

食の安全・安心にかかわる最近の話題 10

きのこ毒について

A review of the toxic compounds isolated from mushrooms

はしもと きみこ
橋本 貴美子
Kimiko HASHIMOTO

はじめに

日本は縦に長い国土を持つため、気候や植生も豊かで、分布するきのこの数も多く、数万種と推定されている。このうち分布が確認されている種がおおよそ 3000 種、和名の付いている種が 2,000 種程ある。こうなると、野生きのこを手にとった時に、名前がない確率の方が高いことになる。異なるきのこを地域により同じ名前と呼んでいたり、逆に同一種とっていたきのこが実は複数種をまとめて扱っていたなどということはざらにある。判明している全ての種が掲載されている図鑑はなく、各地で出版されたもの（地方によって発生する種が異なるため）や、これだけは確実であろうという主要な種を載せたハンディタイプの図鑑が多い。日本ではマツタケをはじめとしてナラタケ、シモコシなどの野生きのこの人気が高く、図鑑を買う人は食べることを目的に図鑑を調べるわけだが、よく似ている毒きのこがあるから気をつけようといった記載は少ししかないのが現状である。未知のきのこがまだまだ多く、類似種との区別は細部の形態写真、顕微鏡写真が必要なものが多く、DNA 解析によってしか区別のポイントが見つからない種もあり、分類は遅々として進まないことが中毒事故の遠因となっている。

きのこによる食中毒では様々な症状が出るので、原因物質は一つとは限らないはずであるが、全てが解明されたものはない。消化器系の症状と一口に言っても、下痢と嘔吐では症状を引き起こす毒の作用点が同じではないので、個々の原因物質を取り出そうとすると、動物実験を別々に設定しなければならない。一般的に動物実験にはマウスが用いられる

が、マウスは嘔吐中枢がないため、嘔吐の原因物質を単離する目的には使えず、もう少し大型の動物を使用することになる。動物を用いて毒性試験を行いながら原因物質を探すような実験では、大量のきのこが必要となり、発生量が予測できない材料を採取して集めることは大変で、きのこ毒として有名なムスカリンが単離された時には、時代が違うとはいえ、1.3 トンもの量のきのこを抽出に付し、やっと単離にこぎつけている。こういった事情もあり、ほとんどの研究は中毒が起きた時の主症状を説明できれば良しとしている。ヒトの中毒症状を動物実験を元に説明するわけであるから、はっきりしないものもあるし、動物実験系を作成できないものもある。そのため、マウスに対する毒性（経口投与、腹腔内投与など）から“毒”としているものや、細胞毒性程度の試験しか行っていないものもある。このため、毒性の詳細については元文献にあたる必要がある。

また、知っておいて欲しいことは、きのこは生で食べれば全て毒である（程度に差はあるが）という事実である。豆も生で食べれば中毒する。この理由はわからないが、次世代の DNA を含む大切な部分だから、防御のために（食べられないように）武器を備えているという仮説も成り立つかもしれない。また、きのこは口がないので、栄養を取るときには体外消化をする。菌糸から消化液を出して周辺のを消化し、それを吸収する。こういう生活をするため、いろいろな消化酵素を持っている。このため、子実体にもそういう酵素が含まれており、生のきのこを食べるとわれわれが消化器の内側から消化されてしまうといったことが起こっているのかもしれない。生のパイナップルを食べて口の中が痛くなるのを想像していただければ良い。いずれにせよ、食用

きのこですら、生煮えや生焼けて食べれば下痢を起こすことが多い。直径5～6cmのシイタケ1個を生で食べたら、下痢で一日外に出られなかったという例もある。調理の時に生煮えにならないように注意して欲しい。特に、電子レンジでの調理では、レンジの中にどれくらいの量の食材があるかによって加熱時間が変わるのだが、鍋で煮るのと違って、ちゃんと加熱できたかどうかはわかりにくい。

I. 各論

以下、これまでに判明している主要なきのこの毒について解説する。“類”あるいは“群”と書いてある化合物は、類似したいくつかの化合物を含んでいるが、構造式は代表的なものを示した(図1、図2)。きのこの写真や詳細な解説については参考文献を参照されたい¹⁻³⁾。

