

健康文化

## 魚介類による食中毒と海洋天然物化学

岡田 邦輔

食中毒と言えば、なんといってもフグが連想される。太古の時代から魚介類を食料としてきた人間にとってフグとのつき合いも古いようである。約2000年前の中国の古書にフグ中毒が発生していたことが記載されているが、我が国では奈良・平安時代から食べていたという記録もあるという。フグの毒は神経を麻痺させ、やがて呼吸を停止し、死に至らしめる。過去45年間の統計をみると約1800人の命が失われ、その半数以上は1960年代までに集中しているが、最近ではあまり聞かなくなった。フグの毒が単離されたのは、1909年のことで、粗毒ながら、テトロドトキシンと命名された。以来、フグ毒ほど多くの研究者がかかわった天然物は他に例がない。激しい競争のすえ、1964年京都で開かれた天然有機化合物国際会議の席で、日本の2チームと米国のグループによって同じ構造式が発表された。いずれも誘導体のX線構造解析によるものであった。また、その2~3年後には、日本人研究者によって、細胞のナトリウム活性化機構を選択的に阻害するという分子レベルでの薬理作用も明らかにされ、さらに1972年、その全合成も日本人の手で達成された。最もフグを食し、最も多くの犠牲者をだした日本人が、フグ毒研究において全ての面で先導的な役割を果たしたことは、なんとも感慨深いものである。フグ毒の構造解明の裏には、X線による構造解析技術の進歩があったが、同様に有機化合物の分離・分析技術、分析機器の進歩もめざましいものがあった。それまで不可能と思われていた微量成分の分離・同定も次第に現実のものとなってきた。その結果、テトロドトキシンはなにもフグの専売特許ではないことがわかってきたのである。最初の例は、1964年のカリフォルニアイモリにフグとよく似た毒成分が含まれているという報告であるが、まもなくそれは、テトロドトキシンであることがわかった。1970年代にはいると、ツムギハゼ、ヒョウモンダコやカエル類、カニ類にもフグと同じ毒が確認された。さらに、

食中毒事件をきっかけに、ボウシュウボラ、バイ、オオナルトボラなどの巻き貝や、アオブダイ、ナンヨウブダイなどの魚類からもフグ毒が検出された。このように、フグ毒が数多くの動物に含まれていること、また、毒の含量にも大きな個体差、地域差、季節変動などがあることは、よく知られていたことであった。これらのことから、フグ毒テトロドトキシンは個々の動物によって生産されるのではなく、全く別の生物が生産し、食物連鎖による毒化説が有力となった。まず微生物が疑われ、1985年、最初の細菌が見つかった。以来、フグ毒の生産菌はつぎつぎと発見され、今では、*Bacillus*, *Micrococcus*, *Alteromonas*, *Acinetobacter*, *Vibrio* 属など、グラム陽性・陰性にまたがって20数株に及んでいる。

食中毒で怖いのは何もフグに限ったことではない。ムラサキイガイなどの二枚貝による麻痺を伴う食中毒がある。北米、カナダの太平洋、大西洋両海岸では昔から食中毒が発生していた記録がある。しかし、貝の毒化は赤潮の大量発生と密接に関連していることがわかり、アラスカに住む原住民は昔から赤潮が出ると、貝を食べないように注意していたという。日本では、1975年尾鷲湾で同種の赤潮が観測され、その後全国的に貝の毒化が観測されるようになった。この種の赤潮は春から夏にかけて大量発生するが、通常冬には殆ど見られない。食中毒の症状は、口、舌、顔面のしびれに始まり次第に四肢の末端にまで広がる。やがて全身の麻痺に変わり、最後は呼吸麻痺で死亡するというものである。その作用は、フグ毒テトロドトキシンと酷似し、神経細胞のナトリウムチャンネルを特異的に阻害することである。有毒成分が初めて単離されたのは1957年とされているが、サキシトキシンと命名されたのは1962年のことであった。1975年には、その奇妙な構造が明らかになった。やがて有毒赤潮は、渦鞭毛藻類の *Alexandrium* 属の3種であることも確認された。その後、この種のプランクトンからサキシトキシンをはじめ、少しずつ構造の違うネオサキシトキシン、ゴニオトキシンなど、20種を超える有毒成分が単離・構造決定され、今ではその分析法も確立されている。

1976年宮城県でムラサキイガイによる食中毒が発生した。しかし、その症状は麻痺ではなく、激しい下痢を伴うものであった。一過性で死ぬことはまずない。毒は脂溶性で、これまでのものとは全く異なる化合物であることは容易に推定できたので、症状からして、下痢性貝毒と呼ばれるようになった。毒

化する貝は主にムラサキイガイ、ホタテガイ、コタマガイなどで、やがて毒の生産者は渦鞭毛藻類ディノフィシス属の主として2種のプランクトンであることも突きとめられた。また、この食中毒は、オカダ酸、ディノフィシストキシン、ペクテノトキシン、エソトキシン等、数種の毒成分が関係していることも明らかになっている。構造については、1981年のオカダ酸以来つぎつぎと明らかにされた。この種の食中毒は、ヨーロッパでは日本以上にたびたび発生し、これまでに1万人以上の患者が記録されているという。

