

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

「フグ等の安全性確保に関する総括的研究」

平成 25 年度分担研究報告書

日本沿岸産フグ類の毒性と麻痺性貝毒蓄積能

研究分担者 荒川 修 長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科
研究協力者 高谷智裕 長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科
研究協力者 辰野竜平 長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科

研究要旨

フグ食の安全性確保に資することを目的とし、各種海産フグおよび交雑種フグの既得毒性データ、ならびにトラフグとヒガンフグの PSP 蓄積能について検討した。研究分担者が関わった既報および未発表の毒性データを整理し、谷博士の「日本産フグの毒力表」と比較したところ、3 種のフグおよび 2 タイプの交雑種フグで、一部の部位の最高毒力が「日本産フグの毒力表」、もしくはそこに記載された両親種の毒力を上回っていることがわかった。一方、海産フグの PSP 蓄積能把握に資するため、トラフグおよび成熟段階が異なるヒガンフグへの PSP 投与実験を行った。その結果、トラフグの場合、毒投与 48 時間後にいずれの部位からも PSP は検出されず、少なくとも未成熟のトラフグには PSP 蓄積能はほとんどないものと推察された。ヒガンフグでは、未成熟群と成熟群で PSP の取り込みや部位間移行に違いがみられたが、総じて PSP 蓄積能は低く、卵巣以外の部位には PSP をほとんど蓄積しないことが示唆された。

A. 研究目的

古くから日本人はフグを貴重な食材として扱ってきた。しかしながら、フグは猛毒テトロドトキシン (TTX) をもつため、これを原因とした食中毒が起きている。フグ食中毒は、発生件数と患者数では食中毒全体の数%にも満たないが、死者数では最も多く、致死率が高いきわめて危険な食中毒である。その防止のため、わが国では「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、食用可能なフグの種類と部位、漁獲海域を定めるとともに、都道府県条例等でフグを取り扱うことができる場所と人を制限し、その安全性を確保している。前述の国の通知は、谷博士が西日本および東シナ海で漁獲したフグ類の毒性調査をまとめて 1945 年に発表した「日本産フグの毒力表」に基づいて策定されたものであるが、近年、同表を上回る毒力を示すフグの例が散見されている。

一方、近年の温暖化のためか、種の異なるフグが交配した自然交雑種フグが各地で確認されるようになっている。特にトラフグとマフグの交雑と推定されるフグは古くから知られ、混獲量も少

なくない。交雑種フグについては、前記の通知の中で「両親種ともに食べてもよい部位のみを可食部位とする」と定めているが、実際の毒性に関する報告例は少なく、この規定が妥当かどうか明らかでない。

他方、淡水産のフグは、二枚貝の毒化に関わる麻痺性貝毒 (PSP) を保有するが、近年数種の海産フグからも PSP の検出例が報告されている。フグ食のリスク管理は、これまでフグの毒が TTX であることを前提として行われてきたが、食用可能なフグにおける PSP の蓄積状況や蓄積能に関する基礎的な知見は少なく、通知で定められたフグを中心に、この点の見直しが急務である。

このような状況の下、フグ類の毒性を見直し、フグ食の安全性確保に資するため、今年度は、まず各種海産フグ、ならびに日本各地で採取された交雑種フグについて既得毒性データを整理するとともに、トラフグとヒガンフグを用いて PSP 投与実験を行い、両種の PSP 蓄積能について検討した。

B. 研究方法

1) 各種フグおよび交雑種フグの既得毒性データ

研究分担者が関わった以下の論文の毒性データと未発表データを整理し、各種フグの既得毒性データとしてまとめた。

- 1) Itoi et al., *Toxicon* 60, 1000-1004 (2012)
- 2) Ikeda et al., *Toxicon* 55, 289-297 (2010)
- 3) 谷山ら, 長崎大学水産学部研究報告 91, 1-3 (2010)
- 4) Ngy et al., *Afr. J. Mar. Sci.* 31, 349-354 (2009)
- 5) Ngy et al., *J. Food Hyg. Soc. Japan* 49, 361-365 (2008)
- 6) Nakashima et al., *Toxicon* 43, 207-212 (2004)
- 7) Mahmud et al., *Toxicon* 41, 13-18 (2003)
- 8) Mahmud et al., *J. Natural Toxins* 10, 69-74 (2001)
- 9) 淵ら, 食衛誌 40, 80-89 (1999)
- 10) 淵, 長崎大学博士論文 (1999)

