

ハタ、フエダイ科のイッテンフエダイ、バラフエダイ、ブダイ科のナンヨウブダイ、ニザダイ科のサザナミハギなどの約 20 種で、わが国の南西諸島も含めて世界的に最も中毒例が多いのはバラフエダイである。毒性は筋肉より内臓の方が数倍高いが、中毒の大半は筋肉の摂取により発生している。また、藻食魚よりも肉食魚の方が、小型魚よりも大型魚の方が毒性は高い傾向にあるが、同じ魚種でも個体、漁獲場所、漁獲時期により無毒から強毒まで著しい差があり、中毒の予知を困難にしている。

中毒症状：中毒症状は食後 30 分から数時間で現れ、温度感覚異常（ドライアイスセンセーション）、筋肉痛、関節痛などの神経系障害、下痢、嘔吐などの消化器系障害、血圧低下などの循環器系障害がみられる。死亡することはまれであるが、神経系障害は長期間続くことが多く、回復には数カ月要することもある。一度中毒を経験すると次の中毒では過敏になり、症状が重くなる傾向がある。

中毒例：熱帯域から亜熱帯域では中毒例は非常に多く、患者数は毎年 2 万人を越えると推定され、自然毒による食中毒としては世界最大規模である。わが国では南西諸島が中毒海域で、毎年 1~2 件の中毒が発生している。南西諸島を除く国内でのシガテラ中毒は、昭和 24 年に東京都で発生したドクカマスによる中毒事件が最初で、それ以来南方から持ち込まれた魚による中毒が散発している。珍しい例としては日本近海で漁獲されたヒラマサやカンパチによる中毒もある。

中毒原因物質：中毒原因物質は多くのシガテラ魚に含まれている脂溶性のシガトキシン類（CTXs；図 2-1）で、主成分は CTX1B である¹⁵⁾。ナンヨウブダイから単離された脂溶性毒はスカリトキシンと命名されていたが¹⁶⁾、CTX 同族体（お互いにエピマーの CTX4A と CTX4B の混合物）であることが判明している⁵⁾。サザナミハギからは水溶性のマイトトキシン（MTX、図 2-2）が得られている⁷⁾¹¹⁾。CTX および MTX はいずれも複雑な構造をし

たポリエーテル化合物で、マウス（腹腔内投与）に対する LD₅₀ は CTX1B 0.35 μ g/kg、MTX 0.05 μ g/kg と毒性は非常に強く、とくに MTX の毒性は微生物由来の毒を除いた生物毒のなかで最強である。CTX はナトリウムチャンネルを活性化し、細胞外から細胞内へのナトリウムイオンの流入を促進する。MTX はカルシウムチャンネルに作用し、細胞内のカルシウム濃度を高める。シガテラ毒の起源は石灰藻などの海藻に付着している有毒渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* である^{2, 5, 12)}。

中毒量：CTX1B のヒトに対する中毒量は 10MU（1MU は 7ng の CTX1B に相当する）と推定されている¹³⁾。

中毒対策：昭和 28 年にドクカマスは食用禁止措置がとられている。そのほかのシガテラ毒魚も、各地の魚市場で見つけしだい廃棄処分されている。

分析方法：シガテラ毒の HPLC 分析として、末端に 1 級アルコール基をもつ CTX1B や CTX2A は 1-アンスロイルニトリルと反応させて蛍光化し、逆相カラムで分離する方法が試みられている¹³⁾。シガテラ毒の含量は一般に非常に低く、しかも主成分の CTX1B はわずか 10MU（70ng）で中毒を引き起こす。200g の筋肉が食べられるとすると 0.35ng/g という微量の CTX1B を検出できなければならないが、HPLC 分析前の試料のクリーンアップ法はまだ確立されていない。また、蛍光 HPLC 法は末端に 1 級アルコールをもたない CTXs には適用できない。

一方、フグ毒の項で述べたマウス神経芽細胞を用いる生物試験法も報告されている¹³⁻¹⁵⁾。ナトリウムチャンネルブロッカーである TTX はベラトリジン（ナトリウムチャンネル活性化剤）による細胞死を抑制するが、CTXs の場合はベラトリジンのアゴニストとして作用し、細胞死を促進する効果を利用して測定するというものである。また、スティックエンザイムイムノアッセイ¹⁶⁾、固相イムノビーズアッセイ¹⁷⁾、固相膜イムノビーズアッセイ¹⁸⁾とい

ったイムノアッセイ法も提唱されている。マウス神経芽細胞を用いる方法もイムノアッセイ法も、特異性に問題があり、またほかの方法との比較が十分にされておらず実用化には至っていない。いずれにしても CTXs の分析法は今後改良されるであろうが、分析にとって必須であるシガテラ毒標品の供給体制が整っていないという大きな問題が残されている。

文献

- 1) Murata M, Legrand AM, Ishibashi Y, Yasumoto T: Structures of ciguatoxin and its congener. *J Am Chem Soc* 111, 8929-8931 (1989).
- 2) Murata M, Legrand AM, Ishibashi Y, Fukui M, Yasumoto T: Structure and configurations of ciguatoxin from the moray eel *Gymnothorax javanicus* and its likely precursor from the dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*. *J Am Chem Soc* 112, 4380-4386 (1990).
- 3) Lewis RJ, Sellin M, Poli MA, Norton RS, MacLeod JK, Sheil MM: Purification and characterization of ciguatoxins from moray eel (*Lycodontis javanicus*, Muraenidae). *Toxicon* 29, 1115-1127 (1991).
- 4) Lewis RJ, Norton RS, Brereton IM, Eccles CD: Ciguatoxin-2 is a diastereomer of ciguatoxin-3. *Toxicon* 31, 637-643 (1993).
- 5) Satake M, Ishibashi Y, Legrand AM, Yasumoto T: Isolation and structure of ciguatoxin-4A, a new ciguatoxin precursor, from cultures of dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* and parrotfish *Scarus gibbus*. *Biosci Biotech Biochem* 60, 2103-2105 (1996).
- 6) Chungue E, Bagnis R, Fusetani N, Yasumoto T: Le complexe toxinique des poissons perroquers. *Biochimie* 59, 739-741 (1977).
- 7) Murata M, Naoki H, Iwashita T, Matsunaga S, Sasaki M, Yokoyama A, Yasumoto T: Structure of maitotoxin. *J Am Chem Soc* 115, 2060-2062 (1993).
- 8) Murata M, Naoki H, Matsunaga S, Sasaki M, Yasumoto T: Structure and partial stereochemical assignments for maitotoxin, the most toxic and largest natural non-biopolymer. *J Am Chem Soc* 116, 7098-7107 (1994).
- 9) Satake M, Ishida S, Yasumoto T: Structural confirmation of maitotoxin based on complete ¹³C NMR assignments and the three-dimensional PFG NOESY-H MQC spectrum. *J Am Chem Soc* 117, 7019-7020 (1995).
- 10) Nonomura T, Sasaki M, Matsumori N, Murata M, Tachibana K, Yasumoto T: The complete structure of maitotoxin. Part II: Configuration of the C135-C142 side chain and absolute configuration of the entire molecule. *Angew Chem Int Ed Engl* 35, 1675-1678 (1996).
- 11) Zheng W, DeMattei JA, Wu JP, Duan JJW, Cook LR, Oinuma H, Kishi Y: Complete relative stereochemistry of maitotoxin. *J Am Chem Soc* 118, 7946-7968 (1996).
- 12) Yasumoto T, Nakajima I, Bagnis R, Adachi R: Finding of a dinoflagellate as a likely culprit of ciguatera. *Nippon Suisan Gakkaishi* 43, 1021-1026 (1977).
- 13) Yasumoto T, Fukui M, Sasaki K, Sugiyama K: Determinations of marine toxins in food. *J AOAC Int* 78, 574-582 (1995).
- 14) Manger RL, Leja LS, Lee SY, Hungerford JM, Wekell MM: Tetrarorium-based cell bioassay for neurotoxins active on voltage-sensitive sodium channels: semiautomated assay for saxitoxins, brevetoxins, and ciguatoxins. *Anal Biochem* 214, 190-194 (1993).
- 15) Manger RL, Leja LS, Lee SY, Hungerford JM, Hokama Y, Dickey RW, Granada HR, Lewis R, Yasumoto T, Wekell MM: Detection of sodium channel toxins: cytotoxicity assay of purified ciguatoxins, brevetoxins, saxitoxin and seafood extract. *J AOAC Int* 78, 521-527

(1995).

16) Hokama Y: A rapid, simplified enzyme immunoassay stick test for the detection of ciguatoxin and related polyethers from fish tissue. *Toxicon* 23, 939-946 (1985).

17) Hokama Y: Simplified solid-phase immunobead assay for detection of ciguatoxin and related polyethers. *J Clin Lab Anal* 4, 213-217 (1990).

18) Hokama Y, Nishimura K, Takenaka W, Ehesu JSM: Simplified solid-phase membrane immunobead assay (MIA) with monoclonal anti-ciguatoxin antibody (MAb-CTX) for detection of ciguatoxin and related polyether toxins. *J Nat Toxins* 7, 1-22 (1998).

