

平成 23 年 4 月 14 日現在

機関番号：12614  
 研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20380120  
 研究課題名（和文） フグ毒テトロドトキシンの体内動態解析とテトロドトキシントランスポーターの解明  
 研究課題名（英文） Studies on pharmacokinetics of tetrodotoxin in the puffer fish and tetrodotoxin-transporter in the liver  
 研究代表者  
 長島 裕二(NAGASHIMA YUJI)  
 東京海洋大学・海洋科学部・教授  
 研究者番号：40180484

## 研究成果の概要（和文）：

フグの毒化機構解明のため、薬物動態解析法によりトラフグにおけるテトロドトキシンの(TTX)の体内動態を調べた。TTXはトラフグ消化管から速やかに吸収され、血漿中では一部血漿タンパク質と非特異的に結合し、ほとんどが遊離型として存在すること、TTXは毒化の初期段階として肝臓に取込まれるが、肝臓におけるTTXの初回通過効果は極めて小さいことが明らかになった。cDNAサブトラクション法で、TTX投与したトラフグの肝臓で発現増大したcDNA1136クローンからトランスポーター関連遺伝子11クローンを得た。

## 研究成果の概要（英文）：

Puffer fish, the family Tetraodontidae, contain a potent neurotoxin, tetrodotoxin (TTX) in high level in the specific tissues such as liver and ovary. However, the underlying mechanism of puffer fish toxification is still unclear. This study examined the pharmacokinetics of TTX in the puffer fish *Takifugu rubripes* by a single administration and demonstrated that TTX is absorbed into the systemic circulation from the gastrointestinal tract by saturable mechanism and finally accumulated in the liver. *In vitro* equilibrium dialysis revealed that TTX non-specifically binds to plasma proteins and exists predominately in the unbound form in the circulating blood of the puffer fish. Moreover, we examined hepatic gene expression profile of the puffer fish by suppression subtracted hybridization in response to the intramuscular administration of TTX. The administration of TTX increased the gene expression of the acute-phase response proteins in the liver as well as the genes related to transporters.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2009年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	12,100,000	3,630,000	15,730,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：水産学・水産化学

キーワード：フグ、テトロドトキシンの、体内動態、薬物動態解析、消化管吸収、血漿タンパク質結合、トランスポーター、cDNAサブトラクション

## 1. 研究開始当初の背景

フグがフグ毒テトロドトキシン (TTX) を持つことは古くから知られており、近年養殖トラフグには毒性はみられないこと、無毒の養殖トラフグに TTX を含む餌を与えるとフグは毒を蓄積するが、同じ餌をマダイやイシダイ等フグ以外の魚に与えてもそれらの魚には毒の蓄積はみられないことが明らかにされた。これらの結果に基づき、十分に管理された飼育条件下で養殖されたトラフグは毒をもたないことが経験的に知られようになり、平成 16 年に佐賀県が中心となって政府の進める構造改革特区としていわゆる“フグ肝可食化”が申請された。しかし、食品安全委員会は平成 17 年 8 月に安全性評価結果をまとめ、1) 現在までの知見において、フグ毒によるトラフグの毒化機構は十分に明らかとは言えない、2) フグの毒化機構が十分に解明されていない以上、養殖方法における危害要因および制御すべきポイントを特定することが不可能であるとの理由から、フグ肝の食用については、「食品としての安全性が確保されていると確認することはできない」と判断した。すなわち、現時点ではフグの毒化機構は科学的に解明されているとは言えず、科学的な根拠に基づくフグの毒化機構の解明が、食品としてのフグの安全性確保に最も重要であることが改めて指摘された。

従来フグの毒化に関する研究は、自然界における毒の分布調査あるいは毒の投与によりフグが毒化することの因果関係について調べた飼育実験は多いものの、餌を介してフグの体内に取込まれた TTX がどのように吸収、分布、蓄積、代謝、排泄されるかという一連の動態についてはほとんど検討されていない。唯一 Watabe らが、トリチウムラベル化した TTX をトラフグに腹腔内投与し、投与直後と投与 6 日後の TTX 体内分布を調べた例があるにすぎない。