また、日本各地で採取し、DNA 塩基配列に基づいて両親種を同定した交雑種フグの未発表毒性データについても同様に整理した。これらの既得毒性データについて、谷博士の「日本産フグの毒力表」の毒性データと比較した。

2) 海産フグ 2 種への PSP 投与実験

まず、養殖トラフグ(体長 19.3 ± 0.7 cm、体重 216 ± 16.4 g)につき、PSP 投与区 (n=3) および TTX 投与区 (n=3) を設け、それぞれ PSP(毒力% : neoSTX 76%、dcSTX 8%、STX 16%) および TTX 添加飼料を 420 MU/尾の用量で経口経管投与した。両区ともに毒投与 48 時間後に取り上げ、蛍光 HPLC 分析にて各部位の PSP 量を、LC-MS 分析にて同 TTX 量を測定した。

次に、予め PSP が検出されないことを確認した長崎県大村湾産ヒガンフグ未成熟群(体長 7.3 ± 1.0 cm、体重 15.0 ± 4.4 g、生殖腺体指数 0.35 ± 0.13 、雌雄判別不能)および成熟群(14.1 ± 1.6 cm、 105.8 ± 28.8 g、 12.41 ± 4.93 、すべて雌)につき、PSP(前記と同一組成)添加飼料をそれぞれ 65 および 550 MU/尾の用量で経口経管投与し、4、8、12 時間後に各群 5 尾ずつ取り上げ、蛍光 HPLC 分析にて各部位の PSP 量を測定した。

C. 研究結果

1) 各種フグおよび交雑種フグの既得毒性データ

各種海産フグの既得毒性データを表 1 に示す。3 種のフグで、一部の部位の最高毒力が「日本産

フグの毒力表」を上回っていた。まず、トラフグでは毒力表で「無毒」(< 10 MU/g)とされている皮と精巣で、それぞれ最高 14 および 20 MU/g の毒力を示す個体がみられた。同様に、マフグでは「無毒」の筋肉と精巣から、ともに最高 60 MU/g、コモフグでは「強毒」(100-1000 MU/g)の皮から最高 2397 MU/g の毒力が検出された例がみられた。また、シロサバフグでは、「無毒」の範疇ながら肝臓から 2.2-7.9 MU/g の毒力が検出された。

次に、交雑種フグの既得毒性データを表 2 に示す。2 タイプの交雑種フグで、一部の部位の毒力が「日本産フグの毒力表」に記載された両親種の毒力を上回っていた。すなわち、シマフグ×トラフグ(母系×父系; 以下同様)では、両親種ともに「無毒」の皮で最高 25 MU/g、マフグ×ゴマフグでは、同様に筋肉で最高 20 MU/g の毒が検出された。マフグ×トラフグおよびトラフグ×マフグでは、「無毒」の範疇ながら最高 2 MU/g の毒が筋肉から検出された。

2) 海産フグ 2 種への PSP 投与実験

養殖トラフグの場合、毒投与 48 時間後の両区の毒蓄積状況に顕著な差がみられた(図 1)。すなわち、TTX 投与区では、投与した毒の 29% が肝臓、17% が皮、1% が生殖腺に蓄積していたのに対し、PSP 投与区では、いずれの個体のいずれの部位からも PSP は検出されなかった。

天然ヒガンフグでは、未成熟群と成熟群の毒残存状況に顕著な差がみられた(図 2)。未成熟群の場合、投与 4 時間後では投与した毒の 82.1% が体内に残存していたが、そのほとんどを、内容物(有毒飼料)を含む消化管が占め、皮と生殖腺の毒量は投与毒量の 2% 未満であった。その後、体内残存毒量は顕著に減少し、投与 8 時間後以降 20% 未満となったが、その際も毒量の大部分を消化管が占めていた。一方、成熟群では、毒投与 4 時間後に 28.3% の PSP が残存しており、その 5 割を肝臓、1~2 割を卵巣と皮が占めた。その後、残存毒量は減少し、毒投与 12 時間後では体内に残存した PSP のほとんどが卵巣に移行していた。また、残存 PSP の組成は部位により異なり(データ未記載) 成分によって取り込みないし排泄効率に差があるものと推察された。

