

特集●食中毒の変遷と現状

年10月、長崎県長崎市で48歳の男性が天然コモングの肝臓を軽く調理し、筋肉と一緒に4切れ以上を食べて中毒した。食後30～60分で手足がしびれ始め、その1時間後には呼吸不全に陥り、チアノーゼが現れた。ただちに入院したが、まもなく呼吸麻痺で死亡した。食べ残しの筋肉と肝臓について毒性を調べたところ、筋肉は無毒であったが、肝臓の毒力は715～4,260 MU/gで、わずかな数ないし10数グラムの摂取でヒトの推定致死量(10,000 MU)に達することが明らかとなった。さらに機器分析により毒の本体はTTXと同定され、問題の男性はコモング肝臓のTTXを摂取したことにより死亡したと結論された。

中国や台湾では、日本ほど頻繁にはフグを食べないが、天然フグの喫食により多くの食中毒事例が発生している¹⁶⁾。日本の事情とは異なる例、すなわち、からすみ(ボラ卵巣の塩蔵品)の模造品として売られていたフグの卵巣、あるいはカワハギの肉として販売されていた有毒フグの乾燥魚肉を食べて中毒した例などもみられる。一方、東アジア地域以外の国では、一般にフグを食べる習慣が

なく、中毒事例はそれほど多くない。米国では海産フグの摂取により10名の死亡例が報告されているが、そのうち4例は1908～1925年にハワイで発生したもので、いずれもモヨウフグ属の1種が原因種とされている⁴⁾。一方バングラデシュでは、1998年11月にタキフグの卵巣の喫食による中毒事件が発生している。8名が摂食2時間後に、唇のしびれ、麻痺、嘔吐、呼吸困難などを呈し、このうち病院に搬送される途中2名、さらに入院後に3名が死亡したという。オランダ人船員2名が南アフリカ産フグの肝臓を食べ、20分以内に死亡したという記録もある⁴⁾。

2. 小型巻貝による中毒

中国や台湾では昔から、アラレガイ、ハナムシロガイ類縁種などの小型巻貝類を食べる習慣があり、それによる食中毒が頻発している¹⁶⁾¹⁷⁾。中国本土の場合、公式記録として残っているだけでも、1985年から2004年にかけての20年間に少なくとも28件の事例が発生しており、患者総数は187名、うち死者は21名にのぼる。一例を記すと次のようである。2001年6月に浙江省温



図3 腐肉食性巻貝キンシバイ

2007年7月に長崎市で本巻貝による食中毒事件が発生した。被害者は、しびれ、麻痺、呼吸困難などを呈したあと、一時呼吸停止に陥った。

嶺市において、ハナムシロガイ類緑種の喫食による中毒事件が発生した。患者は12歳～73歳の温嶺市民31名で、麻痺、吐き気、嘔吐、失語、昏睡などの症状を呈した。原因となった貝は近くの海岸で採られたもので、ポイルの上、1人10～100個食べていた。食べ残しの貝10個体の調査では、可食部で最大688 MU/g (平均307 MU/g) という高い毒性が認められ、原因物質はTTXと同定された。

小型巻貝によるTTX中毒は、中国・台湾だけの問題ではない。長崎市でも2007年7月にキンシバイという小型巻貝(図3)による食中毒事件が発生した。患者は60歳の女性で、しびれ、麻痺、呼吸困難などを経たあと、一時呼吸停止に陥る極めて重篤な症状を呈した。事件直後に食べ残しの貝を入手して調べたところ、筋肉や中腸腺から最高4,290 MU/gに達する高濃度のTTXが検出された。小型巻貝の毒蓄積機構は明らかでないが、それらは魚の死骸などを食べることから、'腐肉食性の巻貝'と呼ばれており、産卵後に死んだフグの有毒内臓を食べてTTXを蓄積している可能性もある。

3. その他の生物による中毒

前述のフグや小型巻貝以外にTTX中毒を引き起こす生物として、ボウシュウボラを上げることができる⁴⁾。1979年12月に静岡県清水市(現静岡市清水区)で同巻貝の中腸腺を食べて41歳の男性が中毒し、ただちに入院して人工呼吸器の助けを借りた。男性は2日間意識不明であったが、5日後には完全に回復した。食べ残しの中腸腺からは17,000 MUと、ヒトの推定致死量を超えるTTXが検出された。1982年に和歌山県、1987年に宮崎県でも同様の中毒が発生している。

一方、日本で問題になることはないが、タイやカンボジアなど東南アジアの一部の国ではカプトガニの卵を食材として利用しており、それによる食中毒がまれに発生する⁴⁾。患者の症状はTTXないしPSP中毒と類似する。マルオカプトガニの卵や肝臓から両毒が検出されており、これらの毒

のいずれか、もしくは両毒の共存によりカプトガニ中毒が引き起こされるものと考えられる。

V TTXとは異なる毒を持つフグによる中毒

1. PSPを持つフグ

東南アジアの河川や湖沼には淡水産の小型のフグが生息している。日本にも輸入されて観賞用に売られているが、食用にされることはない。しかしながらタイやカンボジアでは時にこれによる食中毒が発生し、死者も出ている。筆者らは1990年代にタイ産淡水フグ2種、*Tetraodon leirus* および *T. suvatii* の毒組成を調査した。その結果TTXは全く見当たらず、代わって主に皮から著量のPSPが検出された⁵⁾¹⁰⁾。PSPはある種の有毒植物プランクトンが産生する1群の神経毒で、このプランクトンが異常発生すると、その海域に棲む通常は無毒の二枚貝が毒化し、食中毒を引き起こすことがある¹⁾。PSPの主要成分であるサキシトキシン(STX)はTTXとは化学構造が異なる別の毒であるが、分子の大きさや毒力、中毒症状はTTXとほぼ同じで、0.5mg程度の極微量でヒトを死に至らしめることができる¹⁾。淡水フグではブラジル産の *Colomesus asellus* やカンボジア産の *T. nurgidus* も主に皮にPSP主体の毒を持つ⁵⁾。フィリピン産の数種の海産フグや日本近海産のホンフグも主要毒成分としてSTX群を保有することが明らかにされている⁵⁾。米国フロリダでは2002年～2004年にかけて、インディアン・リバー・ラグーン産の *Sphoeroides* 属のフグにより28の中毒事例が発生している。このフグは筋肉に多量のPSPを保有する。

2. バリトキシン様毒を持つフグ

バングラデシュには2種の淡水フグが生息している。これらに市場価値はほとんどないが、地方の漁村では他の魚種と混獲されたフグを食べ、死者を伴う中毒が頻発しているという。中毒事例を調査したところ、呼吸困難や麻痺など1部の症状はTTXもしくはPSP中毒と共通するものであつ

STX (サキシトキシン)

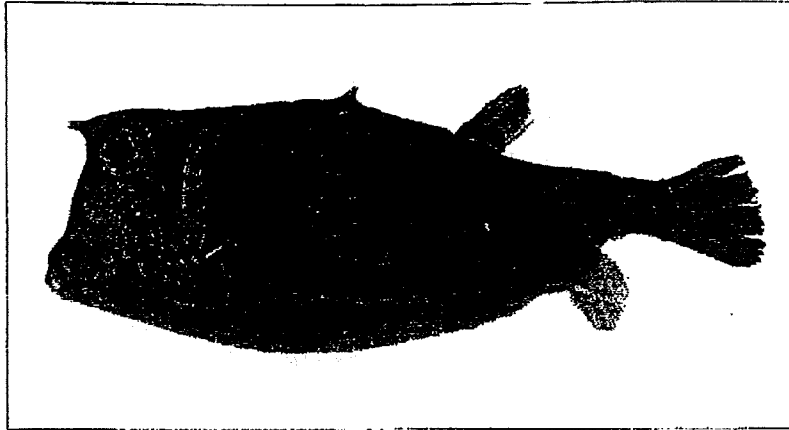


図4 ウミスズメ

2001年～2007年にかけ、三重、宮崎、長崎の各県でハコフグ類の喫食によるアオブダイ中毒様食中毒が相次いで発生した。写真は一部の事件で原因魚種として疑われているハコフグ科の魚、ウミスズメ。

たが、ミオグロビン尿症(黒色の尿が出る)や血清クレアチンホスホキナーゼ(CPK)値の上昇を伴う激しい筋肉痛がみられる点、ならびに発症から死亡もしくは回復に至るまでの時間経過が比較的長いという点では、アオブダイ中毒(日本でまれに起こる特異な食中毒)に酷似していた¹⁹⁾。バングラデシュ産淡水フグも他の淡水フグ同様PSPを保有することが知られているが、食用となる筋肉の毒量はほとんどの試料で数MU/gと低く、これだけで死者を伴う食中毒を説明するのは難しい。そこでアオブダイ中毒の研究で用いる分析法をバングラデシュ産淡水フグに適用したところ、同中毒の原因物質と考えられているパリトキシン(PTX)様毒が検出された。PTXはTTXやSTXのさらに上をいく強力な毒で、腔腸動物パリソアやある種の付着性渦鞭毛藻が産生することが知られている¹⁾。日本では、2001年11月～2007年8月にかけて、三重、宮崎、長崎の各県でハコフグ類(図4)の喫食により同様の中毒が5件発生し、9名が中毒、うち1名が死亡している¹⁹⁾。

