マリントキシン

誌名	日本水産學會誌
ISSN	00215392
著者名	野口,玉雄
発行元	日本水産學會
巻/号	69巻6号
掲載ページ	p. 895-909
発行年月	2003年11月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council Secretariat

Nippon Suisan Gakkaishi 69(6), 895–909 (2003)

総　説

マリントキシン

野　口　玉　雄*

(2003年2月24日受付，2003年7月28日受理)

財団法人日本冷凍食品検査協会

Marine Toxins

TAMAO NOGUCHI*

Japan Frozen Foods Inspection Corporation, Minato, Tokyo 105–0012, Japan

Marine toxins are natural toxins which marine organisms possess, such as tetrodotoxin (TTX), paralytic shellfish poison (PSP), ciguateric toxin, diarrhetic shellfish poison (DSP), "aobudai-doku" (palytoxin (PTX) or PTX like substance) and so on, which are causative agents of food poisoning by the ingestion of marine products. Recent studies on marine toxins are clarifying the wide distribution of marine toxins in many kinds of organisms and the intoxication mechanism via the food chain, starting from toxin production by microorganisms. Recent global environmental changes appear to have caused several cases of ciguateric poisoning in temperate zones. Since infestation of marine toxins in bivalves might hinder the development of the fishery industry, measures for preventing such contamination should be established in the near future.

This paper outlines, recent progress concerning marine toxins from the viewpoint of fishery science and food hygiene.

キーワード：マリントキシン（魚介毒），食中毒，フグ毒（TTX），麻痺性貝毒（PSP），シガテラ下痢性貝毒（DSP），アオブダイ毒，ドウモイ酸

マリントキシン（魚介毒）には，ヒトが魚介類を食べて中毒する食中毒原因物質になるものと，刺されたり咬まれたりして被害を受ける刺咬毒の二つのタイプに大別できる。前者による中毒は食中毒であり，その結果ヒトが死亡することもあることから食品衛生上大きな問題となる。魚介類の毒化により水産物の出荷停止などにもつながり，水産業に大きな影響を与えることも多い。ここでは，筆者らが長らく行ってきたこれら自然毒を中心に主として最近の研究動向などに触れたい。

1. フグ毒テトロドトキシン (Tetrodotoxin, TTX)

フグ毒は，日本にとって伝統的な食物“フグ”とのかかわりから，安全でしかもおいしいフグをつくりだすために除毒に創意工夫をこらすなどしてフグの食文化の創生に大きな役割を果たしてきた。1973（昭和48）年から1982（昭和57）年に至る10年間におけるフグ中毒死者の総数は200名であった。厚生省（現：厚生労働省）は，この中毒に対処すべく，1983（昭和58）年12月2日に厚生省環境衛生局長通知（環乳第59号）“フグの衛生確保について”の通達を出して，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および部位を明文化した（表1）。その効果があらわれ，その後の1983（昭和58）年から1992（平成4）年の10年間ではフグ中毒による死者は49名に減少し，最近の5年間は年間の死亡者が数人または0となってきている。これは近年市場に出回っているトラフグの80%が無毒であることもその原因の一つであろう。しかし，依然としてフグ中毒は発生している。これに関連して，昭和63年に無毒の筈のナシフグの筋肉による食中毒が発生した結果，厚生省は1993（平成5）年2月3日，

* Tel : 81–3–3438–1411. Fax : 81–3–3438–1980. Email : t_noguchi@jffic.or.jp

表1 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及び部位

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

○：食用可
—：食用不可
*：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ビガンフグについては適用しない。
**：有明海，橘湾および，香川・岡山県の瀬戸内海に限り無毒とされている。精巣は長崎県産のみ許可されている。

ナシフグを食用可能な種類から削除した。その後，長崎大学水産学部が行ったナシフグ活魚の毒性試験により，その筋肉は無毒であることが明らかになった結果，厚生省は1995（平成7）年12月27日に条件付きながら有明海および橘湾の長崎および熊本漁区でのナシフグの販売禁止を解除し，[1] ついで香川，岡山両県も同様に解除した。

フグ毒による中毒は，フグ以外ではツムギハゼ，[2] ボウシュウボラ[2] が知られているが，最近，中国，Zhejiang（浙江省）のZhoushanでハナムシロガイ類縁種によるフグ毒中毒があり，1977年から2001年までに罹患した患者が309名，死者が16名となっている。[3]

1.1 フグ毒の化学

フグ毒の研究は，日本では各方面で長らく行われてきた。フグ毒の絶対構造は，1964年に3つのグループが京都で開催された国際天然物会議においてTTXの結晶のX線回折による解析で明らかにされた。

TTX純品は，水，有機溶媒に不溶である。しかし，酸を加えた水には可溶である。弱酸性溶液中で安定であるが，強酸性およびアルカリ性下では不安定である。TTXの分子量は319で，200℃で黒く焦げるが，はっきりした融点を持っていない。TTXは，分子内に二つのグアニジノ基を有し，溶液中ではhemilactal型とlactone型の2つの互変異性体が存在し（図1a），さらに4-*epi* TTX, 4,9-anhydroTTXと平衡状態にある（図1b）。TTXの同族体は他にもいくつか知られる。

TTXの毒力は5,000～8,000 MU/mgと報告されている。1 MU（マウスユニット）とは，体重20 gのマウスを1匹殺すことができることを意味し，この場合TTX1 mgでマウスを5,000～8,000匹殺すことができることになる。体重50 kgのヒトの最少致死量（MLD）は，結晶TTXで約2 mgとされている。低分子量のうちでは，後述のサキシトキシンに並ぶ最強の神経毒である。

フグ毒分析の公定法は，マウスを用いる動物試験法である。毒性を示す成分を一括して分析するので食品衛生上は大変便利である。しかし，感度や精度が低いことや成分別の定量が不可能であること，さらに，動物愛護の点でマウスを使用することに世界的に拒絶反応があり，問題が出ている。そのため化学的定量法が考案されている。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）によるTTXおよび関連成分の分離・定量法が開発された。現在では，逆相ODSカラムにより分離したTTX成分をポストカラムで蛍光化し，分析する方法が主流となっている。[4,5] また，最近では，HPLCに質量分析装置（マススペクトル；MS）を組み合わせたLC/MS分析法による高感度分析も行われ，この方法により，TTXの分解物や蛍光化されない関連成分などが見つかる可能性が高く，生体内でのTTXの構造変換やその機構に関する更なる発展が期待される。一方，小数点以下4桁の質量を測定するESI-TOF/MSも開発され，その質量分析から成分組成が推定できるようになった（図2）。^{1}H-NMR分析も構造解析に役に立つ。

TTXの薬理作用は楢橋の研究により，興奮伝導に係るNaチャンネルを特異的に塞ぎ興奮を遮断することが明らかにされた。[6]

フグ毒の抗体を作製する研究は古くから行われてきたが，TTXが低分子であることと強力な神経毒であることから抗体作製が困難であったが，最近になって，川津らはマウスから作ったモノクローナル抗TTX抗体を用

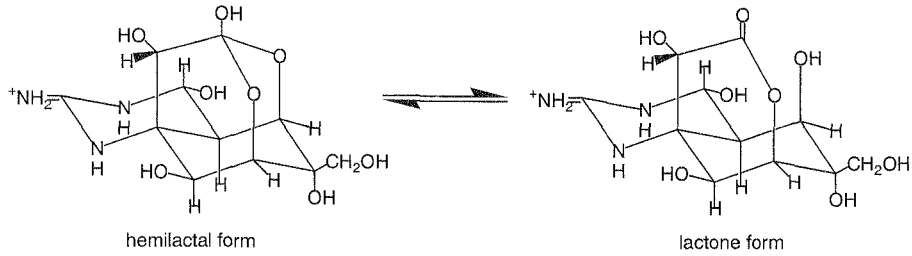


図 1a tetrodotoxin の互変異性体

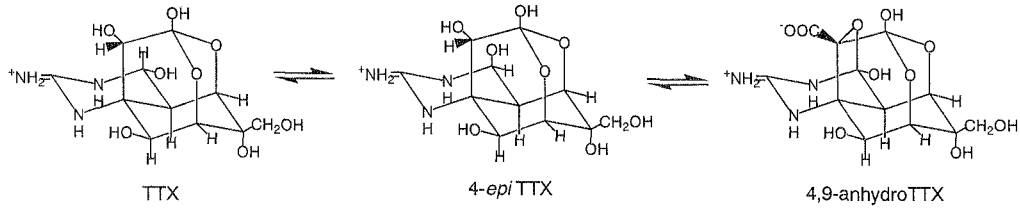


図 1b tetrodotoxin および同族体の構造

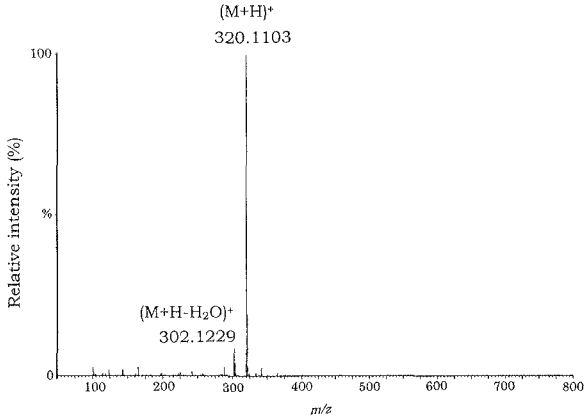


図 2 ESI–TOF/MS による TTX の分析。
バングラディッシュ産 tree-frog, *Polypedates* sp.