D. 考察

1) 各種フグおよび交雑種フグの既得毒性データ

前述のとおり、トラフグでは皮と精巣で‘弱毒’ (10-100 MU/g) を示す個体が見られた。本種は成長段階によって毒の体内動態が異なり、肝臓が未発達の天然稚魚では、しばしば皮から微量の TTX が検出される。しかしながら、毒投与実験において肝臓が発達した個体では皮への移行毒量が僅少となること、皮は湯がいて食するため、その過程で毒が(もしあっても)かなり減少すると考えられること、1回の摂食量も筋肉よりはるかに少ないこと、これまでにトラフグの皮による中毒例がないこと、などから、現時点で問題視する必要はないものと考えられる。一方、精巣が‘弱毒’であった個体は、雌雄同体で、卵精巣と精巣を取り違えた可能性がある。他方、マフグでは、筋肉と精巣から‘弱毒’が検出された。本種は皮が‘強毒’、肝臓と卵巣が‘猛毒’(> 1000 MU/g)であるため、凍結・解凍により、これらの部位から毒が筋肉や精巣に移行した可能性がある。今後、そのような毒の部位間移行についても検討する必要がある。シロサバフグでは、肝臓から微量の毒が検出された。サバフグ類は形態が酷似しているため、今後は遺伝子型の確認を行った上で毒性を調査する必要があるかもしれない。

交雑種フグでは、シマフグ×トラフグの皮から‘弱毒’が検出された。前述のとおり、トラフグは皮に微量の毒をもつ場合があり、それを反映したものと推察される。一方、マフグ×ゴマフグ、マフグ×トラフグおよびトラフグ×マフグでは、筋肉から毒が検出された。今回の試料はいずれも冷凍保存されていたものであり、マフグの場合同様、凍結・解凍による毒の部位間移行について検討する必要がある。

2) 海産フグ2種へのPSP投与実験

トラフグへの毒投与実験において、TTX 投与区では投与した毒の50%程度を体内に蓄積したのに対し、PSP 投与区ではいずれの部位からもPSPは検出されなかった。これまでに天然トラフグからPSPが検出された例はなく、少なくとも未成熟のトラフグにはPSP蓄積能はほとんどないものと推察された。

ヒガンフグの場合、未成熟群では実験期間を通して投与したPSPの大半が消化管に残存しており、PSPをほとんど体内に取り込まないことが示唆された。一方、成熟群では、PSPの一部を一旦

体内、特に肝臓に取り込むが、短時間で排泄もしくは分解し、卵巣以外の部位にはほとんど蓄積しないものと推察された。また、肝臓や卵巣に取り込まれた毒のほとんどはSTXであり、成分による取り込みの選択性が存在する可能性がある。

E. 結論

以上、本研究により、3種のフグおよび2タイプの交雑種フグで、一部の部位の最高毒力が「日本産フグの毒力表」、もしくはそこに記載された両親種の毒力を上回るような既得毒性データ例があることがわかった。未発表データの場合、卵巣と精巣を取り違えた可能性、あるいは凍結・解凍により高毒力部位から他の部位に毒が移行した可能性のあるケースもあり、さらなる検証が必要と思われる。一方、トラフグとヒガンフグへのPSP投与実験では、トラフグ属フグのPSP蓄積能は、種や成熟段階により異なるものの、総じてTTX蓄積能より低いことが示唆された。他種のフグのPSP蓄積能や卵巣へのPSP蓄積について、引き続き検討する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 荒川 修: フグ類が保有する毒の分布、蓄積機構、および生理機能. 日水誌, 79, 311-314 (2013).
- 2) 荒川 修: コラム 7 動物界におけるフグ毒の分布, “フィールドベスト図鑑 vol. 17 危険・有毒生物”, 篠永 哲, 野口玉雄, 今泉忠明, 小川賢一 監修, 学研, 東京, p. 238 (2013).
- 3) 谷口香織, 高尾秀樹, 新名真也, 山中祐二, 岡田幸長, 中島梨花, 王 俊杰, 辰野竜平, 阪倉良孝, 高谷智裕, 荒川 修, 野口玉雄: 天然トラフグ肝臓の毒性分布. 食衛誌, 54, 277-281 (2013).
- 4) 齋藤昌義, 濱田友貴, 荒川 修: 第7章 食の安全を追求する科学, “農学の魅力”, 安田弘法, 中村宗一郎, 太田寛行, 橋 勝康, 生源寺真一 編, 養賢堂, 東京, pp. 169-195 (2013).

