【解説】

海洋危険生物のタンパク質毒素

永井宏史

海洋危険生物の多くがタンパク質毒素をもっている。それら毒素に関する研究の歴史は長いが、毒素の詳細な性状はなかなか明らかにされなかった。最近になってようやく、オニダルマオコゼ、オニヒトデ、クラゲ類など危険生物に由来するタンパク質毒素の詳細な性状についての報告が見られるようになってきた。ここでは、海洋危険生物に由来するタンパク質毒素のうち化学的性状が解明された化合物について主に紹介し、この研究分野の現状を解説する。

海洋危険生物と呼ばれる一群の生物たちがいる。海洋危険生物とは、人間にとって時と場合によっては都合のよくない海洋生物をひとまとめにした総称である。人間との無用なコンタクトさえなければ、海洋危険生物などという悪者めいた汚名を着せられずに済む生物たちでもある。

その中には、人間をたまに襲うこともあるホホジロザメなどサメ類や、夜間ダイビング中に手にした水中ライトに向かって猛スピードで突っ込んだはずみでダイバーを突き刺すダツの類などがある。これら生物は、咬む、刺すといった物理的作用で人間に被害を及ぼすものである。

海洋危険生物のうち、このような物理的被害をひき起こすものを除くと、ほとんどが毒を使用して人間に危害を及ぼす。フグは美味であるが、テトロドトキシンを主成分とした毒素によって致命的な食中毒をひき起こす場合があり、有毒なフグは海洋危険生物である。実際、我が国ではフグはフグ専用の調理師免許をもたないとさばいてはいけないうことになっている。つまり、素人が調理するにはあまりにも危険な生物ということである。

シガテラ食中毒、麻痺性貝毒、下痢性貝毒、神経性貝毒など、さまざまな魚介類による自然食中毒が知られている^(1,2)。これら食中毒の原因となる魚介類は、毒素を生産する微細植物プランクトンやラン藻などを食べて毒化することが明らかにされている。これは、毒の食物連鎖による魚介類への蓄積である。つまり、本来は無毒の生物が有毒となるわけであるが、毒化してしまったものは危険生物の範疇に入る。これらの海洋生物による食中毒は、シガトキシン、サキシトキシン、オカダ酸、プレベトキシンなどの低分子毒素によってひき起こされる。低分子毒素はその化学構造や作用メカニズムに関して詳細に検討されているものが多い。このような自然食中毒に関与する低分子毒素は、それを保有する海洋生物が人間に食べられるという受動的な形で相手（人間）に対して毒性を発揮している。

一方、人間にとっては見かけ上、能動的に毒素を使用している海洋危険生物が多数存在する。たとえば、相手を咬んだり刺したりすると同時に毒を注入するタイプの海洋生物たちである。この毒が人間に対して咬む、刺すといった単なる物理的被害を超える危害をもたらす。前者のもつ毒素を咬毒、後者のものを刺毒と呼ぶ。このような刺咬被害は、ときとして致命的となる場合もあるため、過去 100 年以上にもわたりこれら海洋生物に由来する刺咬毒が研究されてきた。そして、その研究の過程において、刺咬被害に関与する毒素はごく少数の例外を除いてほとんどすべてがペプチドやタンパク質であることが明らかにされてきた⁽³⁾。本稿では、海洋危険生物がもつ毒素のなかでも、今までにその化学的性状の詳細が明らかにされたタンパク質毒素を中心として紹介しよう。

ペプチド毒素とタンパク質毒素の違い

ペプチド毒素とタンパク質毒素の違いはなんだろうか。ペプチドもタンパク質も基本的な構成要素は 20 個の標準アミノ酸である。両方とも、これらアミノ酸がペプチド結合でつながってできあがっている。さまざまな成書を見ると、ペプチドはだいたい分子量 1 万以下で、それ以上の大きさのものはタンパク質、もしくはペプチドはアミノ酸残基 100 個以下からなり、それ以上のアミノ酸残基から構成されるものはタンパク質とするといったようにその定義の垣根はあいまいである。実際にこれらをまとめてポリペプチドとして扱っている場合もある。ところが、実際に研究を行なっているとペプチドとタンパク質の間には大きな差を感じる。特に、毒素の精製のときに強く感じるのである。精製操作において若干手荒な手法を用いても活性をあまり失うことなく精製できるのがペプチド毒素、一方、とても気を使わないと（気を使っても）活性がなくなり、収量もきわめて低いのタンパク質毒素というのが現場での感覚である。つまり、ペプチドに比べて分子量の大きなタンパク質のほうがひどく取り扱いにくいというイメージである。よって、タンパク質毒素研究はこのきわめて厄介な単離、精製をいかに克服するかということがまず大きな関門となる。また、付け加えると、新鮮で十分な量の海洋危険生物試料確保が研究を行なうにあたって最初の重要な課題である。

