

食品安全に関するリスクプロファイルシート
(化学物質)

作成日 (更新日) : 2015 年 5 月 11 日

項目	内容
1 ハザードの名称/別名	<p>下痢性貝毒(Diarrhoeic Shellfish Poison: DSP) (オカダ酸(OA)群)</p> <p>(参考)</p> <p>下痢性貝毒はその化学的性状から脂溶性貝毒とも呼ばれ、OA 群、ペクテノトキシン(PTX)群、エツトキシン(YTX)群などの毒性分が含まれ、国によってはアザスピロ酸(AZA)群も含んで分類されることがある。</p> <p>マウス試験法では、OA 群、PTX 群、YTX 群を一括で検出していた。(AZA 群は、マウス試験法により一部検出可能と考えられるが、どの程度適切に検出できているか不明。)なお、PTX 群とYTX 群については、ヒトへの下痢原性を示さないとされており、AZA 群については、我が国の汚染実態は低いと考えられている(厚生労働省, 2013)。</p> <p>本リスクプロファイルでは、PTX 群、YTX 群、AZA 群についても参考情報として掲載する。</p>
2 基準値、その他のリスク管理措置	<p>(1)国内</p> <p>○ 規制値</p> <p>マウス試験法に替えて機器分析を導入することで、毒成分毎の検出が可能となることから、ヒトへの下痢原性が確認されている OA 群に、以下のとおりの規制値が設定された。</p> <p>二枚貝の可食部(貝殻を除いた軟体部): OA 群: 0.16 mg OA 当量/kg(注)</p> <p>(注)OA 当量:測定で得られたオカダ酸、ジノフィストキシン-1(DTX1)及びジノフィストキシン-2(DTX2)の濃度に毒性等価係数を乗じた値の総和。ジノフィストキシン-3(DTX3)などのエステル体は、分析時に加水分解し、DTX1、DTX2として定量する。 毒性等価係数: OA = 1, DTX1 = 1, DTX2 = 0.5 (厚生労働省, 2015)</p> <p>○ 二枚貝等の出荷の自主規制</p> <p>農林水産省の通知及び各都道府県の対策要領などにより、原因プランクトンのモニタリングを行うとともに、二枚貝中の下痢性貝毒の毒量のモニタリングを実施し、規制値を超えた場合には、出荷の自主規制を実施。また、自主規制の解除については、原則として3週連続して規制値を下回ることが条件。</p>

(農林水産省, 2015a, b)

(2)海外	<p>【Codex】 二枚貝可食部: OA 群: 0.16 mg OA 当量/kg AZA 群: 0.16 mg AZA1 当量/kg (Codex Alimentarius, CODEX STAN 292-2008)</p> <p>【米国】 二枚貝可食部: OA 群: 0.16 mg OA 当量/kg (USFDA, National Shellfish Sanitation Program Guide for the Control of Molluscan Shellfish 2013 Revision)</p> <p>【カナダ】 二枚貝可食部: OA 群: 0.2 mg/kg 未満(暫定) PTX 群: 0.2mg/kg 未満 (CFIA, Canadian Shellfish Sanitation Program Manual of Operations)</p> <p>【EU】 二枚貝可食部: OA 群+PTX 群: 0.16 mg OA 当量/kg YTX 群: 3.75mg YTX 当量/kg AZA 群: 0.16 mg AZA 当量/kg (EU, Regulation (EC) No 853/2004 of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004)</p> <p>【豪州・NZ】 二枚貝可食部: OA 群: 0.2 mg OA 当量/kg (FSANZ, Australia New Zealand Food Standards Code)</p>																					
3	ハザードが注目されるようになった経緯	<ul style="list-style-type: none"> ・日本では、1976年に宮城県産ムラサキイガイを食べた者に下痢を主徴とする集団食中毒が発生。調査の結果、この貝の中腸腺にマウスを殺す毒が含まれていることが分かり、これが後に下痢性貝毒と判明。 ・日本では下痢性貝毒による中毒患者数が多く1983年までに1,300人以上になった。 																				
4	汚染実態の報告(国内)	<p>(参考)</p> <p>○ 最近10年の出荷の自主規制件数 (件数)</p> <table border="1" data-bbox="699 1821 1406 1917"> <thead> <tr> <th>2005年</th> <th>2006年</th> <th>2007年</th> <th>2008年</th> <th>2009年</th> <th>2010年</th> <th>2011年</th> <th>2012年</th> <th>2013年</th> <th>2014年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>32</td> <td>14</td> <td>18</td> <td>14</td> <td>5</td> <td>33</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table> <p>(都道府県からの報告件数)</p> <p>*各生産海域における貝毒検査において、規制値超過が確認され、出荷規制された件数。自主規制については、2(1)を参照。</p>	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	4	8	6	32	14	18	14	5	33	15
2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年													
4	8	6	32	14	18	14	5	33	15													

