

レビュー

脅威の部屋：霊長類に焦点をあてた哺乳動物におけるベノムシステムと生態学的機能

Johanna E.Rode-Margono and K.Anne-Isola Nekaris\*

Nocturnal Primate Research Group, Oxford Brookes University, Headington, Oxford OX3  
0BP, UK; Email: [eva.rode-2011@brookes.ac.uk](mailto:eva.rode-2011@brookes.ac.uk)

\*連絡対応著者：E-mail：[anekaris@brookes.ac.uk](mailto:anekaris@brookes.ac.uk)；Tel: +44-1865-483000

学術編集：Bryan Grieg Fry

受領：2015年4月29日 承認：2015年7月10日 発行：2015年7月17日

---

**要旨：**ベノムデリバリーシステム (VDS) は動物界では一般的であるが、哺乳動物には珍しいものである。毒の新しく定義することで、翼手類、食虫類、単孔類、霊長類の VDS を検討し、哺乳動物間における多様性を再検討することができる。全ての目は毒の放出器官に特別な前歯を使用するが、単孔類は毒性の毒構造を持つため除外される。多くの分類群の毒腺は特別な下あごのだ液腺である。霊長類では、だ液と上腕腺液が混ざり毒素が発生する。単孔類は下腿に毒の導管となるけづめを持つ。毒の機能には食料摂取促進、同種間内競争、捕食者や寄生虫からの防御などがある。毒の進化において哺乳動物を加えて研究することで、哺乳動物におけるタンパク質機能への理解は深まり、生物医学応用や治療応用、創薬の発展の新しい道を開く。

キーワード：ニクチセプス、霊長類、翼手類、食虫類、単孔類、ベノムデリバリーシステム、進化

---

1.

1.1 毒の定義

Fry et al. [1] は毒を次のように定義している。「動物内の特別な細胞により造られ、対象動物に傷(大きさに関係ない)を与えることで注入される一般的には腺内に被包されてい

る分泌物である。さらに、毒はその毒を持つ動物の食事や防御を促す目的で、ターゲットの動物の生理学的、正常な生物化学的プロセスを妨害する細胞を含んでいることが不可欠である。」Fry et al. [1,2] は型にはまった、人類中心の毒に関する見方、つまり医学的重要性や、人体や実験動物に影響を及ぼす時にのみその毒性を認識するといった考え方に注意を促している。著者にとっては、特定捕食者の毒が対象を捕らえることに特化したものであったり（例：鳥類 [3,4]）、ある固有の獲物が捕食者の毒に対して耐性をもち、毒による反応がみられないなどの事例に基づいて、生物学的機能を定義することがより好ましい。このような新しく毒を定義することにより、今までの定義では毒を持つと考えられていなかった動物の分岐群（吸血ノミ (hematophagous fleas)、ダニ、ヒル、吸血コウモリ) の持つ毒が獲物を殺すのではなく、食料摂取促進を目的としたものであると新しく認識することができた。

## 1.2 哺乳動物における毒—未利用資源

毒の研究は生物医学的応用、治癒応用性を持ち、生医学や製薬治療学における毒の進化について理解する上で手がかりとなる[6,7]。今までの毒性に関する古い定義により、有名で、より危険性を持ち、話題性のある動物に研究は傾き、生物資源としての毒を活用できるようになるまでに至っていない[5,8]。毒は動物界の収斂進化により独自に進化することが幾度とあり、その進化はムカデ類、サソリ類、クモ類、いくつかの昆虫目、イモガイ類、イソギンチャク類、頭足類、刺皮動物、魚類、トキシコフェラン爬虫類、霊長類において起きている[1,2,9-11]。毒を持つ哺乳動物の4つの系統は認識されているが、それらの毒性の組織はまだほとんどが研究されていない[11,12]。民間伝承や神話など哺乳動物が毒をもつと指摘しているものがあるが[12,13]、その動物の毒性ともった種が研究されることは長い間なかった。タンパク質の新しい分類分けや遺伝子技術が可能になっても、実験に必要な体サイズの不足、捕獲動物の管理の難しさ、数種の毒性を持った哺乳動物の絶滅危機状態などの理由から臨床検査に限りができてしまう[14]。最後に、過去の研究の多くは野生分類群のかわりに実験動物にて毒性をテストしている[12]。毒性の動物の生息地域の確認されている獲物、もしくは獲物となりうる種を用いて実験したほうが、マウスで試すよりも毒性をより詳しく研究することができる。毒を持つ哺乳動物進化の謎の解明には、獲物と捕食者の関係性についてもさらなる研究が必要である。たとえば、Duffton [12] は現存する一番毒性の高いモグラ目の分類群を持つ目には、飛べない鳥の分類のみ示していることを指摘し、毒の順応性に関して鳥類も研究されるべきだと示唆している。哺乳類、とくに霊長類は人間ととても近い関係にあるため、毒をもつグループの分類群に関する研究はとりわけ興味深く、医学、薬学におけるタンパク質の機能や応用を理解する上で重要である。

## 1.3 本論文の概要

本論文では哺乳動物の毒素の体系と機能に関する現知識を、霊長類の詳細を説明して集約する。毒をもつ哺乳動物がなぜ他の動物よりも稀少なのかを説明後、毒性を確認されている4つの異なる哺乳動物の系統について考察する。それぞれの系統にいわゆる「毒素構造」ー毒素注入器官、毒素腺、毒性物質 [2] と毒の生態学的機能の観点を説明にとりいれる。導管となる器官や関連筋肉を含む毒素注入器官、毒素腺はベノムデリバリーシステム (VDS) と表記される。動物界において様々な VDS がターゲットとなる動物に毒を与えるように進化を遂げてきた。毒素注入器官には様々な種類の牙、変形した歯、背骨、爪、刺毛、はさみ、スプレーなどがある [1,8,10,15,16]。

## 2.哺乳類動物の毒の利用はなぜ珍しいのか？

他の動物の種類には多く見られる一方で、毒素システムが現存する哺乳動物に珍しい理由は、哺乳動物の初期にはそのような構造を持っていたかどうかを含め、いまだ不確かなものである。Foinsbee et al. [17] は哺乳動物の咀嚼器官は様々な餌を与える方法をに繋がり、結果的に毒の使用を不必要なものとしたと主張している。実際に多くの哺乳動物目は主に草食性（例：偶蹄類、齧歯動物）か体の大きさの割に小さい獲物を食べる食虫性であり（例：翼手類）、肉食種の殆どは体格が大きく、獲物を力で倒すことができる [18]。最古の真獣類哺乳動物は白亜紀初期の間（66-144mya）に進化し [19]、現在のネズミやハリネズミと似た歯と骨格と持っていた [12]。従って、このクレードが現存する哺乳類の基本的なグループを形成している。Duffton [12] によると毒性はこの祖先のグループにより広く見られた。高木の森林環境での効率性という淘汰圧を受ける中、体は小さく、不完全な恒温動物は毒を持つことで環境における優位性を手にしたと彼は考えている。現在の毒を持つモグラ目動物の広い地理的分布（ヨーロッパ、アジア→トガリネズミ spp.、北アメリカ→ブラリナトガリネズミ sp.、大アンティル諸島、カリビア→ソレノドン spp）は彼の見解を支持している。化石記録も初期の哺乳動物は広く毒性を持っていた可能性を示唆している。軟部組織構造や骨や歯の再生は容易ではない [20]。2つの研究が、歯に沿ように走る細いくぼみが毒の注入管と考えられることを根拠に、更新世、後期暁新世における毒を持った哺乳動物が絶滅したことを報告している [21,22]。しかし、Folinsbee et al. [17] と Orr et al. [20] はくぼみの跡は類似した動物や、全ての動物にもそのような跡が見れると批判した。Orr et al. [20] は比較的アプローチ使い、溝のある歯は争いの時に効果がでるような作りであることが考えられ（例：カバやスイフォルメスなどの霊長類）、ソレノドンを除く他の毒を持つ哺乳動物にはそのような歯を持っていなかったことを示唆した。Cuenca-Bescos and Rofes [23] は効果的な毒の放出に役に立つと思われる下顎結合部に小さな穴を発見した。彼らのほうが毒素を持った哺乳動物の絶滅説に対しより説得力がある [17]。

### 3.哺乳類における毒の組織と機能

#### 3.1 コウモリ (chiroptera)

##### 種

チスイコウモリ類 (図1) は各種 3つの分類に分かれていて、チスイコウモリ類の亜科を共に形成し(葉の形をした鼻を持つ、新世界のコウモリの亜科(New world leaf-nosed bats))、特に南、中央アメリカに発生する。

##### ベノムデリバリーシステム

チスイコウモリは血を食料とし生きている。VDS は変形した鋭く、大きな歯をもち、クレーターの形をした傷跡を獲物に残す、下あごにある毒腺と舌を使って毒を送り込む [23] (図1)。コウモリは舌の両側にある管から血を吸い上げる [23]。通常、獲物となる動物は牛、馬、ヤギ、豚、羊、鳥である。獲物が眠っているときに狙い、静かに近づく。咬まれても痛みは感じない。

図1 (a);チスイコウモリのベノムシステム。一般的にみられるチスイコウモリ (*Desmodus rotundus*) (b);矢印=特別な舌 (c) 歯

##### 毒素成分

チスイコウモリの毒は凝血を数時間遅らせる強い抗凝血性、タンパク分解性作用を持つ [11]。現在研究されている毒素成分はドラキュリンの抗凝固物質とプラスミノゲン活性化因子 (Demokinasе Demodus rotundus salivary activator→DSPA) の2種があり、いくつかの骨格蛋白質 (Low et al., 2013)、または血液を流れさせるフィブリン血栓を分解する [25,26]。

表1. 毒性を持つ哺乳動物とそのベノムシステム。VDA=ベノムデリバリー器官 PC=獲物捕獲 IC=同種内競争 PD=捕食者に対する防御

注1: 段ごとに左から右へと翻訳

注2: 最後の Reference 翻訳免除のため訳していない

注3: 学名に相当する日本語の変換が困難なため訳していない

1段: Order, Family = 目、科 English Name = 英語名 Scientific Name =学名 VDA = ベノムデリバリー器官 Venom Gland Position = 毒素腺位置 Ecological Function = 生

態機能 References = 翻訳なし

2 段 : Chiroptera, Phyllostomidae = 翼手目, ヘラコウモリ科

Hairy legged vampire bat, white-winged vampire bat, common vampire bat = ケアシチスイコウモリ、シロチスイコウモリ、ナミチスイコウモリ

Diphylla ecaudata, Diamus youngi, Desmodus rotundus = 本文そのまま

Razor-like upper and lower incisors = 刃物のようにとがった上下の切歯

Principal submaxillary gland = 下顎先頭部にある腺

Facilitation of feeding = 食料摂取促進

3 段 : Soricomorpha, Soricidae = トガリネズミ目, トガリネズミ科

American short-tailed Shrew, European water shrew, Mediterranean water shrew = アメリカンショートテイルシュルー、ミズトガリネズミ、スペインミズトガリネズミ

Blarina brevicauda, Neomys fodiens, N.anomalus = 本文そのまま

Sharp and large incisors and canines = 鋭く大きな切歯と犬歯

Significantly enlarged and granular submaxillary salivary glands = 著しく大きい下顎にある粒上のだ液腺

Unclear Possible: PD, Prey immobilizing agent, digestive aid = 不明だが可能性あり : PD, 獲物の動きを止める作用剤、消化促進

4 段 : Soricomorpha, Solenodontidae = トガリネズミ目, ソレノドン科

Hispaniolan solenodon, Cuban solenodon = Hispaniolan ソレノドン、キューバキューバソレノドン

Solenodon paradoxus, S.cubanus = 本文そのまま

Enlarged and modified lower second incisors with almost tube-like deep groove = チューブ状の深い溝のある大きく、変形した下部二番目の切歯

Submaxillary glands near base of the tubular lower second incisors = 下顎にあるチューブ状下部二番目の切歯付近の腺

Unclear Possible: PC, IC = 不明だが可能性あり : PC, IC

5 段 : Monotremata, Ornithorhynchidae = カモノハシ目、カモノハシ科

Platypus = カモノハシ

Ornithorhynchus anatinus = 本文そのまま

“Crucial system”: Hollow keratinized spurs on hindlegs connected by a duct to the venom gland = 「決定的」後足にある中空の角質化したけづめ、毒腺に管で繋がっている。

“Crucial glands”: Specialized venom glands in thigh area = 「決定的」腿の箇所にある特殊な毒腺

IC(sexual competition during mating season), PD =IC(繁殖期の雌の奪い合い)、PD

6 段: Primates, Lorisidae = 霊長目、ロリス科

Slow and pygmy lorises = スローロリス、ピグミーロリス

Nycticebus spp. =本文そのまま

Needle-like toothcomb (incisors and canines of lower jaw) = 針のような歯櫛 (下顎の切歯と犬歯)

“Brachial gland”: Venom gland on the ventral side of the upper arm, submaxillary saliva gland = 「上腕腺」: 上腕の腹部側にある毒腺、下顎のだ液腺

Unclear Possible: PC, PD, IC and/or ectoparasite defence =不明だが可能性あり: PC, PD, IC, 外部寄生虫からの防御

**生態学的機能** チスイコウモリは獲物の発見に効果的な感覚器をもち、吸血性生活に特化している。毛細血管の位置や強い手足は地上の獲物に近づく際に役に立つ [23,27]。ベノムシステムは食料摂取促進という生態学的機能に役に立つよう進化した。咬まれた傷の通常の止血反応は、更なる血の流出を防ぐためフィブリン血栓の急速な製造が始まる。ターゲットとされる獲物は通常死ぬことはない、したがって獲物との関係性は宿主の生存を確保する寄生虫のものに似ている [28]。獲物の動物は抗凝血物質への免疫を発達させる。頻繁に獲物となる動物は凝結、血液の流出時間が短くなっている [28]。

### 3.2 真無盲腸目

**種** 以前はモグラ目として認知されており、この目に属する毒性を持つ哺乳動物の数は一番多く、3種のトガリネズミと2種のソレノドンを含む (表 1)。トガリネズミ科のトガリネズミ種の動物はトガリネズミ亜科 (red-toothed shrew) に属し、北アメリカ西部 (*Blarina brevicaudia*)、ヨーロッパ (*Neomys anomalus* and *N.fodiens*)、アジアの複数個所 (*N.fodiens*) に発生する。Sonodontidae 亜科の2種はキューバ (*Solenodon cubanus*)、ドミニカ共和国 (*S.paradoxus*)、ハイチ (*S.paradoxus*) に発生する。カナリアンシュルー (*Crocidura canariensis*)、アメリカンシュルー (*Sorex cinereus*)、モグラ科のヨーロッパモグラ (*Talpa europaea*) が毒性を持つかどうかはまだ信用することはできない [11,29]。Lopez-Jurado and Mateo [29] はカナリアンシュルーは舌でトカゲを麻痺させることができると示唆した。モグラはトガリネズミのようにしびれさせた昆虫を貯蔵場所に集めることで知られており、下顎に大きな粒上の腺がある [12]。これらの動物の毒性はまだ検査されていない [11]。

**ベノムデリバリー器官** 全ての種において、VDS は下顎の拡大された粒上の腺があり、そこから有毒なだ液を放出し、歯から毒を敵対動物に注入する。トガリネズミは食虫動物によく見られる鋭く大きな切歯と犬歯を持つ。歯に溝はないが、切歯の内側は表面にくぼみがある [17] (図 2)。ソレノドンは対照的に下顎に大きな犬歯を持ち、その歯には大きな溝ができていて [17] (図 3)。トガリネズミにおいては、線は下顎の先端部に向けて管で送り込まれる [12]、ソレノドンの歯の下位にあるポケットに毒腺が貯められる [17]。

**図 2.** (a):ミズトガリネズミ (*European water shrew-Neomys fodiens*) (b) :くぼんだ切歯表面 (矢印) は毒が咬んだ際に流れ込むような形になっている

**図 3.** (a):ソレノドンのベノムシステム *Hispaniolan* ソレノドン (*Solenodon paradoxus*) (b) :深い溝のある犬歯 (矢印) は毒が咬んだ際に流れ込むような形になっている

**毒素成分** アメリカンショートテイルシュルーの毒素成分の一つにブラリナトキシン (BLTX) があり、舌下と下顎にある腺から毒素を抽出することができる [30]。この神経毒性のあるタンパク質はネズミ、ウサギ、ネコ、昆虫などの実験動物に対し、特に静脈に注射した場合、意気消沈、呼吸抑制、しびれや痙攣といった影響を及ぼす [12,30-32]。似たような影響は *Neomys spp* とソレノドンの毒にも見られたが [33,34]、ブラリナトキシンは精製されていない。他のカリクレインのようなプロテアーゼであるブラリナシン (blarinasin) は *Blarina brevicauda* のだ液腺より生成されており、BLTX との高い類似性を示した [35]。実験マウスに対して毒性効果が観察されていないが [35]、他の分類群のトガリネズミのだ液の毒性効果として追加されるであろう。

**生体学的機能** トガリネズミとソレノドンの毒の生態学的機能に関しては未だに議論されている [11]。小さい体の割に新陳代謝が高いため、トガリネズミは継続的に食料を供給する必要があり、24 時間以内に自分の体重以上の食糧を消費しなければならない [12]。トガリネズミはミミズ、昆虫、ナメクジ、小動物などの獲物を動けなくさせ、後で食べるように保管場所に置いておくことが知られている。生きたまま、動けなくさせられた獲物を貯蓄することは、食料が減り、養分のある食事も少なくなる冬場では効果的である [32,36]。毒の力によって、体が小さいトガリネズミが大きな獲物を倒すこともできるという声もある [12,37]。トガリネズミは素早く動く、獰猛な捕食者であるが、魚やカエル、ネズミやハタネズミの後頭部に咬みつき毒を注入することで獲物を早く仕留めることができ、余計な体力を消費せずに済む。ミズトガリネズミが大型の脊椎動物を食事の獲物とする割合は低く、主に小型の脊椎動物を捕食することが多い [38,39]。トガリネズミはネズミやカエルを捕らえて殺すことができるが [31,40]、Harberl [39] はトガリネズミは野生で齧歯動物を殺し

ていることは報告されておらず、齧歯動物の死骸を食べていたことが報告されている。Wolk [38] は冬にはカエルが好まれて捕食されると示唆するが、同時に両生類は温度低下のため不活性になることも指摘している。トガリネズミの毒は大きな獲物を倒すというよりは、無脊椎動物を麻痺させるために進化した可能性がある [32]。食物摂取量の多さから、Dufton [12] は毒の消化助長の機能も取り上げている。ソレノドンの歯にある溝が毒の注入に特化して進化したのか、単なる構造上安定するための形なのかははっきりとしない [17]。最後に、Rabb [34] は罠いに入れられた Hispaniolan ソレノドンの中で高い死亡率が確認され、その際には足に他のソレノドンから噛まれた跡が見つかっただけであったことを報告している。従って、ソレノドンの同種内での争いで武器として毒が進化した可能性は排除することはできない。

### 3.3 単孔類

**種** カモノハシ (*Ornithorhynchus anatinus*) は現存する唯一のカモノハシ科の種であり、オーストラリア東海岸の淡水の川や小川に生息する [41]。単孔類 (ハリモグラ科-ハリモグラ) の他の属種であるミユビハリモグラ (*long-beaked echidnas (Zaglossus sp.)*) は下記の図のようにカモノハシに似た軟骨組織でできたけづめをかかとの少し上の箇所に持つが、逆立てることはできない [7]。ミルク状の物質が繁殖期に分泌され、コミュニケーションの手段として利用される [7]。ハリモグラ下腿腺のトランスクリプトームは発現遺伝子内の類似性は低かった、毒素は多少検出されたが、ハリモグラにおける発現は低かった。爬虫類単系統のトキシコフェラ (*Toxicofera*) に見られるように、ベノムシステムは二次的に進化の過程で失われることがある [2,42]。例：ヘビが獲物捕獲手段を締め付けることに変えたり、もしくは獲物の種類を卵、ミミズ、カタツムリなどの無防備な獲物に変えるような場合 [2,8,42]。したがって、ハリモグラが以前は毒性を持っていて、進化の中でその特性を失った可能性がある。

**ベノムデリバリー器官** 成体では、VDS は雄のみに見られ、後ろ脚にある中空状の角質化したけづめを持ち、その箇所は毒素を生成する下腿腺に繋がっている (腿上部にある囊状の胞状腺) (表 1、図 4)。けづめと腺は共に下肢系統 (*crural system*) と呼ばれる。けづめは強い筋肉と小さな関節の力で逆立てられ、相手を刺すことができる [43,44]。攻撃する際、後ろ脚を相手の動物を巻き、けづめで刺し、毒を注入する [45]。けづめと強い筋肉のために相手の動物は容易に引き離すことはできない。雄も雌も生まれた時はけづめがあるが、雌は成長過程において失っていく。

図 4. (a):カモノハシ(*Platypus Ornithorhynchus anatinu*)のベノムシステム  
(b):下腿のけづめ (矢印)

**毒素成分** Whittington et al. [46,47] がカモノハシの毒の推測上の毒素の種類幅を確認するために、ゲノムシーケンシングと次世代トランスクリプトームを使った一方で、Wong et al. [6] はプロテオーム解析、季節間のトランスクリプトームを比較することで、カモノハシの毒に 10 種のタンパク質を確認した。タンパク質は以下の通りである。神経成長因子、C 型ナトリウム利尿ペプチド、ベノムディフェンシンに似た抗菌性ペプチド、アミドオキシダーゼ、セリンプロテアーゼインヒビター、哺乳動物のストレス応答経路に関連するタンパク質、サイトカイン、その他免疫細胞。初期のウサギに対する実験では、水腫、低血圧症、呼吸困難、血管内凝固症候群、致死などの影響が観察された [48,49]、一方で毒を経験した被害者には強烈な痛みと数週間、数か月と続いた腫れの症状があり、応急処置の鎮痛剤としてモルヒネを投与しても効果はなかった [45]。

**生体学的機能** ベノムシステムは同種間内の雌を競うためにも毒は作用していると信じられている [11,44]、その理由は毒の腺は繁殖期に活性化するためであり [50]、季節的にも遺伝子発現プロファイルは確認される。繁殖期には通常、雄は他の雄との接触をさけ、縄張りの意識が高くなり攻撃的になる。カモノハシの毒には防御機能もあることが考えられる。毛皮目的にカモノハシが捕獲された時に、人間と狩猟犬が毒の被害を受けた症例があった [43]。人間とは対照的に、狩猟犬はカモノハシの毒により絶命した [43]。

### 3.4. 霊長類

**種** 現在、8 種のスローロリス (*Nycticebus spp.*) がロリス科に属すると認識されている。北東インドネシアからフィリピン、インドネシアにかけて生息しており、毒を持つ唯一の霊長類として知られている (表 1)。今までに 3 種 (*N. bengalensis*, *N. coucang* and *N. pygmaeus*) しかその毒性の実験検査をされていないが、その結果からは他の種も同様に毒性を持つと考えられる。

**ベノムデリバリー器官** VDS は比較的毛が少ない上腕やや上にある屈側にある上腕腺、針のような歯槽、切歯と犬歯のある前歯を利用した顎による圧迫からなる (図 5)。スローロリスが脅威を感じる時、頭の上に腕を上げて、上腕腺滲出液 (BGE) とだ液を混ぜて VDA を活性化させることができる [51]。強力で鋭い歯槽一般的には餌を与えたり、グルーミングに利用されると信じられているが、下顎の力で毒を刃の先に送り出すことが確認されている。スローロリスによる咬傷は同種の敵対相手に対し強い痛みを与え、治りが遅く、腫れ、局所的な感覚麻痺、化膿を起こし、傷跡を残し、そこから毛が生えなくなることがある [53-55]。他のスローロリスの場合では、咬まれた後の傷口には緑色の腐肉の上に黒いかさぶたがあった。そのような傷では歯が入り、毒が注入されたとされる場所を中心に壊死が起こっている [56]。人間の反応は殆ど影響が見られないことからアナフィラキシーショックに陥

るまで様々である。他には水腫、頻拍症、背中の痛み、死に繋がるような不十分な臓器灌流や抹消的機能停止がある [53,57]。他の動物に対してもスローロリスの毒は致命的になる。Pramaswari et al. [56] はジャワにあるレスキューセンターに運ばれた 25 体のスローロリスの 40 か所の咬傷を確認した、その後 4 体がしぼり絶命した。Alterman [52] は 2 種類の BGE (蟻酸と塩化メチレンによる) 抽出液をマウスに注射した。一つは 10 匹の内 2 匹、もう一つは 7 匹の内 4 匹のみが死に、マウスに対しても致命的であることを確認したが、だ液で培養した BGE を使用した所、全てのマウスが死んだ。Grow et al [58] は BGE とだ液が混ざると節足動物に対しても致命的な効果をもたらすと示唆した。この 2 段階の毒素は動物界の中で稀有である。

図 5.(a)スローロリスのベノムシステム。ジャワスローロリス (*Nycticebus javanicus*) が顔に警戒色を示している (b)ジャワスローロリスの防御姿勢 (c) 上腕腺 (矢印) (d)歯柵 (矢印)

### 毒素成分

スローロリスの毒の成分は今のところ捕獲された、もしくはその子供より抽出したものより研究されている。Krane et al. [59] ベンガルスローロリス (*N. bengalensis*)と思われる動物から BGE を抽出し、高速液体クロマトグラフィーを使い毒素サンプルの有機物質を確認した。BGE プロテインには猫アレルギー (Fel-d1) との高い類似性を発見し、この類似性によりスローロリスに咬まれた人間の様々な反応を説明することができると示唆した。Hagey et al. [51] さらに主成分を研究したところ、セクレトグロビンの新しい科であると確認した。この 17.6kDa を含むヘテロ二量体タンパク質は  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖をもち、どちらも Fel-1d の 2 つの鎖と高い類似性がある。実験に使われた 3 種のスローロリス(グレイタースローロリス, *N. coucang*, *N. bengalensis*, ピグミースローロリス *N. pygmaeus*)は全て 2 つのタンパク質アイソフォームを持っていた [51,59]。BGE が固有で複雑な油状物であり、68 (*N. bengalensis*)と 200(*N. pygmaeus*)以上の揮発性、準揮発性物質を含んでいることも発見された。

**生体学的機能** 非独占的な仮説のいくつかはスローロリスの毒の生態学的機能を説明するために報告されているが [51,52,58,60,61]、毒の本当の機能は未だ不明である。様々な要因 (性別、生殖状態、季節、食生活) に関する毒の成分種別の研究はまだ実現されていない、というのも十分な量のサンプルを生息範囲の国々から輸出することが困難なためである。現在では、野生のスローロリスの行動観察と保護されたスローロリスの行動実験が生態学的機能の解明の手掛かりになりそうである。もっとも、後者には福祉基準に従う必要がある。多様な機能はより有効であると思われるが、新しい理論に対して十分な研究が行われていない。

### 3.4.1 同種内の競争

スローロリスの毒の機能を説明する最も優良な説は種内の競争である。ほんの一握りの種が種内の競争で毒を利用すると報告されている。哺乳動物ではカモノハシのみだと考えられていた（セクション 3.3 参照）。セカンドナソポッド（the second gnathopods）、スナモグリ（ワレカラ属、ヨコエビ目、ワレカラ科）は毒素を生成する腺に繋がっている毒歯の武器を持っている [62]。雄のセカンドナソポッドはより大きな歯をもち、雌をかけた争いで死に至るほどの戦いを行う [62]。イモガイ（イモガイ上科）は伸縮する吻と食道の毒腺に繋がっている針のような小歯を使い虫、軟体動物、魚を捕食する。Olivera et al. [63] イモガイは毒を使って獲物を捕食するだけでなく、潜在的な捕食者に対して使用したり、種内または種々間の競争相手に対しても使用すると報告している。種内におけるスローロリスの咬傷は野生では良く見られ、深刻な傷を受けて捕獲されたロリスは壊死、敗血症、肺水腫、蜂巣炎など慢性的に非治癒性の症状が見られ、後に死に至ることが頻繁にある [64-66]。Wilde [53] によって報告された人がアナフィラキシーショックを受けた症例は、二匹のスローロリスを引き離そうとした際に起こった。毒腺を刺激するような争いの機会は野生でも少ないが、雄が繁殖期に雌を戦って奪い合い、同性同士の争いは縄張りで行われる。保護される動物が傷を負っている確率は高い [67,68]。毒性のカモノハシと同様、ロリスの毒は雌をかけた戦いに使用され [11,44]、雄のスローロリスは闘う前や、その最中に上腕腺の液体をグルーミングしながら毛や体中に塗り付ける [60]。野生と保護されたスローロリスの継続的で詳細な観察と性別や生殖状態といった可変的な要素による毒素構成物質の変化の分析によりさらに本仮説は確証を得ることができるだろう。

### 3.4.2 捕食者からの防御

毒性の進化には捕食の要素が淘汰を促すきっかけとなったようである、しかしスローロリスが毒を捕食者から身を守るために必要であったことも考えられる。毒の使用は捕食者から身を守るために有効な武器となる。スローロリスは比較的早く歩いたり、木を登ったりすることができるが、潜在的な捕食者から素早く身をかかわして逃げることができない [69]。頭の上で手を交叉させるような典型的な防御姿勢（図 5）を取り、スローロリスは刺激の強い毒を頭や首に塗り付ける。スローロリスは捕食者に直接咬みついて毒と注入するか [52]、同種の相手に対して BGE 滲液の臭いを強めることで間接的に警告するか、上腕腺液の臭いで嗅覚にたよる捕食者を回避する（ミュラー擬態）か、仲間や子供に腺液を塗って捕食者を忌避させる（嗅覚保護）と考えられていた [52]。スローロリスの子供は母親が夜活動的である間、茂みなどに“置いておかれる” [70]。生まれた初日から置いておかれる事もあるが、大抵の場合生まれて 6 週間は母親と一緒にいるが、時間が経つにつれ置いておかれる時間は長くなり [71]、完全に無防備な状態で置き去られる。Nekari et al. [60]

が母親が生後 18 カ月の子供に毒液を塗り付けるのを現地で一回だけ観察したことがあるが、防護臭は無防備の子供を守るのに役だっているようだった。もし毒に忌避効果があるならば、臭いに不快感をあたえる要素があるか、カモフラージュする効果がある、毒存在を知らせる化学的な警告の効果があるなどが考えられる。多くの哺乳動物は臭いを、相手を避けるために利用し、二次代謝産物を含む草木を噛み、それを毛に塗ったり [72,73]、摂取して毒性の物質を毛や羽毛に貯めて、自身を相手から避けられるようにしたりする。(ピトフーイ Pitohui *Ornortectes*: [74]; 矢毒蛙 *Dendrobatidae*: [75]; サメハダイモリ *Taricha granulosa*: [76]).ジリス(*Spermophilus beecheyi*, *S. variegata*)はガラガラヘビの皮を噛み、捕食者を近づけないようにすることで知られる [73]。

現地観察は若いスローロリスの方が成体のスローロリスより強い毒性をもつという見解を支持することがあった。80kg の人間の成人男性が 0.4 以下の子どもの *N.kayan* に咬まれ深刻なアナフィラキシーショック反応を起こした [57]。成体によって咬まれた後の様々な反応の違いとは反対に、ジャワスローロリスの研究のもと著者たちにより捕獲された未成熟のスローロリスは明らかに毒を分泌し、防御姿勢をとると同時により攻撃的な態度をとった (JRM and AN, unpub data)。Casewell et al. [9] 捕獲者は広く分布し、遭遇も稀な場合、毒が防御をするために適応したとは考えにくいと示唆する。しかし、毒が捕食者を寄せ付けないという推測は少なくとも嗅覚にたよる捕食者種には正しいと思われる。行動実験において、BGE とだ液の混合液は効果的にネコ (ヒョウ *Panthera pardis*, トラ *P. tigris*, ウンピョウ *Neofelis nebulosa*)、マレーグマ (*Helarctos malayanus*)、ジャコウネコ (common palm civet *Paradoxurus hemaphroditus*, ビントロング *Arctictis binturong*) を追い払ったが、視覚中心に活動するボルネオオランウータン (*Pongo pygmaeus*) には効果がなかった [52,60]。

ジャワスローロリスはジャコウネコやヒョウ (*Prionailurus bengalensis*) を気にかけないという事実は現地観察中に確認することができた。親と子のスローロリスが以上の潜在的な捕食者を 5m 付近にいるにも関わらず動きまわっていた [77]。視覚中心に活動する捕食者、一般的にスローロリスを捕食と知られる動物はスローロリスの毒に対して殆ど反応を示さなかった。ボルネオオランウータンはロリスの毒に湿ったスワブを積極的に食べた [60]。Spizaetus and Spilornis タカは毒の湿ったスワブを食べたが、不快感を示し、止まり木に擦り付けるような動作をとった。しかし、このような行動は重要なデータにならなかった [61]。

### 3.4.3 (外部) 寄生虫からの防御

スローロリスの毒素生成の副作用は外部寄生虫からの防御であろう。外部寄生虫は生殖、生命活動にマイナスの影響を与える [79]。従って、多くの種の動物が二次代謝産物を使い、寄生虫量を減らそうとする [80]。いくつかの鳥類と霊長類を含む哺乳動物はアンティング

(蟻に毛や羽を歩かせる) や体に [80-82] で説明した生理活性物質を含む草木や動物(例: ヤスデ, ライムなど柑橘系の果実, ブドウの葉や茎, 松脂)を塗り付けることで知られる。多くの動物はまず口の中で草木を噛み活性物質を取り出してだ液と混ぜ、体に塗りやすくする。このような処置は寄生虫を寄り付かせない効果があると言われている [81]。ある幾つかの鳥の種は殺虫、抗菌作用のある新葉を巣の中に取り入れると知られている [82]。霊長類動物による集団グルーミングは寄生虫量を減らす効果がある [83] 一方、群れから離れ単独で行動する動物はこのような仲間による協力を得ることができず、手の届かない箇所を清潔にしておくことが難しい [84]。一人で不活性な時間を過ごしたり、夜間樹上で活発な間子供を置き去るようなスローロリスはこのケースに当てはまる [68]。スローロリスの毒は外部寄生虫に対し同様の忌避効果があると思われる [60]。スローロリスの間では外部寄生虫の発生の度合いと分布は他の動物に比べ極めて低い。6分類群(スレンダーロリス 3種、*Loris tardigradus*, *L. lydekkerianus lydekkerianus*, *L. l. nordicus*, ベンガルスローロリス、ジャワスローロリス、ピグミースローロリス)における 9 件の研究の内 8 件では殆ど外部寄生虫は検出されなかった。検出された 1 件は雨季に少量のダニが実験動物の全てに見られた程度である [60,85]。BGE とだ液を混ぜた液体に 12 匹のヒルを接触させた後、ヒルは全て死んだ [60]。Grow et al. [58] は節足動物に対して毒の抗能をテストした結果、78%のクモが毒を塗られた後 1 時間後に死んだ。ダニはクモ形綱に属する。外部寄生虫感染量は季節ごとに変わる、その量に比例して変わる毒の量により、スローロリスが毒を、寄生虫を避けそして身を守るために使用していることが考えられる。

#### 3.4.4 獲物の捕食

スローロリスが捕食を目的として毒を使用する証拠はまだないに等しい。Alterman [52] の実験では、だ液と混ぜた BGE はマウスに致命的な効果をもたらした。しかし、スローロリスは大型の昆虫や小型の脊椎動物(鳥、カエル、トカゲ、ネズミ、コウモリ、メガネザル)を捕食するが、トガリネズミとは対照的に獲物の大きさは捕食者の体の大きさと比べると比較的小さい。スローロリスは獲物を捕らえた後、直ぐに効率的に食べる。獲物に宿る寄生虫や摂取行動に関する指摘はない。捕食行為実験ではスローロリスは獲物を殺すことに長けているが、獲物を仕留めるために毒を使用していないようであると報告している [87]。BGE とだ液の混合液を節足動物に試す実験ではスローロリスの主な食料である蛆虫の 84% が運動不全となったが、一時間経過した後に死んだ割合は 42%のみであった [58]。

