

## 提案内容及び関連知見並びにこれまでの主な御意見等（素案）

- I. 諮問の経緯及び提案の内容（参考資料 1）
  1. 諮問の経緯
  2. 提案の内容
- II. フグの毒化機構並びに養殖方法における危害要因及び制御ポイント
  1. 2005 年の評価
  2. 2005 年評価以降の知見を中心としたフグの毒化機構等に係る知見
    - (1) 養殖トラフグ肝臓の MBA による試験結果
    - (2) 食物連鎖によって毒化することを示唆する知見
    - (3) フグ体内の TTX の動態又は蓄積に係る知見
    - (4) TTX 産生細菌についての知見（参考資料 2）
- III. 個別の毒性検査による管理
  1. HPLC-FL による TTX の測定
    - (1) HPLC-FL の検査手法
    - (2) HPLC-FL と MBA の相関（参考資料 3）
  2. 検査部位（R4 部位）の妥当性
    - (1) R4 部位提案の根拠（参考資料 4-1、4-2）
    - (2) トラフグ肝臓内の TTX の毒性の分布を示したその他の知見
  3. TTX 類縁体及び麻痺性貝毒（PSP）
    - (1) TTX 類縁体（参考資料 5-1、5-2）
    - (2) 麻痺性貝毒（PSP）
- IV. その他安全性確保のための管理体制

## I. 諮問の経緯及び提案の内容（参考資料1）

### 1. 諮問の経緯

### 2. 提案の内容

## II. フグの毒化機構並びに養殖方法における危害要因及び制御ポイント

### 1. 2005年評価

- ・2001年～2004年に網生け簀養殖（4,133匹）と陸上養殖（1,049匹）による合計5,182匹の養殖トラフグの肝臓について、マウス毒性試験（Mouse Bioassay：以下「MBA」という）を用いて毒性試験を実施したところ、いずれも2 MU/g未満であった。
- ・健康影響評価の対象となる本案件の養殖方法は陸上養殖である。提案者から提出された実験データは網生け簀養殖と陸上養殖による合計5,000匹の実験データであり、実験の条件が揃っていない。また、養殖を予定している施設でのデータを含め、実験データが少ない。（2005年評価）
- ・現在までの知見において、テトロドトキシン（TTX）によるトラフグの毒化機構は十分明らかとは言えず、フグの毒化機構が十分解明されていない以上、養殖方法における危害要因及び制御するポイントを特定することは難しい（2005年評価）。

### 2. 2005年評価以降の知見を中心としたフグの毒化機構等に係る知見

#### （1）養殖トラフグ肝臓のMBAによる試験結果

- ・前回評価時に提出された陸上養殖1,049匹の試験結果に加え、今回新たに陸上養殖水槽において養殖されたトラフグの肝臓4,950個体（合計5,999個体）についてMBAで毒性試験を実施し、いずれも2 MU/g未満または8 MU/g未満であった[1]（第41回-1）。

- ・本試験結果は提案された高速液体クロマトグラフィー蛍光法（以下、HPLC-FL という。）により得られたものではない。

## （２）食物連鎖によって毒化することを示唆する知見

2005年評価以降のフグの毒化機構に関する科学的知見については、天然クサフグが別種の有毒ヒガンフグの卵を喫食していることから、クサフグが食物連鎖によって毒化することを示したとする報告がある。2015年に採集したクサフグについて、消化管内からヒガンフグの卵が確認された卵摂食群と、確認できなかった卵非摂食群において、LC-MS/MSで測定した消化管内容物中の総TTX量は、卵摂食群（18個体）で $4,139 \pm 6,023$  ng、卵非摂食群（29個体）で $216 \pm 374$  ngであった。卵摂食群のクサフグ個体（whole-body toxicity（皮、肝臓、生殖器官、腸、その他の組織））をLC-MS/MSで測定した総TTX量は、雌個体群が $2,803 \pm 10,361$  MU ( $617 \pm 2,279 \mu\text{g}$ )、雄個体群が $1,901 \pm 1,856$  MU ( $418 \pm 408 \mu\text{g}$ )であった（卵非摂食群の個体の総TTX量のデータは記載なし）。[2, 3]（第39回-36, 第39回-36）。

