

β-N-メチルアミノ-L-アラニン (BMAA) および異性体の検出と蓄積特性

○土屋健司・高津文人 (国立環境研究所・地域環境保全領域)

e-mail: tsuchiya.kenji@nies.go.jp

はじめに

世界的な脅威：神経毒BMAA

- BMAA, 2,4-DAB, AEGはシアノバクテリアや珪藻などの微細藻類が産生する非タンパク質性アミノ酸
- 慢性的な神経毒性を持ち、筋萎縮性側索硬化症 (ALS), アルツハイマー病, パーキンソン病などの神経変性疾患との関連が疑われている (e.g. Newell et al. 2022)
- シアノバクテリアブルームが発生する水域周辺での高いALS発症率や、BMAA含有魚介類の摂取との関連が報告されている (表1)
- 微細藻類によって産生、食物網を通じて水生生物に蓄積し、最終的に食事を通じてヒトに暴露される可能性がある

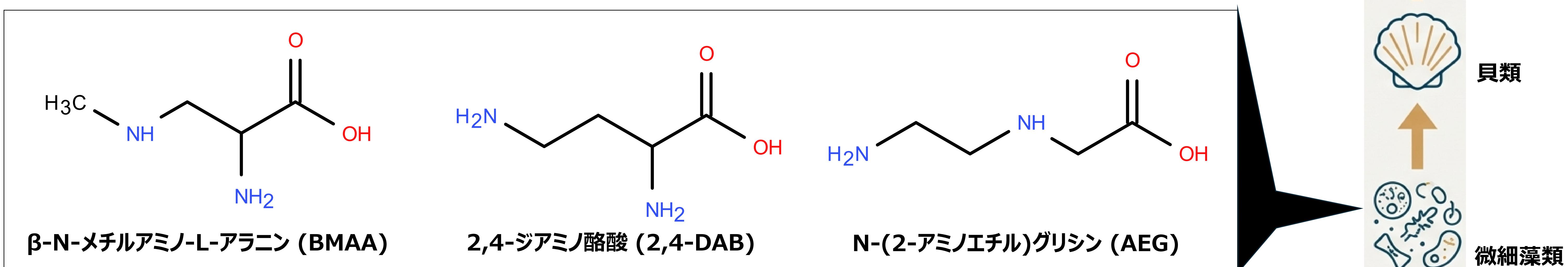


表1 BMAA暴露とALS発症リスクに関する主要な疫学研究の整理

研究地域	研究デザイン	主な曝露指標	主な結果	出典
米国・ニューハンプシャー州	空間疫学解析	シアノバクテリアブルーム発生 Mascoma湖周辺居住	Mascoma湖周辺居住者でALS発症率が全国平均の10-25倍高い	Caller (2009)
米国・ニューイングランド	空間疫学解析	シアノバクテリア色素衛星観測	フィコシアニン濃度100 µg L ⁻¹ あたりALSリスクが1.48倍上昇	Torbick et al. (2018)
米国・メリーランド州	食習慣調査 + 海産物BMAA分析	ワタリガニ摂取頻度	ALS患者はBMAAを含むワタリガニ (最大115 µg g ⁻¹) を有意に多く摂取	Field et al. (2013)
フランス・エロー県	空間疫学解析 + 海産物BMAA分析	水域周辺居住；カキ・ムール貝	ALS患者クラスターが貝類生産・消費が盛んなThau湖周辺に有意に集中 (全国平均の約2倍)；カキ・ムール貝からBMAA検出 (最大6.0 µg g ⁻¹)	Masseret et al. (2013)
イタリア全国	空間疫学解析	水域周辺居住	水域近傍居住者でALSリスクが1.41倍上昇	Fiore et al. (2020)

日本における「知識の空白」

- 欧米、アジア諸国では、湖沼や沿岸における水生生物からBMAAが広く検出されている (Lance et al. 2018, Kim et al. 2024)
- しかし日本では、藻類毒の研究は主に急性毒に焦点が当てられており、BMAAのような慢性毒素の実態はこれまで全く不明
- 魚介類の消費量が多い日本において、特に国民の食生活に深くかかわる貝類での汚染実態の把握は急務である

