

Review

도모익산 군 독소: 독성, 분석법 및 관리 동향

이경아¹ · 김영진¹ · 이강현¹ · 김남현¹ · 김장균² · 김연정^{2,3,4} · 이정석¹ · 한영석^{1*}

¹주엔이비, ²인천대학교 해양학과,
³인천대학교 기초과학연구소, ⁴인천대학교 황해연구소

Domoic acid: Toxicity, Analytical Methods, and Safety Management

Kyoungah Lee¹, Youngjin Kim¹, Kanghyun Lee¹, Namhyun Kim¹, Jang Kyun Kim²,
Youn-Jung Kim^{2,3,4}, Jungsuk Lee¹, Young-Seok Han^{1*}

¹Institute of Environmental Protection and Safety, NEB Co., Seoul, Korea

²Department of Marine Science, College of Natural Sciences, Incheon National University, Incheon, Korea

³Research Institute of Basic Sciences, Incheon National University, Incheon, Korea

⁴Yellow Sea Research Institute, Incheon, Korea

(Received August 22, 2024/Revised October 10, 2024/Accepted October 10, 2024)

ABSTRACT - Domoic acid group toxins are a class of marine biotoxins associated with amnesic shellfish poisoning (ASP). These toxins are primarily synthesized by *Pseudonitzschia* spp., diatoms which proliferate in coastal waters and accumulate in bivalve mollusks, potentially causing toxicity upon consumption. In Korea, *Pseudonitzschia* spp. blooms are predominantly observed in spring and fall. Regulatory standards for domoic acid group toxins in marine products are being developed and enforced to address the issue of ASP. The World Health Organization (WHO) and the European Food Safety Authority (EFSA) are actively proposing and managing safety thresholds to mitigate human exposure. This review provides a comprehensive overview of the physicochemical properties of domoic acid toxins, analytical methods for their detection, documented cases of human exposure, and current domestic and international regulatory frameworks. This study establishes a robust foundation for systematic monitoring and effective safety management of domoic acid group toxins.

Key words: Domoic acid, Marine biotoxin, Amnesic shellfish poison, *Pseudonitzschia*

도모익산 군 독소(Domoic acid toxin)

도모익산(domoic acid, DA)군 독소는 기억상실성 패류 중독(amnesic shellfish poisoning, ASP)을 유발하는 대표적인 해양생물독소로, 홍조류인 *Condria armata* 및 규조류 *Pseudonitzschia* spp. 등이 생성하여 담치류 등 이매패류의 먹이로 이용된다^{1,2)}. DA에 의한 중독은 주로 독화된 패류 섭취로 발생한다. 섭취량에 따라 구토, 설사, 복통 등의 위장 증상 및 혼돈, 기억 상실, 발작, 혼수 상태와 같은 신경학적 증상이 나타날 수 있다. 심각한 경우, 영구적인 단

기 기억 상실이 발생하거나 사망에 이를 수 있다고 보고되었다^{3,4)}.

도모익산 군 독소는 카이닌산과 유사한 사이클릭 아미노산 구조에 3개의 카르복실기를 가지고 있는 친수성 독소로, 열에 안정적인 구조를 가지고 있어 실온에서는 분해되지 않는 특징을 가지고 있다⁵⁻⁷⁾.

도모익산 군 독소는 광학 이성질체인 *epi*-DA(DA C5'-부분입체 이성질체)를 비롯하여 기타 이성질체인 *iso*-DA A, B, C, D, E, F, G, H로 분류할 수 있다(Fig. 1)^{2,8-10)}. 기타 이성질체 중 *iso*-DA A, B, C, G, H는 홍조류 *Condria armata*에서 분리하였으며, 독화된 패류 조직 내에서는 검출되지 않는 특징이 있다^{2,11)}. *iso*-DA D, E, F는 규조류와 패류 조직 내에서도 검출되었으나 매우 소량인 것으로 확인되었다¹¹⁻¹³⁾.

Epi-DA는 도모익산 군 독소의 조직 내 장기 저장을 통하여 변환될 수 있으며⁹⁾, 자외선에 노출되었을 시에도 변

*Correspondence to: Young-Seok Han, NEB Co., Seoul 08054, B-1519, Korea
Tel: +82-2-6332-5714, Fax: +82-2-6005-9246
E-mail: neb.yshan@gmail.com

Copyright © The Korean Society of Food Hygiene and Safety. All rights reserved. The Journal of Food Hygiene and Safety is an Open-Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

