

いるが、食用できる部位は筋肉、精巢、皮に限られており、それ以外の部位は食用が禁止されている。ここで注意が必要なのは、種によって可食部位が異なることである。①トラフグのように筋肉、皮、精巢の3部位が食用可能なもの、②ショウサイフグのように筋肉と精巢だけのもの、③ヒガンフグのように筋肉しか食用できないものがある。また、フグは外見上の形態がよく似ているので魚種判別が難しい。こうした状況からフグの取扱いに関しては、都道府県各自治体の条例等により、専門的な知識と高度な除毒技術をもつフグ取扱者と施設に免許と資格を与え、フグの安全性を確保している。それゆえ、フグ食中毒の確実な予防法は、都道府県条例等で定めたフグの取扱い資格を有した専門店で購入または摂食することである。

フグ加工品の取扱い

近年の食品流通の変化により、生産地や加工場で有毒部位の内臓と皮を除去した「身欠きふぐ」、刺身や鍋用に調理されたフグ加工品が通信販売などさまざまな形態で流通している。前述のように、都道府県条例等で有資格者以外のフグ取扱いを禁止しているが、2011年4月に京都府が、2012年10月に東京都が、有毒部位を確実に取り除いた加工品にかぎり、一定の条件を満たせば有資格者以外でもフグの販売等ができるようになった。そこで、2012年10月に実施された東京都の例を紹介したい。その前に、本件は東京都の事例であり、他自治体ではこれまでどおりのフグの取扱い条例等によること、東京都においても未処理あるいは有毒部位を含むフグはこれまでどおり有資格者でなければ扱えないことを明確にしておきたい。

東京都は、「東京都ふぐの取扱い規制条例」において有資格者（東京都の場合、「ふぐ調理師」という）以外はフグの取扱いを禁止している。これを今回、表6に挙げた「ふぐ加工製品」につい

ては、①有毒部位が確実に除去され、条例で定める表示がされているものに限る（「身欠きふぐ」の表示例を図3に示す）。そして、②当該施設を保健所に届け出た（届け出た施設を「届出施設」という）場合、ふぐ調理師以外の人でも例外的に「ふぐ加工製品」だけ販売、調理・加工できるようになった。届出施設では東京都が発行する「ふぐ加工製品取扱届出済票」を店舗の見やすい場所に掲示して、そこでは除毒された「ふぐ加工製品」のみを取り扱い、未処理のフグを扱わないことを明示しなければならない¹³⁾。「ふぐ加工製品取扱届出済票」には、注意事項として「未処理のふぐを取り扱うことはできません。」と記載されている。また、フグ食中毒が発生した場合、すみやかに遡り調査が行えるように、仕入先等の記録を作成し1年間保管することが義務づけられている。そして、これらの義務事項が守られない場合や違反した場合には、行政処分、懲役、罰金などの厳しい処分が科される。

これまでフグ取扱有資格者が消費者に提供する最前線でフグの安全性確保に努めてきたが、フグ食中毒はフグの毒に関する正しい知識と除毒技術をもたない無資格者による事例がほとんどであることから、流通の上流に当たる生産地や加工場で、有資格者が確実に除毒した安全な「ふぐ加工製品」が流通することは、フグ食中毒防止の一助になると思われる。一方、釣り人によるフグ食中毒防止のため、茨城県は遊漁船上で除毒を行う「遊漁船フグ取扱者」の資格を2008年に制定した¹⁴⁾。遊漁船上での除毒とは、釣り客が釣ったフグの持ち帰りに際し、客の求めに応じて、釣り客が釣り上げたフグから内臓を除去し、皮とヒレを剥いだ身欠きふぐにする行為をいう。したがって、遊漁船以外の場所でのフグの取扱いや漁業者が自ら漁獲したフグを販売または調理する場合は、「遊漁船フグ取扱者」資格に該当しないので、

従来どおりのフグ取扱資格が必要となる。

釣り人や無資格者によるフグの調理や販売がなくなれば、死者を伴う危険なフグ食中毒事故のほ

とんどが防止できるので、日本の食文化を代表するフグ食が今後も、より安全に安心して続くようこれら新しい取組みに期待したい。

表6 東京都が定めるふぐ加工製品

身欠きふぐ	内臓を除去し、皮を剥いたもの
ふぐ精巢	精巢が食べられる部位とされている食用フグから分離し、有毒部位が付着していないもの
ふぐ刺身	
ふぐちり材料	
ふぐ塩蔵品	
ふぐ調味加工品	
ふぐそう菜 など	



身欠きふぐ（容器）



身欠きふぐ



身欠きふぐ有毒部位除去済の表示

図3 ふぐ加工製品（身欠きふぐ）の容器と表示

参考文献

- 1) 厚生労働省：食中毒統計資料, <http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/04.html> 2013年1月7日アクセス.
- 2) Dickey R. W., Plakas S. M.: Ciguatera: A public health perspective, *Toxicon*, 56, 123-136, (2010)
- 3) 大城直雅：魚類の毒(4)：シガテラ, *食品衛生研究*, 61(1), 37-45, (2010)
- 4) 谷山茂人, 荒川 修, 高谷智裕, 野口玉雄：アオブダイ中毒様食中毒, *New Food Industry*, 45, 55-61, (2003)
- 5) 谷山茂人, 高谷智裕：魚類の毒(2)：パリトキシン, *食品衛生研究*, 59(8), 45～51, (2009)
- 6) 荒川修：麻ひ性貝毒をもつフグ, *化学と生物*, 36, 489-490, (1998)

