

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03809

研究課題名(和文)テトロドトキシンとサキシトキシンの中間体を基盤とした生合成機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the biosynthetic pathways of tetrodotoxin and saxitoxin based on the intermediates

研究代表者

山下 まり (Yamashita, Mari)

東北大学・農学研究科・教授

研究者番号：50192430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：テトロドトキシン(TTX)を有するハチノジフグより、新規二環性グアニジノ化合物を7種発見し、単離、構造決定した。これら化合物はTTXと同じ立体化学を有し、段階的な酸化反応を経てTTXに生合成されることが示唆された。サキシトキシン(STX)の生合成では、新たな予測環化前駆体の11-hydroxy Int-C'2と中間体Int-E'を化学合成し、LC/MSで有毒藍藻および渦鞭毛藻類中に存在することを証明し、二環への環化機構を提唱した。また、有毒藍藻より、新規12beta-deoxyGTX3の存在を化学誘導とLC/MSで証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
フグ毒として知られるテトロドトキシン(TTX)は、最もよく知られた生物毒の一つであるが、その生合成機構は解明されていない。最近ではヨーロッパなどで食用の二枚貝などからもTTXが検出され、食品衛生上、その生合成機構を解明することは社会的にも重要である。また、麻痺性貝毒は近年猛威を振るっており、その代表的な毒素であるサキシトキシンの生合成は、世界各地で活発に研究されおり、その特異な三環性の化学構造から、生合成経路の解明は学術的にも注目を集めている。

研究成果の概要(英文)：Seven novel bicyclic guanidino compounds were isolated from the tetrodotoxin (TTX) possessing pufferfish, and their structures were elucidated. These compounds have the same relative stereochemistry as that of TTX. Based on their structures, oxidative biosynthetic pathway towards TTX was suggested. For biosynthesis of saxitoxin (STX), predicted intermediates, 11-hydroxy Int-C'2 and Int-E' were chemically synthesized. They were identified in toxin producing dinoflagellate and cyanobacterium using HR-LC/MS. In addition, a new STX analogue, 12beta-deoxyGTX3 was identified in the toxic cyanobacterium using the standard which was prepared by chemical derivatization.

研究分野：天然物化学

キーワード：テトロドトキシン サキシトキシン 生合成

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

フグ毒テトロドトキシン(TTX, 1)と麻痺性貝毒サキシトキシン(STX)類は、代表的食中毒原因物質であり、強力の特異的な電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネル阻害剤である。しかし、生合成機構については、TTX は未解明であり、STX は遺伝子から経路が推定されたが、化学的証明は乏しかった。特に TTX は、生合成研究に用いる遺伝子源がない状態であるので、我々は、中間体や関連化合物の探索からのアプローチを続けている。これまで C10-C5 が直接結合した TTX 類縁体をイモリから発見し、ゲラニルアミンから環化反応を繰り返して TTX を生成する生合成経路を推定した。また、さらにイモリから二環性の化合物を 5 種単離して、TTX はモノテルペン由来ではないかと提唱した。しかし、海洋生物からの中間体は、TTX 骨格を有する化合物以外 見つかっていなかった。また、STX の生合成経路の解明には、予測生合成中間体を合成し、さらに安定同位体ラベル体の有毒藍藻への投与実験で、初期の生合成経路を解明したが、それ以降の経路は未解明な点が多く、二環形成を中心に調べることにした。

### 2. 研究の目的

TTX の生合成経路の解明では、まだ TTX 骨格以外の中間体が見つかっていない海洋生物を中心に、新しい TTX 生合成中間体を探索し、単離、構造決定し、生合成経路の情報を得ることを目的とした。また、STX 生合成では、有毒藍藻や渦鞭毛藻におけるこれまでの解析結果から、存在が示唆された、生合成中間体を予測し、それらの化合物を化学合成や化学誘導で調製し、有毒生物中の存在を証明して、推定生合成経路の証明と検証を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

TTX の生合成研究では、高分解能(HR)-LC/MS を用いて、TTX 関連化合物を TTX 含有生物から網羅的にスクリーニングした。その結果、ハチノジフグから新規 TTX 関連化合物存在が示唆された。イオン交換や逆相液体クロマトグラフィーなどを用いてそれらの化合物を単離した。得られた化合物は、どれもごく微量であったが各種 2D-NMR や NOESY1D で相対立体化学を含めて構造決定した。また、有毒イモリからも同様に TTX 関連化合物をスクリーニングし、新規 TTX 関連化合物 2 種を単離、構造決定した。