1. 日本でよく起こる中毒

国内で起こるきのこ中毒は、以下の3種によるものが多い。いずれも消化器系の不調を引き起こす。

1) カキシメジ (*Tricholoma ustale*)

赤みを帯びたシイタケといった風貌のカキシメジは、誤って食べるとひどい下痢を引き起こす。われわれの腸管では水の再吸収が行われ、この時に $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ が関わっているが、この酵素をウスタル酸類が阻害することで下痢を起こしてしまう。カキシメジに類似したきのこは幾種類もあり、注意が必要である。

2) ツキヨタケ (*Omphalotus japonicus*, 旧名 *Lampteromyces japonicus*)

ブナなどの広葉樹の倒木に発生することが多く、シイタケや食菌ムキタケと間違えることが多い。食べると嘔吐や腹痛、下痢を起こし、ひどい場合は痙攣、脱水などを起こす。マウスに対する毒性を指標に、イルジン類が単離されているが、この他に高分子化合物も関わっていると言われている。ツキヨタケは発光きのこであり、暗いところで観察するとひだの部分に光っているのがわかる。これが和名の由来になっている。

3) クサウラベニタケ (*Entoloma rhodopolium*)

食菌ウラベニホテイシメジと間違えて食べてしまうことが多い。どちらもひだの部分が肉色であり、

柄の部分が中空(クサウラベニタケ)か密(ウラベニホテイシメジ)かによって見分けられることになっているが、類似種がいくつかあり、“名人泣かせ”と呼ばれるほどに判別は難しい。中毒症状は嘔吐、下痢、腹痛が主であるが、ムスカリン類を含むため、神経系の症状も現れる。主たる毒成分は溶血性タンパク質であり、死亡例もある。

2. 致死的中毒

誤って食べると非常に致死率の高いきのこがいくつかあり、カエントケ以外は見た目が地味であるため、注意が必要である。

1) カエントケ (*Trichoderma cornu-damae*)

赤い炎のような形をしていることから名付けられた。枯れた木の根元から発生する。あまり食べる気も起こらないようなきのこであるが、大昔から猛毒であることが知られていた。しかし、発生が少なかったせいか、毒であることが現代に伝わらなかったようである。日本に分布する種の中で最も毒性が強いといえる。毒成分はトリコテセン類(サトラトキシニンH類、ロリジンE、ベルカリンJ)である。これら化合物は穀物に生えるカビが生産する猛毒として古くから知られており、生物兵器として戦争で使われたという説もある。カエントケはきのこであるが、カビに近い仲間である。猛毒成分の含量が高く、生のキノコ100gに300mgもの毒が含まれており、活性の強さも高いことから、小指の先程度を食べただけで死に至る。トリコテセン類は、極微量で遺伝子の複製やタンパク質合成を阻害することから、様々な症状(腹痛、悪寒、手足の痺れ、嘔吐、下痢、喉の乾き等の消化器系、神経系の症状が出た後に、腎臓、肝臓、呼吸器、循環器等全身に不調が出てきて、脳障害を経て死亡する)が現れる。皮膚の刺激性が高い(食べると毛細血管障害により、顔面脱皮、手足の皮膚が厚く剥がれる等の症状が起こり、皮膚に付着すると経皮吸収されるようで、同様に皮膚の炎症や脱皮が起こる)ので、きのこを触るときは汁を出さないように触らなければならない。これまでは、食べなければ大丈夫と思っていた毒きのこに、触ってはいけないものが出てきてしまったことになる⁴⁾。

2) ニセクロハツ (*Russula subnigricans*)