- 7) Sato S., Ogata T., Borja V., Gonzales C., Fukuyo Y., Kodama M.: Frequent occurrence of paralytic shellfish poisoning toxins as dominant toxins in marine puffer from tropical water, *Toxicon*, 38, 1101-1109, (2000)
- 8) Landsberg J. H., Hall S., Johannessen J. N., White K. D., Conrad S. M., Abbott, J. P., Flewelling L. J., Richardson R. W., Dickey R. W., Jester E. L. E., Etheridge S. M., Benner J. A., Rogers P. L., Scott P. S., Kawabata K., Wolny J. L., Steidinger K. A.: Saxitoxin puffer fish poisoning in the United States, with the first report of *Pyrodinium bahamense* as the putative toxin source. *Environm. Health Perspectives*, 114, 1502-1507, (2006)
- 9) 塩見一雄, 長島裕二: 新・海洋動物の毒. pp. 254, 成山堂書店, 東京, (2013)
- 10) Matsunaga S., Takahashi N., Fusetani N.: Dinogonellins A-D: Putative ichthyootoxic phospholipids of northern blenny *Stichaeus grigorjewi* eggs. *Pure Appl. Chem.*, 81, 1001-1008, (2009)
- 11) 浅川 学, 野口玉雄: コイの喫食による特異的食中毒について, *Foods & Food Ingredients Journal of Japan*, 217, 304-309, (2012)
- 12) 登田美桜, 畝山智香子, 豊福 肇, 森川 馨: わが国における自然毒による食中毒事例の傾向 (平成元年~ 22年), *食品衛生学雑誌*, 53, 105 ~ 120, (2012)
- 13) 東京都福祉保健局: ふぐ加工製品の取扱いについて
<http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/shokuhin/hugu/index2.html> 2013年1月7日アクセス.
- 14) 茨城県保健福祉部: 遊漁船上でのフグの除毒処理について—いばらき食の安全情報.
http://www.shoku.prefibaraki.jp/shiken_menkyo/fugu/yugyosen.html 2013年1月7日アクセス.



高濃度の測定に!

試験紙を
1秒間水に
浸すだけ



厨房や食品工場の高濃度の塩素消毒液の測定に!

アクアチェック[®]HC

測定範囲: 0, 25, 50, 100, 200, 400, 600mg/L

試験紙で簡単残留塩素測定!

カンタン操作で高い信頼性 測定結果がすぐにわかる 廃液ゼロ!



包装: 100枚/本×6本入り

水道水に
20秒間かざすだけ

アクアチェック[®]LC

測定範囲: 0, 0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0mg/L

水道水中の遊離残留塩素の測定、浄水器・浄水シャワー(遊離残留塩素除去タイプ)の性能チェックに!



水道水の測定に!



商品のお問い合わせは

日産化学工業株式会社

本社 東京都千代田区神田錦町3-7-1 (興和一橋ビル)
TEL.03-3296-8040

輸入元 シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社

Current Topics in Puffer Fish Accumulation of Tetrodotoxin

フグ毒化機構解明に向けた最近の研究

長島 裕二^{a)} 松本 拓也^{b)}

Yuji Nagashima

Takuya Matsumoto

^{a)} 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科
東京都港区港南4-5-7Tokyo University of Marine Science and Technology, Graduate School of Marine Science and Technology
4-5-7 Konan, Minato-ku, Tokyo 108-8477, Japan^{b)} 県立広島大学生命環境学部環境科学科
広島県庄原市七塚町562番地Department of Environmental Sciences, Faculty of Life and Environmental Sciences, Prefectural University of Hiroshima
562 Nanatsuka-cho, Shobara-shi, Hiroshima 727-0023, Japan

Summary

Marine puffer fish belonging to the family Tetraodontidae feature a potent neurotoxin, tetrodotoxin (TTX), found mainly in the liver and ovaries. The toxin is thought to be derived through the food web, starting from marine and gastrointestinal bacteria, and feeding experiments have demonstrated that innocuous cultured puffer fish *Takifugu rubripes* and *Takifugu niphobles* become toxic and accumulate TTX primarily in the liver when fed TTX-containing diets. Since these results indicate that TTX in puffer fish is exogenous and effectively transferred to the liver, pharmacokinetic studies on uptake mechanism of TTX in *T. rubripes* were performed with *in vivo* administration. After a single bolus injection of TTX into the hepatic portal vein, the blood concentration-time course profiles of TTX showed multiple distinct phases, suggesting TTX disposition in *T. rubripes* involves multiple compartments and the presence of peripheral tissues that do not rapidly achieve concentration equilibrium of TTX with the central compartment. Furthermore, after gastrointestinal administration of 0.25 mg TTX/kg body weight, the blood concentration-time profiles of TTX showed a typical absorption curve with a first-order absorption process and a high bioavailability of 62 %. Most TTX administrated was detected in the liver 300 min after

injection, regardless of the injection route. These *in vivo* experiments verified that TTX is well absorbed into the systemic circulation with high gastrointestinal absorption and accumulation in the liver. As a next step, *in vitro* incubation assays of liver with TTX were performed to investigate transmembrane transport processes. Liver slices of puffer fish *T. rubripes* demonstrated increase in TTX accumulation with incubation time and TTX concentration in the culture media, while those of other fish, parrot-bass *Oplegnathus fasciatus*, filefish *Thamnaconus modestus* and threadsail filefish *Stephanolepis cirrhifer*, did not. These results confirmed that the *T. rubripes* liver specifically and actively accumulates TTX even under *in vitro* conditions, suggesting the involvement of a carrier-mediated transport system. TTX-binding proteins were therefore isolated from plasma of *T. niphobles* and *Takifugu pardalis*. PSTBP (puffer fish saxitoxin and tetrodotoxin binding protein) was well characterized; a wide distribution in plasma of puffer fish in the genus *Takifugu*, and ubiquitous presence in tissues of *T. pardalis*. Finally, we have focused attention on the role and significance of TTX in puffer fish, with likely involvement in immunopotentiating and physiological functions.