海洋生物のもつペプチド毒素およびタンパク質毒素の意義

海洋危険生物がもつペプチド毒素およびタンパク質毒

素の使用目的は、①敵から身を守るため、②餌をとるため、③相手を攻撃するため、の 3 つに分けることができる。ただし、大半の有毒生物では最初の 2 つがこれら毒素の主な使い方である。

敵から身を守るためにタンパク質毒素を使っている典型は刺毒をもつ魚類である⁽⁴⁾。オコゼ、カサゴ、アイゴ、ゴンズイ、エイなどの類で、毒をもつものはすべて背びれや胸びれなどに鋭い刺棘をもつ。相手（人間を含む）が不用意に魚体に接触したときに刺棘（毒棘）が刺さり、毒腺を通じて毒液を注入して相手にダメージを与えるというものである。また、棘皮動物の中では、イイジマフクロウニやラッパウニに代表されるいくつかのウニ類も体全体を覆う棘にタンパク質と考えられる毒素をもっており、自分の身を守るために使用している。同じく棘皮動物であるヒトデ類では、オニヒトデが体からたくさん突き出ている毒棘にタンパク質毒素を有している。また、刺胞動物であるイソギンチャクの中でも刺胞球という組織をもつウンパチイソギンチャクやフサウンパチイソギンチャクはタンパク質毒素を敵から身を守るために利用している。

餌をとるためにペプチド毒素やタンパク質毒素をもっている生物としては、咬毒をもつウミヘビ、イカ、タコなどがあげられる。サンゴ礁を形成するサンゴ類やイソギンチャク、クラゲ、ヒドラなど、きわめて多岐にわたる生物群からなる刺胞動物も餌を捕らえるためにこれら毒素を利用している。肉食性の巻貝のイモガイ類も餌をとるためにペプチド毒を利用している。

相手に対する積極的な攻撃にペプチド毒素やタンパク質毒素を利用している生物もいる。いくつかのイソギンチャク類はアクロラジと呼ばれる体壁に存在する器官を利用して、自分の周囲のイソギンチャク類を攻撃することが知られている⁽⁵⁾。また、被覆性のサンゴ類なども、近くにいる他種のサンゴ類を触手で攻撃しあって陣取り合戦を行なうことなどが知られている。両方とも生存競争という戦いの例であるが、アクロラジや触手に存在する刺胞の毒素が積極的に利用されている。

このようなペプチド毒素やタンパク質毒素を保有する多くの生物のなかでも特に人に刺傷被害を与えるほど毒性の強いものが海洋危険生物に分類されるのである。

ともかく、海洋生物がもつペプチド毒素やタンパク質毒素はその生物にとって生存のために欠かせない重要な役割を果たしている。これに対して、フグのもつテトロドトキシンや食物連鎖によって魚分類に蓄積されるシガトキシン、ブレベトキシンなど数多くの低分子毒素のほとんどは保有する生物にとっての役割（存在意義）が

はっきりせず、この点がきわめて対照的である。

海洋生物のもつ咬毒

咬毒をもつウミヘビは爬虫類であり、分類学的には陸生の毒ヘビの近縁種である。ウミヘビによる咬傷もコブラのそれと同様に致命的な場合がある。コブラなど陸生毒ヘビの毒素については長期にわたる根気強い研究が行なわれており、それらの化学的性状や作用メカニズムに関して多くのことが明らかにされている。同様に、ウミヘビについても多くの種について、毒素の詳細が明らかにされてきた。主要なウミヘビ毒素のほとんどがペプチド毒素である⁽⁶⁾。余談であるが、ウミヘビと呼ばれる魚類も存在する。これは、その細長いウミヘビそっくりの形状からそう呼ばれるのであるが、ウツボ同様にウナギの仲間（ウナギ目）であり咬毒はもたない。

この他に、頭足類であるイカやタコの唾液腺に毒素が含まれていることが報告されている。おつまみにカラストンビ（イカやタコの口部分）を食べたことのある方は、これら頭足類が鋭いクチバシ様の歯をもつことをご存じだろう。このような鋭い歯で獲物に噛み付くと同時に唾液腺から分泌される毒素を相手に注入するのである。ところで、日本沿岸でも普通に見られるヒョウモンダコは例外的にフグ毒テトロドトキシンを咬毒としてもっており⁽⁷⁾、オーストラリアでは実際に咬まれて死亡した例もあることから致死性のタコとして知られている。ヒョウモンダコ以外の頭足類がもつ主要な毒素はタンパク質であることが報告されているが、その詳細な構造はまだ報告されていなかった。つい最近、東京海洋大の塩見教授のグループがコウイカ（*Sepia esculenta*）の唾液腺からサワガニに対して致死毒性を示す分子量約 100,000 のタンパク質毒素 cephalotoxin SE の単離に成功した。さらに、この毒素の全遺伝子配列ならびにアミノ酸一次配列も決定された（未発表）。本毒素は、既知のタンパク質とは相同性を示さない新規なタンパク質であった。