VI おわりに

上述のように、日本あるいは中国、台湾などでは、フグや巻貝によるTTX中毒が多発している。中毒症状は原因食品の摂取後すぐに現れ、致死時間は平均6時間程度と非常に短い。従って中毒した場合は、ただちに設備の整った病院に運ぶことが肝要である。今のところTTXに対する解毒剤や特效薬はなく、体外への毒の排出を促進し人工呼吸器の使用により呼吸循環系を適切に管理する以外、根本的な治療法はない。近年、モノクローナル抗TTX抗体が開発され²⁰⁾、研究用の試薬として活用されているが、臨床的な効果はほとんどないと考えてよい。

一方TTXはナトリウムチャンネルの特異的ブロッカーとして、主に神経生理学分野の研究において極めて重要な役割を演じてきた。中国では臨床用医薬(末期ガン患者の鎮痛薬)としても用いられているという。日本でも以前は神経痛とリウマチの止痛薬として臨床応用されていた。

魚介毒の中には、PTX様毒やシガテラ毒¹⁾など海洋環境の変化により分布の広域化や保有生物の

CPK (血清クレアチンホスホキナーゼ)

PTX (パリトキシン)

100 (1068)

多様化が危惧されているものもある。TTXのみならずそのような魚介毒についても、その性状や保生物における蓄積機構・生理機能を熟知することで、中毒を未然に防ぐ手立てを案出・確立することができよう。さらにTTXの試薬としての応用や無毒養殖フグ作出の例のように、毒そのもの、もしくは毒保有生物を有効利用する技術を開発することが可能となるであろう。

文 献

- 1) 野口玉雄, 荒川 修: 自然毒食中毒 I 動物性食中毒. "食中毒" 細貝祐太郎, 松本昌雄監修. 中央法規, 東京 p.139-178, 2001
- 2) Yotsu-Yamashita M: Chemistry of puffer fish toxin. *J Toxicol.-Toxin Rev* 20 : 51-66, 2001
- 3) Narahashi T: Pharmacology of tetrodotoxin. *J Toxicol.-Toxin Rev* 20 : 67-84, 2001
- 4) Noguchi T, Ebesu JSM: Puffer poisoning: epidemiology and treatment. *J Toxicol.-Toxin Rev* 20 : 1-10, 2001
- 5) Noguchi T, et al: TTX accumulation in pufferfish. *Comp Biochem Physiol Part D* 1:145-152, 2006
- 6) 野口玉雄ほか: フグ毒, とくにその起源と毒化機構について. *食衛誌* 30 : 281-288, 1989
- 7) 荒川 修ほか: '囲い養殖法' による無毒フグの生産と肝(きも)の食用化. *ジャパンフードサイエンス* 44 : 42-47, 2005
- 8) Ngy L, et al: Occurrence of paralytic shellfish toxins in Cambodian Mekong pufferfish *Tetraodon turgidus*: selective toxin accumulation in the skin. *Toxicon* 51 : 280-288, 2007
- 9) Matsumoto T, et al: Involvement of carrier-mediated transport system in uptake of tetrodotoxin into liver tissue slices of puffer fish *Taki-fugu rubripes*. *Toxicon* 50 : 173-179, 2007
- 10) Yotsu-Yamashita M, et al: Purification, characterization and cDNA cloning of a novel soluble saxitoxin and tetrodotoxin binding protein from plasma of the puffer fish, *Fugu pardalis*. *Eur J Biochem* 268 : 5937-5946, 2001
- 11) Tsuruda K, et al: Secretory glands of tetrodotoxin in the skin of a Japanese newt *Cynops pyrrhogaster*. *Toxicon* 40 : 131-136, 2002
- 12) 本田俊一ほか: フグ毒添加飼料を投与した養殖トラフグのヒツジ赤血球に対する抗体産生能と脾臓細胞の幼若化反応. *水産増殖* 53:205-210, 2005
- 13) Venkatesh B, et al: Genetic basis of tetrodotoxin resistance in pufferfishes. *Current Biol* 15 : 2069-2072, 2005
- 14) Geffeney SJ, et al: Evolutionary diversification of TTX-resistant sodium channels in a predator-prey interaction. *Nature* 434 : 759-763, 2005
- 15) Bricejl VM, et al: Sodium channel mutation leading to saxitoxin resistance in clams increases risk of PSP. *Nature* 434 : 763-767, 2005
- 16) Hwang DF, Noguchi T: Tetrodotoxin poisoning. *Adv Food Nutr Res* 52 : 142-236, 2007
- 17) 高谷智裕ほか: 中国で頻発している小型巻貝による食中毒について. *食衛誌* 46 : 208-209, 2005
- 18) 荒川 修: 麻ひ性貝毒をもつフグ: 化学と生物 36: 489-490, 1998
- 19) 谷山茂人ほか: アオブダイ中毒様食中毒. *New Food Industry* 45 : 55-61, 2003
- 20) Kawatsu K, et al: Rapid and highly sensitive enzyme immunoassay for quantitative determination of tetrodotoxin. *Jpn J Med Sci Biol* 50 : 133-150, 1997



連載

マリントキシンをめぐる動向

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

魚類の毒(1)：フグ毒

Puffer Fish Toxin

東京海洋大学食品生産科学科 *教授
長島裕二*, 松本拓也

Tokyo University of Marine Science and Technology
Yuji NAGASHIMA, Takuya MATSUMOTO

I はじめに

今年(2009年)は田原良純博士によってフグの毒素がテトロドトキシン(tetrodotoxin)と命名されてからちょうど100年になる。この間に、フグ毒に関する研究は日本人研究者によって精力的に行われ大きく進展した。しかし、フグ毒テトロドトキシンは誰がどこでつくっているのか(フグ毒の生合成)、フグはどのようにしてフグ毒を取り込み蓄積するのか(フグの毒化機構)、フグは一体何のために高濃度のテトロドトキシンをもっているのか(フグ毒の存在意義)、フグの生態や生理に有利な働きをしているのか(フグ毒の生理生態的意義)など、根本的な疑問に対しては不明な点が多い。

フグは日本の食文化を代表するものの1つであるが、強力な毒素をもつため食品衛生法に従えば原則的には食用できない。しかし、長年の経験により適切な処理を施せば安全に食用となることがわかっているので、例外的に食用が許可されてい

る稀有な食品である。フグを安全に食するには細心の注意と正しい知識、確かな技術が必要で、取扱いを間違えると事故になり命をも失う。今年1月に山形県の飲食店で無資格者が、フグ(ヒガンフグ精巢)を提供して7名が中毒した。2月には、大分県でフグ取扱資格をもたない鮮魚店従業員がマフグ卵巣を販売してしまい、2名が中毒した。いずれも一命は取りとめたが、場合によっては大事に至る事件であった。

また、日本沿岸におけるフグの分布も変化しているようで、2008年にドクサバフグによる食中毒事件が4件発生した。ドクサバフグは元来南方海域に生息するフグで、筋肉に多量のフグ毒を含むため過去に大規模なフグ毒中毒を起こしたことがあり、危険なフグとしてマークされている。今回特に注意したいのは、釣り人が沿岸でドクサバフグを釣り、それが原因となって食中毒になったことである。これは、ドクサバフグが北上し日本沿岸にも出現していること、そして、そのドクサバフグは人を中毒させるほど多量のフグ毒をもつ

tetrodotoxin

ciguatoxin

tetramin

palytoxin

maitotoxin

TOXINS

ことを示しており、シガテラ原因藻の日本沿岸での定着が報告されていることも考え合わせると、事態は深刻かもしれない。

こうした状況を踏まえ、本稿ではフグ食用の安全を確保するため、フグとフグ毒についての基礎知識を整理し、合わせてフグの毒化機構に関する最近の研究の一端を紹介する。

II フグ毒中毒と対処法

厚生労働省の食中毒統計によれば、2001～07年の7年間にフグ毒中毒事件が253件発生し、371名が中毒し20名が死亡した。全食中毒事件に占めるフグ毒中毒の件数と患者数の割合は、それぞれ2%および0.2%とごくわずかだが、死者の割合は約40%と高く、フグは食中毒による死亡事例最大の原因食品となっている。

フグ毒中毒は急性で、食後20分から3時間程度

表1 フグ毒による中毒症状

| 段階 | 中毒症状 |
|----|--------------------------------|
| 1 | 口唇部、舌端に軽い痺れ／指先に痺れが起こり歩行困難 |
| 2 | 不完全な運動麻痺／嘔吐後まもなく運動不能／知覚麻痺／言語障害 |
| 3 | 全身が完全麻痺し骨格筋弛緩／血圧が著しく低下／呼吸困難 |
| 4 | 意識消失／呼吸停止により死亡 |