STX の生合成研究では、化学合成で <sup>15</sup>N ラベル化した生合成中間体 Int-C' 2 を調製し、有毒藍藻 *Anabaena circinalis* (TA04) に投与し、HR-LC/MS を詳細に解析した。その結果、未知の <sup>15</sup>N ラベル化された中間体の存在が示唆された。その分子式から示唆された、11-hydroxyInt-C' 2 および、12-hydroxyInt-C' 2 を化学合成し、どちらであるか調べた。また、三環化合物 Int-E' も合成して、*A. circinalis* (TA04) および渦鞭毛藻 *Alexandrium tamarense* (Axat-2) に存在するかどうかを HR-LC-MS/MS を用いて調べた。さらに、HR-LC/MS を用いて *A. circinalis* (TA04) より、新規 STX 類縁体を探索し、存在が予想された化合物を C1/C2 より化学誘導して構造を証明し、生合成経路を推定した。

### 4. 研究成果

#### (1) TTX の生合成

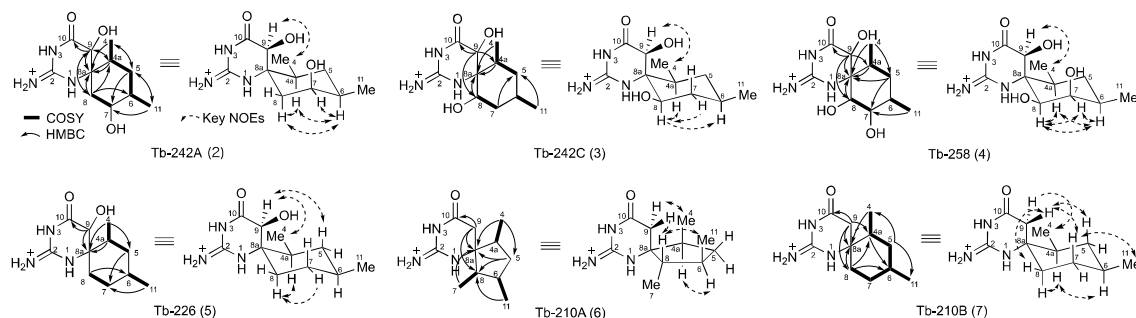


図 1 ハチノジフグから単離、構造決定した新規二環性スピログアニジン化合物 2-7 の構造 (Ueyama and Yotsu-Yamashita et al., *Chemistry - A European Journal*, 2018)

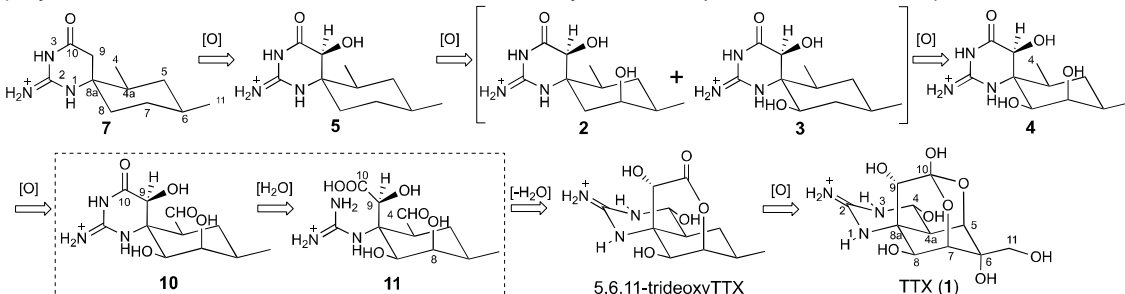


図 2 ハチノジフグから単離した 2-5, 7 の構造に基づく海洋環境における TTX 生合成経路の推定

TTX を含有するハチノジフグ (*Tetraodon biocellatus*) から、新規二環性スピログアニジノ化合物を、7 種単離構造決定した (図 1 には 6 種示す)。これらの化合物は TTX より酸化度の低い化合物で、特に 7 は酸素としてアミド酸素 1 つしかもっていない。これらの化合物の構造を基に、図 2 において、海洋環境における TTX の生合成経路を推定した。化合物 10, 11 はまだ見つからないが、化合物 7 から数段階の酸化反応のあと、アミドが加水分解し、C4 メチルがアルデヒドに酸化し、グアニジニウムとヘミアミナルを形成し、カルボン酸が C7-OH とラク톤を形成すれば、主要な TTX 類縁体の 5,6,11-trideoxyTTX になると考えられた。2-5, 7 の相対立体化学は全て TTX と一致していた。このことから、2-5, 7 は、TTX の前駆体と考えられ、初めて TTX と骨格構造が違う TTX 関連化合物が海洋生物から見つかったことになる。化合物 7 は化学合成によっても構造を証明できた。5 員環の化合物 6 は、現在のところシャント化合物と考えている。これらの化合物の一部は、他の TTX を含有する海洋生物である、ヒラムシ、ヒョウモンダコ、スベスベマンジュウガニ、コモフグ、オキナワフグなどからも検出され、TTX 含有海洋生物に共通して存在することが示された。この事実もこれらの化合物が、TTX の生合成中間体であることを支持していた。一方、イモリからは検出されず、海洋と陸上の TTX 類縁体の組成が違っていることが示された。