研究代表者らはフグの毒化機構を明らかにしようと、TTX を高濃度に蓄積している肝臓に着目し、肝臓への TTX 取込みを肝組織切片を用いる *in vitro* 培養法で調べた。その結果、*in vivo* の飼育実験で報告されている結果と同様に、トラフグは顕著に TTX を蓄積したのに対し、アイナメ、イシダイ、ウマヅラハギの肝組織切片ではこのような現象はみられず、また、麻痺性貝毒のサキシトキシン群はトラフグ肝組織切片に蓄積されなかった。これらの研究により、魚を生簀などで長期間飼育しなくても、24~48 時間程度の短時間に組織レベルでフグの毒化を再現できることがわかった。また、本研究により TTX はフグ肝臓の細胞膜を通過することがわか

り、フグには TTX を積極的に取込む特別な機能があることが示唆された。そこで、*in vitro* 培養実験法を改良してトラフグ肝組織切片を用いて TTX 取込み速度を測定したところ、取り込み速度は培地中の TTX 濃度に依存して増加したが飽和性が認められた。TTX 取込み速度はインキュベーター温度の低下や Na イオンをコリンに置換すると著しく低下したことから、トラフグ肝臓における TTX 取込みには、Na イオン依存性トランスポーターが関与していることが強く示唆された。

## 2. 研究の目的

フグは強力な Na<sup>+</sup>チャネルブロッカーであるフグ毒 TTX をもち、主に食物連鎖を介して毒化すると考えられている。しかし、餌とともに経口的に摂取された TTX がフグの体内でどのように吸収、運搬されて肝臓、卵巣、皮膚などの特定の組織に濃縮、蓄積されるのか、TTX の体内動態の詳細は不明なままである。そこで本研究では、フグの毒化メカニズムを明らかにすることを目的に、トラフグを試料に用いて、以下の点について検討した。

1) TTX の体内動態解析：フグ消化管における TTX 吸収、血液による TTX 運搬、肝臓における TTX 取込みを調べる前に、トラフグにおける TTX の体内動態を明らかにする。TTX 溶液を肝静脈、肝門脈および消化管内に急速単回投与し、血中 TTX 濃度ならびに各組織における TTX 濃度を測定する。組織ごとのクリアランスを測定することにより、各組織における TTX 蓄積特性を速度論的に評価することで、フグの血液中に分布された TTX が特定の部位に濃縮される様子を明らかにする。

2) 消化管における TTX の吸収：フグが餌から TTX を体内に取込み、蓄積するならば、TTX は最初に消化管で吸収されなければならない。そこで、TTX 溶液をトラフグ消化管に急速単回投与し、血中 TTX 濃度を測定し、薬物動態解析により TTX の消化管吸収率を明らかにする。そして、消化管における TTX の吸収を評価するための *in vitro* 測定方法を開発する。

3) 血漿タンパク質と TTX の結合：フグ科魚類の血漿中には、TTX と麻痺性貝毒成分のサキシトキシンに結合するタンパク質の存在が報告されている。そこで、フグの毒化に及ぼす血漿タンパク質の影響を調べるため、平衡透析法を用いて TTX と魚類血漿、ウシ血清アルブミン、ウシ  $\alpha$ -1 酸性糖タンパク質との結合親和性を調べ、循環血液中における TTX のタンパク質結合を明らかにする。

4) TTX トランスポーターの特定：トラフグ肝臓における TTX の取込みはトランスポーターが関与することが示唆されている。そこで、TTX 投与によって発現増加する遺伝子

