

アガリクスを含む製品の食品健康影響評価について

1. アガリクスとは

アガリクス属キノコ的一种(和名:カワリハラタケ、学名: *Agaricus blazei* Murrill)。免疫活性作用があるなどとして、これを原料とした健康食品が広く販売されている。

2. これまでの経緯

(1) アガリクス属のキノコには、アガリチンという成分が含まれており、以前よりその毒性が懸念されていた。^{※1}

※1: 国立医薬品食品衛生研究所においては、以下の調査研究を実施

平成12年度: アガリクス属のキノコの毒性情報に関する文献検索を実施
(アガリクスに関する毒性報告は無し。)

平成14年度: アガリクスを含む製品のアガリチン含有量の実態調査

平成15年度: キノコ中のアガリチン及びその誘導体の分析法の開発に関する研究を実施(アガリクス含有製品の一部にアガリチンを比較的高く含有するものがあることを確認)

このため、厚生労働省(国立医薬品食品衛生研究所)において調査研究を実施したところ、平成17年度に実施した遺伝毒性試験及び中期多臓器発がん性試験において、アガリクスを含む3製品^{※2}のうち、1製品に発がん促進作用が認められた^{※3}。

※2: 当時国内に広く流通していた製法の異なる代表的な3種を選択

※3: 復帰突然変異及び染色体異常試験については陽性、小核試験は陰性(他の2製品については、試験結果はいずれも陰性)

この試験結果を受けて、平成18年2月13日付けで食品安全委員会へ食品健康影響評価を依頼した。→ 資料2-1, 2-2

	製品名	販売者	諮問した食品健康影響評価の内容
B製品	キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒	キリンウェルフーズ(株)	食品衛生法第7条第2項の規定による本製品の販売禁止(食品安全基本法第24条第1項に基づく)
A製品	仙生露顆粒ゴールド	(株)サンドリー	当該製品の安全性について(食品安全基本法第24条第3項に基づく)
C製品	アガリクスK&ABPC顆粒	(株)サンヘルス	本法第24条第3項に基づく

上記評価依頼と同時に、B製品については、販売者による自主回収が行われ、現在は流通していない。

(2) 食品安全委員会においては、評価のためのワーキンググループを設置し、実験系において陽性反応が確認された突然変異及び染色体異常が動物実験においても同様に発現するか否かを確認するため、B製品について次の試験を追加的に実施すべきことを指摘(平成18年5月9日)した。→ 資料3-1

- ①トランスジェニックラットを用いた標的臓器における突然変異試験
- ②ポストラベリング法によるDNA付加体試験

(3) 上記指摘を受けて、国立医薬品食品衛生研究所において試験を実施し、本年2月末にイニシエーション作用を支持する結果はないとの追加試験が取りまとめられた。→ 資料3-2, 3-3

(4) 食品安全委員会においては、3月12日にワーキンググループを開催し、食品健康影響評価の内容について検討し、3月28日付けで食品安全委員会より新たに指摘事項が提示された。→ 資料4

(5) 厚生労働省においては、平成20年5月本調査部会を開催し指摘事項の内容について対応を協議。その結果を踏まえ、食品安全委員会に対し回答。→ 資料5

(6) 食品安全委員会においては、本年4月に開催された第284回会合において、厚生労働省から評価を依頼されたアガリクスを含む製品について食品健康影響評価結果がとりまとめた。
→ 資料6-1, 6-2

(7) 厚生労働省においては、食品安全委員会から示された新開発食品評価書の内容を踏まえ、引き続き情報収集を行うこととする。
また、地方自治体をはじめとする関係諸団体等に対しアガリクスを含む食品に関する対応について連絡するとともに、今後の情報提供等について依頼することとしている。



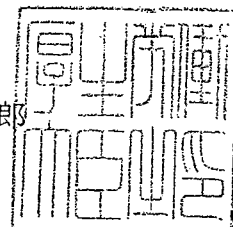
厚生労働省発食安第0213001号

平成 18 年 2 月 13 日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



食品健康影響評価について

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、下記事項に係る同法第11条第1項に規定する食品健康影響評価について、貴委員会の意見を求めます。

記

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第7条第2項の規定に基づき、次に掲げるアガリクス (*Agaricus blazei* Murrill、別名カワリハラタケ) を含む製品について食品として販売することを禁止すること。

製品名：キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒

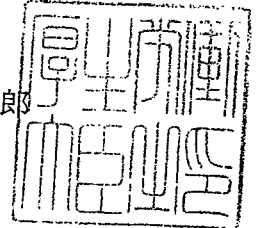
販売者：キリンウェルフーズ株式会社

厚生労働省発食安第0213002号
平成18年2月13日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