い，迅速で高感度な TTX の酵素免疫測定法（ELISA）を開発した。[7] この結果，マウス毒性試験法より数百倍高い感度で TTX を検出できることが可能となった。また，この TTX 抗体を使って作成したイムノアフィニティカラムクロマトグラフィーにより，これまで前処理の煩雑さなどから分析が困難であったフグ中毒患者の尿中の TTX を簡単に回収・精製し，HPLC 分析に供することができるようになった。[8] さらに，フグ毒抗体を使用した免疫染色化学的手法によりイモリ[9]やフグ[10]などフグ毒保有生物における TTX の組織中の微細な分布状況が明らかにされてきている。しかしながら，この抗体は TTX 中毒患者の TTX を中和するには至っていない。

TTX は生体内では水に不溶な形で存在していることはないので，水に不溶の TTX は生体内では何かある高分子量（?）のものと結合して毒性を発現する部分（基）が他の物質と結合し，毒性を示さないか弱められているかまたは前駆体として存在していると考えられる。

1.2 フグの毒性

フグの毒力は，自然毒のうちで細菌毒のボツリヌス毒 A が 1 kg 体重のマウスを殺すのに 30 pg であるのに比して，約 10 μg と 30 万分の 1 程度である。しかし，低分子（フグ毒の分子量は 319）の自然毒のうちではカエルのバトラコトキシンには及ばないものの化学兵器として認定されているサキシトキシン（STX）とほぼ同程度の最強の毒である。日本産フグ 21 種の毒性について，同じマフグ科に属していても有毒種と無毒種がある。同じ有毒種でも，毒力には個体差が著しい上，地域による相違が認められる。部位別毒性には一般的には肝臓及び卵巣が高いが，時期による毒の消長がある。産卵期には TTX が肝臓から卵巣に移動するといわれるが，必ずしもそうではないようだ。筋肉や精巣には毒がないかほとんどないといわれる。事実マフグ科ではその傾向が強いが，すべてのフグに当てはまらない。サバフグは無毒種であるが，これに分類上近縁なドクサバフグではその筋肉による集団食中毒が発生し，死者が出ている。その後，筆者らは各国からとれたドクサバフグの筋肉試料の毒性試験をしたが，毒性がほとんど認められなかった。これに関連して，大島らの報告（平成 14 年日本水産学会）では，タイ産ドクサバフグはある時期に筋肉の毒性が著しく高まるという。これらのことからも，フグの毒性はフグの毒化機構が解明されない限り，正確なことが言えない。現在ある種のフグの組織におけるフグ毒の結合状態が，フグ毒のモノクローナル抗体により明ら

かになりつつある。これが解明されたあかつきにはドクサバフグの筋肉にフグ毒が特異的に蓄積する機構が明らかになるであろう。

フグの毒がTTXであることは何人も疑わなかった。しかし，タイ[11]やバングラディッシュ[12]の淡水フグにはTTXはなく，PSPを主としてもつことが報告されている。後者のフグにおいてはPSPだけではなく，パリトキシン（PTX）及び/またはPTX様物質も検出されている。いずれの場合も毒化機構は明らかになっていないが，後述の淡水産の藍藻類などが毒化の原因に関与しているのかもしれない。海産フグにも微量のPSPが検出されることがあり，毒化した二枚貝などから食物連鎖により毒を蓄積したものとして，例外的なものと考えられていたが，三陸および大分産のホシフグ卵巣にPSPを検出し，卵巣の毒の90％以上がSTXを主とするPSPであることが報告された。[13] この場合，他の臓器（肝臓や皮）にはTTXしか存在しておらず，卵巣のみにPSPの蓄積が見られた。ホシフグの卵巣にはPSPに特異的に結合するタンパク質様物質が存在するのかもしれない。これまで海産フグの毒＝TTXと決め付けていた部分があったが，ホシフグ以外の海産フグも同様にPSPを主として持つものがある可能性が考えられ，日本産フグ類の毒成分調査を詳細に見直す必要が出てきた。

この事実は，フグの毒化が食物連鎖からくることを支持しているが，一つの神話が崩壊したのかもしれない。

1.3 フグ毒の薬理作用

TTXはヒトの呼吸を停止させ，死をもたらす強い神経毒として知られている。フグはなぜ自身のフグ毒によって中毒を起こさないのであろうか？ 有毒フグはTTXを保有しない魚より300～750倍も抵抗力がある。[14] Naチャンネルにはフグ毒（TTX）や麻痺性貝毒サキシトキシン（STX）に対してごく微量の濃度でNaイオンの孔をふさぎ，Naイオンの細胞質外から細胞内への流入を妨げ，興奮が伝導されないようなTTXへの感受性が高いNaチャンネルとTTXやSTXが高濃度であってもNaチャンネルの孔をふさがないTTXへの感受性が低い，いわゆるTTXに耐性のNaチャンネルがあることがわかった。前者には，通常の哺乳動物の神経や骨格筋の細胞膜に存在するNaチャンネルがあり，後者は神経が除去された骨格筋や哺乳類のS筋とか種々の知覚神経，有毒フグの脳や骨格筋に存在する。Naチャンネルの構造におけるこの両者の相違はチャンネルを構成するアミノ酸の僅かな相違であることがわかってきた。[15] この相違によって，TTXとの親和性が異なるという。有毒フグにTTX耐性のNaチャンネルは確かに存在するが，フグ毒に耐性を持つ原因としてはこれ以外の要因も考えられる。フグ毒に抵抗力をもつ生物には，フグ毒と特異的に結合する高分子物質の存在が取沙汰されており，[16] Naチャンネルに結合する前にこれと特異的に結合することにより毒性がマスクされる可能性が考えられる。

両者の研究の成果により，フグがなぜ毒に対して耐性をもつのかという疑問の答が出るだろう。

フグ毒は，日本ではかつて神経痛やリュウマチの鎮痙，鎮痛，鎮静剤としてアンプルが市販されていた。現在は，中国ではフグ毒が末期ガン患者の痛み止めとして臨床的に用いられている。将来的には麻酔剤としての利用が期待されている。

1.4 フグ皮膚組織内におけるTTX分布

汽水産の有毒フグ，ハチノジフグの皮膚におけるTTXの細胞内分布を，モノクローナル抗TTX抗体を用いる免疫染色法により，光学顕微鏡下で調べたところ，TTXは皮膚表皮組織中の未分化の基底細胞とさらに分化した表皮の外側に分布している分泌細胞スーチフォルムセルの細胞質内に分布し，真皮に接触する基底膜より表皮側の基底細胞にTTXは一様に高密度に見られ，表皮の最も外側のスーチフォルムセルでは細胞質内周囲に分布し，中心部には存在しない。[17] 同様の方法で汽水産のミドリフグTTXの分布をみたところ，ハチノジフグの場合と同様な分布を示した。[18] さらに電子顕微鏡で，詳細にその分布を見たところ，TTXは基底細胞のlysosome中にみられた。[18] このことから，TTXはおそらく輸送高分子（?）と結合して，運ばれ，食細胞（phagosome）により未分化の基底細胞のlysosomeに取り込まれるものと思われる。フグではTTXはlysosomeの中で異物として認識されていないものと思われる。他のフグ皮膚についても光学顕微鏡下で同様にTTXの分布を調べたところ，ナシフグなどではニホンイモリ[9]と同様にTTXは腺内に蓄積されており，[18] 種類により蓄積状況が異なっていた。現在，皮膚以外の組織についても調査されている。

1.5 フグにとってTTXは必要か

フグにとってTTXは生きるために必要と思われる実験結果[19]がでている。

フグ毒保有生物の毒化が多くの場合に食物連鎖で説明される。フグも同様であり，フグにTTXを与えないで飼育する養殖法では，フグはTTXを保有しない。TTXを与えないでフグを養殖すると，病気や寄生虫に対する抵抗性が弱く互いにかみ合いをし，成魚になるまでに，死亡する例が多い。フグの餌にフグ毒を混ぜて養殖すると，コントロールに比して免疫力が上昇し，生残率，成長率がよく，またかみ合いが減少し，細胞感染が抑制された。これらのことから，フグにとってTTXは生きるために必要不可欠のものの様に思われる。