## （３）フグ体内のTTXの動態又は蓄積に係る知見

2005年評価以降を中心としたフグ体内のTTXの動態や蓄積機構について示した知見について、以下に示す。

TTXを添加した飼料を養殖トラフグに投与し、トラフグの各部位をMBAで測定した試験結果により、TTXは、低用量では主として皮に少量の毒を、高用量では肝臓及び卵巣に多量の毒を蓄積することが示唆された。

- ①TTXを $0.1$  MU/g 体重/日 相当量添加した飼料を投与し、60日間飼育した結果、30日目まではTTXの蓄積が認められず ( $<2$  MU/g)、45日目以降では皮にのみTTXが検出され、その濃度は $<2.0 \sim 2.4$  MU/gであった。
- ②TTXを $0.2$  MU/g 体重/日 相当量添加した飼料を投与し、60日間飼育した結果、30日目以降の時点において皮及び肝臓にTTXが検出され、60日目ではその他の内臓のTTX濃度は $<2.0 \sim 4.2$  MU/gであった。
- ③TTXを $1.0$  MU/g 体重/日 相当量添加した飼料を投与し、60日間飼育した結果、いずれの部位にも飼育期間を通じてTTXの蓄積が認められ、特に肝臓で

は、日数の経過とともに蓄積量が増え、60日目では、20～40 MU/gのTTXが検出された。

④TTXを添加しない飼料を投与した結果、トラフグはTTXを蓄積していなかった（いずれの部位も<2 MU/g）。[4]（第39回-8）

トラフグ及びマフグを人工的に掛け合わせた *Torama* に～400 MU/ 個体の用量でTTXを含む飼料を単回経口投与（oral gavage）し、継時的にTTXの体内分布を測定した結果、消化管内のTTX量（MU/g 組織）は速やかに減少した。肝臓のTTX量投与後は1～24時間で増加し（24時間後に最大6.1MU/g）、24～120時間で次第に減少し、皮には投与72時間後に1.4 MU/gのTTXが検出された。筋肉にはTTXは検出されなかった。TTXを含む飼料を摂取した後、フグ体内では、まず肝臓にTTXが蓄積し、その後血液を介して皮へ移行することが示唆された。筋肉内にTTXを投与した実験群でも同様の傾向が認められた。[5]（第39回-15）

無毒とされた養殖トラフグに、TTXを40 MU (8.8 μg) /20g 体重相当を含む飼料を①6か月齢のトラフグと②15か月齢のトラフグに経口（oral gavage）投与した。その結果、投与24時間後では、①では皮及び肝臓のTTX濃度は0.37～0.78 μg/gとほぼ同じレベルであったが、②では肝臓のみが有意に高く3.3 μg/gのTTXが検出された。①では、投与量の31%が魚に残存し、そのうちの71%が皮に存在したとされ、②では、投与量の84%が魚に残存し、そのうちの83%が肝臓に存在していた。この結果より、肝臓が未発達な若い魚は、主に皮に毒が移行するが、魚が成長し、肝臓も発達すると、大部分の毒は肝臓に蓄積することが示唆された。[6]（第39回-16）

