こうじ菌産生物の毒性試験の概要

呉羽化学工業株式会社アグロ製品部
（平成5年2月20日受理）

薬剤の概要

こうじ菌産生物（アグリガード®）は，こうじ菌（*Aspergillus　oryzae*）の一系統であるNF-1244菌株を大豆粉およびグルコースを主成分とする大豆培地で液体培養した濾液を乾燥して得られる吸湿性粉末である．呉羽化学工業（株）では1977年より日本植物防疫協会主催の「抗植物ウイルス剤の検定技術に関する試験」にKR-070の試験名で抗ウイルス剤として提供し，その結果高い防除効果のあることが認められた．

このため，1982年度より日本植物防疫協会を通じて諸研究機関にピーマンおよびトマトのTMVによるモザイク病の接触伝染に対する防除効果判定を委託した．その結果，500倍液の茎葉散布に加え，整枝等の管理作業時に手指，器具等の薬液浸漬の併用を行なった場合には発病の遅延，発病率の低減等が顕著で，その結果として収量増となることが確認された．

本剤は高分子蛋白多糖体，アミノ酸，脂肪酸および低分子糖類から構成されており，天然から分離したこうじ菌を同様に培養して得られる成分と一致した．さらに市販の味噌から抽出した物質にも植物ウイルス感染阻害作用があることが認められた．

なお，アグリガード水溶剤はこうじ菌産生物を粉砕包装した製剤であり，補助成分は添加されていない．

本剤の性状および理化学的性質を以下に示す．

一般名：こうじ菌産生物
商品名：アグリガード水溶剤
試験名：KR-070
性　状：淡褐色粉末
理化学的性質：融点；145～150℃，溶解度；水に約10%，有機溶媒に不溶
安定性：直射日光に安定，pH13以上でやや不安定．

急性毒性試験

こうじ菌産生物のラットとマウスにおける各投与経路による急性毒性試験結果を別表に示した．

亜急性毒性試験

1．ラットを用いた3か月間亜急性毒性試験

CD/CRJ系ラットを用いて3か月間の飼料混入による亜急性毒性を検討した．群構成は5.0，1.0および0.2%投与群の3群と対照群の計4群とした．その結果，5.0%投与群の雌雄ラットは摂取量の減少，体重増加の抑制および飲水量の増加を示したが，外観および一般行動に異常を呈することなく全例が生き残った．その他，血液学的検査，血液生化学的検査，臓器重量および病理学的検査において本剤の影響に帰せられる異常な所見は認められなかっ

動　物	投与経路	性別	LD_{50}値 (g/kg)	試験機関 (年)
ラット	経口	雄 雌	＞15 ＞15	日本生物科学研究所 (1979)
	皮下	雄 雌	8.35 7.9	
	腹腔	雄 雌	1.7 1.83	
	経皮	雄 雌	＞2 ＞2	残留農薬研究所 (1985)
マウス	経口	雄 雌	＞5 ＞5	ボゾリサーチセンター (1985)

た．5.0%投与群の雌雄ラットは投与第1日から摂取量の有意な低下を示し，これは毒性によるものよりもむしろ飼料嗜好性に影響を与えたことが示唆された．これらを考慮し，最大無作用量は5.0%添加（雄：3557±137mg/kg/日，雌：4167±179mg/kg/日）以上と推定された．（日本生物科学研究所，1980年）

変異原性試験

1．DNA損傷誘発性細菌を用いたDNA修復試験

枯草菌の組換修復機構保持株（H-17）と欠損株（M-45）を用いたRec-assay法でDNA修復性を検討した．本剤は2mg/diskにおいても両株にまったく生育阻止帯を誘起しなかった．一方，陰性対照として用いたカナマイシンでは両株に同程度の生育阻止帯を示し，陽性対照として用いたマイトマイシンCでは修復機構欠損株に顕著な阻止帯を生じた．この結果本剤のDNA損傷性は認められなかった．

2．突然変異性試験

本剤はヒスチジン等のアミノ酸が混在しており，栄養要求性を指標にした復帰変異原性試験では正確な評価が困難であった．したがって，薬剤感受性から薬剤耐性および薬剤依存性から薬剤非依存性への変異を指標にした突然変異試験を実施した．*S. typhimurium* TM677株は8-アザグアニン感受性から耐性への突然変異を検出する系であり，同SD100株はストレプトマイシン依存性変異株で，ストレプトマイシン依存性から非依存性への突然変異を検出する系である．薬物代謝酵素系の影響を検討するためラット肝よりS-9 Mixを調製し系に加えた．プレート法により10，50，100，500，1000，5000，10,000 μg/ml 濃度の溶液を用い試験を行なった．その結果，代謝活性化を必要としない陽性対照としてのAF-2および必要とする陽性対照としての2-AAと比べて突然変異頻度の上昇はいずれも認められなかった．

以上の結果より本剤はRec-assayにおいて2mg/diskという高濃度においても両株にまったく生育阻止帯を誘起せず，突然変異性試験においてもまったく変異原性を示さなかった．

このことより，本試験条件下における水剤の微生物突然変異誘起性は陰性であると判断された．（残留農薬研究所，1984年）

その他の試験

1．無毒性：コイ（呉羽化学錦研究所）；ミジンコ（日本植物調節剤研究協会研究所）
2．有用昆虫：ミツバチ（三重大学）

いずれの試験においても影響を及ぼさなかった．

要　約

こうじ菌産生物の安全性を評価するため，各種毒性試験を実施したところ，本剤はきわめて安全性の高い薬剤であることがわかった．

本剤のラットおよびマウスにおける急性毒性はいずれの投与経路についても低く，普通物に相当した．

亜急性毒性試験はいずれの投与群についても，血液学的検査，血液生化学的検査，臓器重量および病理組織学的検査において本剤の影響に帰せられる異常な所見は認められなかった．5.0%投与群では摂取量の低下，体重の増加抑制が認められた．この投与群では投与第１日から摂取量の有意な低下を示しており，飼料嗜好性に影響を与えたことが示唆された．

変異原性は，枯草菌を用いたDNA修復試験，細菌を用いる突然変異性試験においてもまったく変異原性を示さなかったことより，本剤の微生物突然変異誘起性は陰性であると考えられる．

こうじ菌およびその生産物は古くから人々に利用されており，特に日本では味噌，醤油等の醸造発酵生産物の製造に広く使われている．本剤もこのこうじ菌を培養して生産しており，同様の成分が味噌から抽出されている．職業アレルギー，皮膚障害等に関する報告を見ても，こうじ菌およびその生産物に関したものはなく，これらはアレルギー源とはされていない．また，薬効試験を依頼した諸研究機関の研究者の方々ならびに展示圃試験や実使用いただいた農家の方々からも本剤による眼や皮膚のかゆみ，かぶれ等の身体の異常に関する報告はない．また本剤は魚毒性も低く，有用昆虫にも影響を与えず，使いやすい薬剤といえる．

このように本剤は低毒性で安全性の高い薬剤であり，定められた使用方法および注意事項を遵守すれば有用な農薬であると考えられる．

問合せ

呉羽化学工業株式会社アグロ製品部
〒103　東京都中央区日本橋堀留町1-9-11