食品健康影響評価について

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第3項の規定に基づき、下記事項に係る同法第11条第1項に規定する食品健康影響評価について、貴委員会の意見を求めます。

記

次に掲げるアガリクス (*Agricus blazei* Murrill、別名カワリハラタケ) を含む製品の安全性について

1. 製品名：仙生露顆粒ゴールド
販売者：株式会社サンドリー
2. 製品名：アガリクス K₂ABPC 顆粒
販売者：株式会社サンヘルス

アガリクス（カワリハラタケ）を含む粉末剤型の加工食品 に係るリスクプロファイル

1. 食品健康影響評価の対象となるアガリクスを含む加工食品の特徴

今回、健康影響評価を依頼したアガリクス（和名：カワリハラタケ、学名：*Agaricus blazei* Murrill）を含む顆粒状の加工食品3製品である。アガリクスは、キノコの種類であり、この乾燥物を粉末、顆粒及び錠剤にした食品、また乾燥物に栄養補助成分を添加後に粉末、顆粒、錠剤、カプセル状等の形状にした食品、及び菌糸体培養物を粉末、顆粒、錠剤、カプセル状等の形状にした食品が広く販売されている。

3製品のうち、今回、ラットによる中期多臓器発がん性試験の結果、発がんプロモーション作用が認められたキリンウェルフーズ（株）の製品「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」に関する製品の製造方法、分析試験成績等は提出資料のとおり。

（キノコは子実体と菌糸体に分けられる。子実体とは傘と軸の部分の名称で、菌糸体とは根の部分の細い糸のような形状をいう）^{資料4}。

2. 経緯

アガリクス属のキノコに含まれるアガリチンについて、その毒性がかねてより指摘されていたことから、平成12年度厚生科学研究においてアガリクス属のキノコの毒性情報に関する文献検索を実施していたが、アガリクスに関して毒性報告はなかった。

その後、平成14年度にはアガリクスを含む製品のアガリチン含有量の実態調査に着手し、さらに平成15年度からキノコ中のアガリチン及びその誘導体の分析法の開発に関する研究を行い、アガリクス含有製品の一部にアガリチンが比較的高く含有するものがあることが初めて確認された。

一方、アガリクスを含む製品による健康被害が明らかとなった事例は報告されていないが、①アガリクスを含む製品による肝障害の疑い等の複数の事例が、学術雑誌等に掲載されていること ②アガリクスを含む製品が広域流通していることから、厚生労働省では平成15年度より、国立医薬品食品衛生研究所において、アガリクスを含む3製品の毒性試験を実施している。

この結果、国立医薬品食品衛生研究所の研究において、中期多臓器発がん試験を実施している3製品のうち、1製品（キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒）に発がんプロモーション作用が認められたとの中間報告があったため、今般、アガリクスを含む製品について、食品安全委員会に対し、食品健康影響調査を依頼した。

なお、その他の2製品（仙生露顆粒ゴールド、アガリクス K₂ABPC 細粒）については、遺伝毒性試験の結果は陰性であり、中期多臓器発がん試験については、現在試験を実施中であるが、2製品とも、現時点（平成18年2月15日）においては、ラットにおける腫瘍性病変の変化は認められていない。今後、国立医薬品食品衛生研究所から試験の結果について報告があり次第、その結果を食品安全委員会に提出することとしている。

3. 遺伝毒性試験及び中期多臓器発がん性試験の概要

(1) 遺伝毒性試験及び中期多臓器発がん性試験に供試した製品

- ・ 仙生露顆粒ゴールド 販売者：(株)サンドリー(※) (以下「製品A」という)
- ・ キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒 販売者：キリンウェルフーズ(株)
(以下「製品B」という)
- ・ アガリクス K₂ABPC 細粒 販売者：(株)サンヘルス (以下「製品C」という)

(※) 試験対象とされた「仙生露顆粒ゴールド」は、(株)サンドリーが販売したものであるが、現在、(株)S. S. Iに経営譲渡されている。

(2) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 4 株 (TA100, TA1535, TA98, TA1537) 及び大腸菌 1 株 (WP2 uvrA/pKM101 株) を用いてプレインキュベーション法による復帰突然変異試験を実施し、チャイニーズハムスター肺由来の CHL/IU 細胞株を用いて培養細胞に対する染色体異常誘発性を検索した。

