

食の安全・安心にかかわる最近の話題 8

テトロドキシンの生物学的意義とフグ毒中毒

The biological significance of tetrodotoxin and pufferfish poisoning

いと い し ろう
糸 井 史 朗
Shiro ITOI

はじめに

「フグ」という言葉を聞いてどのようなイメージを持つだろうか。高級食材、水の中をピョピョとかわいらしく泳ぐ魚、魚釣りの餌を盗っていく憎いやつ…立場によって様々であろう。しかし、日本人の間である程度共通した回答として予想されるものの一つに、「毒をもつ危ない魚」が挙げられるだろう。フグが毒をもつことは、非常によく知られている。

わが国の人々には、フグに毒があることを知っていながらこれを好んで食べようとする人が多い。これは欧米の人からすると、理解できない、とても不思議なことのようにである。2013 年に筆者のグループの研究論文¹⁾がアメリカの全国紙の一つである USA Today (図 1) に紹介された²⁾。そのインタビューの中で、「あなたはフグ毒の研究をしていて、フグの

危険性をよく分かっていると思いますが、それでもフグを食べますか？」と質問されたのである。フグが危険であると分かっているながら、フグを食べようとする日本人がよほど不思議でならないのであろう。一方で、日本食への世界的な関心の高さから、フグ食に興味を持つ人々が増加していることも、アメリカで取り上げられた理由の一つかもしれない。

日本人は古くからフグを食べてきた。古墳時代の貝塚からフグの歯が出土していることから、遅くともこの頃からフグを食べていたと考えられている。またわが国では、昔からフグの肝臓には毒性があることを知りながら、敢えて食べてきたことが知られている。そのため、フグの肝臓を食べたことによる食中毒が後を絶たず、1983 年に当時の厚生省（現在の厚生労働省）が「フグの衛生確保について」との局長通知³⁾を出して、すべてのフグの肝臓を食用とすることを禁じた。この通知に従って、現在では、フグの種ごとに喫食可能な部位・組織等が詳細に定められている。それにもかかわらず、今日においてもフグを喫食したことによるフグ毒中毒の発生は、2008～2017 年度の過去 10 年間を見ても年に平均 20 件を超えており、その患者数は年に平均 30 人を超えている⁴⁾ (表 1)。場合によっては死者も出てい



図 1 研究論文が紹介された USA Today 紙面
点線で囲われた部分が当該記事 (写真中央下部)。

表 1 過去 10 年間 (2008～2017 年度) における
食中毒の発生状況とその原因物質

| 原因物質 | 発生件数 | 患者数 | 死者数 |
|------|-------|--------|-----|
| 細菌 | 5017 | 76060 | 31 |
| ウイルス | 3445 | 124117 | 0 |
| 化学物質 | 136 | 2636 | 0 |
| 自然毒 | | | |
| 植物性 | 633 | 2100 | 11 |
| 動物性 | 331 | 603 | 8 |
| フグ* | 230 | 332 | 6 |
| その他 | 1011 | 3241 | 2 |
| 不明 | 522 | 9673 | 0 |
| 合計 | 11095 | 218430 | 52 |

*動物性の食中毒のうち、フグによるものを抽出した。

る。この間、わが国で自然毒を原因とする食中毒による死者は19名に上り、このうち動物性自然毒による死者が8名、さらに動物性自然毒による死者のうちフグ毒による死者が6名であった⁴⁾。食中毒が発生しないまでも、フグにまつわるニュースが世間をにぎわすことは多い。記憶に新しいものだけでも、会員制のフグ料理屋におけるフグの肝臓の提供(2016年)や、しらす干しへのフグの稚魚の混入(2014年)、スーパーにおける肝臓を除去していないフグの販売(2017年)など、話題には事欠かない。

本稿では、わが国における公衆衛生上、きわめて重要視されるフグ毒中毒に関する基本的知識について概説するとともに、フグがなぜ毒を持っているのか、フグはいかにして毒を獲得し体内に蓄積するのか、そして、なぜフグ毒中毒が発生するのか、について、筆者がこれまで取り組んできた研究による成果も踏まえて話を進めたいと思う。

I. フグの毒はどのような毒か

フグが持っている毒は、テトロドトキシン(TTXと略される)と呼ばれる分子量319の非常に小さなサイズの物質で、青酸カリの800倍を超えるとされるきわめて高い毒性を有する神経毒である。この物質は人の体内に取り込まれると、神経細胞や筋肉細胞のナトリウムチャンネルに結合することで膜電位を消失させ、神経伝達を阻害する作用により呼吸に関わる筋肉の機能を失わせる^{5,6)}。一方、心筋はフグ毒に対する耐性を持っており、活動し続けることが知られている。すなわち、フグ毒中毒では、心臓は拍動を続けるものの、呼吸が停止してガス交換ができずに窒息し、死に至るのである。

このフグ毒TTXに対する治療薬はなく、TTXを体内に摂取してしまった場合には、これが自然に体外に排出されるのを待つ他に根本的な対策はない。その時間はおよそ8時間と言われている。逆に考えれば、フグ毒を摂取し、それが致死量であったとしても、8時間以上耐えることができれば生きながらえることができるのである。つまり、フグ毒中毒に対する特効薬はないものの、呼吸器の障害をカバーできれば、生存できる確率は高くなる。これに有効なのが人工呼吸器である。フグ毒が体外に排出され

