

1. 主な暴露源：すべての毒化した二枚貝

毒群	国内における主な毒素・貝種等
オカダ酸群 (OA 及び DTX 群)	OA、DTX 群は全国的にみられる。主な貝種はムラサキイガイ、イガイ、ホタテガイ。日本では DTX1、DTX3 が最も重要な成分である。
ペクテノトキシン群 (PTX 群)	PTX6 は日本のホタテガイの種特異的な代謝物であり、主要成分として蓄積 (日本のホタテは PTX2 を PTX1、PTX3 へと酸化変換し、最終代謝物と推定される PTX6 を蓄積する)。PTX 群は OA 群に伴ってみられることが多い。
エソトキシン群 (YTX 群)	YTX、45OHYTX YTX はホタテガイ (青森県陸奥湾、北海道噴火湾等) において周年検出される。

2. 吸収、代謝、分布、排泄

- ・OA 群：消化管から吸収され、血液を介して全身に分布する。妊娠マウスにおける経口投与で胎盤を通過するという報告あり。
- ・PTX 群：経口投与後の PTX 群毒素の全身吸収性は低いとされ、毒素の大部分は便中に排泄されたという報告あり。
- ・YTX 群：一部消化管から限定的な吸収が観察されているが、毒素の大部分は大腸および便中に排泄されたという報告あり。利用可能なデータなし。

3. 動物試験等における各群の毒性

	OA 群	PTX 群	YTX 群
急性毒性 下痢原性	マウス毒性試験 (腹腔内投与)、経口投与ともに下痢を引き起こす	マウス毒性試験 (腹腔内投与) では急性毒性が顕著だが、経口投与ではそれほど強力な毒ではなく、下痢を引き起こさない。	マウス毒性試験 (腹腔内投与) では急性毒性を示すが、経口投与では毒性は低く、下痢を引き起こさない。
マウス致死量	マウスにおける致死量 i.v. LD <sub>50</sub> 200 μg/kg 体重 i.p. OA:LD <sub>99</sub> 200 μg/kg 体重 i.p. OA:LD <sub>50</sub> 225 μg/kg 体重  DTX1: LD <sub>99</sub> 160 μg/kg 体重 DTX3: LD <sub>99</sub> 500 μg/kg 体重	マウスにおける致死量 PTX1:i.p.LD <sub>50</sub> 250 μg/kg 体重 PTX2:i.p.LD <sub>50</sub> 219~411 μg/kg 体重 PTX6:i.p. 500 μg/kg 体重 で致死となったという報	マウスにおける致死量 YTX:i.p. LD <sub>50</sub> 100-500,750 μg/kg 体重という報告がある。 経口投与では YTX 群

	OA 群	PTX 群	YTX 群
	<p>という報告がある。</p> <p>p.o. LD<sub>50</sub> 1~2mg/kg 体重と示唆されているが、経口投与では 1mg/kg 体重より低い投与群では致死性なしという報告がある。</p>	<p>告がある。経口投与における PTX2 の LD<sub>50</sub> の推定は利用可能ではない。</p> <p>5mg/kg 体重でも影響がないとされているため、この濃度以上であると考えられると報告されている。</p> <p>PTX6 の経口投与では、5mg/kg 体重でも下痢原性がないと報告されている。</p>	<p>は 1mg/kg 体重投与でも致死性がないとの報告及び 50mg/kg 体重でも影響がないとの報告がある。</p>
ヒトへの影響	ヒトの中毒事例あり。	ヒトへの影響を示唆するデータなし。	ヒトにおける中毒事例は報告なし。
亜急性毒性	報告なし	報告なし	報告なし
慢性毒性・発がん性	<p>・マウス皮膚、ラット腺胃に対する二段階発がん試験で発がんプロモーション活性の報告がある。</p> <p><u>皮膚塗布</u>：マウス (CD-1 マウス投与開始週齢 8 週齢) に 100 μg DMBA in 0.1ml acetone 塗布→1 週間後に 10 μg OA in 0.1ml acetone を週に 2 回塗布、30 週まで続けて観察した。その結果、DMBA+OA 塗布を行った群では 30 週時点で 80% のマウスに腫瘍が生じた。DMBA 及び OA 単独塗布では、30 週時点で各 1 匹のマウスに腫瘍が生じた (DMBA 単独では 8 週まで、OA 単独では 29 週までは 0% であった。OA 単独では 30 週で 6.7% (1 匹/15 匹) のマウスに腫瘍が生じた) (参照 #98 Suganuma et al., 1988)。</p> <p><u>経口投与</u>：ラット (SD ラット投与開始週齢 6 週齢) に N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) 100mg/l 水溶液を最初の 8 週間飲用させイニシエート→MNNG 投与後 1 週間後から OA の飲料水 0.25mg/l (1 日約 10 μg/ラット) を 46</p>	報告なし	報告なし

	OA 群	PTX 群	YTX 群
	週間与え(9-55 週)、途中より OA の濃度を 0.5mg/l(1 日約 20 $\mu$ g/ラット)に増量し更に 17 週間投与(56-72 週)。72 週間で試験を終了し腺胃における腫瘍の変化を観察した結果、MNNG+OA 投与を行ったマウスでは 75%、MNNG 単独投与を行ったマウスでは 46.4%に腫瘍が生じた。OA 単独投与では 0%。(参照#366 Suganuma et al., 1992)。		
生殖・発 生毒性	報告なし	報告なし	報告なし
遺伝毒性	Ames 試験 陰性 UDS 試験 陰性 HRPT 試験 陰性	報告なし	報告なし

i.p. : 腹腔内投与、i.v. : 静脈内投与、p.o. : 経口投与

#### 4. ヒトにおける疫学的知見

- ・ OA 群 : 消化器症状。
- ・ PTX 群 : ヒトへの影響を示唆するデータなし。
- ・ YTX 群 : ヒトへの影響を示唆するデータなし。

\* スペインの喫食習慣と大腸がんの相関についての疫学的研究 (参照#92 Lopez-Rodas V et al., 2006) の中で、貝の喫食を通じて下痢性貝毒を摂取することが大腸がんの発生に寄与するのかどうかについての考察では、OA 及び DTX1 の動物試験における発がんプロモーション作用についての報告 (参照#366 Suganuma et al., 1992) 等を考慮して、ヒトにおけるがんのリスクと OA 群についての相関があるかどうかの可能性について評価を試みている。この報告では、スペインにおける 1991 年の栄養摂取サーベイランスと 2003 年の病院における疾病率より得られた 10 万人当たりの大腸がんの発生例より、二枚貝 (イガイ、アサリ、ザルガイ) 喫食量が 7 倍増加すると大腸がんのリスクが 2 倍高まるとされたが、これらの所見における OA 暴露の役割について決定できておらず、更なる検討が必要であるとされている。

#### <参考>アザスピロ酸群 (AZAs) について

1995年以降アイルランドを中心としてヨーロッパで発生し、広がりを見せている。中毒の症状は、消化器系障害の下痢、嘔吐、腹痛を主徴とし、下痢性貝毒による症状と酷似する。日本国内での発生例はない。マウス致死毒性は  $200 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重 (マウス腹腔内投与) とされ、多臓器毒性を示すとされる。EU では、規制レベル  $160 \mu\text{g}/\text{kg}$  貝肉が設定されている。