3. 魚卵毒

中毒原因種：中毒原因種であることがはっきりしているのはニゴイ類とナガズカである。ナガズカは北海道を主産地とするタウエガジ科の魚で、北海道では「ナガズカの卵はカラスも食べない」とか「ハエもつかない」という言い伝えがある。そのほか、チョウザメ類、カワカマス、コイ類、ナマズ類、メダカ類、クロダイ、カジカ類など 50 種近くの魚の卵巣も中毒を起こすと疑われている。

中毒症状：主な症状は、嘔吐、腹痛、下痢などの胃腸障害で、死亡することはない。

中毒例：ニゴイ類による中毒がヨーロッパでは古くから有名である。ナガズカの卵巣が有毒であることは北海道ではよく知られていたため、北海道での中毒はまれであったが、練り製品原料として本州に持ち込まれるようになった 1960 年ごろに一時的に中毒が続発した。最近の中毒例はない。

中毒原因物質：ナガズカの毒成分はジノグネリンと命名され、特殊なリゾ型リン脂質であることが判

明している (図 3-1) ^{1, 2)}。ジノグネリンまたはその関連化合物は、ナガズカ近縁種のタウエガジ ³⁾、カジカの仲間 *Scorpaenichthys marmoratus* ¹⁾、メダカの仲間 *Fundulus heteroclitus* ³⁾ の卵巣毒としても検出されている。ニゴイ類の毒成分は不明である。なお、ヤツメウナギの卵巣にタンパク毒が検出されているが、加熱により毒性は失われるので食品衛生上の問題はない ⁵⁾。

文献

1) Hatano M, Hashimoto Y: Purification of a toxic phospholipid in the northern blenny roe. *Toxicon* 12, 231-236 (1974).

2) Hatano M, Marumoto K, Hashimoto Y: Structure of a toxic phospholipid in the northern blenny roe. In: *Animal, Plant, and Microbial Toxins* (Ohsaka A, Hayashi K, Sawai Y eds), Vol 2, Plenum Press, New York and London, 1976, pp 145-151.

3) Kamiya H, Hatano M, Hashimoto Y: Screening of ichthyotoxin. *Nippon Suisan Gakkaishi* 43, 1461-1465 (1977).

4) Hashimoto Y, Kawasaki M, Hatano M: Occurrence of a toxic phospholipid in cabezon roe. *Toxicon* 14, 141-143 (1976).

5) Shiomi K, Miyauchi K, Shimakura K, Nagashima Y: Purification and properties of a proteinaceous toxin newly found in the roe of lamprey *Lampreria japonica*. *Fisheries Sci* 63, 142-146 (1997).

4. コイの毒

中毒原因種：コイ、ソウギョなどのコイ科魚類。

中毒症状：筋肉摂取による中毒では、食後 30 分から 6 時間で発症し、嘔吐、めまい、歩行困難、言語障害、けいれん、麻痺などがみられる ¹⁾。胆のう摂取による中毒では、急性腎不全、肝不全、唇およ

び舌のしびれ、手足の麻痺・けいれん、意識不明などの症状がみられ、死亡することもある²⁰⁾。

中毒例：コイの筋肉（こいこく、あらいまたはみそ煮）による中毒例は、昭和51年5月～53年10月にかけて宮崎県で12件、佐賀県で4件、鹿児島県で1件の合計17件が報告されている¹⁾。摂食者は169人、患者数は108人であった。その後筋肉による中毒は発生していない。一方、中国をはじめとした東南アジアでは、ソウギョの胆のうの生または乾燥品による中毒例がある。わが国では、コイ胆のうによる中毒が2、3件知られている²⁾。

中毒原因物質：コイ筋肉による中毒の原因物質は脂溶性である程度しかわかっていない¹⁾。コイ胆のうには5 α -キプリノールが常成分として含まれているが、中毒原因物質はその硫酸エステルである（図4-1）²⁾。ソウギョの胆のうによる中毒も5 α -キプリノール硫酸エステルと推定される。

文献

1) 武田由比子, 天野立爾, 内山 充, 松本清司, 降矢 強, 戸部満寿夫, 本田喜善, 中村幸男: 鯉による食中毒の原因究明に関する研究. 食衛誌 21, 50-57 (1980).

2) Asakawa M, Noguchi T, Seto H, Furihata K, Fujikura K, Hashimoto K: Structure of the toxin isolated from carp (*Cyprinus carpio*) bile. *Toxicon* 28, 1063-1069 (1990).

5. クルペオトキシシン

中毒原因種：熱帯海域に生息するニシン類 (*Clupeodon thrissa*, *Harengula ovalis* など) およびイワシ類 (*Engraulis* 属, *Herklotsichthys quadramaculatus* など)。ニシン類の科名 (Clupeidae) にちなんで、中毒はクルペオトキシズム、原因毒はクルペオトキシシンと呼ばれている。

中毒症状：食べた直後に不快な金属味を感じるのが特徴である。吐き気、嘔吐、腹痛、下痢、悪寒、筋肉痛、血圧低下が続き、顔面蒼白となり、虚脱死する。早い場合は15分で死亡する。魚を頭から食べ始めて尻尾を食べ終わる前に死亡するともいわれている。

中毒例：ニューカレドニア、ハワイ、フィリピン、ジャマイカ、マダガスカルなどで中毒例がある。サンゴ礁海域で有名なシガテラと比べると中毒はまれであるが、死亡率が高いことが特徴である。Halstead¹⁾が集めた記録では、患者181人、死者77人で、死亡率は約42%にも達している。

中毒原因物質：クルペオトキシシンの本体はパリトキシシン (PTX; 図5-1) またはその類縁体であることがごく最近究明された^{2, 3)}。PTXは刺胞動物イワシナギンチャク類に最初に見いだされた強力な毒成分で^{4, 5)}、マウス（腹腔内投与）に対するLD₅₀は0.45 μ g/kgである。熱帯域に生息する魚類のクロモンガラ⁶⁾ やサバ類⁷⁾、オウギガニ科のヒロハオウギガニやウロコオウギガニ^{8, 9)} による食中毒もPTXが原因とされている。PTXの起源は海藻付着性の渦鞭毛藻 *Ostreopsis siamensis* と推定されている^{10, 11)}。

文献

1) Halstead BW: Poisonous and Venomous Marine Animals, Vol 2, US Government Printing Office, Washington DC, 1967, pp 605-625.

2) 安元 健, 佐竹真幸: 高死亡率の食中毒クルペオトキシズムの原因毒が解明された. 化学と生物 35, 683-684 (1997).

3) Onuma Y, Satake M, Ukena T, Roux J, Chanteau S, Rasolofonirina N, Ratsimaloto M, Naoki H, Yasumoto T: Identification of putative palytoxin as the cause of clupeotoxism. *Toxicon* 37, 55-65 (1999).

4) Moore RE, Scheuer PJ: Palytoxin: a new

marine toxin from a coelenterate. *Science* 172, 495-498 (1971).

5) Uemura D, Ueda K, Hirata Y, Naoki H, Iwashita T: Further studies on palytoxin. II. Structure of palytoxin. *Tetrahedron Lett* 22, 2781-2784 (1981).

6) Fukui M, Murata M, Inoue A, Gawel M, Yasumoto T: Occurrence of palytoxin in the trigger fish *Melichtys vidua*. *Toxicon* 25, 1121-1124 (1987).

7) Kodama AM, Hokama Y, Yasumoto T, Fukui M, Manea SJ, Sutherland N: Clinical and laboratory findings implicating palytoxin as cause of ciguatera poisoning due to *Decapterus macrosoma* (mackerel). *Toxicon* 27, 1051-1053 (1989).

8) Yasumoto T, Yasumura D, Ohizumi Y, Takahashi M, Alcalá AC, Alcalá LC: Palytoxin in two species of xanthid crab from the Philippines. *Agric Biol Chem* 50, 163-167 (1986).

9) Alcalá AC, Alcalá LC, Garth JS, Yasumura D, Yasumoto T: Human fatality due to ingestion of the crab *Demania reynaudii* that contained a palytoxin-like toxin. *Toxicon* 26, 105-107 (1988).

10) Usami M, Satake M, Ishida S, Inoue A, Kan Y, Yasumoto T: Palytoxin analogues from the dinoflagellate *Ostreopsis siamensis*. *J Am Chem Soc* 117, 5389-5390 (1995).

11) 佐竹貞幸, 安元 健: パリトキシンの起源は渦鞭毛藻か. *化学と生物* 33, 764-766 (1995).