また、雄の7週齢の ICR 系 (Crj:CD-1) マウスを用い、骨髄細胞における小核試験を実施した。

(3) 中期多臓器発がん性試験

本試験における試験法、投与量、検体は以下の考えに基づき選定した。

- 中期多臓器発がん性試験は、スクリーニング的意味合いが強いものの、ICH (日・米・EU 医薬品規制調和国際会議) においても発がん性評価における in vivo 追加試験のひとつとして推奨されており、国際的にも認められた方法であること、比較的短期間で発がん性に関する情報が得られることから、本試験を選択した。
- 投与用量は、本検体の人における摂取様態を勘案し、混餌投与とし、その場合の一般的に毒性が低いと思われる検体について設定する最高用量 5% (*) を本試験での最高用量とした。
- 低毒性であることが事前に明らかであることから、用量設定試験は行っていない。5%混餌群が正常に摂取されるか否かのみを短期間 (1週間程度) 確認した。
- 検体の選定は、市販製品の中から、広域かつ一定期間継続的に市場に流通している製品のうち、製造法を大きく 3 種類に大別し、それぞれ、1 製品ずつ、合計 3 製品を選択した。

(*) 5%最高用量は、混餌により (飼料が希釈されることなどから) 栄養障害を生じることが無いようにするために、経験的に設定された上限である。栄養価の低下した飼料を摂取させると、動物は総摂取量を増やして自動的に摂餌バランスを保とうとするが、5%を超えると飼料の希釈のみの影響で体重増加に差を生じること

が経験的にわかっている。

(食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針：厚生省生活衛生局食品化学課監修)

その結果、中期多臓器発がん性試験において、1製品(製品B)に、1.5%以上の用量で前胃、腎及び甲状腺において発がんプロモーション作用が示された。この用量はヒト推定暴露量の5~10倍程度であり、また、当該製品は遺伝毒性試験のうち、小核試験は陰性であったが、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が陽性であった。そのため、当該製品の安全性について、食品安全委員会に、食品健康影響評価を依頼したものである。

なお、その他2製品については、遺伝毒性試験は全て陰性であり、現在、中期多臓器発がん性試験を実施中である。今後、国立医薬品食品衛生研究所から試験の結果について報告があり次第、その結果を食品安全委員会に提出することとしている。

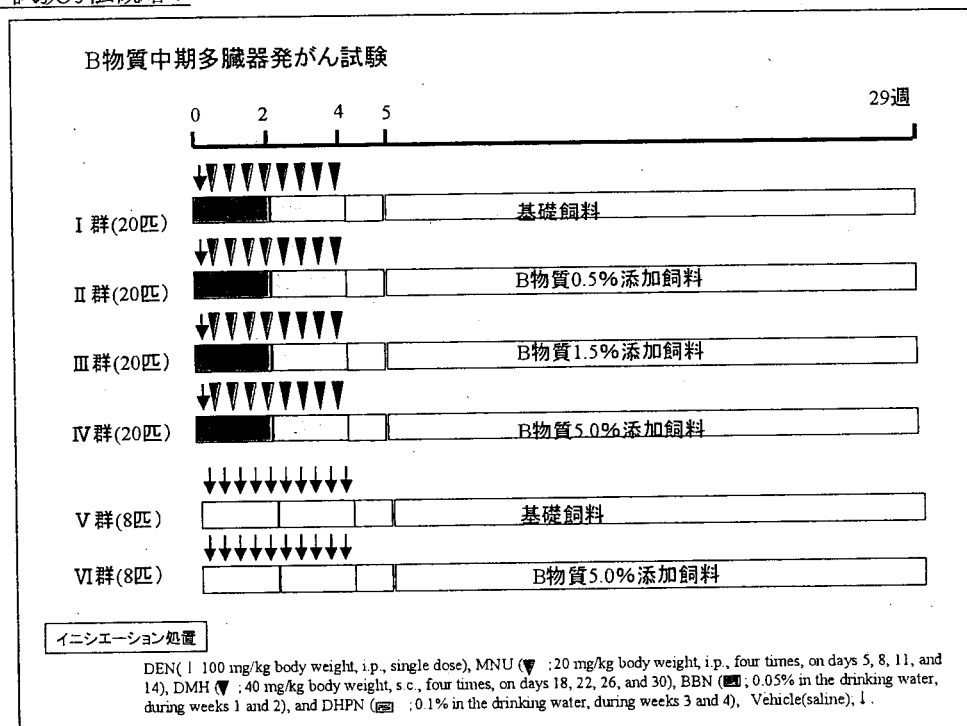
(4) 試験結果

① 遺伝毒性試験

	遺伝毒性試験		
	復帰突然変異試験	染色体異常試験	小核試験
A 仙生露顆粒ゴールド	—	—	—
B キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒	+	+	—
C アガリクス K ₂ ABPC 細粒	—	—	—