- 国内の二枚貝における下痢性貝毒の毒性分組成
国内の二枚貝では、DTX1 及び DTX3 が主な毒成分として検出されている。

日本各地で採取された、下痢性貝毒を含むと考えられた検体を用い、マウス毒性試験(公定法)を2回実施。2回の試験で1匹以上のマウスが致死となった検体中の毒組成の平均を下表に示す(各検体について、全毒成分の濃度の合計値に占める各毒成分の濃度割合を計算し、その平均値を求めたもの)。

・ホタテガイ検体 n=676

毒成分	毒組成の平均
DTX1	3%
DTX3	11%
PTX1	5%
PTX2	2%
PTX6	44%
YTX	27%
45OH-YTX	8%

・ムラサキイガイ検体 n=136

毒成分	毒組成の平均
OA	0% ^(※1)
DTX1	31%
DTX3	23%
YTX	31%
45-OH-YTX	15%

・イガイ検体 n=36

毒成分	毒組成の平均
OA	1%
DTX1	78%
DTX3	18%
YTX	3%
45OH-YTX	0.63%

先端技術を活用した農林水産研究高度化事業(2003—2005)^(※2)

(※1) 0.1%程度は検出されているが、四捨五入のため0%と表記。提供

(※2) 国立研究開発法人 水産総合研究センター中央水産研究所

(※3) PTX 群と YTX 群については、ヒトへの下痢原性は確認されていない。

5	毒性評価	
	(1)吸収、分布、排出及び代謝	<p>①経口摂取 【OA 群】 オカダ酸をマウスに経口投与した場合、主に胃腸管から吸収される(Matias <i>et al.</i>, 1999)。</p> <p>②分布 【OA 群】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・オカダ酸をマウスに経口投与後 24 時間で、腸内容物中のオカダ酸濃度がふん中より高く、また肝臓や腎臓などの臓器よりオカダ酸が多く存在することから、腸管循環していると考えられる(Matias <i>et al.</i>, 1999)。 ・オカダ酸をマウスに経口投与すると、内臓器官全体に広がる。150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与した群では、5 分後に血液を通じて心臓、肺、肝臓、腎臓、胃、小腸、盲腸及び大腸にオカダ酸が分布していることが免疫組織化学染色で認められた(Ito <i>et al.</i>, 2002)。 <p>(参考)</p> <p>【PTX 群】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PTX2 をマウスに経口投与した 24 時間後、胃及び排泄物からのみ検出。他の内臓器官からは、検出されないか低レベル(Burgess, 2003)。 <p>【YTX 群】</p> <p>エソトキシンをマウスに経口投与した 6 時間後、大部分は腸下部及び糞便から検出され、血液や尿中からは微量のみの検出(Munday <i>et al.</i>, 2008)。</p> <p>【AZA 群】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・100, 200 及び 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw の AZA1 をマウスに胃挿管投与した 24 時間後及び 7 日後に各器官の AZA-1 濃度を調べたところ、脳以外の全ての器官で検出。 ・300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw を投与した試験では、24 時間後、胃で最も高い濃度(524 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、続いて十二指腸(143 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、脾臓(91 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、腎臓(84 $\mu\text{g}/\text{kg}$)等の順で高い濃度。7 日後の時点では、胃での濃度は 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に下がり、濃度が高かった器官は、腎臓(82 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、脾臓(41 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、肺(33 $\mu\text{g}/\text{kg}$)等。 <p>(EFSA, 2008c)</p> <p>③排出 【OA 群】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・オカダ酸を 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をマウスに胃内投与したところ、投与 24 時間後までに 11.6%が尿、6.6%がふんから排せつされた(Matias <i>et al.</i>, 1999)。 ・オカダ酸をマウスに経口投与した後、胃からは 2 日以内、心臓や肺、肝臓等からは 4 週間以内、小腸・大腸からは 4~8 週で排出された(Ito <i>et al.</i>, 2002)。

