

動物実験と衛生試験所(上) Ver3.8

明治の動物実験とふぐ毒素の研究

企画調整主幹付 宮原 誠

医薬品や食品等に由来する未解明な中毒の原因究明とその対策に取り組むことは当衛生試験所の使命です。その一つにふぐ中毒がありました。ふぐの毒性は古くから知られていましたが、ふぐを食べたら必ず中毒になるわけでもなく、また、地方によっては毒を取り除く調理法を熟知していて、安全な食品として親しまれていました。このふぐ毒の謎に挑み、一般的な安全な食べ方を示しました。その研究を支えたのが動物実験でした。

ふぐ食の禁止と庶民

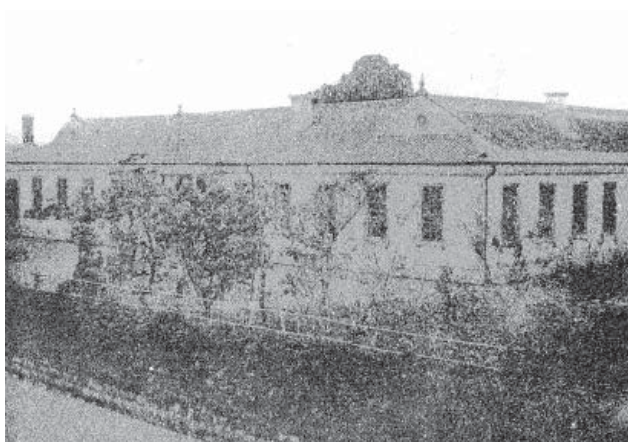
ふぐは古くからその毒性が知られ、中国明代の百科事典として知られる本草綱目でも傾国の美女の一人になぞらえ、その魅力と共に危険性が述べられています。その美味しさと好奇心に誘われてか、古来中毒があとを絶たず、為政者は度々禁止令を出しました。豊臣秀吉の朝鮮攻めのため、九州の名護屋城に武将が集結したとき、ふぐ中毒に罹るものが出たので、ふぐ食禁止令を出したとの言い伝えがあります。江戸時代になると尾張藩など各藩において同様の命令を出して、ふぐ食を禁じたといえます。

あら何ともなきや昨日は過ぎて河豚汁

松尾芭蕉が34歳の頃上水工事の書記として働いていた時、夕べ食べたふぐに当たるかはらはらしたが、朝に

なっても何ともなかったと安心した時の句です。芭蕉のような文化人でさえ、ふぐの美味しさとスリルを味わったのでした。一方、新米のふぐ調理人は事故がないか、心中穏やかでなく、無事に店から客を送り出したまでは良いのですが、その後、心配になり、夜中常連さんの戸口に立ち、無事であるかそっと様子を見たとも言います。違警罪とふぐ

明治維新を迎え、近代的な法整備は着々と進みましたが、食品衛生や環境衛生関係法の整備は遅れがちでした。1882年(明治15年)になって、ヒトに害となる食品の製造、販売などを禁じる違警罪という命令が出されました。現在の軽犯罪法に相当するものですが、その中で食品関係については、その取り締まり対象が曖昧で、その危険性の判断は現場の警察官に任されていました。



司薬場の外観

国立衛生試験所 100年史より

馬喰町から移転した頃の司薬場。当時は医薬品の分析やコレラ対策の一つとしての飲料水の分析が業務の中心でした。時代がくだり、和泉町に移転し、衛生化学の発展に伴い、いわゆる地方病やふぐ毒の解明などに生物学的試験が必要になってきました。



トラフグ

下関市立しものせき水族館「海響館」所蔵・提供

現在トラフグは養殖物が主流ですが、その毒の危険が全く無くなったわけではありません。また、ふぐの仲間には沢山あって、それらの毒性についての解明は今でも続けられています。

主なフグの毒性部位	厚生労働省のHPより抜粋					
	部位	肝臓	卵巣	精巣	皮	筋肉
トラフグ	X	X	○	○	○	X
ナシフグ	X	X	X*	X	X*	X
クサフグ	X	X	X	X	○	X
シロサバフグ	X	X	○	○	○	X
マフグ	X	X	○	X	○	X