るまでの間、人工呼吸器で血液循環を保てば生存の確率は上がり、後遺症も残らないとされる。

このようにフグ毒TTXの作用機序は比較的詳細に明らかにされている一方で、フグがTTXを何に使っているのか、TTXをどこから獲得しているのかなど、不明な点が数多く残されている。筆者は、「フグ毒」をキーワードに研究を進める中で、フグ毒中毒に対応するためには、フグ毒の生物学的意義およびフグを中心としたフグ毒保有生物の毒化機構を明らかにすることが重要であると考えられるようになった。

II. フグは何のために毒を持っているのか

フグは何のために毒をその体内に保有しているのだろうか?生物が毒を持つ理由には、外敵から自分の身を守るため、エサを捕るためなど、が考えられる。一般に、毒性物質の保有は、多少なりとも自身へのリスクがある。フグの場合も、フグ毒による影響が全くないわけではなく、死に至るTTXの量が他の生物と比較してはるかに高いということなのである。フグは、外敵から身を守るために毒を体内に蓄積していると考えられてきたが、トラフグの成魚では、毒力表(表2)で分かる通り、肝臓や卵巣、腸管など、体の奥深く、すなわち内臓に毒を格納している⁷⁾。これでは外敵に襲われた際に、その毒の保有を相手に提示することもできずに食べられてしまうであろう。仮に、外敵の胃袋に収まる前に相手が気付いたとしても、その時点では、そのフグは、噛み砕かれて、あるいは丸呑みにされて消化が始まってしまい、すでに生存していない可能性が高い。また、捕食者側も毒を摂取して死んでしまう可能性があり、生物としての学習効果を期待することは難しいように思える。実際に、ウミガメがフグ毒を保有するヒョウモンダコ的一种を食べてしまい、ウミガメもヒョウモンダコも死んでしまった事例が報告されている⁸⁾。クサフグなどのように体表に毒を持つ種であれば、外敵に襲われた際に毒を提示して捕食を逃れることは可能であろう。実際に、クサフグは体表に毒腺を持っており、外部からの刺激によって周囲にフグ毒を放出することが報告されている⁹⁾。

このような状況証拠も合わせて考えると、フグがその体内に毒を持っている理由は、単に自らの身を守るためだけではないことが想像できる。TTXの

表2 わが国沿岸に分布するフグ科魚類の組織別毒力

| 属 | 種 | 最大毒力* | | | | | | |
|---------|---------|-------|----|----|----|----|----|----|
| | | 卵巣 | 精巣 | 肝臓 | 皮膚 | 腸管 | 筋肉 | 血液 |
| トラフグ属 | クサフグ | ● | ○ | ● | ◎ | ● | ○ | - |
| | コモンフグ | ● | ◎ | ● | ◎ | ◎ | ○ | - |
| | ヒガンフグ | ● | ○ | ● | ◎ | ◎ | × | × |
| | シヨウサイフグ | ● | × | ● | ◎ | ◎ | ○ | - |
| | マフグ | ● | × | ● | ◎ | ◎ | × | - |
| | カラス | ● | - | ● | - | - | - | - |
| | メフグ | ● | × | ◎ | ◎ | ◎ | × | - |
| | ムシフグ | ● | × | ◎ | ◎ | - | × | - |
| | ナメラダマシ | ● | × | ○ | ○ | ○ | × | - |
| | アカメフグ | ◎ | × | ◎ | ◎ | ○ | × | × |
| | ナシフグ | ◎ | × | ◎ | ◎ | ○ | × | - |
| | トラフグ | ◎ | × | ◎ | × | ○ | × | × |
| | シマフグ | ◎ | × | ◎ | × | ○ | × | - |
| | ゴマフグ | ◎ | × | ◎ | ○ | × | × | - |
| | サンサイフグ | ● | ◎ | ● | ◎ | ◎ | ○ | - |
| モヨウフグ属 | シロアミフグ | ● | - | ○ | ○ | ◎ | ○ | - |
| | ホシフグ | ◎ | × | × | ○ | × | × | - |
| オキナワフグ属 | オキナワフグ | ◎ | ◎ | ◎ | ● | - | ◎ | - |
| キタマクラ属 | キタマクラ | × | - | ○ | ◎ | ○ | × | - |
| サバフグ属 | センニンフグ | ● | - | ○ | ○ | ◎ | ○ | - |
| | ドクサバフグ | × | × | × | ◎ | × | ● | - |
| | カナフグ | × | × | ◎ | × | × | × | × |
| | シロサバフグ | × | × | × | × | × | × | - |
| クロサバフグ | × | × | × | × | × | × | - | |
| ヨリトフグ属 | ヨリトフグ | × | × | × | × | × | × | - |

Noguchi et al.⁷⁾を一部改変

* ×: <10 MU/g; ○: 10~100 MU/g (弱毒); ◎: 100~1000 MU/g (強毒); ●: >1000 MU/g (猛毒); -: データなし。MU (マウスユニット): 1マウスユニットは、0.22μgのTTXの毒力に相当する。