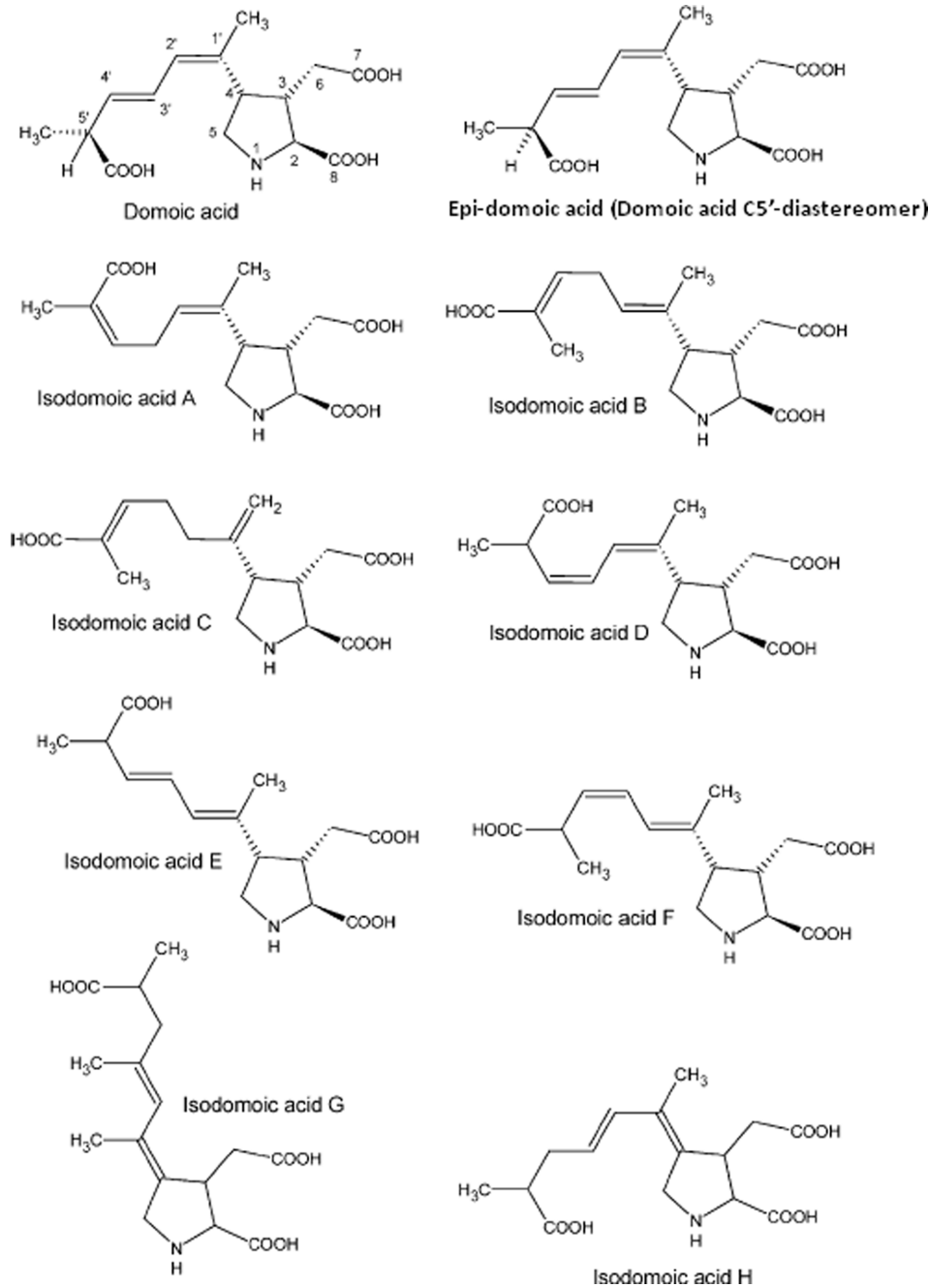


Fig. 1. Structure of domoic acid (DA) and various analogues¹⁵⁾

환이 가능함이 보고되었다. 이때 도모익산 군 독소의 *epi*-DA화는 가열에 의하여 가속화될 수 있음이 확인되었다^{7,14)}.

도모익산 군 독소의 분석법

도모익산 군 독소를 검출하는 방법으로는 high-performance liquid chromatography with an ultraviolet detection (HPLC-UV)¹⁶⁾, liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)¹⁷⁾ 등의 기기분석법과 마우스를 이용한 mouse bioassay (MBA)¹⁸⁾ 등이 이용되고 있다(Table 1). 현재 국

제적으로 사용되는 방법은 HPLC-UV법으로, EU와 일본에서 공식 분석법으로 채택되었다^{19,21)}. 국내에서는 2018년 4월 수산물 중 도모익산 시험법을 공개하고, 2019년 7월 8일 ‘식품의 기준 및 규격’ 일부개정고시안 행정예고에 HPLC-UV를 이용한 기억상실성패독 시험법을 포함시켰다²²⁾.

HPLC-UV 분석법은 도모익산이 자외선 242 nm 파장에서 흡광도를 나타내는 특징을 이용하여 분석하는 방법으로 빠르고 정확하다는 장점이 있으나, 도모익산 군 독소

Table 1. Analytical methods of DA group toxin by different countries

Country	Toxin	Sample (g)	Extraction			Clean-up	Instrument	Column	Guard column	Instrumental condition			Ref.
			Extraction solvent	Extraction	Extraction					Mobile phases	Flow rate (mL/min)	Injection volume (uL)	
Korea	DA	10	40 mL of 50% MeOH	2 min homogenize	Centrifuge, 0.2 um filter	HPLC-UV	C18 (150 mm ×4.6 mm, 5 μm)	C18 (4 mm ×3 mm, 5 um)	85:15 ACN with 0.1% TFA	1.0	20	242	22)
Japan	DA	10	40 mL of 50% MeOH	3 min homogenize	Centrifuge, C18 SPE cartridge	HPLC-UV	C18 (150 mm ×4.6 mm, 5 μm)	C18 (4 mm ×3 mm, 5 um)	85:15 ACN with 0.1% TFA	1.0	20	242	19)
EU	DA	4	16 mL of 50% MeOH	3 min homogenize	Centrifuge, 0.45 or 0.2 um filter	HPLC-UV	C18 (150 mm × 4.6 mm, 5 μm)	C18 (4 mm ×3 mm, 5 um)	85:15 ACN with 0.1% TFA	1.0	20	242	20,21)

유사체의 분리가 어려우며 수산물 내 존재하는 간섭 물질에 의한 매트릭스 효과가 존재한다는 단점이 있다²³⁻²⁵.

