シンポジウム記録 水圏生物タンパク質科学の新展開

II-3. 魚介類の毒素タンパク質

長島裕二, 桐明 絢

東京海洋大学食品生産科学部門

II-3. Proteinaceous toxins of venomous
scorpaeniform fish

YUJI NAGASHIMA AND AYA KIRIAKE

*Department of Food Science and Technology, Tokyo
University of Marine Science and Technology, Minato,
Tokyo 108-8477, Japan*

1. タンパク質毒素と魚介類

毒はごく少量で特定組織の標的細胞や分子に特異的な作用を与える特殊な機能性分子である。魚介類にも毒をもつものが多いが、毒素タンパク質が明らかになっている例は少ない。その原因は、魚介類の毒素タンパク質が非常に不安定で取り扱いが難しく、目的タンパク質の精製が極めて困難なため、構造決定や性状解明が行えないからである。

2. カサゴ目刺毒魚のタンパク質毒素

魚類の中には、エイ類、ナマズ類、カサゴ類、アイゴ類など、鱗に毒腺または毒嚢が付随した刺棘を有する刺毒魚が存在している。特に、カサゴ目フサカサゴ科のミノカサゴ、オニオコゼ科のオニオコゼ、オニダルマオコゼ類、ハオコゼ科のハオコゼなどが知られている。これらの毒素は、低温保存中にさえ失活してしまうことが多いが、オニダルマオコゼ類の毒素は比較的安定で、ツノダルマオコゼから stonustoxin (SNTX)、オニダルマオコゼから neoverrucotoxin (neoVTX) と命名された毒素が精製され、いずれもアミノ酸約 700 残基をもつ α -サブユニットと β -サブユニットからなるヘテロ二量体タンパク質であることが明らかにされた。両毒素の配列相同性は高く、マウス致死活性、ウサギ赤血球に対する特異的溶血活性、浮腫形成活性などの生理活性が酷似していた。

一方、ミノカサゴ類（ネッタイミノカサゴ、ミノカサゴ、ハナミノカサゴ）の刺毒は、マウス致死活性とウサギ赤血球に対する特異的な溶血活性をもち、SNTX や neoVTX と性状が類似していた。また、ツノダルマオコゼ粗毒に対する抗血清でミノカサゴ類刺毒の毒性が中和され、イムノプロットで抗原交差性が確認されたことから、SNTX や neoVTX とミノカサゴ類の刺毒は構造

上の類似性が強く示唆された。

しかし、ミノカサゴ類刺毒は非常に不安定なため、クロマトグラフィーによる精製は困難であった。そこで、オニダルマオコゼ類毒素との構造類似性に着目して、遺伝子情報をもとに cDNA クローニングを行い、ミノカサゴ、ネッタイミノカサゴ、ハナミノカサゴ、オニオコゼ、ハオコゼの刺毒の一次構造が決定された。いずれも SNTX および neoVTX と同様、アミノ酸約 700 残基からなる 2 つのサブユニットを形成していた。これら刺毒の立体構造や活性部位の特定は今後の研究課題であるが、魚類刺毒タンパク質の一次構造に基づいて作成された分子系統樹から、毒素はフサカサゴ科からオニオコゼ科およびハオコゼ科へ、サブユニットは β から α へ派生し、カサゴ目魚類刺毒はフサカサゴ科 β サブユニットを基点として進化したと考えられる。

3. 毒拡散因子としてのヒアルロニダーゼ

ヒアルロニダーゼは組織外マトリクスのヒアルロン酸を加水分解する酵素で、ヘビ、サソリ、ハチなどの毒液中に含まれている。ヒアルロニダーゼ自体に毒性はないが、組織を軟化、破壊して毒素の拡散を助長すると考えられている。

魚類刺毒のヒアルロニダーゼは、淡水エイ、ミノカサゴ類、オニダルマオコゼ類、ハオコゼ類から検出されている。そのうち、ネッタイミノカサゴ、ハナミノカサゴ、ツノダルマオコゼ、オニダルマオコゼのヒアルロニダーゼのアミノ酸配列が決定され、それらの配列相同性は高かった。これら 4 種のヒアルロニダーゼは、基質としてヒアルロン酸を特異的に加水分解し、至適温度 (37°C) と至適 pH (6.0~6.6) は一致していた。ヘビやハチのヒアルロニダーゼはヒトにアナフィラキシーショックを起こすアレルゲンであると報告されており、広義では“毒”となるのかもしれない。しかし、魚類刺毒中のヒアルロニダーゼのアレルギー作用は不明である。

4. 今後の展望

これまで毒素を抽出、精製して構造解析することが困難であった魚介類の毒素タンパク質について、バイオフィーマティクスを活用することにより、カサゴ目刺毒魚のタンパク質毒素の一次構造が決定された。しかし、エイ類やナマズ類の毒素については、依然として本体が不明なままである。海洋生物毒は独自の構造と活性を示すものが多く、今後、機能性タンパク質研究が期待される分野である。