

## マリトキシン研究会ニュース No. 27

会員各位

マリトキシン研究会会員の皆さまにおかれましては、益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。マリトキシン研究会ニュース No. 27 をお届けします。なお、本ニュースはマリトキシン研究会ホームページ (<http://www2.shikoku-u.ac.jp/people/xanthid/toxin/toxinindex.html>) にも掲載されています。

### 1) 第26回マリトキシン研究会の報告

第26回マリトキシン研究会は2010年3月26日(金)午後3時から5時45分まで、日本大学生物資源科学部10号館1016教室にて約40名の出席者を得て開催されました。下記3件が話題提供され、約3時間にわたり参加者による活発な意見交換が行われました。

#### I 提供話題

- 1) 有毒底生性渦鞭毛藻類に関する知見

吉松定昭(香川県赤潮研究所)

- 2) 最近日本で問題となっているフグ中毒とフグ毒中毒

谷山茂人・高谷智裕・荒川 修(長崎大学水産学部)

- 3) トラフグ体内におけるフグ毒の薬物動態—フグ毒肝臓移行の速度論的解析

松本拓也・長島裕二(東京海洋大学)

の3題が提供されました。

最初の話題として、香川県赤潮研究所吉松氏から有毒底生性渦鞭毛藻類について紹介されました。今やシガテラやパリトキシンが日本の本州沿岸でもみられ、有毒底生性渦鞭毛藻類は注目を集めています。吉松氏が底生性渦鞭毛藻類に着目した経緯や、そこから見つかった数々の有毒底生性渦鞭毛藻類、そして今後の課題まで幅広いお話を伺うことができました。さらに、半世紀前に発生したアサリ毒ベネルピンについても、底生性渦鞭毛藻類をはじめ砂の中の生物が関与していたのではないかとの推論が披露されました。

2題目は長崎大学谷山氏から最近日本で問題となっているフグ中毒とフグ毒中毒について紹介されました。前半の“フグ中毒”はトラフグをはじめとするフグ科魚類によるいわゆる「フグ中毒」ではなく、ハコフグによる食中毒で、調査の結果、1990年以降9件の発生が確認され、中毒症状はアオブダイ中毒に酷似している。そして、後半の“フグ毒中毒”では、小型巻貝のキンシバイによる食中毒が2007年と2008年にそれぞれ長崎県と熊本県で発生し、これまでの通説とは異なり筋肉部に大量のフグ毒をもつことが報告され、食品衛生上注意が必要であることが強く述べられました。なお、谷山氏はこれらの業績が評価され、「食品衛生上新たな脅威となりうる有毒魚介類に関する研究」で平成22年度日本食品衛生学会奨励賞を受賞されました。

3 題目は、東京海洋大学松本氏からトラフグ体内におけるフグ毒の薬物動態について紹介されました。フグの毒化は主に餌を介して経口的に起こることは多くの給餌飼育実験等で確認されていますが、フグ毒の体内動態、すなわち、体内に入ったフグ毒がどのような経路やメカニズムで、またどれくらいの時間でどれくらいの量が移行、代謝されるのかは明らかにされていませんでした。これを薬物動態学的手法と解析で詳しく解明し、今後、フグ毒研究に新しい展開が期待されます。

各演者による提供話題の要旨を 4~7 ページに掲載しましたので、ぜひご一読ください。

## II 会計報告

2009 年度の会計報告が長島幹事から示され、村上会計監事から適正に処理されている旨の報告があり会計報告案が承認されました。

マリントキシン研究会 2009 年度会計報告	
[収入の部]	
前年度繰越金	269,447 円
年会費 (正会員 39 名, 学生会員 6 名)	81,000
郵便貯金利息	87
合 計	350,534 円
[支出の部]	
講演謝礼	15,000 円
研究会ニュース	
切手・文具類	8,876
通信費	1,500
振込票	300
振込手数料	1,880
懇親会補助	25,226
次年度繰越金	297,752
合 計	350,534 円
2010 年 3 月 11 日現在	
郵便貯金	231,820 円
振替口座	48,590
現 金	17,342
合 計	297,752 円

### III 役員を選出

2010年度の役員を以下のように選出しました。

会 長 西尾 幸郎 (四国大学短)

幹 事 浅川 学 (広大)、荒川 修 (長大水)、長島裕二 (海洋大)

会計監事 村上りつ子 (茨城キリスト教大)

#### 2) 自然毒のリスクプロファイル

平成 20～21 年度の厚生労働科学研究において、東京海洋大学塩見教授を代表とする研究班において、自然毒のリスクプロファイルが厚生労働省のホームページにアップされました。現在は主な自然毒食中毒（魚介類による動物性自然毒食中毒だけでなく、キノコや高等植物による植物性自然毒食中毒）に関する概要版ですが、6 月にはより専門的な詳細版もアップされる予定です。ぜひ、下記の UPL を訪れご覧いただき、今後のバージョンアップのためご意見、ご指摘等をいただければ幸いです。

