

## 第6章 総合考察

本章においては、前章までの研究結果を概括し、その他の知見も加えて総合的に考察する。

第1章では、疫学調査の結果から、わが国におけるアオブダイ *S. ovifrons* による中毒は1953 - 1999年にかけて西日本を中心に20件発生し、死者5名を含む75名が中毒していたことが判明した。本中毒の多くは、肝臓の喫食によるものであったが、稀に筋肉を喫食した中毒患者がみられたことから、筋肉と肝臓のいずれにも原因物質が含まれていると考えられた。本中毒の潜伏時間はおおむね12時間以上で、嘔吐や下痢といった消化器官の異常はみられず、主症状は、他の魚介類中毒にはみられない横紋筋融解症およびミオグロビン尿症で、これらが本中毒の特徴的な症状であることがわかった。さらに、中毒患者の多くは、生化学検査において、血清CPK、GPT、GOTおよびLDHの値が発症日もしくは発症2-3日で急激かつ著しい上昇を示した。また、本中毒の致死率は8%と低いものであったが、その致死時間は55 - 116時間と長く、死に至らない場合でも、その完全回復には数週間から数ヶ月を要する事例が多くみられた。他方、2000 - 2001年にかけてアオブダイ以外の魚類（ハタ科魚類 [事例A]、ブダイ科魚類 [事例B] およびハコフグ科魚類 [事例C]）により、患者の症状等がアオブダイ中毒に酷似した食中毒が立て続けに3件発生し、13名が中毒したが、幸い死者は出なかった。これら3事例について、疫学調査を行ったところ、いずれの事例も中毒患者にアオブダイ中毒に特徴的な横紋筋融解症、ミオグロビン尿症、さらに、血清CPK値の急激な上昇がみられたことから、アオブダイ中毒様食中毒であると推察された。アオブダイ中毒の原因物質は、PTX様物質であると推定され（Noguchiら、1987）、わが国におけるPTX様物質による食中毒はアオブダイ中毒に限られていた。他方、日本以外でのアオブダイ中毒に類似した中毒として、シンガポール産オウギガニ科のヒロハオウギガニ *L. pictor*、フィリピン産 *L. pictor*、*Demania alcali* および *D. toxica* によるものが知られ（AlcalaとHalstead、1970; TheとGardiner、1974; Carumbanaら、1976; GonzalesとAlcala、1977; Alcala、1983; Yasumotoら、1986; Alcalaら、1988）、これらのカニからPTX様物質の存在が確認されている。わが国では、カニによる同様の中毒の報告はないものの、前述した3件のアオブダイ中毒様食中毒の発生により、原因魚の多様化が懸念された。

第2章では、1997年9月に発生したアオブダイ中毒事例に関連して、その原因魚類である有毒アオブダイが採捕された徳島県牟岐町沖で同時期に採捕したアオブダイの毒性を調べたところ、主として肝臓にマウスに対する遅延性致死活性を示す粗毒（遅延性毒）0.5 - 2.0 MU/g がみられた。さらに、この遅延性毒は、マウスに対して血清 CPK 値（基準値 23 - 160 IU/l）の著しい上昇（投与6時間後に最高 1,480 - 3,760 IU/l）を誘起したことから、アオブダイ中毒におけるヒト（中毒患者）の結果と一致し、本毒（アオブダイ毒）がその原因物質であることが示唆された。また、アオブダイ毒（試料濃度  $10^{-1}$  g/ml）はマウスならびに赤血球に対して抗 PTX 抗体ならびにウワバインにより特異的に抑制される PTX と同様の遅延性溶血活性を示したことから、アオブダイ中毒の原因物質が PTX 様物質であることを再確認した。一方、鹿児島で発生したアオブダイ中毒の原因食品とされた切り身（筋肉）からは、致死活性および溶血活性を示すアオブダイ毒は得られず、また、中毒患者2名はいずれも肝臓を喫食していたことから、その原因物質は肝臓に局在していたと推察された。他方、アオブダイ中毒は散発的で有毒検体の入手が難しいため、その原因物質の構造決定には至っておらず、その検出はマウス毒性試験法によるところが大きいとされ、食品衛生上大きな問題となっているにもかかわらず、本研究は長らく進展することはなかった。しかしながら、本研究により開発された溶血活性を指標とする簡便かつ迅速で特異性のあるアオブダイ毒の検出法は極めて有効であると考えられ、長らく滞っていた本研究の状況を打破することとなった。

第3章では、西日本で発生したアオブダイ中毒様食中毒について、事例 A と C の原因食品（魚類）の残品ならびに事例 B の原因魚類と同一とされたブダイ *C. japonicus* の毒性および毒の性状を調べた。事例 A について、原因魚類であるハタ科魚類の筋肉からマウスならびにヒト赤血球に対して抗 PTX 抗体もしくはウワバインにより特異的に抑制される遅延性溶血活性を示す遅延性毒 (0.5 MU/g) が得られた。さらに、事例 B のブダイの筋肉に、マウス赤血球に対してのみ抗 PTX 抗体により抑制される若干の遅延性溶血活性が、事例 C の原因魚類であるハコフグ科魚類の皮にマウスならびにヒト赤血球に対するアオブダイ毒と同様の溶血活性が認められた。これらの結果は、アオブダイ以外の魚類がアオブダイ毒に類似した PTX 様物質を保有していること、従って、前述した事例 A - C の原因物質は PTX 様物質であったことを強く示唆した。これらの中毒を機に、わが国における PTX 様物質保有生物の分布がアオブダイ以外の魚類へと広域化することが懸念されるとともに、アオブダイ中毒様食中毒に対する警戒が強く望まれた。