毒性物質以外の機能としては、フェロモンとしての役割があるのではないかと考えられている。実際に、フグがフグ毒に引き寄せられていくことが報告されており¹⁰⁾、フグがフグ毒を嗅覚で感知しているとの報告もある¹¹⁾。また、筆者のグループの研究成果では、クサフグの体内の毒量の季節変化を調べたところ、体内に保有するTTX量の個体差は大きいものの、産卵期が終わるとオスでも体内のTTXが減少していたことを明らかにした¹²⁾。初夏の風物詩としてニュースに取り上げられることもあるが、クサフグは大潮の満潮時(夕方)に波打ち際の礫の上に上陸し、集団で産卵を行う(図2)。効率よく子孫を残すためには、一度にたくさんの個体が産卵場に集まることが望ましい。そのため、体表から放出されたフグ毒を嗅ぎつけて集まっているのかもしれない¹²⁾。この予想が正しければ、フグ毒は集合フェロモンとして機能していることになる。後述するが、この考え方を支持する現象も確認されている。

最近、筆者は興味深い知見を得ることができた。本稿の冒頭でも述べたが、USA Todayの記者の目にとまった成果がまさにそれである。トラフグ属の毒力表をまじまじと見つめていると、気付くことが

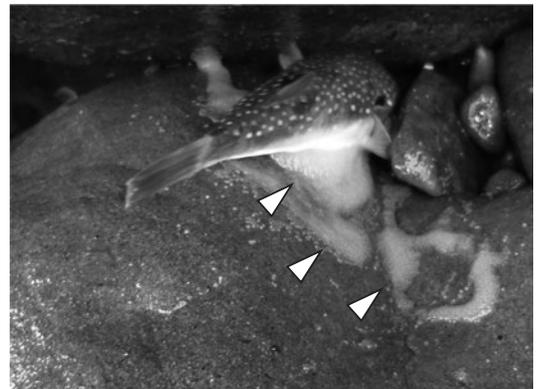
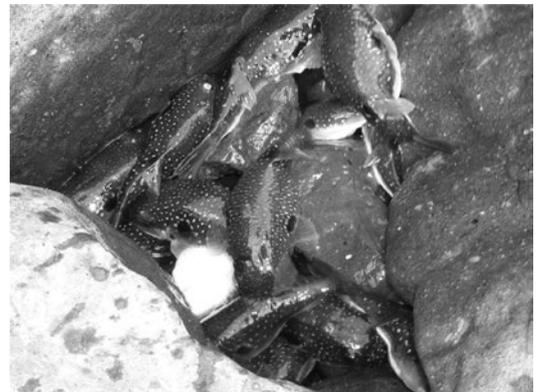


図2 クサフグの産卵シーン

上: 集団で来遊し、礫の上にあがって体を激しく震わせる。
下: 卵の放出(矢じりの先)。江の島の裏磯で撮影。

ある。トラフグ属のフグは、毒を蓄積している組織が種によって異なるものの、すべての種が肝臓と卵巣に毒を蓄積しているのである。これは、トラフグ属のフグが卵、すなわち自分の子供にフグ毒を与えていることを示唆するものである¹⁾。

筆者のグループは、卵から孵化したばかりのトラフグおよびクサフグの仔魚を無毒魚に与えてその反応を観察した¹⁾。トラフグの仔魚をヒラメやスズキの稚魚に与えると、ヒラメやスズキの稚魚は目の前のフグの仔魚の動きに反応して彼らに食いつくが、すぐに吐き出したのである(図3)。クサフグの仔魚をメジナやイソギンポ、ハオコゼなどのTTXを保

有しない魚種の稚魚に与えた場合も同様の反応を示し、一旦フグの仔魚に食いつくものの瞬時に吐き出した(表3)。この無毒魚の行動は、フグの仔魚がフグ毒を持っていることに気付いてのものであることは容易に想像できる。ここで捕食実験に用いたトラフグやクサフグの仔魚の毒量を測定してみると、多くても1個体あたり1ng^{#1)}程度ときわめて微量であることが明らかとなった¹⁾。では、なぜ無毒魚はフグの仔魚を吐き出したのであろうか?その秘密はフグの仔魚の毒のまとい方にあったのである。フグ