② 中期多臓器発がん性試験

i) 試験方法概略：



F344 系雄ラットに、DEN (N-nitrosodiethylamine)MNU (N-methyl-N-nitrosourea), BBN (N-n-butyl-N- (4-hydroxybutyl)nitrosamine), DMH (1,2'-dimethylhydrazine dihydrochloride (sym,N,N')) および DHPN (diisopropanolnitrosamine)による多臓器イニシエーション処置 (DMBDD 処置) を行った後、被験物質を 24 週間、0.5%、1.5%、及び 5.0%混餌投与した。対照群にはイニシエーション処置のみの群を置いた。また、参照群としてイニシエーション処置を施さない 2 群を用意し、その 1 群に 5.0%混餌投与を行った。

DMBDD 処置期間および被験物質投与期間を通じて一般状態の観察、体重、摂餌量および摂水量の測定を行い、被験物質投与期間終了時に臨床検査、病理学検査および肝臓の免疫組織学的検査を行った。

腫瘍発生等有害事象に関する有意差検定は、対照群との間のフィッシャー直接確率検定 (片側) によった。

ii) キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒 (製品 B) の試験結果

被験物質の平均摂取量は DMBDD+0.5%被験物質投与群で 231.0 (184~384) mg/kg/day, DMBDD+1.5%被験物質投与群で 685.7 (559~1,147) mg/kg/day, DMBDD+5.0%被験物質投与群で 2323.2 (1,818~3,715) mg/kg/day, 無処置+5.0%被験物質投与群で 1979.5 (1,721~2,833) mg/kg/day であった。

被験物質投与では、DMBDD イニシエーション処置に起因すると考えられる死亡例が、DMBDD+0%被験物質投与群で 4 例、DMBDD+5.0%被験物質投与群で 1 例認められた。

用量相関性を示し有意に増加した増殖性・腫瘍性病変は、肉眼的に前胃の白色斑と腎嚢胞であり、病理組織学的には前胃の扁平上皮過形成、腎細胞腺腫及び悪性腎間葉性腫瘍/腎芽腫、甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞腺癌であった。腎細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞腺癌は、DMBDD+1.5%被験物質投与群および DMBDD+5.0%被験物質投与群の両群で有意な増加が認められた。

表 1 The increasing incidence of gross findings in the groups treated with DMBDD and Test substance

Group		I	II	III	IV	V	VI
No. of animals examined		20	20	20	20	8	8
Organ	findings						
Stomach	white patch/zone	4	11*	13**	15**	0	0
Kidney	cyst	0	2	6*	7**	0	0

Significant difference from Group I; *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$

表2 The increasing incidence of histopathological findings in the groups treated with DMBDD and Test substance

Group		I	II	III	IV	V	VI	
No. of animals examined		20	20	20	20	8	8	
Organ	Findings							
Proliferation or neoplastic lesions								
Foreestomach	squamous hyperplasia	6	10	10	15**	0	0	
Kidney	adenoma, renal tubule	3	6	10*	11**	0	0	
	mesenchymal tumor, malignant	10	10	13	16*	0	0	
Thyroid gland	follicular cell adenoma	9	14	17**	20**	0	0	
	follicular cell carcinoma	1	5	6*	8**	0	0	
Non neoplastic lesions								
Heart	cellular infiltration, mononuclear	All	7	16**	17**	18**	8	6
		Slight	7	16	17	18	6	4
		Moderate	0	0	0	0	2	2
Sternum	chondromucinous degeneration	All	5	7	10	20**	2	7#
		Slight	5	7	10	11	2	3
		Moderate	0	0	0	9	0	4
Liver	fatty change, hepatocyte	All	12	19**	20**	18**	0	1
		Slight	12	18	20	18	0	1
		Moderate	0	1	0	0	0	0

Significant difference from Group I, *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$

Significant difference from Group V, #: $p \leq 0.05$

考察

本試験は、5種類の発がん物質を実験開始初期に発がんイニシエーターとして投与し、複数の臓器について、発がんプロモーター活性を同時に検出するものである。プロモーター活性を示す物質の多くは、標的臓器に細胞増殖などの変化を誘発することが多いため、その作用を確認するための参照群として、イニシエーションを行わないサテライト群を設けている。尚、ほとんどの遺伝毒性発がん物質及び非遺伝毒性発がん物質は、ともにプロモーション作用も同時に持っていると考えられている。従って、本実験では、この様な発がん物質とプロモーター作用のみをもつ非遺伝毒性発がん物質を明確に区別することは困難である。他方、プロモーター化学物質は、標的臓器にプロモーション作用に関連する変化を背景変化として誘発することがある。そうした背景変化としては、例えば、甲状腺については、血中TSHの上昇による瀰漫性濾胞過形成 (diffuse follicular hyperplasia)、肝については、アポトーシス、核分裂像や変異細胞巣などがある。