刺毒をもつ海洋危険生物

海洋危険生物と呼ばれるものは刺毒をもつものが圧倒的に多い。先ほど述べたように、海洋生物がもつこれら刺毒の本体はほとんどすべてがペプチドとタンパク質である。なかでもタンパク質性の刺毒をもっている生物が大半である。これら刺毒をもつ生物のいくつかを表 1 に記した。ただし、ここに示した生物は刺毒をもつ数多くの海洋生物のごく一部にすぎない。以下、ペプチド刺毒

表 1 ■ 刺毒をもつ海洋危険生物

脊椎動物	魚類	カサゴ目	オニダルマオコゼ、ミノカサゴ、ハオコゼ
		スズキ目	アイゴ
		ナマズ目	ゴンズイ
		エイ目	アカエイ、トビエイ
軟体動物	巻貝類 (腹足綱)		イモガイ
棘皮動物	ウニ類		シラヒゲウニ、ラッパウニ
	ヒトデ類		オニヒトデ
刺胞動物	イソギンチャク類 (花虫綱)		ウンバチイソギンチャク フサウンバチイソギンチャク
	クラゲ類 (立方クラゲ綱)		<i>Chironex fleckeri</i> ハブクラゲ アンドンクラゲ <i>Carybdea alata</i>
			カツオノエボシ
	(ヒドロ虫綱)		

について簡単に触れたあとでタンパク質刺毒研究の現状について順に述べていく。

ペプチド刺毒

アンボイナに代表されるイモガイ類は、その刺傷被害が時として致死性であることが知られている。各種イモガイ類からはさまざまなタイプのペプチド毒素が単離され、それらの構造とその作用メカニズムが明らかにされている。この中には、アセチルコリン受容体をブロックするものや、ナトリウム、カリウム、カルシウムの各イオンチャンネルにそれぞれ特異的に作用して毒性を発現するものが見いだされている^(8,9)。また、このペプチド毒素の中からきわめて強い鎮痛作用をもつ化合物が見つかり、モルヒネと異なり常習性を示さない医療用の鎮痛剤としてすでに開発されている。

また、イソギンチャク類もペプチド毒素の宝庫であり、数多くのペプチド毒素の詳細な性状が解明され、総説^(5,10)も出ているので参考にさせていただきたい。この中には、医学、生理学分野における生化学試薬として用いられている、もしくは今後の利用が有望視されているペプチド毒素も少なくない。また、ユニークな活性をもつ化合物についてはイモガイの毒素同様に医薬品として開発される可能性もある。

タンパク質刺毒の今までの研究

先に述べたように、表 1 に示した海洋危険生物がもつ刺毒の多くはタンパク質である。今までの研究で、これ

ら刺毒のうちいくつかのタンパク質毒素は純粋に単離されて、その分子量など毒素の基本的な知見も得られている。しかし、長らくこれらタンパク質毒素類の詳細な化学的性状は不明であった。

ただし、例外はあるもので、一つだけ研究が進展している海洋生物のタンパク質刺毒の一群がある。それは、イソギンチャク類から得られるアクチノポーリン類である⁽¹¹⁾。数十種に及ぶウメボシイソギンチャク科とハタゴイソギンチャク科のイソギンチャク類から、強い溶血活性を示す分子量約 20,000 のタンパク質毒素としてアクチノポーリン類は単離されている。すでに、10 個以上のアクチノポーリン類のアミノ酸一次配列が決定されており、そのうち equinatoxin II は X 線結晶解析も行なわれている。アクチノポーリン類だけが海洋生物のタンパク質毒素の中で抜きん出て研究されてきた大きな要因は、これら毒素の安定性が高く、精製が比較的容易なことによると考えられる。これは、筆者らものにイソギンチャクから新規なアクチノポーリン類を単離したときに実感した。ところで、最近、軟体動物である肉食性巻貝カコボラの唾液腺から致死性タンパク質毒素として単離、構造決定された echotoxin 2 もアクチノポーリン類であることが明らかになった⁽¹²⁾。これは、刺胞動物以外から初めて見いだされたアクチノポーリンの仲間であり、餌の捕食に用いていると考えられる。