1. はじめに

フグはなんとも不思議な魚で、胸の鰭をせわしなく動かして泳ぐ姿は可愛らしく、外敵や刺激に驚くとお腹（正確には膨張囊）に大量の水を吸い込みまん丸に膨れ、ふぐ提

灯にみられるようにとても愛嬌のある姿かたちをしている（図1）。その反面、ヒトを死亡させるほどの猛毒をもつ恐ろしい毒魚としての顔をもつ。このため、食品衛生法に従えばフグの食用は認められない。しかしながら、わが国では古くからフグが好んで食されており、フグ専門店だけ

でなくスーパーマーケットや通販でもフグ刺しやフグ鍋材料が購入でき、安心して賞味することができる。これは、わが国ではフグを安全に食するための精緻な除毒技術が確立されており、行政においては厚生労働省が食用できるフグの漁獲海域、種類と部位を定め、各地方自治体がフグの取扱い者ならびに施設に資格を与えて、厳重にフグの安全確保対策が講じられているからである。これを知らずに素人判断で調理したり、注意を怠った場合には事故が起こり、実際に毎年フグ食中毒が発生し数十人が中毒している¹⁾。

近年、天然トラフグの資源量が減少し、これを補うために種苗生産や栽培養殖が行われている。最近では、費用はかかるが管理が充分に行える陸上養殖もみられるようになり、山奥の温泉育ちのフグが観光に一役買っているようである²⁾。これまでの研究により、フグはフグ毒テトロドトキシン (TTX) (図2) を主に餌を介して取り込み、蓄積することが多くの実験で証明されている³⁻⁶⁾。この事実に基づき、フグの生息する環境からTTXを除けばTTXをもたない無毒フグの作出も可能になってきた^{7,8)}。しかしな

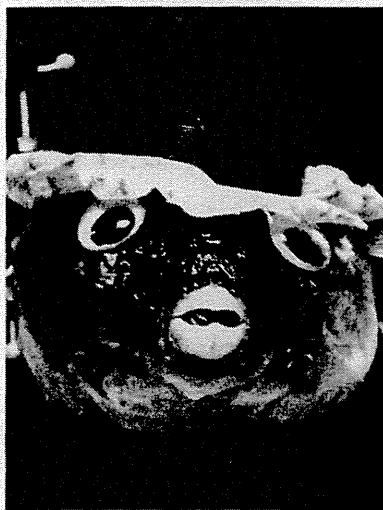


図1. ふぐ提灯

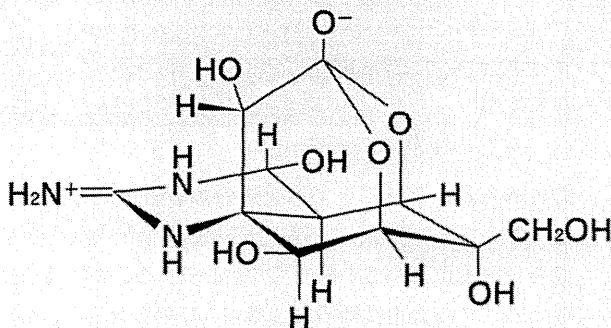


図2. テトロドトキシンの構造

がら、フグの毒化についてはまだまだ不明な点が多く、誰がどこでTTXを作っているのか？なぜフグ（フグを含め特定の生物種）だけが高濃度のTTXをため込むのか？などの疑問に対する明快な答えは用意されていないのが現状である。本稿では、フグの毒化に関する最近の研究を紹介する。なお、フグ毒に関する書籍や論文が数多く出版されているので、興味ある方はそれらを参考にいただきたい⁹⁻¹²⁾。

2. フグの毒化経路

フグと名のつく魚でTTXをもつのは、今のところフグ科魚類に限られている (表1)。このため、本稿では特に断らない限り「フグ」はフグ科魚類を表す。現在、フグの毒化経路は図3のように推定される。生物間のTTX移行については証明されていない部分もあるが、海洋細菌を出発点とし、主に食物連鎖を介した生物濃縮によってフグの毒化が起こっていると考えられる。TTXの経口投与によってフグが毒化することを実験的に証明したのは、Matsuiらのグループで、30年も前のことになる³⁾。当時フグの毒化は、フグが自らTTXを生合成するという「内因説」と、外部からの取り込みによるという「外因説」の両方が唱えられていた。もはや最近の研究とは言えないが、フグ毒化「外因説」を決定づけた重要な研究なので概要を以下に示す。

TTXをもたない養殖トラフグ (実験開始時の体重20~

表1. フグの分類

フグ目
モンガラカワハギ亜目
ベニカワムキ科
ギマ科
モンガラカワハギ科
カワハギ科
イトマキフグ科
ハコフグ科
フグ亜目
ウチワフグ科
フグ科
キタマクラ属
トラフグ属
シッポウフグ属
オキナワフグ属
モヨウフグ属
サバフグ属
ハリセンボン科
マンボウ科

