

刺胞動物のタンパク質毒素 (特に立方クラゲの毒素について)

永井 宏史
東京水産大学

Proteinaceous toxins of cnidarians (especially those of box jellyfishes)

H. Nagai

刺胞動物は、読んで字のごとく身体に刺胞とよばれる特殊な器官をもった動物ということで分類されている。刺胞は球状やラグビーボール状の型をしたもの、それをさらに引き延ばした型のものなどがあり、大きさは通常 5~1000mm と生物の種類によって様々である。通常、刺胞は中に毒液と刺糸(さしいと)と呼ばれる毒針がコンパクトに折り畳まれた状態になっている(図 1)。いったんこの刺胞動物が餌となる他の生物に触れたりすると、この刺胞から非常に素早いアクションで刺糸を相手に突き刺し毒液を注入する。またこれら刺胞は触手の上に大量にしかも密集して存在しており、これら刺胞動物の触手に触れると一度に何百、何千もしくはそれ以上の毒針が打ち込まれる可能性がある(塩見・長島 1997)。

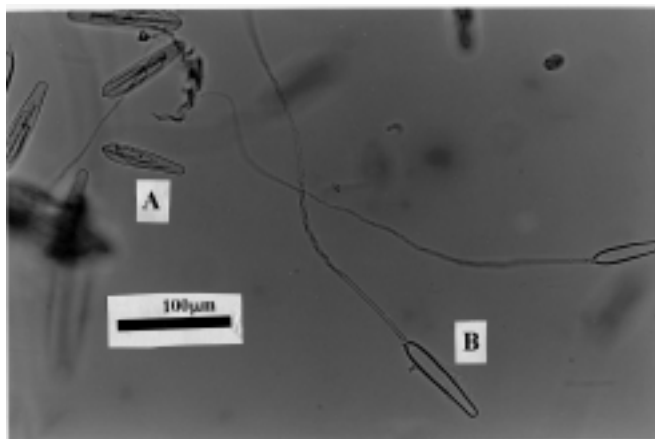


図 1. ハブクラゲの刺胞

- A. 未発射の刺胞。内部に折り畳まれた刺糸が観察される。
- B. 刺糸が発射された刺胞。刺胞内部が空なのがよくわかる。

刺胞動物門は、イソギンチャクや熱帯でよく見かける多くのサンゴを含む花虫(かちゅう)綱、ミズ

クラゲなどのいわゆるお椀型をした多くのクラゲ類を含む鉢虫(はちむし)綱、アンドンクラゲやハブクラゲなど立方形の胴体を持つクラゲ(立方クラゲ)を含む箱虫(はこむし)綱、そしてヒドラ、ガヤ、アナサンゴモドキ、カツオノエボシなどを含むヒドロ虫綱の 4 つのグループに分類されている。これら刺胞動物は約 1 万種の生物種が存在すると言われているが、そのうち実際人間に対して刺傷被害を引き起こすことが知られているのは数十種類にすぎない(塩見・長島 1997)。すべての刺胞動物は必ず毒を持っているのにどうしてこのようなことが起こるのだろうか?

刺胞動物は、毒を餌を捕らえるために利用している。例えば、小さなヒドラが触手をユラユラさせて、そこに小さな甲殻類の幼生(動物プランクトン)などがたまたま触れると触手上的の多くの刺胞が一気に毒針を打ち込んで捕まえ口まで運ぶという具合である。この場合、毒の強さは小さな餌(動物プランクトンなど)を麻痺させるのに足るものであればよいわけで、人間を痛めつけるほどの強力な毒性は必要ないはずだ。だから、刺胞動物で人間に対してまで強力な毒性を示すものは、中でも極めてまれな存在と言えるだろう。

さて、日本でも海水浴シーズンになると、いくつかの刺胞動物は多くの刺傷被害を出してお騒がせな海洋生物になってしまう。もとはと言えば、彼らが餌を捕るため、自分の身を守るために持っている毒である。つまり、刺傷被害は、彼らの生息場所と人間の遊ぶ場所がバッティングしてしまうために起こる悲劇でもある。日本で刺傷被害がもっとも多い刺胞動物はアンドンクラゲとカツオノエボシだろう。