表 2 TTX および関連物質のフグ以外の動物における分布

動物名			毒の存在部位	有毒個体の採取地域
1)	扁形動物：渦虫類多岐腸目	オオツノヒラムシ *Planocera multitentaculata*	全体	神奈川，静岡，福岡，宮崎，沖縄県下，瀬戸内海
		ツノヒラムシ *P. reticulata*		神奈川，静岡，福岡，宮崎，沖縄県下，瀬戸内海
2)	紐形動物：	ミドリヒモムシ *Lineus fuscoviridis*	全体	瀬戸内海，静岡県下
		クリゲヒモムシ *Tubulanus punctatus*		
		ホソヒモムシ *Cephalothrix linearis*		静岡県下
		Procephalothrix sp.		広島湾
3)	軟体動物：腹足類	ボウシュウボラ *Charonia sauliae*	中腸腺	静岡，和歌山，三重，宮崎県下
		バイ *Babylonia japonica*		福井県下
		オオナルトボラ *Tutufa lissostoma*		静岡県下
		ハナムシロガイ *Zeuxis siquijorensis*		
		カコボラ *Cymatium echo*		
		テングニシ *Pugilina ternotona*		
		アラレガイ *Niotha clathrata* など		駿河湾，遠州灘，台湾
		トラダマガイ *Natica tumidus* など近縁種	全体	台湾
	頭足類	ヒョウモンダコ *Hapalochlaena maculosa*	後部唾液腺	オーストラリア，伊豆大島，南九州，南西諸島
4)	環形動物：	エラコ *Pseudopatamilla occelate*	全体	宮崎県下
5)	節足動物：十脚類	スベスベマンジュウガニ *Atergatis floridus*	全体	三浦半島など
	剣尾類	カブトガニ *Carcinoscorpius rotundicauda*	卵巣	タイ
6)	毛顎動物：ヤムシ類	*Parasagitta* sp. *Flaccibagirtta* sp.	頭部	北洋ほか
7)	棘皮動物：	トゲモミジガイ *Astropecten polyacanthus*	全体	静岡，和歌山，三重，広島，宮崎県下
		ヒラモミジガイ *A. latespinosus*		福井県下
		モミジガイ *A. scoparius*		静岡，福井，広島県下
8)	脊椎動物：魚類	ツムギハゼ *Yongeichthys criniger*	皮膚，内臓，生殖巣，筋肉	奄美大島，沖縄県下，台湾，フィリピン
	両生類 イモリ科	*Tarica, Notophthalmus, Cynops, Triturus* 各属のイモリ	皮膚，卵，血液 卵巣，筋肉	北米，日本
	アテロパス科	*Atelopus, Colostethus* 属のカエル	皮膚	コスタリカ，パナマ
	アオガエル科	*Polypedates* sp.（バングラデシュのカエル）		バングラデシュ

1.6 フグ毒の動物界における分布[2)]

TTX は長年フグ類のみがもつと考えられてきた。しかし，1964 年に Mosher らは，カリフォルニアイモリ *Taricha torosa* の卵巣，筋肉，血液から TTX を検出し，この説が覆った。1973 年には，野口らにより南西諸島などに生息するツムギハゼ *Yongeichthys criniger* から同様にフグ毒が分離・同定された。中米のコスタリカやパナマに生息する *Atelopus* 属の小型カエルの皮からこの毒が検出された。その後，頭足類ヒョウモンダコ *Hapalochlaena maculosa* の後部唾液腺中に，ついで静岡県で肉食性巻貝ボウシュウボラ *Charonia sauliae*，オオナルトボラ，ハナムシロガイ，アラレガイなどの中腸腺にも TTX が検出された。トゲモミジガイ，モミジガイ，ヒラモミジガイなどのヒトデ類はボウシュウボラなど巻貝の毒化機構解明の過程で TTX 保有生物であることが見出された。この結果，これまでフグ毒保有動物の

毒化機構は明らかでなかったが，ここに食物連鎖で説明ができるようになった。この毒化機構の解明はその後のフグ毒研究を飛躍的に発展させた。扁形動物のヒラムシ類や紐形動物のヒモムシ類もTTXを保有する。その他最近TTXが検出された生物を表2にまとめた。

フグ毒の来源については，TTXを保有するスベスベマンジュウガニの腸内細菌を単離・培養して蛍光HPLC，GC/MSなどの機器分析を行った結果，*Vibrio fischeri* 近縁種にTTX産生能が認められた。その後の研究により，ショウサイフグ，トゲモミジガイ，ヒョウモンダコ，カブトガニの腸内から得られた *V. alginolyticus* を主とする種々の細菌にもTTXないしanhydro TTX産生能が認められた。他にも *Alteromonas* 属や *Vibrio* 属を中心にかなりのものにTTX産生能が確認された。これらの結果から，多くの海洋細菌には，フグ毒産生能があることが分かり，フグ毒を最初に産生するのは細菌であることが示唆された。

2. 麻痺性貝毒（Paralytic shellfish poison, PSP）

PSP中毒（PSP）は欧米では古くから知られており，アラスカ地方のインディアンは昔からムラサキイガイなどの食用貝が蛍光を発する *Alexandrium* 属の渦鞭毛藻により毒化することを周知し，貝類が毒化する温かい時期には貝を食べないように注意したという。日本では，この毒の存在が知られたのは比較的新しく，1975年1月に三重県尾鷲湾で *Protogonyaulax*（現 *Alexandrium*）*catenella* による赤潮が見られ，アサリやムラサキイガイなどの二枚貝の毒化が初めて確認された。[20] その後，北海道の噴火湾や岩手の大船渡湾，広島湾や仙崎湾，大分や宮崎県北浦など日本全国で有毒渦鞭毛藻の発生が認められ，それに伴う二枚貝の毒化により出荷規制など貝類養殖業に大きな被害を与えるようになった。

日本におけるPSP中毒（表3）は，不確定なものを含めて，1948年に愛知県豊橋でアサリの喫食により12名が中毒（死者1名）したのをはじめ，これまでに北海道，青森，岩手，鹿児島，長崎など10件（死者4名）起こっている。最近では，1997年に長崎県五島列島福江島で天然マガキの喫食により26名が中毒している。

2.1 PSP産生プランクトン（表4）

毒化原因プランクトンとして，*Alexandrium tamarense, A. catenella, Gymnodinium catenatum* の3種がよく知られている。*G. catenatum* は，これまで山口県の仙崎湾でのみ毒化を引き起こしていたが，[21] 近年，大分や

表3 日本におけるPSP中毒事例

発生年月	原因種	発生場所	患者数（死者）
1948年7月	アサリ*	愛知県豊橋市	12(1)
1961年5月	アカザラ*	岩手県大船渡市	20(1)
1962年2月	マガキ*	京都府宮津市	42(0)
1977年3月	アサリ	三重県南島町	15(0)
1979年1月	マガキ	山口県仙崎町	16(0)
1979年4月	ムラサキイガイ	北海道旭川市	4(1)
1982年5月	マボヤ	岩手県大船渡市	2(0)
1987年6月	アサリ	鹿児島県鹿児島市	2(0)
1989年7月	ムラサキイガイ	青森県東通村	6(1)
1997年3月	天然マガキ	長崎県玉之浦町	26(0)

* 原因毒は推定（PSP）

表4 PSP産生プランクトン

	プランクトン	発生水域
渦鞭毛藻	*Alexandrium catenella*	カリフォルニア～アラスカ（太平洋岸），日本，ブリティッシュコロンビア，ベネズエラ，チリ
	A. tamarense	ニューイングランド（北大西洋岸），カナダ，イングランド（北海沿岸），デンマーク，ドイツ，オランダ，ノルウェー，日本
	A. acatenella	ブリティッシュコロンビア
	A. phoneus	北海
	A. tamiyavanichii（旧名：*A. cohorticula*）	タイ（ガルフ），マニラ湾，日本（沖縄，瀬戸内海）
	A. minutum	ニュージーランド，オーストラリア，ポルトガル，スペイン，フランス，台湾
	Pyrodinium bahamense var. compressum	ブルネイ，パプアニューギニア，フィリピン，パラウ，ソロモン諸島，紅海
	Gymnodinium catenatum	タスマニア，スペイン，日本，中南米
藍藻	*Aphanizomenon flos-aquae*	北米ニューイングランド
	Anabaena circinalis	オーストラリア
	Lyngbya wollei	アメリカ南部
	Cylindrospermopsis raciborskii	ブラジル

熊本などの九州沿岸でも本種による毒化が見られるようになった。[22,23] また近年，沖縄や瀬戸内海で二枚貝を毒化させた原因プランクトンが *A. tamiyavanitii*（旧分類 *A. cohorticula*）によるものと考えられている。有毒渦鞭毛藻による二枚貝のPSP毒化に際して，赤潮を伴うとは必ずしも限らない。

PSP産生プランクトンには，他にアメリカの湖で見られる *Aphanizomenon flos-aquae*[24] や *Lyngbya wollei*,[25] オーストリアで家畜に被害を与えた *Anabaena circinalis*,[26] ブラジル産の *Cylindrospermopsis raciborskii*[27] などの淡水産ラン藻も知られている。

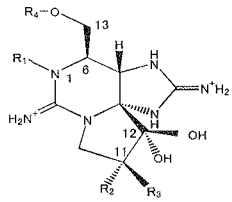
2.2 二枚貝以外の麻痺性貝毒をもつ生物[2]