6. アオブダイの毒

中毒原因種: アオブダイ。肝臓の毒性がとくに高いが、筋肉でも中毒の可能性があるとされている。

中毒症状: 食後数時間から 10 数時間で発症する。

主な症状は手足のしびれ、筋肉痛、呼吸困難などで、ミオグロビン尿がみられることもある。

中毒例: わが国ではこれまでに、西日本各地で少なくとも 17 件の中毒例があり、患者数は 75 人で死者 6 人を出している。

中毒原因毒: アオブダイは古くからシガテラ毒魚とされているが、シガテラ毒は検出されていない。毒成分はパリトキシンであることを示唆する報告はあるが¹⁾、確定していない。

文献

1) Noguchi T, Hwang DF, Arakawa O, Daigo K, Sato S, Ozaki H, Kawai N, Ito M, Hashimoto K: Palytoxin as the causative agent in the parrotfish poisoning. In: *Progress in Venom and Toxin Research* (Gopalakrishnakone P, Tan CK, eds), National Univ Singapore, Singapore, 1987, pp 325-335.

7. ビタミン A

中毒原因種: イシナギがとくに有名であるが、サメ、マグロ、カツオなどの大型魚も中毒原因となる。有毒部位は肝臓のみである。魚類のほかに、イワシクジラ、ホッキョクグマ、アザランの肝臓も中毒を引き起こす。

中毒症状: 食後 30 分から 12 時間で発症し、激しい頭痛、発熱、吐き気、嘔吐、顔面の浮腫がみられ、下痢、腹痛を伴うこともある。もっとも特徴的な症状は 2 日目ごろから始まる顔面や頭部の皮膚の剥離で、重症の場合は全身に及ぶ。回復には 20~30 日を要する。

中毒例: わが国での最初の中毒記録は明治時代にみられる。肝臓が肝油原料として使用されていたころは中毒は途絶えたが、ビタミン A と D の合成品

が出現した昭和 30 年ごろから、肝油の需要が減少して肝臓が市中に出回り、一連の中毒が発生した。最近 10 年間では中毒例はない。魚類のほかには、ホッキョクグマの肝臓を食べて、イヌイットや北極探検隊員あるいはイヌが中毒した例もある。

中毒原因物質：大型魚の肝臓にはビタミン A が多量に含まれること、中毒症状がビタミン A の急性過剰症に似ていることから、中毒原因物質はビタミン A と考えられている。ビタミン A 以外の物質も関与しているという指摘があるが、詳細は不明である。

中毒量：ビタミン A のヒトに対する中毒量は 100 万 IU 以上と推定されている。

中毒対策：昭和 45 年にイシナギの肝臓は食用禁止になっている。

8. 異常脂質

中毒原因種：ギンダラ科のアブラボウズ、クロタチカマス科のアブラソコムツおよびバラムツがとくに有名な中毒原因魚である。

中毒症状：下痢。

中毒例：散発的ではあるが中毒例がある。

中毒原因物質：アブラボウズの脂質の主成分は普通の魚と同様にトリグリセリドであるが、筋肉中の脂質含量が異常に高く（腹部では 50% 近くにもなる）、下痢の原因となる。アブラソコムツとバラムツの場合、脂質含量が約 20% と高いばかりでなく、脂質の主成分はワックスである。ワックスは動物実験で下痢と皮脂漏症（セボレア）を起こすことが確認されている。ワックスは、クロオーマトウダイ、ウケグチダラ、ハダカイワシ類の筋肉、ボラ、メルルーサなどの卵巣にも比較的多く含まれること

が知られており、中毒の可能性はある。

中毒対策：バラムツは昭和 45 年に、アブラソコムツは昭和 56 年に食用禁止措置がとられている。

9. 麻痺性貝毒（Paralytic Shellfish Poison、PSP）

中毒原因種：アサリ、ホタテガイ、ムラサキイガイ、マガキなどの各種二枚貝。有毒プランクトンから摂取した毒を主として中腸腺に蓄積する。PSP はマボヤ¹⁾、オウギガニ科カニ類（ウモレオウギガニ、スベスベマンジュウガニ、ツブヒラアシオウギガニなど）^{2) 3)}、マルオカブトガニ（卵）⁴⁾、スペインから輸入されたセイヨウトコブシ⁵⁾ などにも検出されており、中毒原因となる。セイヨウトコブシの場合、中腸腺ではなく筋肉の毒性が中毒量に達するほど高い点が特異である。

中毒症状：フグ中毒の場合とほぼ同じ。

中毒例：欧米では古くから中毒例が多くフグ毒以上に恐れられてきた。日本での PSP の歴史は比較的浅く、1975 年に三重県尾鷲湾において *Alexandrium catenella* による赤潮が初めて観察され、二枚貝に PSP が検出された。このときは中毒には至らなかったが、その後日本各地で有毒プランクトンによる赤潮が発生し、二枚貝の毒化がしばしばみられるとともに、中毒事件も 10 件以上発生し、2 人の死者を出している。二枚貝以外では、マボヤ¹⁾ およびオウギガニ科のカニ類^{2) 3)} による中毒例もある。

中毒原因物質：PSP 成分として最初に単離されたのはサキシトキシン（STX）で、その後ゴニオトキシン群、C 群など 30 成分近くの関連毒の存在が確認されている（図 9-1）。薬理作用は TTX とまったく同じで、ナトリウムチャンネルブロッカーである。構造的にはカルバメート誘導体、N-スルフォ

カルバモイル誘導体、デカルバモイル誘導体の3つに大別される。N-スルフォカルバモイル誘導体の毒性はほかの誘導体よりかなり低いが、温和な酸加水分解でカルバモイル基の硫酸基が脱離し、毒性の強いカルバメート誘導体に変換するので注意が必要である。毒の起源は渦鞭毛藻で、日本では *Alexandrium catenella*、*A. tamarense* および *Gymnodinium catenatum* の3種が問題となる。

中毒量：STX のヒトに対する中毒量は 0.5mg (約 3,000MU に相当する。PSP の 1MU は、体重 20g のマウスを 15 分で死亡させる毒量と定義されている) と推定されている。

中毒対策：原因プランクトンの発生ならびに各種生物の毒化状況を定期的に監視し、毒化の予知および毒化貝類の出荷規制が行われている。出荷規制値は 4MU/g である。筋肉は無毒であるので、ホタテガイのように大型の二枚貝では内臓を除去すればよい。

分析方法：蛍光-HPLC 法で分析可能である。多様な毒成分に対応して改良されてきたが、現時点では Oshima⁶⁾ の方法が適切である。原理はフグ毒分析の場合と基本的に同じで、イオンペアー法で分離後に過ヨウ素酸で酸化し、生じた蛍光物質を蛍光検出するというものである。分析装置も、酸化反応後に蛍光物質の強度を増大させる目的で酸を加えるが、そのためのポンプが 1 台余分に必要だけである。試料からの PSP 抽出はマウス試験法に準ずる。すなわち、磨砕試料に 2~4 倍量の 0.1M HCl を加え (pH 3~4 にするために、場合によっては HCl または NaOH で調整する)、沸騰湯浴中で 5 分間加熱抽出する。抽出液はまず Sep-Pack C18 カートリッジ (Waters) を通し、次いで限外ろ過フィルター (例えば Millipore 社のウルトラフリー C3 シリーズ) でろ過して分析に用いる。

図 9-2 にクロマトグラムを示すが、PSP は硫酸基をもたないグループ、1 つもつグループ、2 つもつグループにより塩基性に大きな違いがあり、それ

ぞれに対応して 3 種類の移動相が用いられている。最小検出量は成分によって異なるが、STX の場合には 0.0062MU/ml まで測定可能で、マウス試験法の 160 倍の感度が得られる。

STX は以前は市販されていたが、1995 年 5 月に化学兵器に指定され、使用や譲渡などが厳しく制限されている。このことが PSP の化学的分析にとって最大のネックとなっている。

HPLC 法以外に、特異性の点でやや問題はあるが、フグ毒の項で述べたマウス神経芽細胞を用いる生物試験法も有望で、MIST kit という市販のキットを利用できる。

文献

- 1) Nagashima Y, Noguchi T, Maruyama J, Kamimura S, Hashimoto K: Occurrence of paralytic shellfish poisons in an acidian *Halocynthia roretzi*. *Nippon Suisan Gakkaishi* 50, 331-334 (1984).
- 2) Noguchi T, Konosu S, Hashimoto Y: Identity of the crab toxin with saxitoxin. *Toxicon* 7, 325-326 (1969).
- 3) Yasumoto T, Oshima Y, Konta T: Analysis of paralytic shellfish toxins of xanthid crabs in Okinawa. *Nippon Suisan Gakkaishi* 47, 957-959 (1981).
- 4) Fusetani N, Endo H, Hashimoto K, Kodama M: Occurrence and properties of toxins in the horseshoe crab *Carcinoscorpius rotundicauda*. *Toxicon Suppl* 3, 165-168 (1983).
- 5) Nagashima Y, Arakawa O, Shiomi K, Noguchi T: Paralytic shellfish toxins of an ormer *Haliotis tuberculata* in Spain. *J Food Hyg Soc Japan* 36, 627-631 (1995).
- 6) Y. Oshima: Postcolumn derivatization liquid chromatographic method for paralytic shellfish toxins. *J AOAC Int* 78, 528-532 (1995).