#### 3.5 毒性を持つ種と断定できる動物

Fry et al. [1] の定義は毒の次の 3 つの側面について言及している。特価した腺での生成、

苦痛を伴う傷口から毒の注入、通常の生理学的、生物化学的な工程の混乱。ヨーロッパハリネズミ (*Erinaceus europaeus*) と アフリカンクレステッドラット (*African crested rat*, *Lophiomys imhausi*) の 2 種は毒性をもつと考えられているが、実際は他の動物から「借りている」のだ [88,89]。これらの動物は毒腺を持たないため、毒性を持つ動物の定義に正確には当てはまらないが、真に毒性である動物と毒素を有する動物の中間に位置する特別な位置を占めるだろう。だ液により借りてきた毒は強化されるため、だ液は毒を有する上で重要な役割を持つということを更なる研究で証明できるだろう、アフリカンクレステッドラットは例外的に大きいだ液腺を持つことで分かるように [89]。ヨーロッパハリネズミはそのとげにヒキガエルとだ液を混ぜたものを塗り、捕食者からの防御手段として役立つが、その物質がド毒を持つのかどうかまだ検査されていない [88]。同じような行動がアフリカンクレステッドラットに関しても説明されている。キョウチクトウ科植物 (*Acokanthera schimperi* (Apocynaceae)) の根や樹皮を噛み、そのだ液をまっすぐに伸びた毛からなる VDS に塗り付ける [89]。攻撃を受けた時には、特別な筋肉を使って体を覆う長い毛を引き離すことができ、その毒のついた体毛を相手に晒す [89]。毒はウアバインであることが考えられ、*Acokanthera* の木から抽出ができ [90]、アフリカでは象を倒すために昔から利用されている [91]。毒素は野犬のような捕食者を寄せ付けなくすることに役立つ [89]。アフリカンクレステッドラットに咬みつこうとする犬の粘膜が毒のついた体毛に触れると、協調不全、口角泡や痛みを引き起こすが、気絶や死亡に至る可能性がある [89]。生理学上の反応としては心不全、凝血不良、全身内出血になる [89]。微粒の毒素をもつ白血球が発見された。人向けの薬では、ウアバインは低血圧症、不整脈に対する薬になる [92]。内在性のウアバインはヒト血漿などの哺乳類組織から分離、確認されていて、高血圧症や心臓、腎不全を起こす [93]。アフリカンクレステッドラットの毒は捕食者かれ防御する機能を持つようである [89]。

#### 4.今後の期待

哺乳動物の種において、有毒な組織が進化することが数回あったと思われる。環境的な要因が助長する力となり、採餌、捕食、繁殖体系にいたるまで様々な目的のもと進化が発生してきた。我々の霊長類に関する研究は動物の単系統のなかで毒素ないくつかの機能をもつ可能性を示唆する。複数の目的で毒を使用する動物は霊長類に限らない。動物界において、毒の最も広く使われている用途は捕食の為の使用である [10]。ある種においては、元々は単一の目的のために毒が進化した後に、2 次的な機能として他の目的で使われるようになることがある [10] 例として、ドクハキコブラ (*Spitting Cobra*) があげられる。ドクハキコブラは毒を、獲物を捕食する攻撃にも、防御にも使用する稀な種類の爬虫類ヘビである [94]。毒に関する新しい定義は、哺乳動物における毒の構成のさらなる詳細研究を始めて可能にし、新しい毒を持つ分類群の発見に可能性を示した。オオトカゲ (*Varanus spp*) やチスイ

コウモリは最近まで真に毒性を持った動物として認識されていなかった一方で、実験室の試験動物ではなく、野生の獲物を対象に効果を研究したこと、そして毒は必ずしも獲物を殺すためのものでないという見解を持ったことでそれらが有毒であることを明らかにした。このような定義を受け入れることで、毒を持つ動物への理解を広め、様々な分類群における特殊な環境適応、進化、自然史を説明していくことが上手く行く [94]。毒素を持たない分類群と関係の近い毒素を持つ分類群の比較をすることで、それらの進化と毒性の 2 次的喪失について深く知ることができる。

遺伝子技術の発展を受け、プロテオーム解析、生化学分析などを用いて新しい毒素の研究が進み、それらの進化に光が当たったことで、毒の遺伝子が進化過程のいつ採用されたり、哺乳動物や他の分類群においてはいつ取り込まれた後に喪失したのかという疑問にも答えが出るようになった [95]。一つの種内、さらに個体ごとに毒の構成は違うという事実認識は我々の毒の研究を前に進める。例えば、カモノハシの毒に関する最近の研究は、カモノハシだけに確認される 5 つの新しい毒素を特定し、遺伝子重複だけでなく調整、符号化領域における突然変異、選択的スプライシングを明らかにする受動的（毒性無）、能動的（毒性有）季節間のグラントランスクリプトームに結合した次世代シーケンシング全ゲノム配列を使用した。

毒の進化における議論に哺乳動物を取り入れることで、哺乳類のタンパク質機能をさらに理解することができ、生物学的応用、治療応用、新薬発見の新しい道筋を開くことができる [97]。哺乳類と霊長類の分野において我は近い関係性をもつため、哺乳動物のもつ毒に関する化学的関心が高まることで、この分野における更なる発見が期待される。

## 謝辞

（本文記載の個人、団体への感謝）

## Author Contributions

著者は共同して本研究原本を執筆し、EJRM が執筆に関し進行役となり、KAN は研究の概念化に務めた。両著者ともに現地調査に貢献している。

## 利益相反

（本研究は本文記載団体の協力を受けている。）

## References

本文に同じ