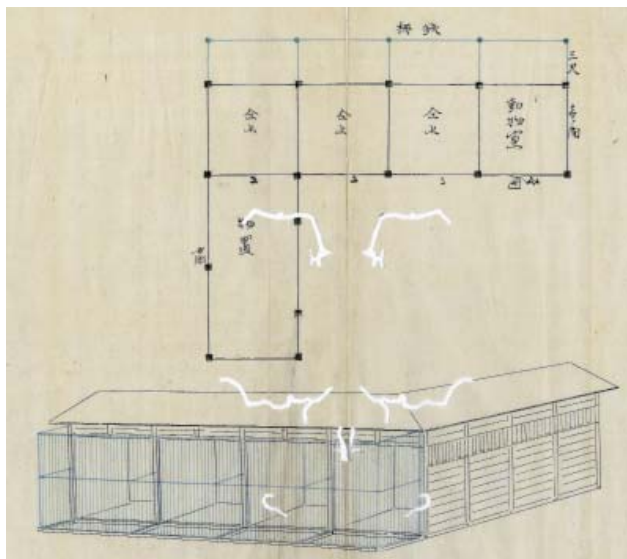
*ナシフグは原則食用不可。ただし、筋肉は有明海、橘湾、香川県および岡山県の瀬戸内海で漁獲されたものに限り食用可。精巣は有明海および橘湾で漁獲され、長崎県が定める要領に基づき処理されたものに限り食用可。

このため、東京では1892年（明治25年）6月には警視庁が警察令13号を発して、ふぐの販売規制を行い、刑罰をもって取締りをしました。一方、ふぐの名産地山口地方では昔からふぐの除毒の技術を持っていた料理人が多く、客の注文に応じてふぐ料理を出していましたが、厳しく規制されなかったようです。山口のふぐ調理師たちは対岸の福岡でもふぐ料理を広めたいと、現品を添えて署轄警察へ陳情に行った結果、中毒を起さない店に対して、福岡でもふぐ料理が黙認となったといえます。

このように各地の食文化を尊重して、その対応は各地方により特色のある対応でした。

ふぐ毒の衛生上の問題

ふぐの肝臓や卵巣などの内臓に毒性があることは、古くから知られていました。当時の衛生局長長与専齊は発足間もない医科大学（現東京大学医学部）の助教授にこのことを確かめたところ、"ゲールツなどの論文でも同様の事実が述べられている"と報告を受けたと言います。



動物室予算要求書の図

当所所蔵

1.8 m四方の小部屋が4つと物置から構成される建物が計画されました。しかし、この年は倉庫の建設が優先したようで、その後の東京衛生試験所の図面等を見ても、大きな動物室が出来た様子は見られません。

芭蕉のように、ふぐを食べたら必ず死ぬというわけでもないのに、ふぐ毒で死亡するという客観的な因果関係が必ずしも明らかになっていませんでした。それは、ふぐの種類、魚齢、産地、漁獲時期、魚体の個体差により、中毒の発生状況が異なっているためです。

明治以後各地の衛生統計が集計されるようになり、ふぐ毒で死亡する人が、当時、全国で毎年100人前後いることが明らかにされ、今でいう疫学的にふぐと中毒の因果関係が分かり、我が国の食品衛生上の重要な問題としてようやく認識されるようになりました。

動物舎の建設要求

その統計によると危険な食品として、ふぐと食品着色料が大きな問題であったことが分かります。しかし、当時の東京衛生試験所には、それらの毒性を追いかけるのに必要な動物を飼育する恒久的な施設は未だなく、1885年（明治18年）頃大型の動物舎の建設を要求し、その設計図面を内務省に提出しています。動物園の展示用畜舎のようなもので、猿、犬、鶏などを飼うために必要としているとその要求理由を書いています。冷暖房はもちろん、外界との扉もないなど、動物へのストレスは相当なもので、季節限定で使用することを想定していたと考えられます。また、当時の衛生試験所施設の図面には小動物を飼育するための施設は見あたらず、二十日ネズミやモルモットなどの小動物は実験室の片隅で飼育されたか、他の施設に委託していたのかもしれませんが。