真夏の最も暑い時期に発生するきのこなので、事故の件数は少ないが致死率はかなり高い。誤って食

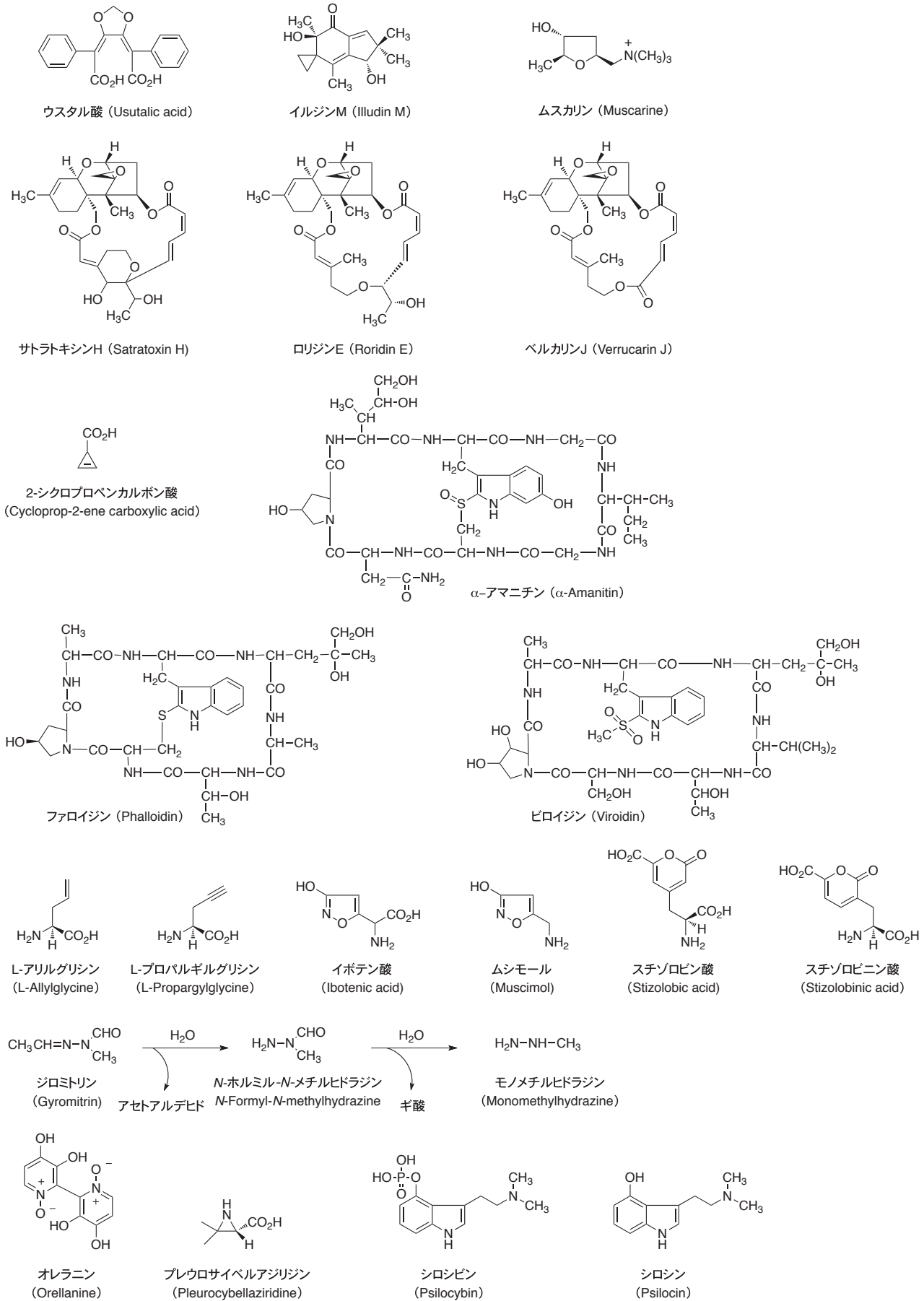


図1 きのこに含まれる毒成分(その1)

