

クモの毒を科学する

日本ハエトリグモ
研究センター

池田 博明



池田 博明

日本ハエトリグモ研究センター

北海道大学理学部生物学科動物学専攻卒業。元神奈川県立高等学校教員。おもにクモの生態・分類に取り組む。日本蜘蛛学会評議員。2003年、日本進化学会第3回教育啓蒙賞、2004年、神奈川県教育長賞を受賞。著書に、「クモのはなし」(共著、技報堂出版、1989年)、「カラーアルバム・クモ」(共著、誠文堂新光社、1996年)、「クモの巣と網の不思議」(共著、文芸社、2003年)など。

はじめに—毒グモの日本上陸—

日本には人間に危害を及ぼす「毒グモ」は生息しなかったのだが、1995年に事情が変わった。オーストラリア由来のセアカゴケグモ (*Latrodectus hasseltii*) (図1) が大阪府や三重県に侵入したことが確認されたのである¹⁾。ゴケグモ類は有名な毒グモで、1956年にセアカゴケグモの抗血清が開発される以前には死亡事故も起きていた。地中海沿岸のジュウサンボシゴケグモは「タランテラ伝説」のもととなったクモとして知られている。

大阪府では、セアカゴケグモは公園や墓地の側溝、関西空港の照明灯などに住みつき、発見のたびに大規模な駆除処理をしているにもかかわらず、次第に近畿・四国・九州地方にその分布域を拡大している。熱帯に分布するハイイロゴケグモ (*Latrodectus geometricus*) もお台場や横浜、沖縄など港湾地域で確認されて、いまやゴケグモは日本のクモ図鑑に載る種になった²⁾。

セアカゴケグモの毒注入量は少なく、

毒性も弱く咬傷例もほとんどないことから、関西での騒動は終息したが、外国との交流が増えた現代では外国から新たな毒グモが侵入する機会がないとはいえない。ただし、クモがヒトを咬むのは体をつかまれた時で、素手で払ったりしなければ事故に遭う可能性は少ない。厄介なことに、毒グモに咬まれた時には、自分を咬んだクモを持参しなければ、どの抗血清を用いればよいかなどが確定できないため、治療を受けることができない。また、ゴケグモ毒抗血清はウマ血清なので、投与の際にはアナフィラキシー反応に注意が必要である。

クモ毒とは

クモは身近な肉食動物であり、兇暴なイメージを持たれやすいが、実際にはほとんどのクモは臆病である。また、牙から毒を出して昆虫の体に注入するが、その毒は昆虫には効果があるものの、脊椎動物には効果がない。ヒトなどの脊椎動物と昆虫などの無脊椎動物では、神経支配も神経伝達物質も異なるため、昆虫麻

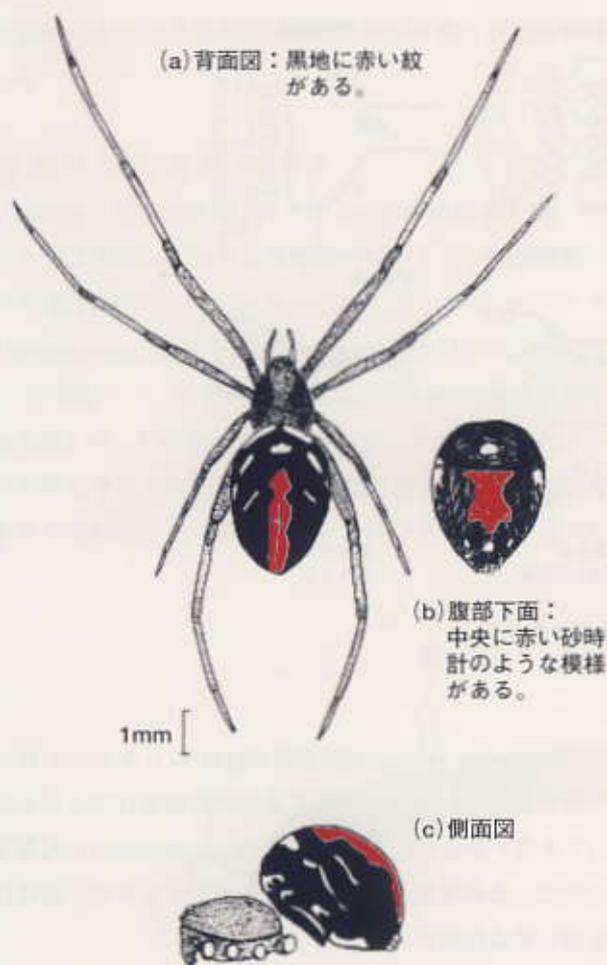


図1 セアカゴケグモのメス (筆者原図)