注1) 1mgの100万分の1。人(成人)の致死量は、1~2mg程度とされる。

捕食者

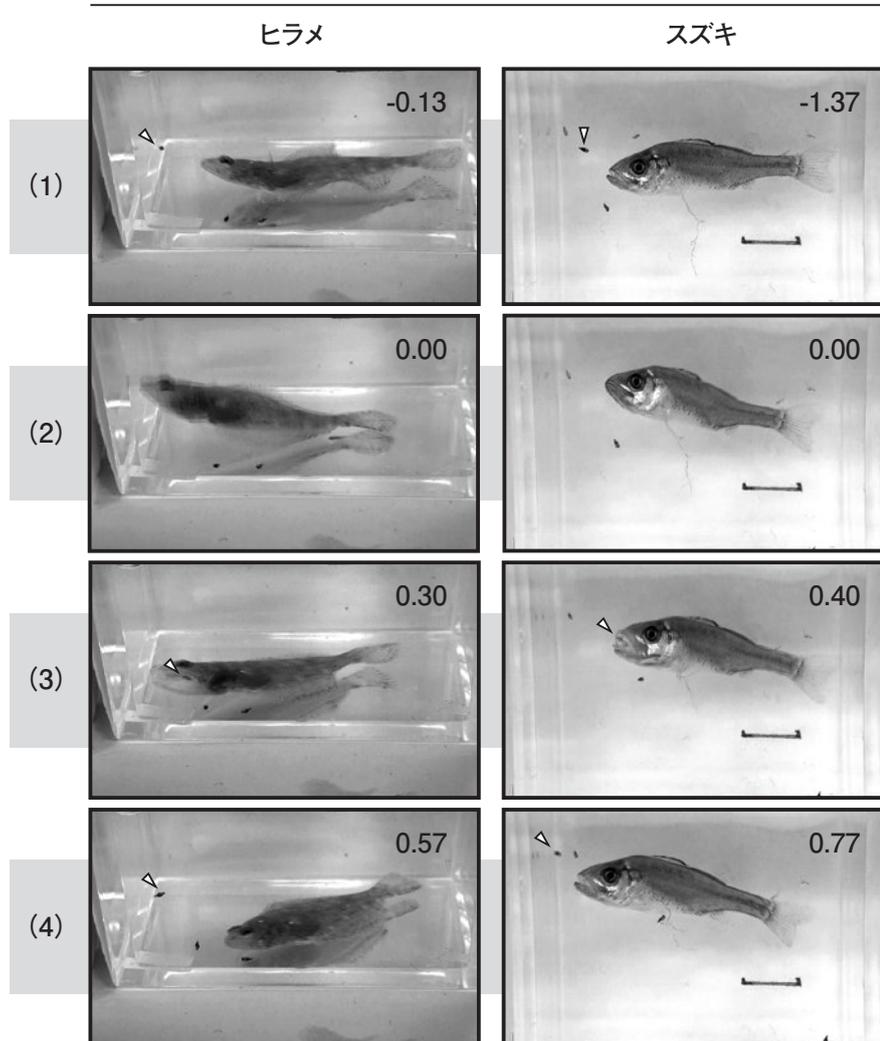


図3 フグの仔魚を被食者とする捕食実験

被食者にはトラフグ仔魚を用い、捕食者にはヒラメおよびスズキを用いた。(1) 捕食前；(2) トラフグ仔魚が捕食者の口腔内に導入された瞬間；(3) および(4) 捕食された仔魚(矢じり)が、吐き出される過程。各パネル右上の数値は、捕食された瞬間を0.00秒とした場合の経過時間を表す。

Itoi et al.¹⁾を改変

の仔魚を薄くスライスして組織切片を作製し、フグ毒に特異的に結合する抗 TTX 抗体を用いる免疫組織染色を行った。その結果、フグの仔魚が体表（皮膚）に鎧をまとっているかのように TTX を局在させていることが明らかとなった¹⁾(図 4)。この手法では、クサフグもトラフグも体表が染色されたのである。ここで違和感を覚える読者がいるかもしれない。トラフグの皮膚は無毒ではないのか、トラフグの皮はトゲを取り除いて湯がき、細切りにしたものの食感を楽しむものではないか、と。確かに先に示した毒力表を見てもトラフグの皮膚は可食部位とされている。これは、一般にフグ料理として食べるサイズ、あるいは成魚の場合に当てはまるのである。実は、トラフグの稚魚は体表に毒を持っているのである。後述するが、体長 10 cm 程度の無毒のトラフグに TTX を含む餌を与えて毒化させると、速やかに肝臓や皮膚に TTX を局在させることが明らかとなっている¹³⁾。つまり、トラフグも体が小さく弱い間は、体表に毒を局在させて外敵に対して毒の保有

を知らせているのであろう。さらに、ふ化仔魚における TTX の体表への局在は、先述のトラフグやクサフグの他に、同じトラフグ属のヒガンフグでも同様なパターンが確認されている¹⁴⁾。なお、トラフグがどの程度のサイズまで TTX を皮膚に局在させているのかは明らかにされていない。

この毒は、卵巣に蓄積されたもの、すなわち、母親由来の毒である。先にも述べたが、トラフグ属のフグは全ての種が肝臓および卵巣に毒を蓄積しているのである。つまり、トラフグ属のフグは体内に蓄積した毒を卵に供給し、その生活史で最も弱い時期のふ化直後の子供たちを守っていると考えられる^{1,14)}。自らの身を守るため、フェロモンとして利用するためなど、フグ毒の役割はいくつか考えられるが、最も重要な役割は、生まれ来るわが子を外敵から守ることなのであろう。卵巣への TTX の供給がフグにとって譲れないことであるならば、フグのメスは自ら保有する毒を積極的に卵巣に運搬していると考えられることができる。実際に、フグの体内に TTX が取

表 3 無毒魚を捕食者、フグの仔魚および無毒生物を被食者として用いた場合の生残率の違い

| 捕食者 | n | 被食者の生残率(%) | | | |
|-------|----|------------|--------|-------|---------|
| | | TTX 保有魚 | | 無毒生物 | |
| | | トラフグ仔魚 | クサフグ仔魚 | メダカ仔魚 | アルテミア成体 |
| ヒラメ | 25 | 100 | — | — | — |
| スズキ | 45 | 100 | — | — | — |
| イソギンボ | 5 | — | 100 | 0 | 0 |
| メジナ | 6 | — | 100 | 0 | 0 |
| アゴハゼ | 6 | — | 100 | 0 | 0 |