PSPをもつ生物はプランクトンや貝類だけでなく，南西諸島をはじめとする熱帯・亜熱帯地域に生息するオウギガニ科のウモレオウギガニ *Zosimus aeneus*，スベスベマンジュウガニ *Atergatis floridus*，ツブヒラアシオウギガニ *Platypodia granulosa* などもSTX群を主とするPSPを持つことが知られている。これらのカニはプランクトンフィーダーではなく，その毒化機構については不明である。

北海道噴火湾のPSP汚染海域の促成コンブが有毒であることがわかった。その原因についてはコンブの先端にプランクトンフィーダーのコケムシが群体を形成して付着していた。そのコケムシからPSPを検出したことから，コンブは付着共生していたコケムシにより毒化したことが明らかになった。ついで，1994年にスペインのVigoから輸入されたセイヨウトコブシ *Haliotis tuberculata* がPSPで毒化していることがわかった。通常，二枚貝が毒化する場合，中腸腺に毒の大部分が蓄積するが，この貝は内臓よりも筋肉に毒を高濃度に蓄積していた。また，その毒成分はデカルバモイルサキシトキシン（dcSTX）などSTX群を主成分とするものであった。セイヨウトコブシはプランクトンフィーダーではなく，藻類を餌としていることからも，その毒化機構が注目された。トコブシの消化管内容物から外肛動物であるコケムシが見つかったことから，海藻に付着するコケムシを混食して毒化したのではないかと疑われた。

2.3 PSPの毒の性状

PSPの毒成分は当初，サキシトキシン（saxitoxin, STX）のみであると考えられていたが，後にSTXと構造がよく似たゴニオトキシン（gonyautoxin, GTX）群が見つけられ，現在までに20種以上の同族体が確認されている（図3）。これらの毒成分は構造によりその毒性は異なり，高毒性成分であるSTXやneoSTX, GTX1-4などのカルバメート型，それらの側鎖のカルバモイル基（$-CONH_2$）の代わりに水素（-H）がついた脱カルバモイル型（decarbamoyl, dc），低毒性成分であるプロトゴニオトキシン（protogonyautoxin, PX, C-toxin）1-4やGTX5,6などのカルバモイル基がスルフォン化されたN-スルフォカルバモイル型に大きく分けられる。また，近年の分析技術の進歩によりデオキシデカルバモイル体[28]やハイドロキシ体[29]なども確認されている。現在のところ日本産の二枚貝からは主として18成分が確認されており，ほとんどの場合，数成分の混合物として中腸腺部に集中して存在し，原因プランクトンの種類や生息域などによって毒成分が異なることが多い。二枚貝類からは主にGTX1-4, GTX5, 6, PX(C) 1, 2, dcGTX2, 3, STX, neoSTX, dcSTXが検出される。原因プランクトンの毒成分と毒化した二枚貝の毒成分が異なることがあるが，これはプランクトンが産生する毒



R_1	R_2	R_3	R_4							
			$CONH_2$		$CONHSO_3^-$		H		CONHOH	
H	H	H	STX	(2,438)	GTX5	(160)	dcSTX	(1,274)	hySTX	(1,740)
OH	H	H	neoSTX	(2,295)	GTX6	(180)	dcneoSTX	(33)	hyneoSTX	(1,490)
OH	OSO_3^-	H	GTX1	(2,468)	PX3(C3)	(33)	dcGTX1	(1,500)		
H	OSO_3^-	H	GTX2	(892)	PX1(C1)	(15)	dcGTX2	(1,617)		
H	H	OSO_3^-	GTX3	(1,584)	PX2(C2)	(239)	dcGTX3	(1,872)		
OH	H	OSO_3^-	GTX4	(1,803)	PX4(C4)	(143)	dcGTX4	(1,080)		

PX:protogonyautoxin; GTX:gonyautoxin; STX:saxitoxin

( ): specific toxicity (MU/μmol)

図3 麻痺性貝毒成分の構造と比毒性

がPX1, 2（C1, 2）やGTX5, 6といったN-スルフォカルバモイル型の毒成分であるのに対し，二枚貝に取り込まれてから体内でカルバモイル型のGTX1-4やSTX, neoSTX，脱カルバモイル型のdcGTX2, 3などに毒の一部が生体内変換していると考えられる。[30] また，プランクトンではPX2（C2）やGTX3, 4などのβ型の異性体を主体としているが，二枚貝に入ると化学的に安定なα型へと変換が進む。これらの変換にはプランクトン，二枚貝のそれぞれが持つ酵素が関わっていると考えられている。

二枚貝のほとんどが中腸腺に毒を集中して蓄積するが，北米産二枚貝のアラスカバタークラム *Saxidomus giganteus* などは，当初は中腸腺にあるが，やがて水管に毒を蓄積することが知られる。

2.4 PSPで毒化した貝類の解毒

二枚貝の解毒には，生きた状態で新鮮な海水中で毒を排泄して貝自ら解毒するものと，熱や圧力等を加え，物理的・化学的に毒を壊すものとに大きく分けることが出来る。

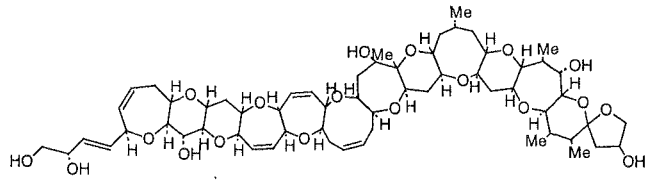
前者では，二枚貝の毒化において，解毒の速度は貝の種類や毒化のレベルにより大きく異なり，2つのタイプに分けられる。ホタテガイやアカザラガイなどのイタヤガイ科の貝類は比較的強い毒力で毒を長く保持するといわれ，大きく毒化したときなど有毒プランクトンが消失しても1年近く毒を保有しつづけることもある。反対にアサリ，カキ，ムラサキイガイなどは毒化の程度にもよるが，1ヶ月程度で速やかに毒性が下がる。また，毒化原因プランクトンの毒成分組成によっても解毒速度は相違すると考えられる。

後者では，調理法などにより毒を壊すさまざまな方法が試みられている。野口ら[31,32]は缶詰加工処理により有毒ホタテガイの解毒が可能であることを示した。この結果をもとに北海道産ホタテガイなどは指定工場で有毒部位である内臓を除去後，缶詰加工して販売することが認められている。また，宮澤ら[33]は内臓の除去が困難な毒化マガキについて，オイスターソースに加工することで食品として利用可能であることを報告している。これまで，毒化防止のために，原因プランクトンの発生予測や毒化海域からの移動など，さまざまな研究や対応が行われてきたが，いまだに有効な手段はない。今後，有効な毒化防止方法および毒化二枚貝の解毒方法の開発が望まれる。

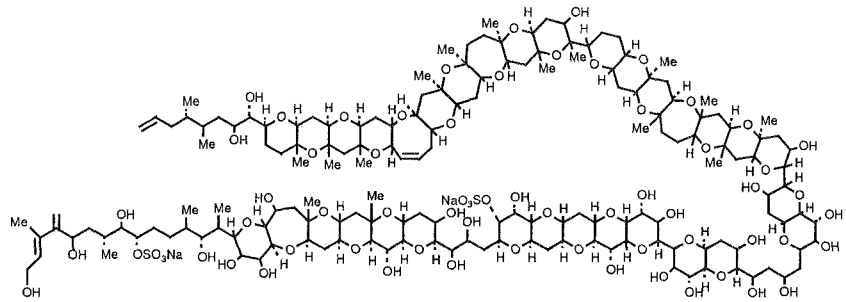
3. シガテラ毒[2]

シガテラ ciguatera とは，熱帯及び亜熱帯海域における主にサンゴ礁の周辺に生息する毒魚によって起こる死亡率の低い食中毒を総称している。これまでに知られている有毒種は400種以上といわれるが，実際に中毒を起こす種は数十種で，このうちいくつかのものは食用種として一般に食べられている。シガテラ中毒が発生する海域は，地域によって異なるが，主として南北回帰線にはさまれた熱帯地方，およびこれに隣接した亜熱帯地方と考えられている。

この熱帯のサンゴ礁周辺に生息するシガテラ毒魚を食

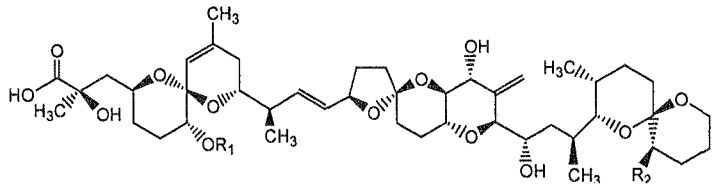


シガトキシン



マイトトキシン

図4 シガテラ毒の構造



オカダ酸　：R_1＝H，R_2＝H

DTX1　　：R_1＝H，R_2＝CH_3

DTX3　　：R_1＝acyl，R_2＝CH_3

図5　下痢性貝毒の構造
DTX：ディノフィシストキシン

べると，温度感覚の異常（ドライアイスセンセーション），下痢，嘔吐，関節痛，倦怠感などさまざまな症状を伴った中毒にかかる。回復は一般的に非常に遅く，完全回復には数ヶ月以上を要することもある。中毒例が多いのはバラフエダイ，バラハタ，ドクウツボ，マダラハタ，オニカマス，サザナミハギ，カンパチなどである。最近，地球の温暖化による影響かシガテラ毒産生プランクトンの分布が温帯地域にも移行しつつあるようで，宮崎県や千葉県の房総半島においてもイシガキダイによるシガテラ中毒が発生している。

