



新発見! フグは無毒のフグ毒の「匂い」を嗅ぐことができる

【本研究のポイント】

- ・ フグは猛毒のフグ毒テトロドトキシン (TTX) ^{注1)} ではなく、無毒の類縁体^{注2)} 5,6,11-トリデオキシ TTX (TDT) ^{注3)} を匂いとして感じて、その匂いに誘引されることを発見した (定説を覆す新発見)。
- ・ フグの鼻にある TDT を感知する細胞を特定した。
- ・ フグが大量に保有する無毒の TDT の生物機能を初めて明らかにした。
- ・ TDT はフグの毒化やフグの繁殖行動に重要な役割を果たす分子に違いない。

【研究概要】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院生命農学研究科の阿部 秀樹准教授、安立 昌篤 講師（当時。現在：東北大学大学院薬学研究科 准教授）、西川 俊夫 教授らの研究グループは、フグ毒テトロドトキシン（TTX）の類縁体の一つである5,6,11-トリデオキシ TTX（TDT）が、フグを誘引する匂いとして働くことを発見しました。

これまでは、猛毒の TTX がフグを誘引するフェロモン^{注4)} 様物質として働くことが報告されていました。しかし本研究では、クサフグが TTX そのものではなく、体内に TTX とともに大量に保有している TDT という無毒の TTX 類縁体を「嗅ぐ」ことができ、この分子に誘引されることを発見しました。これは定説を覆す新発見です。フグは自ら TTX を生産できず、TTX を含む生物をエサとして食べる事で毒を持つようになる（毒化といいます）ことが知られています。フグはエサに TTX と一緒に含まれる TDT の匂いに惹きつけられることで積極的に自らの体に毒を取り込んで毒化し、繁殖時には TDT を使って異性を見つけるために利用していることなどが考えられます。

本研究成果は、無毒の TDT の生物機能を初めて明らかにしたもので、未だ明らかになっていないフグの毒化機構や繁殖行動の研究に大きなインパクトを与えると考えられます。その結果、フグを安全に食べるための公衆衛生面に重要な情報を提供できることも期待されます。

本研究成果は、2022 年 9 月 5 日付 Springer Nature 社が発行する国際科学誌「Scientific Reports」のオンライン版に掲載されました。

【研究背景と内容】

「河豚は食いたし命は惜しし」という諺があるように、日本人は古くからフグが猛毒を持つことを知りつつも美味しい魚として食べてきました。フグが持つ毒はテトロドトキシン（TTX）と呼ばれ、1960 年代に名古屋大学などの研究者によって構造決定されたものです。この分子は神経や筋肉のはたらきを抑えることで毒性を示し、フグは TTX を主に防御物質として利用していると考えられています。しかし、意外にもフグは自ら TTX を生産できず、TTX を持つ生物をエサとして食べる事で体内に蓄えることが知られています。一方で、フグの卵巣や卵に含まれるフグ毒の量は繁殖時期に増加すること、繁殖期の雄のクサフグ（学名：*Takifugu alboplumbeus*）やトラフグ（学名：*Takifugu rubripes*）はフグ毒に誘引されることが報告されており、卵巣から体外に漏れ出た TTX は、オスを誘引するフェロモン様物質としても働くのではと言われてきました (Matsumura, Nature 378:563–564, 1995)。更に、TTX はフグの卵を狙う生物には忌避的に働くことが報告されており、産卵した卵が食べられることを防ぐことができます。

本研究では、まずフグが TTX を匂いとして感知することができるのか、クサフグ嗅上皮^{注5)} の興奮を嗅電図^{注6)} と呼ばれる方法を用いて記録しました。その結果、クサフ

グ嗅上皮は TTX に対しては全く応答しませんが、クサフグ体内に TTX と一緒に含まれている無毒の TTX 類縁体の一つ、5,6,11-トリデオキシ TTX (TDT) に対して応答することを発見しました。次いで、TDT にクサフグが誘引されるか調べた結果、水槽の片側に TDT を投与すると、クサフグは投与した TDT に誘引されました。更に TDT によって興奮する嗅上皮細胞を調べてみました。興奮した細胞を染めることができる特殊な方法を使って調べたところ、魚にとってエサの匂いであるアミノ酸を感知する細胞が集まった「島」の周囲に存在する、これまで感覚細胞とは考えられていなかった細胞が標識され、これが TDT を感知する細胞であることが分かりました。

【成果の意義】

TDT は、フグなどの TTX 保有生物の体内に TTX とともに大量に蓄積されていることが報告されていましたが、TTX に比べて神経や筋肉に存在するナトリウムチャネルの働きを抑える力が弱く (TTX の 1/3000 以下)、ほとんど無毒であるとみなされています。TDT がフグの体内になぜ蓄積されているのか、これまで謎に包まれていましたが、本研究で、この TDT の生物機能をはじめて明らかにしました。

クサフグは 5~7 月の満月~新月の夕刻に特定の場所に集まって集団産卵することでお有名ですが、そこでクサフグの雄は、雌の卵巣に TTX と一緒に蓄積されてお尻から漏れ出てくる TDT の匂いに惹きつけられているのかもしれない。これまで猛毒の TTX が担っていると考えられていた誘引機能が、実は無毒の TDT が担っていたという従来の定説を覆す新発見です。

また有毒フグは貝やヒラムシ (扁形動物)、甲殻類などをエサとして食べますが、これらの動物には TTX・TDT の両方を含む種が多く存在します。最近の研究によって、クサフグの消化管内から TTX を含有するヒラムシや他の有毒フグの卵が見つかることから、フグは TDT を“餌の匂い”として認識し、結果として TTX を含むエサを積極的に摂取して毒化しているのではないかと考えられます。

我々はこの研究と前後して、クサフグとは系統関係・地理的分布が離れている別の有毒フグ (ミドリフグ、学名 : *Dichotomyctere nigroviridis*) でも TDT に対する誘引行動がみられること、TDT に特異的に応答する嗅細胞が存在することを発見しており (Suzuki et al., *Chemical Senses* 47: bjac011, 2022)、TDT の匂いに誘引されるという性質は有毒フグに共通した性質であると思われます。しかし、なぜ有毒フグは無毒の TDT に誘引されるようになったのかなど、謎は深まるばかりです。



今回の研究成果を利用してフグの毒化機構や繁殖行動に関する理解が進むことで、わが国の食文化であるフグを安全に食べるための公衆衛生面にも重要な情報を提供できることが期待されます。

本研究は科学研究費補助金（16K07435・19K06762:研究代表者 阿部秀樹、および17K19195・17H06406:研究代表者 西川俊夫）の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注1) テトロドトキシン (TTX) :

一般にフグ毒として知られる有機化合物。ビブリオ属やシュードモナス属などの一部の細菌によって生産されていると考えられている。神経や筋肉の興奮を抑えて麻痺させる毒として作用する。

注2) 類縁体 :

ある化学物質と構造が似ているが、一部の構造が異なる化学物質のこと。

注3) 5, 6, 11-トリデオキシ TTX (TDT) :

5, 6, 11 位の3つの水酸基が欠落した TTX の類縁体。TTX に比べて神経や筋肉の興奮に関わるナトリウムチャネルと結合する能力が 1/3000 以下で、毒性をほとんど示さない。

注4) フェロモン :

動物から放出される、同じ種の他の個体に一定の行動や発育変化を促す物質のこと。

注 5) 嗅上皮 :

鼻の内側の表面を覆う細胞の集まりのこと。多くの魚では口の上に左右に 2 つずつ小さな穴が空いて管状につながっており、その管の中に匂いを感知する細胞が集まっている。

注 6) 嗅電図 :

嗅上皮が匂い物質で興奮したときに発生する電気活動を心電図のように記録したもの。

【論文情報】

雑誌名 : Scientific Reports

論文タイトル : An almost nontoxic tetrodotoxin analog, 5, 6, 11-trideoxytetrodotoxin, as an odorant for the grass puffer

著者 : Yoshihisa Noguchi (研究当時 生命農学研究科・博士 前期課程), Takehisa Suzuki (生命農学研究科・博士 後期課程), Keigo Matsutani (研究当時 生命農学研究科・博士 前期課程), Ryo Sakakibara (研究当時 生命農学研究科・博士 前期課程), Ryota Nakahigashi (研究当時 生命農学研究科・博士 前期課程), Masaatsu Adachi (研究当時 生命農学研究科・講師, 現 東北大学・准教授), Toshio Nishikawa (生命農学研究科・教授), and Hideki Abe (生命農学研究科・准教授)

DOI : 10. 1038/s41598-022-19355-6

URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-022-19355-6>