Itoi et al.¹⁾より引用・抜粋

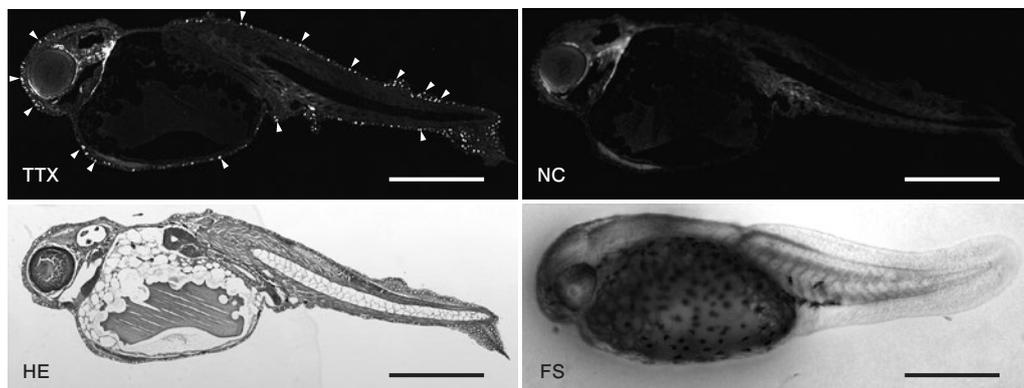


図 4 ふ化直後のフグの仔魚における TTX の局在

TTX、抗 TTX モノクローナル抗体で処理した仔魚。NC、陰性コントロール。HE、ヘマトキシリン・エオシン染色。FS、ホルマリン固定した仔魚。抗 TTX 抗体処理の矢じりで示した白色の点が TTX を示す。陰性コントロールは、マウス IgG で処理した。スケールバー：0.5 mm。

Itoi et al.¹⁾を改変

り込まれると、その後一過的に血中の TTX 濃度が上昇し、続いて肝臓の TTX 濃度が上昇する¹⁵⁾。そして、他の有毒組織に分配されるものと考えられていることから、種を超えて肝臓と卵巣に毒が局在している事実は、トラフグ属のフグにとって理にかなった TTX の分布であると思われる。このフグにおける TTX の分布パターンを見ると、フグにおける TTX の生物学的意義が理解できるだけでなく、フグの有毒組織を食べようとする行為がいかに危険なことであるかを想像できるだろう。

最近、この考え方をさらに確たるものにする成果が得られた¹⁴⁾。野性のクサフグから得られた仔魚を2年間無毒の餌を与えて飼育し、無毒のクサフグ親魚を育てた。この親魚から得られた無毒の卵から孵化したクサフグの仔魚は、無毒魚のメジナなどの稚魚に食べられてしまった。当然、これら仔魚からは、機器分析でも、免疫組織化学染色でも TTX は検出されなかった。この結果は、TTX を保有する母親はその TTX を積極的に卵に供給しているが、無毒の母親にはそれができないことを示している。

フグがわが子を守るために TTX を貯める組織を変えていることが、わが国で発生するフグ毒中毒にも関与しているのではないかと考えている。というのも、産卵期にかけて卵巣が増重していくが、これに対応するために肝臓に貯めてあったフグ毒を卵巣に移行させているものと考えられる。すると、肝臓の TTX 濃度は低下する。フグ毒中毒の多くは、フグの内臓を食べることで発生している。この内臓とは、主に肝臓や卵巣、精巣である。なぜ危ないと言われているのに肝臓や卵巣を食べてしまうのか。これは推論の域を出ないが、上述の通り、フグのメスは積極的に卵巣に毒を移行させる。このフグの肝臓を食べて大丈夫であった場合、「フグの肝臓を食べても大丈夫だ」、「この地域のフグの肝臓は食べられる」、などと解釈してしまい、2回目、3回目以降に食べた際に TTX を多量に保有するフグの肝臓にあたってしまうのではないかとと思われる。また、フグが持つ TTX の量は、先述の通りきわめて個体差が大きい。筆者が三浦半島で1年半にわたりクサフグを捕獲し、その毒量を調べてきたが、毒の少ない個体はどの組織を調べてもほとんど TTX が検出されないのに対し、毒の多い個体では、体長 15 cm、体重 140 g ほどの1個体で、ヒト 3～5 名の致死量に相当

する TTX を保有するものまで実に多様であった¹²⁾。この保有毒量の個体差が大きいことも先の肝臓の場合と同様、一度食べて中毒を起こさなかった場合、「次も」と思わせてしまう一因になっているのかもしれない。フグの有毒部位を食べる行為は、言い方は悪いが、かなり高い確率でヒットするロシアンルーレットの引き金を引くようなものと考えられるべきであろう。

Ⅲ. フグはいかにしてフグ毒を 獲得しているのか

前項でも述べたが、フグが保有する TTX 量にはきわめて大きな個体差が認められる。これは、フグが自ら毒をつくり出していないことを物語っている。事実、1964年に TTX の分子構造が明らかにされて以降、イモリ¹⁶⁾ やヤドクガエル¹⁷⁾、甲殻類¹⁸⁾、巻貝類¹⁹⁾、ヒラムシ^{20～22)} など実に多様な生物種でフグ毒が検出されることが明らかにされてきた。さらには、フグ毒保有生物の腸内容物や生息環境、海底の泥などから TTX を生産する細菌が分離された^{23,24)}。これらのことから、TTX は、細菌が生産し、食物連鎖を通してフグの体内に蓄積されると考えられるようになった^{7,25)}。この考え方は、卵から孵化して以降、無毒の餌を与えて育てることで無毒のフグがつくり出せること、このフグに TTX を含む餌を与えると毒化することからも支持される^{7,25)}。一方で、細菌が生産するフグ毒の量はきわめて微量であるのに対し、フグは膨大な量のフグ毒を保有している。食物連鎖を通して濃縮されたとしても、フグが持っているフグ毒の量には達しないのではないかと、との指摘もあった。