をcDNAサブトラクション法でスクリーニングし、TTXの取込みに関与するトランスポーター遺伝子を特定する。

### 3. 研究の方法

1) TTXの体内動態解析：TTXをもたない養殖トラフグ（体重約 1kg）を試料魚に用いた。トラフグをフェノキシエタノール添加海水にに入れて麻酔し、実験中はトラフグの呼吸を維持するため人工海水をトラフグの口から鰓に灌流した。採血は肝静脈にカニューレを装着し、そこから行った。肝門脈、肝静脈または消化管にTTX溶液（0.25~1.00mgTTX/kg体重）を急速単回投与し、血中TTX濃度を経時的に測定してトラフグ体内におけるTTX薬物動態をモーメント解析で検討した。次に、トラフグ肝臓におけるTTXの取込み能力を詳細に検討するため、トラフグの肝静脈内にTTX溶液（0.25mgTTX/kg体重）を急速単回投与し、血中および肝臓中のTTX濃度を積分プロット解析に供し、トラフグ肝臓におけるTTXの臓器取込みクリアランスを評価した。さらに、トラフグ肝静脈内にTTX溶液（0.25mg/kg体重）を投与し、60分間経時的に血中および各組織中のTTX濃度をLC/ESI-MSで測定し、TTXの体内動態を調べた。

2) 消化管におけるTTXの吸収：養殖トラフグ（体重約 1kg）から消化管（約 25cm）を摘出し、5cm長に切断後、消化管を反転させ、両端を結紮して反転嚢を作製した。反転嚢に改変ハンクス平衡塩緩衝液 3mL（これを内液とする）を注入後、TTXを含む緩衝液 35mL（これを外液とする）に浸漬し、95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>ガスを通気しながら20℃で180分間インキュベートした。消化管嚢から経時的に内液を回収し、LC-MS/MSでTTXを定量した。

3) 血漿タンパク質とTTXの結合：養殖トラフグ（体重約 1kg）およびイナメ（体重約 1kg）からそれぞれ採血し、血漿を調製した。これとは別に、ウシ血清アルブミン（BSA）とウシ $\alpha$ -1酸性糖タンパク質（AGP）を緩衝液に溶解した。血漿またはタンパク質溶液にTTXを加え、これを分画分子量 3500 の透析膜を装着した平衡透析装置のチャンバー（試料チャンバー）に添加した。もう一方のチャンバー（緩衝液チャンバー）には緩衝液だけを添加し、20℃で48時間インキュベートしてTTXの平衡化を図った。両チャンバーから試料液を回収して、LC/ESI-MSでTTXを定量した。

4) TTXトランスポーターの特定：TTX投与群のトラフグ（体重約 1kg、n=3）は尻鰭付近の筋肉内にTTX溶液（0.25mgTTX/0.5mL/kg体重）を、対照群（体重約 1kg、n=3）は同部位にTTX

を含まない緩衝液（0.5mL/kg体重）を急速単回投与し、それぞれ20℃の水槽で12時間飼育した。その後、各群のトラフグ肝臓からmRNAを精製し、cDNAサブトラクションライブラリーを作製した。プラスミドクローンを大腸菌に形質変換し、TTX投与群に有意に発現する遺伝子をスクリーニングした。

### 4. 研究成果

1) TTXの体内動態解析：TTX溶液をトラフグ肝門脈内に急速単回投与すると、投与量と血中TTX濃度曲線下面積（AUC）の間に正の相関が確かめられたため、トラフグにおけるTTXの体内動態は速度論的に線形性を示すことがわかった。また、TTX溶液を肝門脈または肝静脈内に急速単回投与した場合、両者のAUCがほぼ一致したことから、肝臓における初回通過効果は極めて小さいことが示唆された。消化管内にTTX溶液を投与すると、血中TTX濃度時間推移曲線は1次吸収過程を含む典型的な吸収曲線を示した。また、肝門脈、肝静脈、消化管内にTTX溶液（0.25mg TTX/kg体重）を投与した場合、投与30分後の肝臓でのTTX蓄積率は70±9、84±6、49±17%を示し、TTXはトラフグ毒化の初期段階として肝臓へ取込まれることがわかった。

