシン	産生する真菌	汚染の可能性がある飼料	家畜に対する影響
トリコテセン(DON、DAS、T2-トキシ)	<i>Fusarium graminearum</i> , <i>F.roseum</i> , <i>F.poa</i> など	麦、トウモロコシ、サイレー ジ	消化器障害(嘔吐、食欲低下、下痢)、 増体率の低下、皮膚炎、無白血球症、 再生不良性貧血、免疫機能障害
フモニシン	<i>Fusarium moniliforme</i> , <i>F. proliferatum</i>	トウモロコシ、サイレー ジ	白質脳軟化(馬)、肺水腫(豚)、肝障 害、免疫機能障害
ゼアラレノン	<i>Fusarium graminearum</i> , <i>F.tricinatum</i>	トウモロコシ、麦、牧草	外陰部肥大、流産
アフラトキシン	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A.parasiticus</i>	落花生、トウモロコシ、麦、 綿実	肝障害(肝細胞壊死、肝硬変)、出血性 腸炎、肝細胞癌、増体率の低下、泌乳 量・産卵率の低下、免疫機能低下
ステリグマトキシン	<i>Aspergillus versicolor</i> , <i>A.nidulans</i>	穀類	肝障害、肝細胞癌
オクラトキシン	<i>Aspergillus ochraceus</i> , <i>Penicillium verrucosum</i>	麦類、トウモロコシ	腎障害、肝障害
シトリニン	<i>Penicillium citrinum</i> , <i>P.verrucosum</i> など	穀類	腎障害
パツリン	<i>Penicillium expansum</i> , <i>Aspergillus clavatus</i> など	リンゴジュース粕、サイレー ジ、麦芽根	興奮、痙攣、出血性下痢、胃潰瘍
シクロピアゾン酸	<i>Penicillium cyclopium</i>	トウモロコシ、ピーナッツ	肝、膵、脾、腎などの壊死、鶏の腺胃の びらん