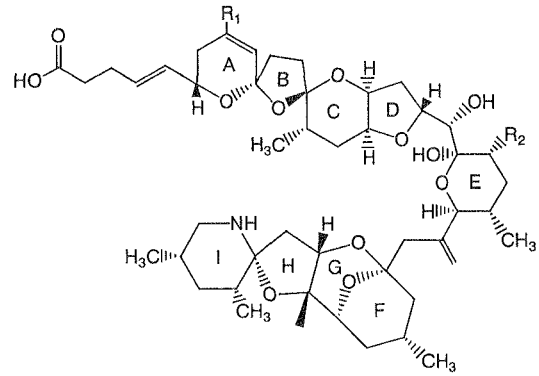
毒化は，食物連鎖によることが明らかにされている。熱帯産および亜熱帯産底生性渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* がシガトキシンおよびマイトトキシンを産生し，この藻類を藻食魚（例えばサザナミハギ）が食べて毒化し，やがて肉食魚（バラフエダイ，バラハタなど）が毒化するという毒化経路が解明された。

シガテラ中毒原因物質としてはシガトキシン ciguatoxin，マイトトキシン maitotoxin，スカリトキシン scaritoxin，シガテリン ciguaterin などの毒が知られている。村田らにより，シガトキシン[34]およびマイトトキシン[35]の構造が明らかにされた（図4）。

毒の検出は一般的にはマウスを用いた毒性試験を行うが，最近では Hokama らが開発したシガトキシンのモノクローナル抗体を用いた簡易測定キットが開発され，[36] 長崎大学ではこれによるシガテラ毒魚のスクリーニングを行い，効果を上げている（共同研究）。

4.　下痢性貝毒[2]（Diarrhetic shellfish poison, DSP）

1976年夏，宮城県産ムラサキイガイの喫食により，下痢を主な症状とする集団食中毒が起こった。この中毒原因物質が貝の中腸腺から見つかり，当初，脂溶性の毒であることから脂溶性貝毒と称せられたが，後に下痢性貝毒（DSP）と改められた。この中毒は激しい下痢が主な症状として挙げられるが，一過性で死にいたることはない。毒は中腸腺に局在するので，ホタテガイなどの大型二枚貝では中腸腺を除去すれば出荷できる。



アザスピロ酸　：R_1＝H，R_2＝CH_3

アザスピロ酸-2：R_1＝CH_3，R_2＝CH_3

アザスピロ酸-3：R_1＝H，R_2＝H

図6　アザスピロ酸類の構造

毒化原因として渦鞭毛藻 *Dinophysis fortii* が確認されている。また，*D. acuminata* や *D. caudata* も産生するとされている。北海の近隣諸国では *D. acuminata* や *D. acuta* が原因プランクトンとされている。渦鞭毛藻の一種 *Prorocentrum lima* も DSP の1成分であるオカダ酸を産生する。DSP 成分はこのほか dinophysistoxin (DTX) 1-3, pectenotoxin (PTX) 1-3, yessotoxin (YTX) などがあり，その多くのものの構造が解明されている（図5）。しかし，PTX や YTX はマウスを殺す毒性は強いものの，下痢原性を示さないので，下痢性貝中毒の原因とは考えられないという風潮がヨーロッパで強い。

1995年11月，オランダでムラサキイガイを原因として食中毒が発生した。この貝はアイルランド北西岸で養殖されたもので，患者の症状は下痢，腹痛，嘔吐などで

表 5 アオブダイによる食中毒発生事例

発生場所	発生年月日	原因魚の採捕・水揚げ場所	入手経路・調理方法	摂取部位	喫食者数	患者数	死亡者数	症状等
長崎県	1953年5月1日	長崎県南松浦郡	不明	不明	不明	10	1	不明
〃	1962年5月16日	長崎県南松浦郡岐宿町	煮付け	不明	14	3	1	筋肉痛，呼吸困難，しびれ
〃	1963年5月22日	長崎県南松浦郡富江町	煮付け	不明	7	7	0	筋肉痛，呼吸困難，しびれ
〃	1963年5月22日	長崎県南松浦郡富江町	煮付け	不明	2	2	1	筋肉痛，呼吸困難，しびれ
〃	1963年5月30日	長崎県南松浦郡富江町	煮付け	不明	6	1	1	筋肉痛，呼吸困難，しびれ
神戸市	1972年10月3日	高知県沿岸	行商より購入・水炊き	肝	6	5	0	筋肉痛，呼吸困難，しびれ，四肢麻痺
〃	1972年11月9日	高知県沿岸	鮮魚店より購入・刺し身，味噌汁	肝，筋肉	11	5	0	筋肉痛，呼吸困難，しびれ，四肢麻痺
尼崎市	1981年2月22日	徳島県海部郡牟岐沖出羽島	鮮魚店より購入・肝入り鍋（鹿児島県郷土料理）	肝，筋肉	13	9	0	筋肉痛，呼吸困難，しびれ
三重県	1983年2月13日	紀伊長島沿岸	鮮魚店より購入・煮付け	肝	2	2	1	腰痛，呼吸困難，しびれ，筋肉痛
高知県	1983年4月12日	徳島県海部郡穴町	鮮魚店より購入・煮付け肝いりヌタ	肝	14	8	0	腰痛，呼吸困難，しびれ
愛知県	1986年11月24日	三重県三木浦港	刺身，煮付け，みそ汁	肝，筋肉	2	2	1	ミオグロビン尿，筋肉痛，呼吸困難
高知県	1987年12月30日	室戸岬沖	釣り・肝入りみそ汁	肝	5	3	0	両大腿部脱力感
宮崎県	1989年12月11日	宮崎県門川町牧山	漁協より購入・水炊き	肝	6	3	0	筋肉痛，手足の脱力感
高知県	1989年12月19日	不明	不明	肝，筋肉	不明	2	0	筋肉痛（横紋筋融解症）呼吸困難，脱力感
高知県	1993年4月14日	室戸岬沖	鮮魚店より購入・水炊き	肝，切り身アラ	2	1	0	筋肉痛，呼吸困難，しびれ
長崎県	1993年10月12日	長崎県鯵嶋島	釣り（漁師）・刺身，	筋肉，骨身，肝	7	2	0	筋肉痛，呼吸困難，しびれ
三重県	1995年9月4日	三重県熊野市熊野灘	釣り・煮付け	肝	1	1	0	筋肉痛，呼吸困難，しびれ
大阪市	1997年9月30日	徳島県海部郡牟岐沖	市場より購入・刺身，鍋	肝，筋肉	13	11	0	筋肉痛，呼吸困難，しびれ
鹿児島市	1999年4月6日	鹿児島県佐多岬沖	鮮魚店より購入・刺し身，肝臓の煮付	肝，筋肉	27	2	0	筋肉痛，呼吸困難，しびれ

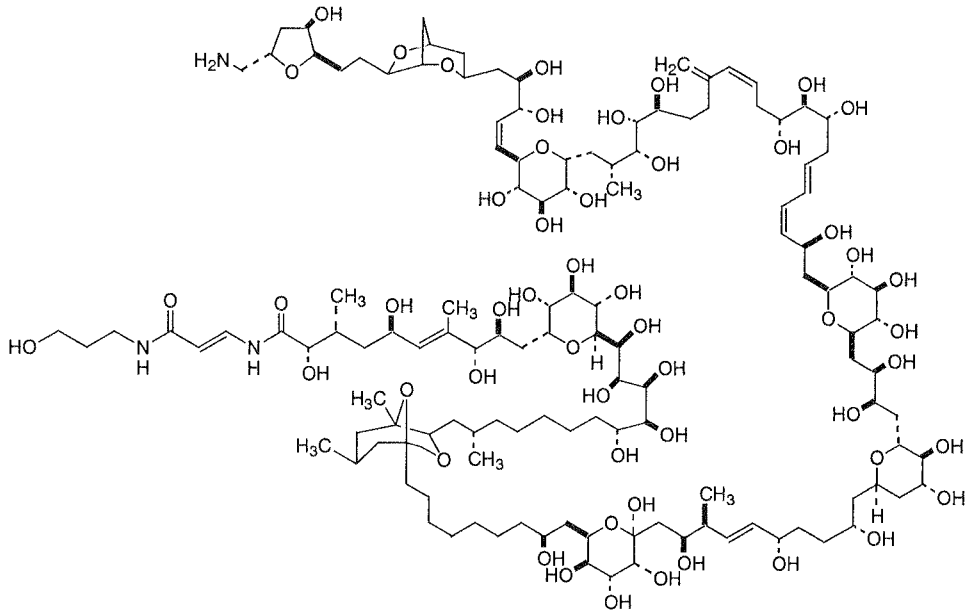


図 7 パリトキシンの構造

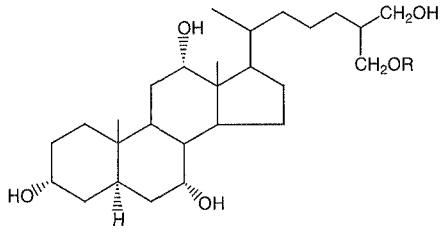
死者はいない。この中毒の原因物質はアザスピロ酸（図6）と同定された。アザスピロ酸は下痢性貝毒に入る新しい毒として注目されている。

