

随 想

フグはフグ毒をつくらない？

佐々木 教祐

今年の夏は病原性大腸菌 O-157 による食中毒で終始しました。この細菌がつくる毒素は溶血性尿毒症を引き起こし死者もでました。この病原性大腸菌は1982年にアメリカのオレゴン州とミシガン州でハンバーガーによる食中毒を引き起こしました。その毒素はベロ毒素(Verotoxin、VT)と呼ばれ、戦前こどもを中心に猛威を振るったエキリ(疫痢)と同じと思われる志賀赤痢菌がつくる毒素と同じVT1、相同性が60%のVT2の二種類があり、分子量約3万のAサブユニットと分子量4000~7000のBサブユニットから構成されているタンパク毒素で、VT1のBサブユニットの立体構造はすでに報告されています。

さて食中毒というと毎冬に必ず数人の死者が出るのがフグ中毒です。「フグは食いたし命は惜しし」と言われるように、中毒の危険を知らながらその美味しさにひかれて日本人はついつい食べてしまうということでしょうか。フグは縄文時代の貝塚からも見つかることから、かなり昔から食べていたと思われます。動きの鈍いフグは古代人にとっては捕らえ易い獲物だったのでしょう。また中国の秦の始皇帝の時代に書かれた「山海経」という本にもフグが人を殺すと書かれているとのこと。日本、朝鮮、中国以外の国ではフグは食べないようです。フグは熱帯および温帯の海に広く生息しているのですから、やはり毒魚であることが知られているためだと思います。フグの毒の科学的研究は当然日本で最も活発に進められました。東京大学の田原が明治の終わりにフグの毒素を取り出し、それにテトロドトキシンと名前を付けました。以来毒の精製が進められ、1952年には純粋な毒の結晶が得られましたがその化学構造は容易には解明できませんでした。しかし1964年の京都で開かれた国際天然物化学会議で東京大学の津田グループ、名古屋大学の平田グループ、アメリカのウッドワードグループの3者がテトロドトキシンの構造を発表し、期せずして同じ化学構造に達したことが明らかになりました。私はその頃名古屋大学の平田教授の所の学生で、この研究には関わっていませんでしたが大変興奮したことを思い出します。図に示しました複雑なテトロドトキシンの構造を明らかにできたのは、X線結晶構造解析という新しい方法の発展でした。上記の3グルー

プともこの方法によって初めて構造解明することができました。現在、私がX線結晶構造解析を用いてタンパク質の立体構造を解明し、酵素などの反応の仕組みを明らかにする研究をしておりますのもこの時のことが強烈な印象として残っていたからでした。

フグを食べて中毒をしたとき、まず起こるのは唇や指先のしびれです。ついでしびれは顔、手指から手足に広がり、ついには運動の麻酔が起こり歩けなくなります。これらの症状に伴って吐くことも多く、ときには頭痛を訴えることもあります。更に症状が進むと舌や喉の麻酔が起こり、ものを飲み込むことも話すことも困難になります。さらに血圧も下がり、呼吸困難に陥り、ついには全身の反射機能が消失し、最後には呼吸が止まって死に至ります。

どのようにしてフグ中毒は起こるのでしょうか。フグ毒は動物の神経や筋肉を麻痺させる作用を持っています。簡単に説明しますと、神経細胞の長い軸索の細胞の膜を隔てて、その内側は電氣的にマイナス、外側はプラスになっています。これは細胞の内から外へナトリウムイオンを常にポンプで汲み出しているためです。神経に刺激が伝わると膜にあるナトリウムイオンの通路が開かれ大量のナトリウムイオンが膜の外から内へ急激に流れ込み瞬間的に膜の内側の電位がプラスになります。このようにできる電圧の山がすぐ隣の部分を刺激し次の電圧の山ができます。初めの部分のナトリウムイオンが通った穴はすぐにふさがれ、カリウムイオンを外に汲み出すことによって膜の内外の電位差はもとの状態にもどります。フグ毒テトロドトキシンは刺激によって開くはずのナトリウムイオンの通路をふさいでしまいます。そのため神経は刺激を受けても電気信号を伝えることができず麻痺してしまいます。筋肉細胞も同様な仕組みでやはりフグ毒によって麻痺します。

