

〔総説〕

真核性微生物毒素による中毒症

寺 尾 清*

(昭和60年9月21日受付)

Key words: 真核性微生物, マイコトキシン, 発癌, 麻痺性貝毒, 下痢性貝毒, 真菌, 植物性プランクトン

略語一覧: Af B₁: Aflatoxin B₁, Stg: Sterigmatocystin, TTX: Tetrodotoxin, DTX₁: Dinophysistoxin⁻¹, PTX₁: Pectenotoxin⁻¹

I. はじめに

コブラ, マムシ, ハブといった毒蛇や見るも毒々しい毒キノコの毒によって生ずる中毒症は, 原始の時代からよく知られ, 原因と発症の因果関係は経験的に生活の知恵として代々語り継がれてきた。それが, 肉眼では見ることのできない微生物の産生する毒素によって生ずる中毒症になると, 微生物の存在が世に認められるようになった19世紀まで待たねばならなかった。それもジフテリア, 破傷風, ボトリヌスなどのような急性症状の激しい疾患について注目されたに過ぎない。これらの微生物を電子顕微鏡で観察してみると細胞壁に包まれた細胞の中に DNA の塊りがあるが, それはいわば裸のままで直接細胞質に埋込まれているのがわかる (図1a)。これに反して同じ微生物であってもアメーバのように特殊な膜で DNA, タンパク質などが包れた部分の一核をもったものがある (図1b)。われわれ哺乳類の細胞も本質的に全く同じ構造をしている。核膜をもたない細胞を原核性細胞 prokaryotic cell, 核膜をもち DNA がタンパク質と複雑な構造を形成している細胞を真核性細胞 eukaryotic cell とよんでいる。真核細胞からできている微生物には, カビ, プランクトン, アメーバなど多くの生物種が含まれている。

真核性微生物が毒素を産生し, これがヒト, 家畜などの健康に著しい影響を与えることがわかってきたのは, やっと1950年代に入ってからのことである。これらの毒素の化学構造は極めて多彩で, 低分子のものも高分子のものもあり, 毒素に共通した構造といったものはない。

多くの場合, 産生量は極めて少量で, それが誘発する急性症状もあまり著しくない。大部分は食品を介して経口的に摂取されてから臨床症状を示す。従って, 食品あるいはその原料中の極微量の毒素を検出する技術が急速に進歩した1950年代から, これらの毒素による中毒症が世界の各地から相次いで報告されはじめたのはうなずけることである。

中国の古い言葉に医食同源というのがあるが, 真核性微生物毒素による中毒症は常に食物を通して発症しているのが特徴である。

毒素を産生する微生物のうち今日までに特によく研究されてきたのが真菌 (カビ) と海産の植物性プランクトンである。前者は地球上到る所に存在し, 農作物を汚染した結果, ヒト, 家畜の健康を障害し, 後者は主に海水に生棲して海産動物の餌となり, 一連の食物連鎖の結果魚介類に蓄積され, これを食べたヒトに中毒をおこさせる。

カビ毒 mycotoxin のうち最も恐れられている aflatoxin B₁ (AfB₁) については既に本誌¹⁾に短い総説を書いたので, 今回は極く簡単に触れるにとどめ, それ以外のマイコトキシン中毒症について述べる。また海棲の植物プランクトンの産生する毒による中毒は, 最近特に研究の進んだ下痢性貝毒中毒症を中心に解説する。

II. マイコトキシン

カビの代謝物産であるが, カビが生きていくために必須のものではなく, 二次代謝産物と考えられている。アスペルギルス属, ペニシリウム属, あるいはフザリウム

* 千葉大学生物活性研究所毒性病理研究部門

Kiyoshi TERAOK: Poisoning Induced by Eukaryotic Microorganism-Toxins.

Department of Toxicology and Experimental Pathology, Research Institute for Chemobiodynamics, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, September 21, 1985.