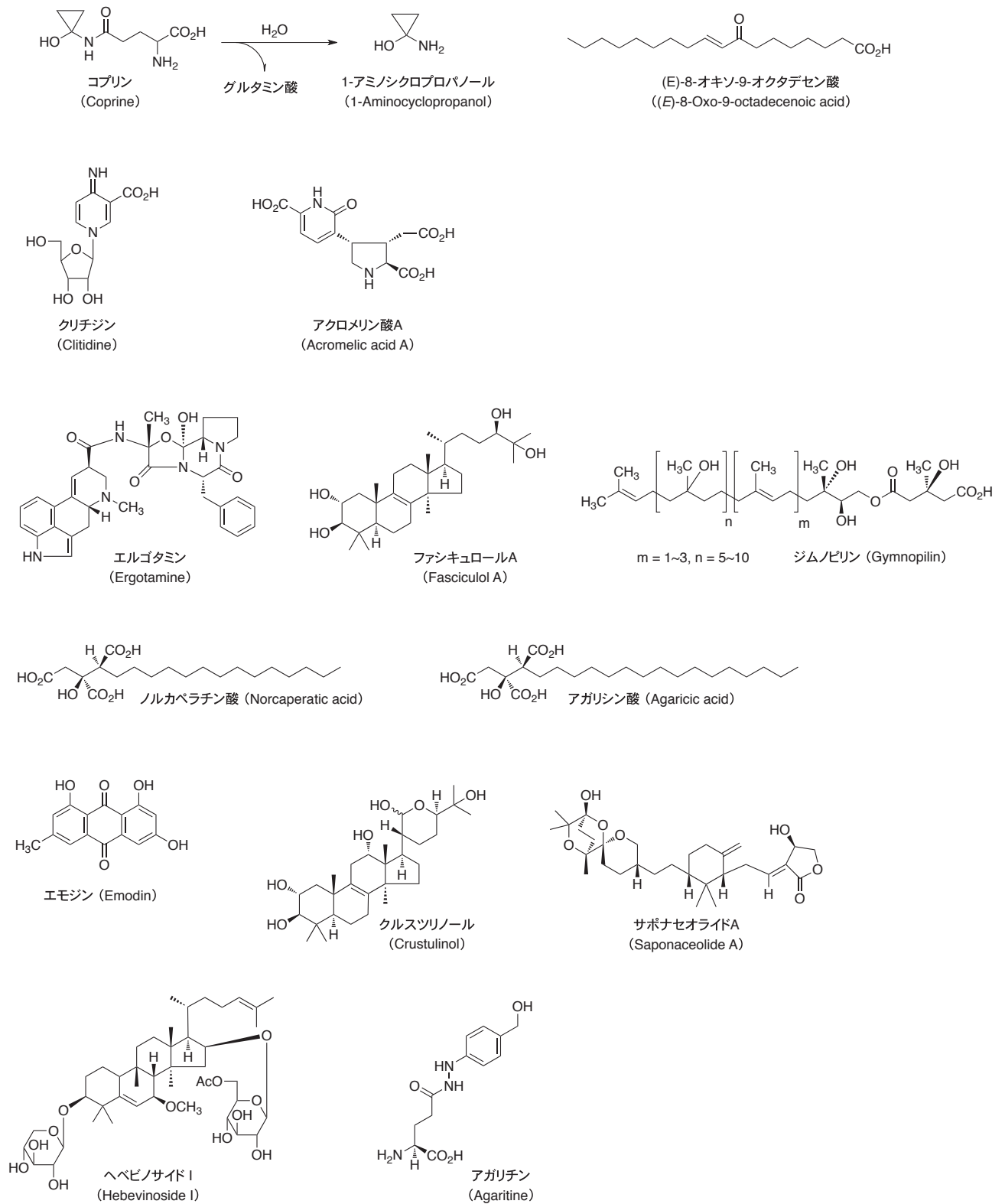


図2 きの子に含まれる毒成分 (その2)

べると背中が痛いとか肩が凝ったと訴えるようになり、そのうちに血尿が出るようになる。これは血が混じっているわけではなくて、筋肉（横紋筋：主に骨格筋と心筋）の細胞が溶けたことによって生じた筋肉色素ミオグロビンが尿に混じった結果である。極度の横紋筋融解症を引き起こし、多量のミオグロビンが腎機能を障害して腎不全を引き起こした結果、死に至る。毒成分は2-シクロプロペンカルボン酸である。熱には強いが、濃縮操作をすると重合してしまう性質を持つ。合成することもできるが、純品にすると重合して爆発する性質を持つ⁵⁾。

3) テングタケ属 (*Amanita* spp.)