写真-1 : アフラトキシンによる鶏の脂肪肝

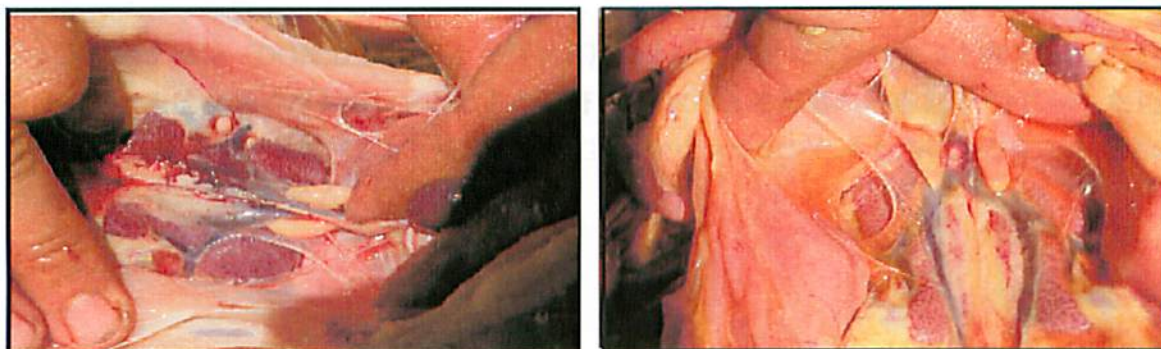


写真-2 : オクラトキシンにより腫大した鶏の腎臓

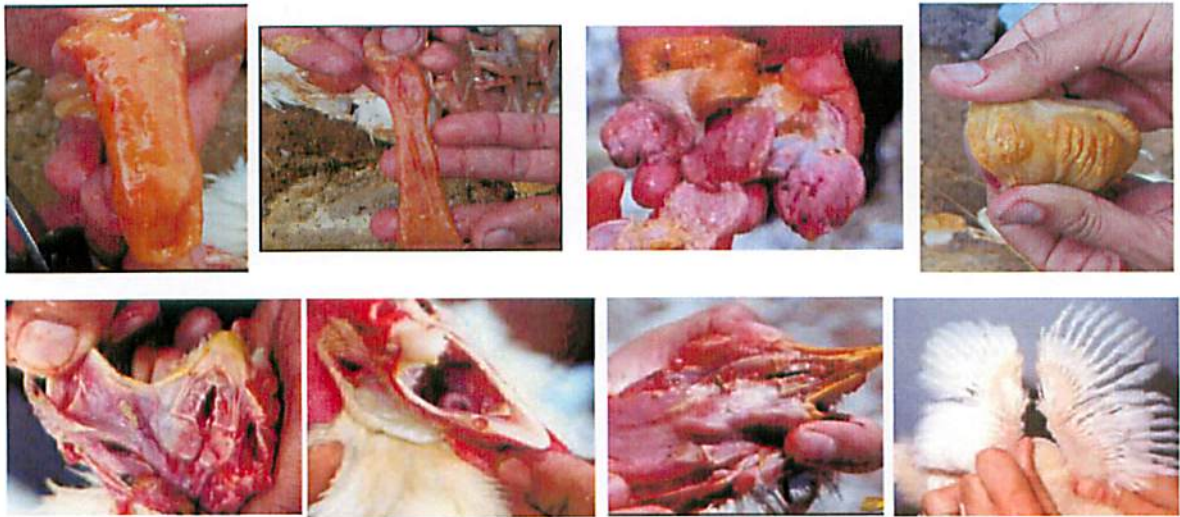


写真-3 : トリコテセン (T-2,DAS) による鶏の各種炎症



写真-4 : 100ppb のゼアラレノンによる牛の流産



写真-5 : 200ppb のトリコテセン (T-2) による牛の出血性の腸炎



写真-6 : 100ppb のゼアラレノンによる豚の膣脱および陰部の腫脹



写真-7 : ゼアラレノンによる仔豚の外陰膣炎



写真-8 : 600ppb のフモニシンによる豚の肺水腫

## 2. マイコトキシンの汚染状況

世界的なマイコトキシンの汚染状況を概観してみよう。FAO (Food and Agricultural Organization) は流通している穀物の約 25%はマイコトキシンの汚染されていると報告している。アフラトキシンは高温多湿気候であるラテンアメリカ、アジア、アフリカ、アメリカ南部およびオーストラリアの一部に最も広範囲に汚染しているマイコトキシンである。アメリカ南部においては、生産しているトウモロコシの約 20%がアフラトキシンに汚染されており、干ばつ等の天候不順が起これば更に汚染の割合は増えるだろう。実際、アメリカ中西部では、2005 年 7 月と 8 月初旬の猛暑によりトウモロコシが非常に高い濃度のアフラトキシンに汚染されたとの報告がある (Feedstuff, 2005)。一方、一年を通し比較的気温の低いカナダやアメリカ北部および多くのヨーロッパ諸国では、アフラトキシンが特に大きな問題とは考えられていない。但し、気温が高い国から輸入している飼料原料には注意が必要である。これらの地域で経済的に最も重要なマイコトキシンとされているのが、ゼアラレノン、オクラトキシンおよびトリコテセン (DON, DAS, T-2 トキシン等) である (Devegowda, ら、1998、Gedek, B., 1998)。隣国の中国では、配合飼料および飼料原料中のトウモロコシより T-2 トキシンが 88%、アフラトキシンが 84%、フモニシンが 77%およびオクラトキシンが 60%検出され、ゼアラレノンと DON については全てのサンプルから検出されている (Wang, R.ら、2003)。

日本の飼料中のマイコトキシン汚染状況については、(独) 肥飼料検査所が飼料用穀物、市販配合飼料および一部の輸入粗飼料をモニタリングし、その結果をウェブサイトで公開している (<http://www.ffis.go.jp/>)。これによれば、飼料用穀物および市販配合飼料からは、家畜・家禽に直ちに影響を及ぼす量のマイコトキシンは殆ど検出されていない。しかしながら、農場レベルでのモニタリングは皆無であり、実際に家畜・家禽が摂食している配合飼料の汚染状況を把握することは出来ない。また、国内の自給粗飼料の汚染実態も明らかではなく (宮崎茂、2004)、サイレージ等のマイコトキシン汚染状況についても調査を進める必要があると考える。