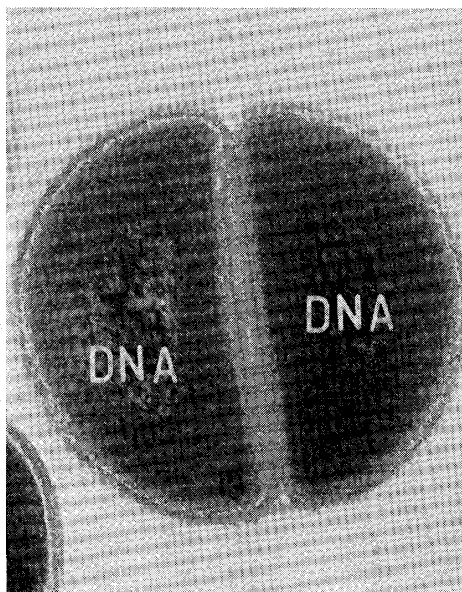


図1 a. ブドウ球菌 DNA が裸のまま細胞質中に存在する一原核細胞

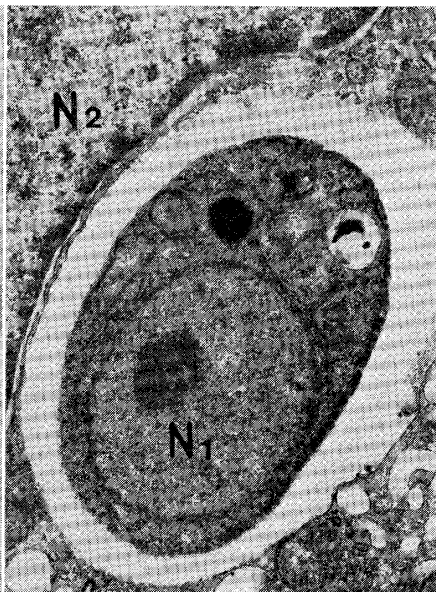


図1 b. マウス脾内マクロファージにとり込まれた真菌 *Histoplasma capsulata* N₁: *H. capsulata* の核, 核膜に包まれた真核細胞, N₂ マクロファージの核

属といった、いろいろなカビの種から数多くのマイコトキシンが分離されている。その生物活性も多種多様で、神経系、消化器系、泌尿器系、呼吸器系、循環器系、造血臓器系などの全て、あるいは一部の臓器に障害を与える²⁾。このうち最も恐れられているのが一連の発癌性マイコトキシンである。

1) 発癌性マイコトキシン

自然に存在する他の多くの発癌物質の場合と同じように、ある種のマイコトキシンに発癌性があることが判明したのは偶然によっている。第二次世界大戦の末期、カビの専門家、角田広は兵士として南方の島に出征していた。食糧掛として米を配給しているうちに、カビに汚染された米を食用にした兵隊達に特に疲労感を訴える者が多いことに気が付いた。彼は復員後、農林省米穀調査所で、マウスをカビ米で長期間飼ったところ、肝臓に異常があるのが発見された。紆余曲折の後この標本は東大医学部の病理学教室へ持込まれ、時の三宅仁教授、斉藤守助教授等によって肝硬変および肝細胞癌と診断された。その後、カビの産生する物質が東大薬学の柴田承二教授等によりルテオスカイリンおよびサイクロクロロチンであることが同定され、またその薬理作用が東大医学部薬理教室の浦口健二教授等によって明らかにされた³⁾。これらの研究は世界に魁けてマイコトキシンの発癌性を明らかにしたのものとして高く評価されるべきものである。この業績はしかしながら、それ程世界的に知られたわけ

ではなかった。それが、今日のようにマイコトキシンの発癌性が強く叫ばれるようになったのは、1960年代の初期に発見されたアフラトキシン B₁ aflatoxin B₁ (以下 afB₁) のためである。afB₁ の発癌性もまた偶然によって発見された⁴⁾。

afB₁ を産生する *Aspergillus flavus* というカビに強く汚染されたピーナッツを含む飼料で飼育されたラットに非常に高率に肝癌が出現したことから、それ迄知られていた発癌物質のうち最強のものとして広く世界にアピールされたのであるが、もし用いた動物がマウスであったら afB₁ は発癌物質としては全く問題にされなかったと思われる。それは、このマイコトキシンがラットに対しては非常に強い発癌性を示すに拘らず成熟マウスには殆んど急性毒性も発癌作用も示さないためである。このように動物の種が異ると発癌性が非常に異なるため、afB₁ が果してヒトにも強い発癌性を示すか否かに疑問は残っている。しかし、アフリカや東南アジアなどでの限られた地域内の住民の肝癌発生率と摂取食品中の afB₁ の相関関係の解析から、今日ではヒトにも発癌性を示すものと考えられている⁴⁾。