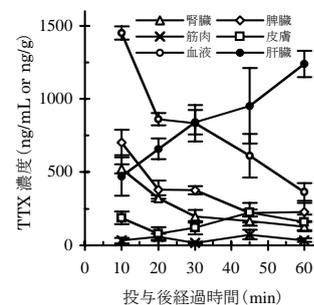


図 1. トラフグ肝静脈内に TTX 溶液 (0.25 mgTTX/kg body) を急速単回投与したときの血中および各組織中 TTX 濃度の経時変化 (各点は 4 個体の平均値±標準誤差)

TTX溶液（0.25mg/kg体重）を肝静脈投与して、血中および肝臓中TTX濃度から積分プロットを作成すると、トラフグ肝臓におけるTTXの臓器取込みクリアランス $CL_{\text{uptake}}$ は3.14mL/min/kg体重と見積もられた。 $CL_{\text{uptake}}$ に対する超音波双方向血流計で計測したトラフグ肝門脈血液流量（36.0±0.9mL/min/kg体重）の比で表わされる肝臓におけるTTX抽出率は8.7%となり、トラフグ肝臓におけるTTXの取込み効率は低く、その取込み過程は細胞膜透過律速過程であることが示唆された。

トラフグ肝静脈内に TTX (0.25mg/kg 体重)

を投与すると、血中 TTX 濃度は経時的に低下し、腎臓と脾臓の TTX 濃度も血中 TTX 濃度変化に伴って低下した。筋肉および皮膚では 60 分間の試験中 TTX 濃度に有意な変化はみられず、両組織とも低いレベルで推移した。一方、肝臓中の TTX 濃度は血中 TTX 濃度の減少に反して増加する傾向を示し、投与 60 分後には投与量の約 60% が肝臓に蓄積した (図 1)。この結果から、TTX の体内動態に関してトラフグの組織を、①血中濃度と同じ挙動を示す体循環コンパートメント (腎臓、脾臓)、②血中から TTX を濃縮して特異的に蓄積する末梢コンパートメント A (肝臓)、③血中濃度に影響されない末梢コンパートメント B (筋肉、皮) の 3 つのコンパートメントにわけることができる (図 2)。

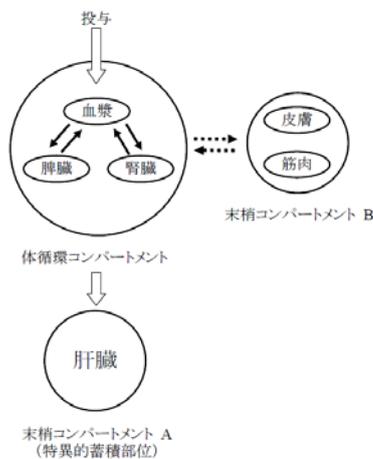


図 2 トラフグにおける TTX のコンパートメントモデル (トラフグ肝静脈に TTX 溶液 (0.25mg/kg 体重) を急速単回投与した時の状態)

2) 消化管における TTX の吸収：血管内および消化管内投与試験から得られた薬物動態パラメーターを解析し、経口投与における TTX のバイオアベイラビリティを求めたところ、TTX 投与量が 0.25、0.50、1.00mg/kg 体重のとき、62、84 および 42% と算出され、トラフグ消化管での TTX 吸収に飽和がみられた。そして、0.25mg TTX/kg 体重投与における経口投与の平均吸収時間は 15 分と見積もられたことから、TTX は投与後トラフグ消化管から速やかに吸収され循環血液中に分布することが明らかになった。

次に、*in vitro* 法で TTX の通過を定量的に評価する方法を検討した。当初、Ussing chamber 法を検討したところ、装置に装着した消化管組織面積 (直径 9mm の円形) が小さかったためか、TTX の通過を定量的に計測することができなかつた。消化管の面積を大きくすれば TTX の通過が観察できると考え、反

