

201033039A

厚生労働科学研究費補助金  
食品の安心・安全確保推進研究事業

食品中の自然毒のリスク管理に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書  
(H22-食品-一般-011)

研究代表者 長島裕二

平成23 (2011) 年5月

別添1

厚生労働科学研究費補助金  
食品の安心・安全確保推進研究事業

食品中の自然毒のリスク管理に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書  
(H22-食品-一般-011)

研究代表者 長島裕二

平成23（2011）年5月

目 次

I. 総括研究報告	
食品中の自然毒のリスク管理に関する研究 長島裕二	1
II. 分担研究報告	
1. 自然毒関連の食品安全情報の検討 一わが国における自然毒による食中毒事例の調査 登田美桜	13
2. 自然毒関連の食品安全情報の検討 一食品中の自然毒のリスク管理に関する地方自治体へのアンケート調査 登田美桜	40
3. フグのリスク管理 長島裕二	56
4. ハコフグ類と巻貝類のリスク管理 荒川 修	60
5. ソデボラ科巻貝マガキガイの毒性と毒成分の性状 塩見一雄	70
6. キノコによる食中毒実態調査およびスギヒラタケキノコより単離した 脂肪酸の培養神経細胞およびグリア細胞に与える影響 近藤一成	76
7. 植物中毒の情報収集と植物の同定 佐竹元吉	83
8. 植物毒の毒性評価と毒成分分析 紺野勝弘	85
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	88
IV. 研究成果の刊行物・別刷	89

## 別添3

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）

「食品中の自然毒のリスク管理に関する研究」

総括研究報告書

研究代表者 長島裕二 東京海洋大学海洋科学部食品生産科学科 教授

### 研究要旨

食品中の自然毒のリスク管理のため、Ⅰ) 自然毒食中毒または自然毒の毒性の実態調査とⅡ) 自然毒の毒成分の解明等を目指した調査研究を行った。

#### Ⅰ) 自然毒食中毒または自然毒の毒性の実態調査

自然毒による食中毒発生リスクの低減化をより効率的に行うためには、過去の発生状況および症状の重篤性等にもとづいた重点的なリスク管理が必要である。そのための資料として、1989（平成元）年～2010（平成22）年に発生した自然毒による食中毒事例を、厚生労働省監修の全国食中毒事件録、食品衛生学雑誌、各都道府県の公式ウェブサイトおよび衛生研究所等の年報から調査した。また、2010年度はこれまでになくキノコによる中毒事例が多く報告されたため、緊急課題として2010年のキノコ食中毒の実態を調査した。さらに、都道府県等の食品衛生担当部局（計136カ所）を対象に、食品中の自然毒に関するリスク管理の現状を把握するためのアンケート調査を実施した。本アンケート調査の結果、多くの自治体が、自然毒による食中毒については注意喚起および自然毒の危険性の周知がリスク低減化に有効であるとしている。本アンケートは、食中毒発生現場である各自治体の現状および国への要望を反映したものであり、リスク管理の枠組みのうち、特にリスク管理選択肢の考察に有用であると考えられた。

#### Ⅱ) 自然毒の毒成分の解明等を目指した調査研究

（1）フグのリスク管理：自然毒食中毒の中で死亡事例の第一位を占めるフグ中毒のリスク管理に資することを目的に、フグの毒化機構の解明を試みた。本研究ではトラフグを用いて、血液によるテトロドトキシン（TTX）の運搬について検討した。その結果、TTXは血漿タンパク質と結合するものの、100～1000 $\mu\text{gTTX/mL}$ の範囲では約80%が遊離型で存在することがわかった。TTXはTTX非保有魚のアイナメ血漿、ウシ血清由来のアルブミンや $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質にも非特異的に結合することが明らかになった。

（2）ハコフグ類と巻貝類のリスク管理：ハコフグ類と小型巻貝類のリスク管理に資するため、それらの基礎となる情報と研究データの収集、ならびに国際的な情報共有ネットワーク構築へのアプローチを試みた。天然ハコフグと養殖トラフグにパリトキシン（PTX）を筋肉内投与したところ、トラフグは0.5 $\mu\text{gPTX/}$ 個体以上の用量で死亡率100%を示したのに対し、ハコフグでは85 $\mu\text{gPTX/}$ 個体の高用量でのみ死亡率が100%に達した。従って、ハコフグはトラフグよりPTXに対する抵抗性が高く、PTXをより多く蓄積しうる可能性がある。PC12細胞を用いるPTX検出法を検討したところ、PTX濃度0.1～10nMの間で生残率が濃度依存的に減少した。今後、高感度化により既存の溶血活性試験より効果的なPTX検出・定量法を開発することが可能であろう。2010年6月に沖縄県西表島で採集した小型巻貝11種37個体につきTTX含量を調べたところ、新たにコブムシロとチャイロヨフバイから0.78～4.84 $\text{MU/g}$ のTTXが検出された。そこで、コブムシロをモデル生物として、TTX毒化実験を行ったところ、コブムシロの毒化は食物連鎖由来の外因性であり、餌を介して体内に取り込まれたTTXは、まず内臓に蓄積し、その後、一部が筋肉に移行するものと推察された。情報共有ネットワークの構築については、国立台湾海洋大学と魚介毒に関する国際的な情報共有ネットワークの構築について協議し、厚生労働省の「自然毒のリスクプロファイル」と同大学黄教授らが作成中の「魚介毒のリスクプロファイル」とリンクを形成する方向で、互いに検討する旨の同意を得た。

(3) ソデボラ科巻貝マガキガイの毒性と毒成分の性状：フィリピンから輸入されたソデボラ科巻貝のマガキガイ *Strombus luhuanus* (ボイル済み殻つき試料) について、大阪検疫所で麻痺性貝毒検査を行ったところ、麻痺性貝毒は陰性であったがマウスに咯血を引き起こして死亡させる新しい毒成分が検出された。本研究ではまず、フィリピン産マガキガイの8部位(筋肉、中腸腺、生殖腺、唾液腺、直腸、style sac、外套膜、鰓下腺)からPBS (phosphate buffered saline) 抽出液を調製してマウス毒性試験に供し、鰓下腺のみが有毒であることを明らかにした。沖縄産マガキガイについても部位別毒性試験を行い、鰓下腺のみが有毒であることを確認した。鰓下腺抽出液をマウスに静脈投与ならびに腹腔内投与した場合、致死活性を示したが、経口投与では陰性であったので食品衛生上の問題はないと考えられた。毒成分は、PBS、PB (phosphate buffer)、水または0.1%酢酸を溶媒として非加熱あるいは加熱により抽出可能であったが、メタノールでは抽出されず、既報のアクキガイ科巻貝の鰓下腺毒(コリンエステル)とは異なると思われた。透析、限外ろ過およびゲルろ過 HPLC における挙動は高分子であることを示唆した。

(4) スギヒラタケキノコより単離した脂肪酸の培養神経細胞およびグリア細胞に与える影響：スギヒラタケの中毒原因物質を特定するために、単離したトリエン脂肪酸であるエレオステアリン酸 (ESA) の細胞毒性について神経細胞、オリゴデンドロサイト細胞、およびそれらの共培養で検討した。単独培養では ESA 1~2 µg/ml で樹状突起の後退を伴い細胞毒性を示した。一方、共培養下では神経細胞が先に死滅し、その間オリゴデンドロサイト細胞樹状突起も含めて正常であった。神経細胞が死滅した後に、オリゴデンドロサイト細胞も死滅した。この結果から、ESA は神経細胞に選択的に働くことが示唆された。

(5) 植物中毒の情報収集と植物の同定：「自然毒のリスクプロファイル」を発展させ、国内に生育する有毒植物の情報を徹底的に調査・収集し、単行本として出版するため、薬用植物・植物毒の専門家23名を集めて研究会を組織した。70科180種の有毒植物情報を調査・収集し、「日本の有毒植物」を発刊する。

(6) 植物毒の毒性評価と毒成分分析：アジサイ属植物の有毒成分解明のため、化学分析および試験テストを行った。アジサイには青酸配糖体が含まれると古くから言われているが、我々のシアン化合物分析では検出できなかった。一方、アジサイ中毒は、嘔吐性アルカロイド febrifugine によるとの指摘があるので、アジサイ葉抽出物について成分分析し、LC/MS で febrifugine が含まれていることを確認した。しかし、これが中毒本体であるかどうかはまだ確定的ではなく、今後の研究課題である。アマチャについては、苦味成分を検索し、いくつかの強い苦味を示す化合物を得た。また、種々濃度を変えてアマチャの試験テストを行い、薄く透明なアマチャは問題ないが、濃く濁ったものでは、吐き気・悪心を催すことがわかった。アマチャに関する本結果は、厚労省ホームページの「自然毒のリスクプロファイル」に追加掲載し、一般に注意喚起する。

#### 研究分担者

荒川 修 長崎大学水産学部・教授  
塩見一雄 東京海洋大学海洋科学部・教授  
近藤一成 国立医薬品食品衛生研究所・主任研究官  
佐竹元吉 富山大学和漢医薬学総合研究所・客員教授  
紺野勝弘 富山大学和漢医薬学総合研究所・客員准教授  
登田美桜 国立医薬品食品衛生研究所・主任研究官