最近の報告によると，瀬戸内海で発生する*D. fortii*には毒性が無く，貝類が毒化しないという。この種による貝類の毒化に新たな展開が予想される。

5. アオブダイ毒/パリトキシン[2)]

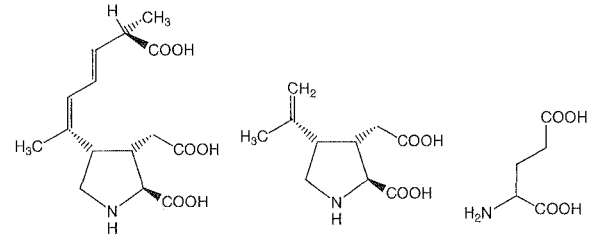
アオブダイ*Scarus ovifrons*は時として肝臓に強毒をもち，フグ中毒やシガテラ中毒とは異なる症状を伴う中毒を起こしてきた。主な症状は，筋肉痛，呼吸困難，痙攣，ミオグロビン尿症，CPK値の異常上昇などで，重篤な場合には死亡する。

アオブダイによる食中毒はこれまでに少なくとも20例が西日本で知られている（表5）。中毒は長崎県五島列島や高知，和歌山，三重などで水揚げされたもので起



コイ毒　：R＝SO_3H
5 α-cyprinol：R＝H

図8　コイ毒および5α-cyprinolの構造



ドウモイ酸　カイニン酸　グルタミン酸

図9　興奮性アミノ酸の構造

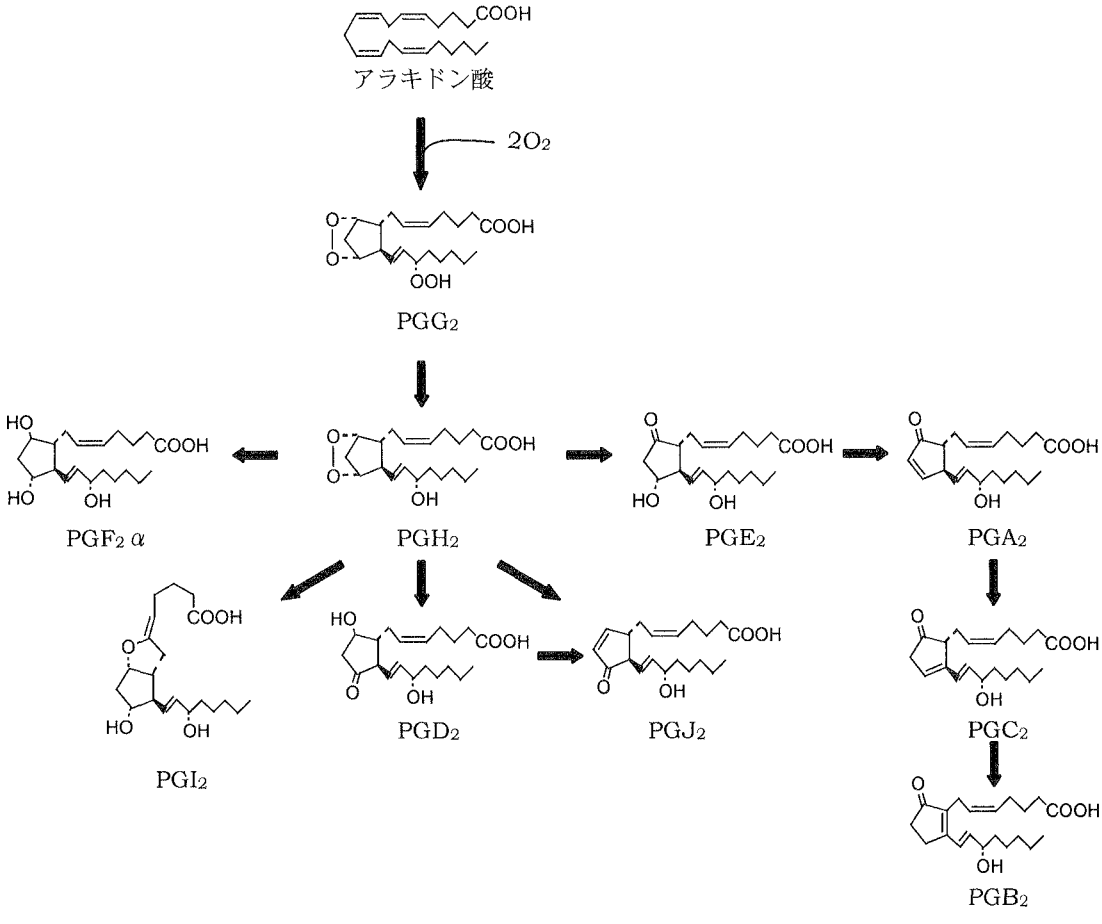


図10　プロスタグランジン類の生成

こっており，地域性が伺われる。アオブダイの毒は不明であったが，種々の薬理作用の検査や化学分析からパリトキシン（PTX）またはPTX関連成分（図7）であることがわかった。

最近，熱帯および亜熱帯域に生息する渦鞭毛藻 *Ostreopsis siamensis* がPTXおよびその同族体を産生することがわかったが，このプランクトンがアオブダイ採取の温帯海域に高密度で海藻に付着していることがわかり，アオブダイの毒化原因と考えられるようになった。[37,38]

PTXは当初腔腸動物イワスナギンチャク *Palythoa tuberculosa* の雌性ポリプの毒として見出された。この毒による中毒は，甲殻類オウギガニ科のヒロハオウギガニ *Lophozozymus pictor* やデマニア属のカニ *Demania alcalai, D. toxica* で知られている。また，ソウシハギもPTXをもつことで知られている。

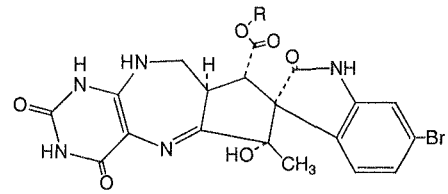
6. コイ毒[2)]

コイの喫食による中毒には2種ある。一つは中国や香港，台湾，日本などで見られるもので，コイ科魚類の胆のうを生または乾燥して飲むことにより中毒する例である。コイの胆のうが視力を良くし，また気力を増すなどの薬効が信じられ，長年民間薬として服用されている。中国では1970～1975年の間に82件もの中毒が発生しており，日本でもこれまでに少なくとも7例報告されている。主な症状は，腹痛，嘔吐，激しい下痢とともに黄疸といった肝機能障害や乏尿，浮腫など急性腎不全関連のものである。中毒原因物質は胆汁アルコール，5α-cyprinol sulfateであることがわかった（図8）。

もう一つのタイプは，特に胆のうに起因するわけではなく，また，加熱調理の有無にかかわらず，コイのあらい，こいこく（味噌汁）などの喫食により発生する中毒である。1976年から83年までに九州の佐賀，宮崎，鹿児島各県において，18件の中毒が起こっている。その症状は，嘔吐，めまい，歩行困難，言語障害，麻痺，痙攣など神経障害を主徴としている。このタイプのコイ中毒の原因物質は不明である。

7. ドウモイ酸[2)]（Amnesic shellfish poison, ASP）

1987年11月から12月にかけてカナダ東岸で，ムラサキイガイを食べて死者を伴う中毒が発生した。主症状は胃腸障害ならびに神経障害で，患者107人のうち4人が死亡し，12人に記憶障害の後遺症が残った。原因物質はカイニン酸やL-グルタミン酸と同様に脳神経系における主要な伝達物質で，興奮性アミノ酸のひとつであるドウモイ酸であることがわかった（図9）。患者の主な症状が記憶喪失であることから，この毒は記憶喪失性貝毒（ASP）とも呼ばれる。ドウモイ酸は当初紅藻類ハナヤナギ *Chondria armata* から分離され，海人草からとったカイニン酸と同様に駆虫薬として用いられてきた。ドウモイ酸は数種の珪藻 *Pseudonitzschia pungens forma multiseries, Amphora coffaeiformis* Ag, *Pseudonizchia australis* が産生することで知られている。

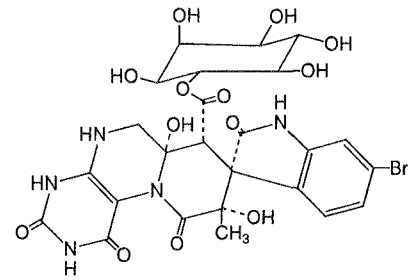


ネオスルガトキシン

R=－6'－(myoinositol $\xrightarrow{5\beta 1}$ xylopyranose)