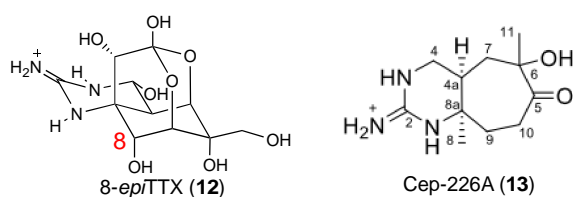


図 3 オキナワシリケンイモリより単離、構造決定した新規 TTX 類縁体 8-epiTTX と Cep-226A (Kudo and Yotsu-Yamashita, *Journal of Natural Products*, 2019)

さらに、TTX を高濃度に含有するオキナワシリケンイモリ (*Cynops ensicauda popei*) より、図 3 で示す新規 TTX 類縁体の 8-epiTTX (12) と生合成関連化合物と考えられる二環性グアニジノ化合物 Cep-226A (13) を単離、構造決定した。両生類など、陸上環境における TTX は、モノテルペンから生合成され、環化の最後段階で C7, C8 の間に結合が形成されると推定している。化合物 12 は 8 位がエピ化しているため、その環化の際に生成した類縁体と考えている。一方、13 はこれまで得られた二環性グアニジノ化合物に類似した化合物で、陸上環境下で生合成される TTX が、モノテルペン由来であることを支持する構造であると考えた。化合物 12, 13 は海洋生物からは見つからない。ここでも海洋と陸上の TTX の類縁体の違いが示された。

## (2) STX の生合成

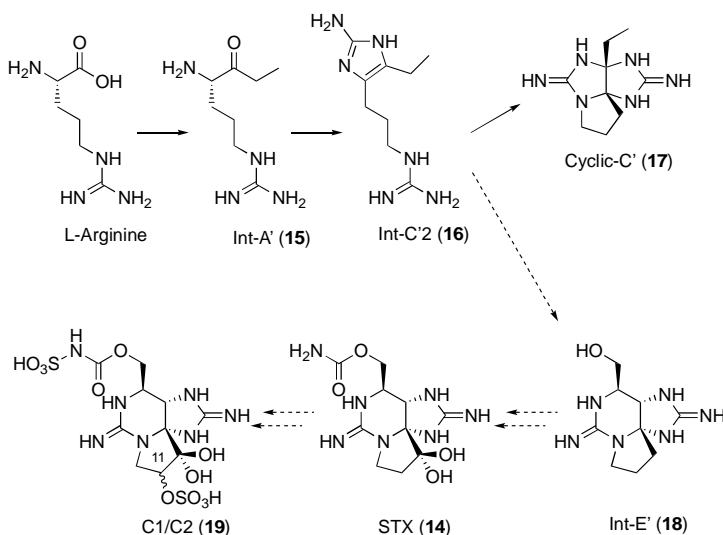


図 4 STX (14) の推定生合成経路 (Tsuchiya and Yotsu-Yamashita et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 2017)

これまで、STX の生合成経路を図 4 に示すように推定し、一部証明してきた。すなわち、L-Arginine からケトン 15 (Int-A') を経て、アミジノ基転移酵素によるアミノ基のグアニジン化と環化が進行して Int-C'2 (16) が形成され、そして 16 が三環の Int-E' (18) へ環化、続くさ

らなる酸化およびカルバモイル化により STX (14) となり、さらに硫酸化されて、主要な STX 類縁体である C1/C2 (平衡混合物) になる経路である。これまで、15, 16, 17 は化学合成して、安定同位体ラベル投与実験を行い、証明した。本研究では、存在が直接証明されていなかった 18 の存在の証明や、16 の後に三環の 18 に変換される前駆体として考えられる 11-hydroxyInt-C'2 (20) を化学合成し、これらの化合物が、有毒藍藻 *A. circinalis* (TA04) および渦鞭毛藻 *A. tamarense* (Axat-2) に存在することを証明した。また、図 5 に示すようなメカニズムで、単環の化合物 16 が 11-hydroxyInt-C'2 (20) を経て、三環の 18 へ環化するメカニズムを提唱した。