#### A. 研究目的

自然毒食中毒は微生物性食中毒に比べ、件数と

患者数は少ないが死亡率が高いため、食品のリスク要因の中でも最も危険なものに位置付けられている。しかし、自然毒関連の食中毒の詳細は各都道府県のホームページや年報に掲載されることが多く、情報が散在しているため、全体的な把握やリスク管理の優先順位付けが困難なのが現状である。そこで本研究では、食品中の自然毒のリスク管理のため、自然毒食中毒の実態調査を行うとともに、原因有毒成分の特定や解明、さらに検出定量法等についても検討を加える。具体的には、I) 自然毒食中毒または自然毒の毒性の実態調査と II) 自然毒の毒成分の解明等を目指した調査研究を行う。なお、II) の調査研究は6項目に分かれる。

I) 自然毒食中毒または自然毒の毒性の実態調査  
厚生労働省監修の全国食中毒事件録によると、自然毒を原因とする食中毒の発生件数は動物性および植物性を合わせると、100件を超えることもある。また、自然毒食中毒は症状の重篤化や死亡例が確認される場合も少なくないことから、低減化へ向けた適切なリスク管理が早急に求められる。

自然毒による食中毒の低減化をより効率的に行うためには、自然毒食中毒の発生状況および重篤性などの情報に基づいた重点的なリスク管理と国内のリスク管理の現状を把握し、課題の優先順位付けと適切な選択が必要とされる。そのため、本研究では1989(平成元)年～2010(平成22)年に発生した国内の自然毒による食中毒事例を調査し、その傾向を分析した。そして、国内における自然毒による食中毒についてのリスク管理の現状を把握するため、都道府県、保健所設置市、特別区(以下、「自治体」という)の担当者へアンケート調査を実施した。

自然毒食中毒の中で最も発生件数が多いキノコによる食中毒は、夏から秋にかけて多く報告される。そして、食中毒事例が報告されるキノコの8割以上はツキヨタケとクサウラベニタケであり、食用のキノコと間違えて摂取することによることが原因で、誤食防止のための情報提供が行われているものの中毒事例数は減少していない。2010年度はこれまでになく中毒事例が多く報告される事態となった。そこで、緊急課題として2010年のキノコによる食中毒の実態を調査、分析した。

## II) 自然毒の毒成分の解明等を目指した調査研究

### (1) フグのリスク管理

自然毒による食中毒は致死率が高いのが特徴で、中でもフグ中毒はわが国の食中毒死亡者の第一位を占める危険なものと位置づけられている。フグ中毒を防止するためのリスク管理として、食品衛生法と「フグの衛生確保について」(厚生省環境衛生局長通知 環乳第59号昭和58年12月2日)でフグ食は厳しく規制され、さらに、各自治体でフグの取り扱いには資格を与えているため、有資格者による事故はない。しかし、無資格者や釣り人、一般の人たちが正しくフグを判別し、適切に除毒をして安全に食することは難しい。これがフグ中毒がなくならない原因である。近年、十分に管理された条件で飼育されたフグは毒をもたないことが知られるようになったが、フグの毒化機構は不

明な点が多い。そこで本研究では、フグの毒化機構解明の一環として循環血液によるテトロドトキシン(TTX)の運搬に注目し、血漿タンパク質とTTXの結合を平衡透析法で調べた。

### (2) ハコフグ類と巻貝類のリスク管理

ハコフグ類と小型巻貝類を対象として、それらのリスク管理の基礎となる情報、および研究データの収集を試みた。すなわち、ハコフグに関しては、パリトキシン(PTX)蓄積の前提となるPTX抵抗性を調べるとともに、細胞毒性を指標とするPTXの検出法について検討した。一方、巻貝類に関しては、沖縄県西表島産試料のTTX含量を測定し、その蓄積機構に若干の検討を加えた。さらに、台湾海洋大学を訪れ、魚介毒に関する国際的な情報共有ネットワークの構築について協議した。

### (3) ソデボラ科巻貝マガキガイの毒性と毒成分の性状

2010年8月にフィリピンからボイル済みのマガキガイ *Strombus luhuanus* が輸入された。大阪検疫所において麻痺性貝毒の検査を実施したところ、筋肉のむき身試料は無毒であったが、殻つき試料から集めたむき身(内臓や膜なども含めた軟体部全体)の抽出液はマウスを死亡させた。ただし、麻痺性貝毒によるマウスの致死時間(数時間～一夜)と症状(喀血)が異なることから、輸入マガキガイの筋肉を除く部位(内臓や膜など)には麻痺性貝毒とは異なる新しいタイプの毒成分が存在すると判断された。

一方、日本沿岸のマガキガイは食用にされており食中毒事例もないが、本当に無毒であるかどうかを検証しておく必要がある。そこで本研究では、フィリピン産マガキガイの毒性および毒成分の性状を明らかにするとともに、国内産マガキガイの毒性も調べ、食品衛生上の安全性を評価することを目的とした。

### (4) スギヒラタケキノコより単離した脂肪酸の培養神経細胞およびグリア細胞に与える影響

スギヒラタケは、2004～2005年にかけて急性脳症被害が報告されるまで食用と考えられていた。しかしながら、未だスギヒラタケ食中毒の原因物質の特定されていない。原因候補物質を早急に見出し、スギヒラタケによる健康被害の原因究明を通じて、今後他のキノコが原因で起きる健康被害が発生した場合の原因特定につながる具体的検討方法を考えることは、健康被害防止の観点から極めて重要である。これまでに、スギヒラタケキノ

コ由来の脂肪酸として $\alpha$ -eleostearic acid ( $\alpha$ -ESA)を分離し、主に培養神経細胞や一部オリゴデンドロサイト細胞に与える影響について報告してきた。そこで、オリゴデンドロサイト細胞に対する影響についてさらに詳しく検討するとともに、神経細胞との共培養系での $\alpha$ -ESAの効果についても検討した。

#### (5) 植物中毒の情報収集と植物の同定

厚生労働省のホームページに掲載されている「自然毒のリスクプロファイル」を発展させ、国内に生育する有毒植物の情報を徹底的に調査・収集し、単行本を出版して一般に啓蒙・注意喚起し、中毒防止対策の一助とする。

#### (6) 植物毒の毒性評価と毒成分分析

2008年6月に大阪と筑波で相次いでアジサイによる食中毒が発生した。また、2008年および2009年4月の灌仏会(花祭り)において、アマチャによる中毒が報告された。そこで本研究では、これらアジサイ属植物に、食中毒を引き起こすような毒成分が含まれているのか、含まれているとすればどのような化合物なのかを特定することを目的に成分分析を行った。

## B. 研究方法

### I) 自然毒食中毒または自然毒の毒性の実態調査

自然毒食中毒の実態は、1989(平成元年)年~2010(平成22)年に発生した自然毒による食中毒事例を対象に、厚生労働省監修の全国食中毒事件録、食品衛生学雑誌、各都道府県の公式ウェブサイトおよび衛生研究所等の年報を調査した。

2010年度は、これまでになくキノコが原因と考えられる食中毒が多く発生した。その原因を考察するため、今年も含めて例年中毒事例が多いキノコであるクサウラベニタケとツキヨタケについて各地より採取・収集してその形態について傘、柄、ヒダなどの形態や色などを比較検討した。

これとは別に、2010年11~12月に自治体の食品衛生担当部局(計136カ所)を対象に、食品中の自然毒に関するリスク管理の現状を把握するためのアンケート調査を実施した。回収されたアンケート調査の回答をもとに、自治体における食品中のリスク管理の現状および今後わが国で必要とされるリスク管理(特に国)の課題について検討した。

### II) 自然毒の毒成分の解明等を目指した調査研究

#### (1) フグのリスク管理

試料魚には養殖トラフグとアイナメの活魚を用い、各試料魚から採血し、それぞれ血漿を調製した。これとは別に、ウシ血清アルブミン(BSA)とウシ $\alpha$ -1酸性糖タンパク質(AGP)を緩衝液に溶解した。血漿またはタンパク質溶液にTTXを加え、透析膜(分画分子量3500)を装着した平衡透析装置のチャンバー(試料チャンバー)に添加した。もう一方のチャンバー(緩衝液チャンバー)には緩衝液だけを添加し、20°Cで48時間インキュベートした。そして、インキュベート後に両チャンバーから試料液を回収して、LC/ESI-MS法でTTXを定量した。

#### (2) ハコフグ類と巻貝類のリスク管理

##### ①ハコフグのPTX抵抗性試験

試料には天然ハコフグ24個体と養殖トラフグ40個体を用いた。PTX標準品(和光純薬工業)を生理的食塩水に溶解し、3または5個体に筋肉内投与後、24時間観察した。この間、死亡した個体については致死時間を記録した。

##### ②PTXの細胞毒性試験

神経細胞の分化モデルとしてPC12細胞を使用した。同細胞につき、10%熱失活牛血清、5%馬血清、100 unit/ml ペニシリン、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン、0.25  $\mu$ g/ml アンフォテリシン、50  $\mu$ g/ml ゲンタマイシンを含むダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)中、 $5 \times 10^4$  cells/ml/wellの密度で72時間培養後、0.5%牛血清、100 unit/ml ペニシリン、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン、0.25  $\mu$ g/ml アンフォテリシン、50  $\mu$ g/ml ゲンタマイシンを含むDMEMに移し、24時間培養した。このものにPTX標準品を0.01~100 nMの濃度で添加後、24、48および72時間インキュベーションした。細胞生残率はニュートラルレッド法で測定した。