転腸管法を検討した。その結果、図 3 に示すようにトラフグ消化管反転囊で粘膜側から漿膜側へ TTX の通過が観察され、内液の TTX 濃度は経時的に増加した。また、外液の TTX 濃度が 50、100、200 $\mu$ M と増加するに伴い内液の TTX 濃度は増加する傾向を示した。反転させない消化管囊でも漿膜側から粘膜側へ TTX の通過が認められたが、そのときの内液の TTX 濃度は反転囊に比べ有意に低く 1/4 以下であった ( $p < 0.05$ )。これらの結果から、反転腸管法は TTX の消化管吸収測定に有用であることがわかった。

今後は、この方法を用いてフグ以外の魚種について TTX の消化管吸収とそのメカニズムを調べて、消化管吸収がフグの毒化にどのような役割を果たしているかを明らかにする必要がある。

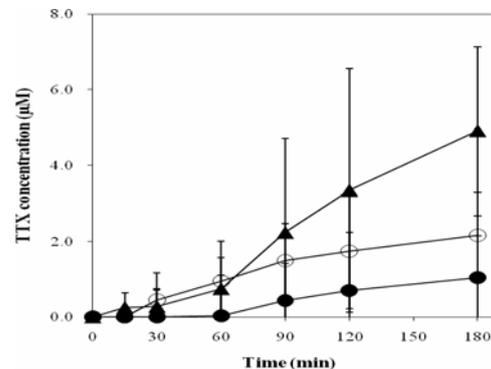


図 3 トラフグ消化管反転囊内液の TTX 濃度変化。● : 50 $\mu$ M TTX, ○ : 100 $\mu$ M TTX, ▲ : 200 $\mu$ M TTX.

3) 血漿タンパク質と TTX の結合：平衡透析法で TTX の魚類血漿タンパク質およびウシ由来血漿タンパク質に対する結合親和性を調べた。TTX はトラフグおよびアイナメ血漿タンパク質と非飽和的に結合し、TTX 濃度 1000 $\mu$ g/mL のとき、結合型 TTX 量は、それぞれ  $3.9 \pm 0.4$  および  $1.9 \pm 0.4 \mu$ g TTX/mg protein であり、図 4 に示した非結合型分率は、それぞれ  $81 \pm 3$  および  $89 \pm 3\%$  を示し、トラフグとアイナメの血漿の間で TTX 結合に差はみられず、TTX は魚類血漿においてほとんどが遊離型で存在することが示唆された。また、TTX はウシ血漿由来の BSA と AGP にも結合し、BSA に対しては TTX 濃度 1000 $\mu$ g TTX/mL のとき、結合型 TTX 量は  $4.7 \pm 0.7 \mu$ g TTX/mg BSA、非結合型分率は  $73 \pm 1\%$  であった。AGP に対しては TTX 濃度 200 $\mu$ g TTX/mL のとき、結合型 TTX 量は  $8.8 \pm 1.0 \mu$ g TTX/mg AGP、非結合型分率は  $80 \pm 2\%$  であった。これらの結果から、TTX はフグ科魚類の血漿タンパク質以外にも非特異的に結合し、TTX 濃度 200~1000 $\mu$ g/mL の範囲では約 80% が遊離型で存在することが明らかになった。

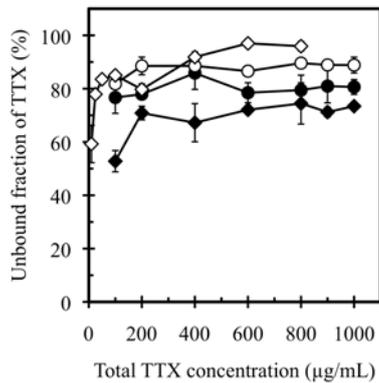


図 4 魚類血漿およびタンパク質溶液に対する TTX 非結合分率. ●: トラフグ血漿, ○: アイナメ血漿, ◆: BSA, ◇: AGP.