オニダルマオコゼのタンパク質刺毒

魚類の刺毒の中で最も注目されていたのはオニダルマオコゼのものである。磯場で岩のようにじっとしているこの魚を間違って踏みつけば、ビーチサンダルをも貫く鋭い毒棘で刺傷被害を受ける。オニダルマオコゼは、その刺傷被害による死亡例が複数知られており、刺毒をもつ魚類の中では最も猛毒種とされている。そのため、複数の研究グループがオニダルマオコゼ刺毒の正体解明に取り組んできた。

オニダルマオコゼ刺毒研究に関するブレイクスルーは、1996 年にシンガポールの研究グループによってもたらされた⁽¹³⁾。彼らは、オニダルマオコゼ (*Synanceja horrida*) から stonustoxin (SNTX) と名づけた α -サブユニット (アミノ酸 702 個) と β -サブユニット (アミノ酸 699 個) から構成される分子量約 148,000 の致死性のタンパク質毒素の cDNA クローニングによる全塩基配列と演繹アミノ酸一次配列の決定に成功した。SNTX は他のタンパク質と相同性を示さない新規タンパク質であった。これは、タンパク質刺毒の詳細な化学的性状が

明らかにされた初めての例である。この研究は、きわめて取り扱いにくい海洋危険生物のタンパク質毒素の単離ならびにその性状解明に先鞭をつけた研究と位置づけられる。

これに続いて、フランスのグループがオニダルマオコゼ (*S. verrucosa*) が有する verrucotoxin (VTX) と名づけたタンパク質毒素の β -サブユニットのアミノ酸一次配列を明らかにし、SNTX の β -サブユニットと相同性を示すことを報告した⁽¹⁴⁾。

さらに、つい最近、沖縄産のオニダルマオコゼ (*S. verrucosa*) から neoverrucotoxin (neoVTX) が単離され、その α -サブユニット (アミノ酸 702 個) および β -サブユニット (アミノ酸 699 個) の全遺伝子配列ならびにアミノ酸一次配列が決定された⁽¹⁵⁾。興味深いことに、 β -サブユニットを比較すると、neoVTX は SNTX (95%) に対して VTX (90%) よりも高い相同性を示した。また、 α -サブユニットについては neoVTX は SNTX と 87% の相同性を示した。

オニヒトデのタンパク質刺毒

オニヒトデ (図 1) は、造礁サンゴを食い荒らす有害生物としてその大発生が問題となっている。沖縄ではボランティアのダイバーなどが本種の駆除にあたっているが、駆除の際にオニヒトデのもつ毒が障害となっている。オニヒトデの体を覆っているたくさんの鋭い棘は毒棘であり、人を刺すと毒液を注入する。本種による刺傷は、腫れ、痛み、発熱など激しい症状を伴う。毒棘は手袋をも突き破る強度をもっているため、捕獲の際に細心の注意を払う必要がある。

このオニヒトデの毒本体がタンパク質であることは以

図 1 ■ オニヒトデ

前から報告され、いくつかの成分について単離も行なわれていた。最近、オニヒトデの毒棘から溶血活性と毛細血管透過性亢進活性を示す2種類のホスホリパーゼ A2 およびマウスに対して致死活性を示すタンパク質毒素 plancitoxin I が単離され、これらについて全長 cDNA 塩基配列ならびにそれによってコードされる全アミノ酸一次配列が決定された^(16, 17)。plancitoxin I は強い肝臓毒性を示し、分子量 10,000 の α -サブユニットと 27,000 の β -サブユニットからなっていた。また、その構造はアポトーシス（プログラムされた細胞死の一形態）との関連から注目されている哺乳動物の DNase II と高い相同性を示し、DNA 分解活性も有していた。plancitoxin I は自然界から DNase II が致死性毒素として見いだされた初めての例である。最近、plancitoxin I がラット肝細胞においてカスパーゼ非依存性のアポトーシスを引き起こすことが示され、この作用が強い肝臓毒性を引き起こす要因と考えられる⁽¹⁸⁾。

立方クラゲ類のタンパク質刺毒

クラゲ類は海洋生物の中でも、刺傷被害の件数の多さと症状の激しさから危険生物として位置づけられる種が多い。その中でも立方クラゲ類に属する一群のクラゲ類は、特に強い毒性をもつ種が多い。たとえば、オーストラリア沿岸に生息する *Chironex fleckeri* は今まで 60 件以上の刺傷による死亡例をひき起こし、現地ではサメよりも恐れられる存在である。日本では、その近縁種のハブクラゲ (*Chiropsalmus quadrigatus*) (図2) が沖縄地域で毎年数百件にも及ぶ刺傷被害と過去に複数の死亡事例をひき起こしており、猛毒のクラゲとして知られる。また、日本沿岸で夏から初秋にかけて大量発生し数多くの刺傷被害を与えるアンドンクラゲ (*Carybdea ras- toni*) (図3) も代表的な危険種である。