URL: <http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/poison/index.html>

#### 3) 会費納入のお願い

マリントキシン研究会は会員の年会費（正会員 2000 円、学生会員 500 円）によって運営されています。郵便振替による払込用紙（手数料不要）を同封しましたので、研究会の運営にご協力賜りますようお願い申し上げます。

#### 住所、所属等の変更届け

会員の住所や所属等に変更のある場合は、会費納入の際に通信欄に記入くださるか、または下記に連絡いただければ幸いです。

#### 変更等の連絡先

〒108-8477 東京都港区港南 4-5-7

東京海洋大学 食品生産科学科 長島裕二

TEL 03-5463-0604 FAX 03-5463-0604

E-mail [yujicd@kaiyodai.ac.jp](mailto:yujicd@kaiyodai.ac.jp)

#### 4) マリントキシンに関する話題を募集します

マリントキシンに関する話題およびそれに関連した話題、会員にお知らせしたい情報などお持ちの方は幹事宛にご一報くだされば幸いです。また、研究会での提供話題についても、自薦他薦あるいは希望や要望でも構いませんので、遠慮なくご意見をお寄せくださいますようお願い申し上げます。

(文責：長島裕二 東京海洋大学)

=====  
**提供話題1 有毒底生性渦鞭毛藻類に関する知見**

吉松定昭(香川県赤潮研究所)

近年、鹿児島県以北の海域においてシガテラ中毒が散発的に発生し、シガテラ中毒及び原因生物である *Gambierdiscus* 属の種が注目されている。*Gambierdiscus* 属は大型海藻等に付着する底生性渦鞭毛藻類でプランクトンとして海水中には出現しない。あまり馴染みがないと考えられる底生性渦鞭毛藻類について有毒種を中心に紹介を行う。

底生性渦鞭毛藻類(Benthic Dinoflagellates)とは

渦鞭毛藻類はその生息している場所から、海水中に漂っているプランクトン性の種と海底の大型海藻等の基盤に付着等をしている底生性の種に大きく分けられる。なお、渦鞭毛藻類にはそのほかに他の生物に寄生している種や共生している種がある。

底生性はさらに海藻等の基盤に付着している種と浅海域の砂の間隙に生息している種に分けられる。現在知られている有毒種は海藻等の基盤に付着している種である。

シガテラ中毒の原因種 *Gambierdiscus* 属以外は注目される事が少なく、研究も少ない。このため、底生性渦鞭毛藻類はプランクトン性の種に比べ研究が著しく遅れており、多数の未記載種が観察されるとともに、定量的研究方法が確立されておらず、世界的に統一された調査研究手法がない。

底生性渦鞭毛藻類との出会い

1998年4月麻痺性貝毒原因種 *Alexandrium tamarense* の出現状況調査の際、香川県多度津町の海岸から採集されたサンプル中から、従来観察したことのない *Prorocentrum* sp.を観察した。プランクトン性の種には該当するものはなく、底生性渦鞭毛藻類にたどりついた。砂の間隙及び大型海藻の表面には多種の多数の渦鞭毛藻類がいることに気づき、調査研究を続けている。

*Ostreopsis* 属の調査

ブダイ中毒の原因種として *Ostreopsis* 属の関与が疑われ、四国大学西尾教授や当時長崎大学におられた野口教授とともに *Ostreopsis* 属の調査を行った。まず、定量的に出現を把握するため、方法の検討を行い、海藻を海水と共に容器に入れ100回激しく振ることを2回繰り返す方法を採用した。

香川県の燧灘沿岸では7月下旬に出現の最盛期となるが冬季には出現がない年変動が見られた。徳島県牟岐、沖縄県石垣島での調査の結果、優占する属は海域によって異なることが分かった。

*Gambierdiscus* 属

今まで、日本において *Gambierdiscus* 属の詳しい分布調査及び形態的分類研究は行われていない。吉松ら(未発表)は *Gambierdiscus* 属が西日本に広く分布していることを観察しており、吉松らのサンプルを用いた研究で沖縄と四国の *Gambierdiscus* は遺伝的な差が認められた(Kuno et al. 2010, *Phycological Research*, 58)。現在分布調査のない奄美諸島、九州沿岸域の調査が望まれると共に、形態的な詳しい研