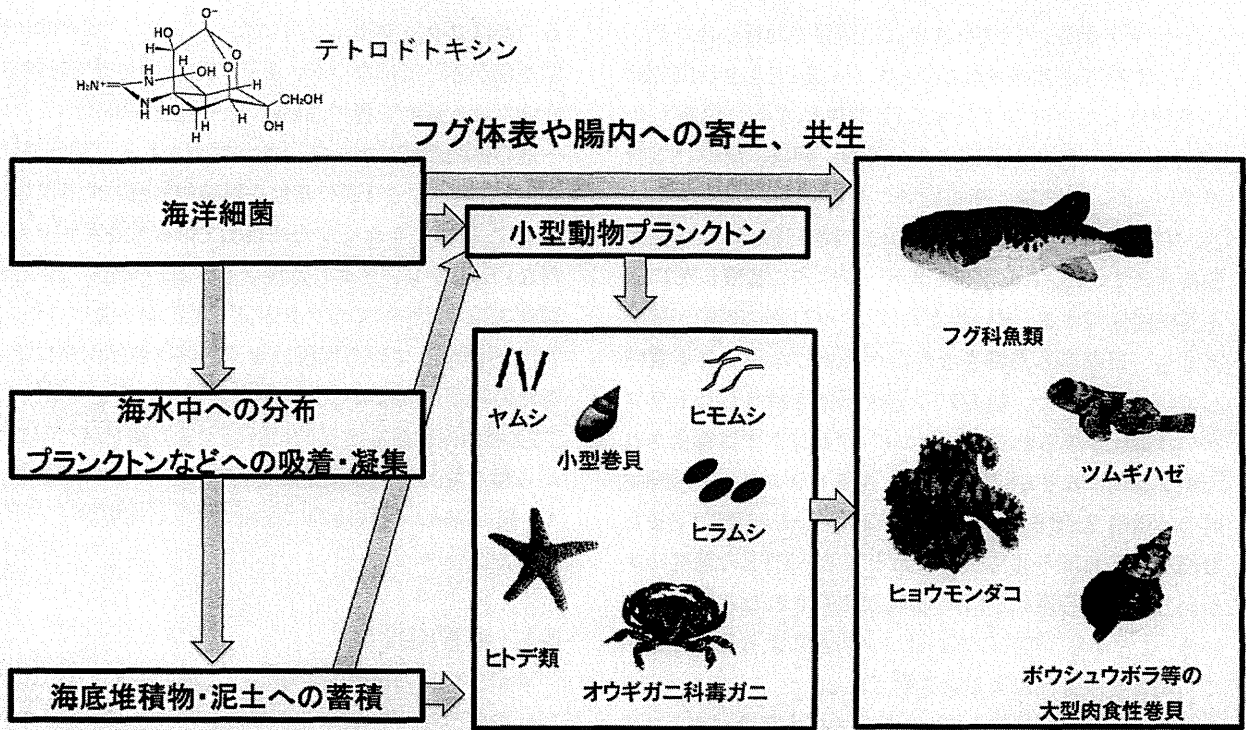


図3. フグの推定毒化経路

30 g) を各群25匹ずつ4群に分け、A群には市販のウナギ用飼料をペースト状にしたもの、B群にはこれに有毒卵巣磨砕物を混合したもの、C群にはペースト状のウナギ用飼料に有毒卵巣のメタノール抽出物を添加したもの、そして、D群にはペースト状のウナギ用飼料に結晶TTXを添加したものを与えた。B~D群の毒量は3000マウスユニット (注：フグの毒性試験はマウス試験法で行われるため、フグの毒性は慣例的にマウスユニット (MU) で表される。1 MUは、検液1 mlを体重20 gのddY系雄マウスに腹腔内投与したとき、マウスを30分間で死亡させる毒量と定義される。1 MUはTTX 0.2 μgに相当する) に調節した。これを20日間、毎日与え5日毎に各群5匹ずつサンプリングして、各組織の毒性をマウス試験法で測定した。図4からわかるように、ウナギ用飼料を与えたA群では20日間毒性は認められなかった (4 MU/g未満) が、有毒卵巣磨砕物およびそのメタノール抽出物を添加したB群とC群では肝臓の毒性は経時的に増加し、20日後にはそれぞれ134±29 MU/gおよび44±9 MU/gに達した。しかし、不思議なことに同じ毒量の結晶TTXを添加したD群では、20日後でも毒性はほとんど検出されなかった。毒化がみられたB群とC群では肝臓以外にも胆嚢、脾臓、腎臓、生殖腺、皮、筋肉で毒性が検出された。

フグのTTX経口投与実験は、他の研究グループも追試

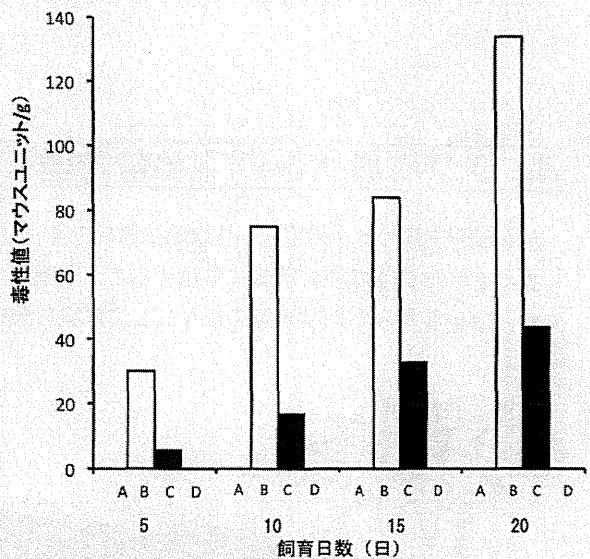


図4. 養殖トラフグの毒化実験²⁾
A: ウナギ用飼料 (無毒)、B: ウナギ用飼料に有毒卵巣磨砕物を添加、C: ウナギ用飼料に有毒卵巣のメタノール抽出物を添加、D: ウナギ用飼料に結晶TTXを添加。B~D群の毒量はいずれも3000マウスユニットに調節した。