TTXがどのようにトラフグの肝臓に取り込まれるのかを調べるため、フグ毒保有魚であるトラフグ、ヒガンフグの肝臓組織切片を用い、TTXを添加した培養液（25 μg TTX/ml）中でのTTX蓄積を継時的に測定した。対照として、フグ毒非保有魚であるイシダイ、アイナメ等を用いた。その結果、トラフグ、ヒガンフグの肝臓組織切片には継時的にTTXの蓄積が見られ（トラフグでは、24時間で12.1 μg/g 組織、48時間で15 μg/g 組織）、TTXを添加した培養液からTTXを含まない培養液に切り替えた際にもTTXは検出された（96時間まで培養し、TTX添加群では18.9 μg/g 組織、TTX非添加群では12.9 μg/g 組織）。対照群では、継時的なTTXの蓄積が見られなかった。これらの結果から、TTXは *in vitro* でフグの肝細胞膜を透過し、肝臓に

蓄積されることが示唆された。[7] (第 39 回-6)

フグ体内の TTX の動態については、0.25 mg/ kg 体重の TTX をトラフグの①肝静脈、②門脈、③消化管に投与したところ、①では投与した量の 84±6%、②では 70±9%、③では 49±17%の TTX が肝臓で検出され、TTX は消化管から循環系に入り、最終的には、300 分以内に肝臓に蓄積することが示唆された報告がある[8] (第 39 回-10)。

#### (4) TTX 産生細菌についての知見

TTX 産生細菌については、1983 年に沖縄で採集されたカニ (スベスベマンジュウガニ及びヒメイワオウギガニ)、サザエの内臓及び中腸腺から分離された細菌である *Pseudomonas* 属[9]を培養、抽出した毒から TTX 及びアンヒドロテトロドトキシン (anhydroTTX) が検出されたことが初めて報告された[10]。

市販の標準菌株 (ATCC: American Type Culture Collection 及び NCMB: National Collection of Marine Bacteria 等から入手) の中で、代表的な海洋細菌について、TTX 産生性の有無を検討した結果では、*V. alginolyticus*, *V. parahaemolyticus*, *V. anguillarum*, *Photobacterium phosphoreum* は、明らかな anhydroTTX 産生能を示した (anhydroTTX の毒性はわずかであるが、容易に TTX に変換するとされている。)。*V. alginolyticus* ATCC 17749 株を 24 時間培養した培養液 400 ml から調製した毒を腹腔内投与した結果、マウス 5 匹が致死となった。なお、試験に供した *Alteromonas* 属菌又は大腸菌 *E. coli* からは、TTX 及び anhydroTTX が検出されなかった。[11]

フグからは、多様な TTX 産生細菌が分離されていることが報告されている。(参考資料 2)

その他の知見として、TTX 産生細菌を利用した、養殖フグの毒化についての報告を以下に示す。

クサフグの腸から分離された *Shewanella putrefaciens* (*S. putrefaciens*) は、TTX 産生能が確認されたため、この *S. putrefaciens* を経口投与し、無毒であるとされた養殖のトラフグ及びクサフグを毒化させることができるかどうかについて検討した。投与を行ったトラフグ 10 尾中、トラフグ 1 個体 (30 日間投与後) の肝臓について機器分析で測定したところ、肝臓全体で 1.4 MU 相当の TTX が検出された。なお、この個

体以外の個体の皮、腸、肝臓も含むすべての検体では、TTX 及び TTX 類縁体は検出されなかった。[12]

上述の知見を含む、多様な TTX 産生細菌（*Vibrio* 属、*Bacillus* 属、*Pseudomonas* 属等）が TTX 保有生物等から分離されているが、TTX 生合成経路及び関連する遺伝子の特定には至っていない[13, 14]。

#### [専門委員並びに専門参考人の御意見]

- ・フグの毒化メカニズムについては、前回評価以降、リスク要因が特定できるような新たな知見は蓄積されていないと考えられる。
- ・フグについて毒化のメカニズムがわかっていないことから、検査結果が 10 MU / g 以下であっても、検査後フグ検体を保管中に、共生細菌等により検体の毒が増加するリスクは残る。