本検体は、イニシエーター処置群において腫瘍性病変として、甲状腺濾胞上皮、前胃扁平上皮、及び腎の腫瘍を用量相関性を持って有意に誘発したことから、これら3

臓器に対して発がんプロモーション作用を示すと判定された。

甲状腺濾胞上皮由来の腫瘍の発生機序としては、化学物質が直接濾胞上皮細胞に作用する場合と甲状腺ホルモンの合成を阻害もしくは代謝を促進することにより negative-feedback 機構が持続的に働き、濾胞上皮の過形成を経て腫瘍性病変へと発展する間接作用による場合がある。

今回の試験では、参照サテライト群に於ける背景像として、被検物質による増殖促進作用を示唆する所見が乏しいことが指摘される。

甲状腺においては、濾胞上皮細胞の明瞭な過形成性反応は見られず、ごく軽微な濾胞上皮細胞の細胞の丈の増加（おそらく、画像解析による定量を行って、検出されるかどうかぎりぎりの程度）が観測される。即ち、下垂体を解した刺激による発がんプロモーション作用以外の作用が働いた可能性がある。

腎尿細管に於ける変性病変（ $\alpha 2u$ -グロブリンと腎腫瘍発生の関連性の有無の確認の意味を含む）についても、被検物質による（慢性腎症の）増悪所見は明らかでない。このことから、腎発がんプロモーション作用がラット特有の $\alpha 2u$ -グロブリン関連のものではない可能性が指摘される。

非腫瘍性病変には、心臓の単核球浸潤、胸骨の軟骨基質粘液変性、及び肝細胞の脂肪化を認められている。

iii) 他の2製品について

今後、国立医薬品食品衛生研究所から試験の結果について報告があり次第、その結果を食品安全委員会に提出することとしている。

4. 対象となる危害要因の科学的特性と分析法

(1) 概要

アガリクスは、地面から生え、柄が長くて太く、香りが強いキノコ的一种である。現在では「アガリクス」という名称が一般的であるが、日本ではカワリハラタケ（学名：*Agaricus blazei* Murrill）として知られている。1965年にブラジルで日本人が初めて栽培に成功したキノコで、ブラジル産、中国産のものが多いが、国内でも人工栽培されるようになった。

(2) 成分

他のキノコに比べて粗タンパク質が43%と多い。多糖類、ビタミンB2、ビタミンD、マグネシウム、カリウムなどを多く含む。また、アガリクス属キノコには、アガリチンというフェニルヒドラジン誘導体が含まれている^{資料1}。

(3) 分析方法

アガリクスは他のキノコ製品・酵母製品と同様に β -D-グルカンを含有している。 β -D-グルカンの構造特性や分子量分布はキノコの種類により大きく異なり、その構

造と活性の関連については一致した見解が得られていない。特異検出キットによるキノコ中 β -グルカン総量が測定されている。アガリクス特有の β -D-グルカンに関しては構造決定に関する報告がある。

ビタミンD前駆物質であるエルゴステロールについてはガスクロマトグラフ質量分析装置(GC-MS)を用いた分析法の報告がある。

アガリチン分析法は、LC/MS/MSを用いた方法により分析した。

(平成15年度厚生労働科学研究の「担子菌類中の有害物質の評価に関する研究」報告書)

(4) 毒性関連情報

① 構造及び物性

- ・ アガリクス属キノコに含まれるアガリチンそのものには毒性が報告されていないが、アガリチンが生体内の γ -glutamyl transpeptidase により分解され、4-(Hydroxymethyl)phenylhydrazine(HMPH)を産生し、さらに HMPH が酸化されて 4-(Hydroxymethyl)benzenediazonium ion (HMBD)が生成されると考えられている^{資料1,資料2}。アガリチンの前駆物質として 4-Hydrazinobenzoic acid (CPH)、 β -N-[γ -L-(+)-glutamyl]-4-(carboxy)-phenylhydrazine (GCPH)が考えられている。
- ・ マッシュルーム中のアガリチン量については、加熱加工(煮る、揚げる、電子レンジによる加熱)により減衰されるという報告がある。またアガリチンは開放系の水溶液中では、2日間で完全に分解されることが明らかになっている^{資料4}。
- ・ マッシュルーム中のアガリチン量については、種々報告されている^{資料5}。平成15年度厚生労働科学研究の調査ではマッシュルーム中のアガリチン量は湿重量で 198 $\mu\text{g/g}$ と測定された。