##### ③小型巻貝のTTX含量測定

試料には2010年6月に沖縄県西表島で採集したレイシガイ、マルアマオブネ、イボウミニナ、コゲツノブエ、ミツカドカニモリ、カンギク、ホウシュノタマ、ヘナタリ、イガムシロ、コブムシロ、チャイロヨフバイの計11種37個体を用いた。各試料の剥き身につき、そのまま、もしくは筋肉と内臓に分けたうえ試験液を調製し、LC/MSでTTX含量を測定した。

##### ④小型巻貝への有毒フグ卵巣給餌試験

試料には2010年沖縄県西表島で採集したコブムシロ60個体を用いた。これらを天然海水の入った

プラスチック製の容器に入れ、天然トラフグの卵巣片（平均毒力 170 MU/g）各 1 g を容器中 5 箇所に置いて給餌した。給餌は 1 日 1 回、1 時間かけて 30 日間毎日行い、給餌前（給餌 0 日）、および給餌開始 5、10、20、30 日後に 10 個体ずつ試料を取り上げた。残りの 10 個体については、さらに 30 日間無給餌で飼育した。試料はいずれも筋肉と内臓に分け、取り上げた 10 個体を部位毎に合一のうえ、LC/MS にて TTX 含量を測定した。

#### ⑤国際的な情報共有ネットワーク構築へのアプローチ

2010 年 11 月に国立台湾海洋大学を訪問し、同大学 黄登 福教授と魚介毒に関する国際的な情報共有ネットワークの構築について協議した。

#### （3）ソデボラ科巻貝マガキガイの毒性と毒成分の性状

試料：フィリピンから輸入されたマガキガイ（ボイル済みの殻つき試料）および那覇市で購入した沖縄産マガキガイ（生の殻つき試料）を試料として用いた。

部位別毒性試験用抽出液の調製：フィリピン産マガキガイ 5 個体から筋肉、中腸腺、生殖腺、唾液腺、直腸、style sac、外套膜および鰓下腺の 8 部位を集めた。各部位から、それぞれ重量の 4 倍量（唾液腺のみ 40 倍量）の PBS (phosphate buffered saline) を用いて抽出液を調製した。

沖縄産マガキガイについては、10 個体の殻つき生試料を沸騰浴中で 10 分間加熱後、筋肉、内臓、外套膜（直腸および style sac を含む）および鰓下腺の 4 部位にわけ、各部位から PBS 抽出液を調製した。

鰓下腺からの毒性試験用抽出液の調製：毒性試験用抽出液に、PBS、水、酢酸、メタノールを用いた。抽出用試料にはフィリピン産マガキガイの鰓下腺を用いた。

マウス毒性試験：毒性試験には ddY 系の雄マウス（4 週令、体重約 20 g）を用いた。抽出液またはその段階的 2 倍希釈液を 1 群 2 尾のマウスに静脈投与し（投与液量：10  $\mu$ l/g マウス体重）、最大 24 時間観察した。一部抽出液については、静脈投与の他に腹腔内投与（投与液量：1 ml/マウス）および経口投与（投与液量：10  $\mu$ l/g マウス体重）も行い 24 時間観察した。1 群 2 尾のマウスが両方とも死亡した時を致死活性陽性とし、陽性と判断された最高希釈倍率の逆数を titer で表示した。

透析、限外ろ過、ゲルろ過 HPLC：加熱水抽出液を

透析（MWC0 3000）、限外ろ過（MWC0 10,000）、ゲルろ過 HPLC(Superdex 75 10/300 GL カラムまたは Superdex 200 10/300 GL カラム) に付し、それぞれ分画された試料についてマウス致死活性（静脈投与）を調べた。

#### （倫理面への配慮）

本研究では実験動物としてマウスを使用したが、マウス毒性試験やマウスの保管にあたっては「動物の愛護及び管理に関する法律」（法律第 68 号、平成 17 年 6 月 22 日）、「実験動物の飼育保管等に関する法律」（総理府告示第 6 号、昭和 55 年 3 月 27 日）および「東京海洋大学動物実験等取扱規則」に記載されている指針を遵守し、動物愛護に努めた。

#### （4）スギヒラタケキノコより単離した脂肪酸の培養神経細胞およびグリア細胞に与える影響

スギヒラタケ由来  $\alpha$ -ESA は既知物質であったため標準品を入手し、両者ともに同じ細胞毒性を示すこと確認したため、実験は高純度の市販  $\alpha$ -ESA を用いて行った。細胞には培養神経細胞 PC12、SH-SY5Y、オリゴデンドロサイト細胞には p53 ノックアウトマウス脳より樹立されたオリゴデンドロサイトの前駆細胞 FBD-102b（国立生育医療センター 山内淳司 博士より供与）を用い、血清枯渴下にポリリジンコートされたディッシュ状に播種し、3 日以上培養することで成熟オリゴデンドロサイトへと分化させた細胞を実験に用いた。また、細胞毒性は WST-8 アッセイで行い、アポトーシスの観察には細胞を核染色（Hoechst33342 による核染色）した後に蛍光顕微鏡を用いて行った。

#### （5）植物中毒の情報収集と植物の同定

できるだけ多くの有毒植物情報を調査・収集するため、国内の薬用植物・植物毒の専門家に呼びかけ「植物毒研究会」を組織し、分担して有毒植物の調査・情報収集を行った。学研 図鑑・百科 科学部が趣旨に賛同し、「フィールドベスト図鑑 vol. 14 日本の有毒植物」として編集・出版することになった。

#### （6）植物毒の毒性評価と毒成分分析

アジサイには嘔吐性アルカロイドとして知られる febrifugine が含まれるとの報告があり、これが中毒本体との指摘もある。そこで、アジサイ葉中の febrifugine の検出・同定を試みた。材料のアジサイとして、つくば市の飲食店に植えられていた実際に中毒を起こしたアジサイを採集・栽培し、その葉を用いた。メタノール抽出物から定法



通りアルカロイド分画を得て、それを LC/MS にて分析した。

アマチャの有害・有毒成分の分析に先立ち、試験飲テストを行った。中毒時のアマチャが苦かった、濃かったという情報に基づいて、濃度を種々変えたアマチャを作り、成人 5 名で試験した。購入したアマチャには、作り方として、2~3 グラムを 1 リットルの水で煮出すとある。そこで、これを標準 (1 倍) として、その 2 倍、5 倍、10 倍、20 倍の濃さのアマチャをつくり味を試した。

### C. 研究結果

#### I) 自然毒食中毒または自然毒の毒性の実態調査

1989 (平成元) 年~2010 (平成 22) 年に都道府県より厚生労働省へ報告された自然毒による食中毒は計 2,349 件であった。これらの食中毒事例について、主にフグ中毒、シガテラ、テトラミン中毒およびキノコと高等植物による中毒について経年変化、月別発生件数、地域別発生件数、原因食品の種類、原因施設別発生、発生件数が多い原因食品別の傾向などについて分析した。

2010 年度は、夏の高温とその後秋の急激な気温低下と多雨により、キノコの生育に最適な条件がそろったため豊作で、大きく成長したものが多かった。その結果、多くのキノコ採取者が採取したこともあり過去 10 年でも最多の中毒事例が報告された。中毒が報告されたキノコを調べると例年通りツキヨタケとクサウラベニタケが主であった。ツキヨタケの中毒事例数は過去 10 年とそれほど変化はなかったが、クサウラベニタケは事例数 (8 から 31 件)、患者数 (29.8 から 94 人) とともに今年大きく増加した。

今回各自治体に対して行ったアンケート調査で、回収できた回答数は送付 136 自治体中 112 自治体 (回収率 82.4%) であった。回答を得られた 112 自治体のうち、2010 年に自然毒による食中毒が発生したと回答したのは 48 自治体であり、主な原因として多かったのは、キノコ (自治体数: 33) > フグ (13) > 高等植物 (10) > 貝毒 (1) であった。

アンケート項目として、自然毒による食中毒発生 (発生状況、有症苦情、原因動植物の鑑定、原因動植物の地方名、自然毒食中毒に関連する動植物の迷信など) と食品中の自然毒のリスク管理 (リスク管理の必要性、自治体での対策状況、自治体からの国への要望、自治体が必要としている情報など) について調査した結果を集計した。

#### II) 自然毒の毒成分の解明等を目指した調査研究

##### (1) フグのリスク管理

TTX はトラフグおよびアイナメ血漿タンパク質と非飽和的に結合し、TTX 濃度 1000 $\mu$ g/mL のとき、結合型 TTX 量は、それぞれ  $3.9 \pm 0.4$  および  $1.9 \pm 0.4 \mu$ gTTX/mg protein であった。両魚種における TTX の非結合型分率は、それぞれ  $81 \pm 3$  および  $89 \pm 3\%$  を示し、トラフグとアイナメの血漿の間で TTX 結合に差はみられなかった。TTX はウシ血漿由来の BSA と AGP にも結合し、BSA に対しては TTX 濃度 1000 $\mu$ gTTX/ mL のとき、結合型 TTX 量は  $4.7 \pm 0.7 \mu$ gTTX/mg BSA、非結合型分率は  $73 \pm 1\%$  であった。AGP に対しては TTX 濃度 200 $\mu$ gTTX/mL のとき、結合型 TTX 量は  $8.8 \pm 1.0 \mu$ g TTX/mg AGP、非結合型分率は  $80 \pm 2\%$  であった。

