

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 26 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、南伊豆沿岸産アカメフグおよび瀬戸内海産交雑種フグの毒性を調査するとともに、人工交雑種フグの毒蓄積能について検討した。天然フグの毒性調査の結果、アカメフグでは、筋肉、消化管、および精巢の最高毒力が「日本産フグの毒力表」を上回っていることがわかった。また、交雑種フグの場合、27 尾中 1 尾のみが有毒であったが、いずれの部位も推定両親種の最高毒力を超えることはなかった。一方、交雑種フグの毒蓄積能把握に資するため、マトラ〔マフグ（ ）とトラフグ（ ）から作出した人工交雑種フグ〕へのテトロドトキシン（TTX）投与実験を行った。その結果、2 ヶ月齢魚では、投与 24 時間後以降でも筋肉に毒の残存がみられたこと、8 ヶ月齢魚では同月齢のトラマ〔トラフグ（ ）とマフグ（ ）から作出した人工交雑種フグ〕に比べて、肝臓への TTX 蓄積が限定的であったこと、などから、両親種が入れ替わった交雑フグ間では毒蓄積能が異なる可能性のあることが示唆された。

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、致死率が高い極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。

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、今年度はアカメフグと天然交雑種フグの毒性を調査するとともに、人工交雑種フグに対する TTX 投与実験を行い、それらの毒蓄積能について検討した。

B. 研究方法

1) アカメフグおよび天然交雑種フグの毒性調査

2007～2008 年に南伊豆沿岸で採取したアカメフグ 6 個体（体長 20.4 ± 0.7 cm、体重 498 ± 83.4 g）ならびに 2013 年 4 月に瀬戸内海で採取した天然交雑種フグ 27 個体（全長 27.9 ± 53 cm、体重 469 ± 254 g）を試料とした。いずれも、皮、筋肉、肝臓、消化管、および生殖腺に腑分け後、公定法に準じて TTX を抽出し、LC-MS 分析にて TTX 量を測定した。交雑種フグについては、外見的特徴から両親種の推定も行った。各部位の TTX 量

を毒力 (MU) に換算し、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) 人工交雑種フグへの TTX 投与実験

マフグ()とトラフグ()を人工交配させて作出した人工交雑種フグ(マトラ)2ヶ月齢魚(体長 4.2 ± 0.5 cm、体重 2.4 ± 0.8 g) および8ヶ月齢魚(15.1 ± 0.8 cm、 48.5 ± 7.8 g) に対して TTX を投与して、それらの毒蓄積能を調査した。まず、2ヶ月齢魚35尾に対して背部筋肉内への TTX 溶液(20 MU/尾)の注射投与を行った。投与1、8、24、72、96、および120時間後に5尾ずつ取り上げ、皮、筋肉、肝臓、およびその他内臓に腑分け後、公定法に準じて TTX を抽出し、LC-MS 分析にて TTX を定量した。一方、8ヶ月齢魚12尾に対しては、TTX 添加飼料(200 MU/尾)を経口経管投与した。投与8、24、72、および120時間後に3尾ずつ取り上げ、皮、筋肉、肝臓、および消化管(内容物を除く)に腑分け後、2ヶ月齢魚と同様に TTX 量を測定した。

C. 研究結果

1) アカメフグおよび天然交雑種フグの毒性調査

アカメフグの毒性データを表1に示す。まず、一般的にフグ類で強い毒性を示す皮と肝臓では、それぞれ14-84 MU/g、17-515 MU/gの TTX が検出され、最高値は‘弱毒’(10-99 MU/g) および‘強毒’(100-999 MU/g)の範疇であった。また、卵巣の TTX 量は、最高668 MU/gで、4尾全てが‘強毒’に相当した。一方、‘無毒’(<10 MU/g)とされる筋肉と精巣では、それぞれ6尾中4尾、2尾中2尾から‘弱毒’に相当する量の TTX が検出された。

次に、天然交雑種フグの毒性データを表2に示す。27尾中26尾については、いずれの部位からも TTX が検出されなかった。外観的特徴から、これらはいずれもトラフグ×マフグまたはコモフグと推定された。残り1尾に関しては、皮、筋肉、肝臓、消化管、および生殖腺から、それぞれ43、5、449、264、および273 MU/gの TTX が検出された。本個体は、マフグ×トラフグ、もしくはショウサイフグ×トラフグまたはマフグで、前記26個体とは異なる交雑種と推定された。