アンドンクラゲは東京周辺だとお盆の辺りから秋口にかけて大発生する。またカツオノエボシは外洋性であるが、潮や風の関係で一個所に集まって大量出現することがある。2001 年も房総半島に大量に現れサーファーが刺されるなどニュースにまでなっていたようである。刺されたときに電気が走ったような痛みを感じるクラゲを俗に「電気クラゲ」と呼ぶが、この二つとも「電気クラゲ」の範囲毒に入るだろう。日本では、さらに沖縄にハブクラゲと呼ばれる激しい刺傷被害を引き起こすクラゲが生息している。今まで、公式にハブクラゲによる刺傷で 3 名の死者が報告されているほど、その刺傷被害は激烈である(沖縄衛生環境研究所 1999)。筆者も 2001 年夏に沖縄本島でハブクラゲのサンプリングを行った際に、アゴの部分に刺され激しい痛みのため 30 分間も がきけなかった。その後、腫れがひどくなったため医師の治療を受けている。何故このクラゲにハブクラゲという名前が付いているのかを身を持って体験することができた。オーストラリアには殺人クラゲとして恐れられているキロネックスという種類が生息しているが、ハブクラゲはその近縁種である。

このように、時として人を死に至らしめるほど強い毒性を持つ刺胞動物類は多くの研究者に興味を持たれ、今まで数多くの刺胞動物由来の毒素が研究されてきた。その結果、人に刺傷被害を与える毒素の本体はタンパク質毒素であるということが示されてきた。しかし、これら刺胞動物のタンパク質毒素のうちでその化学的性状が明らかにされたのは、イソギンチャク類から得られた分子量約 20000 前後のタンパク質毒素群と分子量数千のペプチド毒素群のみである。つまり、ほとんど大半の刺胞動物の毒素の化学的性状が明らかになっていないのである。これは刺胞動物の主要な毒素である高分子タンパク質毒素が非常に不安定で、活性を保持したままの単離が難しいことに主に起因していた(塩見・長島 1997)。そのような状況のもと我々は、立方クラゲ類毒素の化学的性状の解明を目指して研究を行ってきた。最

初のターゲットはアンドンクラゲであった。やはり、アンドンクラゲからの毒素は非常に不安定であり、その単離には試行錯誤を繰り返しながら約 2 年間をかけて何とか活性を保持したままの毒素の単離に成功した。様々な条件検討の結果、アンドンクラゲ毒素は高塩濃度下で扱うと比較的安定なこと、凍結・溶融によって活性を失いやすいこと、膜やガラスに不可逆的な吸着をしやすいことなどを見出した。そして、ここにアンドンクラゲ毒素の効率的な単離法の開発を確立できた。最終的に CrTX-A と CrTX-B と名付けた、それぞれ分子量 43,000、45,000 のタンパク質毒素の単離に成功した。また、CrTX-A のみを実際の刺傷被害を引き起こす器官である刺胞に局在していることが明らかになった。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。これより CrTX-A がアンドンクラゲ刺傷被害の際に炎症を引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(Nagai *et al.* 2000a)。これは、クラゲ毒素の化学的性状が明らかとなった最初の例である。

次にハワイなど熱帯、亜熱帯で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)と前述のハブクラゲの二種類の立方クラゲの毒素について研究を行った。これらの毒素はアンドンクラゲ毒素を単離したときに開発した毒素精製法を用いることによって容易に単離することができた。さらに両種の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 (Nagai *et al.* 2000b, 2002)。

図 2 に示したようにハブクラゲ、アンドンクラゲ、*Carybdea alata* の三種類の立方クラゲの毒素はある程度の相同性を有していた。ところでこれらは、今までの既知のタンパク質とはまったく相同性を示さなかった。これより我々は新奇な生理活性タンパク質ファミリーの一群を見出したことになる。これら