10. 下痢性貝毒 (Diarrhetic Shellfish Poison、DSP)

中毒原因種：各種二枚貝。有毒部位は中腸腺のみである。

中毒症状：主な中毒症状は胃腸障害（下痢、吐き気、嘔吐、腹痛）である。食後 15 分から 4 時間以内に発症し、症状は比較的軽く通常 3 日以内に回復する。死亡例はない。

中毒例：DSP 中毒はわが国で最初に発生した。昭和 51 年に宮城県と岩手県でムラサキガイの摂食により発生した中毒事件を皮切りに、その後も東北地方を中心として、ムラサキガイ、ホタテガイ、コタマガイなどにより中毒が続発した。昭和 50 年代には約 50 件の中毒事件が報告されているが、その後の監視体制の整備により最近では中毒は激減している。有毒プランクトンの発生時期との関連で、中毒事件は 6～9 月に集中しているのが特徴である。DSP 中毒は、ヨーロッパなどでも主としてムラサキガイの摂食により発生している。DSP 中毒で死亡することはないが、大規模な集団食中毒を起こす傾向がある。1981 年にスペインで発生した中毒での患者数は約 5,000 人に達しており、わが国でも、昭和 53 年に日立市などでホタテガイを原因とした中毒では 366 人、昭和 56 年に茨城県波崎町などでコタマガイを原因とした中毒では 275 人もの患者を出している。

中毒原因物質：DSP 成分はすべて脂溶性のポリエーテル化合物で、オカダ酸 (OA) とその同族体であるジノフィシストキシン (DITX) 類を含めた OA 群 (図 10-1)¹⁾、ペクテノトキシン (PTX) 群 (図 10-2)²⁾、イエソトキシン (YITX) 群 (図 10-3)³⁻⁴⁾ の 3 つに大別される。マウス (腹腔内投与) に対する最小致死量は、OA 200 μ g/kg、DITX1 160 μ g/kg、PTX1 250 μ g/kg、YITX 100 μ g/kg である。強い下痢原性を示す OA 群が DSP 中毒の主要な原因毒である⁵⁾。貝類中の OA

群の組成には地域性が見られ、日本では DITX1 と DITX3、ヨーロッパでは OA、カナダ大西洋岸では OA と DITX1 が主成分である。OA 群は発がんプロモーター作用も示し、たとえ中毒量以下であっても長期間摂取による発がんが懸念されている⁶⁾。PTX 群は下痢原性は弱いが強いのど臓器毒性を有する。YITX 群は下痢原性を示さないで DSP に含めてよいかどうか疑問視されているが、ほかの DSP 成分よりマウス毒性が高いので警戒を要する。毒の起源は *Dinophysis fortii*⁷⁾、*Prorocentrum lima*⁸⁾、*Protoceratium reticulatum*⁹⁾ などの渦鞭毛藻である。

中毒量：ヒトの最小発症量は 4MU (DSP の 1MU は、体重 16～20g のマウスを 24 時間で死亡させる毒量と定義されている。OA の 1MU は 4 μ g に相当する) と推定されている。

中毒対策：PSP 同様に、原因プランクトンの発生ならびに各種生物の毒化状況に対する監視体制が整備され、毒化貝類の出荷規制が行われている。出荷規制値は 0.05MU/g である。

分析方法：分析のターゲットは DSP の主成分である OA 群に向けられ、HPLC 法と ELISA 法がほぼ確立されている。HPLC 分析では、フグ毒や PSP の場合とは異なりプレラベル法に基づいて行われている。すなわち、DSP を蛍光化試薬と反応させて蛍光物質に変え、逆相カラムで分離して蛍光検出する。OA をはじめとしたカルボキシル基を有する成分 (OA、DITX1、PTX6、PTX7) の蛍光化には 9-アンスリルジアゾメタン (ADAM) が用いられ、図 10-4 に示すようなクロマトグラムが得られている¹⁰⁾。分析に必要な OA と DITX1 は市販品を入手できる。最小検出量は約 100pg (0.00002～0.00003MU に相当する) で、出荷規制値である 0.05MU/g (OA に換算すると 0.2 μ g/g になる) のレベルの測定は容易である。そのほか 1 級アルコール基を有する成分 (PTX1、PTX4) は 1-アンスロイルニトリルで¹¹⁾、YITX は 4-[2-(6,7-ジメトキ

シ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリニル)エチル]-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン (DMWQ-TAD) で蛍光化され¹²⁾、それぞれ良好な分離が達成されている。

一方、OA 群の分析のために、OA に対するモノクローナル抗体を利用した ELISA 法が開発されている。Usagawa et al.¹³⁾ は、マイクロプレートに固相化した OA 群の牛血清アルブミン複合体と試料中の OA 群とのモノクローナル抗体に対する競合的結合を利用した競合 ELISA 法を、Shestowsky et al.¹⁴⁾ は固相化にモノクローナル抗体に対する抗体を用いた競合 ELISA 法を報告している。Usagawa et al.の方法に準じた DSP-Check はパナファーム社から、Shestowsky et al.の方法に準じた Okadaic Acid ELISA Kit はカナダ Rougier Bio-Tech 社から発売されている。いずれのキットも OA 分析用としては実用レベルに達しているが、わが国の OA 群の主成分である DTX3 と反応しないことが問題点である。その後松浦 et al.¹⁵⁾ は、DTX3 を含めた OA 群と反応するモノクローナル抗体を作製し、直接非競合 ELISA 法により OA 群の分析が可能であることを示した。この方法に基づいた OA-Check と呼ばれる ELISA キットがヤトロン社から発売されており、わが国における OA 群の分析に適していると考えられる。操作方法は OA-Check の使用説明書に詳しく書かれているので割愛するが、検出感度は 20ng/ml である。

文献

- 1) Yasumoto T, Murata M, Oshima Y, Sano M, Matsumoto GK, Clardy J: Diarrhetic shellfish toxins. *Tetrahedron* 41, 1019-1025 (1985).
- 2) Murata M, Sano M, Iwashita T, Naoki H, Yasumoto T: The structure of pectenotoxin-3, a new constituent of diarrhetic shellfish toxins. *Agric Biol Chem* 50, 2693-2695 (1986).
- 3) Murata M, Kumagai M, Lee JS, Yasumoto T: Isolation and structure of yessotoxin, a novel polyether compound implicated in diarrhetic shellfish poisoning. *Tetrahedron Lett* 28, 5869-5872 (1987).
- 4) Daiguji M, Satake M, Ramstad H, Aune T, Naoki H, Yasumoto T: Structure and fluorometric HPLC determination of 1-desulfoyessotoxin, a new yessotoxin analog isolated from mussels from Norway. *Natural Toxins* 6, 235-239 (1998).
- 5) Hamano Y, Kinoshita Y, Yasumoto T: Suckling mice assay for diarrhetic shellfish toxins. In: *Toxic Dinoflagellates* (Anderson DM, White AW, Baden DG eds), Elsevier, New York, 1985, pp 383-388.
- 6) 西脇理英, 藤木博太: 海洋生物の発がん研究への応用。化学で探る海洋生物の謎 (化学増刊 121) (安元 健編), 化学同人, 京都, 1992, pp 139-148.
- 7) Lee JS, Igarashi T, Fraga S, Dahl E, Hovgaard P, Yasumoto T: Determination of diarrhetic shellfish toxins in various dinoflagellate species. *J Appl Phycol* 1, 147-152 (1989).
- 8) Marr JC, Jackson AE, McLachlan JL: Occurrence of *Prorocentrum lima*, a DSP toxin-producing species from the Atlantic coast of Canada. *J Appl Phycol* 4, 17-24 (1992).
- 9) Satake M, MacKenzie L, Yasumoto T: Identification of *Protocerratum reticulatum* as the biogenetic origin of yessotoxin. *Nat Toxins* 5, 164-167 (1997).
- 10) Lee JS, Yanagi T, Kenma R, Yasumoto T: Fluorometric detection of diarrhetic shellfish toxins by high-performance liquid chromatography. *Agric Biol Chem* 51, 877-881 (1987).
- 11) Yasumoto T, Fukui M, Sasaki K, Sugiyama K: Determinations of marine toxins in food. *J AOAC Int* 78, 574-582 (1995).
- 12) Yasumoto T, Takizawa A: Fluorometric measurement of yessotoxins in shellfish by

high-pressure liquid chromatography. Biosci Biotech Biochem 61, 1775-1777 (1997).

13) Usagawa T, Nishimura M, Itoh Y, Uda T, Yasumoto T: Preparation of monoclonal antibodies against okadaic acid prepared from the sponge *Halichondria okadai*. Toxicon 27, 1323-1330 (1989).

14) Shestowsky WS, Quilliam MA, Sikorska HM: An idiotypic-anti-idiotypic competitive immunoassay for quantitation of okadaic acid. Toxicon 30, 1441-1448 (1992).