### Ⅲ. 個別の毒性検査による管理

#### 3. HPLC-FL による TTX の測定

##### (1) HPLC-FL の検査手法

- ・本提案が認可された後、萬坊に実際に導入された機器を用いて予備的に分析を行った後に、実施規定や基準（検出下限）を策定予定。
- ・外部の機器を使用して取得したデータでは、1.2 MU/g の検出は可能ととらえ、現時点での検出下限の目安としている。
- ・食提供を目的とした検査方法である R4 部位を検査した試験的モニタリングは実施していない。
- ・（萬坊養殖場で養殖された陸上）養殖トラフグの肝臓 8 検体を HPLC-FL で検査したところ、TTX 検出位置にピークは検出されなかった。[15]（第 39 回-37）

**[専門委員並びに専門参考人の御意見]**

- ・ 養殖トラフグの肝臓の毒性についての MBA によるデータは膨大にあるが、本提案の基本となるポストカラム蛍光化 HPLC (HPLC-FL) のデータは 8 検体のみと極めて少ない。
- ・ 資料 7 (養殖トラフグの HPLC-FL 分析概要) は、抽出～予備精製の方法が正確に記載されていない。
- － 抽出液調製スキームにおいて C18 固相抽出後の液量についての記載が無い。
- － 抽出液 1mL が組織何 g に相当するのか不明である。
- － 1 回の抽出では残渣中に TTX が残るのではないか。
- － 加熱抽出後に定容しているが、遠心分離後に油層を取り除く操作は最終的な抽出液の TTX 濃度に影響しないのか。
- ・ 資料 7 において、標準毒クロマトグラムで TTX 主ピークの後に類縁体と思われるピークがある。使用した標準品に入っていたのか、溶液と保存中に異性化等で生じたのか、いずれにしろ精度管理の対象にする必要がある。
- ・ 偽陽性に対しては 3 段階の分析を実施して確認する手順となっているが、偽陰性については想定せず、確認する手順がないのは精度管理上不十分ではないか。陸上養殖トラフグの肝臓を検査した HPLC-FL の結果のピークを見ると、TTX が不検出とされている検体において、TTX の保持時間にはピークは検出されていないが、その他の部分で発生しているピークが見られる点についてはどう考えるのか。
- ・ 保持時間の安定性についても、データを蓄積し確認する必要があるのではないか。

## (2) HPLC-FL と MBA の相関

- ・マウス単位と TTX 量の相関 (参考資料 3)

トラフグ肝臓で MBA と HPLC-FL の相関を確認したデータは 20 検体 (<5~1,292 MU /g ) [16, 17] (第 39 回-31, 第 41 回-提 2) 。

### [専門委員並びに専門参考人の御意見]

- ・HPLC-FL の数値がどのくらい精度が高いものか、証明する必要があり、その値が生物学的分析法 (MBA) と完全に相関するかどうか重要である。(低用量の毒性域についても、高用量の毒性域と同じように正確な相関関係が成り立つのか。)

## 4. 検査部位 (R4 部位) の妥当性

### (1) R4 部位提案の根拠 (参考資料 4-1、4-2)

- ・2012 年に日本近海で漁獲された天然トラフグの生肝臓 58 個体を試料とし、肝臓を左右 5 部位ずつ、計 10 部位に分け、それぞれの部位の毒力を MBA で分析して比較した結果、生肝臓 58 個体のうち、16 個体が 10 部位すべてにマウス毒性を示した。この 16 個体のデータを用いて解析を行い、各部位の相対毒量を比較すると、肝臓の R4 部位 (肝臓右側中央下寄りの部位) の毒力が他の部位に比べて有意に高い値となった [18] 。
- ・さらに一部または全部位で毒が検出されなかったとされた肝臓 26 個体のデータも加え合計 42 個体についてトービット回帰モデルを用いた統計解析を行い、R4 部位の毒量測定値のレベルを検出下限以下とした場合、個体の最大毒力が 10 MU /g 以下であることの確率が示された。(確率的安全性評価の結果、R4 部位の毒量が 3.85 MU /g の場合、個体の最大毒力が 10 MU /g 以下である確率は 99.9999%であることが示された。)(提案書内 第三者評価委員会参考文献-3. トラフグ肝臓の食品安全性評価について)
- ・解剖学、組織学的に R4 部位が相対的に毒性が高いことを説明するデータはない。