CqTX-A	1	-----MANM [□] TYFST [□] - [□] IFLLFM [□] GIAS-I-GT [□] ISSGLASLKAKIDAKRPS [□] KQLFDKVAH	51
CrTXs	1	MILKH-LPW-LFIVL [□] - [□] AIT [□] S-AKHG--KPSD [□] WNSLLTKVETALKE-AS-GSNEAAL-EA	50
CaTX-A	1	M [□] RGYS [□] LALV [□] LF [□] LV [□] ST [□] EF [□] QSQARLSRYKRSADAVST [□] IDG [□] IIGQLND [□] IS [□] DT [□] KQLKEA	60
		* * * * *	
CqTX-A	52	M [□] QKQIEEKFS [□] M [□] DDERAK [□] VM [□] GA [□] I [□] -G [□] SL [□] ST [□] AV [□] GK [□] F [□] Q [□] SG [□] MPAK [□] IASG [□] ELD [□] ILV [□] G [□] ISS [□] VL [□] KD [□] -I	109
CrTXs	51	LEGLKGEIQTKP-DRV [□] GQA [□] TK [□] ILG [□] SV [□] SA [□] IG [□] KL [□] NSG [□] DA [□] TK [□] IISG [□] ELD [□] IV [□] AG [□] IAT [□] TF [□] GG [□] PV	109
CaTX-A	61	L [□] QVQEA [□] V [□] KK [□] EPAT [□] TISK [□] V [□] ST [□] ILG [□] SV [□] GG [□] SL [□] E [□] K [□] FK [□] SG [□] MP [□] FD [□] V [□] AG [□] ELD [□] IL [□] IAS [□] VAT [□] TF [□] GG [□] PY	120
		*** ** * *	
CqTX-A	110	A-K [□] F [□] SP [□] IF [□] S [□] IL [□] S [□] AV [□] GL [□] FS [□] TK [□] AK [□] IL [□] SV [□] GS [□] V [□] WK [□] V [□] Q [□] E [□] Q [□] SL [□] Q [□] EAL [□] Y [□] AK [□] REY [□] AV [□] SK [□] AF	168
CrTXs	110	G [□] M [□] G [□] IG [□] AV [□] AS [□] TF [□] V [□] SS [□] IL [□] SL [□] FD [□] SS [□] AK [□] NS [□] V [□] AA [□] VID [□] RALS [□] K [□] H [□] Q [□] DEA [□] IQ [□] R [□] HA [□] AG [□] AK [□] DEA [□] ESS [□] AF	169
CaTX-A	121	G [□] IA [□] IG [□] AV [□] AS [□] L [□] SS [□] IL [□] SL [□] FS [□] NS [□] M [□] GS [□] AI [□] K [□] Q [□] IID [□] DA [□] FK [□] K [□] Y [□] ND [□] Q [□] E [□] LD [□] N [□] W [□] KA [□] K [□] ET [□] ENA [□] VIT [□] IF	180
		* ***** ** * * * * *	
CqTX-A	169	L [□] D [□] G [□] V [□] R [□] NET [□] S [□] ML [□] SP [□] TE [□] V [□] SAL [□] GAN [□] AV [□] Y [□] Q [□] GV [□] RF [□] IAM [□] V [□] V [□] OR [□] IK [□] NR [□] K [□] PM [□] ISE [□] I-K [□] AV [□] LS [□] ML [□] ET [□] IF	227
CrTXs	170	-IQ [□] V [□] AK [□] Q [□] Q [□] SM [□] L [□] T [□] SD [□] LS [□] IA [□] AA [□] AV [□] Y [□] K [□] FS [□] N [□] F [□] IG [□] QL [□] ES [□] RI [□] S [□] Q [□] GA [□] T [□] IS [□] LS [□] DA [□] MP [□] AV [□] DF [□] IL [□] IF	228
CaTX-A	181	-V [□] NS [□] V [□] SK [□] TEN [□] TE [□] V [□] HL [□] DS [□] VR [□] DA [□] FG [□] DA [□] F [□] IN [□] ML [□] GV [□] LS [□] SR [□] IN [□] RG [□] SV [□] SD [□] NN [□] EA [□] MP [□] IN [□] IF [□] IL [□] IF	239
		* *** * ** * * * * * *	
CqTX-A	228	V [□] TD [□] LS [□] SI [□] R [□] DL [□] IL [□] LD [□] LY [□] Q [□] W [□] AT [□] PS [□] PH [□] IAS [□] G [□] IK [□] EV [□] SN [□] L [□] GR [□] EE [□] Y [□] KK [□] V [□] E [□] DI [□] L [□] K [□] T [□] ND [□] K [□] ET [□] IF	287