プロスルガトキシン

R=－6'－myoinositol



スルガトキシン

図11 ネオスルガトキシンおよびその誘導体の構造

1991年12月に輸入の米国産ダンジネスクラブ（和名：ホクヨウイケチョウガニ）*Cancer magister* の内臓にドウモイ酸が規制値（20 ppm）以上含まれているおそれがあるとして，一時流通に混乱をきたした。日本産貝類のドウモイ酸による汚染も疑われたため，調査した結果，これまでのところ規制値を超すようなドウモイ酸は検出されていない。しかし，南西諸島や鹿児島県における紅藻類ハナヤナギは季節に関係なく（2月～4月は枯れる）約1,000 ppmのドウモイ酸を含んでいる。同じ生息地で採取した紅藻類ケヒメモサズキ *Jania capillacea* やニセイバラノリ *Coelothrix irregularis*, カニノテ *Amphiroa spp.* などにもハナヤナギとほぼ同程度の高濃度のドウモイ酸が含まれていた。

多量にドウモイ酸が投与されると大脳の海馬のCA3領域が破壊されるといわれている。海馬とは，側脳質下角の底面に突出する神経細胞で断面がタツノオトシゴに

表 6 主なマリントキシンによる食中毒

毒　名	毒保有生物	原因物質	中毒症状
フグ毒	イモリ，アテロパス属のカエル，フグ，ツムギハゼ，スベスベマンジュウガニ，ヒトデ，ヒョウモンダコ，ボウシュウボラなどの腹足類，ヒモムシ，ヒラムシ，ヤムシ，ビブリオ属などの海洋細菌	テトロドトキシン（TTX）	唇，舌の麻痺，嘔吐，言語障害，全身麻痺，血圧低下，呼吸困難
麻痺性貝毒（PSP）	二枚貝類，オウギガニ科のカニ，渦鞭毛藻（*Alexandrium catenella*, *A. tamarense*, *A. tamiyavanichii*, *Gymnodinium catenatum*），藍藻類，セイヨウトコブシ，ホヤ，コケムシ	ゴニオトキシン（GTX）1-6 サキシトキシン（STX） プロトゴニオトキシン（PX, C-トキシン）	フグ毒とほぼ同じ
シガテラ毒	バラフエダイ，バラハタ，ドクウツボ，マダラハタ，オニカマス，サザナミハギ，カンパチ，渦鞭毛藻（*Gambierdiscus toxicus*）	シガトキシン（CTX） マイトトキシン スカリトキシン シガテリン	温度感覚異常（ドライアイスセンセーション），下痢，関節痛，倦怠感
下痢性貝毒（DSP）	二枚貝類，渦鞭毛藻（*Dinophysis fortii*, *D. acuminata*, *D. caudeta*, *D. acuta*, *Prorocentrum lima*）	ディノフィシストキシン（DTX） ペクテノトキシン（PTX） イエッソトキシン（YTX） オカダ酸	下痢，吐気，嘔吐，腹痛
パリトキシン	アオブダイ，ディマニア属のカニ，ヒロハオウギガニ，ソウシハギ，イワスナギンチャク，*Ostreopsis* 属の渦鞭毛藻	パリトキシン パリトキシン様物質	筋肉痛，関節痛，呼吸困難，ミオグロビン尿症
コイ毒	コイ科魚類	5α-シプリノール・サルフェイト	腎不全，肝不全
ドウモイ酸	ハナヤナギ，二枚貝類，ダンジネスクラブ，珪藻（*Pseudonitzchia pungens forma multiseries*, *Amphora coffaeiformis Ag*, *P. australis*）	ドウモイ酸（DA）	吐気，嘔吐，腹痛，下痢，神経障害，記憶障害
オゴノリの毒	オゴノリ，ツルシラモ	プロスタグランジン（PG）E_2 $PGF_2\alpha$	腎不全，肝不全
バイの毒	バイ	ネオスルガトキシン プロスルガトキシン	視力減衰，瞳孔散大，口渇
アサリ毒（ベネルピン）	アサリ，マガキ	不明	悪寒，食欲不振，腹痛，倦怠感，悪心，嘔吐，便秘，皮下出血斑，黄疸，意識障害
テトラミン	ヒメエゾボラ，エゾボラモドキ	テトラミン	頭痛，めまい，船酔感，眼底の痛み

似ており，記憶における役割が知られている。ドウモイ酸が attack する領域は老人性痴呆症であるアルツハイマー病患者が損傷を受ける領域に近いことから，ドウモイ酸はアルツハイマー発症機構解明の tool として期待されている。

8. オゴノリの毒（プロスタグランジン類）[39]

刺身のツマに使われる紅藻類のオゴノリおよび近縁種ツルシラモによる食中毒がこれまでに日本では 3 件発生し，いずれも死者が出ている。3 件の食中毒には，新鮮な生のオゴノリを食べていることや中毒症状が嘔吐，吐き気，下痢などで，死に至る直接の引き金は血圧低下によるショックで，致死時間が十時間程度であること，死者は女性のみであることなどが共通していた。中毒原因については 1993 年 10 月に発生した食中毒の際に究明を試みた結果，オゴノリそのものにマウスを殺す物質は発見できなかったが，磨砕したオゴノリにアラキドン酸を添加するとプロスタグランジン（PG）E_2 の生成が著しく増加することなどから，新鮮オゴノリ中に含まれる PG 類生成酵素，脂肪酸シクロオキシゲナーゼにより，主として食べ合わせた食品（マグロの刺身）脂質中の高度不飽和脂肪酸（アラキドン酸など）から，PGE_2 などが短時間に，臨床的に分娩促進剤として用いられる PGE_2 2 mg の 10 倍以上が生成し，その薬理作用により血圧低下が起こり，死の引き金になったものと推定された（図 10）。また，PGE_2 はごく微量で子宮収縮を引き起こし，その副作用で血圧低下があることから，特に女性に強い作用をもたらしたと考えられる。食べ合わせによる食中毒と推定された。

9. バイの毒[2]

酒の肴などとして珍重される小型巻貝のバイによる食中毒が 1965 年から散発的に起きた。65 年及び 67 年に静岡県沼津市我入道産のバイの喫食により，それぞれ

26名と9名が中毒した。さらに71年には我入道に隣接する島郷産バイで3名が中毒した。

この中毒の主な症状は，口渇，視力減退，瞳孔散大，言語障害などである。中毒原因物質は当初スルガトキシンとされたが，後にさらに薬理作用の強いネオスルガトキシンやプロスルガトキシンが原因物質として単離され，構造が解明された（図11）。毒はバイ生息域周辺の泥土中のCoryneform型の細菌が産生するものと考えられている。

10. アサリ毒（ベネルピン）[2)]

この毒による大規模な集団食中毒が1942年から1950年にわたって静岡県浜名湖産のアサリやマガキの喫食により発生した。この間の中毒患者総数は455名，死者は126名にのぼり，極めて致死率（28%）が高かった。しかし，その後汚染地域の海水の流れを良くした結果，同地産二枚貝の毒化も中毒の発生も見られなくなった。

中毒症状は通常，喫食後24～28時間後に現れ，初期には悪寒，食欲不振，腹痛，倦怠感，悪心，嘔吐，便秘などの症状が見られ，皮下出血斑が必ず現れる。また，発症2～3日後には黄疸が見られる。重篤の場合には，意識障害を起こし，一週間以内に死亡する。毒化原因および毒の構造は不明である。

11. テトラミン[2)]

深い寒海に生息する肉食性巻貝ヒメエゾボラやエゾボラモドキを喫食してしばしば食中毒が起こる。この毒はテトラミンという一種のアミンで唾液腺に常に局在する。テトラミンによるヒトの中毒量は数十mgと推定される。潜伏期間は約30分で，主な症状は頭痛，めまい，船酔い感，足のふらつき，眼底の痛み，目のちらつき，吐き気などである。通常2～3時間で回復する。中毒は比較的軽く，死亡例もない。

上記の巻貝以外ヒメエゾボラモドキ，スルガバイ，アヤボラ，エゾボラ，チョウセンボラ，ボウシュウボラなどの唾液腺にもテトラミンが含まれ，時に食中毒を起こす。この中毒は，ヨーロッパおよびカナダでも知られている。

以上，マリントキシンについて述べてきたが，それぞれの毒について毒をもつ生物，中毒症状等を表6にまとめた。

12. 終わりに

マリントキシン研究を約40年従事し，それまで解明されていなかった事柄をいくつか明らかにしたが，その結果，不明のものがそれ以上に出てきた。また科学の進歩により機器分析の性能が上がり，われわれが純品を得るために苦労して築き上げた分離技術があまり重要視されなくなり，時間をかけずに，それも純粋にすることもなくものの性状が分かるようになった。それはそれで大変結構である。あまり精密な分析機器を使用すると，どの生物からもマリントキシンが微量検出される可能性があるが，食品として求められる安全性の許容基準という面からもこの分析技術を活用しなければならない。