**[専門委員並びに専門参考人の御意見]**

- ・ 16 個体のデータというのは、天然物の分析としては少ないのではないかと。幅広く、より多くのフグを分析し、部位の毒量にどのようなばらつきがあるのか、確認することが重要。
- ・ 高用量の毒性を持つトラフグの肝臓だけでなく、実際に提供する肝臓に近い、低用量の毒性を持つトラフグの肝臓についても、各部位の相対毒量を比較する必要がある。
- ・ 毒が検出されているフグにおいて、R4 部位と、R4 部位以外の部位と、毒の量にどのくらいの差があり、最大で何倍となるのか。安全係数を考えるときに重要であり、ある一定の量のデータが必要。
- ・ 佐賀県提出資料 8 の 16 個体の部位別データを確認すると、R4 部位よりも他部位の方が高い値を示すものが 16 個体中 12 個体ある。
- ・ 提供された資料の毒力がかなり細かい数字（小数点以下 3 桁）となっている。TTX の生物試験の不確かさについては不明だが、非常に類似した麻痺性貝毒の生物試験法の場合、±20%とされている。従って、通常有効数字 2 桁で標記される。

(2) トラフグ肝臓内の TTX の毒性の分布を示したその他の知見 [19] (第 41 回-提 9)

**[専門委員並びに専門参考人の御意見]**

- ・ 他の報告では、肝臓内で毒が局在化している可能性が示されており、個体によっては肝臓の毒の分布にばらつきがある可能性。

### 3. TTX 類縁体及び麻痺性貝毒 (PSP)

#### (1) TTX 類縁体

- ・トラフグの肝臓で検出された類縁体は 4-*epi*-TTX、anhydroTTX、テトロドン酸 (TDA) が報告されている[16, 20] (第 39 回-31(第 41 回-提 10-1 と同じ), 第 39 回-30)。
- ・TTX 類縁体は、TTX に比べて毒性が低いとされている。(参考資料 5-1)

#### [専門委員並びに専門参考人の御意見]

- ・11-oxoTTX は、TTX より毒性が高い可能性が示唆されている。(参考資料 5-2)
- ・佐賀県提出データ (第 41 回 - 佐賀県資料 7 Fig. 8) では、TTX が未検出の場合でも、類縁体の共存を疑うピークが見られており、類縁体の毒性についても考慮する必要がある。
- ・11-oxoTTX は、HPLC 法では検出可能ではあるが、検出感度が低い可能性があり、また、今の条件で TTX と分離できるか溶出時間などを確認するなど、分析体制は作っていった方がよい。

#### (2) 麻痺性貝毒 (PSP)

- ・2005 年評価において、「麻痺性貝毒を蓄積するフグも存在するため、テトロドトキシンだけでなく麻痺性貝毒についても考慮すべき」とされている。
- ・日本沿岸部で採取されたトラフグ属(ヒガンフグ、コモンフグ、ナシフグ)から PSP(サキシトキシン ; STX) が検出されている。
- ・トラフグ肝臓切片を用いた試験では、肝臓から検出された TTX は、12 時間培養では  $21.5 \pm 7.35 \mu\text{g/g}$  肝臓、48 時間培養では  $55.3 \pm 8.2 \mu\text{g/g}$  肝臓であったのに対し、PSP の 12 時間培養では  $6.3 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$  肝臓が検出された後プラトーに達した[21] (第 39 回-7)。