しており、概ね同様の結果を得ている。山森らは、養殖したクサフグ稚魚 (実験開始時の平均体重7.5 g) に結晶TTXを添加した飼料を30日間経口投与 (1日1匹あたり計算上TTX 6 μg) し、その後、無毒飼料で170日間飼育し、経時的にTTXの各組織への蓄積量をHPLC-蛍光法で測定

した⁹⁾。その結果、TTXを含まない飼料で飼育したクサフグからはTTXが検出されなかったが、TTXを含む餌で30日間飼育したクサフグではTTXが検出され、投与したTTX量の40~50%が蓄積され、肝臓、卵巣、皮のTTX量が多かった。その後、無毒飼料にかえて170日間飼育すると、TTX量はやや減少したものの、投与量の30%程度が保持されていた。これは、フグが一度体内に蓄積したTTXを長期間保持する、言い換えれば、フグは毒の供給が途絶えても一旦蓄積した毒をなかなか排出しないことを意味している。ここで、結晶TTX添加飼料を投与したトラフグでは毒化がみられなかったのに、クサフグでは毒化された点が疑問になるが、本田らは、養殖トラフグ（実験開始時の体重 61.2 ± 8.6 g）に粗毒TTXあるいは精製TTXを含む飼料を60日間与えて飼育したところ、TTXの純度にかかわらず同程度にTTXの蓄積が観察されたと報告している⁹⁾ことから、毒化の違いはフグの種によるものではなく、飼育実験条件によると推察される。

フグの毒化経路に関しては、推定の域を出ないが、フグ消化管内のTTX産生細菌の関与やフグがフグ毒前駆体（構造は不明）をTTXに変換する説などがあることを付記しておく。

3. フグにおけるTTXの体内動態

給餌飼育実験でフグの毒化が実験的に再現でき、経口的に投与されたTTXは主に肝臓に蓄積することが確認されたが、口から入ったTTXがどのようにして肝臓に到達す

るのかはブラックボックスになっていた。“風が吹けば桶屋が儲かる”ではないが、多分TTXは消化管で吸収され、血液による運搬を経て、肝臓に取り込まれ蓄積するという一連の体内動態に従っていると推測される（図5）。給餌飼育実験では、フグ1匹の毒性を継続的に測定することは不可能で、個体差をなくすため集団での毒性を測定せざるを得ない。しかし、フグの毒性は個体差が大きい上に、給餌飼育実験ではすべてのフグが同じ量の餌を食べ、同じ量のTTXを摂取している保証はなく、個々の試料魚によって毒化の程度が異なることが懸念される。そこで筆者らは、TTXの体内動態を定量的に評価する方法を試行錯誤しながら種々検討し、麻酔下の養殖トラフグにTTXを投与して、同一個体から経時的に採血する*in vivo*実験モデルを構築した。

3-1. 血管内投与

まず、TTXの血管内投与を行った。トラフグ（体重約1 kg）の肝門脈にTTXを急速単回投与すると、血中TTX濃度は投与直後が最も高く、30分以内に急速に低下した後、緩やかに減少し、実験終了時の300分後には当初の1/100程度にまで低下した（図6）¹⁰⁾。血中TTX濃度を対数プロットすると曲線になり、投与後初期に急激なTTX濃度減少を示す“分布相”と、その後緩やかに減少する“消失相”が認められた。これは、後述するようにトラフグではTTX投与直後から血液と速い分布平衡をとる組織と、血液と分布平衡になるのに時間のかかる組織があることが示唆された。また、投与TTX量を0.25~0.75 mg/kg体重に増加させると、血中TTX濃度は上昇することも明らかになった。