도모익산 군 독소의 국내외 오염 현황

도모익산 군 독소를 생산하는 미세조류는 규조류인 *Pseudonitzschia* 속으로, 전세계에 폭넓게 분포하고 있다. 국내 연안에서는 약 15종이 출현하는 것으로 알려져 있으나²⁶, *Pseudonitzschia* 속에는 현미경으로 분류할 수 없는 은닉종 (cryptic species)이 존재하기 때문에 실제로는 많은 종이 분포하고 있을 것으로 추정된다²⁷⁻²⁹.

Pseudonitzschia 속을 포함한 규조류는 해양 먹이사슬을 통해 어류 또는 패류 체내에 농축되고, 독화된 어패류를 섭취한 조류와 해양 포유류에게 영향을 미친다. Lefebvre 등에 의하면, *Pseudonitzschia australis*에 의해 독화된 멸치 (*Engraulis mordax*)를 섭취한 캘리포니아 바다사자(*Zalophus californianus*)의 사망 사례가 보고되었으며, 바다사자가 섭취한 것으로 추정되는 멸치 내장에서 최대 223 ug/g의 도모익산이 검출되었다. 사망한 바다사자의 배설물에서는 *Pseudonitzschia australis*의 절두체(*frustules*)가 발견되어 도모익산에 의한 중독으로 확인되었다³⁰. 또한 2004년부터 2007년까지 4년간 캘리포니아주 몬트레이만에 좌초한 바다사자의 배설물 내에서 도모익산이 검출되었으며³¹, 바다사자뿐 아니라 캘리포니아에서 좌초된 펠리컨과 가마우지, 고래 또한 도모익산에 의한 급성 중독이 원인인 것으로 확인되었다³²⁻³⁶.

국내에서는 DA 중독 사례는 보고되지 않았으나, 원인 조류인 *Pseudonitzschia* sp. 가 4-10월 사이에 관찰되며, 특히 여름철(7-9월)에 가장 많이 발생하는 것으로 확인되었다. 원인 조류는 인천, 담양, 진해, 거제 등 전국에서 발견되었다.^{29,37-39}

도모익산 군 독소로 인한 인체 노출 사례는 1987년 캐나다의 Prince Edward Island에서 오염된 담치(*Mytilus edulis*)을 섭취한 107명의 단체 중독 사례 1건으로 확인되었다. 중독된 환자가 섭취한 도모익산 군 독소는 60-290 mg으로 확인되었으며, 남성 체중(body weight, b.w.) 70 kg, 여성 체중 50 kg을 기준으로 산출하였을 때 섭취한 독소량은 0.9-4.2 mg/kg b.w.으로 보고되었다^{40,41}.

중독된 환자들의 주요 증세는 메스꺼움(77%), 구토(76%), 복통(51%), 설사(42%) 등 위장관 장애가 주로 나타났으며, 두통(43%) 및 단기 기억 상실(19%)의 증상이 확인되었다⁴⁰. 단기기억상실 증상이 확인된 환자 2명에게서 대뇌 피질의 포도당 대사 속도의 감소를 확인하여, 도모익산 군 독소가 기억상실에 영향을 주는 것이 확인되었다^{41,42}.

도모익산 군 독소의 독성

도모익산은 중추 신경계의 시냅스 전후 신경 말단에 위치한 글루타메이트 수용체와 결합하여 이상 반응을 야기

하는 것으로 알려져 있다⁴³⁾. 도모익산 군 독소는 체내 AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate)와 결합하여 Na^+ 가 세포 내로 유입되도록 유도하고, 카이네이트를 포함하는 비 NMDA (non-*N*-methyl-*D*-aspartate) 수용체와 결합하여 Ca^{2+} 가 유입되도록 한다. 도모익산 군 독소의 탈분극 유도 시간은 글루탐산에 비하여 길기 때문에 Ca^{2+} 의 유입이 과도하게 증가하게 되고, Ca^{2+} 의 세포 내 축적으로 인하여 칼슘 항상성과 관련된 세포 조절 메커니즘의 균형이 깨진다^{44,45)}.

도모익산 군 독소로 인한 위장관 장애 현상 및 신경학적, 행동학적 이상 반응은 클루타메이트 수용체에 결합한 도모익산 군 독소에 의한 칼슘 부하로 신경 손상이 발생하였기 때문이다^{42,46,47)}.

도모익산 군 독소는 체내에서 대사되거나 축적되지 않고 신장을 통해 배출이 확인되었으며, 혈청 내 독소의 평균 체류 시간은 30분으로 나타났다^{48,49)}. 다만 랫드(rat)를 대상으로 정맥투여한 실험에서 도모익산 군 독소가 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있으며, 특히 태반 장벽을 통과하여 모체에서 태아로 독소가 전달될 수 있음이 확인되었다^{48,50)}. 또한 모유 수유를 통하여 도모익산 군 독소의 전달 가능성이 있음이 보고된 바 있다⁵¹⁾.