目的：日本の市販の貝類におけるBMAA及び構造異性体 (2,4-DAB, AEG) を定量し、日本におけるBMAA存在実態を初めて明らかにする

材料と方法

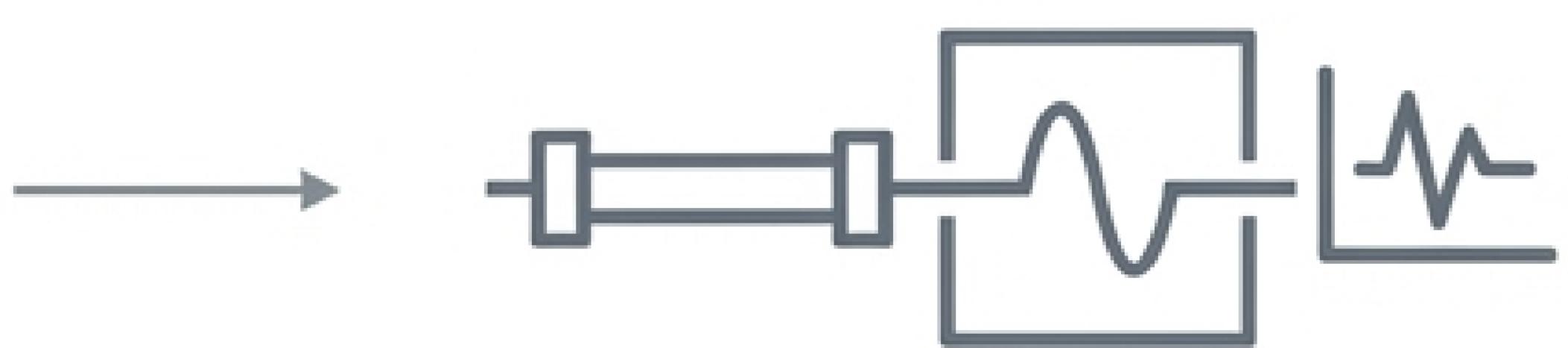
試料収集



抽出・加水分解



LC-MS/MS分析



- 市場流通品 (2025年)：スーパー・マーケット等で購入した市販の貝類 (アサリ, ホタテ, ハマグリ, シジミ, マガキなど)
- 環境試料 (2025年)：東京湾沿岸の8地点で採取したマガキ懸濁態有機物 (POM) を含む表層海水
- 過去試料 (2004年～2024年)：国立環境研究所の環境試料タイムカプセル事業による長期凍結保存試料 (ムラサキイガイ, ムラサキンコ)

- **ホモジナ化**：冷凍保存した試料をフードプロセッサーで均質化
- **抽出**：0.1% ギ酸-アセトニトリルで抽出 (室温・10分) 上澄みを回収後ロータリーエバボレーターで乾固
- **加水分解**：6 mol L⁻¹ 塩酸, ¹³C₃-¹⁵N₂-BMAA (サロゲート) を加えて酸加水分解 (110°C, 20時間) ロータリーエバボレーターで乾固後, 0.1 mol L⁻¹ 塩酸で再溶解し, 0.45 µm フィルターでろ過

- **分析条件**：カラム・オーブン: Intrada Amino Acid・40°C
移動相 (グラディエント) :
A 100 mM ギ酸アンモニウム
B 0.3% ギ酸-アセトニトリル
- **定量m/z (Positive MRMモード)** :
BMAA 119 > 76
¹³C₃-¹⁵N₂-BMAA 124 > 79
2,4-DAB 119 > 44, AEG 119 > 102
- **検出限界** : ~0.001 µg mL⁻¹

濃度計算

- 各試料の含水率を測定し、湿重量当たりの濃度 (µg g⁻¹WW) から乾燥重量当たりの濃度 (µg g⁻¹dw) へ変換

分析法の妥当性検証

- 標準認証物質 (NRC-CRM-Asp-Mus-d) 中に含まれるBMAA濃度を測定し、既報値と比較 (表2)

表2 NRC-CRM-Asp-Mus-dのBMAA濃度

BMAA濃度(µg g ⁻¹ dw)	出典
1.7	Kerin et al. (2017)
1.2	Beach et al. (2015)
1.5-2.1	Banack et al. (2021)
1.5	本研究

国内貝類のBMAA, 2,4-DAB, AEG濃度

- 調査した日本産貝類のうち、シジミを除くすべての貝からBMAAが検出された（図1、表3）
- 構造異性体である2,4-DABは、シジミを含むすべての調査対象種から検出された。AEGは限られた種からのみ検出され、ホッキにおいては極めて高い濃度を示した
- アワビやサザエなどの藻食性の貝と比較して、濾過摂食性を持つ二枚貝でBMAA濃度が高くなる傾向が認められた。東京湾の懸濁態有機物（POM）からもBMAAが検出されたことから（ $0.016\mu\text{g L}^{-1}$ ）、水中を浮遊する植物プランクトンが濾過摂食性二枚貝の主要な暴露源であることが強く示唆された
- 肉食性の磯つぶ貝は濾過摂食性貝類に匹敵する比較的高濃度のBMAAが検出され、食物連鎖を通じたBMAAの移行・濃縮の可能性が示唆された