筆者のグループが、クサフグ体内の TTX 量の季節変化を調べるため、1年半にわたって三浦半島でクサフグの採取を続けていたことは先に述べた。このクサフグの腸内容物を調べていたところ、3月に採取されたクサフグの腸内容物中に直径 1 mm ほどの卵が大量に含まれていることが見出された¹³⁾ (図 5)。この卵から DNA を抽出し、ミトコンドリア DNA の部分塩基配列を決定して系統解析を行ったところ、この卵はクサフグの近縁種であるヒガンフグの卵であることが明らかとなった¹³⁾。この3月はまさにお彼岸の時期である。この時期に産卵するのでヒ

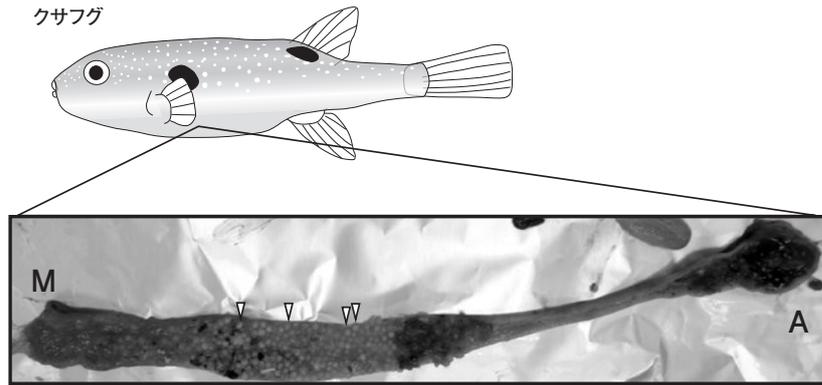


図5 クサフグの腸管内に見出されたヒガンフグの卵

2013年3月14日に横須賀市長井沿岸で採捕されたクサフグから検出された。図中のMおよびAは、腸管の食道側および肛門側を示す。矢じりは腸管内に見出された卵を示す。

Itoi et al.¹³⁾より引用・改変

ガンフグとの名を付けられたともいわれている。クサフグは、このヒガンフグが産卵するのを感じてその卵をむさぼり食べていたのである。フグは嗅覚でフグ毒を感じているとの報告があることは先にも述べたが、クサフグは、ヒガンフグの放卵時に放出されるフグ毒を嗅ぎつけているのかもしれない。

では、クサフグはなぜヒガンフグの産卵を狙っているのだろうか？筆者のグループでは、このクサフグの行動は、近縁種のフグの卵を摂餌することで効率よくフグ毒を入手するためなのではないかと予想した。この仮説を検証するため、簡単に無毒魚が入手可能なトラフグの種苗と有毒卵を使って毒化実験を試みた。無毒のトラフグに有毒卵を与えたところ、フグは積極的に有毒卵を摂餌した¹³⁾。有毒卵を摂餌してから2日後にトラフグ体内のTTXの局在を調べたところ、TTXは主に皮膚、肝臓および腸管に局在していることが明らかとなった¹³⁾。この実験結果から、ヒガンフグの卵を摂餌していたクサフグは、濃縮されたTTXを有する有毒卵を摂餌することにより、消化管から効率よくTTXを体内に取り込み、それを皮膚などの有毒組織に移行させていると考えられることができる。この有毒卵を摂餌する行為がクサフグーヒガンフグ間以外のフグ種間でも営まれているのであれば、食物連鎖の中でも高次の捕食者であるフグ同士でTTXを循環・融通していることになる(図6)。仮に細菌によるTTXの生産量が少なく、低次消費者のもつTTX量が少なかったとしても、フグ類が膨大な量のTTXを保有していることを説明できると考えている。

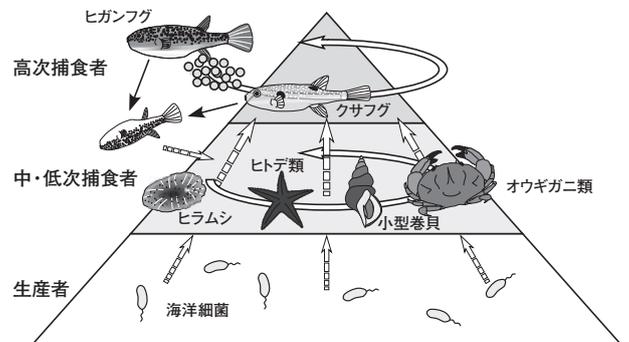


図6 フグ毒保有生物間におけるTTXの移行・循環(TTXループ)