도모익산 군 독소의 급성독성시험 결과는 주로 실험동물인 랫드와 마우스, 게잡이원숭이를 대상으로 하며, 중독 시 신체를 굵거나 구토, 식욕부진, 활동저하, 경련, 저작 및 발작 증상이 나타나는 것으로 보고되고 있다⁵²⁻⁵⁶⁾. 이와 같은 증상의 발현과 행동의 변화 위주의 독성평가를 시행하였기 때문에 LD₅₀ 등 독성종말점에 대한 연구 결과는 적은 것으로 확인되었다(Table 2).

마우스와 랫드를 대상으로 담치에서 추출한 도모익산 군 독소를 경구투여한 결과, 35 mg/kg b.w.에서 신체를 굵는 증상이 확인되었고, 47, 100 mg/kg b.w.을 투여한 마우스에게서 사망이 확인되었다. 그러나 용량에 따른 증상의 편차가 크기 때문에 다른 요인의 개입 가능성이 있다. pH를 4.0으로 정제한 도모익산을 경구투여한 결과 71 mg/kg b.w.

이상의 농도에서 마우스의 사망함이 관찰되었다⁵²⁾.

랫드는 70 mg/kg b.w. 농도의 도모익산을 경구투여하였을 때 발작이 관찰되었으며⁵²⁾, 다른 연구에서 80 mg/kg b.w.의 도모익산을 경구투여하였을 시 사망함이 확인되었다⁵³⁾.

Iverson 등은 마우스 복강 내 주사 투여 결과 도모익산 군 독소에 대한 NOAEL은 0.6 mg/kg b.w., LOAEL은 1.2 mg/kg b.w., LD₅₀은 5.8 mg/kg b.w.으로 제시하였다⁵²⁾. 그러나 이후 LD₅₀을 3.6 mg/kg, 2.9 mg/kg으로 제시한 연구가 확인되었다^{57,58)}.

랫드의 복강 내 주사 결과 최대무독성용량(no observed adverse effect level, NOAEL)은 0.65 mg/kg b.w.로 보고되었으며⁵⁹⁾, 1.32 mg/kg b.w. 이상 투여 시 해마 CA1/CA3 영역의 신경변성 및 신경교증 양상을 나타냄이 확인되었다⁶⁰⁾. 또한 투여 후 성장세포종의 활성화, 지방간대사 변화와 혈청 내 T3, T4 및 TSH 수치가 증가하는 사례도 보고되었다^{60,61)}.

도모익산 군 독소의 반복투여 독성평가 결과 장기간 노출로 인한 신체 대사나 독소 축적에는 영향이 없는 것을 확인하였다⁶⁴⁾. 64일간 5 mg/kg b.w. 농도의 도모익산을 경구투여한 랫드는 해마 CA3 영역의 미세구조 변화가 발생하였으나 섭취한 용량의 1.8%를 일정하게 배출하였으며⁶⁴⁾, 게잡이원숭이를 대상으로 한 경구투여 반복투여독성실험에서 투여 용량의 4-7%만 체내에 흡수된 것으로 보고되었다^{46,54)}.

도모익산 군 독소 이성질체를 이용하여 랫드를 대상으로 독성평가를 시행한 결과, 도모익산의 ED₅₀은 137 pmol이었으나 iso-DA A, B, C는 각각 171 pmol, 13,000 pmol, 3,150 pmol로 산출되어 유사체의 독성은 상대적으로 낮음이 확인되었다⁶⁵⁾.

또한 마우스를 대상으로 도모익산 및 이성질체를 복강 내 주사한 결과 도모익산의 LD₅₀은 6.0 mg/kg b.w.으로 확인되었으나 iso-DA C의 경우 20 mg/kg b.w.의 용량을 주사한 후에도 활동 저하만 관찰되었을 뿐 사망은 확인되지 않았다(Table 3)⁶³⁾.

Table 2. *In vivo* toxicity of DA group toxins

Species	Administration pathway	Endpoint (mg/kg b.w.)		Reference
CF1 mice	Intraperitoneal	NOAEL	0.6	
CF1 mice	Intraperitoneal	LOAEL	1.2	52)
CF1 mice	Intraperitoneal	LD ₅₀	5.8	
CD-1 mice	Intraperitoneal	LD ₅₀	3.6	57)
CD-1 mice	Intraperitoneal	LD ₅₀	2.9	58)
ICR mice	Intraperitoneal	LOAEL	0.5	62)
Swiss albino mice	Intraperitoneal	LD ₅₀	6.0	63)
Sprague-Dawley rat	Intraperitoneal	NOAEL	0.65	59)

Table 3. *In vivo* toxicity of DA group isotope toxins

Species	Administration pathway	Toxin	ED50 (pmol)	Reference
Swiss albino mice	Subcutaneous	Domoic acid	137	63)
		Iso-DA A	171	
		Iso-DA B	13,000	
		Iso-DA C	3,150	

Table 4. Health based guidance value of DA group toxins

Organization	LOAEL	Uncertainty factor			aRfD	Reference
		Interspecies Uncertainty factor	Intraspecies Uncertainty factor	Extrapolation Uncertainty factor		
EFSA	900 ug/kg b.w.	1	10	3	30 ug/kg b.w.	15)
FAO/ WHO /IOC	1,000 ug/kg b.w.	1	10	1	100 ug/kg b.w.	66)

도모익산 군 독소의 이성질체인 *epi*-DA 및 *iso*-DA D, E, F, G, H에 대한 독성 연구는 확인된 바 없으나 홍조류와 패류 등에서 소량 검출되는 점과 장기 보관 시 DA가 *epi*-DA로 변형되는 점, 도모익산 군 유사체가 상대적으로 낮은 독성을 나타낸 연구결과를 종합하여 미국과 유럽에서는 *epi*-DA의 독성등가계수를 1로 적용하도록 하였다^{14,20}.