② 体内動態

- ・ マウスやラット等の動物実験で経口投与された放射同位元素標識アガリチンの代謝は速やかに行われ、消失する。数時間で血中放射活性レベルはピークに達し、3時間後消化管内には検出されなくなる。アガリチンの代謝体で考えられる毒性が強い第一候補として HMBD があるが、動態研究では血液からは検出されていない。
- ・ アガリクス経口投与マウスでは、アガリチンは 20 分で血中濃度が最大となり、その後急速に消失、90 分以降は検出されなかった。アガリチン標準品を用いた実験においても同様の傾向が見られた。(平成16年度厚生労働科学研究)
- ・ 経口投与された放射同位元素標識アガリチンを用いた代謝実験では、投与後数日たっても、肝臓、腎臓、胃などで共有結合された放射活性が残存する。最も高い放射活性が残存するのは胃である。 γ -glutamyl transpeptidase はアガリチンを 2 化合物に分解する。そのうち主要のものが HMPH であり、次に強い変異原性のある HMBD に代謝すると考えられている。^{資料2-1}

③ DNA 結合性と変異原性

- ・ アガリチンの代謝体で考えられる HMBD は強い変異原性及び発がん性が示唆されている。
- ・ HMBD は aryl diazenyl ラジカルと aryl ラジカルの 2 種のラジカルを産生し、DNA の deoxyribose 単位の C や、プリン環の N に反応し、DNA 損傷を起こすと考えられている^{資料2-2}。
- ・ Ames テストでマッシュルームの水抽出・エタノール抽出に弱い活性があることが示されている。また精製されたアガリチンにおいても弱い変異原性があることが示されている。そのためマッシュルーム抽出物の遺伝毒性はアガリチンやその代謝誘導体によるものと示唆されている^{資料6, 資料7}。なお、アガリチンの変異原性は、 γ -glutamyl transpeptidase の高い腎ホモジネートを代謝活性化系として用いた場合の方が肝ミクロソームを用いた場合より強く現れることが確認されている。
- ・ また、トランスジェニックマウス (LacI gene を挿入した組換えマウス) を用いた粗抽出アガリチン経口投与実験において、粗抽出アガリチンは前胃、腎臓に変異を誘発したとの報告がある。また HMBD が末梢のリンパ球に小核を誘発するとの報告がある。

④ 毒性試験

- ・ 発がん性の観点としてアガリチスの慢性毒性実験は行われていないが、マッシュルームとそのフェニルヒドラジンのマウスを用いた長期発がん性試験研究が以下の論文で行われており、発がん性を示すことが示されている^{資料8-1, 2, 3}。肺、前胃、肝臓、卵巣、腺胃等で腫瘍発生が高い。
Toth B. and Ericson, Cancer Research 46, 4007-4011 (1986), Toth B. et al. Oncology Rep. 4,931-936 (1997a), Toth B. et al. in vivo. 11,227-232 (1997b), Toth B. et al. in vivo. 12,239-244 (1998), McManus et al., Laboratory Invest., 57, 78-85 (1987), Toth B. et al. Anticancer Research. 6,917-920 (1986a), Toth B. et al. Bt. J. Cancer. 46,417-422 (1982)
- ・ マッシュルームの長期発がん性動物実験の 4 つの研究のうち、信頼性のあると思われる 3 つの研究で発がん性があることが示されている^{資料9-1, 2, 3}。残りの 1 つの研究では加工したマッシュルームを用いたもので、腫瘍発生の増加は有意ではないと結論している。
- ・ 一方、ラットの長期毒性試験では、腫瘍が発生しなかったと報告されている。しかし試験動物数が少なく、腫瘍発生の頻度が低いケースは検出できなかったとされている。またこれらの研究では、マッシュルームを加工した飼料をもちいており、そのような加工過程で顕著に活性フェニルヒドラジン誘導体は分解されると考えられている。
- ・ アガリチンの水溶液中での溶解したものを長期投与した実験では、発がん性が見られていない。しかし近年、水溶液中で比較的酸化分解することがわかり、この実験の信頼性が疑問視されている^{資料9-1}。

- ・ 関連代謝物 CPH, GCPH, HMBD は高い投与量で発がん性があることが示されている^{資料9-2, 3, 4}。
- ・ 信頼性のあるマッシュルーム及び関連毒性物質の慢性毒性研究をまとめたものを資料 10 に示す。また北歐のマッシュルーム及び関連毒性物質のリスク評価を資料 11 に示す。