CrTXs	229	Y [□] Q [□] LV [□] W [□] RE [□] T [□] LI [□] VD [□] LA [□] IL [□] Y [□] R [□] K [□] -G [□] NA [□] -E [□] H [□] V [□] AS [□] AV [□] EN [□] AN [□] R [□] V [□] N [□] K [□] EL [□] AAD [□] T [□] L [□] DE [□] L [□] AK [□] L [□] I [□] PE [□] Q [□] AI	286
CaTX-A	240	Y [□] L [□] Q [□] LS [□] W [□] RE [□] T [□] LI [□] TV [□] VI [□] IL [□] Y [□] R [□] AG [□] AY [□] DI [□] L [□] ALS [□] LS [□] LS [□] TS [□] DON [□] K [□] ET [□] RET [□] V [□] TE [□] L [□] Q [□] M [□] ET [□] K [□] YS [□] IF	299
		* * * * * ** * * * * *	
CqTX-A	288	I [□] LS [□] YL [□] Y [□] PR [□] ER [□] NE [□] Q [□] S [□] Q [□] IK [□] FF [□] DL [□] PK [□] K [□] Y [□] DI [□] DL [□] K [□] Q [□] DL [□] TG [□] IQ [□] VE [□] SSL [□] AW [□] PM [□] VE [□] LS [□] SK [□] D [□] ML [□] A	347
CrTXs	287	IG [□] AV [□] Y [□] HE [□] IS [□] AS [□] ET [□] SK [□] AIL [□] HY [□] TK [□] Y [□] FG [□] MP [□] D [□] V [□] EP [□] -PI [□] GN [□] R [□] RY [□] -K [□] FT [□] NS [□] Y [□] W [□] NT [□] IS [□] IG [□] -SI [□] EA [□] DP [□] IG	343
CaTX-A	300	GS [□] Y [□] Y [□] Y [□] EL [□] ID [□] HS [□] K [□] AA [□] IG [□] IL [□] KL [□] TK [□] IF [□] GG [□] PD [□] PA [□] RY [□] TE [□] DG [□] F [□] Y [□] -RM [□] Q [□] NR [□] AA [□] NR [□] SS [□] IG [□] -K [□] IS [□] DA [□] IG	357
		***** * * * * * * * * * *	
CqTX-A	348	--LI-- [□] TK [□] PY [□] GS [□] LI [□] RL [□] IL [□] HL [□] NG [□] F [□] YS [□] IK [□] TT [□] Q [□] SN [□] PK [□] V [□] RY [□] GE [□] -Y [□] IL [□] FL [□] IR [□] ND [□] DL [□] E [□] -K [□] IN	400
CrTXs	344	NY [□] ME [□] RG [□] DS [□] N [□] VR [□] HP [□] N [□] IP [□] V [□] S [□] Q [□] SD [□] GF [□] Y [□] IM [□] EN [□] SD [□] R [□] K [□] LY [□] IT [□] K [□] HD [□] Q [□] GW [□] GW [□] IL [□] DE [□] DP [□] G [□] Q [□] GA [□] MP [□] R	403
CaTX-A	358	N [□] ME [□] RG [□] Q [□] D [□] SS [□] Y [□] H [□] G [□] IK [□] IL [□] EL [□] EN [□] Y [□] HT [□] IT [□] LR [□] -SK [□] AM [□] Y [□] V [□] TK [□] HA [□] Q [□] GW [□] GW [□] IL [□] DE [□] DP [□] G [□] IQ [□] GY [□] IT [□] T	416
		* **** * * * * * * * * * *	
CqTX-A	401	F [□] VE [□] PK [□] L [□] GER [□] K [□] Y [□] L [□] LS [□] SK [□] AS [□] DK [□] EA [□] Y [□] PK [□] TA [□] Q [□] DL [□] FF [□] V [□] DG [□] IP [□] S [□] QL [□] GV [□] SN [□] Q [□] GY [□] TL [□] AT [□] DE [□] NE	460
CrTXs	404	F [□] I [□] PL [□] RH [□] G [□] --K [□] IT [□] W [□] SS [□] K [□] R [□] W [□] HP [□] W [□] ET [□] ME [□] SS [□] AG [□] --Y [□] IR [□] SW [□] EN [□] N [□] -P [□] -G [□] IQ [□] GW [□] SW [□] IT [□] ----	450
CaTX-A	417	F [□] I [□] PL [□] TH [□] G [□] --E [□] LT [□] W [□] SS [□] TK [□] W [□] HP [□] W [□] ET [□] ME [□] SS [□] AG [□] --Y [□] IR [□] SW [□] W [□] Y [□] N [□] -P [□] -G [□] IQ [□] GW [□] W [□] IL [□] ----	463
		* * * * * * * * * * *	
CqTX-A	461	QT	462
CrTXs	451	--	450
CaTX-A	464	--	463