15) 松浦司郎, 浜野米一, 喜多 寛, 高垣 裕: 有機溶媒耐性マウスモノクローナル抗オカダ酸抗体を用いた下痢性貝毒(オカダ酸群)の酵素免疫測定法. 衛生化学 40, 365-373 (1994).

11. 記憶喪失性貝毒 (Amnesic Shellfish Poison, ASP)

中毒原因種: ムラサキイガイ。そのほかの二枚貝、プランクトンフィーダーの魚類、二枚貝を餌とするカニ類なども中毒を引き起こす可能性がある。

中毒症状: 食後数時間以内に、吐き気、腹痛、下痢、頭痛、食欲減退がみられ、重症の場合には記憶喪失、混乱、平衡感覚の喪失、けいれんの後に昏睡により死亡する。死亡しない場合にも記憶障害の後遺症が長期間続くことがある。

中毒例: 1987年11月から12月にかけて、カナダ大西洋岸のプリンスエドワード島周辺で養殖ムラサキイガイの摂食により発生した中毒が唯一の例である。患者数は100人を越え、そのうち4人(ただし1人は貝の摂食が直接の死因かどうか不明である)が食後11日から24日以内に死亡、12人に記憶喪失の後遺症が残った^{11, 12)}。中毒例はないが、ムラサキイガイ以外の二枚貝、プランクトンフィーダーであるアンチョビー、アメリカ西海岸に生息するダンジネスクラブ *Cancer magister* (和名ホクヨ

ウイケチョウガニ)のドウモイ酸による毒化も観察されている¹³⁾。ダンジネスクラブは肉食性で、餌の二枚貝からドウモイ酸を取り込んだと考えられている。1991年には有毒と疑われたダンジネスクラブが日本に輸入されて問題になったが、日本に輸入されたカニに関してはアメリカ食品医薬品局(FDA)が安全宣言を出して決着をみた。なお、毒化したアンチョビーを食べた数百羽のペリカン類が死亡した例が1991年にカリフォルニアで¹⁴⁾、1996年にはメキシコで¹⁵⁾報告されている。また、1998年にはカリフォルニアで、同様にアンチョビーにより中毒した70頭のトドが海岸に打ち上げられ、47頭が死亡した例もある¹⁶⁾。

中毒原因物質: 毒成分の本体はアミノ酸の一種ドウモイ酸である(図11-1)¹⁷⁾。ドウモイ酸は、1959年に、鹿児島県徳之島で回虫駆除に服用されていた紅藻ハナヤナギ(現地名ドウモイ)から有効成分として分離されていた化合物である¹⁸⁾。紅藻マクリ(カイニンソウ)からは、ドウモイ酸と構造の類似した回虫駆除成分であるカイニン酸が得られている。ドウモイ酸もカイニン酸も中枢神経の興奮性神経伝達物質であるL-グルタミン酸と似た構造で、グルタミン酸受容体のうちカイニン酸型の受容体に対して高い親和性を示し、記憶に関与する脳の海馬を選択的に破壊して記憶障害を招く。ドウモイ酸の受容体に対する親和性は、グルタミン酸の30~100倍、カイニン酸の3倍である。ドウモイ酸の起源は、カナダの中毒例では *Pseudo-nitzschia multiseries* であることが証明され¹⁹⁾、そのほか *Pseudo-nitzschia* 属の *P. australis*¹⁰⁾ や *P. pseudodelicatissima*¹¹⁾ もドウモイ酸を生産することが明らかにされている。

中毒量: カナダの中毒例ではドウモイ酸の摂取量は軽症者で60~110mg、重症者で115~290mgであり、数十mgで確実に発症すると考えられる。

中毒対策: アメリカおよびカナダではドウモイ酸の出荷規制値として20ppmが設定されている。日

本ではまだ規制値は定められていないが、日本沿岸でも有毒珪藻は分布するし、二枚貝にも低濃度ながらドゥモイ酸は検出されているので¹²⁾、有毒プランクトンの監視をはじめとした中毒防止対策を早急に立てておく必要がある。

分析方法：ドゥモイ酸の分析については小瀧¹³⁾の総説が参考になる。化学的分析としては HPLC 法が一般的で、移動相に水-アセトニトリル-酸（トリフルオロ酢酸、ヘプタフルオロ酢酸、リン酸など）の系を用いて逆相カラムで分離されている¹⁴⁻¹⁶⁾。検出は波長 242nm の UV 吸収（ドゥモイ酸の共役二重結合の吸収）による。抽出、クリーンアップ操作は Hatfield et al.¹⁵⁾ の方法が推奨されている。試料からの抽出には 50%メタノールを用い、抽出液を SAX-SPE カートリッジ（Supelco 社製または J. T. Baker 社製がいい結果を与える）に添加する。0.1 M NaCl 含有 10%アセトニトリルで洗浄後、0.5 M NaCl 含有 10%アセトニトリルで溶出し、HPLC に供する。Hatfield et al.¹⁵⁾ がダンジネスクラブの内臓中のドゥモイ酸を分析したときのクロマトグラムを図 11-2 に示すが、ドゥモイ酸の定量を妨害するピークはみられない。検出限界はおおよそ 0.3ng である。ドゥモイ酸の標品は市販品を購入できる。

HPLC 法のほかには、最近ドゥモイ酸に対するモノクローナル抗体を用いた ELISA 法も報告されている¹⁷⁾。0.04 μ g/g 以下のドゥモイ酸も検出可能であり、クリーンアップ操作は不要であることと多数の試料を同時に分析できる利点を考慮すると将来有望な分析法と思われる。

文献

- 1) Quilliam MA, Wright JLC: The amnesic shellfish poisoning mystery. *Anal Chem* 61, 1053A-1060A (1989).
- 2) Perl TM, Dedard L, Kosatsky T, Hockin JC, Todd ECD, Remis RS: An outbreak of toxic encephalopathy by eating mussels contaminated with domoic acid. *New Engl J*

Med 322, 1775-1780 (1990).

- 3) Wekell JC, Gauglitz EJ, Barnett HJ, Hatfield C, Eklund M: The occurrence of domoic acid in razor clams (*Siliqua patula*), Dungeness crab (*Cancer magister*), and anchovies (*Engraulis mordax*). *J Shellfish Res* 13, 587-593 (1994).

- 4) Work TM, Barr B, Beale AM, Fritz L, Quilliam MA, Wright JLC: Epidemiology of domoic acid poisoning in brown pelicans (*Pelecanus occidentalis*) and Brant's cormorants (*Phalacrocorax penicillatus*) in California. *J Zoo Wildl Med* 24, 54-62 (1993).

- 5) Beltran AS, Palafox-Urbe M, Grajales-Montiel J, Cruz-Villacorta A, Ochoa J: Sea bird mortality at Cabo San Lucas, Mexico: evidence that toxic diatom blooms are spreading. *Toxicon* 35, 447-453 (1997).

- 6) Lefebvre KA, Powell CL, Busman M, Doucette GJ, Moeller PDR, Silver JB, Miller PE, Hughes MP, Singaram S, Silver MW, Tjeerdema RS: Detection of domoic acid in northern anchovies and California sea lions associated with an unusual mortality event. *Natural Toxins* 7, 85-92 (1999).

- 7) Wright JLC, Boyd RK, Freitas ASW, Falk M, Foxall RA, Jamieson WD, Laycock MV, McCulloch AW, McInnes AG, Odense P, Pathak VP, Quilliam MA, Ragan MA, Sim PG, Thibault P, Walter JA: Identification of domoic acid, a neuroexcitatory amino acid, in toxic mussels from Eastern Prince Edward Island. *Can J Chem* 67, 481-490 (1989).

- 8) Takemoto T, Daigo K: Constituents of *Chondria armata*. *Chem Pharm Bull* 6, 578-580 (1958).

- 9) Bates SS, Bird CJ, de Freitas ASW, Foxall R, Gilgan M, Hanic LA, Johnson GR, McCulloch AW, Odense P, Pocklington R, Quilliam MA, Sim PG, Smith JC, Subba Rao DV, Todd ECD, Walker JA, Wright JLC: Pennate diatom

Nitzschia pungens as the primary source of domoic acid, a toxin in shellfish from Eastern Prince Edward Island Canada. *Can J Fish Aquat Sci* 46, 1203-1215 (1989).

10) Garrison DL, Conrad SM, Eilers PP, Waldron EM: Confirmation of domoic acid production by *Pseudonitzschia australis* (Bacillariophyceae) culture. *J Phycol* 28, 604-607 (1992).

11) Martin JL, Haya K, Burridge LE, Wildish DJ: *Nitzschia pseudodelicatissima*-a source of domoic acid in the Bay of Fundy, eastern Canada. *Mar Ecol Prog Ser* 67, 177-182 (1990).

12) Kotaki Y, Koike K, Sato S, Ogata T, Fukuyo Y, Kodama M: Confirmation of domoic acid production of *Pseudo-nitzschia multiseries* isolated from Ofunato Bay, Japan. *Toxicon* 37, 677-682 (1999).