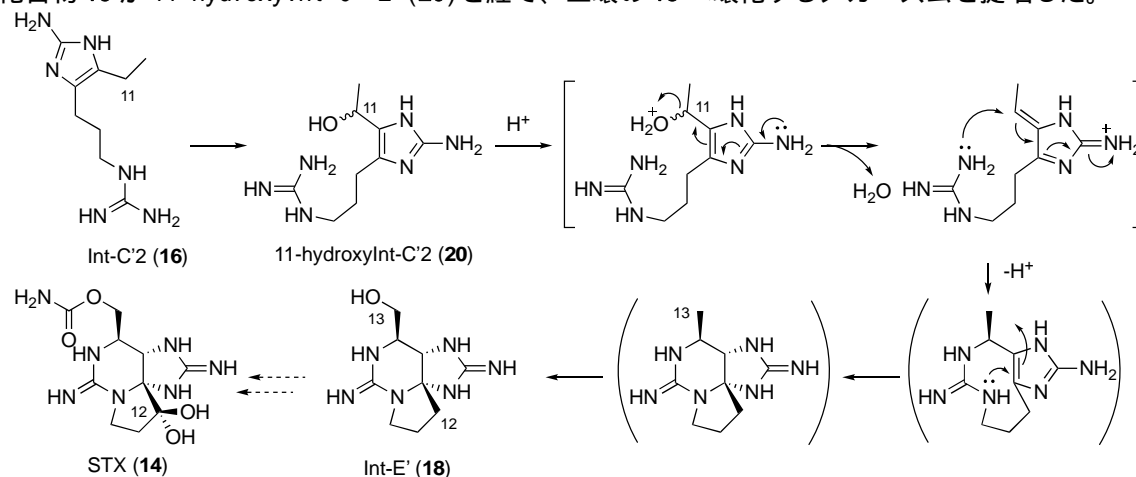


図 5 Int-C'2 (16) から Int-E' (18) を経て STX (14) が形成される推定生合成メカニズム

本研究で 18, 20 を化学合成し、これらの化合物が STX 類縁体を生産する藍藻や渦鞭毛藻に存在することを証明した。(Tsuchiya and Yotsu-Yamashita et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 2017)

さらに、有毒藍藻 *A. circinalis* (TA04) より、新規 STX 類縁体の 12 $\beta$ -deoxyGTX3 (21) を見出した。12 $\beta$ -deoxyGTX3 (21) の存在量は非常に微量であったため、標品として使用することを目的に、21 を主要な STX 類縁体である C1/C2 (19) から化学誘導で調製した。誘導時に生成する C11, C12 の立体異性体は NMR で区別した。その標品 21 を用いて、HR-LC-MS/MS で TA04 中に存在する化合物と比較し、21 の存在を証明した。さらに、図 6 に示すように、21 は、すでに有毒藍藻より同定されている LWTX-4 (22) から、他の研究者らが発表した GxtA, SxtSUL などの生合成酵素により、23 を経由して 21 が生合成されると推定した。