シガテラとは、熱帯、亜熱帯海域におけるサンゴ礁の周辺に生息する毒魚によっておこる比較的死亡率の低い食中毒の総称である。南方産のバラフエダイ、オニカマス、バラハタ、サザナミハギ、ドクウツボ等は危険性の高い魚であると言われているが、常に毒化しているわけではないので、厄介である。中毒症状は下痢や嘔吐の消化器障害、血圧降下などの循環器障害、知覚異常などの神経障害などが挙げられるが、症状の内容、程度は複雑である。シガテラの主要毒であるシガトキシンがドクウツボの肝臓から単離されたのは1967年のことであったが、構造決定の作業は難航し、結論がでたのは1989年である。数トンのドクウツボから単離された1ミリグラム以下の量での構造決定であったという。この間、サザナミハギから、別種の毒性分が検出され、マイトトキシンと命名された。さらに興味深いことに、サザナミハギの消化管から多数の藻類が発見され、そのうちの一つは新種の渦鞭毛藻で、*Gambierdiscus toxicus* と命名された。まもなく、この *G. toxicus* から2種の毒、即ちシガトキシンとマイトトキシンが検出されたことは言うまでもない。マイトトキシンの構造は1996年によく解明された。試料入手の困難さに加え、複雑で、あまりにも巨大な分子であったことが遅れた理由であろう。その分子量は3422で、現在知られている天然物の中では最大である。薬理活性も最強であると言われ、1ミリグラムの毒で100万匹のハツカネズミを殺すことができるとのこと。作用機序については、細胞内のカルシウムの濃度を引き上げることがわかっている。

一方、同じサンゴ礁に棲むアオブダイの毒はシガテラとは異なる症状を示すが、腔腸動物パリトア（イワスナギンチャク）の棲む海域との関連が噂されていた。事実、このパリトアから1971年有毒成分が単離され、パリトキシンと呼ばれた。この毒は魚類のみならず、腔腸動物、甲殻類、藻類にまで含まれ、

現在毒を生産する生物として、渦鞭毛藻 *Ostreopsis siamensis* が疑われている。パリトキシンの薬理作用は、神経膜のナトリウムイオンの透過性を高めるといふ。この作用はフグ毒テトロドトキシンの作用の反対であるが、お互いの作用を打ち消しあうことはない。高性能の核磁気共鳴装置を駆使して、1981年初めてその構造が発表されたとき、当時としては予想を越えた構造の新規性と、巨大で複雑な分子の出現に、全ての天然物化学者が驚嘆したという。分子量2677のパリトキシンは、前述のマイトトキシンとともに、天然有機化合物のなかでも巨大分子の双璧と言われている。

最後に、バイの毒についてお話ししよう。バイは日本沿岸各地の砂泥底に棲息する肉食性の巻き貝である。1965年静岡県富士市でバイ（海つぼ）の喫食による食中毒事件が多発した。中毒の症状は、視力減退、瞳孔散大、口渇、腹部膨満、便秘などであった。バイの毒化は1969～1971年をピークに徐々に減少し、1977年の調査では殆ど無毒となったとのことである。中毒発生以来、捕獲・保存されていたバイからは3種の毒性分が検出されたが、そのうち毒性の最も弱い成分はスルガトキシンと命名され、1972年には構造が解明された。さらに、1981年には最も毒性の強いネオスルガトキシンの構造も明かとなった。ネオスルガトキシンの瞳孔散大作用はアトロピンの10倍、ニコチン受容体の阻害作用としてはヘキサメトニウムの2200倍である。