究及び毒の生産性に関する研究が必要と考えられる。

有毒種として注目されている種

- ・シガテラ中毒: *Gambierdiscus toxicus* が原因種
- ・ブダイ中毒(パリトキシン): *Ostereopsis* 属の種が原因種
- ・沿岸住民の健康被害(呼吸障害、地中海): *Ostereopsis* 属の種が原因種
- ・ピンナトキシン: タイラギによる食中毒。底生性渦鞭毛藻類の一種(未同定)が原因種

現在、明らかになっているものの他にも可能性が考えられる。今後、水産生物の毒化に際しては底生性渦鞭毛藻類の関与を視野に入れた研究が必要と考えられる。

今後の課題

次の点が課題として考えられる

- ・底生性渦鞭毛藻類に関しては知見が少なく、分類学的、生態学的研究が必要である。
- ・近年シガテラ中毒の発生は増加しており *Gambierdiscus* 属の日本沿岸域における調査が必要である(分布、分類学的研究、毒の生産性等)。
- ・*Ostereopsis* 属の種はパリトキシン等を生産するため、有毒種として研究が必要である(分類学的、生態学的研究、毒の生産性等)。
- ・ピンナトキシン生産種として底生性渦鞭毛藻が報告されており、底生性渦鞭毛藻を毒の生産者としての視点で捉えるべきである。
- ・アサリ毒 *venerupin* について、底生性渦鞭毛藻(砂の間隙に生息する種)の可能性について考慮する必要があると考えられる。砂の間隙に生息する種については毒性、生理活性物質については手付かずの状況にある。
- ・生物研究者と毒の研究者とがより密接に連携し共同研究する必要がある。

## 提供話題 2 最近日本で問題となっているフグ中毒とフグ毒中毒

谷山茂人・高谷智裕・荒川 修(長崎大学水産学部)

日本ではフグによる食中毒の防止を図るため、厚生省(現 厚生労働省)は食用にできるフグの種類と部位、採捕海域を明文化し、1983年12月に「フグの衛生確保について」の通知を出した。この通知のなかで、ハコフグの筋肉と精巢は食品衛生上可食部として取り扱われているが、1990年代から西日本を中心にハコフグ類の喫食による食中毒(以下、ハコフグ中毒)が相次いで発生している。本中毒はテトロドトキシン(TTX)を原因とする一般的なフグ中毒とは異なり、その症状はアオブダイ中毒によく似ており、横紋筋融解症を主徴とする。一方、最近九州で小型巻貝の喫食による極めて重篤なフグ毒中毒が2件発生した。いずれも原因種は腐肉食性のキンシバイで、これまで日本での中毒事例は報告されていなかった(以下、キンシバイ中毒)。本稿では、最近日本で問題となっているハコフグ中毒とキンシバイ中毒について紹介する。

## ハコフグ中毒

ハコフグ中毒の実態調査を行ったところ、1990年から2008年にかけて、長崎県、宮崎県、鹿児島県、三重県で、計9事例の発生が確認された。中毒患者総数は13名で、うち1名が死亡した。このうち2事例の原因魚種はハコフグと同定され、ウミスズメとハマフグも原因魚種となる可能性が示唆された。いずれの事例においても、患者は共通して横紋筋融解症を呈するなどの中毒症状や、発症／回復／致死時間はアオブダイ中毒に酷似していた。他方、西日本近海産ハコフグ129個体とウミスズメ18個体の毒性調査の結果、両種ともに約4割が有毒であった。その毒力は総じて低いが、アオブダイ中毒の中毒検体と同程度であった。

## キンシバイ中毒

キンシバイ中毒は、2007年に長崎県、2008年に熊本県で各1件発生している。両中毒での患者数は計2名で、ともに呼吸停止など一時重篤に陥ったが幸いにも回復した。いずれの事例も原因物質はTTXであった。そこで、中毒検体が採捕された長崎県橘湾と熊本県宮野河内湾に生息する小型巻貝7種85個体の毒性スクリーニングを行った。このうち、キンシバイのみが有毒で、その毒力は総じて高く、筋肉で最高2,600 MU/g、内臓で最高10,800 MU/gを示した。またキンシバイ1個体あたりの総毒力をみると、半数以上の個体で筋肉が内臓よりも1.7~110倍高い値を示し、毒の63~99%が筋肉に偏在しているものと考えられた。分析の結果、毒の主成分はTTXであり、残余毒力の相当部分を11-oxoTTXが占めると推定された。

ハコフグ中毒やキンシバイ中毒は、これまで日本ではあまり注目されておらず、食品衛生上新たな脅威になることが懸念される。今後は、ハコフグ類やキンシバイの毒化機構、毒の本体の解明等に向けた研究を展開する予定である。

### 提供話題3 トラフグ体内におけるフグ毒の薬物動態—フグ毒肝臓移行の速度論的解析

松本拓也・長島裕二(東京海洋大学)