도모익산 군 독소의 국내의 관리 동향

수산물 내 도모익산 군 독소 함량 기준은 20 mg/kg으로, 우리나라뿐 아니라 미국과 EU에서도 동일한 안전관리 기준을 가지고 있다^{15,66}. 일본에서는 수산물 내 도모익산 군 독소 함량 규제가 설정되어 있지 않다¹⁹.

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) /WHO (World Health Organization)/IOC (Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO) 연합에서는 1987년 캐나다에서 발생한 인체노출 사례에서 역학추적이 가능한 9명의 사례를 종합하여 인체노출안전기준을 제안하였다 (Table 4). 사례 분석 결과 9명 중 경증을 나타낸 6명의 DA 섭취량은 60-110 mg, 신경학적 증상을 나타낸 3명의 DA 섭취량은 270-290 mg인 것으로 확인되었다. FAO/WHO/IOC 연합에서는 도모익산 군 독소로 인한 중독 증상은 단발적이며 반복독성 및 만성독성 연구 데이터가 부족하여 일일 섭취 한계량(tolerable daily intake, TDI)을 산출할 수 없다고 판단하였다. 따라서 인간 평균 체중 60 kg을 기준으로 하여 최소 유해용량(lowest observed adverse effect level, LOAEL)을 1 mg/kg b.w.으로 설정하였으며, 독소 자체의 불확실성계수 10을 적용하여 급성독성참고치(acute reference dose, aRfD)는 100 ug/kg b.w.로 산출하였다⁶⁶.

EFSA 또한 동일한 인체노출 사례를 토대로 하여 인체노출안전기준을 설정하였다(Table 4). 역학 추적이 가능한 환자 중 유일한 무증상자의 도모익산 군 독소 노출량은

0.2-0.3 mg/kg b.w.로 확인되었으며, 유증상자 8명의 노출 추정치를 계산하여 LOAEL을 0.9 mg/kg b.w.로 설정하였다. aRfD를 산출하기 위하여 LOAEL-NOAEL 외삽 계수 3을 적용하였으며, 107명 중 9명의 역학조사로는 전체 사례를 대표할 수 없다고 판단하여 개인간 차이에 불확실성 계수 10을 적용하였다. 따라서 최종 불확실성계수는 30으로 설정하여 aRfD는 30 ug/kg b.w.로 산출하였다¹⁵.

Conclusion

기후변화로 인해 국내 연안에서도 해양생물독소 중 기억상실성 패류독소로 구분되는 도모익산 군 독소 생성 미세조류가 출현하고 있다. 현재 기억상실성 패류독소는 국내에서 수산물을 대상으로 관리하고 있으나, 독화된 수산물 섭취와 노출량에 대한 인체노출안전기준은 명시되어 있지 않다. 이에 국내외 도모익산 군 독소의 독성 정보와 분석법, 노출 사례 및 관리현황 등을 조사하였으며, 폭넓은 조사는 도모익산 군 독소의 안전관리 강화를 위한 기초자료로 활용될 것으로 기대된다.

Acknowledgements

본 연구는 2024년도 식품의약품안전처의 연구개발비(20163MFDS641)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

국문요약

도모익산(domoic acid) 군 독소는 기억상실성 패류중독(amic shellfish poison, ASP)을 유발하는 해양생물독소이다. 도모익산은 주로 규조류 *Pseudonitzschia* sp. 에서 생성되어 이매패류의 체내에 축적되어 독화된다. 우리나라 연안에서는 봄철과 가을철에 *Pseudonitzschia* sp.의 출현이

보고되고 있으며, 수산물 내 도모익산 군 독소의 함량 기준을 설정하여 관리하고 있다. WHO와 EFSA에서는 선제적 안전관리를 위하여 인체노출안전기준안을 제안하여 관리하고 있다. 본 연구는 도모익산 군 독소의 이화학적 특성, 분석법, 인체 노출 사례와 국내외 관리 현황 등의 자료를 검토하여 도모익산 군 독소의 체계적인 모니터링과 안전관리의 기반을 마련하고자 수행되었다.

Conflict of interests

The authors declare no potential conflict of interest.