白色および黒色の矢印は、それぞれTTXの移行および高次捕食者の死を示す。クサフグによるヒガンフグの卵の捕食は、両者間でTTXが移行していることが推測される。

Itoi et al.¹³⁾より引用・改変

少し話は変わるが、九州では、養殖トラフグの肝臓を食べることを可能にする特区・制度をつくりたいとの申請が出されていたが、これまでに許可されるに至っていない。これは、これまでにフグを含むフグ毒保有生物の毒化機構が明らかにされていないこと、陸水に生息するイモリがフグ毒を蓄積する経路が明らかにされていないことなどが理由に挙げられている。この申請に関連して、養殖トラフグからTTXが検出されないとの事例が数多く積み上げられてきたが、もしかしら次の1尾がTTXを保有している可能性が「絶対にない」とは言い切れないと考えられたのではないだろうか。フグのもつ毒量の個体差がきわめて大きいことを考えれば、このような懸念を回避することが難しいのも事実である。

フグの毒化機構の詳細が明らかになると、この課題についても進展する可能性が出てくるのであろう。

おわりに

「河豚は食いたし命は惜しし」とのことわざにもあるように、われわれ日本人はフグが危険な生物であることを知りながら、それでもその危険な「食材」を食べることにチャレンジしてきた。時の権力者がフグ食を禁じることがあったにもかかわらず、である。そして、科学技術が発達した今日では、フグのどの組織・部位にどのくらいの毒があるのか調べるための術が開発された。この効果はフグ毒中毒の発生件数の減少およびそれに伴う死者の減少に見ることができる。それでもなお、フグ毒中毒は発生し、死者が出ている現状も変わらない(図7)。その背景となりそうな状況を本稿で示したが、公衆衛生の観点から見れば、フグ毒中毒を防ぐためにはフグの毒に関する知識を啓蒙することが重要であると思われる。フグが何のために毒を摂取し、どこに蓄積しているのか、これを理解すると、フグの素人調理の危

険性を認識できるのではないだろうか。

最近、ゴマフグとショウサイフグの交雑個体の出現頻度が上昇しており、これは温暖化に伴うものではないかとの研究結果が公表された²⁶⁾。フグ類における異種間の交雑個体の出現は以前より報告されていた。交雑個体はその両親の種とは異なる組織・部位にTTXを蓄積する可能性があることから、これまでの知見だけでは対処できない可能性があることが危惧されている。視点を転じてみると、最近、地中海沿岸地域では、スエズ運河を通じてインド洋から侵入したとされるフグ類によるフグ毒中毒の発生が問題となっている^{27, 28)}。これは、フグを食べる習慣のなかった地域にもフグ毒中毒が発生する危険性が増していることを示している。このように、フグ毒に関わる課題は、これまでも解決できずに積み残されたものもあるが、ここに新たなものが積み残されている。人間活動に伴う地球環境の変化、これを引き金とする諸問題が顕在化する今日、フグの毒化プロセスの解明とその対処法の模索は、以前にも増して、そして、世界レベルで重要視されるであろう。

文 献

- 1) Itoi, S., Yoshikawa, S., Asahina, K. et al.: Larval pufferfish protected by maternal tetrodotoxin. *Toxicon*, 2014 ; 78 : 35-40.
- 2) Watson, T.: Even baby puffer fish may be poison to predators. *USA Today* (<https://www.usatoday.com/story/news/nation/2013/12/24/pufferfish-poison-japan/4051565/>), December 24, 2013 (紙媒体は2013年12月26日発行).
- 3) 厚生省：フグの衛生確保について. 厚生労働省ホームページ (http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/kanren/kanshi/s58_1202-2.html), 1983.
- 4) 厚生労働省：食中毒統計資料. 厚生労働省ホームページ (http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html), 2018.
- 5) Colquhoun, D., Henderson, R. & Ritchie, J.M.: The binding of labeled tetrodotoxin to non-myelinated nerve fibres. *J. Physiol.*, 1972 ; 227 : 95-126.
- 6) Narahashi, T.: Pharmacology of tetrodotoxin. *J. Toxicol. Toxin Rev.*, 2001 ; 20 : 67-84.
- 7) Noguchi, T., Arakawa, O. & Takatani, T.: TTX accumulation in pufferfish. *Comp. Biochem. Physiol. D*, 2006 ; 1 : 145-152.
- 8) Townsend, K.A., Altwater, J., Thomas, M.C. et al.: Death in the octopus' garden: fatal blue-lined octopus envenomations of adult green sea turtles. *Mar. Biol.*, 2012 ; 159 : 689-695.
- 9) Kodama, M., Ogata, T. & Sato, S.: External secretion of

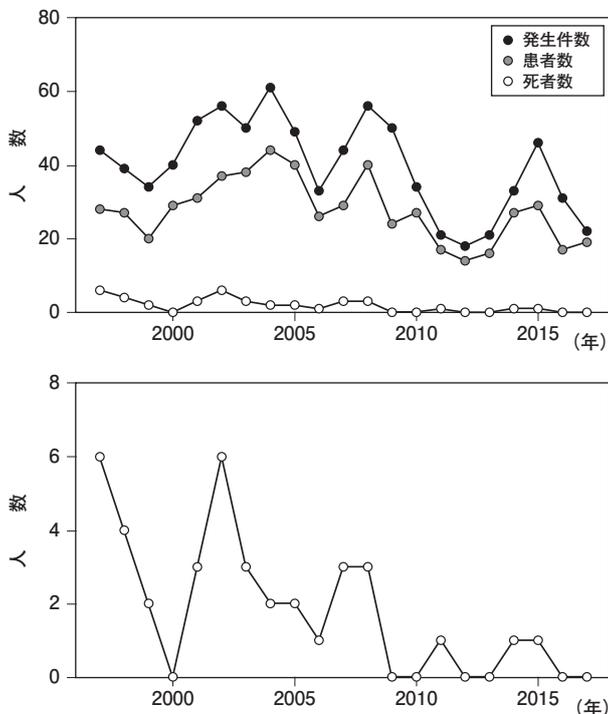


図7 フグ毒中毒の発生状況の推移 (1997～2017年度)