13) 小瀧裕一: 記憶喪失性貝毒ドウモイ酸の分析。ぶんせき 1995, 474-476 (1995).

14) Lawrence JF, Cleroux C, Truelove JF: Comparison of high-performance liquid chromatography with radioimmunoassay for the determination of domoic acid in biological samples. *J Chromatogr* 662, 173-177 (1994).

15) Hatfield CL, Wekell JC, Gauglitz EJ, Jr, Barnett HJ: Salt clean-up procedure for the determination of domoic acid by HPLC. *Natural Toxins* 2, 206-211 (1994).

16) Quilliam MA, Xie M, Hardstaff WR: Rapid extraction and cleanup for liquid chromatography of domoic acid in unsalted seafood. *J AOAC Int* 78, 543-554 (1995).

17) Kawatsu K, Hamano Y, Noguchi T: Production and characterization of a monoclonal antibody against domoic acid and its application to enzyme immunoassay. *Toxicon* 37, 1579-1589 (1999).

12. 神経性貝毒 (Neurotoxic Shellfish Poison, NSP)

中毒原因種: 各種二枚貝。

中毒症状: 食後 1~3 時間で発症する。主な中毒症状は口内のしびれとひりひり感、運動失調、胃腸障害、温度感覚異常である。2~3 日で回復する。

中毒例: 食中毒例はまれであるが、1993 年にはニュージーランドで患者 186 人という大規模な事件が起こっている。わが国での中毒例はない。アメリカのフロリダ半島では、毒を生産する渦鞭毛藻 *Gymnodinium breve* による魚の大量斃死とエアゾール毒 (風で吹き飛ばされてきたプランクトンや毒成分によって、沿岸の人々は目やのどに刺激を受け、一時的に呼吸障害におちいるのでエアゾール毒と呼ばれる) による被害が深刻である。

中毒原因物質: 中毒原因物質はブレーベトキシン類 (図 12-1) である。ニュージーランドで中毒を起こしたマルオスダレガイ科のヌノメオオハナガイ (*Austrovenus stutchburyi*) からは BTXB1¹⁾ が、greenshell mussel (*Perna canaliculus*) からは主成分として BTXB4²⁾ が、副成分として BTXB2³⁾ と BTXB3⁴⁾ が単離されている。ただし、*G. breve* の主要な毒成分である BTXB と PstTx-3 は貝類には検出されず、貝類で生体内変換が起こっている。ブレーベトキシン類はナトリウムチャンネルに作用し、ナトリウムイオンが細胞内に流入するのを増大させる。

文献

1) Ishida H, Nozawa A, Totoribe K, Muramatsu N, Nukaya H, Tsuji K, Yamaguchi K, Yasumoto T, Kaspar HF, Berkett N, Kosuge T: Brevetoxin B1, a new polyether marine toxin from the New Zealand shellfish, *Austrovenus stutchburyi*. *Tetrahedron Lett* 36, 725-728 (1995).

2) Morohashi A, Satake M, Naoki H, Kaspar HF, Oshima Y, Yasumoto T: Brevetoxin B4 isolated from greenshell mussels *Perna canaliculus*, the major toxin involved in neurotoxic shellfish poisoning in New Zealand. *Natural Toxins* 7, 45-48 (1999).

3) Murata K, Satake M, Naoki H, Kaspar HF, Yasumoto T: Isolation and structure of a new brevetoxin analog, brevetoxin B2, from greenshell mussels from New Zealand. *Tetrahedron* 54, 735-742 (1998).

4) Morohashi A, Satake M, Murata K, Naoki H, Kaspar HF, Yasumoto T: Brevetoxin B3, a new brevetoxin analog isolated from the greenshell mussel *Perna canaliculus* involved in neurotoxic shellfish poisoning in New Zealand. *Tetrahedron Lett* 36, 8995-8998 (1995).

13. アザスピロ酸

中毒原因種：ムラサキイガイ。そのほかの二枚貝も中毒原因となる可能性がある。

中毒症状：主な症状は吐き気、嘔吐、下痢、腹痛などの消化器系障害で、DSP 中毒の場合と類似している。

中毒例：1995 年 11 月に、オランダでムラサキイガイを摂食して少なくとも 8 人の患者を出している。このときのムラサキイガイはアイルランド北西岸の Killary 湾で養殖されていたものである。1997 年 11 月には、北西アイルランドの Arranmore 島でも中毒事件が発生している。PSP や DSP を生産する有毒プランクトンが減少する冬季に発生していることが特徴である。わが国での中毒例はない。

中毒原因物質：中毒原因毒としてアザスピロ酸類（図 13-1）が同定されている。1995 年のオランダの有毒ムラサキイガイからまずアザスピロ酸が単

離され¹⁾、その後 1997 年のアイルランドの有毒貝からはアザスピロ酸のほかに 2 種類の同族体（アザスピロ酸-2 および 3）も検出されている²⁾。原因毒のアザスピロ酸にちなんで中毒はアザスピロ酸中毒（Azaspiracid Poisoning, AZP）と命名されている。アザスピロ酸、アザスピロ酸-2、アザスピロ酸-3 のマウス（腹腔内投与）に対する致死量は、それぞれ 200、110、140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。毒の起源は不明であるが、アザスピロ酸が DSP 同様にポリエーテル化合物であることから渦鞭毛藻の可能性が高い。

文献

1) Satake M, Ofuji K, Naoki H, James KJ, Furey A, McMahon T, Silke J, Yasumoto T: Azaspiracid, a new marine toxin having unique spiro ring assemblies, isolated from Irish mussels, *Mytilus edulis*. *J Am Chem Soc* 120, 9967-9968 (1998).

2) Ofuji K, Satake M, McMahon T, Silke J, James KJ, Naoki H, Oshima Y, Yasumoto T: Two analogs of azaspiracid isolated from mussels, *Mytilus edulis*, involved in human intoxication in Ireland. *Natural Toxins* 7, 99-102 (1999).

14. 巻貝の唾液腺毒

中毒原因種：スルガバイ、ムカシエゾボラ、ヒメエゾボラ、エゾボラモドキ、ヒメエゾボラモドキなどエゾバイ科の多くと、フジツガイ科のアヤボラなどの肉食性巻貝が中毒原因となる。ヒメエゾボラモドキとエゾボラモドキによる中毒例がとくに多い。これら巻貝はツブとかツブ貝、あるいは単にバイとして市販されている。

中毒症状：食後 30 分から 1 時間で発症し、頭痛、めまい、船酔い感、足のふらつき、眼底の痛み、眼のちらつき、嘔吐感などがみられる。通常 2~3 時間で回復し、死亡することはない。酒に酔ったよう

な症状があることから、原因巻貝は地方によっては酔い貝として知られている。また、眠気を催すことからヒメエゾボラはネムリツブとも呼ばれている。

中毒例：毎年 1 件程度の中毒が発生している。原因巻貝は酒のつまみにすることが多く、中毒しても酒に酔っ払ったとして見過ごさせているケースもあると思われる。

中毒原因物質：毒成分はテトラミン ($(\text{CH}_2)_4\text{N}^+$) で唾液腺に局在している¹⁾。唾液腺のテトラミン含量は一般に数 mg/g で、10mg/g 以上のものもある。実験動物にテトラミンを投与しても体外排泄が非常に早いことが認められており、中毒が短時間で終わることと一致している。フジツガイ科のカコボラの唾液腺は猛毒であるが、毒成分は熱に不安定なタンパク質で食品衛生上の問題はない²⁾。

中毒量：テトラミンのヒトでの中毒量は橋本³⁾によれば 350~450mg とされており、貝数十個に相当する。しかしながら実際にはもっと少数の貝を食べても中毒は発生しているようで、約 10mg という少量でも発症することを示唆する報告もある⁴⁾。中毒量は 50mg 以上⁵⁾ というのが妥当だと思われる。

中毒対策：唾液腺を除去すれば中毒は防止できる。

分析方法：藤井 et al.⁵⁾ の比色定量法が簡便である。定量限界は 200 $\mu\text{g/g}$ で、唾液腺中のテトラミンを測定するには十分である。

文献

- 1) Anthoni U, Bohlin L, Larsen C, Nielsen P, Nielsen NH, Christophersen C: Tetramine: occurrence in marine organisms and pharmacology. *Toxicol* 27, 707-716 (1989).
- 2) Shioni K, Mizukami M, Shimakura K, Nagashima Y: Toxins in the salivary gland of some marine carnivorous gastropods. *Comp*

Biochem Physiol 107B, 427-432 (1994).

3) 橋本芳郎: 魚貝類の毒. 学会出版センター, 東京, 1977, pp 24-26.

4) 新藤哲也, 牛山博文, 観 公子, 齋藤寛, 原康裕, 上原貞一, 安田和男: イオンクロマトグラフィーによる巻貝(軟体動物)中テトラミンの分析及び調理による消長. *食衛誌* 41, 11-16 (2000).

5) 藤井令子, 森脇直子, 田中幸生, 小川時彦, 森悦男, 齋藤充司: テトラプロモフェノールフタレインエチルエステルを用いた巻貝中テトラミンの比色定量. *食衛誌* 33, 237-240 (1992).