欧米の生物学研究の発展

東京衛生試験所は当時の化学的試験施設として西欧の研究所に劣らぬ設備を誇っていましたが、生物試験となるとその足下にも及ばなかったようです。すでに、16世紀、スイスの医師パラケルススが看破したように（Alle Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist. 直訳：全ての物は毒であり、毒なしの物はない。分量のみが、それを毒でない物とする。）つまり、すべての物質はその物質の性質だけでなく、その量の多少によって毒性の現れ方が異なると唱えました。また、動物が病気になるとき、その体にどんなことが起きているのかも解明され始めていました。ドイツではウイルヒョウが、細胞病理説（1858）（個体を構成する個々の細胞の機能が損なわれて、個体が病気になるという考え方）や"血栓生成の3原則"（1856年）などを提唱し、さらに1882年コッホは結核菌を発見と同時に"コッホの4原則"を発表し、動物実験で病原菌の感染を確認することが重要であることを説きました。この頃フランスでは、1865年生理学者ベルナールが実験医学序説を書いて、医学の発展に動物実験が重要な役

割を果したことを明らかにし、パスツール研究所（1888年設立）では細菌感染の解明や狂犬病などのワクチンや血清などの検定などに実験動物が用いられていました。さらにアメリカ合衆国ではウイスター研究所 Wistar Institute（1892年設立）が設立され、実験動物の純系が確立されていました。東京衛生試験所の職員だった北里柴三郎が帰国し、伝染病研究所を設立した頃でした。

ふぐ毒の研究

1907年（明治40年）頃になると検明部の田原良純たちは南京ネズミ（マウス）や犬などを用いて、ふぐ毒の研究を始めました。中毒を起こすふぐもあればそうでないふぐもあり、ふぐ毒が個々のふぐやその臓器ごとにどれくらい存在するか分れば、危険を避けられます。

そこで、当時の衛生試験所の研究者たちはふぐ毒を分離精製し、純粋な毒物質（標準物質）を取り出し、これの一定量を取り、動物に注射して、中毒の現れるまでの時間等を指標として、中毒症状とふぐ毒の量の関係を明らかにしました。この関係を用いてひとつひとつのふぐについて、その毒の量を調べ、その危険性を判断することができるようになります。

幸い、田原の時代には、蛙、ウサギ、犬などを使ったふぐの毒性試験の結果が発表されていました。ふぐ毒は人間の神経に作用するということやふぐの卵巣や肝臓にふぐ毒が多く存在することは知られていました。

ふぐ毒の精製といっても、容易ではなく、まずはふぐの内蔵を大量に集める必要がありました。ふぐの種類はトラフグ、マフグ、アカメフグとしました。最終的には全部で1500匹分の卵巣を集めました。卵巣から卵粒を取り出し、すりつぶして、これを牛の膀胱にいれ、蒸留水を満たしたガラスの容器の中に2日間漬け、膀胱の外

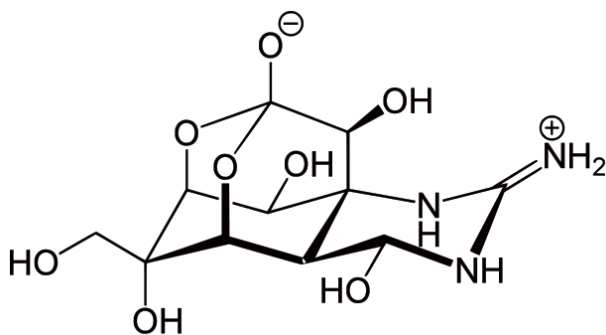


厚生労働省のHPより抜粋作成

ふぐの種類

種類は世界で約120種類、日本近海でも約50種類と言われています。1983年、22種類のふぐを日本で食用として許可され、それぞれの食用の部位も定められました。さらにこれらの交雑種が見つかっており、可食部が判断できないふぐも少なからずあります。姿や模様、ひれの形などの違いで分類されていても遺伝子的に近縁な物が多いため、食用には十分な注意が必要とされています。