日本近海で漁獲される天然フグは主に、肝臓、卵巣、皮といった特定の部位にフグ毒テトロドトキシン(Tetrodotoxin; TTX)を蓄積している。フグの毒化機構は、海洋微生物やフグ腸内細菌を毒の起源とする食物連鎖によると考えられているが、フグはどのような仕組みで毒を体内へ吸収し特定の部位に濃縮するのか定かではない。薬物動態学的な観点からフグの毒化過程を整理すると、TTXは消化管で吸収されて循環血液中に分布し、何かしらの生体メカニズムによって肝臓や卵巣などの特定の臓器に取り込まれ、蓄積すると考えられる。本稿では、フグの毒化メカニズムの根幹を成す肝臓へのTTXの取り込みに着目し、トラフグを実験モデルとしたフグ毒肝臓移行の薬物動態解析で得られた知見を解説する。

演者らは、*in vivo*において麻酔下のトラフグ血管内へTTXを急速単回投与して血中TTX濃度を測定する方法を構築し、トラフグ体内におけるTTXの薬物動態解析を実施した。TTX溶液を肝門脈内に急速単

回投与すると、投与量(0.25-0.75 mg TTX/kg 体重)と血中濃度時間曲線下面積(AUC)との間に正の相関が確かめられ、TTX の薬物動態に速度論的な線形性を認めた。次に、TTX 溶液(0.25 mg TTX/kg 体重)を肝静脈内に単回投与し、組織中の TTX 濃度を測定した。血中 TTX 濃度は経時的に低下し、脾臓と腎臓の TTX 濃度も血中濃度の変化に従い低下したが、筋肉と皮の TTX 濃度は血中濃度の挙動とは独立した変化を示し、常に低いレベルで推移した。一方、肝臓中 TTX 濃度は血中濃度の低下に反して上昇し、肝臓の TTX 蓄積率は投与 60 分後には  $63 \pm 5\%$ (投与量比)に達した。このように、トラフグ体内における TTX の薬物動態は少なくとも 3 つの挙動を示すコンパートメントで構成され、特に肝臓は TTX の主要な蓄積臓器であることが認められた。次に、TTX 溶液を消化管内に投与して消化管吸収の様子を調べると、消化管への投与量が 0.25 mg TTX/kg 体重のとき、血中濃度時間推移曲線は1次吸収過程を含む吸収曲線を示してバイオアベイラビリティは 62%と見積もられ、TTX は消化管から効率よく吸収されることがわかった。そこで、積分プロット法を用いて TTX の肝臓移行性を評価した。積分プロットの傾きから TTX の肝臓取り込みクリアランス(CLuptake)は 3.1 mL/min/kg body と見積もられ、超音波血流計で測定したトラフグ肝門脈の血液流量は  $36.0 \pm 0.9$  mL/min/kg body となり、CLuptake は血液流量の 9%に相当し、TTX の肝抽出率は著しく低かった。このことから、トラフグ肝臓における TTX の取り込み過程は血液流量には依存せず(血流律速でない)、トラフグ肝臓における細胞膜透過過程が律速であることが明らかとなった。そこで、肝臓への TTX 取り込み過程を明らかにするため、*in vitro*においてトラフグ肝臓組織スライスによる TTX 取り込み速度を解析すると、担体輸送の特徴である飽和性が認められ、トラフグ肝臓における TTX の取り込みには輸送担体トランスポーターが関与していることが示唆された。さらに、トラフグ肝臓組織スライスは麻痺性貝毒をほとんど取り込まず、毒の取り込みに基質選択性が見られた。今後は、TTXトランスポーター本体を明らかとすることが緊急の課題で、フグの毒化機構の全容解明に向けて研究を展開したい。

[参考文献]

- Matsumoto T. et al.: Involvement of carrier-mediated transport system in uptake of tetrodotoxin into liver tissue slices of puffer fish *Takifugu rubripes*. TOXICON, 50, 173-179 (2007).
- Matsumoto T. et al.: Pharmacokinetics of tetrodotoxin in puffer fish *Takifugu rubripes* by a single administration technique. TOXICON, 51, 1051-1059 (2008).
- Matsumoto T. et al.: Evaluation of hepatic uptake clearance of tetrodotoxin in the puffer fish *Takifugu rubripes*. TOXICON, 52, 369-374 (2008).
- 松本拓也、長島裕二: フグにおけるフグ毒体内動態. 食品衛生学雑誌, 49, J362-J363 (2008).
- 長島裕二、松本拓也: 魚類の毒(1)フグ毒. 食品衛生研究, 59, 43-51 (2009).
- Matsumoto T. et al.: Plasma protein binding of tetrodotoxin in the marine puffer fish *Takifugu rubripes*. TOXICON, 55, 415-420 (2010).