の短時間で中毒症状が現れ、症状の進行が速く重篤な状態に陥る。中毒症状は臨床的に4段階に分けられ(表1)、最悪の場合呼吸停止で死亡する。

現在のところ、フグ毒中毒に対する効果的な治療法や解毒剤はない。フグ毒中毒による死亡原因は呼吸停止なので、初期症状の段階から人工呼吸などで呼吸を確保することが有効で確実な対処法

改訂 食品の安全を創るHACCP HACCPプラン作成ガイド

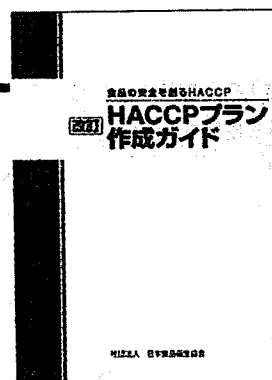
「HACCP 責任者養成研修」テキスト〈応用編〉

本書は、すでに「HACCP 責任者養成研修」用のテキストとして発刊している「食品の安全を創る HACCP」の姉妹編として、編纂しました。

「食品の安全を創る HACCP」が基礎編であり、本書が応用編となります。実務に携わる方々が、さらに HACCP を実践していくうえで、自らが HACCP プランガイドを作るための道標となるガイドブックです。ぜひ2冊一緒にご活用ください。

【収録内容】

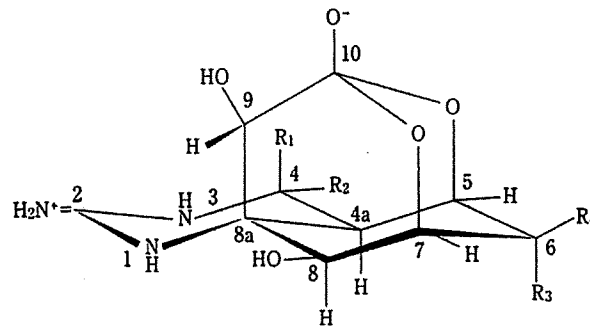
- | | |
|------------------------|--------------------|
| 1. HACCPプラン作成にあたって | 5. 危害リストの作り方 |
| 2. 製品説明書の作り方 | 6. HACCPプランの作り方 |
| 3. 製造工程図の作り方 | 7. 点検記録表の作り方 |
| 4. 衛生標準作業手順書(SSOP)の作り方 | 8. HACCPプランの運用と見直し |



- 著者／里見弘治、伊藤謙太郎、山本茂貴、小久保彌太郎
- 体裁／B5判 104ページ
- 定価／2,500円(本体価格+税)
- 送料/実費

社団法人 日本食品衛生協会 出版部普及課

TEL 03-3403-2114
FAX 03-3403-2384



| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ |
|-------------------------|----------------|----------------|--------------------|---------------------|
| テトロドトキシン | H | OH | OH | CH ₂ OH |
| 4-エピテトロドトキシン | OH | H | OH | CH ₂ OH |
| 6-エピテトロドトキシン | H | OH | CH ₂ OH | OH |
| 11-デオキシテトロドトキシン | H | OH | OH | CH ₃ |
| 11-ノルテトロドトキシン-6 (R)-オール | H | OH | H | OH |
| 11-ノルテトロドトキシン-6 (S)-オール | H | OH | OH | H |
| 11-ノルテトロドトキシン-6,6-ジオール | H | OH | OH | OH |
| 11-オキソテトロドトキシン | H | OH | OH | CH(OH) ₂ |

図1 テトロドトキシンおよび同族体の構造

といえる。ヒト体内ではフグ毒の排出が速いので、中毒症状を呈しても、8時間ほど生命を維持できれば回復に向かい後遺症はない。万一フグ毒中毒に罹った場合にはすぐに医療機関等に連絡し、適切な救急治療が施されれば、フグ毒中毒は必ず救命できることを指摘しておきたい。

Ⅲ フグ毒テトロドトキシンの構造と性状

フグ毒テトロドトキシンは非タンパク質性の毒素で、現在まで30以上のテトロドトキシン同族体が単離精製され、構造が決定されている¹⁾。代表的な毒成分を図1に示す。

テトロドトキシンの結晶は有機溶媒や水に不溶だが、含水アルコールや酸性溶液には可溶である。市販されているテトロドトキシン試薬は凍結乾燥品で塩になっているものが多く、それらは水

に易溶である。テトロドトキシンは弱酸性溶液中では加熱に対して安定だが、中性溶液中での加熱ならびにアルカリや強酸溶液中では不安定である。一般的な加熱調理では毒素の分解は起こらず、毒力の低下はないと考えたほうがよい。

テトロドトキシンは強力な神経毒で、Naイオンチャネルに特異的に作用してNaイオンの透過を妨げるため、筋肉の末梢神経および中枢神経を麻痺させる。ヒトの中毒症状は前述のとおりで、致死量はテトロドトキシン1～2mgと推定される。テトロドトキシンのマウスに対する半数致死量(LD₅₀)は静脈投与で8.7μg/kg、腹腔内投与で10μg/kgである。この値は化学兵器に指定されている麻痺性貝毒サキシトキシン(saxitoxin: LD₅₀値10μg/kg、マウス腹腔内投与)に匹敵する強さである。テトロドトキシンは神経を麻痺させるため過去において鎮痛剤として利用されたこともあ

表2 日本産フグ科魚類の組織別毒力

| 種 類 | 卵巣 | 精巣 | 肝臓 | 腸 | 皮 | 筋肉 | 種 類 | 卵巣 | 精巣 | 肝臓 | 腸 | 皮 | 筋肉 |
|---------|----|----|----|---|---|----|--------|----|----|----|---|---|----|
| キタマクラ | 無 | — | 弱 | 弱 | 強 | 無 | シマフグ | 強 | 無 | 強 | 弱 | 無 | 無 |
| ヨリトフグ | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | ゴマフグ | Ⓜ | 無 | Ⓜ | 無 | Ⓜ | 無 |
| ヒガンフグ | 猛 | Ⓜ | 猛 | 強 | 強 | 無 | サンサイフグ | 強 | 弱 | 強 | 強 | 弱 | 無 |
| アカメフグ | 強 | 無 | Ⓜ | 弱 | 強 | 無 | クサフグ | 猛 | 弱 | 猛 | 猛 | 強 | 弱 |
| ショウサイフグ | 猛 | Ⓜ | 猛 | 強 | 強 | 弱 | トラフグ | 強 | 無 | 強 | 弱 | 無 | 無 |
| ナシフグ | 猛 | 弱 | 猛 | 弱 | 猛 | 弱 | カラス | 猛 | — | 猛 | — | — | — |
| メフグ | 猛 | 無 | 強 | 強 | 強 | 無 | カナフグ | 無 | 無 | 強 | Ⓜ | 無 | 無 |
| マフグ | 猛 | 無 | 猛 | 強 | 強 | 無 | センニンフグ | 猛 | — | 強 | 強 | 弱 | 弱 |
| コモンフグ | 猛 | 強 | 猛 | 強 | 強 | 弱 | シロサバフグ | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 | 無 |

—：測定データなし

(注) 1 日本産フグの組織別毒力³⁾にその後の研究結果を加えた。○印で囲ったものは谷の研究³⁾の後、毒性評価が変わったことを示す。

2 フグの毒力はマウスに対する致死毒性で評価するため、慣例的にマウスユニット(Mouse Unit: MU)で表示する。1MUとは、試料抽出液1mlを4週令、体重20gのddY系雄マウスに腹腔内投与したとき、マウスを30分間で死亡させるのに必要な毒量と定義され、テトロドトキシン0.2μgに相当する。

3 フグの毒性は「猛毒」「強毒」「弱毒」「無毒」の4段階で評価され、猛毒は試料の毒力が1,000MU/g以上、強毒は100～999MU/g、弱毒は10～99MU/g、無毒は10MU/g未満であることを表す。

るが、薬として効果を表す量と毒として作用する中毒量が近接しているため、「さじ加減」が難しく現在では使われていない。最近、テトロドトキシンの筋肉注射は重度の難治性がん関連疼痛の治療に有効であるという報告が発表された²⁾。

IV フグの毒性

フグの毒力はフグの種類によって異なり、同一種でも漁獲海域、漁獲時期、個体によって大きく異なる点の特徴である。これは1945年、谷巖博士によって発表された「日本産フグの中毒学的研究」³⁾で明らかにされた。表2の「日本産フグ科魚類の組織別毒力」は、谷博士の結果をもとにその後の研究結果を加えてまとめたもので、これまでに測定された試料魚種のなかで最も高い毒力を表しており、すべての個体とそのレベルの毒力をもつわけではない。これは食品の安全性を考える場合とても重要である。なぜなら、フグの毒力が個体によって大きく異なるため、なかに1つでも危