	<p>(参考) 【AZA 群】 ・ AZA1 をマウスに胃挿管投与した後、一週間程度で濃度は急激に下がる(EFSA, 2008c)。</p> <p>④毒性学上重要な化合物 ○ マウスへの腹腔内投与による急性毒性の評価結果 【OA 群】 毒性等価係数: OA = 1, DTX1 = 1, DTX2 = 0.5 (厚生労働省, 2015) 毒性等価係数: OA = 1, DTX1 = 1, DTX2 = 0.6 (EFSA, 2008a) (注)DTX3 は、胃腸内で DTX1 等に加水分解されるため、相対毒性については検討できない。</p> <p>(参考) 【PTX 群】 毒性等価係数: PTX1~4, 6, 11 = 1 PTX7~9, PTX2 seco acid, 7-epi-PTX2 seco acid: 毒性なし (EFSA, 2009)</p> <p>【YTX 群】 毒性等価係数: YTX, 45-hydro YTX, homoYTX = 1 45-hydro homo YTX = 0.5 (EFSA, 2008b)</p> <p>【AZA 群】 毒性等価係数: AZA1 = 1, AZA2 = 1.8, AZA3 = 1.4 (EFSA, 2008c)</p>
(2)急性毒性	<p>①LD₅₀ 【マウスへの腹腔内投与】 ・ OA 群 OA: 200-225 µg/kg bw DTX1: 160 µg/kg bw DTX2: 350 µg/kg bw DTX3: 200-500 µg/kg bw (EFSA, 2008a)</p> <p>(参考) 【マウスへの腹腔内投与】 ・ PTX 群 PTX2: 219-411 µg/kg bw PTX1, PTX3, PTX11: PTX2 と同程度。 PTX4, PTX6: 500-700 µg/kg bw その他 : >5,000 µg/kg bw (EFSA, 2009)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ YTX 群 YTX: 100–750 µg/kg bw 45–hydro YTX, homoYTX, 45–hydro homo YTX 他、7 つの類似体については、YTX の LD₅₀と同程度。 (EFSA, 2008b) ・ AZA 群 (純粋な毒性分が不足しているため、動物実験数が不足している。LD₅₀ではなく、少数の実験動物で致死量として確認されているデータは以下のとおり。) AZA1: 200 µg/kg bw AZA2: 110 µg/kg bw AZA3: 140 µg/kg bw AZA4: 470 µg/kg bw AZA5: 1000 µg/kg bw (EFSA, 2008c) <p>②標的器官/影響</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 消化器系: 下痢(水様便)、腹痛、悪心、嘔吐 ・ その他: 悪寒 <p>通常、摂取後 30 分–12 時間で発症し、3–4 日後にはほぼ完全に回復。予後は良好で死亡例はない。 (公益財団法人 日本中毒センター 中毒情報データベース)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ OA 群を含んだ食品を喫食後、30 分から 4 時間までのうちに下痢等を発症するが、症状は一過性で、ほとんどが 72 時間以内に回復する。 ・ 小腸絨毛に対する毒性影響が下痢と関連していると考えられている。毒性のメカニズムとしては、OA 群によるプロテインフォスファターゼ作用の阻害が関与していると考えられている。 (食品安全委員会, 2014)
(3)短期毒性	—
(4)長期毒性	<p>①発がん性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ オカダ酸をラットに 46 週間毎日 15 µg OA 当量/kg bw、その後 17 週間毎日 30 µg OA 当量/kg bw 経口投与したところ、腺胃に腫瘍が見られた(Suganuma <i>et al.</i>, 1992; Fujiki and Suganuma, 1993)。 ・ マウスの皮膚に OA 又は DTX1 を塗布した皮膚二段階発がん試験において、OA 又は DTX1 を単独投与した群のそれぞれ1例ずつに乳頭腫が認められたが、OA 群にイニシエーション作用はないと考えられた。 ・ OA の遺伝毒性については、Ames 試験、HPRT 試験、及び <i>in vitro</i> 不定期 DNA 合成試験の結果は陰性であり、DNA 損傷による染色体異常を誘発するとは考えられなかった。従って、OA は DNA に直接損傷を与える変異原