第4章では、バングラデシュで頻発している淡水フグ中毒の原因物質の解明を目的として、バングラデシュ産淡水フグ *Tetraodon* sp. の毒性および毒の性状について検討した。試料から毒を抽出し、脱脂後、水：1-ブタノールによる溶媒分画に付したところ、水画分からは STX および dcSTX を主成分とする 1.7 - 5.9 MU/g (平均  $3.0 \pm 1.3$  MU/g) の PSP が検出された。他方、1-ブタノール画分にはマウスもしくはヒト赤血球に対してアオブダイ毒と同様の遅延性溶血活性を示す遅延性毒 0.5 MU/g が認められた。ヒトに対する PSP の致死量は 3,000 MU とされているが、本研究より得られた淡水フグの PSP の毒力は平均  $3.0 \pm 1.3$  MU/g であるため、1,000 g 以上の淡水フグを喫食しなければ、死に至ることはない。しかしながら、Mahmud ら (2000) によると、中毒患者 55 名の喫食量は 10 - 280 g/人 (平均  $200 \pm 77$  g/人) とされ、PSP による死亡する可能性は著しく低い。また、死者 21 名中 4 名の致死時間は 8 - 14 時間、11 名の致死時間は 24 - 48 時間と PSP による致死時間 (12 時間以内) よりも比較的長い。さらに、本中毒の患者らの多くは、一般的な PSP 中毒にみられる麻痺、しびれ、嘔吐等を発症している一方で、アオブダイ中毒に特徴的な横紋筋融解症やミオグロビン尿症を呈し、後者の症状はより重度で、それらの回復には 2 - 14 日間を要していた (Mahmud ら, 2000)。これら Mahmud らの疫学調査と本研究の結果を重ね合わせると、バングラデシュ産淡水フグによる中毒は PSP および PTX 様物質の 2 種類の毒性因子によって引き起こされたものであるが、その主たる原因物質は後者であると推察された。これらの研究成果が、バングラデシュで頻発している淡水フグ中毒の再発防止に繋がるものと強く期待される。

第5章では、これまで不明であったアオブダイ毒の起源生物について検討した。第1章の疫学調査の結果より、アオブダイの毒化海域は長崎県福江島周辺、徳島県から高知県にかけての四国太平洋沿岸および三重県熊野灘とかなり限定されていると考えられた。他方、1997年10月に徳島県牟岐町沖で採捕した有毒アオブダイの消化管内容物を検索したところ、数種の砂、海藻、サンゴのかけらが見出された。他方、同海域の海藻上には、本来、熱帯もしくは亜熱帯海域に生息する底生性渦鞭毛藻 *Ostreopsis* 属 (Fukuyo, 1981; Norris ら, 1985; Taylor, 1984, 1987) を優占属とし、同年夏期には海藻 1 g 当たり最大 150,000 cells に達する多量の渦鞭毛藻の付着が確認された (吉松ら, 1999a, b)。また、近年、南西諸島に生息する *Ostreopsis* 属が PTX 誘導体を産生するという報告がある (Usami ら, 1995; Ukena ら, 2001)。そこで、同年10月に牟岐町沖で採取、分離した *Ostreopsis* 属 (未同定種 *Ostreopsis* sp.) の単一株の培養藻体の毒性および毒の性状を調べたところ、マウスに対する血清 CPK

上昇活性，マウスもしくはヒト赤血球に対して抗 PTX 抗体ならびにウワバインにより特異的に抑制される遅延性溶血活性を示す遅延性毒 ( $1.0 \times 10^4$  MU/cell) が認められ，アオブダイ毒の性状と酷似していた。また，*Ostreopsis* 属に関する報告例のない福江島において，2001 年 6 月に本属の分布調査を行ったところ，同島富江町沖，戸岐湾および玉之浦湾で微量（約 20 cells/g 海藻）ながら *O. siamensis* の存在が確認された。さらに，本種の培養藻体より得られた粗毒も，牟岐町沖産 *Ostreopsis* sp. と同様の性状を示した。他方，1998 - 2001 年にかけて，牟岐町沖では，本属の大量発生はなく，アオブダイも毒化していない。従って，牟岐町沖では，PTX 様物質を産生する *Ostreopsis* 属が大量発生した際に，海藻類に多量に付着した本属を捕食したアオブダイが毒化したと推察された。さらに，福江島においても *O. siamensis* の分布が認められたことから，本種が大量発生した場合にアオブダイが毒化する可能性が非常に高いと考えられ，アオブダイの毒化は有毒渦鞭毛藻 *Ostreopsis* 属を起源生物とする食物連鎖によるものであることが強く示唆された。本研究では，第 3 章で述べたアオブダイ以外の PTX 様物質を保有していた海産魚類の起源生物は明らかとならなかったが，*Ostreopsis* 属がそれらの毒蓄積機構に関与している可能性は否めない。そこで，わが国の本属の分布の詳細を明らかにするとともに，PTX を対象としたアオブダイを含む海洋生物のモニタリングを行う必要があると考えられた。

以上，本研究では，西日本で発生したアオブダイ中毒およびアオブダイ中毒様食中毒，ならびにバングラデシュで頻発している淡水フグ中毒について，食品衛生学の観点から研究を行なった。その結果，これら中毒に関する研究は飛躍的に前進し，それらにまつわるいくつかの不明な点を明らかにした。さらに，これらの研究成果は，死者を伴う悲惨な中毒の防止の足懸かりになるものと強く期待される。