## 3. マイコトキシンの問題を複雑にする要因

### 1) マイコトキシンは見えない。

飼料中にカビが発生すれば、マイコトキシンの汚染される可能性は非常に高い。しかしながら、マイコトキシンを産生しないカビもあり、カビの存在がマイコトキシンの存在を証明するものではない。また、カビが飼料中に存在していなくても、マイコトキシンのみが存在している可能性もある。マイコトキシンは化学的に非常に安定した物質で熱や酸にも強い為、たとえ熱や防カビ剤等でカビを処理できたとしても、飼料中のマイコトキシンは容易に残存する。更に厄介なことに、カビにストレスが加わった状態 (低温、乾燥、防カビ剤の添加) でカビの増殖が休止した状態にあっても、マイコトキシンは産生される (Joffe, A.Z., 1986)。

### 2) 容易ではないマイコトキシンの検出方法と飼料からのサンプリング。

マイコトキシンの検出には主に高速液体クロマトグラフィー (HPLC) が用いられている。設備投資を含めコストが掛かるのは勿論だが、検出に際しては試料の前処理として粉碎工程、

抽出操作、ブランクおよび標準品を同時に調整する等、相当な工程時間を有する。特にサイレージを乾燥し粉碎する作業は大変な労力が必要である。近年、マイコトキシンの簡易検出法としてエライザキットが市販されているが、HPLCと同様に前処理が必要であるし非特異的反応等も懸念される。また、マイコトキシンの検出は、検出方法に加えてサンプリングも非常に難しい。なぜなら、飼料中に存在するマイコトキシンは、血液中の抗体や飼料中の粗タンパクの様に均一に分布しているわけではなく、不均等に分布しているからである。サンプリングの難しさを顕著に示したデータを表-2に示す(Whitaker & J.W.Dickens., 1979)。このデータは、6ロットの殻付きピーナッツからそれぞれ5.4kgを計10回サンプリングし、AOACの方法(Association of Official Analytical Chemists., 1990)に従いTLC(薄層クロマトグラフィー)にてアフラトキシンを検出したものである。各ロット計10回サンプリングした結果は、検出されたアフラトキシンの濃度順に並べられている。CV(%)値が示すように、同一ロットにおいてもアフラトキシンの濃度に非常にばらつきが見られる。表-2のケースでは、サンプリングの回数がもし1ロット1回と仮定した場合、各ロット10回のサンプリングにより得られたアフラトキシンの平均濃度よりも50%以上の確率で低い値として検出されることになる。

表-2 6ロットの殻付きピーナッツを5.4kg、それぞれ計10回サンプリングした際のアフラトキシンの濃度

ロットNo.	サンプリングの結果(ppb)										Mean(ppb)	SD(ppb)	CV%
1	0	0	0	0	2	4	8	14	28	43	10	15	150
2	0	0	0	0	3	13	19	41	43	69	19	24	126
3	0	6	6	8	10	50	60	62	66	130	40	42	105
4	5	12	56	66	70	92	98	132	141	164	84	53	63
5	18	50	53	72	82	108	112	127	182	191	100	56	56
6	29	37	41	71	95	117	168	174	183	197	111	66	59

### 3) マイコトキシンの相互作用

飼料の原料である各穀物が、異なるマイコトキシンの汚染されている場合、配合飼料は複数のマイコトキシンに同時に汚染される可能性が非常に高い。また多くのアスペルギルス属(Smith, J.E. & P.B. Hamilton., 1991)、ペニシリウム属(Pitt, J.I. & L. Leistner., 1991)およびフザリウム属(Marasas, W.F.O., 1991)は同時に1種以上のマイコトキシンを産生するカビとしても知られている。家畜・家禽が2種以上のマイコトキシンに同時に汚染された飼料を摂食した場合、マイコトキシン同士の毒性は主に「相乗的」に作用する。この場合、1種のマイコトキシンによる典型的な中毒症状を示すとは限らないので、臨床診断がさらに難しくなる。加えて、飼料中のマイコトキシンの濃度が個々には危険レベル以下であっても、2種以上のマイコトキシンを同時に摂食する可能性も非常に高い。よってマイコトキシン同士の相乗作用には十分注意すべきである。参考までに鶏と七面鳥に対する各マイコトキシンの相互作用を表-3に示す。

