

令和元年6月15日現在

機関番号：12614

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01911

研究課題名(和文) 海洋危険生物の有する痛み惹起物質の解明

研究課題名(英文) Pain causative agents from marine animals

研究代表者

永井 宏史 (Nagai, Hiroshi)

東京海洋大学・学術研究院・教授

研究者番号：50291026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：海洋危険生物のなかで刺傷被害が激しく本邦では死亡症例も知られるハブクラゲを用いて研究を行った。ハブクラゲの単離した刺胞からの痛み惹起物質の探索を行った。現在、ハブクラゲの刺胞内に存在を見出した痛み惹起物質の精製法に検討を加えている。さらに、ハブクラゲ同様に炎症惹起物質の存在が知られている沖縄産のラン藻から細胞毒性などを指標として皮膚炎の原因となるアプリアトキシンの類縁体化合物を探索した。その結果、複数の新規なアプリアトキシンの類縁体の単離ならびに構造決定に成功した。またこれらの生物活性についても評価を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は海洋危険生物がもつ痛み惹起物質の詳細を解明しようというもので、世界初の試みである。予備実験の結果、海洋危険生物であるハブクラゲの刺胞内に痛み惹起物質が少なくとも一つは存在することを確認できた。また、本化合物はLC-MSの結果から既知の痛み惹起物質とは一致しなかった。さらに、痛みを伴う刺傷を引き起こす多種多様な海洋危険生物群の痛み惹起物質が単一とは考えにくいいため、ハブクラゲ以外の危険生物についても痛み惹起物質の詳細を順次解明していく必要がある。新規な痛み惹起物質の解明は、その化合物を起点とした新たな痛み受容体の科学への展開など発展性を有する基盤的研究である。

研究成果の概要(英文)：Among the dangerous marine animals, the box jellyfish Habu-kurage is known with its severe stinging. The causative agents of severe pain by Habu-kurage were researched. Nematocyst was isolated from Habu-kurage, at first. Then, isolated nematocysts were extracted and the pure nematocyst contents were obtained. Now we are trying to isolate the pain causative agents from the isolated nematocysts of Habu-kurage. One of the Okinawan cyanobacteria is known as the causative organism of skin irritation. The skin irritation is caused by the toxins such as aplysiatoxins and lynnbyatoxins. We conducted the isolation of the cytotoxic compounds from this cyanobacterium. Finally, some new aplysiatoxin derivatives have been isolated and structurally elucidated. Also biological activity tests were accomplished on these new compounds.

研究分野：海洋天然物化学

キーワード：ハブクラゲ 痛み 構造決定 ラン藻 アプリアトキシン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトに刺傷被害を与える海の生物は海洋危険生物として知られる。その中には、クラゲなどヒトを刺して刺傷被害を与える一群の生物がいる。これらの刺傷被害を引き起こす海洋危険生物としてハブクラゲなどを含む刺胞動物、オニダルマオコゼなどを含む魚類、オニヒトデやガンガゼウニなどを含む棘皮動物などがあげられる。これらの生物は各々がもつ刺胞（刺胞動物が持つ器官）や毒棘（魚類、棘皮動物）といった相手に毒を注入することに特化した器官をもち、それを相手に刺すことにより毒液の注入を行う。この場合、毒液の注入と同時に強い痛みをとまなうことが通常である。我々はクラゲの毒素の研究を長年行ってきた。そのなかで、クラゲの刺胞がヒトを刺す際の痛み発生メカニズムに興味を持つに至った。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、刺胞の発射にとまなう刺系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かゆみ、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。発射された刺胞は一瞬にして刺系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系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かった。そこで我々は刺胞の有する毒針である刺系の長さに着目して研究を行った。その結果、刺傷被害の激しいクラゲではこの刺系（毒針）が有意に長いことを見出した。つまり、刺胞動物による刺傷において、刺胞から射出される刺系が長いほど表皮を貫通して神経や血管が通っている真皮に毒液を容易に到達させることができるために、被害がより大きくなることが示された。ところで、刺傷時に単に刺系が患部にささただけでは説明のできない痛みがあることがかねてより示されていた。つまり何らかの成分が患部に痛みを誘発させるメカニズムの存在であるが、この痛み惹起成分（化合物）に関する知見はまったくない状況であった。そこで、我々の研究グループはこの痛み惹起化合物について研究を開始することにした。

## 2. 研究の目的

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。さらに接触により炎症を引き起こすことで知られるラン藻についてその有毒成分を明らかにすることも目的として研究を行った。

### 3. 研究の方法

(1) 刺傷時に痛いと思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。タイ産の2種のクラゲ(ヒトに対する刺傷被害の軽重が異なるもの)を用いて比較検討を行った。

(2) ハブクラゲ刺胞内に存在する各種化学成分について網羅的解析研究をおこなった。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、刺胞内の化合物について単離ならびに構造決定をおこなった。

(3) 接触によって痛みや痒みを伴う皮膚炎を発症させることで知られるラン藻 *Moorea producens* から有毒物質を単離して、その化学構造や活性を調べることを目的に研究を行った。

### 4. 研究成果

(1) タイ産根口クラゲ類の刺傷被害の重いヒゼンクラゲと非常に軽い *Catostylus*.sp の毒性評価をした。刺胞毒性の強度はおよそ5:3であった。それだけでなくヒゼンクラゲの刺糸の長さは平均して *Catostylus*.sp の2倍ほどあることが判明した。これは以前の我々の刺傷被害の軽重は刺糸の長さに関係するという仮説によく合う結果であった。

(2) 痛みに関与する物質がハブクラゲの刺胞内に偏在していることを認めた。この痛み惹起物質は分子量3000以下ならびにエタノールなどによって変性しない有機溶媒耐性を有することが明らかにされた。今後、この痛み惹起物質の解明は喫緊の課題である。

(3) ラン藻 *Moorea producens* から16個のアプリシアトキシン関連化合物を単離してその構造を決定した。このうち9個が新規な化合物であった。また、oscillatoxin I と名付けた新規アプリシアトキシン誘導体はアプリシアトキシン類の中でも強い細胞毒性を示すことが明らかとなった。

これらの研究成果を受け、ハブクラゲ刺胞内の痛み惹起物質の化学構造、ラン藻由来の有毒物質の単離、化学構造などいまだ解明すべき課題は山積しており、今後これらの課題に取り組んでいく予定である。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13件)

Hiroshi Nagai, Minami Watanabe, Shingo Sato, Mioko Kawaguchi, Yue-Yun Xiao, Kazutaka Hayashi, Ryuichi Watanabe, Hajime Uchida, Masayuki Satake. New aplysiatoxin derivatives from the Okinawan cyanobacterium *Moorea producens*. *Tetrahedron* **75**, 2486-2494 (2019)  
(<https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.03.020>)

吉田優花, 五十嵐史子, 高橋希元, 大迫一史, 永井宏史. カミクラゲの有するキュウリ様匂い物質の同定. 日本水産学会誌 **85**, 73-75 (2019) (DOI: 10.2331/suisan.18-00039)

Weina Jiang, Wei Zhou, Raymie Othman, Hajime Uchida, Ryuichi Watanabe, Toshiyuki Suzuki, Bryan Sakamoto, Hiroshi Nagai. A new malyngamide from the marine cyanobacterium *Moorea producens*. *Natural Products Research* **31**, 97-104 (2018)

(DOI:10.1080/14786419.2017.1338282)

渡辺陽光・赤木拓也・佐藤真伍・川口美欧子・金山卓郎・肖越云・堤美葵・鈴木敏之・渡邊龍一・内田肇・佐竹真幸・永井宏史 沖縄産ラン藻より得られた新規アプリアトキシン類縁体に関する報告 第60回天然有機化合物討論会講演要旨集 385-390 (2018)

Weina Jiang, Yingyue Bu, Mioko Kawaguchi, Hiroki Osada, Masayuki Fukuoka, Hajime Uchida, Ryuichi Watanabe, Toshiyuki Suzuki, Hiroshi Nagai. Five new indole derivatives from the cyanobacterium *Moorea producens*. *Phytochemistry Letters* **22**, 163-166 (2017)

(DOI:10.1016/j.phytol.2017.09.025).

永井宏史・五十嵐文子・北谷龍樹・内田肇・渡邊龍一・鈴木敏之・Shadi Sedghi Masoud・長澤和夫 刺胞動物に特異的に存在する環状ペプチド cnidarin 類 第59回天然有機化合物討論会講演要旨集 585-590 (2017)

Michiya Kamio, Kaori Wakabayashi, Hiroshi Nagai, Yuji Tanaka. Phyllosomas of the smooth fan lobsters encase nematocyst tubules of jellyfish in peritrophic membranes in their feces. *Plankton and Benthos Research* **11**, 100-104 (2016) (DOI: 10.3800/pbr.11.100)

Michiya Kamio, Mao Koyama, Nobuko Hayashihara, Kaori Hiei, Hajime Uchida, Ryuichi Watanabe, Toshiyuki Suzuki, Hiroshi Nagai. Sequestration of dimethylsulfoniopropionate (DMSP) and acrylate from the green algae *Ulva* spp. by the sea hare *Aplysia juliana*. *Journal of Chemical Ecology* **42**, 452-460 (2016) (DOI: 10.1007/s10886-016-0703-1)

永井宏史 クラゲによる刺症: その仕組みと対処法 (特集 魚介類の毒とその管理) アクアネット (湊文社) 19, 32-35 (2016)