ORCID

Kyoungah Lee	https://orcid.org/0009-0007-1115-2420
Youngjin Kim	https://orcid.org/0009-0005-3525-2886
Kanghyun Lee	https://orcid.org/0009-0006-8247-7807
Namhyun Kim	https://orcid.org/0009-0006-6973-2674
Jang Kyun Kim	https://orcid.org/0000-0001-7008-6768
Youn-Jung Kim	https://orcid.org/0000-0003-1482-8506
Jungsuk Lee	https://orcid.org/0000-0002-3850-8438
Young-Seok Han	https://orcid.org/0000-0002-1897-292X

References

- Bates, S.S., Bird, C.J., de Freitas, A.S.W., Foxall, R., Gilgan, M., Hanic, L.A., Johnson, G.R., McCulloch, A.W., Odense, P., Pocklington, R., Quilliam, M.A., Sim, P.G., Smith, J.C., Subba Rao, D.V., Todd, E.C.D., Walter, J.A., Wright, J.L.C., Pennate diatom *Nitzschia pungens* as the primary source of domoic acid, a toxin in shellfish from eastern Prince Edward Island, Canada. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **46**, 1203-1215 (1989).
- Zaman, L., Arakawa, O., Shimosu, A., Onoue, Y., Nishio, S., Shida, Y., Noguchi, T., Two new isomers of domoic acid from a red alga, *Chondria armata*. *Toxicol.*, **35**, 205-212 (1997).
- Lefebvre, K.A., Robertson, A., Domoic acid and human exposure risks: a review. *Toxicol.*, **56**, 218-230 (2010).
- Zabaglo, K., Chrapusta, E., Bober, B., Kaminski, A., Adamski, M., Bialczyk, J., Environmental roles and biological activity of domoic acid: a review. *Algal Res.*, **13**, 94-101 (2016).
- Quilliam, M.A., Analytical chemistry of phycotoxins in seafood and drinking water. *J. AOAC Internat.*, **84**, 1615-1616 (2001).
- Johannessen, J.N., Stability of domoic acid in saline dosing solutions. *J. AOAC Internat.*, **83**, 411-412 (2000).
- Wright, J.L., Bird, C.J., De Freitas, A.S., Hampson, D., McDonald, J., Quilliam, M.A., Chemical methods for domoic acid, the amnesic shellfish poisoning (ASP) toxin. *Manual on harmful marine microalgae, monographs on oceanographic methodology.*, **11**, 247-266 (2003).
- Meda, M., Kodama, T., Tanaka, T., Yoshizumi, H., Takemoto, T., Nomoto, K., Fujita, T., Structures of isodomoic acids A, B and C, novel insecticidal amino acids from the red alga *Chondria armata*. *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4892-4895 (1986).
- Wright, J., Bird, C., De Freitas, A., Hampson, D., McDonald, J., Quilliam, M., Chemistry, biology, and toxicology of domoic acid and its isomers. *Can. Dis. Wkly. Rep.*, **16**, 21-26 (1990).
- Walter, J.A., Falk, M., Wright, J.L.C., Chemistry of the shellfish toxin domoic acid: characterization of related compounds. *Can. J. Chem.*, **72**, 430-436 (1994).
- Wright, J.L.C., Quilliam, M.A., Methods for domoic acid, the amnesic shellfish poisons. *Manual on harmful marine microalgae. IOC Manuals and Guides.*, **33**, 113-127 (1995).
- Zhao, J.Y., Thibault, P., Quilliam, M.A., Analysis of domoic acid isomers in seafood by capillary electrophoresis. *Electrophoresis*, **18**, 268-276 (1997).
- Jeffery, B., Barlow, T., Moizer, K., Paul, S., Boyle, C., Amnesic shellfish poison. *Food chem. Toxicol.*, **42**, 545-557 (2004).
- U.S. Food and Drug Administration (FDA), National Shellfish Sanitation Program (NSSP) guide for the control of molluscan shellfish, shellfish laboratory evaluation checklist for domoic acid (ASP HPLC-UV), FDA, College Park, MD, USA (2019).
- European Food Safety Authority (EFSA), Marine biotoxins in shellfish—Domoic acid. *EFSA Journal.*, **1181**, 1-61 (2009).
- AOAC, AOAC Official Method 991.26. Domoic acid in mussels. liquid chromatographic method, Official methods of analysis of AOAC International, Gaithersburg, Maryland, MD, USA (2000).
- Furey, A., Lehane, M., Gillman, M., Fernandez-Puente, P., James, K.J., Determination of domoic acid in shellfish by liquid chromatography with electrospray ionization and multiple tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, **938**, 167-174 (2001).
- AOAC, AOAC Official Method 959.08. Paralytic shellfish poison. biological method, Official methods of analysis of AOAC International, Gaithersburg, Maryland, MD, USA (2000).
- Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (MAFF), (2024, October 10). Guidelines for risk management of shellfish toxins in Bivalves. Retrieved from https://www.maff.go.jp/syuan/tikusui/gyokai/g_kenko/busitu/pdf/150306_kaidoku_guide.pdf
- European Union Reference Laboratory for Marine Biotoxins (EURLMB), EU-Harmonised Standard Operating Procedure for determination of domoic acid in shellfish and finfish by RP-HPLC using UV detection, Vigo, Spain, 1-12 (2008).
- European Union Reference Laboratory for Marine Biotoxins (EURLMB), EU-Harmonised Standard operating procedure for determination of lipophilic marine biotoxins in molluscs by LC-MS/MS, European Union Reference Laboratory for Marine Biotoxins Vigo, Spain (2015).

22. Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), Korean food standard, Cheongj, Korea (2023).
23. Hess, P., Gallacher, S., Bates, L.A., Brown, N., Quilliam, M.A., Determination and confirmation of the amnesic shellfish poisoning toxin, domoic acid, in shellfish from Scotland by liquid chromatography and mass spectrometry. *J. AOAC Int.*, **84**, 1657-1667 (2001).
24. Lopez-Rivera, A., Suarez-Isla, B.A., Eilers, P.P., Beaudry, C.G., Hall, S., Fernandez Amandi, M., Furey, A., James, K.J., Improved high-performance liquid chromatographic method for the determination of domoic acid and analogues in shellfish: effect of pH. *Anal. Bioanal. Chem.*, **381**, 1540-1545 (2005).
25. Maroulis, M., Monemvasios, I., Vardaka, E., Rigas, P., Determination of domoic acid in mussels by HPLC with post-column derivatization using 4-chloro-7-nitrobenzo-2-oxa-1, 3-diazole (NBD-Cl) and fluorescence detection. *J. chromatogr. B*, **876**, 245-251 (2008).
26. Park, J.G., Kim, E.W., Lim, W.A., Potentially toxic *pseudo-nitzschia* species in Tongyeong ocastal waters, Korea. *J. Korean Soc. Oceanogr.*, **14**, 163-170 (2009).
27. Lundholm, N., Hasle, G.R., Fryxell, G.A., Hargraves, P.E., Morphology, phylogeny and taxonomy of species within the *Pseudo-nitzschia americana* complex (Bacillariophyceae) with descriptions of two new species, *Pseudo-nitzschia brasiliana* and *Pseudo-nitzschia linea*. *Phycologia*, **41**, 480-497 (2002).
28. Wang, P., Liang, J., Lin, X., Chen, C., Huang, Y., Gao, Y., Gao, Y., Morphology, phylogeny and ITS-2 secondary structure of *Pseudo-nitzschia brasiliana* (Bacillariophyceae), including Chinese strains. *Phycologia*, **51**, 1-10 (2012).
29. Hur, Y.B., Park, J.G., The Morphological Characteristics of *Pseudo-nitzschia* cf. *brasiliana* Observed in Korea Strait, 2010. *Korean J. Environ. Biol.*, **32**, 335-343 (2014).
30. Lefebvre, K.A., Powell, C.L., Busman, M., Doucette, G.J., Moeller, P.D., Silver, J.B., Miller, P.E., Hughes, M.P., Singaram, S., Silver, M.W., Tjeerdema, R.S., Detection of domoic acid in northern anchovies and California sea lions associated with an unusual mortality event. *Nat. Toxins*, **7**, 85-92 (1999).
31. Bargu, S., Goldstein, T., Roberts, K., Li, C., Gulland, F., *Pseudo-nitzschia* blooms, domoic acid, and related California sea lion strandings in Monterey Bay, California. *Mar. Mammal Sci.*, **28**, 237-253 (2012).
32. Work, T.M., Barr, B., Beale, A.M., Fritz, L., Quilliam, M.A., Wright, J.L.C., Epidemiology of domoic acid poisoning in brown pelicans (*Pelecanus occidentalis*) and Brandt's cormorants (*Phalacrocorax penicillatus*) in California. *J. Zoo Wildl. Med.*, **24**, 54-62 (1993).
33. Wekell, J.C., Gauglitz Jr, E.J., Bamett, H.J., Hatfield, C.L., Simons, D., Ayres, D., Occurrence of domoic acid in Washington State razor clams (*Siliqua patula*) during 1991-1993. *Nat. Toxins*, **2**, 197-205 (1994).
34. Sierra-Beltrán, A.P., Cruz, A., Núñez, E., Del Villar, L.M., Cerecero, J.L., Ochoa, J., An overview of the marine food poisoning in Mexico. *Toxicol.*, **36**, 1493-1502 (1998).
35. Özogul, F., Hamed, I., 2018. Marine-based toxins and their health risk in food quality: Balancing health and disease, Elsevier, Aemstelredam, Netherlands, pp. 109-144.
36. Doucette, G.J., Mikulski, C.M., King, K.L., Roth, P.B., Wang, Z., Leandro, L.F., DeGrasse, S.L., White, K.D., De Biase, D., Gillett, R.M., Rolland, R.M., Endangered North Atlantic right whales (*Eubalaena glacialis*) experience repeated, concurrent exposure to multiple environmental neurotoxins produced by marine algae. *Environ. Res.*, **112**, 67-76 (2012).
37. Kim, H.J., Park, J.Y., Son, M.H., Moon, C.H., Long-term variations of phytoplankton community in Coastal Waters of Kyoungju city area. *J. Fish. Mar. Sci. Educ.*, **28**, 1417-1434 (2016).
38. Lim, W.A., Park, T.G., Park, J.G., Lee, K.J., Ha, K.S., Doucette, G.J., Temporal changes and toxicity of *Pseudo-nitzschia* species. *PICES Sci. Rep.*, **53**, 28-32 (2017).
39. Yoo, J.-S., Monitoring of algal bloom at Seomjin River estuary, southern coast of Korea. *Algae*, **18**, 361-363 (2003).
40. Perl, T.M., Bédard, L., Kosatsky, T., Hockin, J.C., Todd, E.C., Remis, R.S., An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. *N. Engl. J. Med.*, **322**, 1775-1780 (1990).
41. Todd, E.C.D., Domoic acid and amnesic shellfish poisoning—a review. *J. Food Prot.*, **56**, 69-83 (1993).
42. Teitelbaum, J.S., Zatorre, R.J., Carpenter, S., Gendron, D., Evans, A.C., Gjedde, A., Cashman, N.R., Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *N. Engl. J. Med.*, **322**, 1781-1787 (1990).
43. Ozawa, S., Kamiya, H., Tsuzuki, K., Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.*, **54**, 581-618 (1998).
44. Lerma, J., Paternain, A.V., Rodríguez-Moreno, A., López-García, J.C., Molecular physiology of kainate receptors. *Physiol. Rev.*, **81**, 971-998 (2001).
45. Ramsdell, J.S., 2007. The molecular and integrative basis to domoic acid toxicity. Phycotoxins: chemistry and biochemistry, 1st ed, Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, USA, pp. 223-250.
46. Pulido, O.M., Domoic acid toxicologic pathology: a review. *Mar. Drugs*, **6**, 180-219 (2008).
47. Doucette, T.A., Tasker, R.A., 2008. Domoic acid: detection methods, pharmacology, and toxicology, in Seafood and freshwater toxins, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, pp. 415-448.
48. Preston, E., Hynie, I., Transfer constants for blood-brain barrier permeation of the neuroexcitatory shellfish toxin, domoic acid. *Can. J. Neurol. Sci.*, **18**, 39-44 (1991).
49. Suzuki, C.A. Hierlihy, S.L., Renal clearance of domoic acid in the rat. *Food Chem. Toxicol.*, **31**, 701-706 (1993).
50. Maucher, J.M., Ramsdell, J.S., Maternal–fetal transfer of domoic acid in rats at two gestational time points. *Environ. Health perspect.*, **115**, 1743-1746 (2007).
51. Maucher, J.M., Ramsdell, J.S., Domoic acid transfer to milk: evaluation of a potential route of neonatal exposure. *Environ.*