テングタケ属のきのこの毒は大きく3つのグループに分けられる。致死的な中毒を起こすのは (i) と (ii) である。

(i) タマゴテングタケ (*A. phalloides*)、ドクツルタケ (*A. virosa*) に代表される猛毒きのこので、食後に長い潜伏期間 (6～24 時間程度) を経て、腹痛、嘔吐、下痢といった消化器系の症状が現れるが、1日程で回復する。ところがその後数日 (4～7 日程度) を経て肝臓肥大、黄疸、消化管出血等の症状が現れ、死に至る。これらの症状は内臓の細胞が破壊されたことを意味している。症状が2段階に分かれて現れるところが特徴であり、原因となる毒はアマニトキシシンと呼ばれる大環状ペプチドであり、アマトキシシン群、ファロトキシシン群、ピロトキシシン群の3つのグループに分けられる。それぞれの群は数個～10 個程度の化合物から成る。ファロトキシシン群は経口投与すると分解しやすいことから、毒の本体はアマトキシシン群やピロトキシシン群ではないかと推定されている。アマトキシシン群の作用機構は、RNA ポリメラーゼ II を障害することで、生命活動を止めてしまうことであり、ファロトキシシン群やピロトキシシン群は細胞内タンパク質の一種であるアクチンに親和性が高いことから、このような性質が肝機能不全を引き起こす原因とされている。

(ii) コテングタケモドキ (*A. pseudoporphyria*)、タマシロオニタケ (*A. abrupta*) は激しい嘔吐、下痢、腹痛、痙攣を引き起こす。原因物質は、アрилグリシン、プロパルギルグリシン等の不飽和結合を持つアミノ酸である。痙攣を引き起こす機構は、不飽和アミノ酸の代謝過程で生じる α -ケト酸が、グルタミン酸デカルボキシラーゼを障害することで、

GABA の生合成を障害してしまうためであるとされている。

(iii) ベニテングタケ (*A. muscaria*)、テングタケ (*A. pantherina*) は毒きのこの代名詞であるが、毒性はそれほど強くない。前者からムスカリンが最初に単離されたことで有名であるが、神経系に作用するアミノ酸 (イボテン酸、ムシモール、スチゾロビン酸、スチゾロビニン酸、アрилグリシン、プロパルギルグリシン他) が多種含まれており、含量に依存するのか、症状は様々である。ムスカリンによる神経系症状では流涎、発汗、縮瞳などが現れ、この他にも幻覚、興奮、痙攣、嘔吐、下痢、腹痛なども見られる。

4) シャグマアミガサタケ (*Gyromitra esculenta*)

ヨーロッパではきのこ採りといえば春の風物詩であり、目的のキノコはアミガサタケである。名前のシャグマは赤熊の意味であり、アミガサタケとは色がだいぶ違うのであるが、この時に間違えて採集される。毒成分はジロミトリン類 (10 種ほどのヒドラゾン化合物を含む) である。ジロミトリンはきのこを茹でると加水分解されて、*N*-ホルミル-*N*-メチルヒドラジンを経て、モノメチルヒドラジンとだんだんと分子量が小さくなる。どの物質も猛毒であり (体内でも加水分解される) が、モノメチルヒドラジンは沸点が 87 度と低いため、きのこを茹でている時に蒸気を吸い込むと中毒してしまう。最初に消化器系の症状 (嘔吐、下痢、腹痛) が現れ、後に肝臓、腎臓に障害 (黄疸、乏尿) が起こり、ひどい場合は呼吸不全、循環器不全を経て死に至る。

5) トガリドクフウセンタケ、ドクフウセンタケ、ジンガサドクフウセンタケ (*Cortinarius speciosissimus*, *C. orellanus*, *C. rubellus*)

ドクフウセンタケ類による中毒事故は外国 (ヨーロッパ、アメリカ) でしか起こらないと思われていたが、原因となるきのこが日本にも分布することが最近判明した。毒成分はオレラニン類で、誤って食べると数日から2 週間の潜伏期間を経て、腎臓と肝臓に障害があることがわかるような症状が現れ、ひどい場合は死亡する。毒性発現機構は除草剤のパラコートによる中毒と同様ではないかと推定されている。このきのこは日本では亜高山帯のみで見ついているため、中毒事故の頻度は低そうであるが、平地に分布するツバフウセンタケにも極微量含まれていることが判明し、フウセンタケ属のきのこに広く