2. 学会発表

- 1) R. Tatsuno, T. Mine, Y. Yamanaka, T. Takatani and O. Arakawa: Growth-associated changes in internal tetrodotoxin distribution and skin

- structure in three species of pufferfish, 9th International Conference on the Marine Biodiversity and Environmental Fisheries Science of the East China Sea, Keelung, Sep. 2013.
- 2) 谷口香織, 高尾秀樹, 新名真也, 山中祐二, 岡田幸長, 中島梨花, 王 俊杰, 辰野竜平, 阪倉良孝, 高谷智裕, 荒川 修, 野口玉雄: 天然トラフグ肝臓の毒性分布. 第 106 回日本食品衛生学会学術講演会, 那覇, 2013 年 11 月
 - 3) 辰野竜平, 反町太樹, 谷山茂人, 大城直雅, 久保弘文, 高谷智裕, 荒川 修: テトロドトキシンを給餌した腐肉食性小型巻貝 2 種の毒性. 第 106 回日本食品衛生学会学術講演会, 那覇, 2013 年 11 月
 - 4) 山中祐二, 新名真也, 山下洋平, 辰野竜平, 高谷智裕, 荒川 修: 天然ヒガンフグの麻痺性貝毒蓄積能. 第 106 回日本食品衛生学会学術講演会, 那覇, 2013 年 11 月
 - 5) 辰野竜平, 井樋洸太郎, 沖田光玄, 山中祐二, 阪倉良孝, 高谷智裕, 荒川 修: トラフグに筋肉内投与した TTX の動態 -肝臓と皮の毒蓄積様式の相違-. 平成 26 年度日本水産学会春季大会, 函館, 2013 年 3 月
 - 6) 岩下裕子, 山下洋平, 市川 航, 荒川 修, 高谷智裕: 異なる波長の照射光下で培養した *Alexandrium catenella* の麻痺性貝毒産生. 平成 26 年度日本水産学会春季大会, 函館, 2013 年 3 月
 - 7) 沖田光玄, 平野 雪, 木下滋晴, 小島大輔, 山崎英樹, 崎山一孝, 高谷智裕, 荒川 修, 阪倉良孝: トラフグ稚魚のフグ毒感知, 摂取, および脳内蓄積に関連する遺伝子の発現. 平成 26 年度日本水産学会春季大会, 函館, 2013 年 3 月
 - 8) 糸井史朗, 吉川沙織, 朝比奈潔, 鈴木美和, 石塚健人, 瀧本成美, 光岡涼子, 横山直人, 出竹歩美, 高柳智江, 江口美帆, 小久保翔太, 高梨志保里, 三浦 愛, 河根三雄, 水藤勝喜, 辰野竜平, 高谷智裕, 荒川 修, 阪倉良孝, 杉田治男: フグの仔魚は母親由来の TTX によって守られている. 平成 26 年度日本水産学会春季大会, 函館, 2013 年 3 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 各種海産フグの既得毒性データ

種	毒力 (MU/g)				
	皮	筋肉	肝臓	精巣	卵巣
トラフグ	弱毒： <3-14	無毒： <3	強毒： <3-180	弱毒： <3-20	強毒： <3-250
マフグ	強毒： 10-310	弱毒： <3-60	猛毒： 110-3530	弱毒： 3-60	猛毒： 50-2530
ヒガンフグ	強毒： <3-500	強毒： <3-55	猛毒： <3-2200	強毒： <3-280	猛毒： <3-1300
ナシフグ	弱毒： 23-39	無毒： <2	無毒： 3-5	無毒： <2	強毒： 240-250
コモンフグ	猛毒： 3-2397	弱毒： <3-84	猛毒： 3-10749	強毒： <3-331	猛毒： 2-2093
クサフグ	強毒： 3-235	無毒： 0.5-8.3	猛毒： 0-1706	無毒： 0-0.6	猛毒： 72-3514
シロサバフグ	無毒： <2	無毒： <2	無毒： 2.2-7.9	無毒： <2	無毒： <2
タキフグ	無毒： <2-6	無毒： <2-5	弱毒： <2-17	無毒： <2-3	強毒： 10-132
オキナワフグ	猛毒： 608-11810	強毒： 2-390	強毒： 5-380	強毒： 45-550	強毒： 25-450
ホシフグ	弱毒： <3-30	無毒： <3	無毒： <3	無毒： <3	強毒： <3-740

表 2 交雑種フグの既得毒性データ

母系	父系	毒力 (MU/g)				
		皮	筋肉	肝臓	精巣	卵巣
シマフグ	トラフグ	弱毒： <2-25	無毒： <2	強毒： <2-620	無毒： <2	強毒： <2-820
マフグ	ゴマフグ	強毒： 5-130	弱毒： <2-20	猛毒： 4-2200	無毒： <2	猛毒： 280-1600
マフグ	トラフグ	弱毒： <2-35	無毒： <2-2	猛毒： <2-1400	無毒： <2	猛毒： <2-1000
トラフグ	ゴマフグ	無毒： <2-3	無毒： <2	弱毒： <2-50	無毒： <2	
トラフグ	マフグ	弱毒： 4-30	無毒： <2-2	猛毒： 70-1200	無毒： <2	猛毒： 1300