痺毒はヒトには効果がないのである。ヒトは興奮性の神経伝達物質としてアセチルコリンを利用するが、無脊椎動物は興奮性にはグルタミン酸、抑制性には γ アミノ酪酸 (GABA) を利用している (図2)^{3,4)}。

ところが、クモの一部に脊椎動物の神経系に作用する毒を進化させた種類が出現した。それがゴケグモのメスや、気の荒いシドニージョウゴケグモ (*Atrax robustus*) のオスなどの毒グモである。脊椎動物に対する毒は、天敵に対する防衛方法として二次的に進化したものだろうと考察されている。

本稿ではクモ毒素に注目して、毒グモの神経毒、組織毒、普通のクモが持つ毒について概観する。

毒グモの神経毒

1970年、ロックフェラー大学のアレクサンダー・マウロ、アラン・クラークらによって、カエルの神経筋標本を使って、ゴケグモ毒がアセチルコリンを過剰に放出させることが解明された。ゴケグモ属 (*Latrodectus*) にちなんで、ゴケグモの神経毒の主成分タンパク質はラトロトキシンと命名された。

ゴケグモに咬まれると痙攣を起こし、呼吸困難になる場合がある。これらの症状はアセチルコリンの過剰放出と枯渇で説明できた。しかし、症状には激しい動悸や血

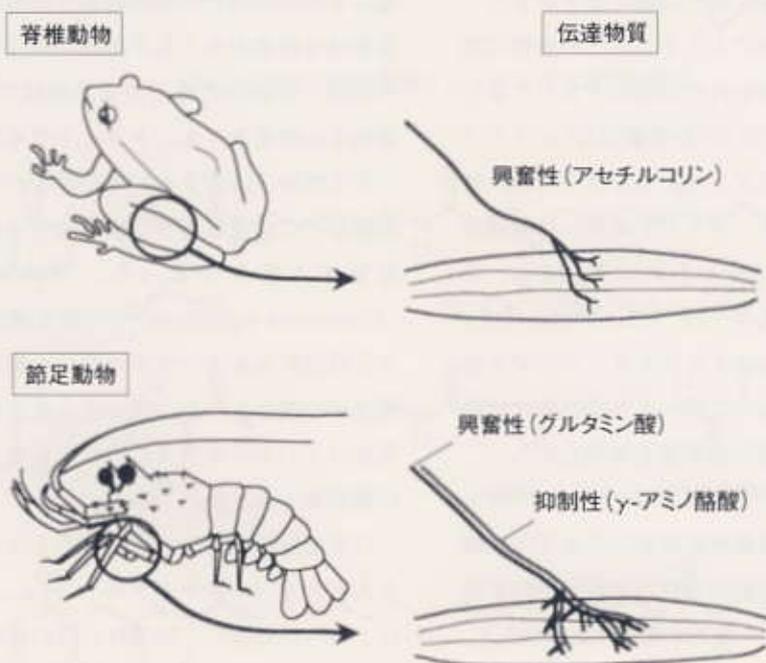


図2 脊椎動物と節足動物の神経筋シナプスの違い³⁾

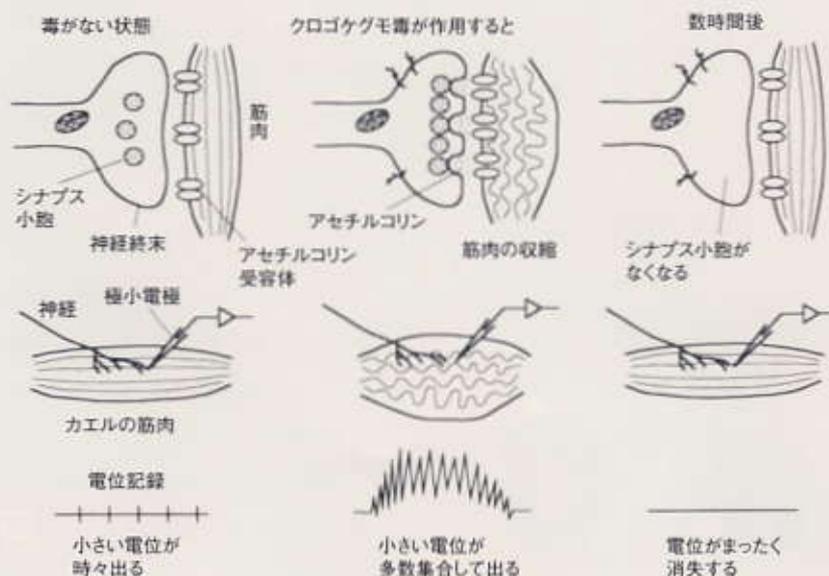


図3 クロコゲクモ毒の作用³⁾

圧の上昇など、交感神経の興奮によるものもあらわれる。交感神経の興奮はノルアドレナリンによるもので、アセチルコリンの放出では説明できなかった。マウロのもとで、1972年、川合速史(自治医科大学名誉教授)は、ロブスターの神経筋標本でもクロコゲクモ毒がアミノ酸系の神経伝達物質を放出させ、シナプス小胞を消失させることを証明した。結果、ゴケクモ毒はすべての神経伝達物質を放出させる働きをすることがわかった(図3)^{3,4)}。

その後、ゴケクモ毒からは、ヒトに効くラトロトキシン、昆虫に効くラトロインセクトトキシン、甲殻類に効くラトロクラスタトキシンがそれぞれ別のタンパク質として見つかった。ラトロトキシン(分子量13万)のアミノ酸配列は、1990年にロシアのグリシンらが決定した。さらに機能に関する研究が進み、ラトロトキシンは神経終末の膜に存在する受容体(ニューレキシン)に結合し、カルシウム・チャンネルを開放してしまうことがわかった。膜内部に流入したカルシウムイオンにより、シナプス小胞から伝達物質が放出されるのであった。2004年には中央にチャンネルを持つ四量の複合体構造も判明した⁵⁾。