- Health perspect.*, **113**, 461-464 (2005).
52. Iverson, F., Truelove, J., Nera, E., Tryphonas, L., Campbell, J., Lok, E., Domoic acid poisoning and mussel-associated intoxication: preliminary investigations into the response of mice and rats to toxic mussel extract. *Food Chem. Toxicol.*, **27**, 377-384 (1989).
 53. Tryphonas, L., Truelove, J., Iverson, F., Todd, E.C., Nera, E.A., Neuropathology of experimental domoic acid poisoning in non-human primates and rats. *Canada Diseases Weekly Report.*, **16**, 75-81 (1990).
 54. Truelove, J., Mueller, R., Pulido, O., Martin, L., Fernie, S., Iverson, F., 30-day oral toxicity study of domoic acid in Cynomolgus monkeys: Lack of overt toxicity at doses approaching the acute toxic dose. *Nat. Toxins.*, **5**, 111-114 (1997).
 55. Baron, A.W., Rushton, S.P., Rens, N., Morris, C.M., Blain, P.G., Judge, S.J., Sex differences in effects of low level domoic acid exposure. *Neurotoxicology*, **34**, 1-8 (2013).
 56. Schwarz, M., Jandová, K., Struk, I., Maresova, D., Pokorný, J., Riljak, V., Low dose domoic acid influences spontaneous behavior in adult rats. *Physiol. Res.*, **63**, 369-376 (2014).
 57. Grimmelt, B., Nijjar, M.S., Brown, J., Macnair, N., Wagner, S., Johnson, G.R., Amend, J.F., Relationship between domoic acid levels in the blue mussel (*Mytilus edulis*) and toxicity in mice. *Toxicon.*, **28**, 501-508 (1990).
 58. Tasker, R.A.R., Connell, B.J., Strain, S.M., Pharmacology of systemically administered domoic acid in mice. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **69**, 378-382 (1991).
 59. Sobotka, T.J., Brown, R., Quander, D.Y., Jackson, R., Smith, M., Long, S.A., Barton, C.N., Rountree, R.L., Hall, S., Eilers, P., Johannessen, J.N., Scallet, A.C., Domoic acid: neurobehavioral and neurohistological effects of low-dose exposure in adult rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, **18**, 659-670 (1996).
 60. Appel, N.M., Rapoport, S.I., O'Callaghan, J.P., Sequelae of parenteral domoic acid administration in rats: comparison of effects on different anatomical markers in brain. *Synapse.*, **25**, 350-358 (1997).
 61. Alfonso, M., Duran, R., Campos, F., Perez-Vences, D., Faro, L.R.F, Arias, B., Mechanisms underlying domoic acid-induced dopamine release from striatum: an *in vivo* microdialysis study. *Neurochem. Res.*, **28**, 1487-1493 (2003).
 62. Peng, Y.G., Ramsdell, J.S., Brain Fos induction is a sensitive biomarker for the lowest observed neuroexcitatory effects of domoic acid. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **31**, 162-168 (1996).
 63. Munday, R., Holland, P.T., McNabb, P., Selwood, A.I., Rhodes, L.L., Comparative toxicity to mice of domoic acid and isodomoic acids A, B and C. *Toxicon.*, **52**, 954-956 (2008).
 64. Truelove, J., Mueller, R., Pulido, O., Iverson, F., Subchronic toxicity study of domoic acid in the rat. *Food Chem. Toxicol.*, **34**, 525-529 (1996).
 65. Sawant, P.M., Holland, P.T., Mountfort, D.O., Kerr, D.S., *In vivo* seizure induction and pharmacological preconditioning by domoic acid and isodomoic acids A, B and C. *Neuropharmacology*, **55**, 1412-1418 (2008).
 66. Toyofuku, H., Joint FAO/WHO/IOC activities to provide scientific advice on marine biotoxins. *Mar. Pollut. Bull.*, **52**, 1735-1745 (2006).