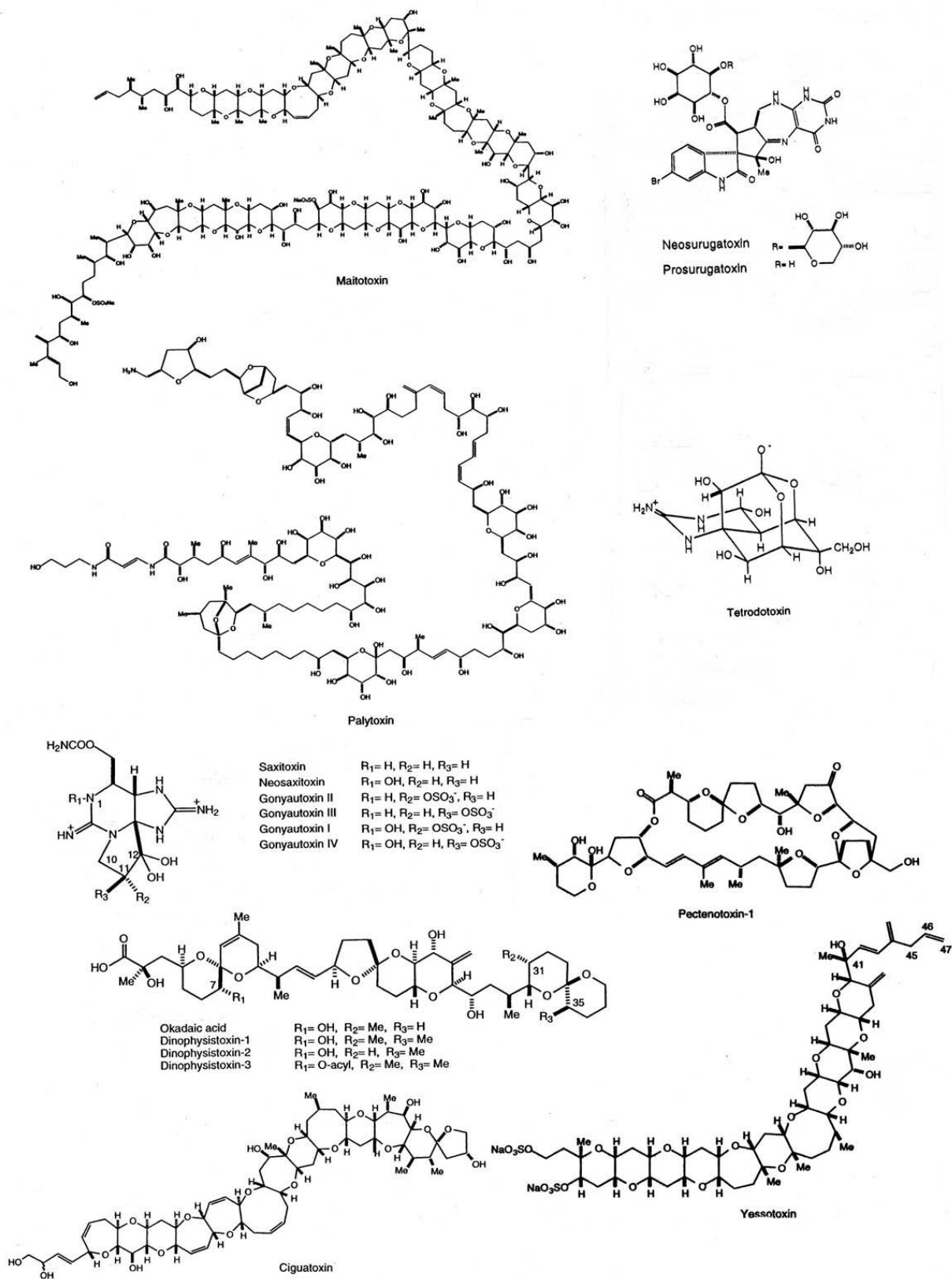
1972年、スルガトキシンの論文を読んだ筆者は、その構造的な魅力にひかれ、全合成に挑戦することを思い立った。1年以上かけて綿密に作り上げたはずの合成計画は、やはり机上の空論にすぎず、至る所で立ち往生、苦戦の連続であった。しかし、失敗は成功のもとの諺どおり、失敗実験の繰り返しのなかから、多くのことを学び、1980年ついに全合成を完成することができた。ところが、合成したスルガトキシンの物理的なデータは天然物のデータと完全に一致しているにもかかわらず、何度試みてもネズミの瞳孔散大作用を観測することはできなかった。

先にも述べたように、毒化したバイには3種の毒性分が含まれていたが、最後に確認された毒は極めて不安定で、スルガトキシンとの分離がなかなか困難であったという。スルガトキシンとネオスルガトキシンは骨格的には異なるが、類似点も多い。直感的に第3の毒の構造は、ネオスルガトキシンとの類似性が大きいものと推定した。とにかくネオスルガトキシンの骨格の合成法が確立す

れば、全ての謎は解決できるとの思いから、研究にも一段と熱がこもった。幸いにも、スルガトキシンの合成研究で苦しみながら得た智恵を最大限に活用できたおかげで、両毒性分の合成は順調に進んだ。約3年後には全てが終わった。私達の手で合成されたネオスルガトキシンも第3の毒（途中、プロスルガトキシンと命名される）もデータは天然のものと完全に一致した。ネズミの瞳孔も見事にひらいた。合成されたプロスルガトキシンは確かに不安定であり、徐々にスルガトキシンに変化することも確認された。同位元素を用いた実験では、プロスルガトキシンからスルガトキシンへの変換は一種の酸化反応であり、そのメカニズムも明かとなった。従って、バイの毒は2種類であり、スルガトキシンの弱い活性は、一部ネオスルガトキシンの混入によるものと結論されたわけである。

以上、食中毒と天然物化学との係わりについて述べたが、不十分な内容はお詫びすることとして、最後にそれぞれの食中毒原因物質の構造を紹介させていただいた。自然が創った見事な造形美？をご鑑賞いただければ幸いである。

(名城大学薬学部教授)



食中毒原因物質の構造