ここで注意すべきことは、今迄野外で発見されたマイコトキシンは総て強い急性毒性を示すものであることである。マイコトキシンに限らず一般に天然に存在する物質が有害であると知られるには、あるとき突然ヒトあるいは家畜の集団中毒—即ち激烈な急性中毒—が生じこの

分析から原因物質が究明される場合が多い。急性毒性は発癌性マイコトキシン発見のアラームの役目を果している。急性毒性の明らかなでないマイコトキシンの発癌性は専ら研究室内での構造相関の研究即ち、ある物質の生物活性と、それとほんの少し化学構造の異った物質の生物活性の比較検討からはじめて明らかになる⁵⁾。afB₁ とステリグマトチスチン (stg) の関係がその良い例である^{5,6)}。afB₁ に化学構造がよく似たマイコトキシンに stg という物質がある (図2 a, b)。 *Aspergillus versico-*

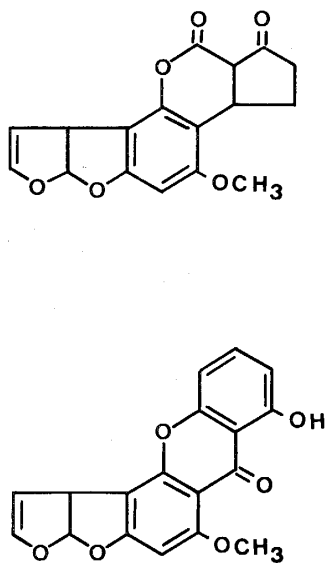


図2 上 a. アフラトキシン B₁ の化学構造
下 b. ステリグマトチスチンの化学構造

lor というカビが産生するもので、*A. flavus* のある種の株では afB₁ の前駆物質となっている。これは急性毒性を殆んど示さない。afB₁ の LD₅₀ が 7 mg/kg であるのに stg の LD₅₀ は 2 g/kg 以上である。従って afB₁ によって生じたような家畜の中毒症は報告されていない。しかし、実験的には stg の長期投与によって高率に肝癌が出現し⁷⁾ (図3)、培養肝細胞に対する強い細胞毒性⁸⁾、ネズミチフス菌に対する強い変異原性⁹⁾を示す。また直接ラットの腹腔内に投与すると高率に悪性中皮腫を誘発する¹⁰⁾。afB₁ の腹腔内投与では肝癌は高率に出現するが悪性中皮腫は誘発されない。さらに検索を進めると見掛け上の低い急性毒性は、stg の生体への吸収の悪さと関係していることが解った⁹⁾。一般に発癌性が強くても急性毒性の低いものは発癌性マイコトキシンとして発見されることは少い。逆にいえばさして激しい中毒症状を現わさず、いつの間にか発癌するといった危険性をもったマイコトキシンが世界に存在していることを示唆している。強力な発癌性マイコトキシンが常にアラームを発しながら存在しているとはいえないわけである。

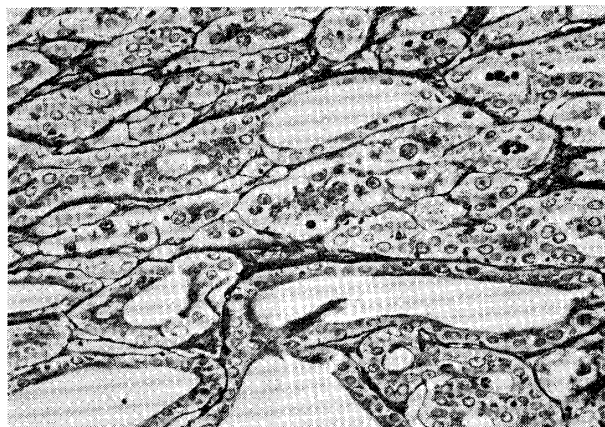


図3. ステリグマトチスチン 1 ppm を 82 週投与したラット肝に生じた肝細胞癌、銀染色

2) 赤カビの産生するマイコトキシン

発癌性マイコトキシンと並んで今日最も問題になっているのが赤カビの産生する 12, 13-epoxytrichothecene である (図4)。第一次および第二次世界大戦後の非惨な時代にソ連の農民の間に、出血性素因を主訴とした疾患が蔓延した。白血球系細胞、赤血球系細胞ならびに血小板の高度の減少があり、死亡率も高く原因も不明であった。ただ戦争直後の人手不足のため収穫後野積にされた麦とこの疾患との間に関係があることが判明しただけであった。その後の西欧ならびに我が国の研究者達の検索により、しばしば麦に寄生する赤カビが産生するトリコテセンがその原因であろうとされている。そしてこの疾患に食餌性無白血症 alimentary toxic aleukia (ATA) の名称が与えられた¹¹⁾。