険なものがあればほかのものでもそれと同じことが起こる可能性があると考えからである。

フグ食用の安全を確保するため、厚生労働省が中心となって広範囲にフグの毒性調査を行い、1983年に「フグの衛生確保について」の通知を出した⁴⁾。「処理等により人の健康を損なうおそれがないと認められるフグの種類と部位」を定め、決められた海域で漁獲された、決められた種類のフグの、決められた部位の食用だけを認めた(表3, 4)。毒力の強い肝臓や卵巣は、すべてのフグで食用は認められない。表3, 4のガイドラインに従えば、フグによる食中毒は発生しないはずだが、フグの種類が多く、素人には魚種の判別は難しい。さらに、フグによって食用できる部位が異なることは一般に理解されていない。例えば、トラフグの精巣(白子)は食用可であるため、有毒のヒガンフグやコモンフグの精巣も食べられると勘違いして中毒する例が後をたたない。

中毒事故にはなっていないが、^{ひん}鰐がまれに問題

表3 処理等により人の健康を損うおそれがないと認められるフグの種類および部位(1983年通知より)

| 科名 | 種類(種名) | 部位 | | | 科名 | 種類(種名) | 部位 | | |
|-----|---------|----|---|----|------------|---------|--------|---|----|
| | | 筋肉 | 皮 | 精巢 | | | 筋肉 | 皮 | 精巢 |
| フグ科 | クサフグ | ○ | — | — | フグ科 | カナフグ | ○ | ○ | ○ |
| | コモンフグ | ○ | — | — | | シロサバフグ | ○ | ○ | ○ |
| | ヒガンフグ | ○ | — | — | | クロサバフグ | ○ | ○ | ○ |
| | ショウサイフグ | ○ | — | ○ | | ヨリトフグ | ○ | ○ | ○ |
| | マフグ | ○ | — | ○ | | サンサイフグ | ○ | — | — |
| | メフグ | ○ | — | ○ | | ハリセンボン科 | イシガキフグ | ○ | ○ |
| | アカメフグ | ○ | — | ○ | ハリセンボン | | ○ | ○ | ○ |
| | トラフグ | ○ | ○ | ○ | ヒトヅラハリセンボン | | ○ | ○ | ○ |
| | カラス | ○ | ○ | ○ | ネズミフグ | | ○ | ○ | ○ |
| | シマフグ | ○ | ○ | ○ | ハコフグ科 | ハコフグ | ○ | — | ○ |
| | ゴマフグ | ○ | — | ○ | | | | | |

- (注) 1 本表は、有毒魚介類に関する検討委員会における検討結果に基づき作成したものであり、ここに掲載されていないフグであっても、今後、鑑別法および毒性が明らかになれば追加することもある。
- 2 本表は、日本の沿岸域、日本海、渤海、黄海および東シナ海で漁獲されるフグに適用する。ただし、岩手県越喜来湾および釜石湾ならびに宮城県雄勝湾で漁獲されるコモンフグおよびヒガンフグについては適用しない。
- 3 ○は可食部位
- 4 まれに、いわゆる両性フグといわれる雌雄同体のフグが見られることがあり、この場合の生殖巣はすべて有毒部位とする。
- 5 筋肉には骨を、皮にはヒレを含む。
- 6 フグは、トラフグとカラスの中間種のような個体が出現することがあるので、これらのフグについては、両種とも○の部位のみを可食部位とする。

表4 海域が限定されているもの(1983年、2000年通知より)

| 科名 | 種類(種名) | 海域 | 可食部位 |
|-----|--------|-------------------------------------|----------|
| フグ科 | ナシフグ | 有明海、橘湾、香川県および岡山県の瀬戸内海域で漁獲されたものに限る | 筋肉(骨を含む) |
| | | 有明海、橘湾で漁獲され、長崎県が定める要領に基づき処理されたものに限る | 精巢 |

になることがある。皮と鰭は形態学的には別組織だが、鰭の毒性について詳しい調査が行われていないため、フグの取扱い上便宜的に鰭の毒性は皮に準ずることとし、皮を食用できるフグに限って鰭を利用することができる⁴⁾。フグ鰭の利用方法としては、これを乾燥させ炭火などで焙り、日本酒に入れて味わう「鰭酒」が珍重される。また、むき身にした場合、外観から魚種を判別することが困難なため、魚種を特定できるよう鰭がついたま

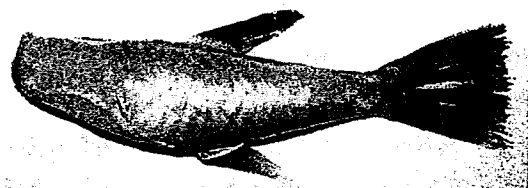


図2 フグのむき身

ま販売されることがあり(図2), 皮の食用が認められていないコモンフグ, ショウサイフグ, ヒガンフグなど(表3)では, 鱭がついていることが有毒部位の残存にあたるとしてときどき問題になる。

そこでわれわれは, ショウサイフグを用いて皮と鱭の毒性を調査した⁵⁾。調べた13検体中11検体が皮と鱭ともに有毒で, 鱭の毒力はほぼ皮の毒力と一致した(図3)。皮の毒力が著しく高いナシフグについても測定したところ, 鱭の毒力は皮ほど高くはなかったものの毒性が認められ, 毒の主成分は皮と同様テトロドトキシンであった。これらの結果から, 皮が有毒な魚種については鱭の食用は適さないことが確かめられた。

V フグの毒化

フグの毒化については, フグ毒保有動物が一部にしか見つかっていなかった当初は, 毒を保有する動物自身がテトロドトキシンを生成するのであるという「内因説」が考えられていた。しかし, 有毒種とされるフグでも毒力に著しい個体差と地域差が見られ, さらに, 人工飼育されたクサフグやトラフグは毒性を示さないこと, そして, 人工飼育された無毒のクサフグやトラフグにテトロドトキシンを含む餌を投与すると, フグはテトロドトキシンを蓄積することが明らかにされた。さらに, フグの餌となる巻貝やヒトデなどからもテトロドトキシンが検出されたことから, フグは食物連鎖を介して毒化するという「外因説」が有力な毒化経路と考えられている。フグ毒保有動物のフグ, スベスベマンジュウガニ, トゲモミジガイ(ヒトデの仲間)などの消化管や, ヒョウモンダコ唾液腺から単離した細菌および *Vibrio alginolyticus* などの海洋細菌からフグ毒が検出されたことから, 細菌が毒化に関与している可能性も考えられる^{6, 7)}。

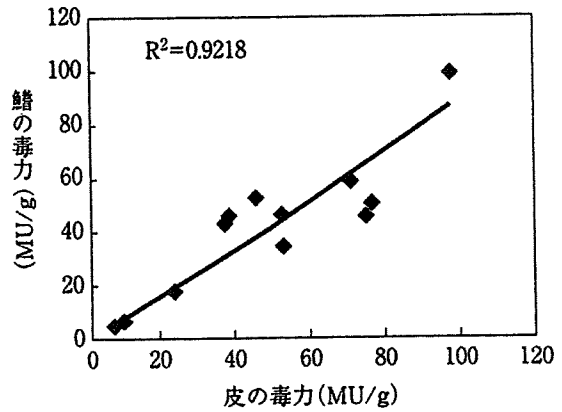


図3 ショウサイフグの皮と鱭の毒力

フグが食物連鎖によって毒化されるなら, ほかの魚にテトロドトキシンを含む餌を与えた場合にも魚は毒化するのだろうか。トラフグの毒化実験と同様に, マダイ, イシダイ, ボラおよびマアジにも有毒フグの卵巣を餌に添加して投与したところ, トラフグでは飼育日数に伴い毒力が増加したのに対し, 対照とした一般魚には毒の蓄積は見られなかった⁷⁾。

この現象は, 肝臓組織切片を用いた培養実験でも確認された。トラフグ, ヒガンフグ, イシダイ, アイナメ, カワハギ, ウマヅラハギの肝臓組織切片をテトロドトキシンを含む培養液中で培養したところ, トラフグとヒガンフグの肝臓組織切片は培養時間とともにテトロドトキシン量が増加したが, イシダイ, アイナメ, カワハギ, ウマヅラハギの肝臓組織切片ではそのような増加傾向は見られず, 組織レベルでもフグだけがテトロドトキシンを蓄積することが確認された⁸⁾。さらに, トラフグの肝臓組織切片を麻痺性貝毒添加培養液中で培養しても, テトロドトキシンのように毒の蓄積は見られず, 対照に用いたイシダイやアイナメと差がなかった⁹⁾。これらの結果から, 少なくともトラフグ肝臓はテトロドトキシンと麻痺性貝毒を区別し, テトロドトキシンを選択的に取り込む特