**[専門委員並びに専門参考人の御意見]**

- ・フグにおける麻痺性貝毒による毒化機構は不明であり、検出感度が低い MBA による検査結果だけでは不十分である。高感度な機器分析法による麻痺性貝毒の検査により、日本で二枚貝あるいは有毒藻類が産生する主要麻痺性貝毒がフグから検出されないことを確認することは必要。
- ・麻痺性貝毒の毒化のリスクは残るため機器分析による主要な麻痺性貝毒の検査も必要。

**IV. その他安全性確保のための管理体制**

- ・精度管理の手順や体制は今後調整（提案者）
- ・TTX の認証標準物質（CRM）や検査室の要件は今後検討が必要（厚生労働省）

**[専門委員並びに専門参考人の御意見]**

**① 個別検査を行うこと及び製造工程管理について**

- ・10 MU/g 以下で管理というのは、伝統食品であるフグの卵巣塩蔵品の基準値として実質的に適用されているもので、生鮮のフグではそのような事例はないとのこと。食経験のある食品に対して適用されている基準値を、毒化メカニズムがわかっていない食経験のない新しい食品とみなされるフグの肝臓に同様に適用することはどうか。
- ・(TTX は) 非常に毒性が強いものであり、このようなものの安全性というのは、基本的には最終的な製品検査だけではなくて、製造工程管理（医薬品でいえば Good Manufacturing Practice (GMP)）が、本質的に安全を確保するためには重要。

## ② 検査手法又は検査体制について

- ・ TTX はオカダ酸群のような下痢性貝毒と比較して致死毒性が極めて高い。また、二枚貝同様、フグ肝臓は様々な夾雑物が含まれているため、分析法の妥当性確認については、下痢性貝毒の事例と同様に十分な検討が必要。
- ・ MBA から HPLC-FL に変更し、毒性検査をする場合、どのような資格を有するどのような人が実施したものなのかが、分析の精度管理上重要である。
- ・ 認可後に装置の設置を待って実施規定や基準を作成するとあるが、それでは試験が正確にかつ安定的に行えるかどうかを評価できない。分析法の妥当性確認を具体的にどの様に行うのか、正常に運転されているかどうかをどのようにチェックするのか（内部精度管理、外部精度管理）等は、装置が入る前でも規程を作成できるはずである。提案の HPLC-FL による TTX 分析についての標準作業手順書（SOP）の提示等、提案の段階で、実際の検査方法について適切に実施されることを示す科学的知見及び根拠が必要である。

## ③ 標準品について

- ・ TTX については様々な純度の標準品があることから、CRM を指定することが望ましいので慎重に御検討いただきたい。

## <参照文献>

1. 提案者提出資料, 1981-2015 年度 : 毒性試験数 (萬坊陸上養殖ほか) .
2. Itoi S, Kozaki A, Komori K, Tsunashima T, Noguchi S, Kawane M, Sugita H. Toxic *Takifugu pardalis* eggs found in *Takifugu niphobles* gut : Implications for TTX accumulation in the pufferfish. *Toxicon*, 2015. 108: p. 141-146.
3. Itoi S, Kozaki A, Komori K, Tsunashima T, Noguchi S, Kawane M, Sugita H. *supplement* : Toxic *Takifugu pardalis* eggs found in *Takifugu niphobles* gut : Implications for TTX accumulation in the pufferfish. *Toxicon*, 2015. 108(suppl.).
4. 本田俊一, 荒川 修, 高谷智裕, 橋 勝康, 八木基明, 谷川昭夫, 野口玉雄. テトロドトキシン添加飼料投与による養殖トラフグ *Takifugu rubripes* の毒化. *日本水産学会誌*, 2005. 71: p. 815-820.
5. Wang J, Araki T, Tatsuno R, Nina S, Ikeda K, Takatani T, Arakawa O. Transfer profile of orally and intramuscularly administered tetrodotoxin to artificial hybrid specimens of pufferfish, *Takifugu rubripes* and *Takifugu porphyreus*. *Food Hyg. Saf. Sci*, 2012. 53: p. 33-38.