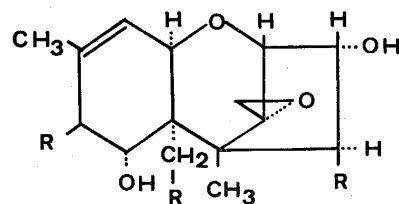


図4. トリコテセンの化学構造

afB₁ を産生するカビが土壤中に生棲し、主に熱帯および亜熱帯に多いのに反し、トリコテセンを産生する赤カビは寒帯から温帯に分布し、主にムギ、マメなどの農作物に寄生しており、汚染された小麦粉などを通して人畜へ摂取される。このマイコトキシンの分子レベルでの毒性発現機構はよく解っていない。afB₁ などの発癌性マイコトキシンは殆んどの場合細胞核の DNA と結合し、その結果 mRNA 生合成の障害を生ずる。形態学的には殆んど凡ての細胞の核小体異常としてとらえることができる¹²⁾。しかしトリコテセンの場合には充分分化した細胞には形態学的には何等の影響も与えないように見

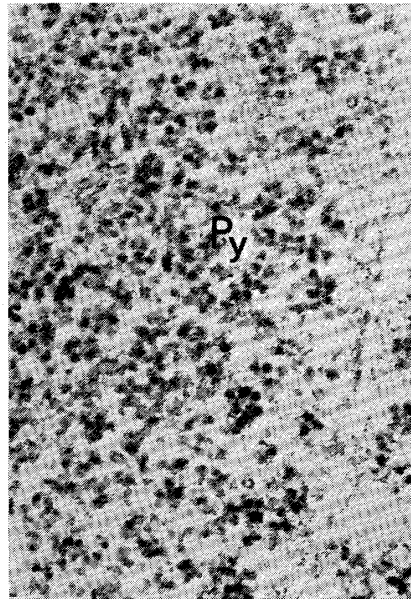


図5 a. 網状赤血球のポリソーム電顕

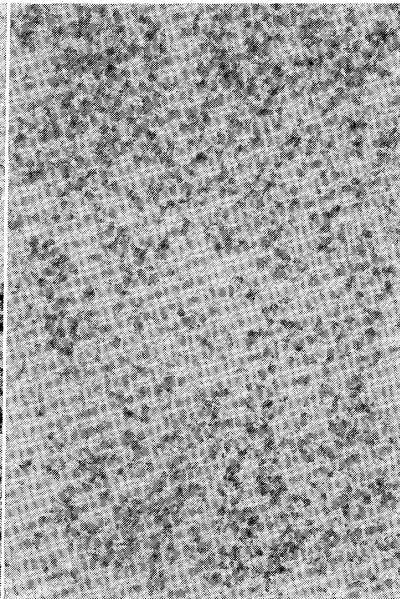


図5 b. トリコテセン g/kg 10分処理後の網状赤血球大部分のポリソームの解離がみられる。

える。これに反し幼若な細胞は選択的に障害を受け遂には壊死に陥る。皮膚、消化管粘膜、骨髄、リンパ組織などの詳細な検索から、これらの組織中に存在する未分化な細胞の細胞質中のポリソームが幼若細胞壊死の最初の引き金となることが明らかになった¹¹⁾ (図5a, b)。従って細胞質中にポリソームが存在していない分化した細胞には作用しないわけである。肝細胞のような一様に分化した細胞群にはトリコテセンは殆んど影響を与えない。肝細胞にも勿論ポリソームは存在しているが、主に膜成分と結合している。膜と結合したポリソームとは反応しないか、反応しても速かに修復されると考えられる。肝の約2%位を手術的に摘出すると、残った肝組織には24~48時間の間に多数の細胞分裂像が出現し、一週以内にほぼ切除前と同様の肝重量へと復す。肝部分切除である。この部分切除肝を行ったラットにトリコテセンを早期に投与すると、細胞の壊死はないが細胞分裂像も全くみられない。このように膜系と結合したポリソームをもった細胞は、幼若な血液細胞のような遊離のポリソームをもった細胞とはトリコテセンに対し著しく異った反応を示す。