上パネル：フグ毒中毒の発生件数、患者数および死者数の推移。厚生労働省ホームページの「食中毒統計資料」より引用。下パネル：フグ毒中毒による死者数の推移。上パネルの死者数のスケールを拡大した。

- tetrodotoxin from puffer fishes stimulated by electric shock. *Mar. Biol.*, 1985 ; **87** : 199-202.
- 10) Matsumura, K.: Tetrodotoxin as a pheromone. *Nature*, 1995 ; **378** : 563-564.
 - 11) Okita, K., Yamazaki, H., Sakiyama, K. et al.: Puffer smells tetrodotoxin. *Ichthyol. Res.*, 2013 ; **60** : 386-389.
 - 12) Itoi, S., Ishizuka, K., Mitsuoka, R. et al.: Seasonal changes in the tetrodotoxin content of the pufferfish *Takifugu niphobles*. *Toxicon*, 2016 ; **114** : 53-58.
 - 13) Itoi, S., Kozaki, A., Komori, K. et al.: Toxic *Takifugu pardalis* eggs found in *Takifugu niphobles* gut: Implications for TTX accumulation in the pufferfish. *Toxicon*, 2015 ; **108** : 141-146.
 - 14) Itoi, S., Suzuki, M., Asahina, K. et al.: Role of maternal tetrodotoxin in survival of larval pufferfish. *Toxicon*, 2018 ; **148** : 95-100.
 - 15) Tatsuno, R., Shikina, M., Shirai, Y. et al.: Change in the transfer profile of orally administered tetrodotoxin to non-toxic cultured pufferfish *Takifugu rubripes* depending of its development stage. *Toxicon*, 2013 ; **65** : 76-80.
 - 16) Mosher, H.S., Fuhrman, G.J., Fuhrman, F.A. et al.: Tarchatoxin-tetrodotoxin, a potent neurotoxin. *Science*, 1964; **144** : 1100-1110.
 - 17) Kim, Y.H., Brown, G.B., Mosher, H.S. et al.: Tetrodotoxin: occurrence in atelopid frogs of Costa Rica. *Science*, 1975 ; **189** : 151-152.
 - 18) Noguchi, T., Uzu, A., Koyama, K. et al.: Occurrence of tetrodotoxin as the major toxin in the xanthid crab *Atergatis floridus*. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 1983 ; **49** : 1887-1892.
 - 19) Noguchi, T., Maruyama, J., Ueda, Y. et al.: Occurrence of tetrodotoxin in the Japanese ivory shell *Babylonia japonica*. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 1981 ; **47** : 909-914.
 - 20) Miyazawa, K., Jeon, J.K., Noguchi, T. et al.: Distribution of tetrodotoxin in the tissues of the flatworm *Planocera multitentaculata* (Platyhelminthes). *Toxicon*, 1987 ; **25** : 975-980.
 - 21) Ritson-Williams, R., Yotsu-Yamashita, M. & Paul, V.J.: Ecological functions of tetrodotoxin in a deadly polyclad flatworm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006 ; **103** : 3176-3179.
 - 22) Ueda, H., Itoi, S. & Sugita, H.: TTX-bearing planoceric flatworm (Platyhelminthes: Acotylea) in the Ryukyu Islands, Japan. *Mar. Drugs*, 2018 ; **16** : 37.
 - 23) Noguchi, T., Jeon, J.K., Arakawa, O. et al.: Occurrence of tetrodotoxin and anhydrotetrodotoxin in *Vibrio* sp. isolated from the intestines of a xanthid crab, *Atergatis floridus*. *J. Biochem.*, 1986 ; **99** : 311-314.
 - 24) Simidu, U., Noguchi, T., Hwang, D.F. et al.: Marine bacteria which produce tetrodotoxin. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1987 ; **53** : 1714-1715.
 - 25) Noguchi, T. & Arakawa, O.: Tetrodotoxin – distribution and accumulation in aquatic organisms, and cases of human intoxication. *Mar. Drugs*, 2008 ; **6** : 220-242.
 - 26) Takahashi, H., Toyoda, A., Yamazaki, T. et al.: Asymmetric hybridization and introgression between sibling species of the pufferfish *Takifugu* that have undergone explosive speciation. *Mar. Biol.*, 2017 ; **164** : 90.
 - 27) Bentur, Y., Ashkar, J., Lurie, Y. et al.: Lessepsian migration and tetrodotoxin poisoning due to *Lagocephalus sceleratus* in the eastern Mediterranean. *Toxicon*, 2008 ; **52** : 964-968.
 - 28) Kosker, A.R., Özogul, F., Durmus, M. et al.: Tetrodotoxin levels in pufferfish (*Lagocephalus sceleratus*) caught in the Northeastern Mediterranean Sea. *Food Chem.*, 2016 ; **210** : 332-337.