4) TTXトランスポーターの特定: TTX溶液 (0.25mg/kg体重)を筋肉内投与したトラフグでは、投与12時間後にTTX投与量の70%が肝臓に蓄積していたことから、肝臓ではTTXを取込むトランスポーターが発現し作用していると考えた。TTX溶液 (0.25mg/kg体重)を筋肉注射したトラフグとTTXを含まない緩衝液を投与したトラフグの肝臓からそれぞれmRNAを精製し、TTX投与群で有意に発現または特異的に発現増加したmRNAを反映するトラフグ肝臓subtracted cDNAライブラリーを構築した。ライブラリーからプラスミドDNA 1136 クローンを得て、1048 クロノンの塩基配列を同定した。最も多く得られたクロノンはhepcidin前駆体 (92 クロノン) で、次いで complement C3 (31 クロノン)、serotransferin (30 クロノン)、apolipoprotein A-1 (14 クロノン)、高温馴化タンパク質Wap65 (14 クロノン)、complement C7 (12 クロノン)、fibrinogen beta chain (12 クロノン)、熱ショックタンパク質HSP-70 (11 クロノン)、トランスポーター関連遺伝子 (11 クロノン)などが同定されたが、TTXトランスポーターの特定には至らなかった。これはTTXトランスポーターがTTXの投与にかかわらず発現しており、今回の実験条件では検出できなかった可能性も考えられる。今後は有毒トラフグと無毒トラフグで比較するなど実験条件を種々検討する必要がある。

TTXの筋肉内投与12時間後におけるトラフグの肝臓で、発現の促進がみられたクロノン全体の16%を免疫応答関連遺伝子が占めた点が注目される。これはフグにおけるTTXの生理的役割に重大な示唆を与えるもので、今後の研究に結び付けていきたい。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

- ① T. Matsumoto, S. Ishizaki, Y. Nagashima: Differential gene expression profile in the liver of the marine puffer fish *Takifugu rubripes* induced by intramuscular administration of tetrodotoxin. *Toxicon*, 57 巻, 304-310 (2011). 査読あり
- ② T. Matsumoto, D. Tanuma, K. Tsutsumi, J.-K. Jeon, S. Ishizaki, Y. Nagashima: Plasma protein binding of tetrodotoxin in the marine puffer fish *Takifugu rubripes*. *Toxicon*, 55 巻, 415-420 (2010). 査読あり
- ③ 長島裕二, 松本拓也: 魚類の毒 (1) フグ毒. *食品衛生研究*, 59 巻 7 号, 43-51 (2009) 査読なし
- ④ T. Matsumoto, Y. Nagashima, H. Kusuhashi, S. Ishizaki, K. Shimakura, K. Shiomi: Evaluation of hepatic uptake clearance of tetrodotoxin in the puffer fish *Takifugu rubripes*. *Toxicon*, 52 巻, 369-374 (2008). 査読あり
- ⑤ T. Matsumoto, Y. Nagashima, H. Kusuhashi, S. Ishizaki, K. Shimakura, K. Shiomi: Pharmacokinetics of tetrodotoxin in puffer fish *Takifugu rubripes* by a single administration technique. *Toxicon*, 51 巻, 1051-1059 (2008). 査読あり
- ⑥ 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 巻 6 号, J362-J363 (2008).

[学会発表] (計10件)

- ① Y. Nagashima: Hepatic uptake mechanism of tetrodotoxin in the pufferfish *Takifugu rubripes*. International conference on risk assessment of marine toxins in seafood. 2010年11月5日, 国立台湾海洋大学 (中華民国基隆市).
- ② 松本拓也, 石崎松一郎, 長島裕二: フグ毒投与はトラフグ肝臓でのHepcidin発現を誘導する. 平成22年度日本水産学会春季大会, 2010年3月28日, 日本大学生物資源科学部 (神奈川県藤沢市).
- ③ 寺尾依咲, 松本拓也, 石崎松一郎, 長島裕二: 反転腸管法によるテトロドトキシンの消化管吸収測定. 平成22年度日本水産学会春季大会, 2010年3月27日, 日本大学生物資源科学部 (神奈川県藤沢市).
- ④ T. Matsumoto, S. Ishizaki, Y. Nagashima: Pharmacokinetics and hepatic uptake of tetrodotoxin in the marine puffer fish *Takifugu rubripes*. International symposium on seafood processing

technology and safety control system, 2009年11月1日, 中国海洋大学 (中国青島市) .