##### (2) ハコフグ類と巻貝類のリスク管理

###### ①ハコフグの PTX 抵抗性

PTX を筋肉内投与した際の死亡率は、ハコフグの場合、用量 85  $\mu$ g/個体で 100%に達したが、20  $\mu$ g/個体以下では 20~60%であった。一方、トラフグでは、0.5  $\mu$ g/個体以上のいずれの用量でも死亡率は 100%となった。

###### ②PTX の細胞毒性

細胞毒性試験の結果、24、48、72 時間いずれのインキュベーション時間においても、PC12 細胞の生残率は、PTX 濃度 0.1 nM 以下では 86.0~141% と高かったが、0.1 ~10 nM の範囲内では濃度依存的に急激に減少し、10 nM 以上では、12.5~42.7% となった。

###### ③小型巻貝の TTX 含量

供試した 11 種の巻貝のうち、コブムシロ 8 個体の筋肉と内臓をそれぞれ合一したもの、ならびにチャイロヨフバイ 1 個体の剥き身から、 $m/z$  320 の LC/MS クロマトグラムにおいて TTX 標準品 ( $[M+H]^+=320$ ) と保持時間の一致するピークが検出された。マウス毒性 (MU) に換算した TTX 含量は、コブムシロの筋肉で 0.78 MU/g、内臓で 4.48 MU/g、チャイロヨフバイの剥き身で 4.84 MU/g であった。その他の巻貝については、TTX は検出されなかった。

###### ④有毒フグ卵巣を給餌した小型巻貝の TTX 蓄積量

給餌試験の結果、内臓の TTX 含量は 10 日後から急激に増加し、20 日後に最高値 104 MU/g に達したが、その後減少し、30 日間の無給餌飼育後には 13.0 MU/g になった。一方、筋肉の TTX 含量は、

20 日後から若干増加して 30 日後には 0.870 MU/g になり、さらに無給餌飼育後に大きく増加して 3.91 MU/g に達した。

⑤国際的な情報共有ネットワーク構築へのアプローチ

黄教授らは、現在、台湾衛生省の要請に基づき、台湾・中国における魚介毒のリスクプロファイルを作成中で、完成後はこれを同省と台湾海洋大学のホームページに掲載する予定である。その際、厚生労働省の「自然毒のリスクプロファイル」とリンクを形成する方向で、互いに検討する旨の同意を得た。

### (3) ソデボラ科巻貝マガキガイの毒性と毒成分の性状

#### ①部位別毒性

マガキガイを 8 部位にわけて毒性を調べたところ、鰓下腺に静脈投与で titer 128、腹腔内投与で titer 16 という致死活性が認められたが、経口投与では致死活性を示さなかった。沖縄産試料についても筋肉、内臓、外套膜および鰓下腺の 4 部位について毒性を調べ、鰓下腺が有毒であることが判明した。

#### ②鰓下腺の毒性と抽出方法との関係

フィリピン産マガキガイの鰓下腺から、PBS、水または 0.1%酢酸を溶媒として非加熱あるいは加熱により抽出液を調製したが、いずれも静脈投与により強いマウス致死活性を示した (titer 64 または 128)。しかし、メタノール抽出後に調製した水層および n-ヘキサン層のいずれにもマウス致死活性はみられなかった。

#### ③鰓下腺に含まれる毒成分の性状

マウス致死活性は、透析 (MWCO 3,000) では透析内液にのみ検出された。限外ろ過 (MWCO 10,000) においては、マウス致死活性は上層にのみ確認された。ゲルろ過 HPLC では、毒成分は Superdex 75 カラムの場合は void volume に、Superdex 200 カラムの場合は void volume からわずかに遅れて溶出された。

### (4) スギヒラタケキノコより単離した脂肪酸の培養神経細胞およびグリア細胞に与える影響

これまでに、スギヒラタケより毒性スクリーニングを行い、毒性を示す脂肪酸として  $\alpha$ -,  $\beta$ -ESA を単離し、これらの脂肪酸が神経細胞およびオリゴデンドロサイト細胞に対して 2~5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で毒性を示すことを明らかにしてきた。

今回はオリゴデンドロサイトへの影響について

詳しく検討するとともに、神経細胞との共培養系においてその効果を検討した。オリゴデンドロサイト細胞 FBD-102b は、ESA 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で処理すると数時間で樹状のネットワークが後退して、数本の直線状の突起になったことから、ESA は FBD-102b の分化を阻害するものと考えられた。ESA で一晩処理するとほぼすべての細胞が死滅した。一方、PC12 と FBD-102b との共培養を行うと、ESA 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で処理しても FBD-102b 細胞の樹状のネットワークにはほとんど影響することなく、先に PC12 細胞の神経突起が後退し死滅していった。このことから、ESA はオリゴデンドロサイト細胞である FBD-102b よりも神経細胞である PC12 に積極的に取り込まれて作用することが示唆された。

### (5) 植物中毒の情報収集と植物の同定

国内の薬用植物・植物毒の専門家 23 名からなる「植物毒研究会」を組織した。ここで収集、整理した情報をもとに、最終的に、70 科 180 種の有毒植物情報を網羅することになり、写真・分布・毒性成分などの情報を収集し原稿を作成した。2011 年 5 月末に「日本の有毒植物」の発刊に向けて編集作業が進行中である。

### (6) 植物毒の毒性評価と毒成分分析

アジサイの葉抽出液を逆相 HPLC を用いる LC/MS 分析した結果、アジサイ抽出物にも febrifugine が含まれていることが確認できた。

アマチャを試飲したところ、1~2 倍まではアマチャ独特の甘味があり、まったく問題なく飲むことができたが、5 倍以上の場合、苦味・渋みを強く感じ、被験者の約 8 割が 30 分~1 時間後に悪心・吐き気を催した。試飲テストの結果、アマチャ抽出物中には、苦味や嘔吐・悪心を起こす成分があることがわかったので、この成分特定を目的として成分分析を行った。アマチャ熱水抽出物を酢酸エチルー水で振り分けると、苦味は水溶性部に残る。これを Sephadex G-25 のクロマトグラフィーにかけ、12 分画に分離したところ、数分画に苦味を感じた。現在、これら苦味画分を HPLC にて分離・精製し、得られた成分の構造決定を検討している。

## D. 考察

### I) 自然毒食中毒または自然毒の毒性の実態調査

自然毒食中毒として重要なフグ中毒、シガテラ、テトラミン中毒、キノコおよび高等植物による食中毒について、1989~2010 年における自然毒によ

る食中毒事例を調査したが、今後さらに過去に遡って傾向を検討することが必要である。また、地方自治体から国への要望として過去の自然毒による食中毒事例の情報の公表が求められていることから、今後ウェブサイト上での公表も検討する必要がある。

2010年はキノコによる中毒事例が多く、特にクサウラベニタケの被害が多かった。判別が専門家でも難しいとされる食用のウラベニホテイシメジとの判別が困難であることが原因であると考えられた。このことから、両者を明確にかつできるだけ容易に判別できる方法の検討が求められる。

自然毒食中毒を防止するには、原因となる有毒動植物の判別が重要な管理点となる。しかしながら、動植物の名称は地方で異なることがあり、自治体職員が食中毒の原因食品を特定する際に障害になったり、採取者が有毒種とわからなくなる可能性がある。食中毒の発生数が多いクサウラベニタケ、ツキヨタケおよびカキシメジについては地方名が多く報告されており、注意を喚起する場合には標準和名だけでなく、これら地方名も一緒に示しておくことが必要だと考える。フグの地方名については、厚生労働省の通知に示されているが、自治体からの回答には通知に記載されていない地方名の記載があり、通知に記載された地方名について再検討することが薦められる。

食品中の自然毒のリスク管理については、食習慣等の地域による相違、これまで一般的な食経験がない食品が広く食されるようになっていく現状、リスク管理が最も進んでいないとの懸念、ガーデニングの流行、市場流通品による食中毒の発生、専門知識をもつ人材の不足との回答があった。特にリスク管理が必要と考えられる自然毒に関する質問では、フグ毒および有毒キノコとの回答数が多く、フグ毒は致死性が高いこと、毒キノコは発生件数や症状の重篤性に加え、身近で入手し易いこと、毒キノコの判別が困難であること、規制がないことなどが主な理由として挙げられた。

## II) 自然毒の毒成分の解明等を目指した調査研究

### (1) フグのリスク管理

トラフグ血漿タンパク質と TTX の結合を平衡透析法で調べたところ、血漿 TTX 濃度 100~1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲で、血漿タンパク質と結合する TTX 濃度は直線的に増加し、TTX のタンパク質結合に飽和はみられず、TTX の約 80%は遊離型で存在することがわかった。また、TTX をもたないアイ

ナメ血漿においても、トラフグの場合に比べ TTX 結合量は少ないものの、TTX が血漿タンパク質に結合することがわかった。さらに、ウシ血漿由来の BSA と AGP にも TTX が結合したことで、そして、BSA と AGP に対する TTX 結合量はトラフグ血漿よりも多かった。