図2. 立方クラゲ毒素のアミノ酸一次配列相同性比較 (Nagai *et al.* 2002 より引用)
 CqTX-A: ハブクラゲ毒素、CrTXs: アンドンクラゲ毒素、CaTX-A: *Carybdea alata* 毒素。アミノ酸は一文
 字標記法で表した。同一のアミノ酸残基は四角で囲んだ。類似のアミノ酸残基にはアスタリスクを付した。
 システイン残基は影を付けた。

の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毒性がアンドンクラゲや *Carybdea alata* と比較して弱かったことである (Nagai *et al.* 2002)。しかし、ハブクラゲは他の二つに比べ非常に大きく、触手の本数が 7-8 倍ある上に長さも長い。つまり一回の刺傷被害時に注入する毒量が他の二つと比較にならないほど大量であることが、ハブクラゲの刺傷被害が激烈になる原因ではないかと考えている。ともかく化学的性状が明らかになったことは、現在対症療法的な治療法しか存在しないハブクラゲ刺傷被害に有効な特異的治療法を見出す第一歩である。今後、毒の作用機序についても明らかにしていきたい。また、ここには小してないがへやはり激しい刺傷被害で知られる沖縄のウンバチイソギンチャクの毒素についてもその化学的性状の解明を行い、新奇な高分子タンパク質毒素の化学的性状を明らかにしている(未発表)。このように刺胞動物は、新しい生理活性タンパク質の宝庫として有望と考えられる。阿嘉島周辺は、まだ毒素の化学的性状が解明されていない刺胞動物が数多く生息している。今後、今後、毒の作用機序についても明らかにしていきたい。また、ここには示してないが、やはり激しい刺傷被害で知られる沖縄のウンバチイソギンチャクの毒素についてもその化学的

性状の解明を行い、新奇な高分子タンパク質毒素の化学的性状を明らかにしている(未発表)。このように刺胞動物は、新しい生理活性タンパク質の宝庫として有望と考えられる。阿嘉島周辺は、まだ毒素の化学的性状が解明されていない刺胞動物が数多く生息している。今後、阿嘉島においてサンプリングしたいいくつかの刺胞動物についてその毒素の性状を明らかにしていきたい。

引用文献

- 沖縄県衛生環境研究所 1999. 平成 10 年度海洋生物対策事業報告書. pp.16-17.
- 塩見一雄・長島裕二 1997. 「海洋動物の毒」. 成山堂書店, pp.158-180.
- Nagai, H., K. Takuwa, M. Nakao, E. Ito, M. Miyake, M. Noda and T. Nakajima 2000a. Novel Proteinaceous Toxins from the Box Jellyfish (Sea Wasp) *Carybdea rastoni*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 275: 582-588.
- Nagai, H., K. Takuwa, M. Nakao, B. Sakamoto, G. L. Crow and T. Nakajima 2000b. Isolation and Characterization of a Novel Protein Toxin from the Hawaiian Box Jellyfish (Sea Wasp) *Carybdea alata*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 275: 589-594.
- Nagai, H., K. Takuwa-Kuroda, M. Nakao, N. Oshiro, S. Iwanaga and T. Nakajima 2002. A Novel Toxin from the Deadly Box Jellyfish (Sea Wasp, Habu-kurage) *Chiropsalmus quadrigatus*. *Biosci. Biotech. Biochem.* 66: 97-102.