15. バイの毒

中毒原因種：バイ。中腸腺のみが有毒である。

中毒例および中毒症状：1957 年に新潟県寺泊産のバイで、1980 年に福井県坂尻産のバイで発生した中毒では、腹痛、嘔吐、下痢、口唇のしびれ、四肢のけいれん、意識混濁などがみられた。一方、1965 年に静岡県沼津産のバイにより発生した 14 件(患者 26 人)の中毒では、中毒症状が異なっている。視力減退、瞳孔散大という特徴的な症状のほか、言語障害、唇のしびれ、便秘などが認められた。沼津産バイによる同様な中毒はその後数年間にわたって散発的に発生した。

中毒原因物質：1980 年の中毒原因毒はフグ毒 TTX であることが証明されており^{1), 2)}、1957 年の中毒事件も症状から TTX によるものと考えられている。1965 年の中毒の原因物質は、図 15-1 に示すネオスルガトキシン³⁾とプロスルガトキシン⁴⁾である。

文献

- 1) Noguchi T, Maruyama J, Ueda Y, Hashimoto K, Harada T: Occurrence of tetrodotoxin in the Japanese ivory shell *Babylonia japonica*. *Nippon Suisan Gakkaishi* 47, 909-913 (1981).

2) Yasumoto T, Oshima Y, Hosaka M, Miyakoshi S: Occurrence of tetrodotoxin in the ivory shell *Babylonia japonica* from Wakasa Bay. *Nippon Suisan Gakkaishi* 47, 929-934 (1981).

3) Kosuge T, Tsuji K, Hirai K: Isolation of neosurugatoxin, from the Japanese ivory shell, *Babylonia japonica*. *Chem Pharm Bull* 30, 3255-3259 (1982).

4) Kosuge T, Tsuji K, Hirai K, Fukuyama T, Nukaya H, Ishida H: Isolation of a new toxin, prosurugatoxin, from the toxic Japanese ivory shell, *Babylonia japonica*. *Chem Pharm Bull* 33, 2890-2895 (1985).

16. アワビの毒

中毒原因種：メガイ、トコブシ、エゾアワビなどのアワビ類。2月から5月の春先のアワビの中腸腺のみが有毒である。東北地方では「春先のアワビのツノマタ（内臓）を食べるとネコの耳が落ちる」という言い伝えが古くからある。春先のアワビのツノワタを食べたネコはうるしにかぶれたようになり、かゆいためたよく耳をかき、耳がなくなってしまうこともあるという。

中毒症状：食後1~2日で顔面や四肢に発赤、はれ、疼痛がみられる。やけど様水泡が現れ化膿することもある。全治には約20日を要する。発症には日光にあたる必要がある。光過敏症の一種である。

中毒例：明治27年4月に長崎県壱岐島で、昭和22年3月に岩手県気仙郡三陸町で中毒が発生し、患者数はそれぞれ1人、16人であった。

中毒原因物質：原因毒はピロフェオホルバイド a (図 16-1) である。本物質はクロロフィル a の誘導体であり、アワビの餌である海藻のクロロフィル由来すると考えられる。ピロフェオホルバイド a が

春先にだけ中腸腺に蓄積する理由は不明である。

中毒対策：春先のアワビ類の内臓は摂取しない。

17. オゴノリ毒

中毒原因種：紅藻オゴノリ類。

中毒例と中毒症状：食中毒事件は国内で3件、国外で3件の合計6件が報告されている(表 17-1)。患者総数は32人と多くはないが、死者が6人というように致命率の高いことが特徴である。国内での最初の中毒は、1980年8月に山形県酒田市で発生した。付近の海岸で採取したツルシラモを一晚井戸水に浸し、翌日の夕食にみそ汁に入れて家族4人で食べたところ(推定摂取量は13~40g/人)、食後まもなく吐き気、嘔吐、下痢、腹痛を訴えた。3人は翌日回復したが、もっとも多く食べた1人は血圧低下、意識混濁を経て発症後23時間で死亡した。国内のそのほかの2件とサンフランシスコの事件での中毒症状もほぼ同じである。1991年のグアムでの中毒では、上記症状に加えて知覚異常、皮膚の発赤、全身けいれん、呼吸困難が認められ、1994年のハワイでの中毒ではバーニングセンセーション(口やのどの灼けるような感覚)という特異な症状もみられた。いずれの中毒事件でも、オゴノリ類を生あるいは軽くゆでてサラダや酢の物、あるいはみそ汁の具として食べて発生しているが、グアムやハワイでは土地の人によって長年食用とされていたにもかかわらず中毒は突然発生した。なお、わが国では、オゴノリ類はアルカリ処理を施して刺し身のつまとして流通しているが、こうしたオゴノリ類による中毒はない。

中毒原因物質：中毒事件での症状の違いに対応して、3つのタイプの毒成分が知られている。国内3件とサンフランシスコでの中毒の原因毒は、オゴノリを細切して水に漬けておくとプロスタグランジン類、とくにE₂(図 17-1)が著しく増加すること¹⁾、

中毒検体から多量のプロスタグランジン類が検出されること、細切したオゴノリにアラキドン酸を加えるとプロスタグランジン E_2 が増加することから、藻体中の酵素作用により藻体や食べあわせた食品中の高度不飽和脂肪酸から生成したプロスタグランジン類（とくに E_2 ）であることが示されている²⁾。プロスタグランジン類は下痢や血圧低下を引き起こす作用を示すので、中毒の主要な原因物質であることは間違いなさであろうが、わずかに数十 g の海藻中のプロスタグランジンがヒトを死亡させる可能性については疑問もある。一方、カタオゴノリによるグアムでの中毒ではポリカバノシド A を主成分とするポリカバノシド類（図 17-2）^{3) 4)} が、モサオゴノリによるハワイでの中毒ではアプリアトキシンやデブロモアプリアトキシンといったアプリアトキシン類（図 17-3）^{5) 6)} が原因毒である。アプリアトキシン類はアメフラシの毒成分として最初に単離され^{7) 8)}、その後、海産藍藻 *Lyngbya majuscula* との接触により海水浴客の肌に延焼や潰瘍が生じるいわゆる swimmer's itch の原因物質であることが示されている⁹⁾。アメフラシのアプリアトキシンは藍藻由来と考えられているが、モサオゴノリの場合もアプリアトキシン類は海藻の産物ではなく真の生産者は藍藻である。カタオゴノリのポリカバノシド類は海藻自身の産物であると推定されている。ポリカバノシドのマウス（腹腔内投与）に対する最小致死量は 0.2~0.4mg/kg である。アプリアトキシンは 40ng という少量でマウス（腹腔内投与）に下痢を引き起こす。

中毒量：少量の海藻で発症し、30g 程度では死亡する可能性がある。

中毒対策：オゴノリ類は生で食べないこと。

文献

- 1) Fusetani N, Hashimoto K: Prostaglandin E_2 : a candidate for causative agent of 'ogonori' poisoning. *Nippon Suisan Gakkaishi* 50, 465-469 (1984).
- 2) Noguchi T, Matsui T, Miyazawa K, Asakawa M, Iijima N, Shida Y, Fuse M, Hosaka Y, Kirigaya C, Watabe K, Usui S, Fukagawa A: Poisoning by the red alga 'ogonori' (*Gracilaria verrucosa*) on the Nojima coast, Yokohama, Kanagawa Prefecture, Japan. *Toxicon* 32, 1533-1538 (1994).
- 3) Yotsu-Yamashita M, Haddock RL, Yasumoto T: Polycavernoside A: a novel glycoside macrolide from the red alga *Polycavernosa tsudai* (*Gracilaria edulis*). *J Am Chem Soc* 115, 1147-1148 (1993).
- 4) Yotsu-Yamashita M, Seki T, Paul VJ, Naoki H, Yasumoto T: Four new analogs of polycavernoside A. *Tetrahedron Lett* 36, 5563-5566 (1995).
- 5) Nagai H, Yasumoto T, Hokama Y: Aplysiatoxin and debromoaplysiatoxin as the causative agents of a red alga *Gracilaria coronopifolia* poisoning. *Toxicon* 34, 753-761 (1996).
- 6) Nagai H, Kan Y, Fujita T, Sakamoto B, Hokama Y: Manaucalide C and anhydrodebromoaplysiatoxin, toxic constituents of the Hawaiian red alga, *Gracilaria coronopifolia*. *Biosci Biotech Biochem* 62, 1011-1013 (1998).
- 7) Kato Y, Scheuer PJ: Aplysiatoxin and debromoaplysiatoxin, constituents of the marine mollusk *Stylocheilus longicauda* (Quoy and Gaimard, 1824). *J Am Chem Soc* 96, 2245-2246 (1974).
- 8) Kato Y, Scheuer PJ: The aplysiatoxins. *Pure Appl Chem* 41, 1-14 (1975).
- 9) Moore RE, Blackman AJ, Cheuk CF, Mynderse JS, Matsumoto GK, Clardy J, Woodward RW, Craig JC: Absolute stereochemistries of the aplysiatoxins and oscillatoxin. *A J Org Chem* 49, 2484-2489 (1984).