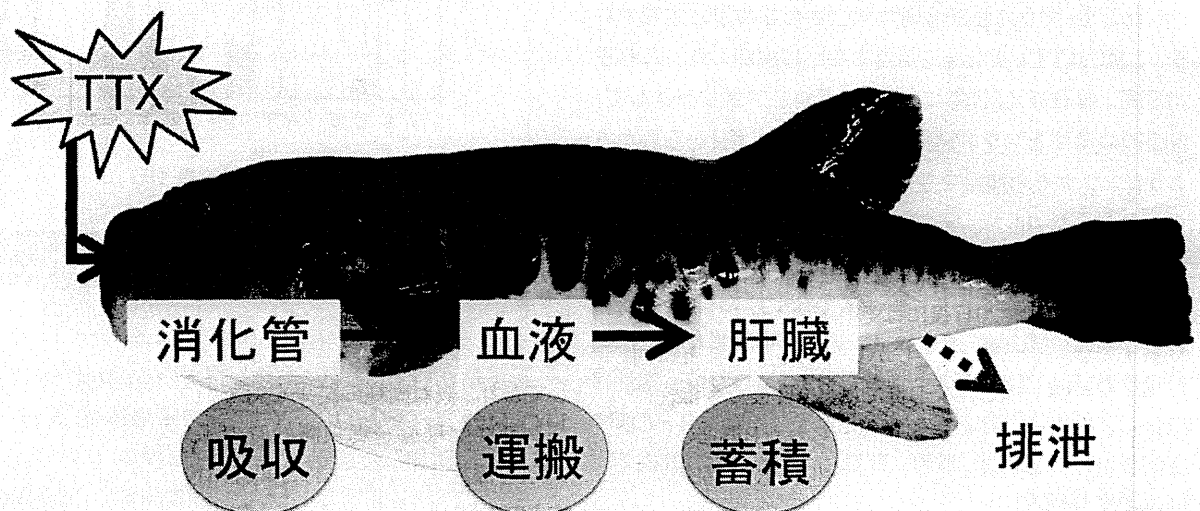


図5. フグにおけるテトロドトキシンの蓄積過程

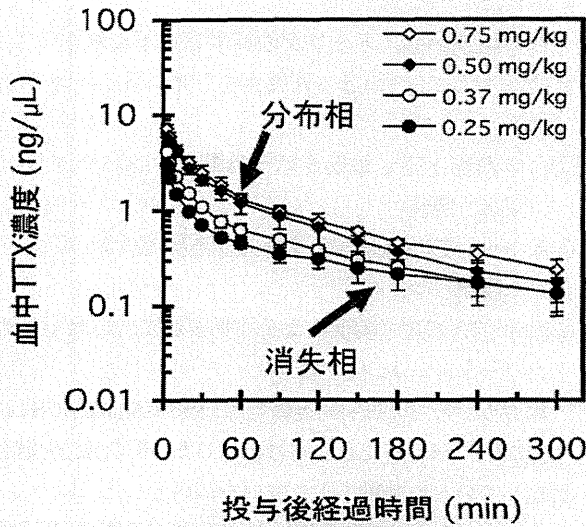


図6. テトロドトキシン肝門脈単回投与時のトラフグ血中テトロドトキシン濃度の経時変化
データは平均値±標準誤差 (n=3) で示す。

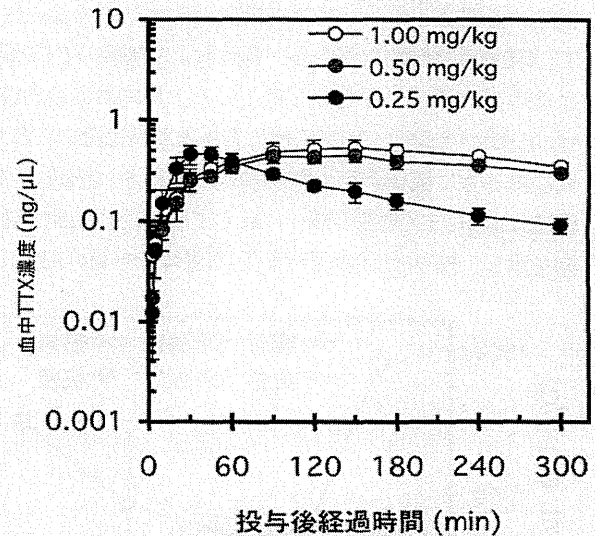


図7. テトロドトキシン消化管内単回投与時のトラフグ血中テトロドトキシン濃度の経時変化
データは平均値±標準誤差 (n=3) で示す。

観察終了後に肝臓を取り出してTTX量を測定した結果、0.25~0.75 mg TTX/kg体重を肝門脈内投与したトラフグの肝臓にはいずれも投与TTX量の約60%が検出され、血管内に投与したTTXの過半が300分後には肝臓に移行していることが確認できた。

3-2. 消化管内投与

フグが餌を介して毒化されるのであれば、経口的に摂取したTTXは消化管で吸収されなければならない。そこで、TTXはトラフグ消化管でどのようにして、どれくらい吸収されるのか調べた。トラフグ(体重約1 kg)の消化管にTTX (0.25 mg TTX/kg体重)を急速単回投与すると、投与3分後に血中からTTXが検出され、投与30分後に血中TTX濃度は最大 (0.46 ± 0.10 ng TTX/ μ l)となり、その後減少したことから、トラフグ消化管でTTXは速やかに吸収されることがわかった(図7)¹³⁾。

次に、TTX投与量を0.50および1.00 mg TTX/kg体重に増加して同様の実験を行ったところ、最大血中濃度はそれぞれ 0.45 ± 0.06 ng TTX/ μ lおよび 0.53 ± 0.11 ng TTX/ μ lとなり、0.25 mg TTX/kg体重のときとほとんど変わらなかったが、最大血中濃度到達時間は投与150分後に遅延した(図7)。消化管内に投与したTTXがどの程度吸収されて循環血液に到達したのかを定量的に評価する指標として“バイオアベイラビリティ”(注:生物学的利用能。投与された薬物のうち全身循環血に到達した割合を表す。静脈投与を1とする)がある。これはTTX投与量と血中

TTX濃度曲線下面積(AUC)から計算で求めることができる。静脈内投与のときTTXは100%血液の中に入ったことになるので、これに対してTTXをトラフグ消化管内投与したときのAUCを比較すると、0.25 mg TTX/kg体重投与のときのバイオアベイラビリティは62%と見積もられた。そして、0.50 mg TTX/kg体重では84%となり、1.00 mg TTX/kg体重では42%と半減した。このことから、トラフグのバイオアベイラビリティは高く、トラフグ消化管はTTXを効率的に吸収するもののTTX吸収には飽和性があることが明らかになった。また、消化管内に投与されたTTXの約50%は投与300分後に肝臓から検出された。すなわち、トラフグはTTXを消化管で吸収し、血液で運搬し、比較的短時間で肝臓に移行することを*in vivo*モデル実験で定量的に評価することができた。他の薬物動態学的パラメーターは紙面の都合上省略したので、文献^{13,14)}を参照されたい。