2) 人工交雑種フグへの TTX 投与実験

マトラ2ヶ月齢魚における投与120時間後までの TTX 蓄積率の推移を図1に示す。投与1時間

後では全体の蓄積率は14.2%であり、その半分程度(6.9%)は肝臓に蓄積されていた。肝臓の蓄積率はその後減少し、投与24時間後以降 TTX は検出されなかった。一方、皮では投与1時間後から TTX の蓄積が認められ、試験終了まで次第に増加し、投与120時間後では皮のみに蓄積が認められた。他方、筋肉には投与1、24、および96時間後に毒の残存がみられた。

マトラ8ヶ月齢魚における投与120時間後までの TTX 蓄積率の推移を図2に示す。投与8時間後では全体の蓄積率が17.6%であり、その大半は肝臓に蓄積していた。しかし、投与24時間後では肝臓から毒は検出されなくなり、全体の蓄積率は5.7%まで減少した。その後、皮の蓄積率の増加に伴い全体の蓄積率も上昇し、投与120時間後には53.2%に達した。一方、前述の2ヶ月齢魚の結果とは異なり、いずれの取り上げ時間においても筋肉への毒の蓄積は認められなかった。

D. 考察

1) アカメフグおよび天然交雑種フグの毒性調査

前述のとおり、本実験に供したアカメフグは肝臓、消化管、および卵巣が‘強毒’、皮、筋肉、および精巣が‘弱毒’の範疇であった。「日本産フグの毒力表」と比較すると、筋肉、消化管、および精巣の毒量が同毒力表を上回っており、特に‘無毒’とされていた筋肉と精巣から‘弱毒’に相当する毒が検出された点は注視に値する。今回の試料は、実験に用いるまで数年間凍結保存されていたこと、また肝臓や卵巣が‘強毒’を示したことから、凍結・解凍により毒が高毒性部位から筋肉や精巣に移行した可能性がある。今後、この点についても検討する必要がある。

天然交雑種フグでは、1尾のみで毒が検出され、26尾はいずれの部位も検出限界未満であった。有毒個体は、外見的特徴からマフグ、トラフグ、ショウサイフグのうちのいずれか2種が両親種である可能性が高い。いずれの部位の毒性も、これらのフグの範疇を超えることはなかったが、‘無毒’ではあるものの筋肉から5 MU/gの毒が検出されている点には注意すべきであろう。天然交雑種フグも、アカメフグ同様、冷凍保存した試料であることから、凍結・解凍による毒の移行について検討する必要がある。

2) 人工交雑種フグへの TTX 投与実験

マトラ 2 ヶ月齢魚への TTX 注射投与実験において、試験魚は最高でも投与した毒の 20%程度しか毒を蓄積していなかったにもかかわらず、投与 24 および 96 時間後に筋肉から毒が検出された。先行研究において、トラフグ 4 ヶ月齢魚への TTX 注射投与試験では、投与 4 時間後以降に筋肉から毒は検出されていない。また、マトラとは両親種の組み合わせが異なる人工交雑種フグ、トラマ 8 ヶ月齢魚への TTX 注射投与試験においても、投与 24 時間以降、筋肉に毒は検出されなかった。一方、天然マフグの筋肉に毒性が認められた例（未発表）もあり、マフグやマフグ交雑種フグの筋肉の毒蓄積能については、今後も検討していく必要がある。

マトラ 8 ヶ月齢魚への TTX 経口経管投与実験では、試験魚は最終的に投与した毒の約 50%を蓄積した。毒の移行については、トラフグ等への投与実験と同様に、肝臓の蓄積率が減少するのに伴って、皮の蓄積率が増加した。一方、先行研究で行ったトラマ 8 ヶ月齢魚への TTX 経口経管投与実験では、投与 120 時間後まで肝臓の蓄積率が 25%を下らず、また皮での蓄積が認められたのは投与 72 時間後からであった。すなわち、両親種が入れ替わった交雑種の間では、毒の体内動態や各部位の毒蓄積能が異なる可能性がある。他方、トラフグにおいて、成長段階の違いが体内における毒の分布に影響することが報告されている。実験に供したマトラと先行研究のトラマはいずれも 8 ヶ月齢ではあるものの、それぞれ 48.5 ± 7.8 g、 231 ± 28 g と体格に大きな相違がみられ、成長段階（あるいは成熟段階）が異なっていた可能性がある。今後はこの点についても考慮する必要がある。

E. 結論

以上、アカメフグにおいて一部の部位の最高毒力が「日本産フグの毒力表」を上回ることがわかった。また、有毒交雑種フグ 1 個体の筋肉から、‘無毒’の範疇ではあるものの、5 MU/g 程度の毒が検出された。これらの結果については、凍結・解凍による毒の部位間移行が影響した可能性も考えられ、さらなる検証が必要と思われる。

一方、マトラへの TTX 投与実験では、2 ヶ月齢魚において筋肉で長時間の毒の残存がみられるなど、両親種が入れ替わることで TTX 蓄積能に差異が生じる可能性のあることが示唆された。

交雑種フグの毒性に関しては、依然として不明の部分が多く、各部位の TTX 蓄積能につき、引き続き検討する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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: 腐肉食性小型巻貝 2 種に対するフグ毒給餌実験 .食衛誌, 55, 152-156 (2014).