シドニージョウゴクモのペプチド毒素ロブストキシンも、ラトロトキシン同様に運動神経終末のシナプス前膜に結合し、神経伝達物質の持続的な放出や放出抑制を引き起こすが、ゴケクモ毒素より効果は短く可逆的であり、電子顕微鏡像ではシナプス小胞の枯渇は見られなかった。42個のアミノ酸から成るロブストキシンはナトリウム・チャンネルを開放してしまう。タチキジョウゴクモ

(*Hadronyche versuta*)の毒素ヴァルストキシシンも同じ作用であった。ポリペプチド系の神経毒素はブラジルのハラクロドクシボグモ(*Phoneutria nigriventer*)にも発見された。この毒素にはナトリウム・チャンネルの不活性化を遅らせる作用があった。

毒グモの組織毒

南米のドクイトグモ(*Loxosceles reclusa*)に咬まれて起こる症状は速効性の神経毒とは異なり、毒液に含まれる多様な酵素がもたらす組織の壊死である。溶血性黄疸や血尿、腎臓障害などの全身症状で死亡する例がある。毒液中の酵素のうち、ドクイトグモでは重症例を引き起こす主要因子はスフィンゴミエリナーゼDで、脳や脊髄、腎臓などに含まれるリン脂質スフィンゴミエリンを加水分解する働きがあった。日本の屋内種イトグモ(*Loxosceles rufescens*)での事故例はない。タランチュラと呼ばれるオオツチグモ科の大形のクモの毒液は、多種多様な成分を含み、種によって主成分も機能もかなり異なっている。マウスに麻痺をもたらす神経毒素もあれば壊死毒もある⁶⁾。

日本で医師のもとへ来院するようなクモ刺咬症は、ほとんどがカバキコマチグモ(*Chiracanthium japonicum*)によるものだった。咬まれた時の激痛因子は、1995年にノルエピネフリンなどのカテコラミン類とセロトニンによるものであることが明らかになった。これらの激痛因子はタランチュラ毒にも含まれる。マウスに麻痺を起こ

す神経毒素は分子量約63,000のタンパク質と推定されている^{7,8)}。

普通クモにも毒がある

1982年、川合史史は、イセエビの神経筋標本を用いて、シナプス後膜に存在する興奮性のグルタミン酸受容体だけを阻害する「ブロッカー」として、ジョロウグモ (*Nephila clavata*) から「Joro spider toxin (JSTX)」を発見した(図4)^{3, 4)}。その後、1986年に中嶋輝躬(東京大学名誉教授)が、その分子構造がポリアミンの一種であることを明らかにした。川合の発見を契機として世界中で毒グモとされていない普通のクモが持つ毒の研究が相次い