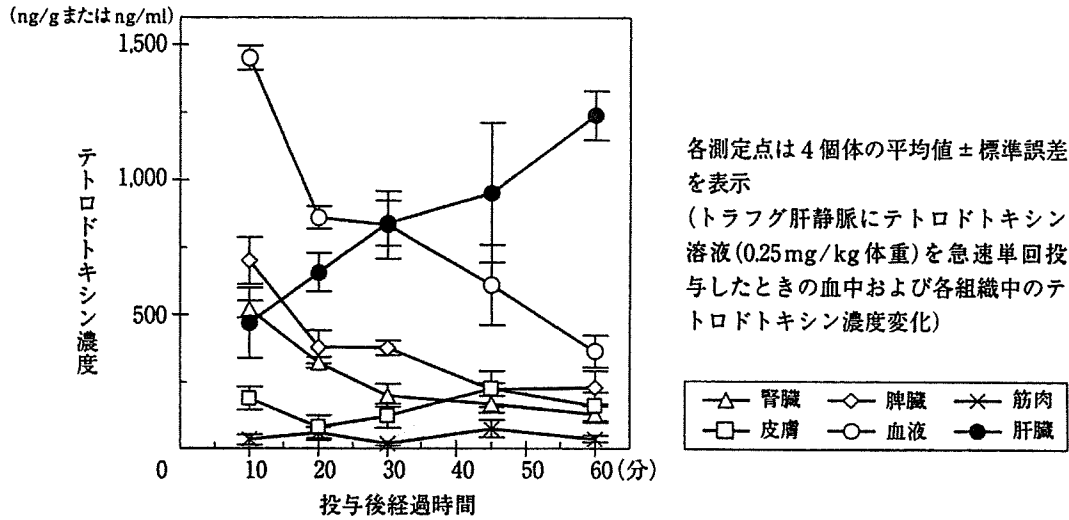


図4 血中および各組織中のテトロドトキシン濃度変化

別なメカニズムがあることが示唆される。

VI フグにおけるテトロドトキシンの体内動態

前述のように、フグの毒化はおもに餌を介した生物濃縮であり、経口的に取り込んだテトロドトキシンは肝臓に蓄積される。また、フグはほかの魚に比べてテトロドトキシンに対して高い抵抗性を示すものの、フグもテトロドトキシン投与により死亡するという実験結果から、われわれは次のような仮説を考えた。

- ① フグに対してテトロドトキシンは外来異物である。
- ② フグに摂取されたテトロドトキシンは外来異物としての体内動態の支配に従う。

すなわち、経口的に摂取されたテトロドトキシンは消化管で吸収され、血液を介して運搬され、肝臓など特定の組織に取り込まれ濃縮される、というものである。これは給餌実験が裏付けているが、その過程を証明した研究はない。われわれは薬物動態学的手法と解析方法を用いてフグの毒化機構を明らかにしようと試みており、興味ある知

見が得られたので紹介したい。

まず、トラフグ体内におけるテトロドトキシンの動態を調べるため、トラフグ肝静脈内にテトロドトキシン溶液(0.25mg/kg体重)を投与して、血液および各組織中のテトロドトキシン濃度を測定した(図4)。血中のテトロドトキシン濃度は経時的に低下し、腎臓および脾臓中のテトロドトキシン濃度も血中テトロドトキシン濃度変化に伴って低下した。筋肉および皮膚では、60分間の観察中テトロドトキシン濃度に有意な増減は認められず、両組織ともに低いレベルで推移した。一方、肝臓中テトロドトキシン濃度は血中テトロドトキシン濃度の減少に反して増加する傾向を示し、投与60分後には投与量の約60%が肝臓に蓄積した^{10,11)}。

この結果から、テトロドトキシンの体内動態に関してトラフグの組織を3つのコンパートメント(同じ挙動を示す組織を1つの区画と考える)に分けることができる(図5)。すなわち、血中濃度と同じ挙動を示す体循環コンパートメント(腎臓、脾臓)、血中からテトロドトキシンを濃縮して特異的に蓄積する末梢コンパートメントA(肝臓)、

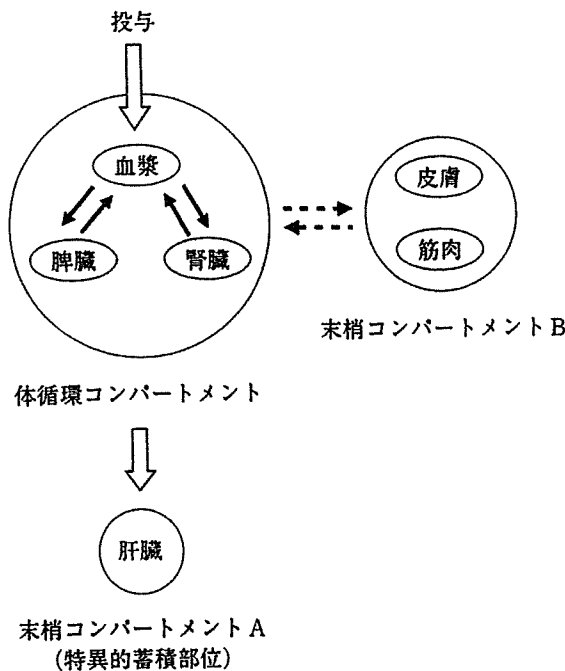


図5 トラフグにおけるテトロドトキシンのコンパートメントモデル

(図4の結果から推測した、トラフグ肝静脈にテトロドトキシソ溶液(0.25 mg/kg体重)を急速単回投与したときの状態)

血中濃度に影響されない末梢コンパートメントB(筋肉、皮膚)である。

テトロドトキシソ溶液を消化管や筋肉に投与した場合にも、ほとんどのテトロドトキシソが短時間で肝臓に移行することから、テトロドトキシソは速やかに効率よく吸収されて全身に循環すること、そして、毒化の初期段階としてテトロドトキシソは肝臓へ蓄積されることが明らかとなり、トラフグの肝臓は主要な毒蓄積部位であることが裏

付けられた。しかし、テトロドトキシソはどうやって血液から肝臓に取り込まれるのだろうか。肝臓の細胞膜は二重脂質膜で構成されているので、極性物質のテトロドトキシソは細胞膜を自由に透過できるとは考えにくい。

そこで、テトロドトキシソの肝細胞膜における透過を調べるため、トラフグの肝臓組織切片をテトロドトキシソを含む培養液で培養し、テトロドトキシソの取込み速度を測定した¹²⁾。

肝臓組織切片の取込み速度は、テトロドトキシソ濃度の増加に伴い上昇し飽和性が見られた。さらに、培養液中のNaイオンをコリンに置換した場合および培養温度を20℃から5℃に低下した場合、テトロドトキシソ取込み活性は、それぞれ対照区の60%と40%に低下した。これに対し、ウマヅラハギ肝臓組織切片ではテトロドトキシソ取込み活性は著しく低く、飽和性や温度依存性は見られなかった。以上のことから、トラフグ肝臓にはテトロドトキシソを積極的に細胞内へ取込む機構が存在し、その機構にはNaイオンに依存性を示す輸送担体トランスポーターが関与することが示唆された。

今後は、トラフグ肝臓へのテトロドトキシソ取込みを担うトランスポーターの本体を明らかにすることが緊急の課題で、これを制御することができればトラフグはテトロドトキシソを肝臓に取り込めないで毒の蓄積が起こらず、フグ毒をもたない安全なフグの生産が可能になるものと期待される。

参考文献

- 1) Yotsu-Yamashita M.: Chemistry of pufferfish toxin. J. Toxicol. Toxin Review, 20, 51-66(2001)
- 2) Hagen N. A., Fisher K. M., Lapointe B., Souich P. du, Chary S., Moulin D., Sellers E., Ngoc A. H.: An open-label, multi-dose efficacy and safety study of intramuscular tetrodotoxin in patients with severe cancer-related pain, J. Pain Symp. Manag., 34,171-182(2007)

- 3) 谷 巖：日本産フグの中毒学的研究， 帝国書院， p1-103(1945)
- 4) 厚生省環境衛生局長通知， フグの衛生確保について(環乳第59号昭和58年12月2日， 生衛発1821号平成12年12月19日)
- 5) 本田俊一， 市丸俊一， 荒川 修， 高谷智裕， 野口玉雄， 石崎松一郎， 長島裕二：フグ鱈の毒性， 食品衛生学雑誌， 48， 159-162(2007)
- 6) 塩見一雄， 長島裕二：新訂版 海洋動物の毒， 成山堂書店， p1-15(2006)
- 7) Noguchi T., Arakawa O., Takatani T.: TTX accumulation in pufferfish, *Comp. Biochem. Physiol.* D., 1, 145-152(2006)
- 8) Nagashima Y., Toyoda M., Hasobe M., Shimakura K., Shiomi K.: In vitro accumulation of tetrodotoxin in pufferfish liver tissue slices, *Toxicon*, 41, 569-574(2003)
- 9) Matsumoto T., Nagashima Y., Takayama K., Shimakura K., Shiomi K.: Difference between tetrodotoxin and saxitoxins in accumulation in puffer fish *Takifugu rubripes* liver tissue slices, *Fish Physiol. Biochem.*, 31, 95-100(2005)
- 10) Matsumoto T., Nagashima Y., Kusuhara H., Ishizaki S., Shimakura K., Shiomi K.: Pharmacokinetics of tetrodotoxin in puffer fish *Takifugu rubripes* by a single administration technique, *Toxicon*, 51, 1051-1059(2008)
- 11) Matsumoto T., Nagashima Y., Kusuhara H., Ishizaki S., Shimakura K., Shiomi K.: Evaluation of hepatic uptake clearance of tetrodotoxin in the puffer fish *Takifugu rubripes*, *Toxicon*, 52, 369-374(2008)
- 12) Matsumoto T., Nagashima Y., Kusuhara H., Sugiyama Y., Ishizaki S., Shimakura K., Shiomi K.: Involvement of carrier-mediated transport system in uptake of tetrodotoxin into liver tissue slices of puffer fish *Takifugu rubripes*, *Toxicon*, 50, 173-179(2007)

食品衛生教育シリーズ

防ごう!! 食品の異物混入

異物混入を防ぐための衛生管理や事例の写真等を収載。苦情のデータ、混入の原因をイラストを使用し、わかりやすくまとめました。

A5判 24ページ・定価300円(本体価格286円+税)

社団法人 日本食品衛生協会



連載

マリトキシンをめぐる動向



tetrodotoxin

ciguatoxin

tetrodotoxin

palytoxin

maitotoxin

魚類の毒(2)：パリトキシン様毒

Palytoxin-like Toxin

長崎大学大学院生産科学研究科 助教

谷山 茂人

長崎大学水産学部 准教授

高谷 智裕

Graduate School of Science and Technology, Nagasaki University

Shigeto TANIYAMA

Faculty of Fisheries, Nagasaki University

Tomohiro TAKATANI

I はじめに

日本沿岸に生息するアオブダイ *Scarus ovifrons* (図1)は時として毒化し、フグ毒(テトロドトキシン: TTX)中毒やシガテラとは異なる特異な中毒を起こしてきた。その原因物質はパリトキシン(PTX)と性状が酷似した毒(以下、PTX様毒とする)で、以前はアオブダイのみが保有すると考えられていた。ところが1990年以來、アオブダイとは異なる海洋性魚類でもアオブダイ中毒と類似した中毒症状を示す事例が立て続けに報告され、最近では死亡事例も発生したことから、食品衛生上の問題となっている。



図1 アオブダイ *Scarus ovifrons*

本稿では、アオブダイなどの喫食によるPTX様毒中毒の事例、その毒の性状や毒の起源生物について概説する。

II 中毒事例

これまでに日本で発生したPTX様毒中毒の事例を表1に示す。

1953年から2009年にかけて、少なくとも35件の記録があり、患者総数は115名で、そのうち6名が死亡している。発生場所は長崎県が11件と最も多く、次いで高知県と宮崎県で各6件、三重県で4件、兵庫県と鹿児島県で各3件、愛知県と大阪府で各1件となっている。

PTX様毒中毒の原因魚類のうち7割はアオブダイであるが、35件中11件はアオブダイ以外の魚類、特にハコフグ類による事例(以下、ハコフグ中毒とする)が9件を占めている。そこで著者ら^{1,2)}は、ハコフグ中毒に関する調査を行ったところ、事例28および33の原因魚類は、中毒検体の形態学的特徴からハコフグ(*Ostracion immaculatus*, 図2)

表1 日本におけるPTX様毒中毒事例

| 事例No. | 発生年月 | 発生場所 | 原因魚種 | 喫食部位 | 患者数 | 死亡者数 |
|-------|---------|------|-----------|-----------|-----|------|
| 1 | 1953.5 | 長崎県 | アオブダイ | 不明 | 10 | 1 |
| 2 | 1962.5 | 長崎県 | アオブダイ | 不明 | 3 | 1 |
| 3 | 1963.5 | 長崎県 | アオブダイ | 不明 | 7 | 0 |
| 4 | 1963.5 | 長崎県 | アオブダイ | 不明 | 2 | 0 |
| 5 | 1963.5 | 長崎県 | アオブダイ | 不明 | 1 | 1 |
| 6 | 1972.10 | 兵庫県 | アオブダイ | 肝臓 | 5 | 0 |
| 7 | 1972.11 | 兵庫県 | アオブダイ | 筋肉・肝臓 | 5 | 0 |
| 8 | 1981.2 | 兵庫県 | アオブダイ | 筋肉・肝臓 | 8 | 0 |
| 9 | 1983.2 | 三重県 | アオブダイ | 肝臓 | 2 | 1 |
| 10 | 1983.4 | 高知県 | アオブダイ | 肝臓 | 8 | 0 |
| 11 | 1986.11 | 愛知県 | アオブダイ | 筋肉・肝臓 | 2 | 1 |
| 12 | 1987.12 | 高知県 | アオブダイ | 肝臓 | 3 | 0 |
| 13 | 1988.12 | 高知県 | アオブダイ | 不明 | 1 | 0 |
| 14 | 1989.12 | 宮崎県 | アオブダイ | 肝臓 | 3 | 0 |
| 15 | 1989.12 | 高知県 | アオブダイ | 不明 | 2 | 0 |
| 16 | 1990.10 | 鹿児島県 | ハコフグ(推定) | 不明 | 1 | 0 |
| 17 | 1993.3 | 長崎県 | ハマフグ(推定) | 不明 | 1 | 0 |
| 18 | 1993.4 | 高知県 | アオブダイ | 筋肉・肝臓 | 1 | 0 |
| 19 | 1993.10 | 長崎県 | アオブダイ | 筋肉・肝臓 | 2 | 0 |
| 20 | 1995.9 | 三重県 | アオブダイ | 筋肉・肝臓 | 1 | 0 |
| 21 | 1997.9 | 大阪府 | アオブダイ | 筋肉・肝臓 | 11 | 0 |
| 22 | 1999.4 | 鹿児島県 | アオブダイ | 筋肉・肝臓 | 2 | 0 |
| 23 | 1999.12 | 宮崎県 | ハコフグ(推定) | 筋肉・肝臓 | 1 | 0 |
| 24 | 2000.10 | 高知県 | ハタ類 | 筋肉・内臓 | 11 | 0 |
| 25 | 2001.1 | 三重県 | ブダイ | 消化管を除くすべて | 1 | 0 |
| 26 | 2001.11 | 三重県 | ハコフグ類 | 内臓 | 1 | 0 |
| 27 | 2003.2 | 宮崎県 | ウミスズメ(推定) | 筋肉・肝臓 | 1 | 0 |
| 28 | 2003.10 | 宮崎県 | ハコフグ | 筋肉・肝臓 | 2 | 0 |
| 29 | 2004.4 | 宮崎県 | アオブダイ | 筋肉・肝臓 | 2 | 0 |
| 30 | 2004.10 | 長崎県 | ハコフグ(推定) | 筋肉・肝臓 | 3 | 0 |
| 31 | 2007.4 | 長崎県 | アオブダイ | 筋肉・肝臓 | 2 | 0 |
| 32 | 2007.8 | 長崎県 | ウミスズメ(推定) | 筋肉・肝臓 | 2 | 1 |
| 33 | 2008.10 | 長崎県 | ハコフグ | 筋肉・肝臓 | 1 | 0 |
| 34 | 2009.3 | 宮崎県 | アオブダイ | 肝臓 | 2 | 0 |
| 35 | 2009.3 | 鹿児島県 | アオブダイ | 不明 | 5 | 0 |

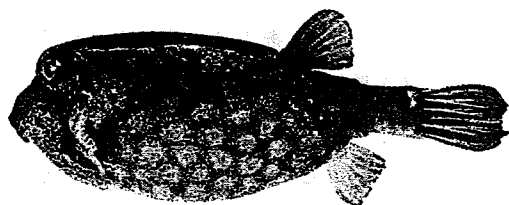


図2 ハコフグ *Ostracion immaculatus*

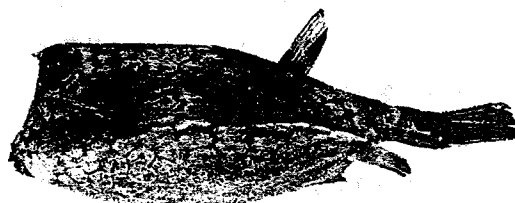


図3 ウミスズメ *Lactoria diaphana*

であることが判明した。また患者らに対する聴取調査から、事例27および32はウミスズメ (*Lactoria diaphana*, 図3)、事例30ではハコフグが原因魚類と推定された。さらに、既報³⁻⁵⁾の症例報告において、事例16および23ではハコフグ、事例17ではハマフグ (*Tetrosomus concatenatus*) の喫食が原因であったと示唆されている。一方、ハタ類による中毒(事例24: 以下、ハタ中毒とする)では当初、通称「クエ」と呼ばれる大型のハタ類が原因魚類とされた。しかしながら、中毒検体(筋肉)の筋形質タンパクの等電点電気泳動分析における泳動パターンはクエ (*Epinephelus bruneus*) とは酷似しているものの完全には一致せず、その原因魚類はクエとは異なるハタ科魚類であると推察された⁶⁾。また、地方名「イガミ」による中毒(事例25)では販売店舗より入手した原因魚類と同一ロットの2個体の魚類がブダイ (*Calotomus japonicus*) であったことから、原因魚類をブダイと推定した¹⁾(以下、本中毒をブダイ中毒とする)。他方、患者の喫食した部位を見ると、筋肉、肝臓または内臓となっており、原因物質はこれらのいずれかの部位またはすべてに含まれていたと考えられる。

一方、日本以外でも魚類によるPTX様毒中毒の報告がある。バングラデシュでは時折淡水フグ (*Tetraodon* sp.) によるPTX様毒中毒が発生している^{7, 8)}。Mahmudら⁷⁾によれば1988年から1996年に少なくとも10件の事例があり、患者総数は55名で、うち死亡者数は21名で致死率はきわめて高いという。他方、ニューカレドニア、ハワイ、フィリピン、ジャマイカなどの熱帯地域では、イワシ類 (*Clupeidae*) がクルベオトキシズムと呼ばれる中毒を起こしてきた⁹⁾。本中毒は突発的で、非常に高い致死率を示すことからシガテラとは区別され、PTXまたはその類縁化合物が原因であることが示されている¹⁰⁾。その他の魚類では、ミクロネシアでクロモンガラ (*Melichthys*

vidua) による同様の中毒が知られている¹¹⁾。

III 中毒症状と治療

PTX様毒中毒の潜伏時間はおおむね12～24時間と比較的長く、横紋筋の融解に由来する激しい筋肉痛(横紋筋融解症)が主症状で、しばしば黒褐色の排尿(ミオグロビン尿症)を伴う。また、患者は呼吸困難、歩行困難、胸部の圧迫、麻痺、けいれんなどを呈することもあり、初期症状の発症から数日で血清クレアチンホスホキナーゼ(CPK)値の急激な上昇が見られ、重篤な場合には死に至る。回復には数日から数週間かかり、また致死時間は十数時間から数日間と広範囲である。一方、バングラデシュでの淡水フグ中毒では、麻痺など一般的なTTX中毒に特有な症状も一部には見られるが、主症状が筋肉痛やミオグロビン尿症である点、回復・致死時間が長い点などが特徴的で⁷⁾、日本でのPTX様毒中毒と酷似している。またクルベオトキシズムは、患者が喫食直後に不快な金属味を感じるのが特徴で、吐気、嘔吐、腹痛、下痢、悪寒、筋肉痛、血圧低下などの症状を呈し、重篤の場合は顔面蒼白となり、早くて15分程度で虚脱死すると言われているが⁹⁾、PTX様毒中毒では吐気や嘔吐、下痢はほとんど見られないこと、致死時間は比較的長いこと等で異なる。

他方、ハコフグ中毒(事例27)において、中毒患者に持続的血液ろ過透析(CHDF)を用いた血液浄化法を処したところ、患者のCPK値は速やかに低下し、筋肉痛も著明に軽減した¹²⁾。このことからCHDFがPTX様毒中毒の病態改善に有効である可能性が見出されたが、その症例報告は1例しかなく、さらなる検討が必要である。現在のところ、PTX様毒中毒に対しては横紋筋融解症に起因する二次的な腎不全の発症を防ぎ、初期段階での呼吸循環不全を乗り切ることが重要といえる。

IV PTX様毒の性状

前述したように、アオブダイの毒はPTXに性状が酷似する¹³⁾。すなわち、ウサギ平滑筋に対し、PTXの特異的阻害薬である強心配糖体シマリニンにより完全抑制される収縮作用があり、イセエビ神経-筋標本では筋肉の膜電位を不可逆的に脱分極させるとともにシナプス後膜電位を抑制する。また、本毒のUV吸収スペクトルはPTX標品と同様に233nm付近にショルダーを示し、263nm付近で極大となる。

しかしながら、マウスに対する致死活性は相対的に低く、死者を伴ったアオブダイ中毒(事例11)の中毒検体(筋肉、肝臓と思われるもの、肝臓以外の内臓、筋肉や肝臓の煮込み汁)ですら0.6~0.9MU/gの毒力であったと報告されている¹³⁾。著者ら¹⁴⁾も1997年9月に大阪府で発生したアオブダイ中毒(事例21)に関連して、中毒検体が採捕された徳島県牟岐町沖から同時期に6個体のアオブダイを入手し、それらの毒性を調べたところ、すべての筋肉と肝臓が有毒であったが、毒力は総じて低く0.5~2.0MU/gを示した。またハタ中毒(事例24)における中毒検体の毒力は0.5MU/gであった⁶⁾。これらのデータから、PTX様毒は0.5MU/g程度でヒトに中毒症状を発症させるものと考えられる。

前述のように、PTX様毒に対するマウスの感受性は非常に低く、特異的的症状もないため、これを指標に本毒を追跡することは困難である。そこで著者ら¹⁴⁾は、PTX標品が極低濃度でマウスならびにヒト赤血球に対して遅延性溶血活性(時間をかけて徐々に溶血を起こす活性)を示す点に着目し、本活性を指標とするPTX様毒の検出法を開発した。図4および5にその一例を示す。まずPTX標品は、0.1ng/ml以上の濃度でマウスならびにヒト赤血球に対し、遅延性溶血活性を示すことが確

認され、前者は抗PTXモノクローナル抗体、後者は強心配糖体g-ストロンファンチン(ウワバイン)の存在下で特異的に抑制された。アオブダイから調製したPTX様毒も0.1g試料相当量/mlの濃度で抗PTX抗体またはウワバインによって抑制される遅延性溶血活性を示した。次いで、ハタ中毒(事例24)とハコフグ中毒(事例26)の中毒検体、ブダイ中毒(事例25)では中毒検体と同一ロットのブダイおよびハコフグ中毒(事例27)の患者の血清を用い、同様の試験を行ったところ、いずれも前述の遅延性溶血活性を示し、事例24~27の原因物質をPTX様毒と結論することができた^{1, 6)}。したがって、この溶血活性試験法はPTX様毒の特定が可能であると判断された。また、アオブダイから抽出したPTX様毒の非致死量をマウスに投与し、血清クレアチンホスホキナーゼ(CPK)値を経時的に調べたところ、基準値(23~160IU/l)に対して投与後2時間で300~1,100IU/l、4時間で430~2,400IU/lと著しく上昇し、6時間後に最大値1,500~3,700IU/lに達したのち、24時間後には160~240IU/lと基準値近くまで復帰することが見出された¹⁴⁾。PTX様毒中毒では、横紋筋の融解が起こると、骨格筋のCPKが血液中に流出し、血清CPK値が急激、かつ顕著に上昇する。マウスにおけるPTX様毒の血清CPK上昇活性は、ヒトの中毒での横紋筋融解症を裏付けるもので、本毒と中毒症状の因果関係がより明確となった。

一方、バングラデシュでの淡水フグ中毒においては、*Tetraodon* sp.が麻痺性貝毒(PSP)とPTX様毒の2種の毒性因子を保有していることが報告されている⁷⁾。PSPの毒力は1.7~5.9MU/gとわずかで、これだけではヒトの中毒を十分に説明できない点と、PTX様毒の毒力が0.5MU/gと相対的には低いものの、前述の中毒患者の症状などと照らし合わせると、中毒原因の主要毒はPTX様毒であると推察された。

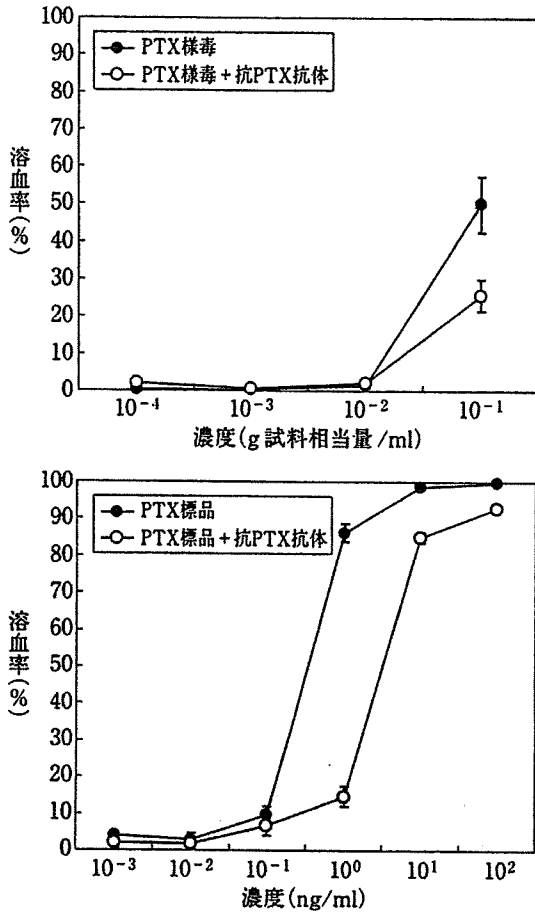


図4 PTX様毒(上)とPTX標品(下)のマウス赤血球に対する遅延性溶血活性の抗PTX抗体による抑制

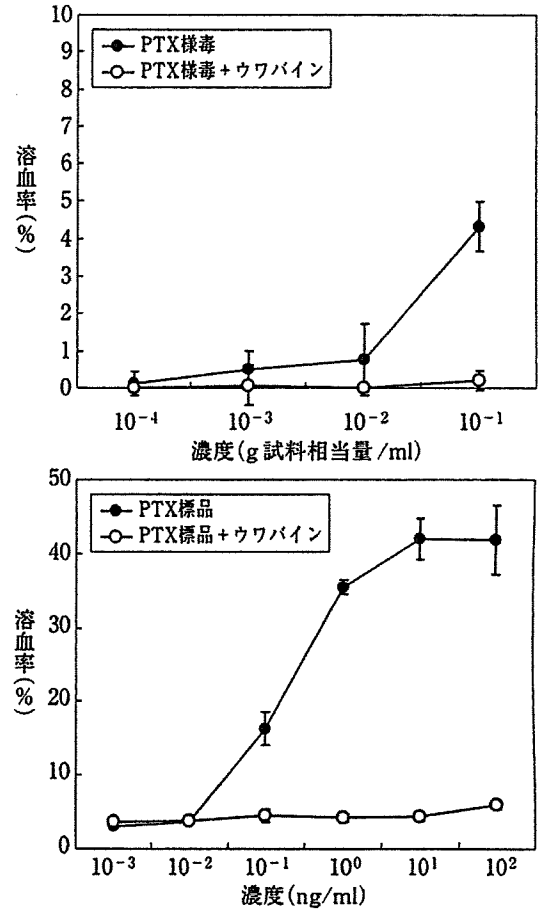


図5 PTX様毒(上)とPTX標品(下)のヒト赤血球に対する遅延性溶血活性のウワバインによる抑制

V アオブダイの毒化機構

前述のアオブダイ中毒(事例21)の際、著者ら¹⁴⁾は、同魚類の毒化機構についても検討を加えた。まず、中毒発生直後に原因魚類が採捕された徳島県牟岐町沖産の有毒アオブダイの消化管内容物を検索したところ、砂やサンゴの破片とともに渦鞭毛藻の付着基質となる数種の海藻が見出された。他方、牟岐町沖では、中毒が発生する直前の1997年8月に底生性渦鞭毛藻が大量発生し、海藻1g当たり最大15,000細胞もの藻体の付着が認められていた。その優先種は *Ostreopsis* 属で、アオブダイは海藻とともに多量の本属藻体を摂食し

ていたと推察された。元来、*Ostreopsis* 属渦鞭毛藻は熱帯や亜熱帯海域に分布し、そのうち *O. siamensis* はPTX誘導体であるオストレオシン-Dを産生するとの報告がある^{15, 16)}。そこで、アオブダイの毒化に本属の関与が疑われたため、同年10月に牟岐町沖にて採取、分離した *Ostreopsis* sp. (図6)の培養藻体につき、マウス毒性を調べたところ、血清CPK上昇活性を示



図6 徳島県牟岐町沖で単離された *Ostreopsis* sp.

す毒(1細胞当たり 1.0×10^{-4} MU)が検出された。さらに、この毒は抗PTX抗体ないしウワバインで特異的に抑制される遅延性溶血活性を示し、アオブダイの毒の性状とほぼ一致した。その後、牟岐町沖では*Ostreopsis*属の出現は減少し、アオブダイは毒化していない。したがって、同海域では有毒な*Ostreopsis*属渦鞭毛藻を起源生物とし、食物連鎖を介して通常は無毒のアオブダイが毒化したものと結論した。一方、有毒アオブダイの出現海域である長崎県五島列島や宮崎県沿岸でも低密度ながら*Ostreopsis*属の分布が確認され、いずれの培養藻体も有毒で、牟岐町沖産*Ostreopsis* sp.と同様の毒力と毒の性状を示した。近年、立て続けに発生しているハコフグ中毒の原因魚類も五島列島ならびに宮崎県沿岸で採捕されており、同海域では有毒な*Ostreopsis*属によって潜在的にアオブダイやハコフグ類が毒化する可能性が高いと考えられた。

VI おわりに

日本でのPTX様毒中毒は、以前はアオブダイのみが引き起こす特殊な中毒であり、同種魚類を食用としないことで防止できるものと考えられて

きた。現在、アオブダイは1997年9月の大阪府での中毒(事例21)発生直後に出された厚生省(現厚生労働省)通知¹⁷⁾に基づき、その販売や消費が自粛されている。しかしながら、いまだ自家消費等によるアオブダイ中毒は後を絶たず、加えて近年ではハコフグによるPTX様毒中毒も続発している。ハコフグは長崎県五島列島などで古くから食習慣があるものの、最近まで中毒に関する知見はほとんどなかった。一方、有毒な*Ostreopsis*属は海水温の上昇など海洋環境の変化に伴い、熱帯や亜熱帯海域のみならず温帯海域である日本沿岸にも広く分布するようになり、その大量発生が原因でアオブダイだけでなくハコフグなどの魚類までもPTX様毒により汚染され、その被害が拡大している、とも考えられる。PTX様毒中毒の確定診断は困難な場合もあり、ここ数年は医療機関等からわれわれの研究グループへの問い合わせも多く、過去に同様の中毒が発生していたとしても原因不明の事例として処理されていた可能性がある。今後もPTX様毒による毒化魚類の多様化が進展することが懸念されるなか、*Ostreopsis*属の分布状況や魚類の毒化状況の把握に努め、PTX様毒中毒に関して広く啓発する必要がある。

参 考 文 献

- 1) 谷山茂人, 荒川 修, 高谷智裕, 野口玉雄: アオブダイ中毒様食中毒, ニューフードインダストリー, 45, 55-61(2003)
- 2) 谷山茂人: 本州で発生したバリトキシン様中毒とシガテラ, 日本水産学会誌, 74, 917-918(2008)
- 3) 上山達典, 内田義男, 山口洋司, 松田雅彦, 有村孝子, 福本まゆみ, 山下 互, 原田隆二: ハコフグ中毒によるものと思われる急性腎不全の1症例, 日本臨床内科医学会報, 7, 281-283(1992)
- 4) 虎島保男: 遅発性フグ中毒, 長崎県医師会報, 619, 57-58(1997)
- 5) 矢澤省吾, 川崎渉一郎, 田中 充, 佐々木 規: ハコフグ摂食に続発したと考えられる急性横紋筋融解症の1例, 宮崎医学会誌, 24, 128-131(2000)
- 6) Taniyama S., Mahmud Y., Terada M., Takatani T., Arakawa O., Noguchi T.: Occurrence of a food poisoning incident by palytoxin from a serranid *Epinephelus* sp. in Japan, J. Natural Toxins, 11, 277-282(2002)
- 7) Mahmud Y., Arakawa O., Noguchi T.: An epidemic survey on the freshwater puffer poisoning in

- Bangladesh, *J. Natural Toxins*, **9**, 319-326 (2000)
- 8) Taniyama S., Mahmud Y., Tanu M. B., Takatani T., Arakawa O., Noguchi T.: Delayed haemolytic activity by the freshwater puffer *Tetraodon* sp. toxin, *Toxicon*, **39**, 725-727 (2001)
- 9) Halstead B. W.: "Poisonous and Venomous Marine Animals of the World", Vol. 2., U.S. Government Printing Office, Washington, D. C. (1976)
- 10) 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)
- 11) Fukui M., Murata M., Inoue A., Gawel M., Yasumoto T.: Occurrence of palytoxin in the trigger fish *Melichthys vidua*, *Toxicon*, **25**, 1121-1124 (1987)
- 12) 楠原健一, 西原亮介, 谷山茂人, 矢澤省吾, 工藤隆志, 山本展誉, 野口玉雄: "ハコフグ" 喫食により発症した横紋筋融解症の1例, *日本内科学会雑誌*, **94**, 750-752 (2005)
- 13) Noguchi T., Hwang D. F., Arakawa O., Daigo K., Sato S., Ozaki H., Kawai N., Ito M., Hashimoto K.: Palytoxin as the causative agent in the parrotfish poisoning, *Progress in Venom and Toxin Research*, Gopalakrishnakone, P., Tan, C. K. eds., National University of Singapore, Kent Ridge, Singapore, pp.325-335 (1987)
- 14) Taniyama S., Arakawa O., Terada M., Nishio S., Takatani T., Mahmud Y., Noguchi T.: *Ostreopsis* sp., a possible origin of palytoxin (PTX) in parrotfish *Scarus ovifrons*, *Toxicon*, **42**, 29-33 (2003)
- 15) Usami M., Satake M., Ishida S., Inoue A., Kan Y., Yasumoto T.: Palytoxin analogs from the dinoflagellate *Ostreopsis siamensis*, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5389-5390 (1995)
- 16) Ukena T., Satake M., Usami M., Oshima Y., Naoki H., Fujita T., Kan Y., Yasumoto T.: Structure elucidation of Ostreosin D, a palytoxin analog isolated from the dinoflagellate *Ostreopsis siamensis*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 2585-2588 (2001)
- 17) 厚生省: 厚生省生活衛生局乳肉衛生課長通知「アオブダイの取扱いについて」(平成9(1997)年10月7日, 衛乳第281号)

食品衛生教育シリーズ

防ごう!! 食品の異物混入

異物混入を防ぐための衛生管理や事例の写真等を掲載。苦情のデータ、混入の原因をイラストを使用し、わかりやすくまとめました。



A5判 24ページ・定価300円(本体価格+税)

社団法人 日本食品衛生協会