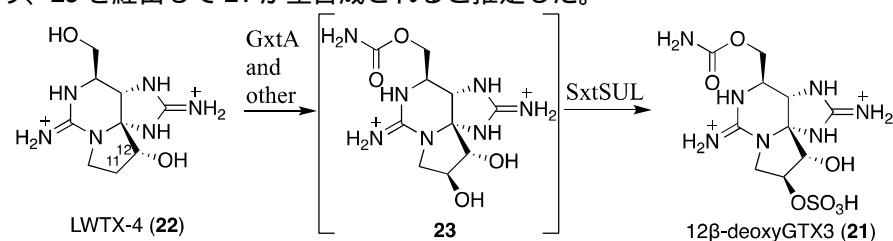


図 6 有毒藍藻 *A. circinalis* (TA04) より同定した新規 STX 類縁体 12 $\beta$ -deoxyGTX3 (21) の構造と、推定生合成経路 (Minowa and Yotsu-Yamashita et al., *Toxins*, 2019)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Adachi Masaatsu, Miyasaka Tadachika, Kudo Yuta, Sugimoto Keita, Yotsu-Yamashita Mari, Nishikawa Toshio*	4. 巻 21
2. 論文標題 Total Syntheses and Determination of Absolute Configurations of Cep-212 and Cep-210, Predicted Biosynthetic Intermediates of Tetrodotoxin Isolated from Toxic Newt	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 780 ~ 784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b04043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Cho Yuko*, Tsuchiya Shigeki, Omura Takuo, Koike Kazuhiko, Oikawa Hiroshi, Konoki Keiichi, Oshima Yasukatsu, Yotsu-Yamashita Mari	4. 巻 9
2. 論文標題 Metabolomic study of saxitoxin analogues and biosynthetic intermediates in dinoflagellates using <sup>15</sup> N-labelled sodium nitrate as a nitrogen source	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39708-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Adachi Kanna, Yamada Tomoshi, Ishizuka Hayate, Oki Mana, Tsunogae Shunsuke, Shimada Noriko, Chiba Osamu, Orihara Tatsuya, Hidaka Masafumi, Hirokawa Takatsugu, Odagi Minami, Konoki Keiichi*, Yotsu Yamashita Mari*, Nagasawa Kazuo*	4. 巻 26
2. 論文標題 Synthesis of C12 Keto Saxitoxin Derivatives with Unusual Inhibitory Activity Against Voltage Gated Sodium Channels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 2025 ~ 2033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201904184	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mebs Dietrich*, Yotsu-Yamashita Mari, Hartmann Katharina, Elbert Christine, Zehner Richard, Toennes Stefan W.	4. 巻 178
2. 論文標題 Revisited - Failure of tetrodotoxin to protect red-spotted newts, <i>Notophthalmus viridescens</i> , from endoparasites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicon	6. 最初と最後の頁 77-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxicon.2020.02.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe Ryuichi, Tanioka Masato, Uchida Hajime, Matsushima Ryoji, Oikawa Hiroshi, Matsumiya Masahiro, Yotsu-Yamashita Mari, Suzuki Toshiyuki*	4. 巻 67
2. 論文標題 Quantitation of Tetrodotoxin and Its Analogues with a Combination of Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry and Quantitative 1H-NMR Spectroscopy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 12911 ~ 12917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.9b06380	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Numano Satoshi, Kudo Yuta, Cho Yuko, Konoki Keiichi, Yotsu-Yamashita Mari*	4. 巻 17
2. 論文標題 Temporal Variation of the Profile and Concentrations of Paralytic Shellfish Toxins and Tetrodotoxin in the Scallop, <i>Patinopecten yessoensis</i> , Cultured in a Bay of East Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 653 ~ 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md17120653	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Minowa, Yuko Cho, Yasukatsu Oshima, Keiichi Konoki, Mari Yotsu-Yamashita*	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of a Novel Saxitoxin Analogue, 12-Deoxygonyautoxin 3, in the Cyanobacterium, <i>Anabaena circinalis</i> (TA04)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 539-539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins11090539	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuta Kudo and Mari Yotsu-Yamashita*	4. 巻 82
2. 論文標題 Isolation and biological activity of 8-epitetrodotoxin and the structure of a possible biosynthetic shunt product of tetrodotoxin, Cep-226A, from the newt, <i>Cynops ensicauda popei</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 1656-1663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.9b00178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dietrich Mebs*, Mari Yotsu-Yamashita, Stefan W. Toennes	4. 巻 55
2. 論文標題 Tetrodotoxin content of Rough-skinned Newts, <i>Taricha granulosa</i> (Salamandridae), from their northern distribution range, British Columbia, Canada, and Southeast-Alaska, USA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Salamandra ISSN 0036-3375	6. 最初と最後の頁 82-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 山下 まり, 此木 敬一, 稲垣 英利, 森 直樹, 森 哲	4. 巻 58
2. 論文標題 セミナー室 / 農芸化学の中での化学生態学研究-その発展と展望- 生物が作り出す毒 どくどくしくない毒のはなし	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 111-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mebs Dietrich*, Yotsu-Yamashita Mari, Pogoda Werner, Vargas Alvarez Joseph, Ernst Raffael, Kohler Gunther, Toennes Stefan W.	4. 巻 152
2. 論文標題 Lack of alkaloids and tetrodotoxin in the neotropical frogs <i>Allobates</i> spp. (Aromobatidae) and <i>Silverstoneia flotator</i> (Dendrobatidae)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Toxicon	6. 最初と最後の頁 103 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.07.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yotsu-Yamashita Mari*, Nagaoka Yuuma, Muramoto Koji, Cho Yuko, Konoki Keiichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Pufferfish Saxitoxin and Tetrodotoxin Binding Protein (PSTBP) Analogues in the Blood Plasma of the Pufferfish <i>Arothron nigropunctatus</i> , <i>A. hispidus</i> , <i>A. manilensis</i> , and <i>Chelonodon patoca</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 224 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.3390/md16070224	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mebis Dietrich*, Lorentz Max, Yotsu-Yamashita Mari, Roler Daniela C., Ernst Raffael, L?tters Stefan	4. 巻 150
2. 論文標題 Geographic range expansion of tetrodotoxin in amphibians ? First record in Atelopus hoogmoedi from the Guiana Shield	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Toxicon	6. 最初と最後の頁 175 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.05.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ueyama Nozomi, Sugimoto Keita, Kudo Yuta, Onodera Ken-ichi, Cho Yuko, Konoki Keiichi, Nishikawa Toshio, Yotsu-Yamashita Mari*	4. 巻 24
2. 論文標題 Spiro Bicyclic Guanidino Compounds from Pufferfish: Possible Biosynthetic Intermediates of Tetrodotoxin in Marine Environments	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 7250 ~ 7258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1002/chem.201801006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya Shigeki, Cho Yuko, Yoshioka Renpei, Konoki Keiichi, Nagasawa Kazuo, Oshima Yasukatsu, Yotsu-Yamashita Mari*	4. 巻 56
2. 論文標題 Synthesis and Identification of Key Biosynthetic Intermediates for the Formation of the Tricyclic Skeleton of Saxitoxin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 5327 ~ 5331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1002/anie.201612461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yotsu-Yamashita Mari, Toennes Stefan W., Mebis Dietrich*	4. 巻 134
2. 論文標題 Tetrodotoxin in Asian newts (Salamandridae)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Toxicon	6. 最初と最後の頁 14 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.toxicon.2017.05.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する



1. 著者名 Kudo Yuta, Chiba Chikafumi, Konoki Keiichi, Cho Yuko, Yotsu-Yamashita Mari*	4. 巻 137
2. 論文標題 Dietary administration of tetrodotoxin and its putative biosynthetic intermediates to the captive-reared non-toxic Japanese fire-bellied newt, <i>Cynops pyrrhogaster</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Toxicon	6. 最初と最後の頁 78 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.07.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsukamoto Tadaaki, Chiba Yukie, Wakamori Minoru, Yamada Tomoshi, Tsunogae Shunsuke, Cho Yuko, Sakakibara Ryo, Imazu Takuya, Tokoro Shouta, Satake Yoshiki, Adachi Masaatsu, Nishikawa Toshio, Yotsu-Yamashita Mari, Konoki Keiichi*	4. 巻 174
2. 論文標題 Differential binding of tetrodotoxin and its derivatives to voltage-sensitive sodium channel subtypes (Nav1.1 to Nav1.7)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 3881 ~ 3892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1111/bph.13985	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山下まり, 此木敬一	4. 巻 35
2. 論文標題 貝毒, 魚毒, 腔腸動物の毒 神経毒とNeuroscience 2017	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床神経科学, Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1443 ~ 1448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dietrich Mebs* and Mari Yotsu-Yamashita	4. 巻 48
2. 論文標題 <i>Taricha granulosa</i> (Rough-Skinned Newt) Predation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Herpetological Review	6. 最初と最後の頁 828 ~ 829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計61件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 山下まり
2. 発表標題 中間体に基づく海洋生物毒の生合成研究
3. 学会等名 東京大学大学院薬学系研究科天然物化学教室セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下まり
2. 発表標題 テトロドトキシン類縁体の電位依存性Naチャンネル阻害活性と生合成経路の推定
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会，シンポジウム「海産毒リビジテッド」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 OCho, Y., Tsuchiya, S., Omura, T., Koike, K., Oikawa, H., Konoki, K., Oshima, Y. and Yotsu-Yamashita, M.
2. 発表標題 Metabolomic study of saxitoxin biosynthesis in dinoflagellates using 15N-labelled sodium nitrate as a nitrogen source
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Mycotoxins and Phycotoxins (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo, Y. and Yotsu-Yamashita, M.
2. 発表標題 Identification of new analogs and putative biosynthetic intermediates of tetrodotoxin aimed at elucidating its biosynthetic pathway and structure activity relationship
3. 学会等名 60th American Society of Pharmacognosy Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○Yaegashi, Y., Ueyama, N., Kudo, Y., Cho, Y., Konoki, K. and Yotsu-Yamashita, M.
2. 発表標題 Isolation and structural elucidation of tetrodotoxin related compounds from pufferfish
3. 学会等名 Tohoku University 's Chemistry Summer School (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○安達菜菜,石塚 颯,山田智士,日高將文,広川貴次,小田木 陽,此木敬一,山下まり,長澤和夫
2. 発表標題 C11位炭素置換型サキシトキシン誘導体の合成と活性評価
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮坂忠親,安立昌篤,工藤雄大,杉本敬太,山下まり,西川俊夫
2. 発表標題 テトロドトキシンの推定生成中間体の全合成と絶対立体配置の決定
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沼野 聡,加賀克昌,工藤雄大,山下まり
2. 発表標題 ホタテガイに含有する麻痺性貝毒の代謝物に関する研究
3. 学会等名 第115回日本食品衛生学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下まり
2. 発表標題 海洋生物毒の謎に迫る
3. 学会等名 仙台青葉学院短期大学講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤松みちる, 長 由扶子, 此木敬一, 山下まり
2. 発表標題 淡水産藍藻 <i>Anabaena circinalis</i> (TA04 株)における新規麻痺性貝毒類縁体の探索
3. 学会等名 公益社団法人日本農芸化学会東北支部・第154回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沼野 聡*, 加賀克昌, 工藤雄大, 山下まり
2. 発表標題 岩手県産ホタテガイの中腸腺に含有する麻痺性貝毒の分析
3. 学会等名 第56回 全国衛生化学技術協議会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高柳優夏*, 安達菜菜, 石塚 颯, 此木敬一, 山下まり, 小田木 陽, 長澤和夫
2. 発表標題 サキシトキシン類の非天然型エナンチオマーの合成及びナトリウムチャンネル阻害活性評価
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八重樫優士*、工藤雄大、長由扶子、此木敬一、山下まり
2. 発表標題 フグ由来の新規テトロドトキシン関連化合物の単離と構造
3. 学会等名 日本農芸化学会 2020 大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東海林 千容*、長 由扶子、赤松 みちる、安達 菜菜、石塚 颯、此木 敬一、長澤 和夫、山下 まり
2. 発表標題 麻痺性貝毒サキシトキシンの推定生合成中間体の合成と有毒生物中の分析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工藤 雄大*、ハニフィン チャールス、小瀧 裕一、山下 まり
2. 発表標題 有毒イモリより得られたN-hydroxy型テトロドトキシン類縁体の構造解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長 由扶子、土屋 成輝、 小池 一彦、此木 敬一、 大島 泰克、山下 まり
2. 発表標題 コルヒチン存在下の渦鞭毛藻サキシトキシン 生合成のメタボロミクス解析
3. 学会等名 令和2年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下まり*・佐藤恭佳・千葉 修・長 由扶子・此木敬一
2. 発表標題 高純度テトロドトキシン類縁体の定量とNav阻害活性
3. 学会等名 令和2年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mari Yotsu-Yamashita, Nozomi Ueyama, Keita Sugimoto, Yuji Yaegashi, Yuta Kudo, Ken-ichi Onodera, Yuko Cho, Keiichi Konoki, and Toshio Nishikawa.
2. 発表標題 Identification of seven possible biosynthetic intermediates of tetrodotoxin in marine environments isolated from pufferfish
3. 学会等名 18th International Conference on Harmful Alga (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuko Cho, Shigeki Tsuchiya, Keiichi Konoki, Yasukatsu Oshima, and Mari Yotsu-Yamashita.
2. 発表標題 Usefulness of column switching HILIC-MS and 15N-labeled inorganic nitrogen for the study of STX biosynthesis in dinoflagellates
3. 学会等名 18th International Conference on Harmful Alga (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下まり
2. 発表標題 化学的手法による海産毒の生合成経路の推定
3. 学会等名 2018年度農芸化学会東北支部シンポジウム 天然有機化合物が拓く新研究展開 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下まり
2. 発表標題 中間体を基盤とした海産毒の生合成研究
3. 学会等名 日本薬学会生薬天然物部会 「第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下まり
2. 発表標題 海洋生物毒の謎に迫る
3. 学会等名 仙台青葉学院短期大学講演会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長 由扶子, 土屋成輝, 此木敬一, 大島泰克, 山下まり
2. 発表標題 15N同位体標識培地による渦鞭毛藻の麻痺性貝毒及び生合成中間体への15N取り込み挙動の解析
3. 学会等名 平成30年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上山 望, 杉本敬太, 長 由扶子, 此木敬一, 山下まり
2. 発表標題 海洋生物における新規テトロドトキシン関連化合物の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚本匡顕, 千葉雪絵, 若森 実, 日高將文, 山田智士, 角替俊輔, 長 由扶子, 榊原 良, 今津拓也, 所 聖太, 佐竹佳樹, 安立昌篤, 西川俊夫, 山下まり, 此木敬一
2. 発表標題 テトロドトキシン類縁体に対する電位依存性ナトリウムチャネルの感受性評価
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mari Yotsu-Yamashita, Shigeki Tsuchiya, Yuko Cho, Keiichi Konoki, and Yasukatsu Oshima.
2. 発表標題 Biosynthetic pathway of saxitoxin based on the structures of its intermediate
3. 学会等名 The JSFS 85th Anniversary-Commemorative International Symposium "Fisheries Science for Future Generations" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M. Yotsu-Yamashita
2. 発表標題 Prediction of Biosynthetic Pathways of Tetrodotoxin and Saxitoxin Based on the Structures of Intermediates.
3. 学会等名 The 5th Tohoku University (TU)-Dalian University of Technology (DUT) Joint Symposium on Chemistry. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下まり
2. 発表標題 フグ毒の生合成経路解明へのアプローチ
3. 学会等名 日本農芸化学会創立100周年に向けたシンポジウム, Visionary農芸化学100シンポジウム 天然物化学領域 第一回「生命現象に介在する天然物の化学」(招待講演)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 山下まり
2. 発表標題 化学的手法による天然毒の生合成研究
3. 学会等名 第34回有機合成化学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下まり
2. 発表標題 食中毒を引き起こす海洋生物毒と対応策の進展
3. 学会等名 五大学共同開催フォーラム第7回食の安全研究ホットトピックス（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下まり
2. 発表標題 化学的手法による天然毒の生合成研究
3. 学会等名 名古屋大学大学院生命農学研究科セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長 由扶子，土屋成輝，日出間志寿，大村卓朗，小池一彦，及川 寛，此木敬一，大島泰克，山下まり
2. 発表標題 渦鞭毛藻 <i>Alexandrium tamarense</i> 有毒，無毒株比較研究，推定STX生合成酵素SxtAの免疫化学的手法によるタンパク発現解析
3. 学会等名 平成29年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長岡佑真, 村本光二, 長 由扶子, 此木敬一, 山下まり
2. 発表標題 モヨウフグ(Arothron)属3種およびオキナワフグ( <i>Chelonodon patoca</i> )血漿中のテトロドトキシン類とPSTBP類似タンパク質の解析
3. 学会等名 平成29年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 美野輪 高之, 長 由扶子, 土屋成輝, 此木敬一, 大島泰克, 山下まり
2. 発表標題 有毒藍藻 <i>Anabaena circinalis</i> (TA04)からの未知麻痺性貝毒サキシトキシン類縁体の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2017年度大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上山 望, 杉本敬太, 長 由扶子, 此木敬一, 山下まり
2. 発表標題 フグにおける新規テトロドトキシン関連化合物の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2017年度大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上山 望, 杉本敬太, 西川俊夫, 長 由扶子, 此木敬一, 山下まり
2. 発表標題 フグのテトロドトキシン関連化合物の構造と推定生合成経路
3. 学会等名 第28回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上山 望, 杉本敬太, 工藤雄大, 長 由扶子, 此木敬一, 西川俊夫, 山下まり
2. 発表標題 フグの新規スピロ環状グアニジノ化合物の単離, 構造決定と海産テトロドトキシンの生合成経路の推定
3. 学会等名 第59回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉本敬太, 上山 望, 長 由扶子, 此木敬一, 西川俊夫, 山下 まり
2. 発表標題 フグ由来のテトロドトキシン関連化合物の合成
3. 学会等名 日本農芸化学会東北支部第152回大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山下まり, 此木敬一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 214
3. 書名 水産の科学 カキ・ホタテガイの科学 5.1貝毒 (分担執筆) pp.139-152.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北大学大学院農学研究科天然物生命化学分野HP  <a href="http://www.agri.tohoku.ac.jp/bukka/index-j.html">http://www.agri.tohoku.ac.jp/bukka/index-j.html</a></p>
---

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	工藤 雄大  (kudo Yuta)  (60824662)	東北大学・農学研究科・特任助教    (11301)	
連携研究者	西川 俊夫  (Nishikawa Toshio)  (90208158)	名古屋大学・生命農学研究科・教授    (13901)	
連携研究者	長澤 和夫  (Nagasawa Kazuo)  (10247223)	東京農工大学・工学系研究院・教授    (12605)	
連携研究者	此木 敬一  (Konoki Keiichi)  (40292825)	東北大学・農学研究科・准教授    (11301)	
連携研究者	長 由扶子  (Cho Yuko)  (60323086)	東北大学・農学研究科・助教    (11301)	