赤カビ (*Fusarium* 属) が寄生した小麦は、アメリカ、ヨーロッパ、アジアなど広範な広がりをしており、トリコテセンによって汚染された加工食品も世界各地から発見されている¹²⁾。幸にして今迄のところ、明らかな発癌性は証明されていないが、トリコテセンのような赤カビの発生したマイコトキシンによって汚染された飼料に

よる家畜の被害が世界的に大問題になっている。

III. 海産毒による中毒症

毒のある魚といえば誰でもすぐフグを思い浮べるに違いない。約20年前までは、フグの毒はマムシやハブのように自分自身の中で生合成されるものと信じられていた。ところが栽培漁業の技術が進歩し、フグも受精卵から成魚になるまで飼育されるようになると、ある地方の培養フグには全く毒がないことが判明した。またハゼ、タコ、カニ、巻貝などのフグ以外の動物にもフグ毒、テトロドトキシン (TTX) が続々と発見されてきた¹³⁾。このような事実は、フグ毒は外来性のものであることを示唆している。即ちフグの餌である生物中に TTX が存在し、それがフグに食われて体内に蓄積されたと考えられる。事実フグの消化管中に発見されたある種のカイの類縁種に TTX が存在することが判っている。海産毒 marine-toxin の特徴は、微生物の産生する毒素が直接毒性を示すだけでなく、既に毒素によって汚染された微生物を摂食することにより、より大型の生物が毒化されるという点にある。この生物は更に餌となり第3、第4の生物体内で毒素が蓄積されてゆく。シガトキシン (ciguatera toxin) の研究を行っていた Randall (1958)¹⁴⁾ はこのような連鎖を想定し、食物連鎖 food chain という概念を提唱し、以後広く認められるに至った。そして最初に毒を産生するのは、藻類、菌類、原虫あるいは細菌であるとされている。この際、毒に弱い生物は勿論中毒死して

連鎖から脱落してしまうため、一般に連鎖に含まれる生物はその毒素に対して極めて強い耐性をもっている。例えば、フグは大量の TTX が血中に入ると死ぬが他の生物の数百倍の耐性をもっていることが知られている¹⁸⁾。

海産毒を産生する微生物のうちで、最もよく研究されているのが渦鞭毛藻 *Dinoflagellata* である¹⁵⁾。この微生物は2本の渦状の鞭毛を持ち細胞質中に葉緑素があつて光合成を行うことができる海棲性の植物プランクトンである。渦鞭毛藻類の産生する毒素は食物連鎖を介して魚介類に達し、その摂食によって人体に障害を与えるため、貝食中毒として知られるものが多い。臨床症状により麻痺が主な麻痺性貝中毒と、下痢を主症状とする下痢性貝中毒に分類されている。今迄知られた多くの生物毒素に比較して海産毒は格段に毒力が高い。

サンゴ礁海域の食用魚がしばしば毒魚化し、これらの魚の摂食によってヒトの食中毒症が発生したり、ときには死亡例がでることは昔からよく知られており、シガテラ *ciguatera* とよばれている。シガテラの主要毒はシガトキシン *ciguatoxin* で、これも渦鞭毛藻の一種である *Gambierdiscus toxicus* が産生したものが食物連鎖により魚に蓄積されたものである¹⁶⁾。シガトキシンは細胞膜の Na⁺ チャンネルを活性化させることにより交感神経細胞などの Na⁺ の透過性を増大させることが毒性発現の重大な引き金になると考えられている¹⁷⁾。

またマイトトキシン *maitotoxin* も *G. toxicus* によって産生される海産毒で、主に南方の有毒魚サザナミハ

ギに蓄積されている¹⁷⁾。マウスに対する最低致死量は 0.15 μ g/kg で今迄知られた生物毒素の中では最も毒力が強いものの1つである。これもまた生体膜のイオン透過性を亢進させる働きがある。Ca²⁺ の透過性を高めることにより毒性を発現させることが推測されているが、標的臓器の検討や病変の病理形態学的解析はまだ手についたばかりで報告は極めて少ない。