6. Tatsuno R, Shikina M, Shirai Y, Wang J, Soyano K, Nishihara GN, Takatani T, Arakawa O. Change in the transfer profile of orally administered tetrodotoxin to non-toxic cultured pufferfish *Takifugu rubripes* depending of its development stage. *Toxicon*, 2013. 65: p. 76-80.
7. Nagashima Y, Toyoda M, Hasobe M, Shimakura K, Shiomi K. In vitro accumulation of tetrodotoxin in pufferfish liver tissue slices. *Toxicon*, 2003. 41: p. 569-574.
8. Matsumoto T, Nagashima Y, Kusuhara H, Ishizaki S, Shimakura K, Shiomi K. Pharmacokinetics of tetrodotoxin in puffer fish *Takifugu rubripes* by a single administration technique. *Toxicon*, 2008. 51: p. 1051-1059
9. Kotaki Y, Oshima Y , Yasumoto T. Bacterial transformation of paralytic shellfish toxins in coral reef crabs and a marine snail. *Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries*, 1985. 51(6): p. 1009-1013.
10. Yasumoto T, Yasumura D, Yotsu M, Michishita T, Endo A, Kotaki Y. *Bacterial production of tetrodotoxin and anhydrotetrodotoxin. Agric. Biol. Chem*, 1986. 50: p. 793-795.
11. Simidu U, Noguchi T, Huang D-F, Shida Y, Hashimoto K. Marine bacteria which produce tetrodotoxin. *Appl. Environm. Microbiol*, 1987. 55: p. 1714-1715.
12. Matsui T, Taketsugu S, Sato S, Yamamori H, Kodama K, Ishii A, Hirose H, Shimizu C. Toxication of cultured puffer fish by the administration of tetrodotoxin producing bacteria. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish*, 1990. 56(4): p. 705.
13. Chau R, Kalaitzis JA, Neilan BA. On the origins and biosynthesis of tetrodotoxin. *Aquatic Toxicology*, 2011. 104: p. 61-72.
14. Chau R, Kalaitzis JA, Wood SA, Neilan BA. Diversity and Biosynthetic Potential of Culturable Microbes Associated with Toxic Marine Animals. *Mar. Drugs*, 2013. 11: p. 2695-2712.
15. 株式会社 萬坊. 高速液体クロマトグラフィー蛍光分析法によるトラフグ肝臓中のテトロドトキシシン分析下限値 2011.
16. 瀧 祐一, 森崎澄江, 長田 忠, 嶋崎晃次, 野口玉雄, 大友信也, 橋本周久. 高速液体クロマトグラフィーによる魚貝類中のテトロドトキシシンの定量. *食品衛生学雑誌*, 1988. 29: p. 306-312.
17. 株式会社 萬坊. 高速液体クロマトグラフィー蛍光法とマウス毒性試験による天然トラフグ 中のテトロドトキシシン測定値の相関. 2011.
18. 谷口香織, 高尾秀樹, 新名真也, 山中祐二, 岡田幸長, 中島梨花, 王 俊杰, 辰野竜平, 阪倉良孝, 高谷智裕, 荒川 修, 野口玉雄. 天然トラフグ肝臓の毒性分布. *食品衛生学雑誌*, 2013. 54(4): p. 95-99.
19. 瀧 祐一. 西日本産フグの毒性に関する研究 (抜粋) . 1998.
20. Yasumoto T, Michishita T. Fluorometric determination of tetrodotoxin by high performance liquid chromatography. *Agr. Biol. Chem*, 1985. 49: p. 3077-3080.
21. MatsumotoT, Nagashima Y, Takayama K, Shimakura K, Shiomi K. Difference between tetrodotoxin and saxitoxins in accumulation in puffer fish *Takifugu rubripes* liver tissue slices. *Fish Physiol. Biochem*, 2005. 31: p. 95-100.