

トラフグにおけるフグ毒の蓄積と機能に関する研究

長崎大学大学院生産科学研究科 本田俊一

天然のトラフグ *Takifugu rubripes* はフグ毒テトロドトキシン (TTX) を保有する。この毒は、食物連鎖由来の外因性のものであり、有毒餌生物を遮断した状態で無毒の餌で飼育した養殖フグは全く毒をもたないことが知られている。一方、フグにおける TTX の存在意義については、この毒が卵に多く含まれること、フグは皮膚に TTX 分泌腺をもち、外的刺激により TTX を放出すること、などから生体防御物質としての機能が指摘されている。本研究では、フグ体内における TTX の動態と機能を明らかにする研究の一環として、無毒養殖トラフグに TTX や麻痺性貝毒 (PSP) を投与して飼育し、毒の蓄積ないし移行状況、ならびに TTX がトラフグの免疫機能に及ぼす影響等について検討した。

まず、養殖トラフグに種々の TTX 添加飼料を与え、30~60 日間飼育した場合の毒蓄積状況について調査した。ナシフグ *T. vermicularis* の加工残滓より得た TTX 粗抽出液を投与された試験魚は、低用量 (0.1 MU/1 g 体重/日) では皮や肝臓に微量の毒 (<2.0~8.0 MU/g) を、高用量 (1.0 MU/1 g 体重/日) では皮と内臓に少量、肝臓と卵巣に多量の毒 (20~40 MU/g) を蓄積した。精製 TTX の投与では、毒の蓄積は TTX 粗抽出液と同程度であったが、ナシフグ残滓を直接餌に添加して投与した場合は、総じて高濃度 (<2~80 MU/g) の毒蓄積がみられた。一方、いずれの試験魚においても、筋肉と精巣は無毒 (<2.0 MU/g) であった。毒蓄積率は、水槽飼育の当歳魚で 2 割未満、網生け簀飼育の 2 年魚では 3 割程度で、一旦蓄積した毒は投与を止めても長期間各組織に保持されていた (第 1 章)。

次に、前述の飼育試験魚を対象として、TTX の投与が生理機能に及ぼす影響について検討した。体格や血液の生化学的性状については TTX 添加飼料投与区と無毒飼料投与区を比較しても顕著な差は認められなかったが、免疫機能の指標として飼育終了時に試験魚の脾臓細胞の幼若化反応を測定したところ、1 ないし 3 種のマイトゲン刺激に対し、前者は後者より有意に高い幼若化反応を呈した。同様に、ヒツジ赤血球に対する抗体産生能を測定したところ、やはり TTX 添加飼料を与えたトラフグは、無毒飼料を投与したフグに

に比べて、若干ないし有意に高い値（2.0～5.0 倍）を示した。加えて、滑走細菌 *Flexibacter maritimus* を用いて行った感染実験でも、TTX を投与したフグがそうでないフグと比較して、若干高い生残率を示した（第 2 章）。

続いて、フグ体内における TTX の動態をより短い時間軸で検討するため、経口ではなく腹腔内への注射により、一時に大量の TTX を投与する実験を行った。投与後 168 時間にもわたり、経時的に試験魚を飼育水槽から取り上げて部位別毒性を調べたところ、2 種の毒、すなわち精製 TTX および TTX 粗抽出液のどちらを投与した場合にも、主として肝臓への毒の移行がみられた。しかしながら、その様相は両者の間で若干異なり、前者では投与 8 時間後に最高値（7.0 MU/g）を示し、その後減少していったのに対し、後者では時間の経過に従い徐々に毒が蓄積し、投与 168 時間後に最高値（15 MU/g）を示した。一方、投与 72 および 168 時間後に脾臓細胞の幼若化反応を測定したところ、72 時間後では精製 TTX を投与したフグが若干高い値を、168 時間後では TTX 粗抽出液投与フグが有意に高い値を示すなど、毒の移行に呼応した推移がみられた（第 3 章）。

次に、トラフグの脾臓細胞に対する TTX の直接的な作用の有無につき、若干の検討を試みた。種々の濃度の TTX 存在下、あるいはトラフグ血漿と TTX の共存下で同細胞の培養を行ったところ、いずれにおいても幼若化の誘発ないし促進は認められず、*in vivo* でみられた脾臓細胞の活性化は、TTX の間接的な作用に起因するものと推察された（第 4 章）。

最後に、TTX と同じ薬理作用をもつ PSP をトラフグに投与し、毒の蓄積状況や免疫機能に対する影響を TTX の場合と比較した。ウモレオウギガニ *Zosimus aeneus* から抽出・部分精製した粗毒（PSP 成分としてサキシトキシン、ゴニオトキシン 1～4 およびそれらの類縁体を含む）を養殖トラフグに投与したところ、肝臓と卵巣にそれを蓄積したが、その量は TTX を投与した場合の 23～55% と低かった。脾臓細胞の幼若化反応やヒツジ赤血球に対する抗価についても、無毒飼料を投与したフグと同程度であった（第 5 章）。

以上、本研究により、無毒養殖トラフグは TTX を経口投与すると皮や肝臓、卵巣にそれを蓄積すること、PSP も同様に蓄積するが、効率は TTX の方が高いこと、腹腔内投与の場合、精製 TTX と粗毒ではその動態に若干差があること、などを明らかにするとともに、TTX は PSP とは異なり、トラフグに対して免疫賦活的な作用をもつことを新たに示唆することができた。