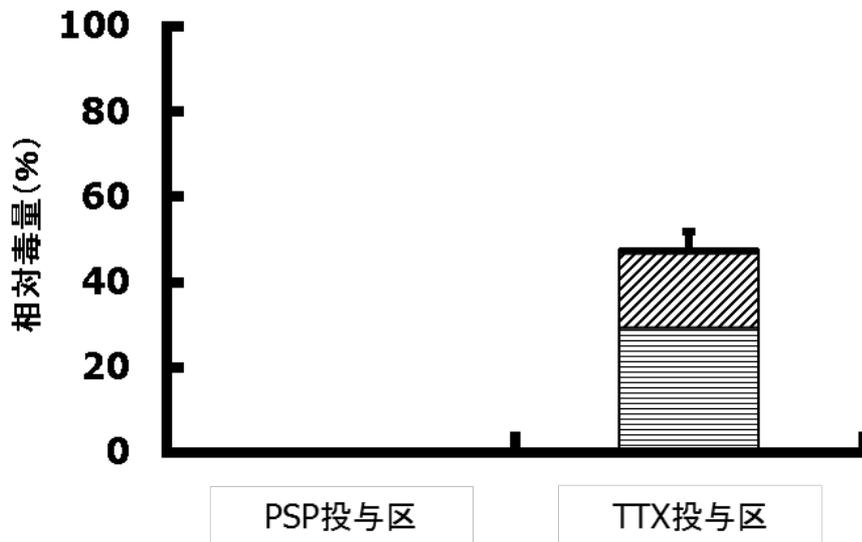


図1 トラフグにおける毒投与 48 時間後の各区の毒蓄積状況

▨ 皮 ▤ 肝臓 ■ 生殖腺 □ 筋肉

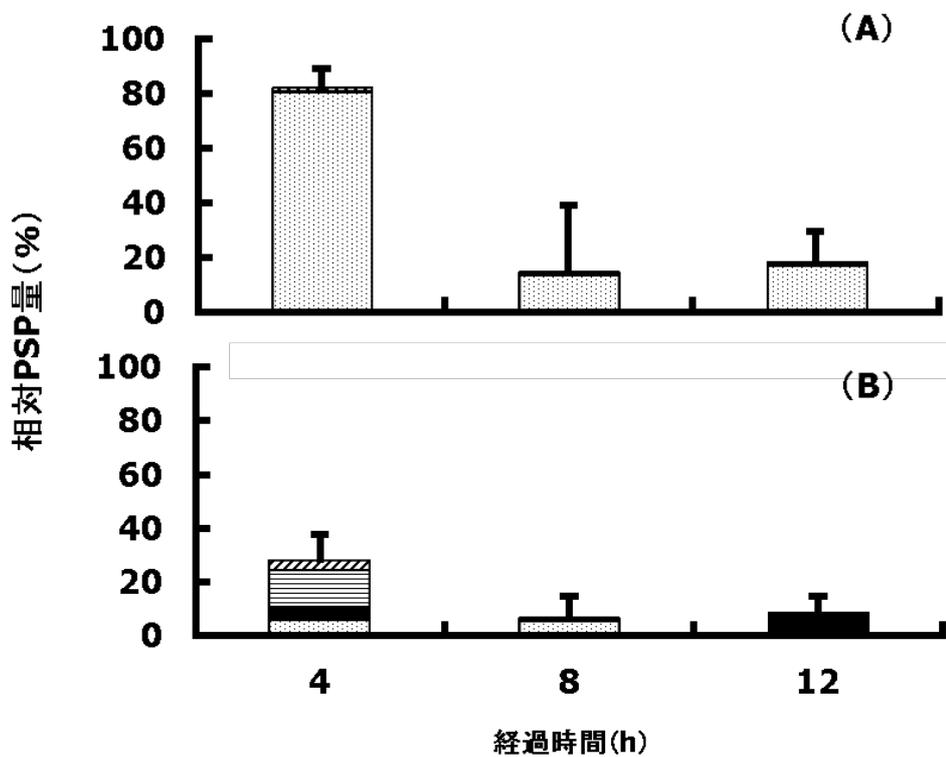


図2 ヒガンフグにおける体内残存毒量の経時的推移

(A): 未成熟群、(B): 成熟群

▨ 皮 ▤ 肝臓 ■ 生殖腺 ▤ 消化管