⑤ 松本拓也, 田沼大輔, 堤一磨, 石崎松一郎, 長島裕二: トラフグ血漿タンパク質とテトロドトキシンの結合親和性. 平成21年度日本水産学会秋季大会, 2009年10月1日, いわて県民情報交流センター (岩手県盛岡市) .

⑥ 松本拓也, 石崎松一郎, 長島裕二: トラフグ毒化過程における遺伝子発現解析. 平成21年度日本水産学会春季大会, 2009年3月30日, 東京海洋大学 (東京都港区) .

⑦ 松本拓也, 石崎松一郎, 長島裕二, 嶋倉邦嘉, 塩見一雄: トラフグ体内におけるフグ毒テトロドトキシンの薬物動態解析. トランスポーター研究会第2回関東部会, 2008年12月6日, 東京大学 (東京都文京区) .

⑧ T. Matsumoto, S. Ishizaki, Y. Nagashima, K. Shimakura, K. Shiomi: Pharmacokinetics of tetrodotoxin in marine puffer fish *Takifugu rubripes*. 5<sup>th</sup> World Fisheries Congress 2008, 2008年10月23日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) .

[図書] (計2件)

① T. Matsumoto, Y. Nagashima: Pharmacokinetic studies on uptake mechanism of tetrodotoxin in the puffer fish *Takifugu rubripes*. Comprehensive Bioactive Natural Products Volume 3. Efficacy, Safety & Clinical Evaluation II, Studium Press LLC, U.S.A. pp. 363-391, 2010.

[その他]

(1) ホームページ

① 研究室:

<http://www2.kaiyodai.ac.jp/~ishizak/>

② 東京海洋大学研究者総覧データベース

<http://olcr.kaiyodai.ac.jp/>

kaiyokagakubu.html

(2) 講演等 (計5件)

① 長島裕二: ふぐの安全性. 東京都ふぐ卸売協同組合セミナー, 2009年8月25日, 東京都中央区.

② 長島裕二: ふぐの安全性に関する知識. 全国ふぐ連盟第29回定時総会 ふぐシンポジウム, 2009年7月8日, 神奈川県横浜市.

③ 長島裕二: フグの安全性. 平成20年度神奈川県ふぐ包丁師衛生講習会, 2009年3月19日, 神奈川県横浜市.

④ 長島裕二: ふぐはどうして毒をもつ? 薬物動態解析によるアプローチ. 長崎大学特別講義, 2008年12月17日, 長崎県長崎市.

⑤ 長島裕二: フグの衛生知識. 平成20年度遊漁船フグ取扱者技術講習会, 2008年8月

4, 5, 29日, 茨城県ひたちなか市.

(3) 新聞報道 (計2件)

① 茨城新聞 2008年8月4日. 全国初食中毒防止へ新資格 遊漁船にフグ取扱者.

② 読売新聞 茨城地方版 2008年8月6日. 釣り船業者にフグ処理資格 規制広げて中毒死防げ.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長島 裕二 (NAGASHIMA YUJI)

東京海洋大学・海洋科学部・教授

研究者番号: 40180484

(2) 連携研究者

石崎 松一郎 (ISHIZAKI SHOICHIRO)

東京海洋大学・海洋科学部・准教授

研究者番号: 40251681

(3) 研究協力者

① 松本 拓也 (MATSUMOTO TAKUYA)

東京海洋大学・海洋科学部・博士研究員

② 寺尾 依咲 (TERAO ISAKI)

東京海洋大学大学院・海洋科学技術研究

科・博士前期課程

③ 堤 一磨 (TSUTSUMI KAZUMA)

東京海洋大学・海洋科学部・学部生