今まで、数多くのクラゲ毒素に関する研究が行なわれ、被害に関与する毒素本体はタンパク質性であることは確認されていた。しかし、他の海洋危険生物のタンパク質毒素と同様に、クラゲ毒素の詳細な化学的性状は長いこと不明であった。そのような状況のもと、筆者らは立方クラゲ類毒素の単離ならびに化学的性状の解明を目指して研究を行ってきた。

クラゲ類は、刺胞動物なので刺胞をもっている。刺胞とは硬質なタンパク質でできた頑丈な膜に毒液と長い毒針（刺糸）がコンパクトに収納された使い捨ての器官である。そして、この刺胞は餌となる生物や外敵がきたときに、すばやく毒針を発射して相手に毒液を注入する。

図2 ■ ハブクラゲ

図3 ■ アンドンクラゲ

つまり、刺胞は相手を検知するセンサーを備えたきわめて精巧な毒の自動注射器である。刺胞の大きさは種類によって長さが数マイクロメートルから1ミリメートル程度で多岐にわたる。クラゲ類など刺胞動物による刺傷被害はすべてこの刺胞によって毒素を体内に注入されることによってひき起こされる。図4にアンドンクラゲの発射前の刺胞と発射後の刺胞を示した。また、刺胞動物由来のタンパク質毒素には、体組織中に存在するが刺胞内には存在しないものも報告されている^(19~21)。そこで、これらクラゲ類の毒素研究を行なうに当たって、実際に刺傷被害に関与する毒素のみを追究するために、刺胞だけを生物試料から選択的に取り出す手法を確立し、その刺胞抽出物から毒素を単離することを心掛けた。

最初に研究対象とした立方クラゲはアンドンクラゲである。アンドンクラゲによる刺傷の症状としては、患部の痛みや炎症などがあげられるが、致命的な被害例はない。他の海洋危険生物のタンパク質毒素と同様にアンドンクラゲの毒素も非常に不安定であり、精製が難航した。試行錯誤を繰り返しながら、最終的に活性を保持し

図4 ■ アンドンクラゲの刺胞

左：刺糸発射前の刺胞。右：刺糸発射後の刺胞。スケールは10マイクロメートル。

たまま、刺胞を含む触手から CrTX-A と CrTX-B と名づけたそれぞれ分子量 43,000、45,000 の2つのタンパク質毒素の単離に成功した。また、CrTX-A のみが刺胞に局在していることを明らかにした。そこで、CrTX-A をマウスの皮膚に少量投与したところ、人間に対する刺傷被害と同様の病理学的症状を示した。この結果から、CrTX-A がアンドンクラゲ刺傷被害の際に炎症をひき起こす原因毒であることが判明した。また、分子生物学的手法を用いて、これら毒素をコードする遺伝子の全塩基配列とそれに対応する全アミノ酸一次配列を解明した⁽²⁰⁾。これは、長年のあいだ謎であったクラゲ毒素の化学的性状が明らかにされた最初の例である。

さらに、アンドンクラゲ毒素の研究時に開発した精製法を他の立方クラゲ類の毒素研究に応用した。ハワイを含む熱帯、亜熱帯地域において刺傷被害の多いことで知られる *Carybdea alata* (アンドンクラゲの近縁種) と国内では最も刺傷被害の激しいクラゲとして知られるハブクラゲの2種類の立方クラゲの刺胞に局在する毒素について研究を行ない、これら2種の立方クラゲのもつタンパク質毒素についてもその化学的性状を明らかにすることができた^(22, 23)。

アンドンクラゲ、*Carybdea alata*、ハブクラゲの計3種類の立方クラゲの毒素のアミノ酸一次配列は互いに20～45%程度の相同性を示した。しかし、これらは既知のタンパク質とはまったく相同性を示さなかった。このように、立方クラゲ類の毒素研究を通して新しい生理活性タンパク質ファミリーの一群を見いだすことができた。これら毒素の興味深い点は、この中で最も強毒として恐れられているハブクラゲ毒素の溶血活性やザリガニに対する致死毒性の比活性がアンドンクラゲ毒素や *Carybdea alata* 毒素の比活性と比べて弱かったことである⁽²³⁾。この理由として考えられることは、ハブクラゲは他の2つに比べ個体が非常に大きく、触手の本数が7～8倍ある上にそれぞれが太く、長さも長いことである。つまり、ハブクラゲによる刺傷は一回の接触によって注