これらの結果から、TTX はフグ科魚類の血漿タンパク質以外にも非特異的に結合し、TTX 濃度 100~1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲では約 80%が遊離型で存在することが明らかになった。

### (2) ハコフグ類と巻貝類のリスク管理

#### ①ハコフグの PTX 抵抗性

ハコフグはトラフグより PTX に対する抵抗性が高く、PTX をより多く蓄積しうる可能性がある。

#### ②PTX の細胞毒性

PC12 細胞の生残率は、インキュベーション時間にかかわらず、PTX 濃度 0.1~10 nM の間で濃度依存的に減少した。従って本細胞を用いれば、当該濃度領域を適用範囲とする新たな PTX 検出・定量法の構築が可能であろう。しかしながら、生残率を指標とした場合、PTX に対する PC12 細胞の感受性はそれほど高くなかったため、より効果的な PTX 検出・定量法を開発するためには、さらに高感度の指標もしくは細胞種を見出すことが必要である。

#### ③小型巻貝の TTX 含量

今回新たに、コブムシロとチャイロヨフバイも TTX を保持しうることが判明した。これらの有毒小型巻貝はいずれも腐肉食性であり、TTX の起源の一つとして有毒フグの死骸が想定される。

#### ④有毒フグ卵巣を給餌した小型巻貝の TTX 蓄積量

前述の想定に基づき、コブムシロに天然有毒フグの卵巣を与えたところ、コブムシロはこれを好んで摂取し、最高 104 MU/g に達する高濃度で TTX を内臓に蓄積した。筋肉の TTX 蓄積量は総じて低く、内臓より 10 日ほど遅れて上昇し始め、無給餌飼育後に大きく増加した。従って、コブムシロの毒化は食物連鎖由来の外因性であり、餌を介して体内に取り込まれた TTX は、まず内臓に蓄積し、その後、一部が筋肉に移行するものと推察された。

#### ⑤国際的な情報共有ネットワーク構築へのアプローチ

黄教授らが作成中のリスクプロファイルは、台湾のみならず中国のかなりの部分をカバーし、両者の研究者リストも含むという。日本のリスクプロファイルとのリンクが実現すれば、情報共有ネットワーク構築の第一歩として極めて有益である。

日台のリスクプロファイルは、ともに母国語版のみであるが、国際的な情報共有のためには、今後英語版の作成が強く望まれる。

### (3) ソデボラ科巻貝マガキガイの毒性と毒成分の性状

部位別にマウス致死活性を調べた結果、有毒部位は鰓下腺のみであることが明らかになった。さらに、フィリピン産試料だけでなく、食用として流通している沖縄産試料も同様に鰓下腺のみが有毒であることが判明した。しかし、鰓下腺抽出液は経口投与では致死活性は示さないこと、軟体部に占める鰓下腺の重量割合は10%に満たないこと、マガキガイはこれまで長年の食経験があるにもかかわらず中毒事例はないことを考慮すると、マガキガイの鰓下腺毒は食品衛生上の問題はないと思われる。

抽出液の検討結果は、毒成分が水溶性の低分子化合物であることを示唆しているかもしれないが、透析、限外ろ過ならびにゲルろ過 HPLC の結果は毒成分が高分子であることを示唆している。いずれにしても非常に粘度の高い物質と挙動をともにしており、毒成分の性状を調べる際に粘性が大きな障害になっている。

### (4) スギヒラタケキノコより単離した脂肪酸の培養神経細胞およびグリア細胞に与える影響

スギヒラタケが原因と考えられる急性脳症の原因候補物質として ESA を見出した。これまでの研究から ESA のエステル体は毒性を示さないことを確認している。ESA がフリー体（非エステル体、すなわちカルボン酸）として含有されているのはスギヒラタケが初めてであり、それが毒性を示したものと考えられ、容易な脳への移行性と合わせて有力な原因物質としてさらに検討して、原因解明に繋げる必要がある。

ESA のようなトリエン脂肪酸と類似した構造の化合物がどのような毒性を持つかデータベース検索した結果、共役トリエン構造を持つ脂肪酸は、2重結合の E 体、Z 体に関わらず数十  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で細胞毒性が報告されていることが分かった。しかし、低濃度で神経細胞に作用するという報告は今回が初めてである。

### (5) 植物中毒の情報収集と植物の同定

「植物毒研究会」の専門家 23 名の協力を得て、一人 5~10 種ずつ担当し、それをまとめた「日本の有毒植物」を刊行する。この本の趣旨について、学研 図鑑・百科 科学部が賛同し、編集を担っ

てくれたことも大きな意義がある。学研では、フィールドベスト図鑑として「日本の薬草」、「日本の毒きのこ」など、すでに 13 巻を刊行している。これらは一般の植物・動物愛好者が山野で持ち歩くのに便利な小型判ポケット図鑑ではあるが、各分野の専門家が執筆し、内容・レベルは非常に高い。このシリーズに加えられることは、一般への啓蒙・中毒予防という点からも、非常に有利になるものと考えられる。

### (6) 植物毒の毒性評価と毒成分分析

アジサイ葉抽出液には、過去の報告にあるように、febrifugine が含まれていることが確認できた。しかし、これが中毒本体かどうかは、今後さらに検討を要する。febrifugine の定量法を確立した上で、正確に含量を定量し、ヒトに中毒を起こすに十分な量かどうか検討する予定である。

アマチャについては、薄く入れたお茶では問題がなく、濃い場合には非常に苦く、吐き気・悪心を催すことがわかった。濃い場合でも、お湯で薄めることで、問題なく飲めることもわかった。この結果は、厚労省ホームページの「自然毒のリスクプロファイル」に追加掲載し、一般に注意喚起する予定である。吐き気・悪心を催す苦味成分を特定するため、成分分析を進めている。

## E. 結論

### I) 自然毒食中毒または自然毒の毒性の実態調査

自然毒食中毒発生リスクの低減化をより効率的に行うための資料として、1989~2010 年に発生した自然毒食中毒事例を対象に、厚生労働省監修の全国食中毒事件録、食品衛生学雑誌、各都道府県の公式ウェブサイトおよび衛生研究所等の年報を調査した。本研究で過去 22 年間の傾向は示すことはできたが、今後さらに過去に遡って傾向を検討することが必要である。

今年度のキノコによる中毒事例の急激な増加は、気候の変化がキノコの発生と生育に最適であったために従来よりも大きく成長したことが、判別が難しいクサウラベニタケとウラベニホテイシメジの見分けをさらに困難にした原因と考えられた。

自然毒による食中毒について、国内のリスク管理の現状を把握するため自治体の担当者へアンケート調査を実施した。本アンケート調査の結果は、食中毒発生現場である各自治体の現状および国への要望を反映したものであり、リスク管理の枠組みのうちリスク管理選択肢の考察に有用である。

本調査で得られた回答を総合的に検討すると、

多くの自治体が、自然毒による食中毒については注意喚起および自然毒の危険性の周知がリスク低減化に有効で、その方法としては「情報提供」と「教育」が重要な取り組みとして示唆された。

## II) 自然毒の毒成分の解明を目指した調査研究

### (1) フグのリスク管理

フグのリスク管理の基礎研究としてフグの毒化機構解明を試みた。平衡透析法により、血漿タンパク質と TTX の結合を調べた結果、TTX はフグ以外の血漿タンパク質と非特異的に結合するが、ほとんどは遊離型で分布することがわかった。

### (2) ハコフグ類と巻貝類のリスク管理

ハコフグはトラフグより高い PTX 抵抗性を示した。従って、トラフグより高い PTX 蓄積能を有する可能性がある。また、PTX は PC12 細胞に毒性を示したが、このような活性を PTX の検出・定量に応用するためには、細胞生残率より感度の高い指標、もしくはより高感度の細胞種の検討が必要である。

一方、沖縄県沿岸に生息する小型巻貝中、新たに 2 種に TTX の保有が認められた。そのうち 1 種をモデル生物として有毒フグ卵巣の給餌試験を行ったところ、TTX を効率よく蓄積したことから、小型巻貝の毒化も食物連鎖を介する外因性のものと判断された。

魚介毒に関する国際的な情報共有ネットワーク構築の第一歩として、日台のリスクプロファイル間でリンク形成を目指すこととなった。

### (3) ソデボラ科巻貝マガキガイの毒性と毒成分の性状

産地によらずマガキガイは、マウス致死作用を示す毒成分を鰓下腺に含む。鰓下腺毒は静脈投与および腹腔内投与ではマウスを死亡させるが、経口投与では毒性を示さないので、食品衛生上の問題はないと考えられる。

### (4) スギヒラタケキノコより単離した脂肪酸の培養神経細胞およびグリア細胞に与える影響

スギヒラタケより単離した共役型トリエン不飽和脂肪酸である  $\alpha$ -eleostearic acid は、単独培養条件では培養神経細胞およびオリゴデンドロサイト細胞の両方において細胞をアポトーシスに導く。一方、両者の共培養条件では神経細胞に優先的に取り込まれて細胞死を、その後オリゴデンドロサイト細胞を細胞死へ導くことが明らかになった。

### (5) 植物中毒の情報収集と植物の同定

全国の薬用植物・植物毒の専門家に呼びかけて「植物毒研究会」を組織した。分担して国内の有毒植物 70 科 180 種を調査・情報収集し、それをまとめて「日本の有毒植物」として学研から出版するため、編集作業を進めた。発刊は、2011 年 5 月末を予定している。