18. ヒスタミン

中毒原因種：サンマ、アジ、イワシ、サバ、マグロ、カツオなどの赤身魚。

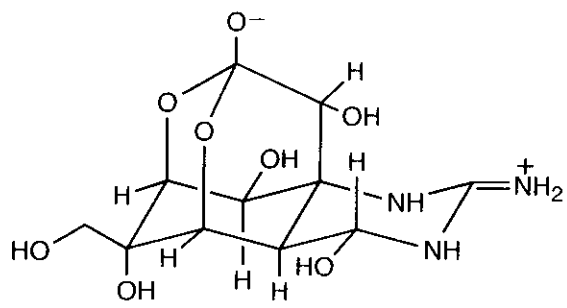
中毒症状：食後 30～60 分で、顔（とくに目の周りや耳たぶ）の熱感、頭痛、全身の紅潮、じんましんなどがみられる。アレルギー様の症状があることから、本中毒はアレルギー様食中毒と呼ばれている。

中毒例：昭和 26～28 年ごろに、サンマみりん干しによる集団食中毒が全国的に発生している。その後も各種赤身魚による中毒が多発したが、最近 10 年間では年間 2～3 件に減少している。

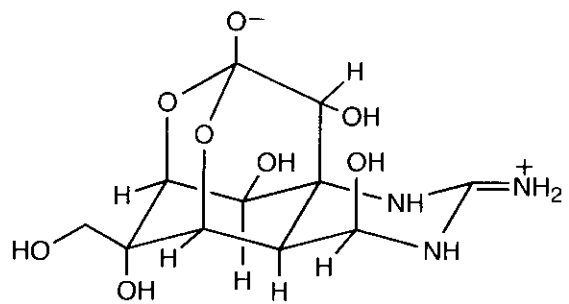
中毒原因物質：中毒原因物質はヒスタミンである。赤身魚の筋肉中に高濃度（700～1,800mg/100g）に含まれる遊離ヒスチジンが、陸生細菌の *Morganella morganii*（モルガン菌）や海洋細菌の *Photobacterium histaminum*、*P. phosphoreum* などのヒスチジン脱炭酸酵素作用を受けて生成される（図 18-1）。

中毒量：わが国では食品中のヒスタミン含量が 100mg/100g 以上で発症すると考えられているが、アメリカやカナダでは健康障害の基準を 50mg/100g に設定している。

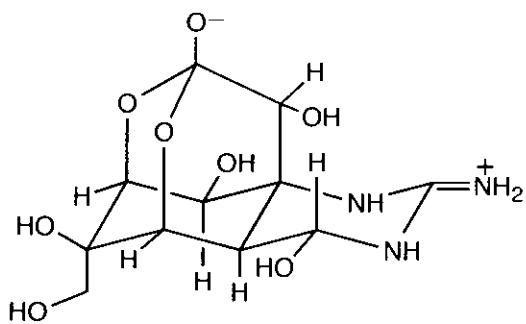
中毒対策：わが国ではヒスタミンに対する法的規制はないが、アメリカやカナダでは食品中のヒスタミン含量 5mg/100g を規制値としている。ヒスタミンには刺激的な辛味があるので、食べて辛味を感じたり舌がびりびりした場合には食用を控えたほうがいい。



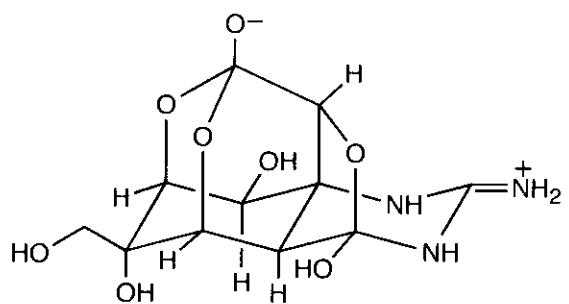
TTX



4-エピTTX



6-エピTTX



4,9-アンヒドロTTX

図1-1. テトロドトキシシン (TTX) およびその関連毒の構造

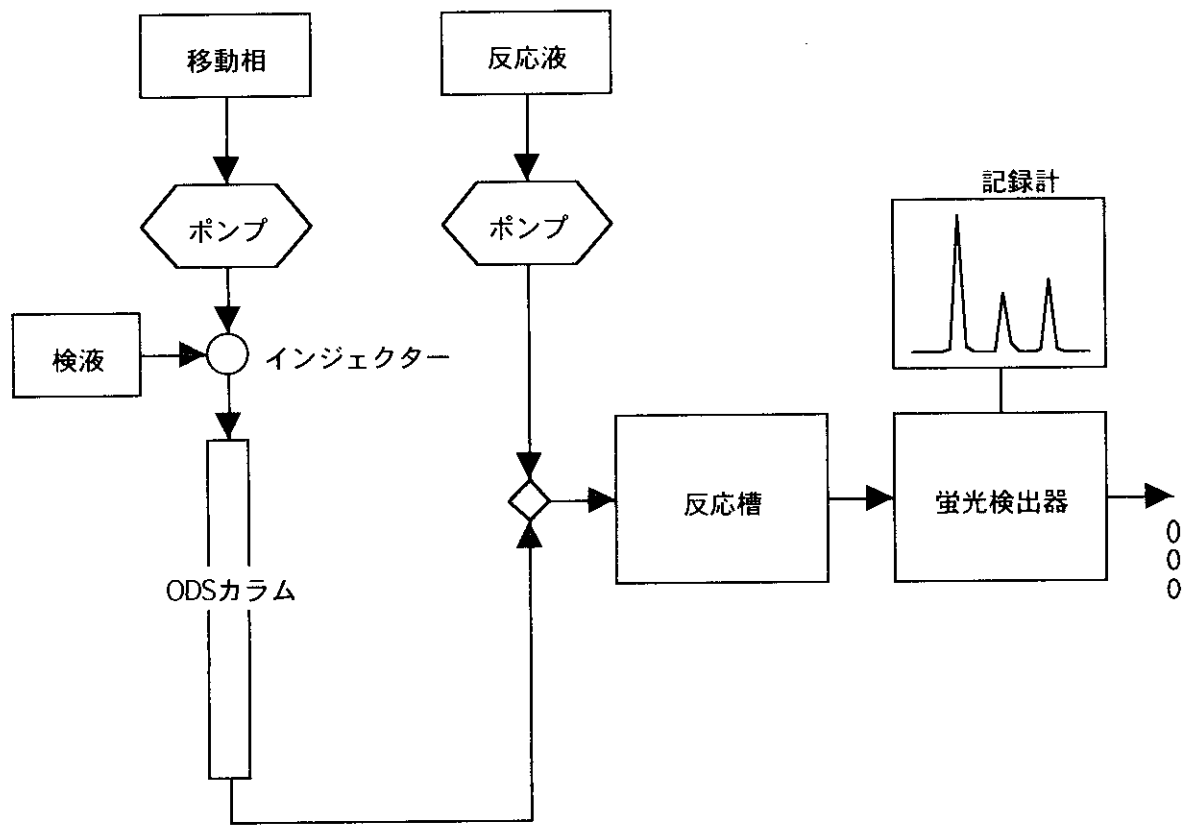


図1-2. フグ毒分析装置

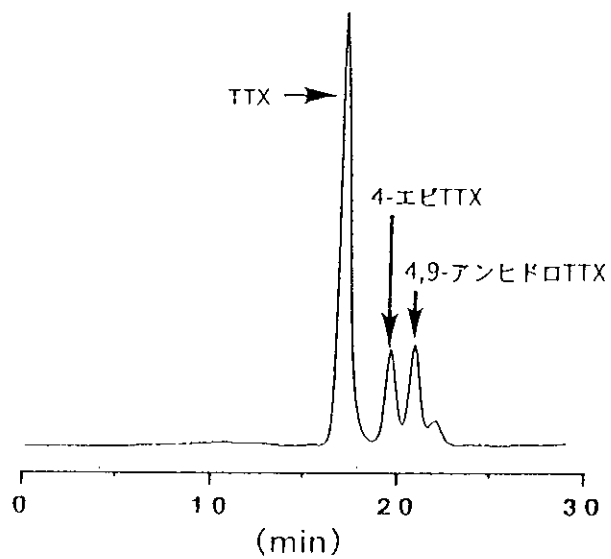


図1-3. ショウサイフグの肝臓から部分精製したフグ毒のHPLC分析

カラム : LichroCart Superspher 100RP-18 (e) (4 x 250 mm ; Merck)
移動相 (0.8ml/min) : 2mMヘプタンスルホン酸含有10mMリン酸緩衝液 (pH 7.0)
反応条件 : 3M NaOH (0.9ml/min) 、 110°C (コイル 0.5 mm x 30 m)
検出 : 励起波長385nm、蛍光波長505nm