マイコトキシン	鳥種	毒性効果	文献
アフラトキシン&オクラトキシン	ブロイラー	相乗	Huff et al. 1992
アフラトキシン&DAS	ブロイラー	相乗	Kubena et al. 1993
アフラトキシン&DON	ブロイラー	相加	Huff et al. 1986
アフラトキシン&T-2	ブロイラー	相乗	Aravind et al., 2003
アフラトキシン&オクラトキシン	ブロイラー	相乗	Kubena et al. 1989
オクラトキシン&T-2	ブロイラー	相乗	Raju & Devegowda, 2000
DON&モニリフォルミン	七面鳥	モニリフォルミンのみ	Morris et al., 1999
フモニシンB1&モニリフォルミン	七面鳥	モニリフォルミンのみ	Li et al., 2000
フモニシンB1&T-2	七面鳥	相加	Kubena et al., 1995
フモニシンB1&DAS	七面鳥	相加	Kubena et al., 1997
オクラトキシン&シトリニン	ブロイラー	拮抗	Manning et al., 1985

表-3 鶏と七面鳥に対する各マイコトキシンの相互作用

#### 4. マイコトキシンによる隠れた問題

マイコトキシンは家畜・家禽の免疫機能に影響を与えることが数多く報告されている。そして、その影響の大部分は免疫抑制作用である。特にマイコトキシンが低いレベルで飼料中に存在した場合、各マイコトキシン特有の臨床症状を示すことなく家畜・家禽に免疫抑制のみを引き起こすと考えられる。この場合、マイコトキシンによる中毒症状との診断を下すことは非常に困難であろう。加えて、免疫抑制による影響によって様々な生産性の低下が引き起こされる。この免疫抑制作用こそが、あまり明らかにされていないマイコトキシンによる隠れた問題なのである。

#### 【マイコトキシンによる主な免疫抑制のメカニズム】

1. T細胞やB細胞の活性の低下
2. NK細胞の活性の低下
3. 免疫グロブリン産生の抑制
4. 血清中の補体やインターフェロン活性の低下
5. マクロファージの活性の低下

特に免疫抑制作用が強いマイコトキシンとしてアフラトキシン、T-2トキシン、オクラトキシンが挙げられる。

#### 5. マイコトキシンの生産物への残留

マイコトキシンは家畜・家禽の健康や生産性に悪影響を及ぼすのみではなく、それらの生産物（牛乳、肉、卵）を介して人間の健康をも脅かす可能性があることを認識すべきである。

第一に、乳製品に対するアフラトキシン（アフラトキシン M1 として）の残留である。しばしばバルク中の牛乳より市乳のほうが、アフラトキシン M1 の残留率や濃度が高いケースがある。なぜなら、残留していないバルク中の牛乳と残留している牛乳が混合されるケースがある

からである。また牛乳以外の乳製品（チーズ、ヨーグルト、生クリーム、バター）に対するアフラトキシン M1 の残留にも注意が必要である（Wood, G.A., 1991）。しかしながら今日では、アフラトキシン M1 に対する正確性の高い検出方法の開発、モニタリングおよび残留規制の強化（特に EU 諸国）により、最終生産物におけるアフラトキシン M1 残留の危険性は減少してきている。

第二に、食肉へのマイコトキシンの残留である。これはオクラトキシンの豚肉への残留が最も重要である。豚肉（デンマーク、ルーマニア）、ソーセージ（ドイツ）、ハム（イタリア）、肝臓（フランス、スペイン）等でオクラトキシンの残留に関して数多く報告がある。

第三に、鶏卵へのマイコトキシンの残留だが、アフラトキシン以外の残留の報告は非常に少ない。アフラトキシンについては卵への移行が確認されており、飼料中のアフラトキシン B1 の 1/250~450 量が卵に移行した例（Jacobson, W.C. & H.G. Wiseman., 1974）や 1/5000 量が移行した例（Oliveira, C.A.F., ら、2000）等、様々な残留幅での報告がされている。