3-3. トラフグに投与したTTXの組織間分布

フグでは肝臓以外の組織にも毒が存在しており、前述の給餌飼育による毒化実験でも、肝臓以外の内臓、生殖巣、皮にTTXが蓄積することが報告されている³⁻⁹⁾。そこで、フグに投与されたTTXが組織間にどのように分布するのかを調べるため、トラフグ(体重870~1120 g)の肝静脈にTTX (0.25 mg TTX/kg体重)を単回投与し、血中および組織中のTTX濃度を測定した(図8)¹⁴⁾。この実験では、先の実験とは異なり、サンプリングした個体から各組織を

抽出するため、サンプリング時間で個体は異なる。血中TTX濃度は経時的に減少し、腎臓および脾臓のTTX濃度は血中TTX濃度に平行して低下した。筋肉および皮膚では60分間の実験中、TTX濃度に有意な増減は認められず、両組織ともに低いレベルで推移した。一方、肝臓のTTX濃度は血中TTX濃度の減少に反して経時的に増加する傾向を示し、投与60分後の肝臓 TTX量は投与量の63±5 %

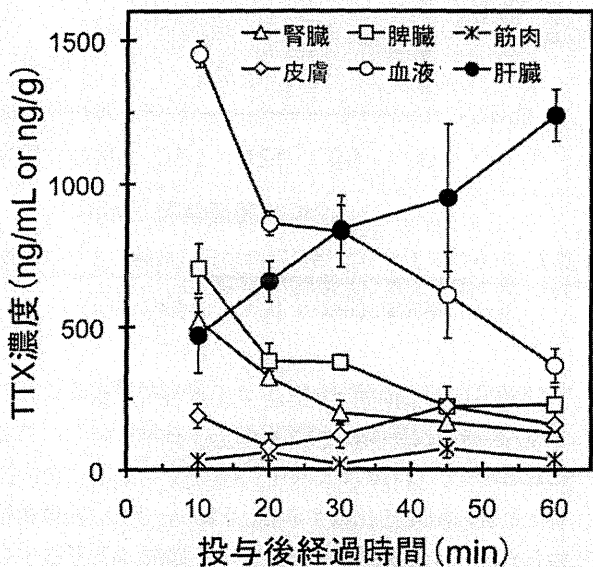


図8. テトロドトキシン肝静脈単回投与時のトラフグ血中ならびに組織中のテトロドトキシン濃度の経時変化データは平均値±標準誤差 (n = 4) で示す。

を示した。

この結果から、トラフグの組織は以下に示すように、TTXに対して3つの違った働きをしていることがわかる(図9)。

- ①血中濃度と同じ挙動を示す体循環コンパートメント (腎臓、脾臓)
- ②血中からTTXを濃縮して蓄積する抹消コンパートメント (肝臓)
- ③血中TTX濃度と瞬間的な分布平衡が成立しない抹消コンパートメント (筋肉、皮)

筆者らが行った*in vivo*実験では、TTXの体内動態に及ぼす性成熟の影響をできるだけ排除したいと考え、生殖腺が発達していない時期のトラフグを試料とした。しかし、トラフグをはじめフグは卵巣にも高濃度のTTXを蓄積する一方、精巣は毒性を示さないか、あっても毒性が低い¹²⁾。Wangらは、雌雄によるTTXの体内動態を調べるため、トラフグより成熟の早いクサフグ(雄)とトラフグ(雌)を掛け合わせた人工交雑フグ“トラクサ”を作出して、人工飼育した孵化後10か月の“トラクサ”(平均体重71.5 g)にTTX溶液(2 MU/g体重)を筋肉内投与し、1~72時間まで組織別TTX濃度をLC-MS法で測定した¹³⁾。投与されたTTXは血液を介して速やかに筋肉から各組織に移行し、投与1時間後には肝臓、皮、血液からTTXが検出され、雌雄差はみられなかった。雌では4時間後に卵巣からTTX

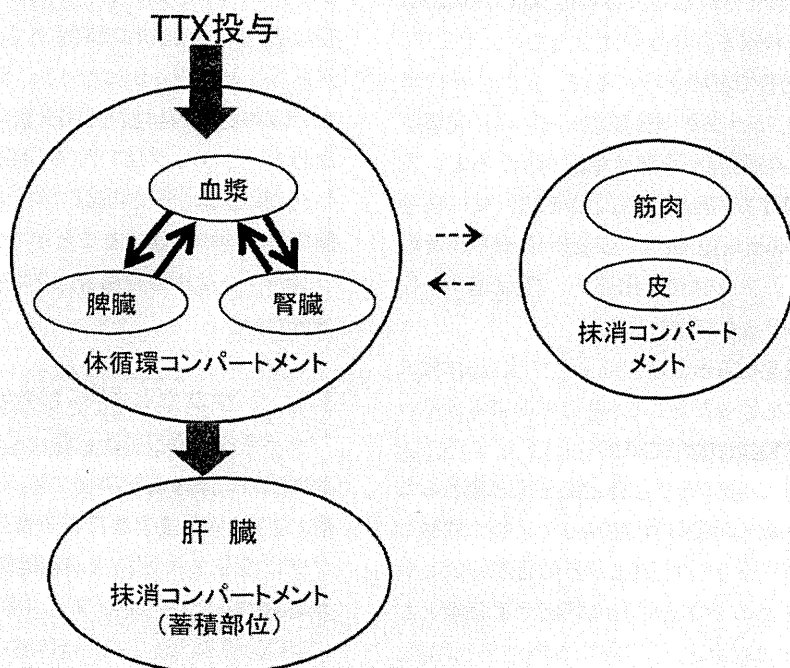


図9. トラフグにおけるテトロドトキシンの推定コンパートメントモデル
トラフグ肝静脈にテトロドトキシン (0.25 mg/kg体重) を単回投与したときの状態。

が検出され、72時間後には卵巣の毒性は53.5 MU/gになり、調べた組織の中で最高値を示した。肝臓のTTX濃度は漸減し、72時間後は1 MU/g以下になった。一方、雄では72時間まで精巣からTTXは検出されなかったが、雌の場合と同様、24時間以降肝臓のTTX濃度は減少して、72時間後は1 MU/g以下になり、その分皮のTTX濃度が増加し、72時間後には約8 MU/gになった。