の蒸留水の中に毒素を抽出します。そのガラス容器を熱湯の入った桶の上に乗せて、蒸発させ、濃縮し、これに酢酸鉛溶液を加え夾雑物を沈殿させ、これを濾してその沈殿物を取り除きます。夾雑物の少なくなった抽出液に硫化水素ガスを通じて、残存する鉛を沈殿させ取り除きました。この溶液に濁りがあったので、さらに水酸化銀を加え、銀コロイドとして濁りを取り除きました。溶液は強いアルカリとなったので、酢酸で中和し、生じた沈殿を取り除きました。その溶液を濃縮し、硫化水素ガスを通して銀を除去し、無水エタノールを注意して加えるとテトロドニンの結晶が得られました。当時としては最も純度の高いふぐ毒を得ることができたのです。ここではどの溶液や結晶にふぐ毒があるか分かっているように述べましたが、実際には動物に対する毒性だけを頼りに、ふぐ毒の存在する溶液や結晶を確かめる必要がありました。最終的にこれを犬に静脈注射したところ、直ちに人のふぐ中毒症状と同じ毒性を示しました。クロマトグラフィーによる分離手段や赤外分光分析、核磁気共鳴分析など化学構造解析手段の無い時代には、このように動物



フグ毒の本体 テトロドキシンの化学構造

ウィキペディア / パブリックドメイン

田原らはフグ毒の本体を突き止めましたが、その化学構造を明らかにするまでには至りませんでした。構造の決定は1960年代の津田らの研究を待たねばなりません。このような複雑な構造をもつので、現在でもフグ毒の量はマウスの致死量（MU）で測定しています。



ふぐ供養碑

上野公園にて撮影 2005年

食用に供されたふぐを供養する碑が上野に建てられています。多くの研究やフグ調理に携わる人々の努力があって、安心してフグを食べることが出来るようになりましたが、誤食などにより、現在でもフグ中毒で亡くなる人が後を絶ちません。

実験なしにはふぐ毒の研究は成り立ちませんでした。

ふぐ毒と動物実験

毒素量を測定するためにふぐ毒を動物に与える場合、それに伴って動物に現れる、どんな毒性症状を観察するのか決める必要があります。これはふぐ毒以外の毒物によって、もたらされた症状でないことを確認するためにも必要でした。

パラケルススが言ったように、毒性を動物で観察しようとする、その体重に見合った量の化学物質を与えることが必要になります。つまり大きな動物では多くのふぐ毒を与えなければ、症状が現れないので、適切な大きさの動物でないと中毒の症状を見分けることが難しくなります。

実際に実験動物の種類を決めるにはこの様な条件の他に、動物とその餌の入手が容易なこと、取扱いに熟練を必要としないことなども考慮する必要がありました。

田原らは卵巣から抽出した粗ふぐ毒や精製単離したふぐ毒をマウスや犬に静脈注射し、その神経毒性として、歩行が困難になるまでの時間や呼吸困難になるまでの時間を測定し、溶液中のふぐ毒濃度を測定しました。粗製のふぐ毒や濃度の薄いふぐ毒溶液では、短時間、歩行困難になる程度の毒性しか示さないのに、純度が良くなると数分で呼吸困難に至ることが観察されました。

毒を定量するには、溶液量を変えながら、動物に注射し、その状態を観察するということを繰り返し、毒素の量を決めます。そのためには動物を何頭も飼育する必要があり、実験用の犬の調達先、犬を飼う犬舎、えさ、汚物処理、散歩もしなければなりません。そしてこれらを管理世話する人も必要になります。

こう考えると、記録にはありませんが、当時の衛生試

験所は何頭もの犬を飼い、朝晩、犬を散歩させる職員の姿や犬の吠え声で神田和泉町界隈はきっとにぎやかだったことでしょう。

ふぐの干物の安全

その頃ふぐの干物による死亡事故が相次ぎ、対策が求められていました。ふぐに含まれる毒素の量を測定できるようになったので、東京衛生試験所は安全なふぐの干物を作成する方法を示しました。

ふぐは多くの場合は他の魚と一緒に水揚げされ、漁師たちによって選別されていました。そのため、同じふぐでも地方ごとに異なった名前と呼ばれることがあり、異名同種を識別することが難しかったようですが、当時数えて、全国で36種あったと言います。種類によって、毒性が異なっていたり、毒性をもつ臓器も異なっていたりもします。さらに重要なことは同じ種類のふぐでも、季節によって毒をもったり持たなかったりするだけでなく、個体差が大きく、同じ海域で水揚げされても、毒が強く、中毒を起こすものもあれば、そうでないものもありました。この為、ふぐの干物生産者や食品衛生の担当者は安全な製品を作るために、ふぐの種類を選ぶべきなのか、時期を選ぶのか、ふぐのどの部分を選んで干物にすべきなのかを知る必要に迫られたと考えられます。

ふぐの干物の安全性試験

東京衛生試験所は、生産地である三重、島根、大分、山口における生産方法や用いるふぐの種類を調べ、さらに消費地である大阪で販売されているふぐの産地は山口県千崎、愛媛県宇和島、岡山県、徳島県、三重県、島根県、石川県などであるという実態が分かりました。

三重、島根、大分、山口、大阪で購入したふぐの干物の毒性を実際に調べました。ふぐの干物3匹を蒸留水に浸して、一晩おき、その抽出液を水浴上(100℃以下で)加熱し、濃縮、沈殿物を濾過して除去し、試験用の溶液を用意しました。

動物はモルモット(体重390-710g)と兎(体重1012-2290g)をつかい、それぞれ抽出液を0.5mLあるいは1mLを動物の背中の皮下に注射し、30分間観察して異常ないときはさらに1mLあるいは2.5mL注射して、さらに観察を続けました。

その結果いずれの産地の製品もふぐ毒を検出することはありませんでした。この実験で使用された各動物の体重がバラバラであることから、現在のように実験動物として飼育されたものではないようです。さらに、まったく同じ体重の動物が別の試験にも記録されていることから、同じ個体の動物を短期間に繰り返し用いて、試験をしていたのではないかと想像されます。

東京衛生試験所においても、各地方の干しふぐの製造方法に倣い、実際に干物を作ってみました。ふぐの内蔵などを取り除き、塩水などで身を十分洗い、天日干しにして、干物を作れば安全にこれを食べることができることを確かめました。そして、内蔵を除去するとき、卵巣や肝臓の一部やその汁が付着すると危険であることもあわせて報告しています。

この研究の結果は動物を使った試験で、その安全性を確かめられることと専門の知識を持つ人が調理すれば、ふぐを安全に食べられることを示しています。近年(2012年)、産地でふぐ調理師によって内臓を取り除いた身欠きふぐや刺身などの加工ふぐをふぐ調理師のいない飲食店などでも販売できるようになった地方も出てきました。

謝辞 ふぐについて、ご教示してくださった下関市立しものせき水族館「海響館」の学芸員の方々に感謝します。ふぐ毒に関する資料の調べに協力いただいた東京都立中央図書館、東京都東村山市立図書館、東京大学医学図書館の参考係の皆様にも感謝します。

©Makoto Miyahara いかなる方法においても、無断で複写 / 複製する事はご遠慮ください。

参考文献

- ・李時珍 本草綱目 44巻 河豚 1596(国会図書館蔵)
- ・峽川 漁朗 編 河豚 門司新報 1938年
- ・日本水産学会九州支部 九州 発フグ研究と生産技術開発の最前線 H21年度シンポジウム要旨集
- ・橋本芳郎 魚介類の毒 学会出版センター 1977年
- ・小林武志, 木村 凡, 藤井建夫 フグ卵巣ぬか漬けの微生物によるフグ毒分解の検討 Nippon Suisan Gakkaishi 69(5), 782 - 786 (2003)
- ・岑守太郎 干河豚試験成績 衛生試験所彙報 9 20-40 1895
- ・田原良純 河豚の有毒成分試験成績 衛生試験所彙報 9 1-19 1895
- ・島田和子 大鶴勝 二五田公俊 マウス法によるテトロドトキシン定量における共存物質の影響 食衛誌 .26, No. 5 507-510 (1985)