## 6. マイコトキンに対する有効な予防処置

マイコトキシンを全く含まない飼料を家畜・家禽に与えることが理想ではあるが、今のところは不可能であろう。よって飼料に存在するマイコトキシンの摂取および体内への吸収量を抑えることが効率的な予防措置であると考えられる。現在、飼料に添加し同時に摂食させることで、マイコトキシンを消化管内で吸着し無毒化（体外へ排出）する吸着剤の使用が、諸外国では養豚・養鶏分野で幅広く普及している。国内では乳牛を中心に使用が増加している。吸着剤の中で最も一般的なものが、HSCAS と呼ばれるものでケイ素を主成分としアルミニウム、カルシウム、ナトリウム、鉄、マグネシウムなどが含まれる天然ミネラルである（簡単に言えば粘土（クレイ）である）。但し、市販されている多くの HSCAS 製剤（ベントナイト等も含め）はアフラトキシンを高率に吸着する能力があるが、その他のマイコトキシンを吸着する能力は低い傾向がある。したがって、吸着剤を使用する際には必ず、様々なマイコトキシンの吸着能力を示したデータを製造および販売会社より提示してもらい確認すべきである。また、*in-vitro*（試験管内の試験）のみならず *in-vivo*（動物を使った実験）のデータもあれば、なお信頼がかけられる製品と言えよう。もちろんそれらのデータは、再現可能な「科学的」に検証されたものであることが、正当に評価できる条件であることを付け加えておく。

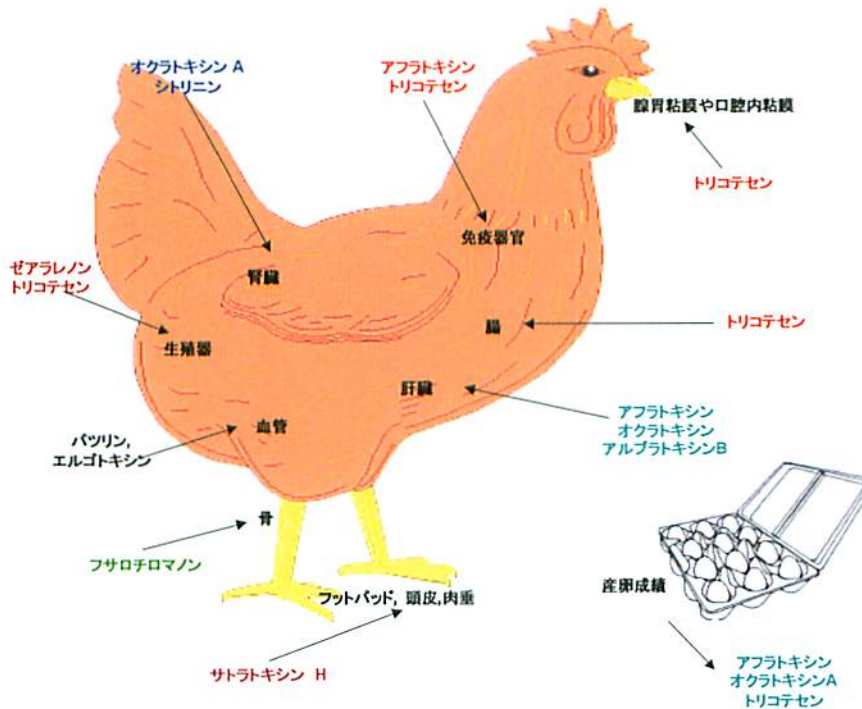
### 終わりに

マイコトキシンは家畜・家禽の健康や生産性に影響を与えることは明らかである。加えて、マイコトキシンが生産物へ移行することによるヒトの健康への影響も懸念される。一方、飼料中のマイコトキシンの検出は、測定方法が複雑かつ高価でありサンプリングも難しい。よって農場レベルにおける幅広いモニタリングは困難であり、飼料中のマイコトキシン測定を用いた確定的な診断法は普及し難い現状がある。したがって、生産現場に従事している獣医師等が、家畜／家禽のマイコトキシンによる中毒症状を臨床症状より診断することが、引き続き必要とされるだろう。