(5) その他アガリクスに関する毒性情報

- ・ Agaricus の熱水抽出物をマウスに経口投与した場合、脾臓細胞中の Thy1.2 (pan T cells)、L3T4 (CD4, helper T cells) および Lyt2 (CD8, cytotoxic T cells) 陽性の細胞集団の割合が有意に増加した。
- ・ マウスにおいて、double-grafted tumor system を用い、アガリクス子実体の酸処理画分(ATF)で原発性腫瘍(primary tumor)を処理したところ、抗腫瘍活性の著しく上昇した NK 細胞が、腫瘍部位へ浸潤した。また、ATF は、試験管内においてアポトーシス誘導によって腫瘍細胞の増殖を直接抑制した。
- ・ 一部のアガリクス製品には、カドミウムの含有量が高いものが見られたが、自主的な基準等を持って対応が図られている。
- ・ 食品添加物であるヒメマツタケ (アガリクス) の水抽出物 (Agaricus blazei Murrill の菌糸体および子実体より水で抽出して得られたもの) をラットに投与し、90 日間反復投与毒性試験を行った報告では、ヒメマツタケ水抽出物の NOAEL (無毒性量) は食餌中に 5%、すなわち 2654mg/kg/日 (雄)、2965mg/kg/日 (雌) であった。また、遺伝毒性試験は陰性であった。

5. 対象となる危害要因の海外及び国内における含有実態調査等

(1) これまでの国内外の試験結果

アガリクス属のキノコには、アガリチン (β -N-[γ -L-(+)Glutamyl]-4-hydroxy- methyl phenylhydrazine, Agaritine) ^{資料2} というフェニルヒドラジン誘導体が含まれており、その毒性についてかねてから指摘されていた。

平成 12 年度厚生科学研究費補助金生活総合安全研究事業「食品中の有害物質等の評価に関する研究 (主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 合田幸広)」において、アガリクス属キノコ 27 種のヒドラジン誘導体の存在及びその毒性情報に関する文献調査が行われ、アガリクス (*Agaricus blazei* Murrill) に関しては、アガリチンを含めたヒドラジン誘導体の存在、及びその毒性情報に関する報告は見受けられていなかった^{資料12}。また、マッシュルーム (*Agaricus bisporous*) にはアガリチンが含まれており、マウスを用いた動物実験において発がん性が確認されているとの文献報告があった。

平成 14 年度厚生労働省により、アガリクスを含む食品について簡易分析によるアガリチン含有量の実態調査が行われ、市販の粉末、顆粒及び錠剤等の形状のアガリクスを含む食品の一部にアガリチンが比較的高く含有されていることが認められた。

平成 15 年度から平成 17 年度の厚生労働科学研究費補助金食品の安全性高度化推進研究事業「担子菌類中の有害物質の評価に関する研究 (主任研究者 国立医薬品食

品衛生研究所 穂山浩)において開発した、LC/MS/MSを用いた高選択的高感度分析法により、種々のキノコ及びアガリクスを含む食品中のアガリチン含有量を調査したところ、一部のアガリクスを含む製品にアガリチンがN.D.~最大2,017 µg/g dry の範囲でアガリチンが含まれているものがあることが確認された^{資料3}。また、マッシュルーム (*Agaricus bisporus*) 中には198 µg/g wet, のアガリチンが検出された。シイタケ (*Lentinus edodes*), マイタケ (*Grifola frondosa*), プナシメジ (*Hypsizigus marmoreus*), エリンギ (*Pleurotus eryngii*) 中にはアガリチンは検出されなかった。

(2) 評価依頼した当該製品中のアガリチン含量^{資料3}

	(µg/g dry)
	H17 年度調査
製品 A 仙生露顆粒ゴールド	408
製品 B キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒	1348
製品 C アガリクス K ₂ ABPC 細粒	N. D.