入される毒量が他の2つと比較にならないほど大量であることが、症状が激しい原因ではないかと考えている。実際に、ハブクラゲによる重症例の刺傷痕は体の広範な部位にわたっている。これら毒素の作用メカニズムは今後の研究課題である。

猛毒イソギンチャクのタンパク質刺毒

サンゴ礁域の浅瀬に生息するウンバチイソギンチャク (*Phyllodiscus semoni*) (図5) およびフサウンバチイソギンチャク (*Actinaria villosa*) (図6) は猛毒イソギンチャクとして知られている。両種による刺傷被害の症状は激痛、激しい炎症や患部の壊死であり、時として腎不全などの全身症状を伴うほどである。そこで、徳之島の漁師がこれら猛毒イソギンチャクを「海蜂」と書いて「ウンバチ」と呼んで恐れていたことに和名は由来する⁽²⁴⁾。

そこで、この2種の猛毒イソギンチャクがもつタンパク質毒素について研究を行なった。このイソギンチャク類が特殊なのは刺胞球と呼ばれる刺胞を束ねた直径1 mm 程度の球状の組織を体表面に多数つけていることである。この刺胞球は餌をとらえる触手上に存在しているわけではなく、イソギンチャクが敵から身を守るための武器として活用していると考えられる。刺傷被害は、この刺胞球にうっかり触れることによって発生する。そこで、生きたイソギンチャク試料から刺胞球をピンセットでとりはずすことから研究は始まった。そして、とりはずした刺胞球から特殊な方法を用いてさらに刺胞のみを取り出した。最終的にこれらウンバチイソギンチャクおよびフサウンバチイソギンチャク両種から単離した刺胞を抽出し、得られた粗毒溶液から毒素の精製を行なった。ウンバチイソギンチャクから主要毒素である PsTX-60A および PsTX-60B (両方とも分子量約60,000) を単離した。フサウンバチイソギンチャクからは主要タンパク質毒素として AvTX-60A (分子量約60,000) を単離し

図5 ■ ウンバチイソギンチャク

た。また、両種から副成分としてアクチノポーリン類の新規溶血タンパク質毒素群も単離した。そして、PsTX-60A, PsTX-60B, AvTX-60A の3毒素について全長cDNA塩基配列およびそれによってコードされる全アミノ酸一次配列を決定した^(25~27)。これらのタンパク質毒素群はMACPF (membrane-attack complex/perforin, 補体複合体・パーフォリン) 様のドメインをもっていた(図7)。これは、今まで生体内免疫系において異物に対して攻撃を加える役割で知られていたMACPFドメインタンパク質が、生体外において毒素として働いていることを示した初めての例である。また、脊椎動物以

図6 ■ フサウンバチイソギンチャク

外から遺伝子情報などからでなく、実体をもったタンパク質としてMACPFドメインタンパク質を単離、同定した初めての例でもある。このイソギンチャクから単離された新規毒素群は、補体やパーフォリン同様に複数の毒素が細胞膜上に会合して小孔を形成することが作用メカニズムの根幹であることが示唆された。また、MACPFタンパク質は免疫系において極微量が正確に制御されながら病原菌やガン細胞といった異物の攻撃に利用される。このことから、猛毒イソギンチャク刺傷による激しい症状は、患部に大量注入されたMACPFタンパク質が正常細胞を無差別に攻撃、破壊することが主