分布する可能性が出てきたため、注意が必要である。

6) スギヒラタケ (*Pleurocybella porrigens*)

原因不明の脳症を起こした患者が出た場合には届け出るようにという国からの通達(2004年)により、スギヒラタケを食べて脳症を起こす例がかなりあることが判明した。当時、判明しているだけで59名の患者のうち17名が亡くなった。患者たちはほとんど腎機能が弱い人々であった。スギヒラタケはこれまで優良な食菌であったため、いきなり毒きのこにされてしまい、食べていた人々は戸惑ったが、健常者ならば食べられるのに、腎機能に問題がある場合に毒きのこになってしまうことが判明したわけである。毒成分はプレウロサイベルアジリジンという不安定(反応性が高い)な化合物が、脳細胞の一種(オリゴエンドロサイト)のみに細胞毒性を示すことから、脳症の原因物質ではないかと言われている。ただ、単独で働くわけではなさそう(脳-血液関門を透過しなければならない)、高分子化合物と共同で活性を示すのではないかと推定されており、さらに高分子成分の研究が行われている。また、このきのこは青酸を産生することが判明しており、中毒症状にどの程度の影響を与えるのか研究が必要であろう。一般に、古くなると青酸を作るきのこは多数あるが、個体の鮮度を明確にすることが難しいため、どれくらいの青酸を放出するかはよくわかっていない。市販のきのこは冷蔵庫で保管するよりも、冷凍あるいは加熱処理した上で保存するのが良いのかもしれない。

3. 変わった中毒

1) マジックマッシュルーム (*Psilocybe* spp., *Panaeolus* spp. 他)

幻覚を起こす植物やきのこを宗教上の儀式に使ったり、戦いの前に食べて意気を上げるといったように、精神状態を変化させる目的で使用される文化は世界中にある。メキシコでは宗教儀式に幾種類もの小さなきのこが使われており、この儀式を調査した結果、どのようなきのこが使われているかが判明した。精神状態を変える物質を取り出すには動物実験が必要であるが、マウス等では特徴のある行動を示さないことから、ある製薬会社の社員が自ら食べてみるという実験を行って、原因物質がシロシビン、シロシンというインドールアルカロイドの一種であ

ることがわかった。これら化合物は、視覚中枢に関与する伝達物質セロトニンと構造がよく似ていることから、セロトニン受容体に作用して混乱を引き起こすことが幻覚を起こす原因ではないかと言われている。一方で、戦いの前にきのこを食べたというのは北欧のバイキングで、もっと大きなベニテングタケのようなきのこが使われた。テングタケ属のキノコには神経系に作用するような物質がたくさん含まれており、どれが原因かは特定できない(ベニテングタケの項を参照)。

2) ヒトヨタケ (*Coprinopsis atramentaria*)

お酒を飲むときに一緒に食べると悪酔いを起こすというきのこがある。ヒトヨタケというきのこで、一夜茸と書く。地上にきのこが現れて傘が開くと、自身を消化する反応が始まり、一晩で黒いインクのように溶けてしまうためこの名がつけられている。毒の単離の際の動物実験はマウスを使って行われた。アルコールと一緒にきのこの抽出物を与えると、顔が膨らんだり、涙を流すといった反応が起こるため、これらを指標に毒成分が単離、構造決定され、コプリンと命名された。アルコールを代謝する過程では、エタノールから生じたアセトアルデヒド(悪酔い原因物質)をアルデヒドデヒドロゲナーゼが酢酸へと酸化するが、コプリンはアルデヒドデヒドロゲナーゼの作用を阻害してしまうため、体内でのアセトアルデヒドの濃度が高くなり、悪酔いを引き起こす。コプリン自体を試験管内で酵素と反応させても、上記の反応は起こらず、真の毒はコプリンが体内で加水分解されて生じる1-アミノシクロプロパノールであることが判明している。ホテイシメジ(*Clitocybe clavipes*)も悪酔いを起こすことが知られているが、こちらの毒成分は(E)-8-オキソ-9-オクタデセン酸他、共役エノン、共役ジエノン構造を含む脂肪酸が原因物質であり、それぞれの酵素阻害活性は高くないが、足し合わせると高い濃度で含まれていることが悪酔いを起こす原因である。