マリントキシン研究が，未利用水産資源の有効利用に役立ち，水産業の発展につながることを切に希望する。

文　献

1) 赤枝　宏，野口玉雄．ナシフグの毒性について．*New Food Industry* 1996; **38**: 25–29.
2) 野口玉雄．「フグはなぜ毒をもつのか」NHKブックス768，日本放送出版協会，東京．1996; p. 221.
3) Sui L-M, Chen K, Wang J-Y, Mei H-Z, Lu Y-H, Hwang D-F. Tetrodotoxin-associated snail poisoning in Zhoushan: A 25-year retrospective analysis. *J. Food Protection* 2003; **66**: 110–114.
4) Nagashima Y, Maruyama J, Noguchi T, Hashimoto K. Analysis of paralytic shellfish poison and tetrodotoxin by ion-pairing high performance liquid chromatography. *Nippon Suisan Gakkaishi* 1987; **53**: 819–823.
5) Yotsu M, Endo A, Yasumoto T. An improved tetrodotoxin analyzer. *Agric. Biol. Chem.* 1989; **53**: 893–895.
6) 楢橋敏夫．テトロドトキシンの作用機構．化学と生物 1966; **4**: 354–356.
7) Kawatsu K, Hamano Y, Yoda T, Terano Y, Shiba T. Rapid and highly sensitive enzyme immunoassay for quantitative determination of tetrodotoxin. *Jpn. Med. Sci. Biol.* 1997; **50**: 133–150.
8) Kawatsu K, Shibata T, Hamano Y. Application of immunoaffinity chromatography for detection of tetrodotoxin from urine samples of poisoned patients. *Toxicon* 1999; **37**: 325–333.
9) Tsuruda K, Arakawa O, Kawatsu K, Hamano Y, Takatani T, Noguchi T. Secretory glands of tetrodotoxin in the skin of Japanese newt *Cynops pyrrhogaster*. *Toxicon* 2002; **40**: 131–136.
10) Tanu M B, Mahmud Y, Takatani T, Kawatsu K, Hamano Y, Arakawa O, Noguchi T. Localization of tetrodotoxin in the skin of a brackishwater puffer *Tetraodon steindachneri* on the basis of immunohistological study. *Toxicon* 2002; **40**: 103–106.
11) Sato S, Kodama M, Ogata T, Saitanu K, Furuya M, Hirayama K, Kakinuma K. Saxitoxin as a toxic principle of a freshwater puffer, *Tetraodon fangi*, in Thailand. *Toxicon* 1997; **35**: 137–140.
12) Zaman L, Arakawa O, Shimosu A, Onoue Y. Occurrence of paralytic shellfish poison in Bangladish freshwater puffers. *Toxicon* 1997; **35**: 423–431.
13) Nakashima K, Arakawa O, Taniyama S, Nonaka M, Takatani T, Yamamori K, Fuchi Y, Noguchi T. Unexpected occurrence of saxitoxins as a major toxin in the ovary of a marine puffer *Arothron firmamentum*. *Toxicon* (in press).
14) Saito T, Noguchi T, Harada T, Murata O, Abe T, Hashimoto K. Resistibility of toxic and nontoxic pufferfish against tetrodotoxin. *Nippon Suisan Gakkaishi*., 1985; **51**: 1371.

15) 山下まり．フグのNa^+チャンネル．日水誌 2002; **68**: 924–925.
16) Narahashi T. Pharmacology of tetrodotoxin. *J. Toxicol.-Toxin Review* 2001; **20**: 67–84.
17) Mahmud Y, Arakawa O, Ichinose A, Tanu M. B, Takatani T, Tsuruda K, Kawatsu K, Hamano Y, Noguchi T. Intracellular visualization of tetrodotoxin (TTX) in the skin of a puffer *Tetraodon nigroviridis* by immunoenzymatic technique. *Toxicon* 2003; **41**: 605–611.
18) Mahmud Y, Okada K, Takatani T, Kawatsu K, Hamano Y, Arakawa O, Noguchi T. Intra-tissue distribution of tetrodotoxin in two marine puffers *Takifugu vermicularis* and *Chelonodon patoca. Toxicon* 2003; **41**: 13–18.
19) 野口玉雄（研究代表者）：フグ毒などを用いた養殖—免疫力上昇と魚病予防［課題番号 12794005］平成 12–13 年度科学研究費［地域連携推進研究費[2]研究成果報告書，平成 14 年 3 月.
20) Hashimoto Y, Noguchi T, Adachi R. Occurrence of toxic bivalves in association with the bloom of *Gonyaulax* sp. in Owase Bay. *Nippon Suisan Gakkaishi* 1976; **42**: 671–676.
21) Ikeda T, Matsuno S, Sato S, Ogata T, Kodama M, Fukuyo Y, Takayama H. First report on paralytic shellfish poisoning caused by *Gymnodinium catenatum* Graham (Dinophyceae) in Japan. In: Okaichi, T, Anderson, DM and Nemoto, T. (eds.) *Red tides: Biology, Environmental Science and Toxicology*. Elsevier, New York, 1989: 411–414.
22) Takatani T, Morita T, Anami A, Akaeda H, Kamijo Y, Tsutsumi K, Noguchi T. Appearance of *Gymnodinium catenatum* in association with the toxification of bivalves in Kamae, Oita Prefecture, Japan. *J. Food Hyg. Soc. Japan* 1998; **39**: 275–280.
23) Takatani T, Akaeda H, Kau T, Miyamoto M, Mukai H, Noguchi T. Paralytic shellfish poison infestation to oyster *Crassostrea gigas* due to dinoflagellate *Gymnodinium catenatum* in Amakusa Islands, Kumamoto Prefecture. *J. Food. Hyg. Soc.* Japan 1998; **39**: 292–295.
24) Jackim E, Gentile J. Toxins of a blue-green alga: similarity to saxitoxin. *Science* 1968; **162**: 915–916.
25) Onodera H, Satake M, Oshima Y, Yasumoto T. New saxitoxin analogues from the freshwater filamentous cyanobacterium *Lyngbya wollei. Natural Toxins* 1997; **5**: 146–151.
26) Bowling L. The cyanobacterial (blue-green algae) bloom in the Darling/Barwon River system, November-December 1991. *Department of Water Resources Techinical Service Report*. 1992; **49**.
27) Lagos N, Onodera H, Zagatto PA, Andrinolo D, Azevedo SM FQ, Oshima Y. The first evidence of paralytic sellfish toxins in the freshwater cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*, isolated from Brazil. *Toxicon* 1999; **37**: 1359–1373.
28) Oshima Y, Itakura H, Lee K-C, Yasumoto T, Blackburn S, Hallegraeff GM. Toxin production by the dinoflagellate *Gymnodinium catenatum*. In: Smayda, TJ and Shimizu, Y. (eds.) *Toxic Phytoplankton Blooms in the Sea*. Elsevier Sci. Pub. B. V. 1993; 907–912.
29) Arakawa O, Noguchi T, Shida Y, Onoue Y. Occurrence of carbamoyl-N-hydroxy derivatives of saxitoxin and neosaxitoxin in a xanthid crab *Zosimus aeneus. Toxicon* 1994; **32**: 175–183.
30) Sullivan JJ, Iwaoka WT, Liston J. Enzymatic transformation of PSP toxins in the littleneck clam (*Protothaca staminea*). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1983; **114**: 465–472.
31) 野口玉雄，上田要一，尾上義夫，河野迪子，小山絹江，橋本周久，妹尾芳郎，三島　進．PSP により毒化したホタテガイの缶詰製造中における毒性値の変化．日水誌 1980; **46**: 1273–1277.
32) 野口玉雄，上田要一，尾上義夫，河野迪子，小山絹江，橋本周久，妹尾芳郎，三島　進．PSP により著しく毒化したホタテガイの缶詰製造および貯蔵中における毒性値の変化．日水誌 1980; **46**: 1339–1344.
33) 宮澤啓輔，浅川　学，野口玉雄．麻痺性貝毒により毒化したカキの缶詰，乾燥品及びオイスターソース製造中における毒性の変化．食衛誌 1995; **36**: 35–41.
34) Murata M, Legrand AM, Ishibashi Y, Fukui M, Yasumoto T. Structures and configurations of ciguatoxin from the moray eel *Gymnothorax javanicus* and its likely precursor from the dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus. J. Am. Chem. Soc.* 1990; **112**: 4380–4386.
35) Murata M, Naoki H, Matsunaga S, Satake M, Yasumoto T. Structure and partial stereochemical assignments for maitotoxin, the most toxic and largest natural nonbiopolymer. *J. Am. Chem. Soc.* 1994; **116**: 7098–7107.
36) Hokama Y, Honda S, Kobayashi MN, Nakagawa LK, Asahina AY, Miyahara JT. Monoclonal antibodies in the detection of ciguatoxin (CTX) and related polyethers by the stick-enzyme immunoassay (S-EIA) in fish tissues associated with ciguatera poisoning. *Mycotoxins and Phycotoxins* 1988; 303–310.
37) Taniyama S, Mahmud Y, Tanu MB, Takatani T, Arakawa O, Noguchi T. Delayed haemolytic activity by the freshwater puffer *Tetraodon* sp. toxin. *Toxicon* 2001; **39**: 725–727.
38) 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* 2003; **42**: 29–33.
39) 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 red alga "Ogonori" (*Gracilaria verrucosa*) on the Nojima coast, Yokohama, Kanagawa Prefecture, Japan. *Toxicon* 1994; **32**: 1533–1538.