PsTX-60B	1	-EDTEKVEVKAKPSKTSRGAICGGFELHKIDLLSKELQGTGAQVFELPVEECTTDNKLGTIQKDDTFYSNTESLYNSVASNSKIEPSLK	89
PsTX-60A	1	DKETEHIEISAKPSGISRGALGGQGFIEHREDLLSKQFEATGEKIFEDLPMDECTVTTTLGTIERDDSFYNSTESLYQSVASSTKISGSLK	90
AvTX-60A	1	DKETEHIEISAKPSGISRGALGGQGFIEHREDLLSKQFEATGEKIFEDLPMDECTVTTTLGTIERDDSFYNSTESLYQSVASSTKISGSLK	90
PsTX-60B	90	GPFTLGTSTVGAVTNNIVSEKSEIQGLSLNLKAYSMIHALKQDCINKKPLAKDLVSDFEALDREVKKPWLKPSWRKYKVFLEKFGTHIVRE	179
PsTX-60A	91	GAYTLGVSVAAVTNNIASSEEEVQGLSLNLKAYSMSSILKKNVCNTKPLSKDLVSDFEALDSEITKPKWLSWKKYKVLLEKYGSRIVKE	180
AvTX-60A	91	GAYTLGVSVAAVTNNIASSEEEVQGLSLNLKAYSMSSILKKNVCNTKPLSKDLVSDFEALDSEITKPKWLSWKKYKVLLEKYGSHIVKE	180
PsTX-60B	180	TMSGSSIIQYVFAKSSSEFKQKQDFKIKACLSIGGPTQVGKLGISACSDVSKKDVVESSGKEMVKLVVRGGKSDTRVDLTGELSKNQINK	269
PsTX-60A	181	SISGSSIIQYVFAKSSQKFNHRSFTVKACVSLAGPTKVGKLSFSGCTGVVSQOEIEQSSSQSMIKKLVVRGGKTETRASLIGELDPDQINK	270
AvTX-60A	181	SISGSSIIQYVFAKSNQKFNHRSFTVKACVSLAGFNASKVGFAGCTGVVSQOEIEQSSSQSMIKKLVVRGGKTETRASLIGELDPDQINK	270
PsTX-60B	270	FLKEATTDPSPIQYTFYFVWTLKARYICKEHYAKATNLEQFYKGYLNFDCAVEKSE---KGLELQKFELAEADSPDAPTYVCKLGPEG	355
PsTX-60A	271	FLIEAETDPSPIQYKFEPITWTLKTRYVGTETFAKAVNLEQFYKGFHLFGCSYLHTTSAENKVAEMQKFDFAKTSDDPAPTYVCKVGPEG	360
AvTX-60A	271	FLIEAETDPSPIQYKFEPITWTLKNRYVGTETFAKAVNLEQFYKGFHLFGCSFLHTSNADNADVEIQKFDFAKTSDDPAPTYVCKVGPEG	360
PsTX-60B	356	CHSDDDCESDDLIYCACC-----DSCIRYNNIVLLSTGDTKKVAFINDVDDEFRDHGCGRKGLKCKCKEENKKWGQSWSGSDADAAALR	440
PsTX-60A	361	COHHEDCHYRAAFWCCEGPGPYDLARTCFRHK-FKKLKSGLTKKCCYPN-KESGFAWHGCRHLHGLTCWCSAPNRSWEESWSGE-DTNNALN	447
AvTX-60A	361	COHHEDCHYRAAFWCCEGPGPYDLARTCLRYK-TEKLNSGSTKRECYPN-KESGFAWHGCOLHGLSCWCSAPNKNWEETWSGE-DTNNALN	447
PsTX-60B	441	DINAMMLDQNRDDQAKRHHVKKGKSLH	467
PsTX-60A	448	DVHQVLMKKRRDQAKQY-----	466
AvTX-60A	448	DVHQVLMKKRRDQAK-----	463

図7 ■ イソギンチャク由来タンパク質毒素のアミノ酸一次配列相同性比較

PsTX-60A と PsTX-60B はウンバチイソギンチャク由来の主要タンパク質毒素。AvTX-60A はフサウンバチイソギンチャク由来の主要タンパク質毒素。同一のアミノ酸部分を四角で囲んである。下線の部分がMACPFドメイン領域である。

困であると推測される。

海洋危険生物のタンパク質毒素研究のこれからの展開

日本国内で最も危険なクラゲとして知られるハブクラゲの毒素についてさらに詳細な研究を行なったところ、今までに明らかにした主要毒素以外にも作用メカニズムが異なる複数のタンパク質毒素の存在が明らかになってきた。つまり、ハブクラゲ刺傷による人体への影響は単一の毒素ではなく複数の毒素がひき起こす複合的な症状であることが推測される。また、ウンパチイソギンチャクの刺胞内にも複数のマイナーな有毒成分の存在を確認した。現在、これら毒素の単離ならびにその性状解明を進めている。作用メカニズムを含めたハブクラゲおよびウンパチイソギンチャク刺毒の詳細な全容が明らかになれば、今のところ対症療法しか存在しないこれら海洋生物の刺傷被害に対して、特異的で効果的な治療法の開発が可能となるだろう。

また、オニダルマオコゼや立方クラゲの毒素研究からも示されたように、海洋危険生物のタンパク質毒素はその構造が既知のタンパク質とまったく異なる場合がある。そして、新しい構造をもつタンパク質は、その作用メカニズムもユニークである可能性が十分にある。つまり、ペプチド毒素の研究から医薬品のシード化合物や有効な生化学試薬が見いだされたのと同様、作用メカニズムの新規性によってはタンパク質毒素の有効利用も今後考えられる。