これらの麻痺性貝中毒に較べ、下痢性貝中毒の研究は、1980年代に入ってから始めて緒についたものである。1976年、宮城県産のムラサキイガイの食中毒に端を発している。主訴は下痢、腹痛、嘔吐で、患者の摂食した食品中にはいずれもムラサキイガイが含まれ、食中毒菌は検出されなかった。このような食中毒は関東以東の海岸で春から夏にかけ多発し、1976年から1983年までの間に1300名以上の患者が発生している。外国では1981年にスペインで5000人、1984年にフランスで500名の患者発生が報告されている。いずれも二枚貝の摂食がみられている¹⁸⁾。東北大学農学部食品衛生学科の安元健教授らの精力的な検索により^{18,19)}、その原因は渦鞭毛藻 *Dinophysis fortii* の産生する下痢性貝毒によるものであることが明らかにされた。ムラサキイガイの中腸腺に原因毒素が蓄積されるが、ここから2種類の毒物質が単離された。いずれも脂溶性の複雑な化合物で、ポリエーテル脂肪酸誘導体である *Dinophysistoxin* (DTX) 群とポリエーテルラクトンである *Pectenotoxin* (PTX) 群である(図6A, B)。DTX には3種類の誘導体 DTX₁, DTX₂

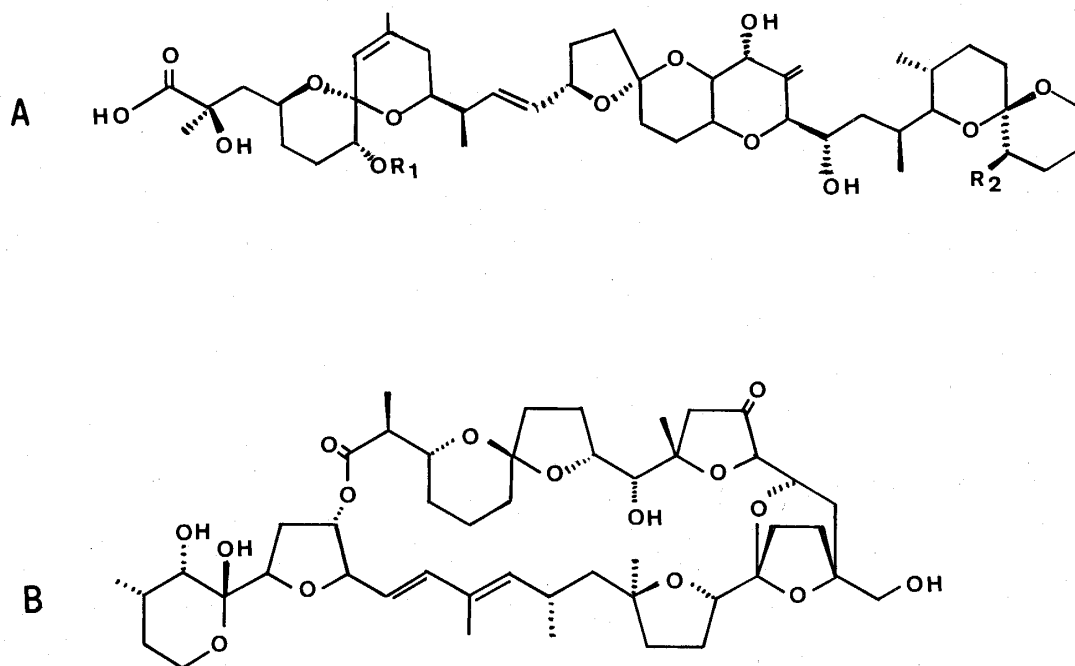


図6A. DTX₁ の化学構造
B. PTX₁ の化学構造

および DTX₃ があり、PTX には PTX₁ から PTX₅ までの誘導体が知られている。この中で DTX₁ と PTX₁ の生物活性が他のものに比べ強いといわれている。これらによって生ずる病理形態学的変化は、著者の研究室に於て最近検索が開始されたばかりで、未だ総括するまでには至っていない。