2. 書籍等

- 1) 長島裕二, 荒川 修, 佐藤 繁: 第 2 章 フグ毒, 「毒魚の自然史」, 松浦啓一, 長島裕二 編著, 北海道大学出版会, 札幌, pp. 33-103 (2015).

2. 学会発表

- 1) S. Itoi, S. Yoshikawa, K. Asahina, M. Suzuki, K. Ishizuka, N. Takimoto, R. Mitsuoka, N. Yokoyama, A. Detake, C. Takayanagi, M. Eguchi, R. Tatsuno, M. Kawane, S. Kokubo, S. Takanashi, A. Miura, K. Suitoh, T. Takatani, O. Arakawa, Y. Sakakura, H. Sugita: Maternal TTX in the pufferfish babies contribute to beneficial strategies for increasing the survival of egg and larvae. The 10th Asia-Pacific Marine Biotechnology Conference. Taipei, Taiwan, May 2014.
- 2) 辰野竜平, 上田慎也, 高谷智裕, 荒川 修: オキナワフグにおける体内毒分布の変化と毒分泌腺の分化. 第 51 回沖縄生物学会, 那覇, 2014 年 5 月
- 3) 辰野竜平, 山口健一, 池田光壱, 高谷智裕, 荒川 修: フグにおけるフグ毒(TTX)の体内動態と TTX 結合性タンパク質の発現状況. 平成 26 年度日本水産学会秋季大会シンポジウム「魚類における新しいタンパク質 Calycin 研究の新展開: 1-酸性糖タンパク質, フグ毒結合タンパク質, ウナギ蛍光タンパク質」, 福岡, 2014 年 9 月
- 4) N. Sato, T. Miyanishi, O. Arakawa, T. Takatani: Cytotoxic effects of palytoxin on rat skeletal muscle cells in culture. Joint International Symposium between Jeju National University and Nagasaki University, Jeju, Oct. 2014.
- 5) F. Soumiya, R. Tatsuno, K. Ibi, T. Takatani, O.

Arakawa: Transfer/accumulation profile of TTX intramuscularly administered at different doses to the pufferfish *Takifugu rubripes*. Joint International Symposium between Jeju National University and Nagasaki University, Jeju, Oct.

2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 アカメフグの毒性データ

TTX 量 (MU/g)				
皮	筋肉	肝臓	消化管	生殖腺
41-84	4-10	62-217	9-78	13-28
14-62	4-37	17-515	24-143	164-668