### (6) 植物毒の毒性評価と毒成分分析

アジサイには、嘔吐性アルカロイドの febrifugine が含まれていることが確認された。今後、それが中毒本体かどうか検討する。

アマチャは、濃く入れた場合強い苦味を感じ、吐き気・悪心を催すことがわかった。この結果は、厚生労働省ホームページの「自然毒のリスクプロファイル」で、国民に向け注意喚起する。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) T. Matsumoto, D. Tanuma, K. Tsutsumi, J.-K. Jeon, S. Ishizaki, Y. Nagashima: Plasma protein binding of tetrodotoxin in the marine puffer fish *Takifugu rubripes*. *Toxicon*, 55, 415-420 (2010).
- 2) 相良剛史, 谷山茂人, 吉松定昭, 高谷智裕, 橋本多美子, 西堀尚良, 西尾幸郎, 荒川 修: 瀬戸内海播磨灘で発生した有毒渦鞭毛藻 *Alexandrium tamiyavanichii* と毒化ムラサキイガイの毒性と毒成分. *食品衛生学雑誌*, 51, 170-177 (2010).
- 3) 荒川 修: 無毒フグの養殖. *Biophilia*, 7, 26-30 (March, 2011).
- 4) K. Kondo, S. Obitsu, S. Ohta, K. Matsunami, H. Otsuka, R. Teshima: Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)-1-independent apoptosis-inducing factor (AIF) release and cell death are induced by eleostearic acid and blocked by alpha-tocopherol and MEK inhibition. *J. Biol. Chem.* 285, 13079-13091 (2010).
- 5) Y. Ueguchi, K. Matsunami, H. Otsuka, K. Kondo: Constituents of cultivated *Agaricus blazei*. *J. Nat. Med.* 65, 307-312 (2011).
- 6) K. Kondo, S. Obitsu, R. Teshima:  $\alpha$ -Synuclein aggregation and transmission are enhanced by leucine-rich repeat kinase 2. *Biol. Pharm. Bull.* accepted (2011).

7) 紺野勝弘, 佐竹元吉: アジサイによる中毒と原因毒: 食品衛生学雑誌, 51, J-6-J-9 (2010).

## 2. 学会発表

- 1) 長島裕二, 松本拓也, 門山敬介, 石崎松一郎, 寺山誠人, 谷山茂人, 高谷智裕, 荒川 修: サバフグ類の毒性とミトコンドリア DNA による種判別. 平成 22 年度日本水産学会秋季大会, 2010 年 9 月, 京都市.
- 2) 寺尾依咲, 松本拓也, 藤本健太, 石崎松一郎, 長島裕二: 反転腸管法によるトラフグ腸管のテトロドトキシン吸収評価. 平成 22 年度日本水産学会秋季大会, 2010 年 9 月, 京都市.
- 3) T. Matsumoto, D. Tanuma, K. Tsutsumi, S. Ishizaki, S. Watabe, Y. Nagashima: Plasma protein binding of tetrodotoxin in pufferfish *Takifugu rubripes*. 9<sup>th</sup> International Marine Biotechnology Conference (IMBC 2010), 2010 年 10 月, 中国青島市.
- 4) Y. Nagashima: Hepatic uptake mechanism of tetrodotoxin in the pufferfish *Takifugu rubripes*. International Conference on Risk Assessment of Marine Toxins in Seafood. 2010 年 11 月, 中華民国基隆市.
- 5) 藤本健太, 石崎松一郎, 長島裕二: イソガニ体液中のテトロドトキシン結合タンパク質の精製. 平成 23 年度日本水産学会春季大会, 2011 年 3 月, 東京都港区.
- 6) 山崎脩平, Gregory N. Nishihara, 谷山茂人, 橋勝康, 原口亮介, 高谷智裕, 荒川 修: 海産フグ 2 種のパリトキシン抵抗性. 第 99 回日本食品衛生学会学術講演会, 2010 年 5 月, 東京都.
- 7) A.F. Villa, D. Chataigner, O. Arakawa, P. Guegueniat, D. Hommel, L. De Haro, R. Garnier: Familial tetrodotoxin poisoning in French Guiana, European Congress of Clinical Toxicologists and Poison Centres. May 2010, Bordeaux.
- 8) 反町太樹, 谷山茂人, 橋勝康, 久保弘文, 大城直雅, 高谷智裕, 荒川 修: 沖縄県産小型巻貝の毒性. 第 100 回日本食品衛生学会学術講演会, 2010 年 9 月, 熊本市.
- 9) 相良剛史, 谷山茂人, 高谷智裕, 宮内のどか, 橋本多美子, 西堀尚良, 西尾幸郎, 荒川 修: 先島諸島におけるオウギガニ科有毒ガニの毒性と毒組成. 第 100 回日本食品衛生学会学術講演会, 2010 年 9 月,

熊本市.

- 10) 相良剛史, 谷山茂人, 西堀尚良, 橋本多美子, 高谷智裕, 浅川 学, 荒川 修, 西尾幸郎: 軟体動物ウミフクロウからの麻痺毒の検出. 第 100 回日本食品衛生学会学術講演会, 2010 年 9 月, 熊本市.
- 11) 西尾幸郎, 相良剛史, 西堀尚良, 山本圭吾, 岡部 愛, 橋本多美子, 高谷智裕, 谷山茂人, 荒川 修: 大阪湾にて *Alexandrium tamarense* により毒化した二枚貝とフジツボの毒性. 第 100 回日本食品衛生学会学術講演会, 2010 年 9 月, 熊本市.
- 12) S. Yamasaki, S. Taniyama, G. N. Nishihara, K. Tachibana, J. D. Reimer, T. Sagara, T. Takatani, O. Arakawa: Toxicity of *Palythoa tuberculosa* inhabiting the Nansei Islands of Japan. The 11th Joint International Symposium between Pukyong National University and Nagasaki University, Oct. 2010, Nagasaki.
- 13) T. Sorimachi, S. Taniyama, K. Tachibana, H. Kubo, N. Oshiro, T. Sagara, T. Takatani, O. Arakawa: Toxicity of gastropods from the coastal water of Okinawa Prefecture, Japan. The 11th Joint International Symposium between Pukyong National University and Nagasaki University, Oct. 2010, Nagasaki.
- 14) S. Yamasaki, S. Taniyama, G.N. Nishihara, K. Tachibana, J.D. Reimer, T. Sagara, T. Takatani, O. Arakawa: Toxicity and toxin profile of *Palythoa tuberculosa* inhabiting the Nansei Islands of Japan. Joint International Symposium on Marine Science and Technology, Jeju, Oct. 2010, Jeju.
- 15) T. Sorimachi, S. Taniyama, K. Tachibana, H. Kubo, N. Oshiro, T. Sagara, T. Takatani, O. Arakawa: Toxicity and toxin profile of gastropods inhabiting Okinawa Prefecture, Japan. Joint International Symposium on Marine Science and Technology, Oct. 2010, Jeju.
- 16) T. Noguchi, K. Onuki, O. Arakawa: Risk assessment of marine toxins in the seafood in Japan. International Conference on Risk Assessment of Marine Toxins in Seafood, Nov. 2010, Keelung.
- 17) 王 俊杰, 荒木泰一朗, 辰野竜平, 池田光彦, 濱崎将臣, 新名信也, 高谷智裕, 荒川 修: トラフグ×クサフグ人工交雑個体に筋肉投与したテトロドトキシンの体内移行プロファイル. 平成 23 年

- 度日本水産学会春季大会，2011年3月，東京都。
- 18) 荒木泰一朗，王 俊杰，新名信也，鈴木重則，岩崎正裕，吉良沙織，小早川みどり，望岡典隆，高谷智裕，荒川 修：遠州灘および天草灘で漁獲された自然交雑フグの毒性。平成23年度日本水産学会春季大会，2011年3月，東京都。
- 19) 沖田光弘，中安純一，山崎秀樹，崎山一孝，田中幸太郎，高谷智裕，荒川 修，阪倉良孝：トラフグ天然稚魚とフグ毒投与人工種苗の組織内でのフグ毒蓄積部位の比較。平成23年度日本水産学会春季大会，2011年3月，東京都。
- 20) 近藤一成，小櫃冨未，手島玲子：LRRK2 共存下でのsynucleinタンパクの細胞間輸送と細胞毒性。第131回日本薬学会年会，2011年，静岡市。
- 21) 近藤一成，小櫃冨未，太田小夜香，手島玲子：培養神経細胞を用いたHDAC阻害剤によるエレオステアリン酸刺激による細胞死の抑制効果と解析。第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学学会大会合同大会。2010年，神戸市。
- 22) 小櫃冨未，近藤一成，手島玲子：PARP-1やカスパーゼを経由しないエレオステアリン酸刺激による細胞死におけるAIFの解析。第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学学会大会合同大会，2010年，神戸市。
- 23) 宮永 賢、数馬恒平、紺野勝弘、佐竹元吉：アジサイ属植物由来食中毒成分の検討：日本生薬学会第57回年会，2010年9月，徳島市。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 別添 4