下痢を主徴とする消化管の病変には、コレラ毒素によるもののように、大量の液体成分の分泌が消化管中にみられるにも拘らず、形態学的に消化管粘膜に殆んど何の変化も認められない場合²⁰⁾と、赤痢菌などによって生ずる下痢症の場合のように粘膜の著しい壊死を伴う場合がある。われわれの検索により DTX₁ による下痢症は粘膜の壊死を伴うものであることが明らかになった。また PTX₁ は DTX₁ と同じく *D. fortii* が産生し、ムラサキガイの中腸腺に存在しているが、化学構造も、毒力も、毒作用も DTX₁ と異っている。PTX₁ の主要な標的は消化管ではなく肝である。それも毒キノコ *Amanita phalloides* の中毒^{21,22)}やある種のカビ毒 cyclochlorotine (CC) によって生ずる²³⁾極めて特徴のある病変を示す (図7)。肝細胞の細胞質中への血液成分の浸出に

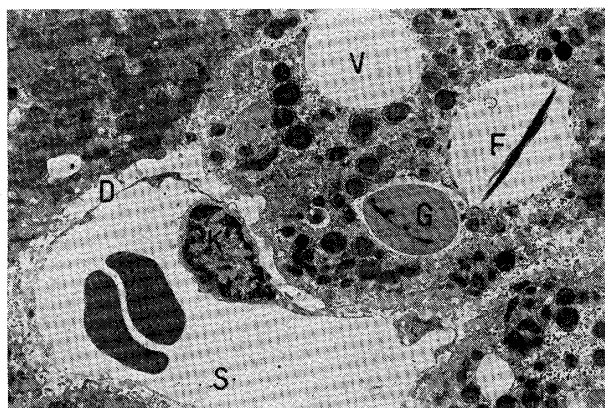


図7. マウスに 15 mg/kg のサイクロクロロチンを投与 (ip) した後 1 時間目の肝, 多くの空胞 (V) が細胞質中に存在し, 空胞中には, 維線素 (F), 顆粒 (G) が存在する. 類洞 (S) に接し Disse 腔 (D) が開いている.

よる液胞形成, 細胞内出血といった一連の変化である。CC を連続投与すると肝線維症を誘発するところから, PTX₁ の長期投与によっても同様な病変形成の可能性があることは否定できない。DTX₁ と同様 PTX₁ による病変も, その投与から発症までの時間は極く短く, 毒量が少いときには完全に治癒する。これはヒトの下痢性貝中毒 (DTX と PTX の混合によって生ずると考えられる) の経過が数時間であるのとよく対応している。

VI. 終りに

等しく食物を介しての中毒症状の発現がみられるものでも, コレラトキシン, ボツリヌストキシンといった原核性微生物の代謝産物による中毒症の研究は歴史も古く専門の研究者のみならず, 一般の人達にまでよく知られている。これに反し, カビや海産の植物性プランクトンの産生する毒素による中毒症は, その出現が比較的限られた地方, 住民に偏っていること, 更にその研究には天然物化学者, 生物学者, 薬理学者, 病理学者等と, 異った多くの領域の研究者達の学際的協力体制が必要であることなどの理由で研究の進歩は遅くその成果は未だ一般に広く知られるに至っていない。

カビ毒による中毒症は, 農産物の収穫後から摂食までの間の管理の不備から生ずることが多く, 海産毒は特定の魚介類の多食から生ずる。従って熱帯圏の海岸の低開発国では, マイコトキシンならびに海産毒が問題になることが多い。我が国では内国産の農産物のマイコトキシン汚染は殆んど問題にならないが, 低開発国からの輸入農産物はしばしばマイコトキシン汚染の可能性がある。また現在のように世界各地の魚介類がわれわれの食卓を飾る時代には, 遠い世界の珍しい魚介類と思っていたものが, われわれに馴染んだ名と紛らわしい名に変わって食用に供されることは極く日常的なことになっている。このように公衆衛生学的見地から真核性微生物毒素は, なおざりにできない状態となっている。

また強力な発癌作用ならびに変異原作用, さらには核酸合成障害やタンパク合成障害作用, あるいは生体膜のイオン輸送系活性剤としての著しい生物活性などは, これらの物質が生命現象解明の新しい強力な武器として役立つことを示唆している。