表2 天然交雑種フグの毒性データ

TTX 量 (MU/g)				
皮	筋肉	肝臓	消化管	生殖腺
43	5	449	264	273

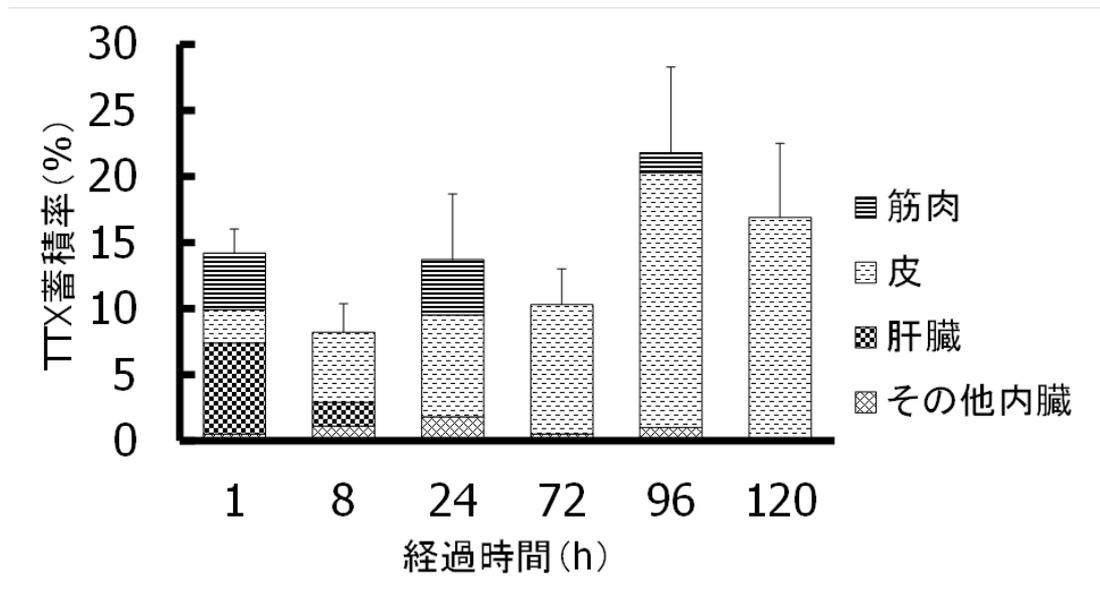


図1 マトラ2ヶ月齢魚における TTX 蓄積率の推移

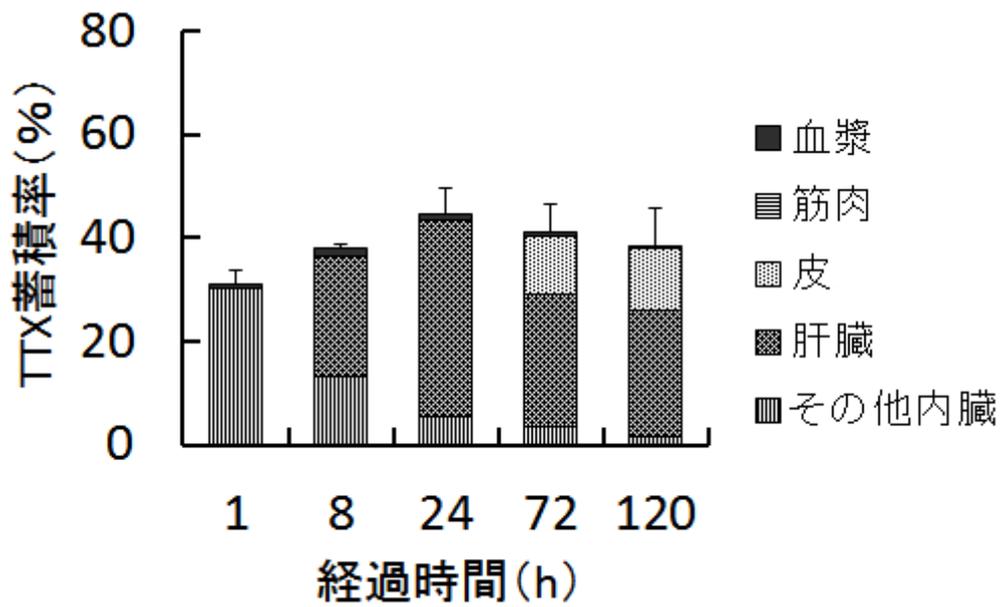
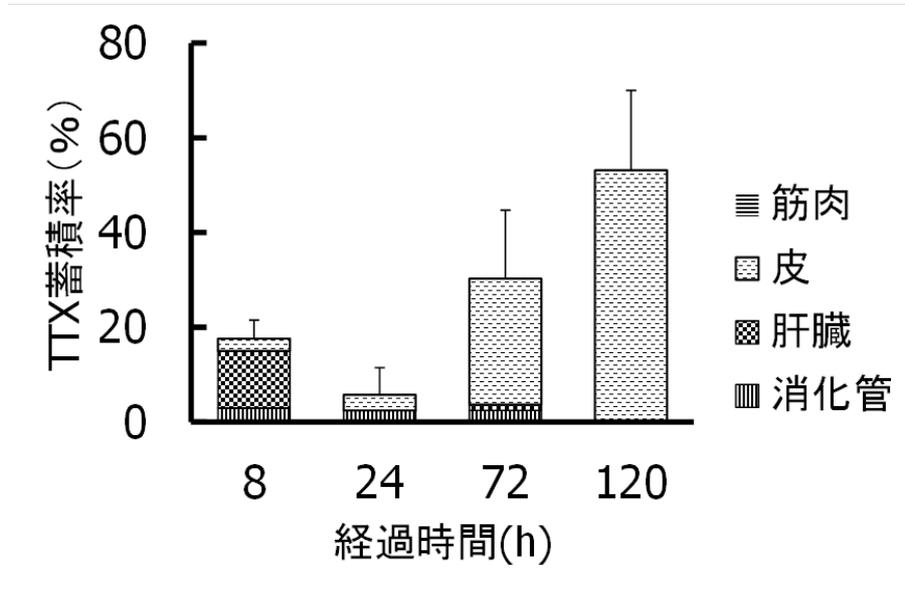


図2 マトラおよびトラマ8ヶ月齢魚における TTX 蓄積率の推移
上：マトラ、下：トラマ (Wang et al., 2012)