付録

～鶏関連情報～

【鶏に対するマイコトキシンの影響について（その1）】



アフラトキシニン	飼料摂取量の低下、増体遅延、産卵率の低下、孵化率の低下、血漿タンパク量の低下、肝臓および腎臓の肥大/炎症、脂肪肝、脾臓の肥大、精液量や精巣重量の低下、上皮組織へのダメージ、免疫抑制、抗病性
オクラトキシニン	増体遅延、飼料摂取量の低下、飼料効率の低下、産卵率の低下、卵質の低下、免疫抑制、腎障害
フモニシン	飼料摂取量の低下、産卵率の低下、増体遅延(くる病様奇形による)、死亡率の増加、肝細胞の過形成、腎臓と筋胃重量の増加、免疫毒性
T-2, DAS, DON	飼料摂取量の低下、増体遅延、口腔内炎症、羽毛の変質、免疫抑制、抗病性の低下、産卵の低下、卵質の低下、孵化率の低下
ゼアラレノン	産卵率の低下、卵質の低下

【鶏に対するマイコトキシンの影響について（その2）】

【報告データ集】

アヒル: 0～21日齢におけるアフラトキシンの影響

アフラトキシニン ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	増体 ( $\text{g}/100\text{gBW}$ )	脚の変形ス コア	肝臓重量 ( $\text{g}/100\text{gBW}$ )
60	602	1.73	5.72
120	417	2.21	7.81

Khajarearn, 1999

**鶏：アフラトキシンによる体重と打撲痕(内出血)の関係**

アフラトキシン ( $\mu\text{g/g}$ )	体重g	打撲痕ができる力 ( $\mu\text{joules}$ )
0	552	441
0.625	558	365
1.25	547	314
2.5	481	229
5	385	212
10	327	206

Tung, 1971

**鶏：アフラトキシンと出荷成績の関係**

指標	成績分け		
	良い	普通	悪い
鶏舎(農場)数	10	10	10
羽数	122,052	110,290	105,267
平均体重lbs	3.88	3.83	3.79
平均FCR	2.13	2.15	2.16
生存率	95.98	95.61	92.78
アフラトキシン 濃度 $\mu\text{g/kg}$	6.13	6.49	13.99
アフラトキシン陽 性サンプル%	18.04	22.08	31.25

Jones, 1982

**鶏：アフラトキシンと繁殖の関係**

アフラトキシン ( $\text{mg/kg}$ )	受精卵%	孵化率%	マクロファー ジ%
0	98.6	82.8	35.8
10	92.4	35.3	9.7

Qureshi, 1998

**アフラトキシン汚染飼料と卵への残留の関係**

飼料中のアフラトキシン濃度 ( $\mu\text{g/kg}$ )	卵への残留 ( $\mu\text{g/kg}$ )
100	0.23
200	0.78
400	1.04

Jacobson, 1974

鶏：6週齢時のアフラトキシンとIBDとNDの抗体価の検証

アフラトキシン $\mu\text{g}/\text{kg}$	IBD	ND
0	6180 $\pm$ 195	5800 $\pm$ 199
100	3800 $\pm$ 212	3025 $\pm$ 208
200	3046 $\pm$ 220	2650 $\pm$ 214
400	2200 $\pm$ 225	1850 $\pm$ 217

Swamy, 1998

鶏：T-2トキシンと産卵成績の関係

T-2トキシン ppm	産卵率%	卵重g	体重g
0	96.29	52.45	1331.8
0.5	93.81	51.77	1312.5
1	91.75	51.35	1286
2	86.65	51.33	1284.9

Manoj, 2001

鶏：T-2トキシンと肝臓中の抗酸化物質量(mg/g)の関係

抗酸化物質	コントロール	T-2トキシン
$\alpha$ -トコフェノール	18.4 $\pm$ 1.33	10.2 $\pm$ 0.96
カロテノイド	4.3 $\pm$ 0.13	2.7 $\pm$ 0.18
アスコルビン酸	166.4 $\pm$ 8.6	101.1 $\pm$ 5.1

Dvorska, 2001

鶏：3週齢時の体重とアフラトキシンおよびオクラトキシンの関係

アフラトキシン $\mu\text{g}/\text{g}$ 飼料	オクラトキシン	体重g
0	0	625.8 $\pm$ 9.7
0	2	549.1 $\pm$ 11.7
2.5	0	551.1 $\pm$ 10.7
2.5	2	380.4 $\pm$ 5.5

Huff, 1981

\* 各試験区は6 $\times$ 10羽