N. D. : 検出限界以下

(3) アガリチン摂取状況

① 北欧のマッシュルームからのアガリチン暴露評価

- ・ デンマーク、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンの北欧の国々では、マッシュルームを食用習慣として摂取している。
- ・ アガリチンの1日摂取量は 2.1-36 µg/day/kg body weight (北欧人の平均体重 60 kg で換算年間 48-788 mg/year の摂取量)
- ・ マウスの慢性投与毒性実験のデータからリスク評価が平均して 200×10^6 と計算されている。これは生やフリーズドライのマッシュルームを1日に 0.1 g/kg body weight (1日摂取量 6 g) を一生涯食べ続けると 1/5000 の確率でがんが発生する危険性があると評価されている^{資料12}。(がん発生リスクは Linear extrapolation 法によって計算された。マウスの平均体重を 25g、ヒトの平均体重を 60kg で、マウスの平均寿命を 70 weeks とし、加工による影響などは考慮していない。)

② 我が国のマッシュルームからのアガリチン暴露評価

- ・ 国民栄養摂取の調査のキノコ類内訳から1日に摂取する平均マッシュルーム量は下記となっている。マッシュルーム 0.062 g、マッシュルーム(ゆで) 0.019 g、マッシュルーム水煮缶詰 0.283 g
- ・ 調査したマッシュルーム及び缶詰の測定データから、缶詰中のマッシュルームは乾燥重量で 6.7 µg/g でマッシュルームは湿重量で 198 µg/g となる。缶詰のマッシュルームは乾燥重量の値なので若干多く見積もることになるが、この測定値を用いてアガリチン摂取量を計算すると、合計で 14.3 µg/g になる。これを日本人の平均体重 50 kg として、kg body weight に計算すると 0.29 µg/day/kg body weight になる。

- ・ 北欧のマッシュルーム中アガリチンの摂取量 2.1-36 $\mu\text{g/day/kg body weight}$ なので、1日に約 5-6 g マッシュルームを摂取する北欧人に比べて、約 1/10 以下の摂取量になる。

③ アガリクス乾燥物食品からのアガリチン摂取試算

- ・ キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒の推奨される 1 日摂取量 (5 g) とアガリチンの定量値 (1.35 mg/g) から 1 日摂取量を計算すると、 $1.35 \text{ mg/g} \times 5 \text{ g} = 6.75 \text{ mg}$ になり、日本人の平均体重を 50 kg として 1 kg あたりで計算すると $6.75 \text{ mg} / 50 \text{ kg} = 135 \mu\text{g/day/kg body weight}$ となる。
- ・ 仙生露顆粒ゴールドの推奨される 1 日摂取量 (1.8-5.4 g) とアガリチンの定量値 (0.41 mg/g) から 1 日摂取量を計算すると、 $0.41 \text{ mg/g} \times 1.8-5.4 \text{ g} = 0.74-2.21 \text{ mg}$ になり、日本人の平均体重を 50 kg として 1 kg あたりで計算すると $0.74-2.21 \text{ mg} / 50 \text{ kg} = 14.8-44.3 \mu\text{g/day/kg body weight}$ となる。

6. 対象となる危害要因の既知の食品からの低減方法

過剰摂取しないこと (バランスのよい食事に気をつけること。)

7. 対象となる危害要因のリスクに対する消費者の認識

リスクに対する認識はおそらくないと思われる。

8. 対象となる危害要因に対する国際的及び各国の取り組み状況

アガリクスに関する規制はないと考えられる。

9. その他の参考事項 (アガリチンについて)

(1) 対象となる危害要因の既知の食品からの低減方法

マッシュルーム中のアガリチン量については、加熱加工(煮る、揚げる、電子レンジによる加熱)により減衰されるという報告がある。

(2) 対象となる危害要因のリスクに対する消費者の認識

一般に認識されていないと考えられる。

(3) 対象となる危害要因に対する国際的及び各国の取り組み状況

① 国際がん研究機関 (IARC)

アガリチン ($\beta\text{-N-}[\gamma\text{-L-(+)Glutamyl}]4\text{-hydroxy- methyl phenylhydrazine}$) について、グループ 3 (人に対する発がん性について分類できないもの) とされている。

② FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合 (JECFA)

これまでに評価は行われていない。Phenylhydrazines (Agaritine を含む) について、PRIORITY LIST に掲載されている。

(4) その他

物質の特定	
CAS No.	2757-90-6
英名	Agaritine
和名	アガリチン
分子式	$C_{12}H_{17}N_3O_4$
分子量	267.28
別名(英名)	β -N-[γ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methyl phenylhydrazine
別名(和名)	β -N-[γ -L-(+)-グルタミル]-4-ヒドロキシ-メチル フェニルヒドラジン

10. 現時点で不足しているデータ

被験物質 B の遺伝毒性におけるアガリチンの関与を検証するため、細菌を用いた復帰突然変異試験を実施する必要がある。

アガリチン、被験物質 B について滅菌水に懸濁直後のものと、調製液を数日間放置しアガリチン含量の低下したものを検体とし、大腸菌 (WP2 uvrA/pKM101 株) を用いてプレインキュベーション法による復帰突然変異試験を実施する予定。