3) ドクササコ (*Paralepistopsis acromelalga*, 旧名 *Clitocybe acromelalga*)

このきのこを食べると、手足の先端が赤く腫れ上がって痛み出し、その症状が一ヶ月以上も続く。発症までに潜伏期間(数時間~1週間程)があり、摂取した毒の量が多ければ早く発症する。1週間も経ってからこのような症状が出ても、食べたものに

よるなど想像もつかないため、長い間この症状の原因がきのこを食べたことにあるということがわからず、北陸や東北地区の風土病であると思われてきた。この症状は動物実験で再現することが難しく、マウスの致死活性を元に毒成分の探索が行われ、弱毒成分としてクリチジン類、強毒成分としてアクロメリン酸類が単離、構造決定された。アクロメリン酸類は、構造内にグルタミン酸構造を含んでおり、哺乳類の中樞神経系の興奮性アミノ酸（グルタミン酸）受容体に作用し、強い脱分極を引き起こす。ラットの尾静脈に投与すると、脊髄の下部の神経壊死を引き起こし、下半身不随のような症状を引き起こす。このような性質が、ヒトの症状と関連しているのかわかるとは不明のままである。

4. タンパク性毒

生で食べれば全てのきのこが毒となるわけであるが、毒性をもつタンパク質がいくつか判明している。この中には加熱しても壊れないような性質をもつ（調理して食べても中毒する）ものもあり、溶血作用を示すものが多い。名前の語尾に-リシン (-lysin) とついているものは、タンパク質加水分解酵素の性質があることを示している（ついていないものが加水分解酵素の性質を持たないということではない）。キノコにとっては、体外消化を行うときの消化酵素の一つとして備えているものであろう。名前のみを挙げる。

アラゲキクラゲ (*Auricularia polytricha*) : オウリトキシシン

ウツロイイグチ (*Xanthoconium affine*, 旧名 *Boletus affinis*) : ボラフィニン

エノキタケ (*Flammulina velutipes*) : フラムトキシシン (別名 TDP-プロテイン)

オオシロカラカサタケ (*Chlorophyllum molybdites*) : モリブドフィリシン

ガンタケ (*Amanita rubescens*) : ルベッセンスリシン

タマゴテングタケ (*Amanita phalloides*) : ファロリシン
ドクヤマドリ (*Neoboletus venenatus*, 旧名 *Boletus venenatus*) : ボレベニン

ニガクリタケ (*Hypholoma fasciculare*, 旧名 *Naematoloma fasciculare*) : ファシキュラーレリシン

ヒラタケ (*Pleurotus ostreatus*) : プリユーロトキシシン

ウラベニイグチ (*Boletus satanas*) : ボレサチン

また、毒とは言わないが、子実体や胞子に触れることでアレルギー（皮膚がかぶれる、咳や気道の炎症等）を起こす例（シイタケ、ナメコ、ブナシメジ、エリンギ、マイタケ等の栽培きのこや、野生のヤケイロタケの環境中の胞子）が知られており、原因タンパク質は不明のままである。胞子にカビが生えており、カビ由来の物質によるアレルギーであるという説もあり、はっきりしていない。また、体力がなくなるときのこの胞子に感染する（スエヒロタケ）といった例が報告されており、環境中に飛散している胞子についてはカビだけではなくきのこについても研究が必要とされている⁶⁾。