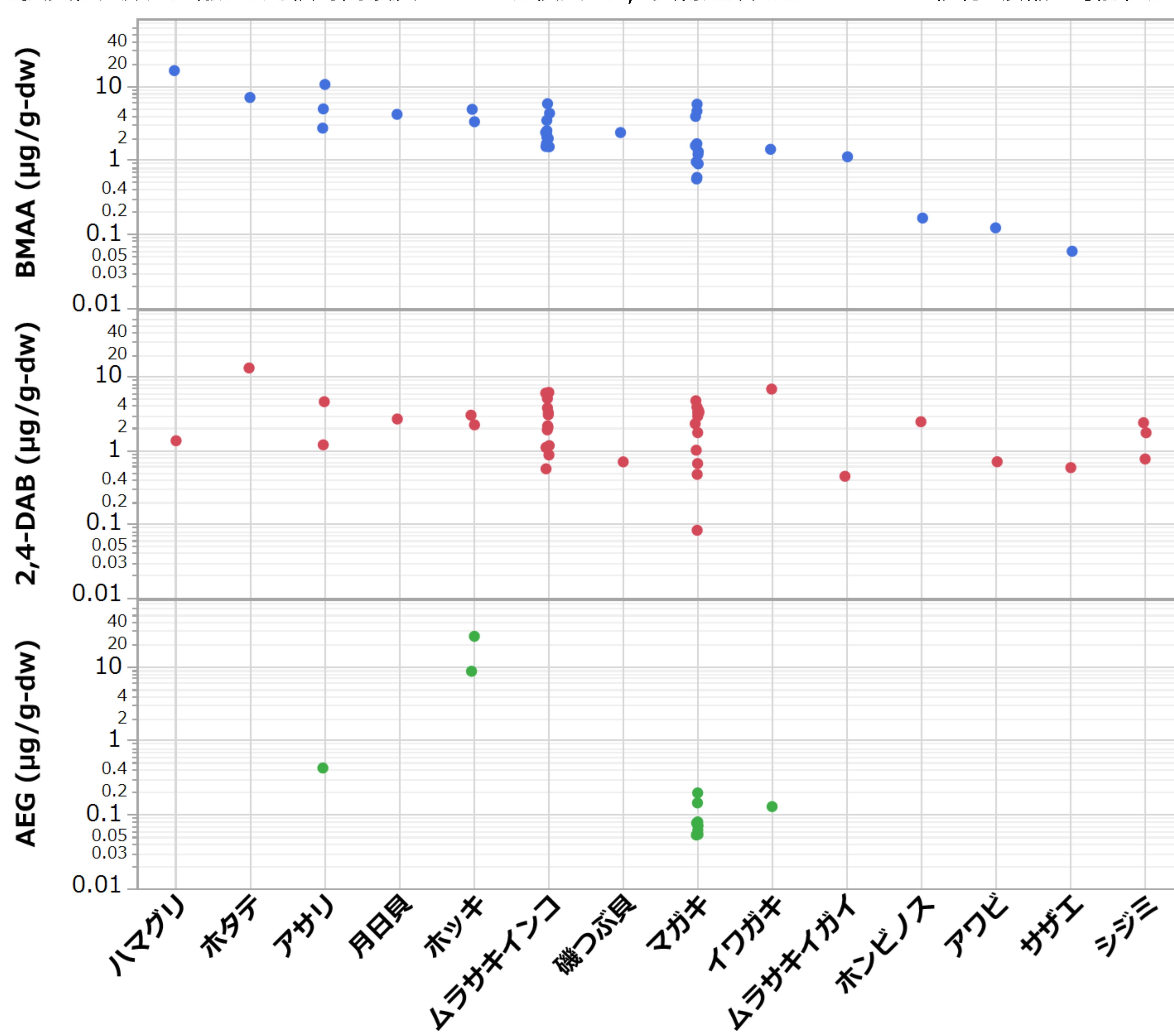


図1 日本産貝類のBMAA, 2,4-DAB, AEG濃度。データポイントが無いものは検出限界以下を示す。

表3 日本産貝類のBMAA, 2,4-DAB, AEG濃度。ND: 検出限界以下

分類(綱)	貝名	学名	食性	産地	入手	年	n	BMAA (µg/g-dw)	2,4-DAB (µg/g-dw)	AEG (µg/g-dw)
二枚貝綱	シジミ	<i>Corbicula japonica</i>	濾過摂食性	青森, 茨城, 島根	市場流通品	2025	3	ND	1.6 ± 0.8	ND
	マガキ	<i>Magallana gigas</i>	濾過摂食性	岩手, 千葉, 兵庫, 広島	市場流通品, 環境試料	2025	12	2.0 ± 1.7	2.3 ± 1.5	0.092 ± 0.051
	イワガキ	<i>Crassostrea nipponica</i>	濾過摂食性	徳島	市場流通品	2025	1	1.4	6.7	0.13
	ホンビノス	<i>Mercenaria mercenaria</i>	濾過摂食性	千葉	市場流通品	2025	1	0.16	2.4	ND
	ハマグリ	<i>Meretrix lusoria</i>	濾過摂食性	千葉	市場流通品	2025	1	16	1.3	ND
	ホタテ	<i>Mizuhopecten yessoensis</i>	濾過摂食性	青森	市場流通品	2025	1	6.9	13	ND
	ムラサキイシコ	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	濾過摂食性	千葉	過去試料	2023	1	1.1	0.44	ND
	アサリ	<i>Ruditapes philippinarum</i>	濾過摂食性	千葉, 静岡	市場流通品	2025	3	6.0 ± 4.0	3.4 ± 1.9	0.42
	ムラサキイシコ	<i>Septifer virgatus</i>	濾過摂食性	茨城	過去試料	2004-2024	13	2.9 ± 1.5	2.8 ± 1.9	ND
	ホッキ	<i>Spisula sachalinensis</i>	濾過摂食性	北海道, 福島	市場流通品	2025	2	4.0	2.6	17
	月日貝	<i>Ylistrum japonicum</i>	濾過摂食性	鹿児島	市場流通品	2025	1	4.1	2.6	ND
腹足綱	磯つぶ貝	<i>Buccinum middendorffii</i>	肉食性	北海道	市場流通品	2025	1	2.3	0.69	ND
	アワビ	<i>Haliotis discus discus</i>	藻食性	神奈川	市場流通品	2025	1	0.12	0.70	ND
	サザエ	<i>Turbo sazae</i>	藻食性	青森	市場流通品	2025	1	0.059	0.58	ND

