食の安全研究センター

1

第34回サイエンスカフェ 2018年6月22日

於:東大農・フードサイエンス棟「カフェアグリ101」

聞いてみよう! ー 毒とクスリと人の関係 ー

話題提供者: 堀 正敏

東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学研究室 教授



人は毒を恐れ、毒に悩まされ、 そしてまた、

知恵を使って毒を積極的に利用してきた。

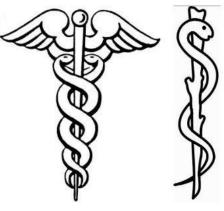


『毒』=魔物・悪霊によりもたらせる





アスクレーピオスの杖



アスクレーピオス: ギリシャ神話に登場する名医。

優れた医術の技で死者すら蘇らせ、後に神の座についたとされることから、医神として現在も医学の象徴的存在。

紀元前300年位からコレラの流行 が記録されている 感染症の歴史ウィキペディアより

毒の語源・起源

ギリシャ語でToxicon

矢につける毒 Toxicos 矢 Toxon

を由来とする言葉。



POISON

ヒトに危害を加える正体不明の毒

TOXIN

生物の作り出す有機化合物で成分や生物活性が明かなもの

VENOM

動物が作り出す毒で、歯牙、刺針、口吻などから直接標的生命体内に毒を注入

世界の矢毒

トリカブト圏

イボー圏

クラーレ圏

ストロファン チン圏





アジア、エスキモー

日本では。。。。? トリカブトの他に アカエイの毒針



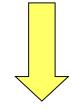


Antiarin

マレーシア



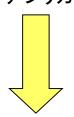
d-Tubocurarine 南米アマゾン流域



筋弛緩薬



G-strophanthin (Ouabain) アフリカ



強心薬 利尿薬



アイスマン エッツィ

1991年にオーストリアとイタリアの国境付近のアルプスの氷河で、氷漬けになった遺体が発見された。最初は、普通の遭難死体だと思われていたが、およそ5000年前の世界で類を見ない「埋葬されてない」、狩猟途中にアルプス越えをし不遇にも死去した遺体が氷河で5000年以上も保存されていたものであった。

後にこの古代人は"エッツィ"(発見されたのがオーストリアのエッツァル峡谷の近くだったため)と名づけられた。

エッツィは、矢筒、矢頭、弓を携帯しており、 この当時から矢頭に様々な矢毒を塗り、自分 よりも大型の動物を狩猟していたものと考えら れる。



生前のエッツィ復元像

腸に鞭中が寄生していた。

→靴紐にその寄生虫除去に効果があると考えられる成分ポリポレン酸を含んだカンバタケをつけていた

背後に刺青の跡があり、つぼ治療をした痕

X線撮影にて左肩に矢尻が見つかりPC断層 撮影装置により、動脈付近の傷が詳細に分析 され、動脈損傷による失血死と判明

エッツィが用いていた矢毒とはどんな矢毒 だったのだろうか?



着衣・身装品の多くが氷漬けになり、腐敗・散逸を免れたために、死亡当時のいでたちを正確に再現することが可能になった。(フランス・ベルスタ博物館)

神農本草経

揚子江



神農本草経 ウィキペディアより

黄河:黄帝内経

揚子江:神農本草経

江南: 傷寒雜病論

上 薬 (じょうやく120種類)

無毒で長期服用が可能な養命薬

中薬 (ちゅうやく120種類)

毒にもなり得る養性薬

下 薬 (げやく125種類)

毒が強く長期服用が不可能な 治病薬

針灸術 神仙術 純薬物療法



日本での 漢方薬に も影響

人と天然毒との遭遇

- (1) 摂食
- (2) 感染
- (3) 咬刺、接触



天然毒の分類

起源による

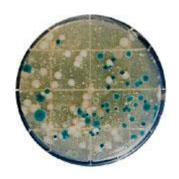
- (1) 動物毒 (2) 植物毒 (3) 微生物毒

化学構造による

- (1) 蛋白質系 (2) ペプチド系 (3) ステロイド系
 - (4) アルカロイド系







動物毒の例

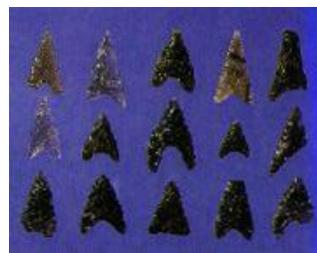
```
\alpha ブンガロトキシン、サラフォトキシン
          バトラコトキシン、ブホトキシン
カエル
(矢毒カエル)
昆虫
          毒のカクテル
 ハチ
 サソリ
          各種チャネル阻害毒
             (他 ヤスデ、ケムシ、クモなど)
海洋生物
 魚
  フグ テトロドトキシン
ブダイ・カワハギ パリトキシン シガトキシン マイトトキシン
       ミカロライドB、オカダ酸、ステレッタミド
 海綿
 貝
         下痢性貝毒
           コノトキシン (イモガイ)
         サポニン
 ナマコ
 クラゲ
         蛋白毒
細菌類
```

菌体内毒素 (リポポリサッカライド(LPS) など)

菌体外毒素 (α毒素、破傷風毒素など)

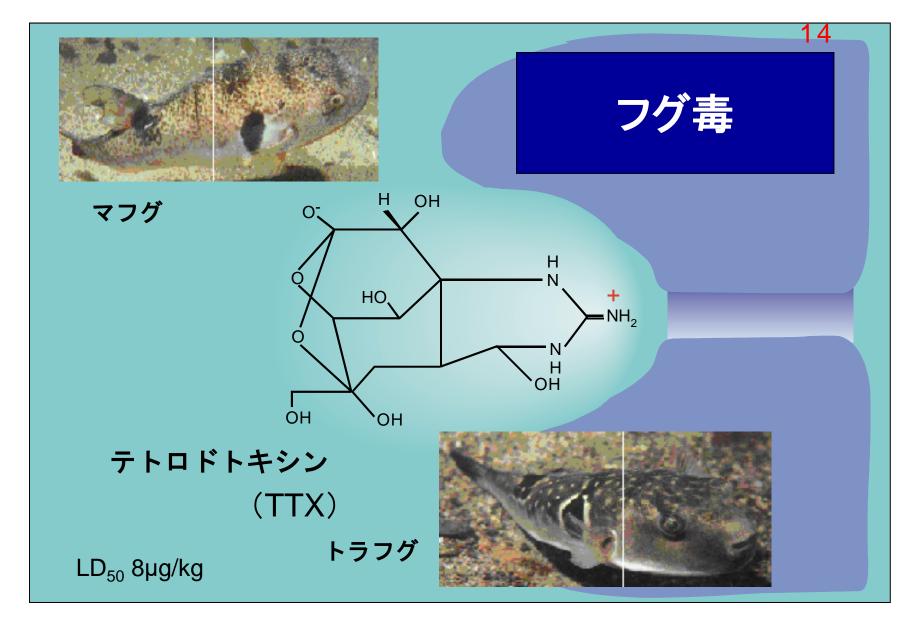
南米の 矢毒ガエル

アイゾメヤドクガエル イチゴヤドクガエル イミーテーター 等



海産毒パリトキシンに次ぐ毒力 パトラコトキシン(20μgで成人 致死)・・・生物濃縮による





神経細胞や筋細胞に存在する電位依存性ナトリウムチャネルを抑制することで、活動電位の発生と伝導を抑制する。そのため、フグ毒の摂取による主な症状は麻痺。

シガテラ食中毒

熱帯・亜熱帯の、主として珊瑚礁の周辺に生息する魚によって起こる食中毒の総称。 中毒の要因はシガトキシンなどの天然毒であり、シガトキシンは、海藻に付着する 渦鞭毛藻と呼ばれる微細藻の一種によって生産され、食物連鎖によって魚の毒化が起こる。

渦鞭毛藻







Me

シガトキシン	HOMeO-OHO
--------	-----------

Maryo (X)
R ₁ OHO

沖縄県でのシガテラ中毒

イッテンフエダイ	5
ウツボ	5
アズキハタ	2
イシガキダイ	2
バラハタ	2
アカマダラハタ	1
オオアオノメアラ	1
カンムリブダイ	1
サザナミハギ	1
バラフエダイ	1
ゴマフエダイ	1



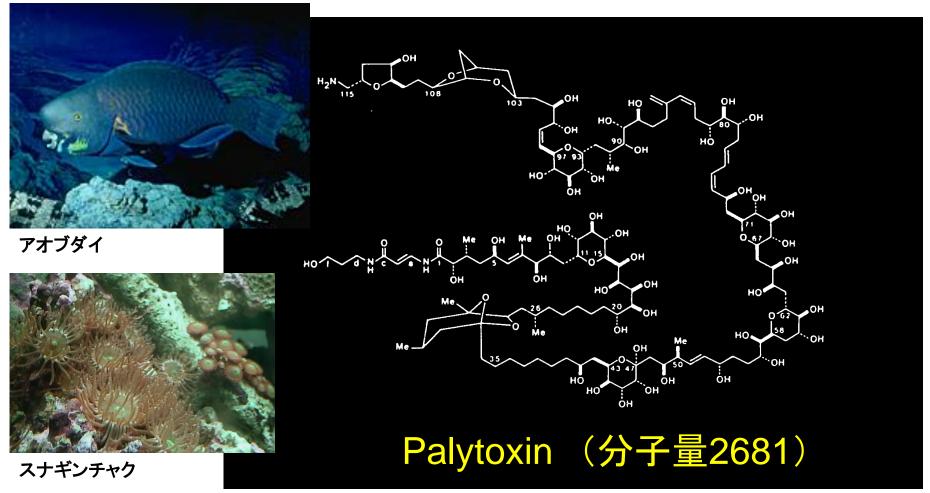
シガテラ食中毒魚から単離同定された世界最大の天然有機化合物(分子量3422)

細胞膜のCaチャネルの透過を促進し、細胞内のCa濃度をひきあげ、筋肉の異常収縮を起こす。世界最強毒でLD50は0.05µg/kg(TTXの約200倍)。

微生物:人間を超える有機化学合成のプロ

アオブダイ食中毒

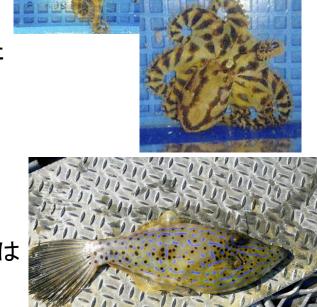
マイトトキシンと共に世界最強毒の一つ(0.15µg/kg LD50)



ナトリウムチャネルに対し作用して細胞膜のナトリウムイオン透過性を増す。フグ毒の テトロドトキシンの作用と反対である。主症状は筋肉痛や麻痺・痙攣等

地球温暖化に伴う生物生息分布変動現象がもたらす危険

- ケース1 天草・有明町海岸で猛毒を持つヒョウモンダコ の捕獲・目撃が相次ぐ!
- ケース2 この数年前から兵庫県淡路市の岩屋港周辺で 猛毒を持つソウシハギがシラス漁の網に かかった り、釣り上げられたりしている
- ケース3 横浜市の本牧釣り公園でソウシハギが釣り人に 釣り上げられた。
- ケース4 岡山県や愛媛県、山口県の瀬戸内海沖に加えて 鳥取県や島根県、石川県などの日本海側、さらには 北海道の苫小牧沖や北部の宗谷地方で、猛毒を 持つソウシハギが捕獲された。



(Palytoxin) フグ毒テトロドトキシンの70倍、青酸カリの1000倍の毒性。 1953~2009年までの間に、これらの魚による中毒が少なくとも36件発生し、6人が死亡。 潜伏期間は12~24時間で、主な症状は激しい筋肉痛や呼吸困難、まひやけいれんを おこし、重篤な場合は十数時間から数日で死に至る。軽傷でも回復には数日から数週間要。

二枚貝による食中毒

下痢性貝毒 (Diarrhetic Shellfish Poisoning; DSP)

Okadaic acid, Dinophysistoxins, Pectenotoxins, Yessotoxin

神経性貝毒 (Neurotoxin Shellfish Poisoning; NSP)

Brevetoxin

このようにして、まずは食中毒の原因物質(天然化合物)の同定(構造決定)がなされた。 しかし、どのような機序で食中毒を発生するのか、その作用機序や標的分子の解明は なかなか進まないのが現状。・・・・・・なぜか???

植物毒の例

チョウセンアサガオ アトロピン ベニテングダケ トリカブト ジキタリス科 カラバル豆 ニチニチソウ ワラビ

ムスカリン アコニチン 強心配糖体 フィゾスチグミン ビンブラスチン ブタキロサイド

アセチルコリンとムスカリン

Acetylecholine

Muscarine

ムスカリン

毒キノコ(ベニテングダケ)の成分でムスカリン様作用の語源となった薬である。第4級アンモニウム化合物でAChと類似の構造を持つ。アトロピンで治療する。



(ムスカリン中毒の症状:悪心、嘔吐、下痢、血管拡張、頻脈、発汗、涎)

トリカブト

トリカブト属(*Aconitum*)の総称 英名:aconite, monkshood

トリカブトはキンポウゲ科の多年草で、トリカブト属の植物を総称する. 日本に自生するトリカブト属は40種余り.

トリカブトの名前の由来は,この花の形が舞楽のかぶり物である鳥兜に似ているため.

花がついているときにはトリカブトを見間違うことはないが、芽吹きの頃にはニリンソウ、セリ、ゲンノショウコなどと似ているため、山菜と間違えた中毒事故がよく起こる.





・有毒成分

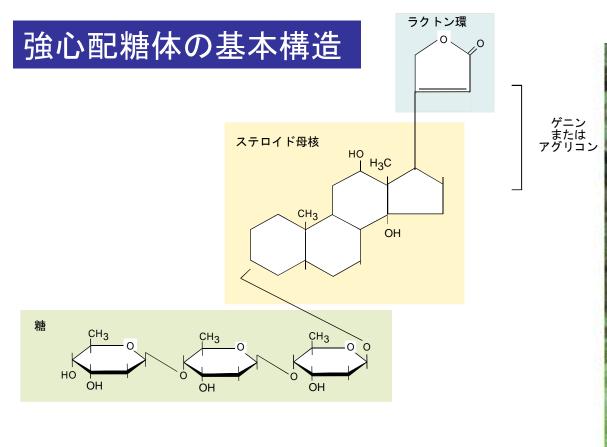
トリカブトからは多くのジテルペンアルカロイドが分離る. 代表的なアルカロイドには, アコニチン(aconitine) およびメスアコニチン(メサコニチン, mesaconitine) がある.

アコニチンやメスアコニチンの毒性は極めて強く、マウスへの皮下注射におけるLD50はそれぞれ 0.308mg/kg および 0.213mg/kg、人では2~5mgで死に至る.

アコニチンは, ナトリウムチャンネル蛋白のαサブユニットに結合し, ナトリウムチャンネルが閉じる(不活性化)を抑制する.

• 中毒症状

口唇や皮膚の灼熱感,流涎,嘔吐,歩行困難,呼吸困難などがみられ,呼吸中枢麻痺によって死に至る.

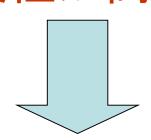


アカキツネノテブクロDigitalis purpurea

薬草:成美堂出版より

天然毒の作用点

特定の分子に選択的に作用するとことが多い(特異性が高い!)



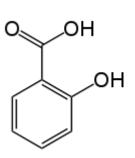
研究試薬・医薬としての有用性 Pharmacological tool Pharmacological therapy

19世紀:植物からの天然毒抽出の時代

鎮痛薬 鎮痛薬 抗所み 強痛・力 強痛・抗剤 がん剤・抗剤

ベラドンナケシの実キナの葉コカの葉キツネノテブクロキョウチクトウ Salix Albaの樹脂

イチイの樹皮

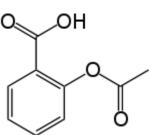




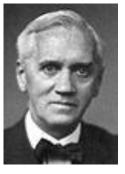
ヒポクラテス ヤナギの樹脂 フェリックス・ホフマン

アスピリン





20世紀:微生物2次代謝産物探索研究







Chain



Ernst Boris Howard Walter Florey

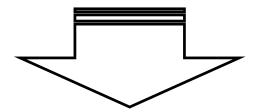


1945 ノーベル医学生理学賞

ノーベル賞 ウィキペディアより

日本は世界有数の微生物代謝産物探索研究先進国!

カナマイシン、ブレオマイシン、セファロスポリン系抗生物質・・・



FK506(タクロリムス)の開発(免疫抑制剤)

プラバスタチンの開発(高脂血症治療薬)

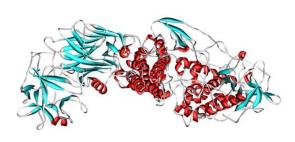
21世紀:公衆衛生から創薬へ

人々を脅かす食中毒

ボツリヌス中毒

Clostridium botulinum





ボツリヌス毒素 ウィキペディアより

1984: 真空パックの辛子蓮根(11名死亡)

★ A型ボツリヌス毒素製剤(ボトックス)の開発 (グラクソスミスクライン(株))

海産物による食中毒(フグによる食中毒、シガテラ食中毒、 二枚貝による下痢性食中毒、神経性中毒など)

渦鞭毛藻をはじめ とする微生物の共生





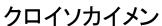
貝類 腔腸軟体動物 など

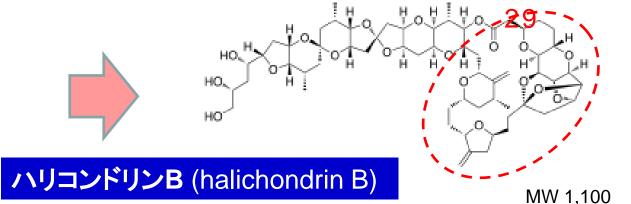


魚類への蓄積 (生物濃縮)

ハリコンドリンBから抗がん剤エリブリンの開発(エーザイ(株))







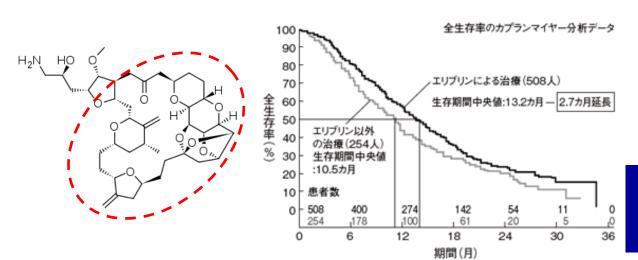
1986年 平田義正と上村大輔により抗ガン活性を持つ新規化合物として単離・同定

1991年 作用機序の解明:チューブリンを標的とする細胞分裂阻害剤

1992年 ハーバード大 岸義人が全合成に成功



局所再発性・転移性乳がんに対する治療薬



有機化学者、天然物化学者。名古屋大学名誉教授。 教育者としても傑出しており、 門下から多数の有名研究者が巣立っている。

Yoshimasa Hirata 平田 義正

1915-2000



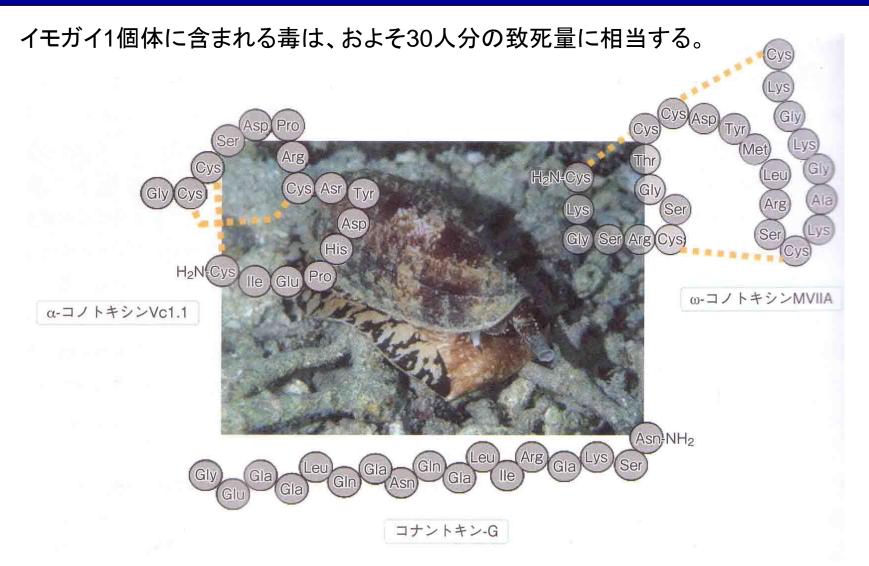
上村大輔



岸義人

エリブリンメシル酸塩 (ハラヴェン:エーザイ)

神経型Caチャネル阻害剤→鎮痛薬としての応用 オメガコトトキシン



アイルランドの製薬会社エラン: プリアルト(一般名ジコノタイド) が鎮痛剤として米国で認可・・・・・モルヒネの1,000倍強力な鎮痛作用

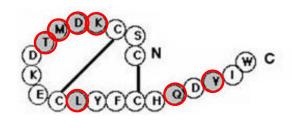
ヒトはヘビ毒をもっており健康維持に必須

イスラエル産のアナヘビ

(Atractasppis engaddensis)



ヘビ毒 サラフォトキシンS6c

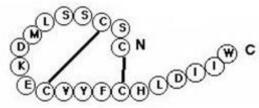


21個のアミノ酸

ヒト



血管を構成する細胞が産生(エンドセリン)



21個のアミノ酸

エンドセリンの 受容体



機能異常



- ★機能欠損
 - ・先天性腸閉塞 (ヒルシュスプルング病)
 - •下顎形成不全
- ★機能亢進
 - •肺高血圧症



治療薬の開発 (エンドセリン受容体拮抗薬) ボセンタン

生物多様性条約

Convention on Biological Diversity (CBD)

生物の多様性を「生態系」「種」「遺伝子」の3つのレベルでとらえ、

- 生物多様性の保全
- 生物多様性の構成要素の持続可能な利用
- 遺伝資源の利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分 を目的とする国際条約。

特別締約国会議(Extraordinary Meeting of the Conference of the Parties: ExCOP)

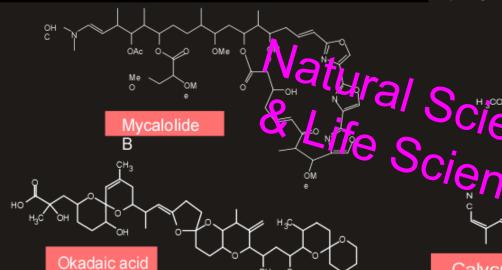
生物資源の市場規模は年間70兆円

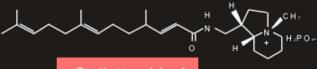
資源そのものが絶滅 (年間4000種)

人は毒に悩まされ、そしてまた知恵を使ってこれを積極的に利用してきた。。。。

そして、現代社会においては自然界が作り出す様々な天然化合物が、先進国と発展途上国の間で人間の醜い争いの原因の一つとなっている。。。

自然界における様々な天然毒





Stellettamide-A



中毒症などの原因究明







研究用 試薬







食品の安全性と公衆衛生