興味深い活性をもつタンパク質毒素の利点は、その遺伝子から大量発現させることによっていつでも十分量の試料を調達できる可能性があることだ。この点は、魅力的な活性をもつ低分子化合物がその大量供給に際して効率のよい全合成など高いハードルを乗り越えなければいけないのと対照的である。また、いまだそのタンパク質毒素について詳細が不明な海洋生物はたくさんおり、海洋危険生物はこれから何が出てくるかわからない宝の山と考えている。

謝辞：オニヒトデ、ハブクラゲ、ウンパチイソギンチャク、フサウンパチイソギンチャクの写真を提供してくださった沖縄県衛生環境研究所の岩永節子氏に深謝します。

- 2) 安元 健：化学と生物，**43**, 153 (2005).
- 3) B. W. Halstead: "Poisonous and Venomous Marine Animals of the World", The Darwin Press, 1988, p. 99.
- 4) 塩見一雄，長島裕二：「海洋動物の毒」，成山堂書店，2001，p. 53.
- 5) 塩見一雄：化学と生物，**35**, 759 (1997).
- 6) 高崎親久：“化学で探る海洋生物の謎”，安元 健編，化学同人，1992，p. 33.
- 7) D. D. Sheumack, M. E. Howden, I. Spence & R. J. Quinn: *Science*, **199**, 188 (1978).
- 8) H. Terlau & B. M. Olivera: *Physiol. Rev.*, **84**, 41 (2004).
- 9) 木越英夫，末永聖武：“海洋生物成分の利用”，伏谷伸宏監修，シーエムシー出版，2005，p. 125.
- 10) T. Honma & K. Shiomi: *Marine Biotechnology*, **8**, 1 (2006).
- 11) G. Anderluh & P. Macek: *Toxicon*, **40**, 111 (2002).
- 12) Y. Kawashima, H. Nagai, M. Ishida, Y. Nagashima & K. Shiomi: *Toxicon*, **42**, 491 (2003).
- 13) F. J. Ghadessy, C. Desong, R. M. Kini, M. C. M. Chung, K. Jeyaseelan, H. E. Khoo & R. Yuen: *J. Biol. Chem.*, **271**, 25575 (1996).
- 14) P. Garnier, F. Ducancel, T. Ogawa, J. C. Boulain, F. Goudey-Perriere, C. Perriere & A. Menez: *Biochim. Biophys. Acta*, **1337**, 1 (1997).
- 15) A. Ueda, M. Suzuki, T. Honma, H. Nagai, Y. Nagashima & K. Shiomi: *Biochim. Biophys. Acta*, in press.
- 16) E. Ota, H. Nagai, Y. Nagashima & K. Shiomi: *Comp. Biochem. Physiol. Part B*, **143**, 54 (2006).
- 17) K. Shiomi, S. Midorikawa, M. Ishida, Y. Nagashima & H. Nagai: *Toxicon*, **44**, 499 (2004).
- 18) E. Ota, Y. Nagashima, K. Shiomi, T. Sakurai, C. Kojima, M. P. Waalkes & S. Himeno: *Toxicon*, in press.
- 19) A. W. Bernheimer & L. S. Avigad: *Biochim. Biophys. Acta*, **541**, 96 (1978).
- 20) H. Nagai, K. Takuwa, M. Nakao, E. Ito, M. Miyake, M. Noda & T. Nakajima: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **275**, 582 (2000).
- 21) M. Zhang, Y. Fishman, D. Sher & E. Zlotkin: *Biochemistry*, **42**, 8939 (2003).
- 22) H. Nagai, K. Takuwa, M. Nakao, B. Sakamoto, G. L. Crow & T. Nakajima: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **275**, 589 (2000).
- 23) H. Nagai, K. Takuwa-Kuroda, M. Nakao, N. Oshiro, S. Iwanaga & T. Nakajima: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **66**, 97 (2002).
- 24) 内田紘臣：マリンバビリオン 串本海中公園センター，**30**, 2 (2001).
- 25) H. Nagai, N. Oshiro, K. Takuwa-Kuroda, S. Iwanaga, M. Nozaki & T. Nakajima: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **294**, 760 (2002).
- 26) N. Oshiro, C. Kobayashi, S. Iwanaga, M. Nozaki, M. Namikoshi, J. Spring & H. Nagai: *Toxicon*, **43**, 225 (2004).
- 27) H. Satoh, N. Oshiro, S. Iwanaga, M. Namikoshi & H. Nagai: submitted for publication.

文献

- 1) T. Yasumoto & M. Murata: *Chem. Rev.*, **93**, 1897 (1993).