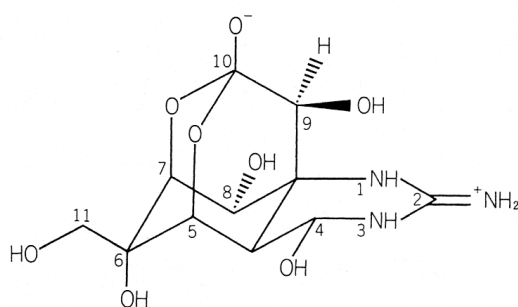
フグ毒テトロドトキシンはフグ以外にも色々な生物に存在することが明らかになってきました。カリフォルニアイモリの卵にある毒タリカトキシンもフグ毒テトロドトキシンと同じだったことが1964年の京都の会議で発表されました。調べてみると日本のイモリにも微量のフグ毒が含まれているそうです。その後中南米コスタリカの鮮やかな黄色の斑点のあるカエルの皮膚からもテトロドトキシンが見つかり、原住民が矢毒として使っていたことも分かりました。海の動物ツムギハゼ、ヒョウモンダコ、カブトガニなど多くのものがフグ毒をもっていることがわかってきました。

ではかれらの生活の中でフグ毒はどんな役目をしているのでしょうか。多くのフグでは毒は卵巣と肝臓に集中しています。毒は産み落とされた卵にも残っており卵を外敵から守ることにあるのではないかと推測されます。また皮に毒

を持つフグでは電気ショックを与えるとフグ毒を放出することが分かりました。また毒を持つフグの肝臓の小片を魚に餌として与えると、いったんは口に含んでもすぐ吐き出してしまいます。このように魚はきわめて薄い濃度のフグ毒も感じそれを避ける行動を持っているようです。すなわちフグ毒は外敵から身を守る役目をしているように思われます。

さてフグ一匹ずつについて毒の量を調べてみると、強い毒を持っているものは10%くらいであることが分かりました。また強い毒を持つフグの種類はフグ毒に強いことも分かっています。このような結果はフグ毒は食物連鎖を通じて入ってくるのではないかと推定させます。また毒性の強い天然のクサフグから放卵させ、人工受精させて仔魚が生まれます。これを3年間養殖しても毒性はまったく現れなかったそうです。

フグがフグ毒をつくらないとするとフグ毒は何処から来るのでしょうか。つぎに研究者は当然その餌に注目しました。各地から集まるフグの胃の内容物を分析してみると、消化管の内容物に毒性の強いフグはその肝臓の毒性も強いことが分かりました。それではだれがフグ毒をつくらしているのでしょうか。その犯人探しが始まりました。フグが餌にしているエビ、カニ、貝、ヒトデ、ゴカイ、次にこれらが食べているものというように食物連鎖をたどって追求が進んでいきました。最終的には、フグ毒をつくる海洋細菌が1985年発見され、調べてみるとその他にも多くの細菌がフグ毒をつくることになってきました。多くの研究からフグ毒をつくる細菌はビブリオ科のものばかりでなく、アルテロモナス属にもあることが分かり、さらに次々と新しい細菌が追加されています。また海底の堆積物からも微量のフグ毒が検出されています。



テトロドトキシンの化学構造

このように食物連鎖によってフグ毒が濃縮されるという仮説を裏付ける証拠が沢山出てきておりますが、これで全てがわかったということにはなりません。突然起こる魚や貝による中毒に対し適切な処置をするためにも、広大な海の不思議を明らかにしていくためにも地道

な基礎研究がさらに必要とされるのではないのでしょうか。

(名古屋大学医療技術短期大学部教授)