		<p>ではなく、遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられた。</p> <p>(食品安全委員会, 2014)</p>
6	耐容量	
	(1)耐容摂取量	—
	①PTDI/PTWI/PTMI	—
	②PTDI/PTWI/PTMI の根拠	—
	(2)急性参照値(ARfD)	<p>【FAO/IOC/WHO】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・OA 群: 0.33 μg OA 当量/kg bw <p>(参考)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・YTX 群: 50 μg YTX 当量/kg bw ・PTX 群: データ不足につき設定できない ・AZA 群: 0.04 μg AZA1 当量/kg bw <p>(FAO/IOC/WHO, 2004)</p> <p>【食品安全委員会】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・OA 群: 0.3 μg OA 当量/kg bw <p>(食品安全委員会, 2014)</p> <p>【EU】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・OA 群: 0.3 μg OA 当量/kg bw (EFSA, 2008a) <p>(参考)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PTX 群: 0.8 μg PTX2 当量/kg bw (EFSA, 2009) ・YTX 群: 25 μg YTX 当量/kg bw (EFSA, 2008b) ・AZA 群: 0.2 μg AZA1 当量/kg bw (EFSA, 2008c)
7	暴露評価	
	(1)推定一日摂取量	—
	(2)推定方法	—
8	MOE(Margin of exposure)	—
9	調製・加工・調理による影響	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢性貝毒は熱に安定で、加熱調理しても無毒化されない。さらに、調理中の貝自体の水分減少により、貝中の下痢性毒の濃度が 25-80%程度上昇する(EFSA, 2008a)。 ・OA は DTX2 よりも熱に安定。OA 濃度は 130°C以上 10 分間の加熱で有意に減少、150°Cで約 40%分解。DTX2 は 100°Cから分解し始め、150°Cで約 60%分解(EFSA, 2009)。

		<ul style="list-style-type: none"> ・OA群が蓄積するのは主に中腸腺であり、予め貝から除去することにより、中毒を防ぐことにつながる。 								
10	ハザードに汚染される可能性がある農畜水産作物/食品の生産実態									
	(1)水産物/食品の種類	<ul style="list-style-type: none"> ・貝毒原因プランクトンを捕食する海産二枚貝及びそれらの加工品 								
	(2)国内の生産実態	<p>○ 海産二枚貝の年間生産量 2012年(生重量:千トン)</p> <table> <tr> <td>あさり類(採捕)</td> <td>27.3</td> </tr> <tr> <td>ほたてがい(採捕)</td> <td>315.4</td> </tr> <tr> <td>ほたてがい(養殖)</td> <td>184.3</td> </tr> <tr> <td>かき(養殖)</td> <td>161.1</td> </tr> </table> <p>(注)生産量は全て殻付き重量 (農林水産省, 2012年漁業・養殖業統計年報)</p>	あさり類(採捕)	27.3	ほたてがい(採捕)	315.4	ほたてがい(養殖)	184.3	かき(養殖)	161.1
あさり類(採捕)	27.3									
ほたてがい(採捕)	315.4									
ほたてがい(養殖)	184.3									
かき(養殖)	161.1									
11	汚染防止・リスク低減方法	<ul style="list-style-type: none"> ・生産段階における汚染回避の方策として、筏につす垂下式養殖の二枚貝については、原因プランクトンの発生海域から筏ごと未発生海域へ避難する等がある。しかしながら、全ての養殖に適用できるものではない。 ・原因プランクトンそのものを低減させる方策はこれまでのところない。 								
12	リスク管理を進める上で不足しているデータ等	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング法の一つであるELISA法(簡易キット)などの確立のためには、海域毎の貝中の毒成分組成データが不足。 								
13	消費者の関心・認識	<p>消費者の一部は、以下の点を懸念している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・市販される二枚貝の中に規制値を超えたものがあるのではないか。 ・規制値を超えた貝を少しでも食べたら中毒症状が起きるのか。 								
14	その他	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢性貝毒はEUをはじめとした主要国でより高感度・高精度な機器分析が導入されていること、機器分析法はヒトへの健康影響のある毒性分のみを検出することができることなどから、平成27年3月6日付けで下痢性貝毒の規制値が見直され(可食部につき0.05MU/g(注)→0.16mg OA当量/kg)、機器分析が導入された。当面の間、マウス試験法による試験を実施しても差し支えないとされている。 <p>(注)MU: マウスユニット。下痢性貝毒の場合、1MUは体重16~20gのマウスに腹腔内投与後、24時間で死亡させる毒量。</p>								