5. その他

上記の他に、注意すべき代表種を挙げた。

- 1) 麦角菌 (*Claviceps spp.*) : ライ麦の穂に寄生する菌であり、きのこというよりはカビとすべきであるが、強い生理活性をもつエルゴトアルカロイド類を生産する。リゼルギン酸骨格をもつため、幻覚を引き起こすものもあるが、エルゴタミンのように血管収縮剤としての性質を利用して、偏頭痛の薬に使われているものもある。
- 2) ニガクリタケ (*Hypholoma fasciculare*, 旧名 *Naematoloma fasciculare*) : 死亡例もある毒きのこであり、毒成分はファシキュロール類とされているが、採集時にコレラタケ（アマニトキシシンを含む）が混じっていた可能性（どちらも倒木から発生する）が指摘されている。
- 3) オオワライタケ (*Gymnopilus junonius*, 旧名 *G. spectabilis*) : 幻覚をもよおすとされるが、毒抜きをして食べている地域もある。ラットの神経系への作用を指標に、ジムノピリン類（きのこの苦味物質でもある）が単離されている。
- 4) ウスタケ (*Gomphus floccosus*) : 毒成分はノルカベラチン酸であり、発汗抑制剤として使われていたアガリシン酸と類似の構造をもつ。アガリシン酸もエブリコ（硬質菌）というきのこの毒であり、末梢神経を麻痺させる活性をもつ。
- 5) アカタケ (*Dermocybe sanguinea*) : ひどい下痢や出血を引き起こすエモジンが含まれている。このきのこの主色素であるが、生物界に広く分布する化合物であり、生薬大黃（下剤として用いる）の成分の一つでもある。

- 6) コツブオオワカフサタケ (*Hebeloma crustuliniforme*)、ミネシメジ (*Tricholoma saponaceum*)、アカヒダワカフサタケ (*Hebeloma vinosophyllum*) : それぞれの毒成分は、クルスツリノール類、サポナセオライド類、ヘベビノサイド類と、ステロイド骨格(またはこれが変化したもの)をもつ。毒性試験により発見された化合物であるため、ヒトへの作用はよくわかっていない。
- 7) ツクリタケ (*Agaricus bisporus*) : 市販のマッシュルームのことであるが、発ガン物質アガリチンを含むため、注意が必要であるとして、NIHや厚労省では注意報を出している(きのこには様々な物質が入っているため、きのこを食べてガンになるわけではない)。

おわりに

きのこ中毒には消化器系の不調を伴うものだけではなく、いろいろな症状を引き起こすものがあるということを知っていただけたのではないかと思います。

きのこはカビの仲間であり、両者の間に学問上の境界線はなく、子実体が大きいものをきのこ、小さいものをカビと呼んでいるだけである。さらに、地衣類も同じ真菌類であり、毒や発がん性物質等の化合物側から見ると、これら3者の間で同じ物質を持っていることもある。菌類が何の目的で毒を持っ

ているのかはわからないが、カビは培養する条件により毒を作ったり作らなかったりするもので、今後解明されていくかもしれない。ただ、ある物質が毒であるかどうかは相対的な問題で、毒きのこを平気で食べる生き物もいるし、ヒトの唾液(消化液)が致命的になる生き物もいるわけで、菌類も防御のために毒を作っているわけではないかもしれない。

毒成分はヒトに対して何らかの生体反応を引き起こす物質であるため、工夫によっては薬の開発や研究用の試薬などとして役に立つ。毒成分が解明されるのを待っている毒きのこもたくさんあるが、毒成分の研究の前に菌類の正確な同定がなされることが重要である。

文 献

- 1) 長沢栄史監修, 日本の毒きのこ. 東京: 学研. 2011(増補改訂版).
- 2) 橋本貴美子, 紺野勝弘, 白濱晴久ほか. 菌類の事典 東京: 朝倉書店 2013. 616-643.
- 3) 橋本貴美子, 河岸洋和. きのこの生理機能と応用開発の展望 江口文陽監修東京: S&T出版 2017. 98-105.
- 4) 橋本貴美子. キノコのカガク〜カエンタケの毒成分を追って〜. 化学. 2017; 72(10): 30-33.
- 5) 橋本貴美子, 松浦正憲, 犀川陽子ほか. 「謎の毒キノコ」の犯人とは……?—シクロプロベンカルボン酸の特殊性—. 化学. 2010; 65(4): 12-17.
- 6) 田中裕士, 田中宣之, 竹谷功, きのこ胞子による職業性気道アレルギー. アレルギー・免疫. 2012; 19: 32-38.