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）

「食品中の自然毒のリスク管理に関する研究」

分担研究報告書

### 自然毒関連の食品安全情報の検討

#### －わが国における自然毒による食中毒事例の調査－

研究分担者 登田美桜 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室  
研究協力者 畝山智香子 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室  
豊福 肇 国立保健医療科学院研修企画部第二室

#### 研究要旨

自然毒による食中毒発生リスクの低減化をより効率的に行うためには、過去の発生状況及び症状の重篤性等にもとづいた重点的なリスク管理が必要である。そのための資料として、本研究では、平成元年～22年に発生した自然毒による食中毒事例を対象に、厚生労働省監修の全国食中毒事件録、食品衛生学雑誌、各都道府県の公式ウェブサイト及び衛生研究所等の年報を調査した。本研究で過去22年間の傾向は示すことはできたが、今後さらに過去に遡って傾向を検討することが必要である。

#### A. 研究目的

自然毒による食中毒発生リスクの低減化をより効率的に行うためには、発生状況及び重篤性等の情報にもとづいた重点的なリスク管理が必要である。そのため、本研究では平成元年～22年に発生した国内の自然毒による食中毒事例を調査し、傾向を検討した。

#### B. 研究方法

平成元年～22年に発生した自然毒による食中毒事例を対象に、厚生労働省監修の全国食中毒事件録、食品衛生学雑誌、各都道府県の公式ウェブサイト及び衛生研究所等の年報を調査した。

#### C. 研究結果及び考察

平成元年～22年に都道府県より厚生労働省へ報告された自然毒による食中毒は計2,349件であった。これらの食中毒事例について、経年変化、月別発生件数、地域別発生件数、原因食品の種類、原因施設別発生、発生件数が多い原因食品別の傾向などについてまとめた。地域別の傾向は、報告した都道府県にもとづいている。まとめた項目は次の通りである。

- 図 1. 平成元年～22年のわが国における食

中毒事例の発生件数：食中毒の総数に対する自然毒（動物性及び植物性）の寄与率は例年10%前後（4～14%）であった。

- 図 2. 平成元年～22年のわが国における自然毒による食中毒事例の発生件数：フグによる事例は多少の増減はあるものの、ほぼ横ばい、キノコによる事例は年によって大きく増減が見られた。高等植物による事例は、少しずつ年々増加する傾向が見られた。
- 表 1. 平成元年～22年のわが国における自然毒による食中毒事例の発生件数（報告件数）、発症率及び死亡率：発生件数ではキノコ、フグ及び高等植物が多く、発症率ではキノコ、テトラミン及び高等植物が高かった。死亡率ではフグが3.4%と他の自然毒に比べて高かった。
- 図 3. 平成元年～22年のわが国における食中毒事例の死亡者数と病因物質：全ての食中毒の死亡者数は計144名であり、そのうち96名（67%）は自然毒によるものであった。自然毒による死亡事例のうち、多かったのはフグ（56名；58%）及びキノコ（30名；31%）であった。その他（動物性）の事例では、オゴノリ、麻痺性貝毒（ムラサキイガイ）、パ



- リトキシン様毒（ウミスズメ）が各々1名ずつであった。
- 図 4. 平成元年～22 年のわが国における自然毒による食中毒死亡事例の原因施設: 全体的に家庭での発生が多く、フグでは他に飲食店（13%）、販売店（9%）が原因施設の事例もあった。
  - 図 5. 平成元年～22 年のわが国におけるフグによる食中毒事例の月別の発生件数: 食中毒発生件数は、平成元年～11 年では7月が最も少なく12月にピークとなった。平成12～22 年でも同様に7月が最も発生が少なかったが、ピークは1月で、前の11年間よりも3～5月の発生が多い傾向が見られた。
  - 図 6. 平成元年～22 年のわが国におけるフグによる食中毒事例の地域別の発生件数: 食中毒事例の報告件数が最も多かったのは広島県（71 件）で、次いで兵庫県（62 件）、山口県（58 件）、福岡県（52 件）であり、瀬戸内海沿岸に集中していることが確認された。兵庫県については平成22年4月1日に「兵庫県フグの衛生確保に関する要綱」が施行されたばかりであり、広島県は「フグの処理等に関する指導要綱」があるのみで、これらの県ではフグ取扱いに関する条例がないことがフグの食中毒が多く報告される一因ではないかと考えられた。
  - 表 2. 平成元年～22 年のわが国におけるフグによる食中毒死亡事例: 過去22年間のフグによる食中毒の死亡事例は53件であり、調査資料（全国食中毒事件録）に原因のフグの種類について「不明」と記載されていた事例又は何も記されていない事例が21件あった。記載されていた事例では、コモンフグによる事例が9件で最も多かった。
  - 表 3. 平成元年～22 年のわが国におけるフグによる食中毒事例の魚種（ただし、計651事例のうち魚種の名前が報告されていたのは318事例（49%））: 全651件のうち、フグの種類が不明又は無記入の事例が333件（51%）あるため、ここに示したフグの種類と実際に食中毒の原因となったフグは必ずしも一致しない可能性はあるが、傾向としてはクサフグ、コモンフグ、ショウサイフグ、トラフグ、ヒガンフグ、マフグによる事例は多いと考えられた。
  - 表 4、図 7. 平成元年～22 年のわが国におけるフグによる食中毒事例の原因施設: 家庭による事例が453件と多く、次いで飲食店103件、販売店48件と続いた。11年間ごとに比較すると、後の11年間では飲食店による事例に減少が見られた。
  - 図 8、9. 平成元年～22 年のわが国におけるフグによる食中毒事例の発生件数上位の魚種の月別及び地域別の発生件数: 地域別では、コモンフグは広島県及び福岡県、トラフグは兵庫県及び大阪府、マフグは山口県及び島根県で報告件数が比較的多かった。
  - 図 10. 平成元年～22 年のわが国におけるシガテラによる食中毒事例の月別の発生件数: 11年間ごとに比較したところ、先の11年間に比べて後の11年間では1月、6月及び9～12月の発生の増加が見られたが、逆に2月は減少した。
  - 図 11. 平成元年～22 年のわが国におけるシガテラによる食中毒事例の地域別の発生件数: 計78件のうち70件は沖縄県から報告されており、次いで鹿児島県から3件報告されていた。沖縄及び九州地方以外からの報告は、兵庫県（平成21年）、大阪府（平成19年）、神奈川県（平成13年）及び茨城県（平成18年）から各々1件が報告された。最北は茨城県からの報告で、当該魚は遠洋延縄漁船が南鳥島沖で捕獲したバラフェダイ（推定）であった。神奈川県の実例は、沖縄の知人から譲り受けたバラハタによる事例であった。千葉県からの報告で勝浦産イシガキダイによる疑い事例があったが、原因不明として食中毒としては取り扱われていなかったため、ここには示さなかった。シガテラによる食中毒は死亡率が低いいため、これまで報告事例が少なかった可能性も考えられるが、平成13年の神奈川県の実例をはじめとして、最近流通技術の向上とともにシガテラ毒食中毒は南方地方に特徴的なものではなく、本州においても十分注意しなければならなくなってきたと推測される。一部では、海水温の上昇とともに原因プランクトンの生息海域が北上しているとの疑いも報告されている。シガテラ魚については、フグの取扱いとは異なり、厚生労働省の通知で食品衛生法第6条違反となる対象魚種が示され

ているだけである。そのため、今後、沖縄以外の地域でも適切な魚種鑑別の知識と能力を有する者による鑑別及び有毒魚の排除が必要と考えられる。

- 表 5. 平成元年～22 年のわが国におけるシガテラによる食中毒事例の魚種：バラハタ、イッテンフエダイの事例が多く報告されていた。
- 表 6、図 12. 平成元年～22 年のわが国におけるシガテラによる食中毒事例の原因施設：家庭が 78%を占め、次いで販売店、飲食店が続いた。
- 図 13. 平成元年～22 年のわが国におけるテトラミンによる食中毒事例の月別の発生件数：11 年間ごとに比較したところ、先の 11 年間よりも後の 11 年間の方が全体的に発生件数が多く、特に 11、12、1 月で増加が見られた。
- 図 14. 平成元年～22 年のわが国におけるテトラミンによる食中毒事例の地域別の発生件数：全国的に発生が見られた。
- 表 7. 平成元年～22 年の我が国におけるテトラミンによる食中毒事例の巻貝の種類：種類が記載されていた 50 件中 23 件はエゾボラモドキであり、次いでヒメエゾボラが 11 件であった。
- 表 8、図 15. 平成元年～22 年のわが国におけるテトラミンによる食中毒事例の原因施設：家庭での発生が全体の 90%を占め、消費者の知識不足による発生割合が高いのではないかと推測された。
- 図 16. 平成元年～22 年のわが国におけるパリトキシン様毒による食中毒事例の月別の発生件数：全 19 件のうち 5 件が 10 月、4 件が 4 月の発生であった。
- 図 17. 平成元年～22 年のわが国におけるパリトキシン様毒による食中毒事例の地域別の発生件数：全 19 件のうち宮崎県が 8 件、長崎県が 5 件で、最北は三重県からの報告であった。
- 表 9. 平成元年～22 年の我が国におけるパリトキシン様毒による食中毒事例の魚種：全 19 件のうちアオブダイが 12 件で最も多く、ナンヨウブダイの例も同定についての記録がないため、アオブダイの可能性も否定できないと報告されていた。アオブダイ