だ結果、外国産のコガネグモやクサグモを材料に新しいクモ毒素が発見された。コガネグモ毒素アルジオピンは、JSTX類似のポリアミンで、クサグモ毒素アガトキシンは分子量4,000~5,000のポリペプチドであった。日本産の同属の種にも同様な毒素があったほか、狩りバチの毒素にもポリアミンがあってバツタ等を麻痺させる効果があった。アガトキシンには電位依存性のカルシウム・チャンネルを阻害する作用がある。アガトキシンと同様の働きをする毒は南米や中国、アフリカのタランチュラ毒からも発見された(図5)^{3, 4)}。

クモの神経毒素は、これまでチャンネルの働きを研究するツールとして利用されてきた。しかし、一口にカルシ

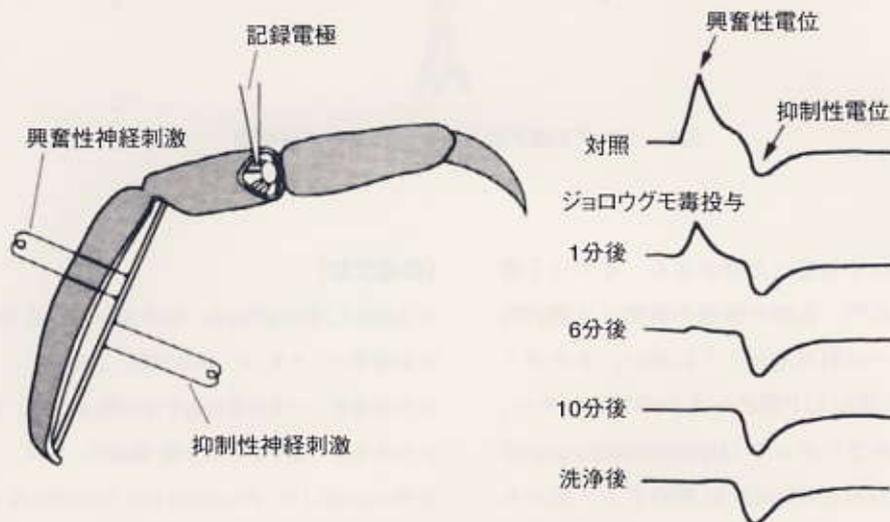


図4 イセエビ脚の標本とジョロウグモ毒の効果³⁾

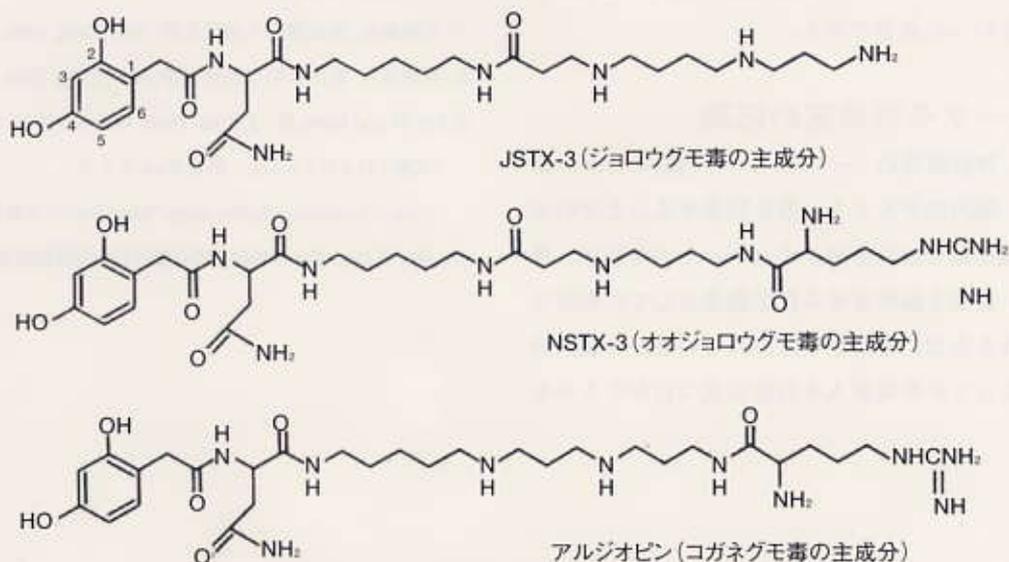


図5 ジョロウグモ毒素と類縁のクモ毒素の構造 (ポリアミン類)³⁾

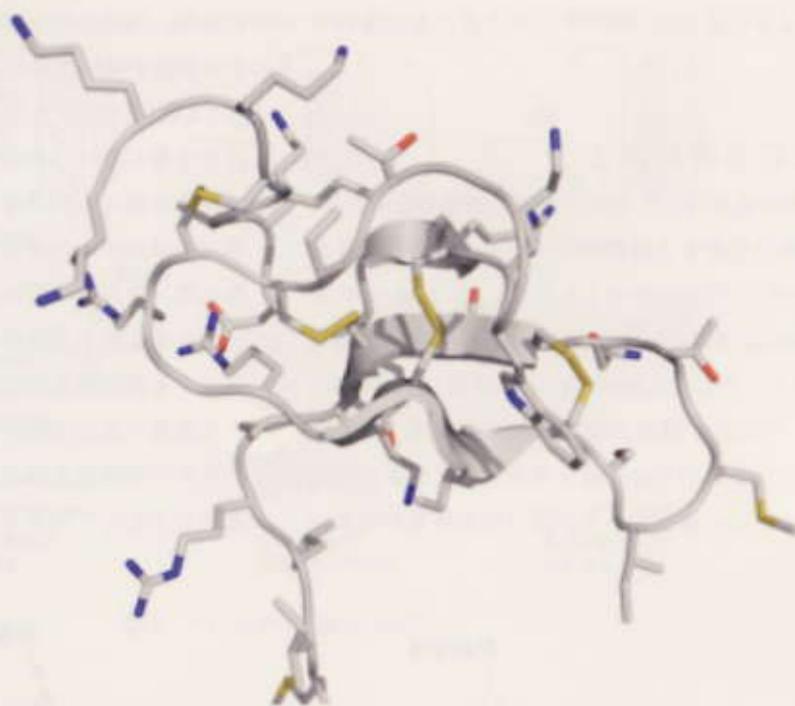


図6 クサグモ毒アガトキシンⅣAの立体構造

ウム・チャンネルといっても違った型があり、その分子構造も判明してきている¹⁰⁾。各型の機能の研究には選択的に結合するブロッカーの利用度がとくに高い。オメガ・アガトキシンのⅣA(図6)はP型チャンネルのブロッカー、1998年にアフリカ産クランチュラ(*Hysteroocrates gigas*)から単離構造決定されたSNX-482(41個のアミノ酸から成るペプチド)はR型チャンネルのブロッカーで、これを用いて生体内でR型チャンネルがオキシトシンの放出のみにかかわり、バソプレッシンの放出に関与しないことが明らかになるといった具合である。

おわりに—クモ毒研究の応用—

クモ毒は、神経研究のツールとしての利用のほか、医療現場では、脳内のグルタミン酸を刺激することでのボケの治療、壊死毒で血栓を溶かすといった活用法が、農学分野では、害虫を麻痺させる化学農薬としての利用などが模索されるなど、応用が考えられている。今後の研究の展開によってクモ毒が人々の役に立つ日がくるかもしれない。

【参考文献】

- 1) 大利昌久, 池田博明ほか: Med. Entomol. Zool. 47 (2): 111-119, 1996.
- 2) 新海栄一: クモ, 文一総合出版, 2006
- 3) 川合述史: 一寸の虫にも十分の毒, 講談社, 1997.
- 4) 川合述史: 分子から見た脳, 講談社, 1994.
- 5) Watkins III J B: Properties and Toxicities of Animal Venoms. IN Casarett & Doull's Toxicology, 7th ed. Mc Graw Hill, 2008.
- 6) Tipton K F and Dajas F: Neurotoxins in Neurobiology. Ellis Horwood, 1994.
- 7) 大利昌久, 池田博明: 現代化学, 301: 50-64, 1996.
- 8) 大利昌久, 池田博明: 現代化学, 302: 30-36, 1996.
- 9) Ori M and Ikeda H: J. Toxi. Toxin. reviews, 17 (3): 405-426, 1998.
(文献1および7~9は、筆者Webサイト:
<http://homepage3.nifty.com/hispider/>にて閲覧可能)
- 10) 柳子芝克彦, 清水孝雄編: 感覚器官と脳内情報処理, 共立出版, 2002