

TUMSAT-OACIS Repository - Tokyo

University of Marine Science and Technology

(東京海洋大学)

刺胞動物による刺傷時の痛み発生機構に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-01-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 北谷, 龍樹 メールアドレス: 所属:
URL	https://oacis.repo.nii.ac.jp/records/1219

博士学位論文内容要旨
Abstract

専攻 Major	応用環境システム学専攻	氏名 Name	北谷龍樹
論文題目 Title	刺胞動物による刺傷時の痛み発生機構に関する研究		

刺胞動物のヒトへの刺傷被害は世界中の海、特に沿岸域で主に発生している。刺胞動物のうち、数十種の生物はヒトへの激しい刺傷能力のために海洋危険生物とみなされている。刺胞は、すべての刺胞動物に備わった捕食と防御を担う 5-100 μm ほどの相手に毒を注入することに特化したカプセル状の器官である。つまり、すべての刺胞動物は多かれ少なかれ毒を持っている。刺胞動物の刺傷被害は、刺胞の発射にともなう刺糸の皮膚組織への貫通ならびに毒液の注入によって引き起こされ、一般的に刺傷は瞬間的な痛みと引き続いておこる長時間の痛みや痒み、腫れを伴う症状で知られている。また、重篤な刺傷例として、ハブクラゲやカツオノエボシではショック症状や心停止による死亡例も報告されている。刺傷被害の直接的な原因となる刺胞は、堅い外壁中に毒液と裏返しに収納された刺糸を持ち、発射時は刺糸が反転しながら伸張して対象物に刺さり毒液を注入する。刺胞の発射のスピードは生物界で最も速く、発射完了まで約 3 ms とされている。つまり、発射された刺胞は一瞬にして刺糸を対象物の皮膚に貫通させて毒液を注入する。これまで、刺胞について刺傷時におこる刺糸による物理的な皮膚への影響と、刺傷被害で共通してみられる症状、特に瞬間的で強烈な痛みの関係を説明する具体的な試みは未だなされていない。一方で、刺胞内の毒液を探索源とした毒物学的、化学的な知見が若干報告されている。たとえば、Physalia 属のクラゲ刺胞からは 24 kD 溶血・致死性のタンパク質毒素が単離され、ハブクラゲ刺胞からは 44 kDa の溶血性主要タンパク質毒素 CqTX-A が単離されている。そのほか、アンドンクラゲ刺胞からは 43 kDa の溶血性タンパク質毒素 CrTX-A が単離されその化学的性状が明らかにされ、CrTX-A がアンドンクラゲ刺傷時の皮膚の炎症の原因物質であることが示された。しかし、それらタンパク質毒素の性状だけでは刺傷動物による刺傷で引き起こされる共通の症状、特に痛みについては直接的な原因を説明するのに十分ではない。また、現在までに刺胞内から直接的に刺傷時の痛みや痒みなど症状を引き起こす証拠となるような化合物の探索はなされていない。

これまでの刺胞の性質と刺胞内成分の研究では、刺胞動物のヒトへの刺傷で共通してみられる痛みなどの症状の発生を十分に説明することができなかった。そこで本研究では刺胞動物の刺傷によって引き起こされる症状に関して物理的、化学的な原因を考察することで、刺傷による痛みをはじめとした刺傷被害のメカニズムを考察することを目的とした。

第一章では、刺傷時に痛いと言われる刺胞動物の刺胞における刺糸長を測定し、痛みとの関係について考察した。日本近海のクラゲで刺傷時の痛みが強いハブクラゲおよびアンドンクラゲ、刺傷時に強くはないが十分な痛みを感じるアカクラゲ、無痛であるミズクラゲについて、それぞれの刺糸長を測定した。測定した刺糸長からヒトの表皮における神経分布に対する刺糸の影響を考察した。その結果、アカクラゲ、ハブクラゲ、アンドンクラゲ刺傷でおこる皮膚の痛みは、刺糸が物理的に表皮下神経叢付近ないしは真皮神経叢付近の $A\delta$ 線維の自由終末を物理的に刺激するために発生していることが推測された。一方、ミズクラゲの平均刺糸長は、それら神経叢を刺激するほど長くないため、刺傷時に痛みを感じないことが推測された。

第二章では、ハブクラゲ刺胞内に存在する遊離アミノ酸と痛み関連物質の定量ならびに化学的研究をおこなった。刺傷時の痛みについては、瞬間的におこる痛み以外にも持続性の痛みがあることが知られている。持続性の痛みの発生の原因を探索するために、刺傷被害が数多く報告されるハブクラゲについて、刺胞内のアミノ酸、生理活性アミンの探索と定量分析をおこなった。さらに一回の刺傷

時におけるそれらの体内への流入量と刺傷被害における症状について考察した。その結果、痛みに関与する神経伝達物質であるグルタミン酸、ヒスタミン、コリン、アセチルコリン誘導体は他の組織と比較して特に刺胞内に偏在していた。これらがハブクラゲ刺傷において一回の刺傷で注入される量は、痛み惹起の原因物質として機能することが示された。コリンは表皮に分布する神経の末端でアセチルコリンに変換され、結果的に皮下に注入されるアセチルコリンの総量は増える。これら各種神経伝達物質の刺傷時の皮下への注入は、痛み惹起のみならず痙攣など他の神経性症状への関与も示唆された。

第三章では、刺胞動物の刺胞に局在する新規ペプチド cnidarines を含む化合物群についての化学的研究をおこなった。本章では刺胞内から、第二章で扱ったアミンやアミノ酸以外の低分子成分について探索することを目的とした。LC-MS を用いてハブクラゲ刺胞内の低分子化合物の探索ならびに単離をおこなった。ここで単離した未知化合物群について核磁気共鳴 (NMR)、質量分析などを用いて構造決定をおこなった結果、複数の γ -グルタミン酸によって構成される新規環状ペプチド cnidarines を見出した。さらに cnidarines は刺胞動物の全 4 綱にわたるすべての試験した生物種の刺胞内液中に存在が確認された。そのため cnidarines は刺胞動物の刺胞内に特異的に含まれる物質群であると考えられた。

今回の研究で、クラゲ刺傷によって引き起こされる痛みに関して、初めて物理的・化学的な原因を一部明らかにすることができた。物理的な要因として、刺胞の刺糸が直接ヒトの侵害受容器に刺激を与えて刺胞時の瞬間的な痛みを引き起こしていることが考察された。化学的な要因として大量のグルタミン酸が皮下で痛み物質として作用していることが推測された。さらに、著量のアセチルコリンやヒスタミンが皮下で直接痒みや痛み増幅に関連し、大量のコリンが刺傷部の皮下神経終末においてアセチルコリンに変換され、痛みないしはショック症状を誘起する要因となっていることも推測された。さらに、単離された新規ペプチドである cnidarines については刺胞動物の全 4 綱にわたって分布する刺胞動物に特異的な物質であることが示された。この cnidarines の存在意義の解明は今後の興味深い検討課題である。