のパリトキシン様毒による食中毒事例については、全国食中毒事件録等において原因物質として「パリトキシン」と「パリトキシン様物質」の記載があり統一されていなかった（「パリトキシン様物質」に統一すべきである）。各自治体では、これらが明確に区別されていないと推測され、今後注意が必要だと考える。

- 表 10、図 18. 平成元年～22 年のわが国におけるパリトキシン様毒による食中毒事例の原因施設：家庭が最も多く 13 件、次いで飲食店で 3 件発生していた。
- 図 19. 平成元年～22 年のわが国におけるキノコによる食中毒事例の月別の発生件数：全発生件数の 62%は 10 月に発生しており、9 月と合わせると、この 2 ヶ月間で 86%が発生している。
- 図 20. 平成元年～22 年のわが国におけるキノコによる食中毒事例の地域別の発生件数：過去 22 年間に最も報告件数が多かったのは新潟県の 143 件で、次いで福島県の 93 件、山形県及び長野県の 91 件、北海道の 87 件であった。図には示していないが、11 年間ごとに比較した場合に、先の 11 年間よりも後の 11 年間で報告件数が 10 件以上減少したのは、長野県及び北海道（23 件減少）、山梨県（15 件減少）で、逆に 10 件以上増加したのは福島県（41 件増加）、山形県（21 件）、新潟県（17 件増加）、岩手県（13 件増加）であった。2011 年は例年よりもキノコによる食中毒の発生が多く報告されたが、その中で福島県は 19 件と全国で最も報告件数が多かった。
- 表 11、図 21. 平成元年～22 年のわが国におけるキノコによる食中毒事例の原因施設：原因施設の 88%は家庭であり、消費者へ広く注意喚起する必要性がある。
- 表 12. 平成元年～22 年のわが国におけるキノコの種類別の食中毒発生件数及び患者数：過去 22 年間で最も食中毒発生件数が多かったのはツキヨタケ（393 件；推定の事例含む）で、次いでクサウラベニタケ（258 件；推定の事例含む、他のキノコとの複合摂取は含めない）、カキシメジ（86 件；推定の事例含む、他のキノコとの複合摂取は含めない）であった。図には示していないが、

- 11年間ごとに比較すると、クサウラベニタケ及びカキシメジは減少しているが、ツキヨタケは先の11年間に比べて後の11年間では増加が見られた。
- 図 22. 平成元年～22年のわが国のキノコによる食中毒における発生件数上位の寄与率：推定の事例は含めるが、他のキノコとの複合摂取は含めていない。
  - 図 23. 平成元年～22年のわが国のキノコによる食中毒における発生件数上位3位の経年変化：平成2年、6年、10年、16年及び22年では、各々前年よりも発生件数（総数）の著しい増加が見られ（グラフの山部分）、この変化とクサウラベニタケの食中毒発生件数の動向が類似していること確認された。
  - 表 13. 平成元年～22年のわが国におけるキノコによる食中毒死亡事例：ドクツルタケによる死亡事例が最も多かった。
  - 表 14. 平成元年～22年のキノコによる食中毒事例において、採取しようとしたキノコと食中毒の原因キノコ（括弧内は事例件数；272事例中）：食中毒発生事例が多いツキヨタケはヒラタケ又は同じキシメジ科のシイタケ又はムキタケと、クサウラベニタケは同じイッポンシメジ科のウラベニホテイシメジ、又はキシメジ科のホンシメジやハタケシメジなどと誤認して採取される場合が多かった。
  - 図 24、25. 平成元年～22年のわが国におけるキノコによる食中毒事例の発生件数上位6位の月別及び地域別の発生件数：ツキヨタケ及びドクササコは新潟県、クサウラベニタケ及びカキシメジは福島県及び新潟県、テングタケは北海道で他の都道府県よりも食中毒報告件数が多い傾向が見られた。
  - 図 26. 平成元年～22年のわが国における高等植物による食中毒事例の月別の発生件数：通年で食中毒の発生は見られるが、特に4月に著しい増加が見られ、その後徐々に減少する傾向が見られた。
  - 図 27. 平成元年～22年のわが国における高等植物による食中毒事例の地域別の発生件数：過去22年間では高等植物により計285件の食中毒の発生が報告され、そのうち30件は北海道、23件は山形県からの報告であった。
  - 図 28. 平成元年～22年のわが国における高等植物による食中毒事例の原因施設：原因施設は、74%は家庭、7%が学校であった。学校が原因施設の事例の大部分（81%）はジャガイモによる事例で、他にスイセン、タマズダレ、マレインによる事例が報告されていた。
  - 表 15. 平成元年～22年のわが国における高等植物による食中毒死亡事例：トリカブト、イヌサフラン、グロリオサによる死亡事例が報告されていた。
  - 表 16. 平成元年～22年のわが国の高等植物による食中毒事例の原因植物：食中毒の原因となった高等植物としては、発生件数ではバイケイソウ類が最も多く65件、次いでチョウセンアサガオ及びキダチチョウセンアサガオが51件、トリカブトが46件であった。  
（財）日本中毒情報センター（JPIC）の黒木由美子氏による厚生労働科学研究「食中毒調査の精度向上のための手法等に関する調査研究」の分担研究報告書「日本中毒情報センターで受信した自然毒および食品による急性中毒、ならびに食品に混入した化学物質による急性中毒に関する実態調査」によると、JPICでは1998年～2007年の10年間で植物による問い合わせ（患者1名以上）を3,704件受信しており、問い合わせで多かったのは、サトイモ科の植物などのシュウ酸塩含有植物、ドングリ、ジャガイモ（ソラニン）、青梅などの青酸配糖体含有植物（アミグダリン）、スイセン、ギンナン、トリカブト、スズラン、チョウセンアサガオ、シキミ、バイケイソウ、ヨウシュヤマゴボウの順であったと報告されている。これらの中には、厚生労働省へ報告された食中毒の原因植物と重複しているものがあり、それら原因植物は特に注意が必要と考えられる。JPICへの問い合わせ件数は厚生労働省へ報告された食中毒件数よりもはるかに多く、高等植物については有害影響があっても食中毒としては届けられていない事例が多いと推測される。そのため、実被害の推定及び調査が今後必要である。また、黒木氏の報告書によると、JPICへの問い合わせでは、ソテツ、ヒガンバナ、カタクリ、パンジー、チューリップ（球根）に関する事例も報告されていることから、今後これらの植物についても注意しておく必

要があると考える。

- 図 29. 平成元年～22年のわが国の高等植物による食中毒事例の発生件数上位の11年毎変化：食中毒発生件数を11年間ごとに比較したところ、スイセン、ジャガイモ、イヌサフランは先の11年間に比べて後の11年間では増加が見られ、トリカブト及びハシリドコロでは減少が見られた。
- 図 30. 患者数が15名を超えた食中毒事例の原因植物及び原因施設：患者数が15名を超える集団食中毒事例では学校でのジャガイモによる事例が最も多かった。図では示していないが、ジャガイモによる食中毒事例は平成元年～9年には報告されてなく、平成10年以降は平成14及び20年を除き毎年報告されていた。つまり、ジャガイモ(ソラニン、チャコニン)による有害影響については以前から知られているものの、学校でのジャガイモによる食中毒事例は比較的最近になってから報告数が増加したようである。山形県衛生研究所の阿彦らは、最近のジャガイモによる食中毒の発生を受けて、教育・食育担当者の自然毒への認識が不足していると指摘し、「学校の授業や食育事業を通じた啓発」も今後必要だとしている（「自然毒食中毒の防止と公的責任」：公衆衛生 2009, 73(5), 353-356）。
- 図 31. 平成元年～22年のわが国における高等植物による食中毒事例の発生件数上位の月別及び地域別の発生件数：バイケイソウ類、トリカブト及びスイセンによる食中毒事例は4～5月に、チョウセンアサガオ及びキダチチョウセンアサガオによる食中毒事例は年中報告されていた。
- 表 17. 平成元年～22年の高等植物による食中毒事例において、採取しようとした植物と食中毒の原因植物（括弧内は事例件数；144事例中）：食中毒発生件数が多いバイケイソウ及びコバイケイソウはギボウシ属及びギョウジャニンニクと、チョウセンアサガオはゴボウ、オクラ及びモロヘイヤと、トリカブトはニンソウ及びモミジガサなどと誤認する事例が多く見られた。

以上のように、平成元年～22年における自然毒による食中毒事例を調査したが、今後さらに過

去に遡って傾向を検討することが必要である。また、本研究テーマである「食品中の自然毒のリスク管理に関する研究」の分担報告書「食品中の自然毒のリスク管理に関する地方自治体へのアンケート調査」では、地方自治体から国への要望として過去の自然毒による食中毒事例の情報の公表が求められていることから、今後ウェブサイト上での公表も検討する必要があると考えている。

#### D. 結論

自然毒による食中毒発生リスクの低減化をより効率的に行うための資料として、平成元年～22年に発生した自然毒による食中毒事例を対象に、厚生労働省監修の全国食中毒事件録、食品衛生学雑誌、各都道府県の公式ウェブサイト及び衛生研究所等の年報を調査した。本研究で過去22年間の傾向は示すことはできたが、今後さらに過去に遡って傾向を検討することが必要である。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし