



Title	国産セアカゴケグモ抗毒素血清作製の試み
Author(s)	沢辺, 京子
Citation	makoto. 2017, 180, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85633
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

国産セアカゴケグモ抗毒素血清作製の試み

国立感染症研究所 昆虫医科学部

部長 沢 辺 京 子

はじめに

2012年9月、福岡市内の医療機関から1本の電話が入った。いつものようにゴケグモ咬症の問い合わせです。国立感染症研究所（以下、感染研）昆虫医科学部では、感染症の伝搬に関わる蚊やダニ等の節足動物を主な研究対象としていますが、時には、病原体の媒介には直接関与しないけれども被害をもたらす節足動物、例えば、生物毒を有するもの（クモやハチ）や国内での被害が深刻化しているトコジラミなど、それ以外にも一般に衛生動物と呼ばれる動物の被害にも対応しています。1995年に国内侵入が確認されたセアカゴケグモに対しては、侵入直後からオーストラリアのCSL社から抗毒素血清を研究目的で個人輸入しており、国内での抗毒素備蓄機関として当時のホームページに掲載されていました。

しかし、この日の問い合わせは、「使用期限が切れた抗毒素を使用してもよいか？」という、何やら緊迫感のある電話でした。一般的に、タンパク質製剤は多少使用期限が過ぎていても、劇的に効力が失われることはありませんが、感染研からそのような楽観的な回答ができるはずもなく、一般的なゴケグモの生態や咬症への対応についてを説明し、抗毒素投与は最終的に担当医師の判断による、という返答をしました。するとその数日後に、「毒グモに女性かまれる 期限切れ血清で快方に」という報道があったのです。この出来事がきっかけとなり、一つの厚生労働事業が動き出すことになりました。

セアカゴケグモの分布と特徴

クモの仲間では世界中で約35,000種が、日本では1,000種ほどが報告されています。多くは人に何ら危害を与えるものではなく、目立たない場所で糸を使って生活しているの

ですが、中には有毒なクモもいます。オーストラリアを原産地とするセアカゴケグモ *Latrodectus hasseltii* は、現在ではニュージーランド、ヨーロッパ諸国、東南アジア、アメリカ大陸でもその生息が確認されています。日本では、1995年9月に大阪府高石市、同年11月に三重県四日市市、12月には沖縄県宮古島市で発見され、その後分布域を拡大させてきました。2017年2月には富山県で初めて確認され、8月現在で全国44都道府県に定着していることが明らかになりました（図1）。2015年には、中国自動車道の広島県下のサービスエリア内で大量に発見されたことがニュースで取り上げられ、高速道路を走るトラックや建築資材等で運ばれた可能性が示唆されています。

雌の体長は約1cm、背中にひし形を2つ並べたような赤いきれいな模様があるのが特徴ですが（図2）、死亡すると赤色は褪せてしまいます。雄の体長は3～5mmと雌よりも小さく、赤い模様ははっきりしません。雌の寿命は2～3年とされ、数個の卵嚢を巣の中に持っています。1個の卵嚢の中には多数の卵が入っており、セアカゴケグモ1匹の生涯産卵数は最大で5,000個にも上るという知見もあります。セアカゴケグモは、公園のベンチの下や側溝の蓋の内側、ガードレールの支柱などに網を張り、卵嚢をぶら下げたり、餌となる昆虫類を捕獲しています。セアカゴケグモを捕獲する時は、このような潜み場所を丁寧に確認することになります。

ゴケグモは世界では30種以上が知られ、セアカゴケグモ以外に、北米ではクロゴケグモ *L. mactans*、ヨーロッパではジュウサンボシゴケグモ *L. tredecimguttatus*、アフリカ大陸では *L. indistinctus* などとも咬症発生の頻度が高い、重要な種類です。

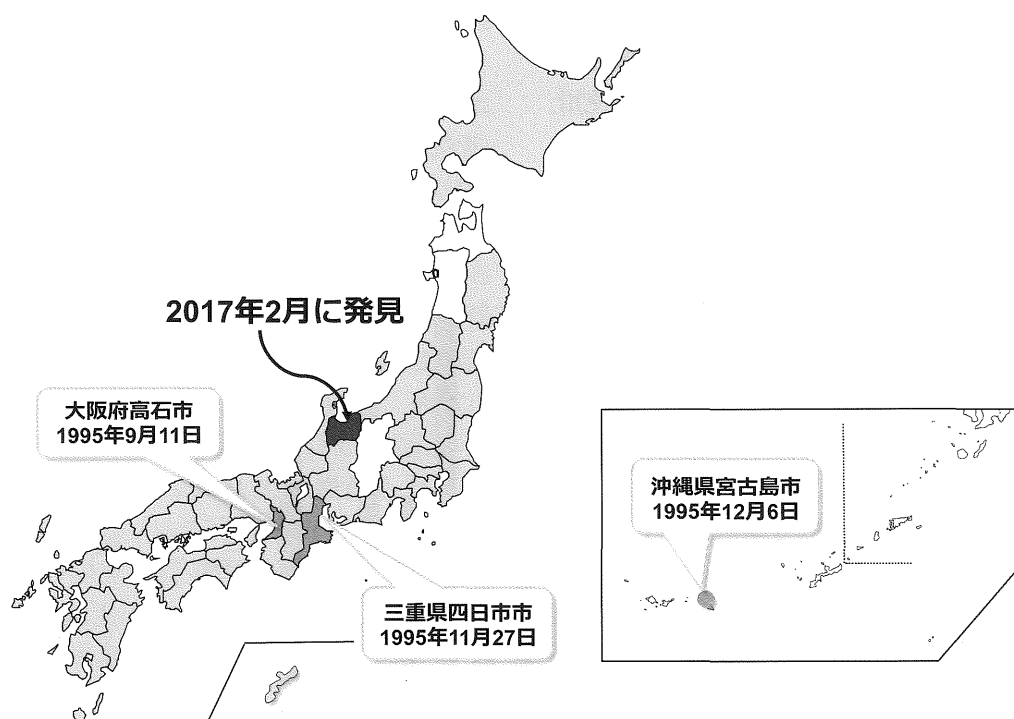


図1 セアカゴケグモの国内侵入と2017年現在の分布状況

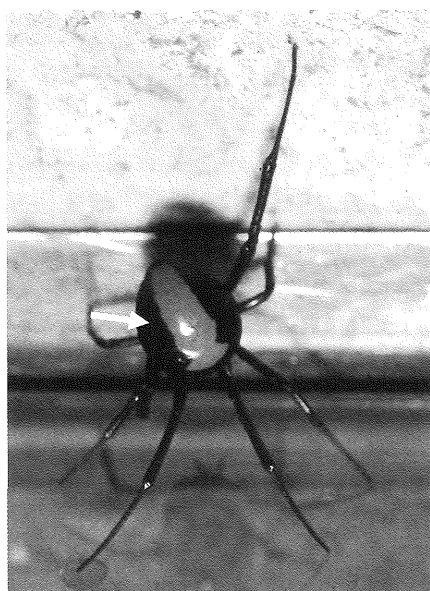


図2 セアカゴケグモ雌の模様
(写真は、昆虫医科学部ホームページ
昆虫写真館より)

セアカゴケグモ咬症

セアカゴケグモの毒は、 α -ラトロトキシンを主成分とする神経毒です。雌雄ともに毒を持っていますが、雄の毒は人体に影響するほど強くはないとされています。セアカゴケグモは有毒なクモですが、性格は基本的にはおとなしく、こちらから接しない限り咬まれ

ることはあまりありません。例えば、長靴やサンダルの中にクモがいるのを見ずに足を入れたり、麦わら帽子の中をよく見ないでかぶってしまったり、素手でちょっかいを出したり、などの際に咬まれることが多いようです。

国内での咬症例は3才から86才まで広範な年齢層に認められており、10才以下の年齢層では男児の咬症例が多く、61才以上では女性の咬症例が多い傾向にあります。一般的に、セアカゴケグモに咬まれた部位の皮膚の反応は特別に強くはなく、紅斑が生じない場合もあり、刺し口が1～2カ所認められる程度です。しかし、刺咬部以外での疼痛、悪心、嘔吐、異常な発汗、倦怠、感覚異常、発熱、アナフィラキシーショックなど多彩な症状も認められています。オーストラリアでは毎年1,000例以上のゴケグモ咬症が報告されていましたが、1956年に抗毒素血清が市販されてから死亡例はほとんどなくなりました。オーストラリアの事例を参考に、国内でも全身症状を起こす可能性のある咬症患者への投与が検討されるようになり、実際に処方もされています。

セアカゴケグモの咬症例は、1996年から2014年までに84例と集計されていますが、大阪府によると、2016年までに大阪府だけで87

例の報告があります（図3）。セアカゴケグモは原産地のオーストラリアでは有毒種として知られるため、治療用に抗毒素血清が使用されることが多いことから、日本でもこれまではオーストラリア産の抗毒素血清を個人輸

入し使用してきました。大阪府と福岡市で抗毒素血清が使用されたことは知られていますが（合計で8例）、抗毒素の個人輸入の実績を完全に把握することは難しく、実際の使用数はこれ以上かもしれません。

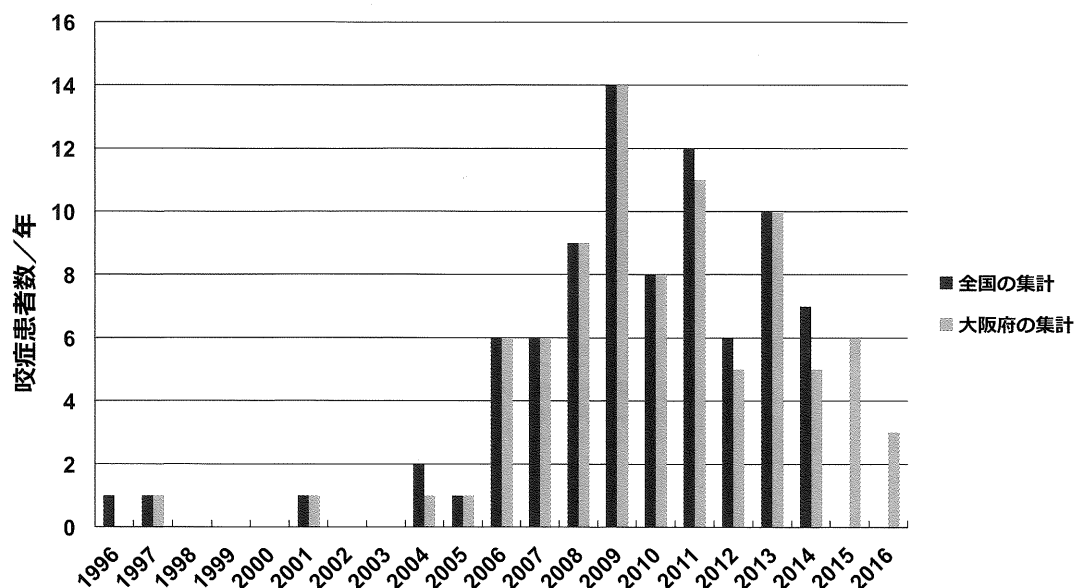


図3 セアカゴケグモ咬傷の年別発生数

セアカゴケグモ抗毒素作製計画

近年、オーストラリア製抗毒素の輸出が制限されるようになり、国内に存在する抗毒素のほとんどが2014年までの使用期限となることが明らかになりました。その後、限定的に抗毒素の購入は可能になりましたが、1本あたり15万円であったり、10本で70万円弱であったりと、その価格は不安定な状況です。また、これらはいずれも2017年12月が使用期限となっています。このような背景の下、必要な医療施設への安定供給のために、抗毒素の備蓄が検討されるようになり、2014年、国内に生息するセアカゴケグモを使用して独自にウマ抗毒素を試験製造し、備蓄する計画が立案されました。国内侵入後約20年で抗毒素を使用した例は8例と決して多くはありませんが、実際に使用実績があり、今後も抗毒素の使用が予想される状況にあります。この時点で、国産のセアカゴケグモ抗毒素の試験製造と備蓄が計画されたことは妥当な選択といえるでしょう。

このようにして、急遽立ち上がった厚生労

働科学研究「抗毒素の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究」研究班（代表・一二三亭）では、2014年に一般社団法人大阪府ペストコントロール協会（大阪府PCO協会）に委託して、大阪府下から約10,000頭、西宮市役所環境衛生課から西宮市内で捕獲した約1,200頭のセアカゴケグモの提供を受けました。その後、感染研においてゴケグモから毒素を抽出・粗精製し、毒性試験、安定性試験を行った後、化学及血清療法研究所（化血研）においてウマへの免疫を行いました。最終的に、2015年度内に国産セアカゴケグモ抗毒素血清の製剤化に成功しました。

2014年セアカゴケグモの捕獲

国内でもセアカゴケグモの生息数が多く、分布域も広いと思われる大阪府と兵庫県を候補地に選定しましたが、両府県ともに、1995年のセアカゴケグモ初発時から積極的に対策を行ってきており、ゴケグモ捕獲の経験豊富な人材が招集できる面でも有望であると考えられました。

2014年の大阪府でのセアカゴケグモの捕獲に際しては、大阪府環境衛生課に情報提供を依頼し捕獲の許可を得ました。大阪府、大阪市、堺市、豊中市等の行政の協力の下に大阪府PCO協会から延べ410人の会員が出動し、6月下旬より12月上旬まで合計480カ所で捕獲が行われました。6月～7月中旬は台風等の影響もありましたが、7月下旬から徐々に捕獲されるようになり、12月上旬までに合計10,186頭が捕獲されました(図4左)。西宮市においても同様に6月から捕獲が開始され、主に2名の実施者で12月まで継続されました。西宮市近郊では、合計1,217頭が捕獲され、両府県から合計で11,403頭が昆虫医科学に送られてきました。

ゴケグモの捕獲は、通常は駆除目的で行われるため、殺虫剤を使用することが多いのですが、今回の目的はタンパク毒を抽出するためであったことから、殺虫剤に含まれる化学物質の混入をできるだけ排除したいと考えました。そこで、捕獲に際しては殺虫剤は使用せずにピンセット等を使用し、あるいは手袋をした手指で生け捕りにすることにしました。しかし、セアカゴケグモの潜み場所にはピンセットや手指が届かない場所が多いこと

から、当初は捕獲にかなり手間取ったそうですが、捕獲期間が終わりに近づいた頃にはかなり要領よく捕獲できるようになったと聞きました。また、捕虫瓶にセアカゴケグモを多数入れた場合は、共食いや毒液を吐き出す等、その後の作業に支障をきたすことも予想されたため、最寄りの事務所までの運搬にも十分に注意し、事務所では迅速に-20℃冷凍庫に入れて冷却殺虫することになりました。

セアカゴケグモは特定外来生物に指定されています。そのため、生きたまま許可なく運搬することができません。生物毒や、生理活性物質などのタンパク物質を生物から抽出する際は、通常は、生かしたまま生物を解剖して抽出しますが、今回は殺したゴケグモを感染研まで運搬することになりました。さらに、運搬途中で検体が融解することを防ぐためにドライアイスを使用して、冷凍状態での輸送が数回に分けて行われました。

セアカゴケグモ粗毒の作製

セアカゴケグモ毒素の主成分である α -ラトロトキシンは、タンパク分解酵素によって失活することが知られています。そこで、当初は、毒腺摘出以降の作業にはTris-HClバッ

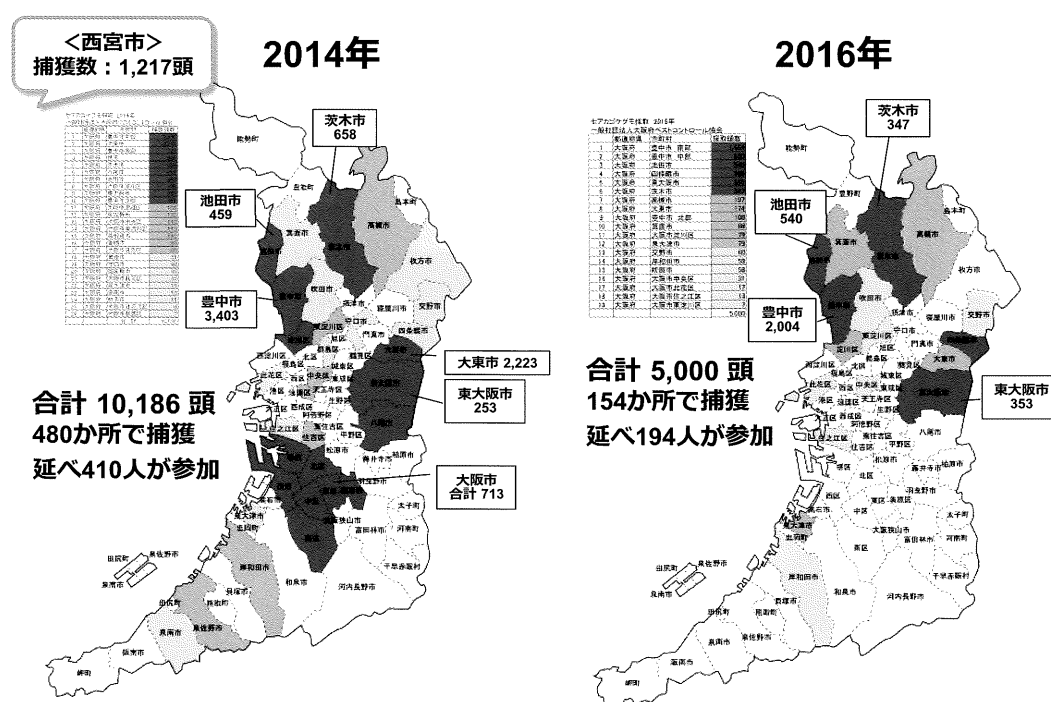


図4 大阪府内のセアカゴケグモ捕獲地
(資料は、大阪府PCO協会作成図を改変)

ファーや酵素阻害剤の添加を検討しましたが、最終的にウマへの免疫を考慮し、生理食塩水のみで抽出することになりました。そのため、室温での作業はできるだけ短時間にし、使用する生理食塩水や保存チューブは常に水中に置くことを心がけました。

毒腺は厚い筋肉層に被われているため、牙を丁寧に掘り胴体から引き出し（図5）、冷却した生理食塩水の入ったホールグラスに移しました。100頭のセアカゴケグモから1人当たり1.5～2時間かけて100対の毒腺を実体顕微鏡下で摘出し、1mlの生理食塩水の入ったチューブに集め、-80℃冷凍庫で保管しました。約10,000頭のセアカゴケグモ雌から集めた毒腺は、約100本のチューブに分けて冷凍保存された後、各チューブにジルコニアビーズを入れて破碎しました。破碎した毒腺の入ったチューブは、遠心～上清回収を2度繰り返し、1ロット化するために一本の遠心管に回収しました。回収に用いた容器は常に水中に置き、温度の上昇によるタンパク分解酵素の活性をできるだけ抑えることに留意しました。

粗毒の1ロット化に先立ち、一部のロットを無作為に抽出してタンパク量の測定を行い、マウスに接種し致死効果を判定したところ、タンパク量は1.5～2.5mg/ml、マウスの

50%致死量（LD₅₀値）は平均10.13μg/マウスと算出されました。また、本粗毒は、室温で2日間、4℃で12週間（約3ヵ月）はタンパク量は低下せず、分子量約130kDのα-ラクトトキシンが分解されたことを示す電気泳動像も確認されなかったことから、毒性はある程度保持され、安定性に優れていると推察されました。このタンパク量から、最終的に1ロット化した粗毒のタンパク量は約236mg（1.39mg/ml）であると推定され、総量170mlの粗毒を前出の化血研に冷蔵発送し、ウマ免疫用として使用されました。

2016年セアカゴケグモの再捕獲

上述したように、2015年度内に国産セアカゴケグモ抗毒素血清の製剤化に成功しましたが、実際にヒトへの投与を目指すためには、薬事審査承認のためのGLP（優良試験所基準）適合非臨床試験が必要になります。そこで、品質管理試験のために、再度、素毒を作製することが必要になりました。そこで、セアカゴケグモの捕獲を再度大阪府PCO協会に依頼し、2016年内に約5,000頭のセアカゴケグモの提供を受けました。毒腺の摘出と粗毒の作製は、前回同様の方法で、一般財団法人日本環境衛生センター（日本環境衛生センター）の協力の下に行われました（最終濃度：1.65

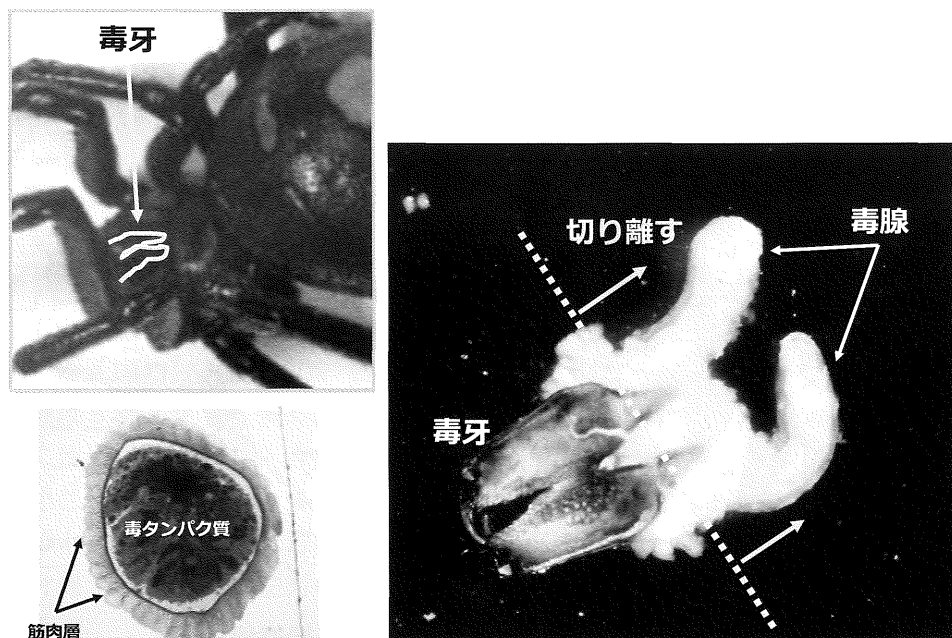


図5 セアカゴケグモ毒腺の摘出

mg/ml)。

2016年のセアカゴケグモの捕獲には、大阪府PCO協会から延べ194名の会員が出動し、大阪府内の公園、学校および住宅地の側溝等の合計154ヵ所から約5,000頭が捕獲されました。捕獲は8月から12月まで行われ、2014年に捕獲を行った場所を中心に調査しましたが、2年前に約10,000頭を捕獲した影響か、前回の調査地からは前回の2～3割程度の数しか得られませんでした。(図4右)。セアカゴケグモの繁殖力は強いとはいえ、生息環境は2年前の状態には戻ってはおらず、また生息地自体も移動していると考えられました。

さいごに

純国産のセアカゴケグモ抗毒素作製という、当初は無謀とも思われた計画が、多くの方々のご理解と協力により完了させることができました。一連の作業は、400名を超える大阪府PCO協会の会員の皆さま、昆虫医科学部の職員と大学院生を含む合計9名、日本環境衛生センター等の外部協力者約10名で遂行されました。また、化血研阿蘇支所においては、4頭のウマを用いて4種類の免疫方法を試み、追加免疫後に最も高い力価を示したウマ1頭から全採血し、14.8 Lの血漿から4.2 Lの抗毒素原液を製造、最終的に凍結乾燥品(最終力価:541U/ml)として製剤化するに至りました。すべてが国内では初めての試みであり、時間も労力もかけた大規模な事業となりました。関係者の皆さまに御礼を申し上げます。

次に求められることは、医薬品としての認可を得ることでしょう。国内ではセアカゴケグモ咬症の治療の第一選択とはならない場合が多く、抗毒素の使用も年間1～2例程度にすぎない状況です。しかし、いざというときになくてはならない物であり、これで救われる患者がいるということも事実です。オーストラリアからの輸出状況が不安定で、価格も高騰気味であることから、近い将来、純国産の抗毒素に頼らざるを得ない状況になることは確実です。需要は少ない儲けの低い製剤ではありますが、国民の安全への貢献ということを重視して、医薬品としての認可を取るよ

う努力する所存です。

セアカゴケグモ粗毒作製に関わるこれまでの成果の一部は、学会等で発表するとともに学術雑誌に投稿しました。

- 1) Matsumura T. et al., Venom and antivenom of redback spider (*Latrodectus hasseltii*) in Japan. I. Venom extraction, preparation, and laboratory testing. (Jpn J Infect Dis投稿中)
- 2) Mori S. et al., Venom and antivenom of redback spider (*Latrodectus hasseltii*) in Japan. II. Experimentally production of equine antivenom of redback spider. (Jpn J Infect Dis投稿中)
- 3) Yamamoto A. et al., Freeze-dried equine-derived redback spider antivenom: A local irritation study by intramuscular injection in rabbits and a two-week intravenous toxicity study in rats. (J Toxicol Pathol投稿中)

謝辞：

セアカゴケグモの捕獲を引き受けていただいた、故向井俊彦会長はじめ協会会員の皆さま(一般社団法人大阪府ペストコントロール協会)大石浩二、米正静男、平良常弘(西宮市環境衛生課)に深謝いたします。ゴケグモ毒腺の摘出に際しては、皆川こごみ(長崎大学熱帯医学研究所)、佐藤智美、益子玲於奈、山本恭平(明治大学農学部)、国立感染症研究所昆虫医科学部部員からも多大なご協力をいただきました。併せて深く御礼申し上げます。(敬称略)

参考：

国立感染症研究所「セアカゴケグモ咬症とは」
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansen/nohanashi/3150-lh-intro.html>
昆虫情報処理研究会「ゴケグモ情報センター」
<http://www.insbase.ac/xoops2/modules/bwiki/>
大阪府「セアカゴケグモによる咬傷にご注意ください!」
<http://www.pref.osaka.lg.jp/kankyoeisei/seaka/jiko.html>