永井宏史 海洋危険生物 刺されて中毒; とくにクラゲについて 中毒研究 29, 10-15 (2016)

Weina Jiang, Takuya Akagi, Hidekazu Suzuki, Ayaka Takimoto, Hiroshi Nagai. Development of a new diatom growth inhibition assay using XTT colorimetric method. *Comp. Biochem. Physiol. Part C* **185-186**, 13-19 (2016) (10.1016/j.cbpc.2016.02.004)

Hirona Yano, Michiya Kamio, Hiroshi Nagai. Premolt biomarker metabolite N-acetylglucosamine-1,5-lactone in female urine of the helmet crab *Telmessus cheiragonus*. *Biological Bulletin* **230**, 143-151 (2016) (DOI: 10.1086/BBLv230n2p143)

Masayuki Kikumori, Ryo C. Yanagita, Harukuni Tokuda, Kiyotake Suenaga, Hiroshi Nagai, Kazuhiro Irie. Structural optimization of 10-methyl-aplog-1, a simplified 1 analog of 2 debromoaplysiatoxin, as an anticancer lead. *Biosci. Biotech. Biochem.* **80**, 221-231 (2016) (DOI:10.1080/09168451.2015.1091718)

[学会発表](計 11件)

「カミクラゲの有するキュウリ様匂い物質の同定」 吉田優花, 五十嵐史子, 高橋希元, 大迫一史, ○永井宏史 平成31年度日本水産学会春季大会 2019年3月26-29日(東京)  
「沖縄産ラン藻より得られた新規アプリアトキシン類縁体に関する報告」 渡辺陽光・赤木拓也・○佐藤真伍・川口美欧子・金山卓郎・肖越云・堤美葵・鈴木敏之・渡邊龍一・内田肇・佐竹真幸・永井宏史 第60回天然有機化合物討論会 2018年9月26-28日(久留米)発表・修士2年

「東京湾沿岸のラン藻由来の化合物」堀内愛・永井宏史 第 32 回海洋生物活性談話会  
2018年6月2-3日(東京)発表・修士1年

「ハブクラゲの刺胞内に存在する細胞毒性物質」林和孝・永井宏史 第 32 回海洋生物活性  
談話会 2018年6月2-3日(東京)発表・修士1年

「刺胞動物に刺された際の痛みに関する研究」永井宏史 第 14 回日本刺胞動物・有櫛動物  
研究談話会(NCB) 2018年5月20-22日(白浜、和歌山)

「Bioactive screening of the cyanobacteria obtained from Tokyo Bay coastal area」  
Kawaguchi, Mioko; Sato, Shota; Osada, Takumi; Watanabe, Minami; Fukuoka, Masayuki;  
Suzuki, Hidekazu, Nagai, Hiroshi. International Symposium “ Fisheries Science for  
Future Generations ” 2017年9月22-24日(東京)発表・修士1年

「刺胞動物に特異的に存在する環状ペプチド cnidarin 類」永井宏史・五十嵐文子・北谷龍  
樹・、内田肇・渡邊龍一・鈴木敏之・Shadi Sedghi Masoud・長澤和夫 第 59 回天然有機  
化合物討論会 2017年9月20-22日(札幌)

「東京湾沿岸で採集されたラン藻類の生物活性スクリーニング」川口美欧子・長田拓己・  
渡辺陽光・福岡将之・鈴木秀和・永井宏史 第 19 回マリンバイオテクノロジー学会大会  
2017年6月3-4日(仙台) 発表・修士1年

「沖縄産ラン藻より得られたアプリシアトキシン類の構造と生物活性」渡辺陽光・金山卓  
郎・江 偉娜・内田 肇・渡邊龍一・鈴木敏之・佐竹真幸・永井宏史 平成 29 年度日本水  
産学会春季大会 2017年3月26-30日(東京) 発表・修士2年

「刺胞動物の刺胞内に含まれる特異な成分に関する研究」永井宏史 第 63 回トキシンシ  
ンポジウム 2016年7月14-16日(天童)

「カミクラゲのにおい成分について」永井宏史・五十嵐史子・吉田優花・大迫一史 第 30  
回海洋生物活性談話会 2016年5月14-15日(鳥取)

〔図書〕(計 1 件)

永井宏史 夏の終わりの海にクラゲがいるのはなぜ? 「生きもののふしぎなお話 なぜ?  
どうして?」 (監修:日本自然史学会連合) 誠文堂新光社 pp68-69 (2019)  
ISBN978-4-416-61905-6

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www2.kaiyodai.ac.jp/~nagai/nagai\\_labhomepage/](http://www2.kaiyodai.ac.jp/~nagai/nagai_labhomepage/)

6. 研究組織

(1)研究代表者

永井 宏史(NAGAI, Hiroshi)

東京海洋大学・大学院海洋科学技術研究

科・教授

研究者番号：50291026