文 献

- 1) 寺尾 清: Aflatoxin B₁ およびその関連物質による mycotoxicosis. 千葉医学 50, 159-165, 1974.
- 2) Terao, K. and Ueno, Y.: Morphological and functional damage to cells and tissues, In "Toxicology, biochemistry and pathology of mycotoxins (eds. K. Uraguchi and M. Yamazaki)" pp 189-238 Kodansha/John Wiley and Son, Tokyo/New York, 1978.
- 3) Uraguchi, K.: Introduction, In "Toxicology, biochemistry and pathology of mycotoxins (eds. K. Uraguchi and M. Yamazaki)" pp 1-9, Kodansha/John Wiley and Son, Tokyo/New York, 1978.
- 4) 寺尾 清: マイコトキシンと肝癌. 肝臓胆 5,

- 911-917, 1982.
- 5) Terao, K.: Sterigmatocystin—A masked potent carcinogenic mycotoxin. *J. Toxicol-Toxin Reviews* **2**, 77-110, 1983.
 - 6) 寺尾 清: ステリグマトチスチン研究の意義, *マイコトキシン* **12**, 2-4, 1980.
 - 7) Purchase, I.F.H., and Van der Watt, J.J.: Carcinogenicity of sterigmatocystin. *Food Cosmet. Toxicol.* **6**, 555-556, 1968.
 - 8) Terao, K. and Ito, E.: The effect of naturally occurring bisdihydrofuran-ring containing mycotoxins on cultured chick embryonal hepatocytes. *Gann* **72**, 81-91, 1981.
 - 9) Garner, R.C., Miller, E.C. and Miller, J.A.: Liver microsomal metabolism of aflatoxin B₁ to a reactive derivatives toxic to *Salmonella typhimurium* TA 1530. *Cancer Res.* **32**, 2058, 1972.
 - 10) Terao, K.: Mesotheliomas induced by sterigmatocystin in Wistar rats. *Gann* **69**, 237-247, 1978.
 - 11) Terao, K.: The target organella of trichothecenes in rodents and poultry. In "Trichothecenes-Chemical, biological and toxicological aspects" (ed. Y. Ueno) pp 147-162 Kodansha/Elsevier, Tokyo/Amsterdam 1983.
 - 12) Vesonder, R.F.: Natural occurrence in north America. In "Trichothecenes (ed. Y. Ueno) pp 210-217 Kodansha/Elsevier, Tokyo/Amsterdam 1983.
 - 13) 野口玉雄, 橋本周久: フグの毒化機構をめぐって. *食衛誌* **25**, 481-487, 1984.
 - 14) Randall, J.E. *Bull Mar. Sci. Gulf. Carib.* **8**, 236-237 cited from Baden, D.G., Marine food-borne Dinoflagellate toxins. *Int. Rev. Cytol.* **82**, 99-150, 1983.
 - 15) Baden, D.G.: Marine food-borne Dinoflagellate toxins. *Int. Rev. Cytol.* **82**, 99-150, 1983.
 - 16) Yasumoto, T. and Kanno, K.: Occurrence of toxins resembling ciguatoxin, scaritoxin, and maitotoxin in a turban shell. *Bull. Jpn. Soci. Sci. Fish* **42**, 1399-1404, 1976.
 - 17) 大泉 康: 南方産魚類の毒シガトキシンおよびマイコトキシンの薬理作用. *海洋科学* **16**, 605-609, 1984.
 - 18) Yasumoto, T., Murata, M., Oshima Y., Sano M., Matsumoto, G.K., and Clardy, J.: Diarrhetic shellfish toxins, *Tetrahedron* **41**, 1019-1025, 1985.
 - 19) 安元 健: 下痢性貝毒. *海洋科学* **16**, 600-604, 198.
 - 20) Elliott, H., Carpenter, C.C., Sack, R.B., and Yardley, J.H.: Small bowel morphology in experimental canine cholera. *Lab. Invest.* **22**, 112-120, 1970.
 - 21) Miller, F., und Wieland, O.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Lever von Maus und Ratte bei akuter Phalloidin-Vergiftung. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* **343**, 83-99, 1967.
 - 22) Terao, K.: Liver injuries induced by fungal cyclic peptides. In "Filamentous Organisms (ed. T. Arai)" pp 205-215, *Sci. Jpn. Soc. Press. Tokyo*, 1985.
 - 23) Terao, K., Ito, E., and Tatsuno, T.: Liver injuries induced by cyclochlorotine isolated from *Penicillium islandicum*. *Arch. Toxicol.* **55**, 39-46, 1984.