BMAAのリスク評価

- 体重60kgの成人の場合、BMAA摂取量は参考用量（RfD）と比較して約1600分の1 → 平均的な食生活における慢性的な健康リスクは低いと推定された
- 今後考慮すべき事項：①高頻度・選択的摂取者のリスク、②異性体（2,4-DAB, AEG）の毒性、③BMAAと異性体が同時に存在する場合の複合影響

$$\begin{array}{c}
 \text{日本人の一日あたりの平均貝類摂取量} \quad \times \quad \text{本研究で得られた貝類中BMAA平均濃度 (湿重量)} \quad = \quad \text{推定されるBMAA摂取量} \\
 2.47 \text{ g person}^{-1} \text{ day}^{-1} \quad \times \quad 0.601 \mu\text{g g-ww}^{-1} \quad = \quad 1.5 \mu\text{g day}^{-1} \\
 \text{総務省統計局 (2016), Statistical Handbook of Japan (2024)} \\
 \text{無毒性量 (NOAEL)} \quad \div \quad \text{不確実性係数 (UF)} \quad = \quad \text{参考用量 (RfD)} \\
 40 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1} \quad \div \quad 1000 \quad = \quad 40 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ day}^{-1} \\
 \text{Karlsson et al. (2013), Wu et al. (2019), Mohamed et al. (2024)} \\
 \end{array}$$

体重60kgの場合

$$0.025 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$$

$$\frac{1}{1600}$$

まとめ

1. 日本産貝類に神経毒BMAAとその異性体が広く存在することを初めて示した
2. 濃度と異性体存在パターンは、貝の種や食性によって異なり、生物濃縮を示唆する事例も確認された
3. 平均的な日本人のリスクは低いと推定されるが、高頻度接種者や異性体の複合影響などさらなる評価が必要

謝辞：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）分析法の開発にご協力いただいた佐野友春博士、ならびに国立環境研究所の環境試料タイムカプセル事業より貴重な資料をご提供いただいた高澤嘉一博士に深く感謝申し上げます