以上の結果から、フグの消化管あるいは筋肉に投与されたTTXは速やかに吸収されて血液運搬により体内に循環され、まずは肝臓に取り込まれる。そして、性成熟した雌の場合、TTXは肝臓から卵巣に移行することが*in vivo*単回投与実験で明らかにされた。

4. フグの毒化関連タンパク質

4-1. 肝臓のタンパク質

フグが肝臓に高濃度のTTXを取り込み、蓄積することは飼育実験ならびに薬物動態実験で証明できたが、フグはどのようにして肝臓にTTXを取り込み、濃縮するのだろうか？その正体は明らかになっていないが、どうやらフグは輸送担体を使ってTTXを能動的に肝臓に取り込んでいるようである。“状況証拠”の段階ではあるが研究の一部を紹介する。

TTXは電荷をもった極性分子であるため(図2)、脂質二重層からなる肝細胞膜を容易に通過できないと推測される。TTXの肝細胞膜における透過過程を評価するため、

筆者らはトラフグから肝組織切片を作製してTTX溶液中でインキュベートしてTTX蓄積量を調べる*in vitro*組織培養法を構築した。TTXを添加した培養液(25 μg TTX/ml)で培養したところ、トラフグ肝組織切片中のTTX量は培養時間に伴い増加し、48時間後に $16.4 \pm 4.3 \mu\text{g/g}$ になった(図10)¹⁶⁾。これに対し、対照に用いたTTX非保有魚のイシダイ、カワハギおよびウマヅラハギの肝組織切片ではTTX蓄積量に経時的増加はみられず、48時間後でも2~4 $\mu\text{g/g}$ にとどまった。フグ目のカワハギとウマヅラハギの肝組織切片がトラフグと異なり、TTXを積極的に蓄積しなかったことは、これまで行われてきた天然フグの毒性調査でフグ科のフグだけにTTXが検出されていることを支持していると考えられる。

次に、トラフグ肝組織切片のTTX取り込み速度とTTX濃度の関係を調べた。トラフグ肝組織切片のTTX取り込み速度は、培養液中のTTX濃度(0~2000 μM)の増加に伴い上昇したが、TTX濃度が高くなるとTTX取り込み速度の伸びは抑制され、担体輸送の特徴であるMichaelis-Menten kinetics様の飽和性がみられた¹⁷⁾。そして、TTX取り込み速度は培養液中の Na^+ をコリンに置換した場合には対照区の6割に減少し、測定温度を20 $^{\circ}\text{C}$ から5 $^{\circ}\text{C}$ に低下すると取り込み速度は4割に減少した。一方、対照実験で行ったウマヅラハギ肝組織切片のTTX取り込み速度はトラフグに比べて著しく低く、飽和性や温度依存性も認められなかった¹⁷⁾。

フグの中には、TTXの代わりに麻痺性貝毒(PSP)をもつものや、TTXとPSPの両方をもつものがある¹⁸⁻²¹⁾。そ

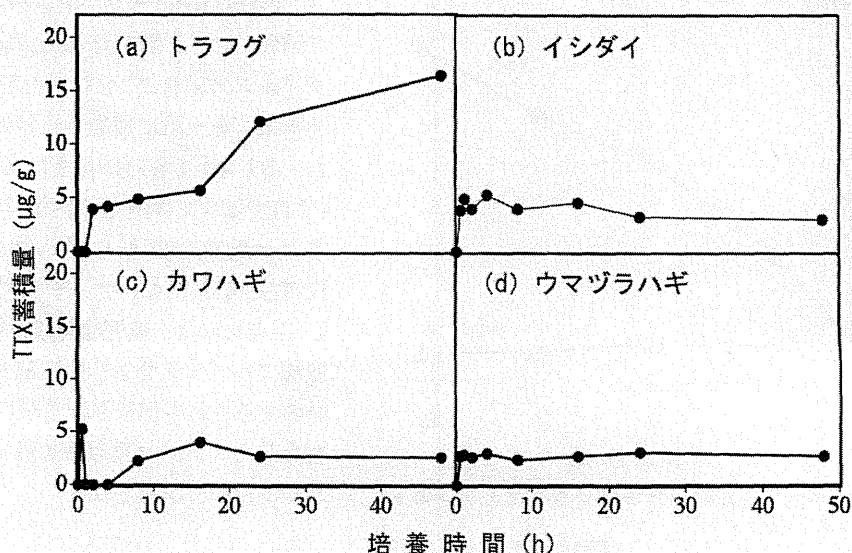


図10. *in vitro*組織培養による魚類肝組織切片へのテトロドトキシンの蓄積
肝組織切片をテトロドトキシ含有MEM培地(25 μg テトロドトキシ/ml)中、20 $^{\circ}\text{C}$ で48時間培養した。データは平均値($n=3$)で示す。