

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06232

研究課題名(和文) 渦鞭毛藻のSTX中間体輸送と生合成の微細機構

研究課題名(英文) Micromechanisms of saxitoxin biosynthetic intermediate transport and biosynthesis in dinoflagellates

研究代表者

長 由扶子(Cho, Yuko)

東北大学・農学研究科・助教

研究者番号：60323086

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：麻痺性貝毒(STXs)生産渦鞭毛藻を安定同位体標識硝酸ナトリウム及び代謝阻害剤添加培地による培養後メタボロミクス解析し、前駆体や中間体輸送を示唆する結果を得た。STX生合成の初発の反応を司る酵素SxtAとその次の段階の酵素SxtGがともに葉緑体に局在していることを明らかにした。STXsの構造によって細胞内局在が異なる上、STXsの局在と酵素SxtAの局在が異なることから、生合成あるいは蓄積の過程での輸送が強く示唆された。渦鞭毛藻の有毒株と無毒変異株の比較研究から無毒化メカニズムとして初発の反応を触媒する酵素の遺伝子sxtA-mRNA 3'非翻訳領域の変異による不安定化が原因という説を提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

温暖化などの環境変動に応じた海域の毒性変動予測には渦鞭毛藻細胞内でのSTX生合成制御に関する理解が必須である。本研究ではSTX生合成の鍵となる初発の反応を触媒する酵素SxtAの発現制御機構は遺伝子のmRNA 3'非翻訳領域(UTR)が関与する転写後調節である可能性を見出した。さらにSTX生合成のデノボ経路と再利用経路あるいは蓄積の過程で物質の輸送が関与していることを示す結果が得られた。本研究の成果は毒化海域予測法の基盤となり、水産業被害低減による食料の安定供給ひいては世界的な食料問題解決に寄与することができる。

研究成果の概要(英文)：1. Metabolomics of the inhibitor-supplemented system: Toxic dinoflagellates were cultured in medium supplemented with stable isotope-labeled sodium nitrate and metabolic inhibitors, and metabolomics analysis suggested transport of a precursor and/or biosynthetic intermediate(s) of STX analogues (STXs).

2. Localization of biosynthetic enzymes and STX analogues: The different localization of STXs from that of the biosynthetic enzyme SxtA strongly supported that STXs and/or biosynthetic intermediates are transported in the process of biosynthesis or accumulation.

3. Mechanism of loss of toxicity: Based on a comparative study of toxic and non-toxic sub-clones of dinoflagellates, we proposed the theory that the mechanism of loss of toxicity in the non-toxic sub-clone is due to destabilization of sxtA-mRNA by mutation of its 3' untranslated region.

研究分野：天然物化学

キーワード：生理活性物質 生合成 サキシトキシン 輸送 渦鞭毛藻 細胞内局在

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

渦鞭毛藻によって生産されたサキシトキシン(STX)及び類縁体は二枚貝に蓄積され、喫食したヒトに中毒を引き起こすことから麻痺性貝毒と総称される。近年の温暖化や自然災害などによる地球環境変化が毒化にどのように影響するかについて予測することは重要な課題である。しかしながらそれに必要な STX 生合成の詳細が解明されていなかった。研究代表者は以下のようなアプローチで得られた知見を基に貯蔵オルガネラや STX 生合成各ステップの反応場の間を基質である前駆体や中間体が移動することが渦鞭毛藻の STX 生合成の特徴であり、その詳細を研究することが生合成機構解明の鍵だと考えた。

### (1) メタボロミクス解析

渦鞭毛藻培養の際に培地の無機態窒素が取り込まれる過程を解析する LCMS を用いたメタボロミクス解析法を確立し、<sup>15</sup>N 標識された STX 類縁体及び生合成中間体の isotopomer 分布を統計学的に解析することで各成分内の <sup>15</sup>N 取り込み率の異なる群分けが可能であることを発見していた。この解析により STX 生合成に前駆体及び中間体の輸送が関与すると予想した。また研究代表者はコルヒチンが渦鞭毛藻の STX 生合成を抑制することも見出し、Wang らはコルヒチンが STX 生合成抑制作用だけでなく、タンパク質分解系の亢進作用を有することを報告していた。しかしながらこれらのコルヒチンに関する実験はいずれも従来の測定方法により STX 類縁体や推定生合成中間体量を定量しており、その作用の詳細は不明であった。

### (2) 細胞内局在

研究代表者は本研究の開始以前に抗体を用いた免疫染色で STX 生合成の初発の反応を触媒する生合成酵素の細胞内局在を共焦点レーザー顕微鏡にて観察する方法を確立していたが、局在オルガネラの特定に至っていなかった。一部の STX 類縁体の局在に関しては抗 STX 抗体による免疫染色の報告があったが、追試による再現の報告がないままであった。また STX 類縁体のうち GTX1/4 は抗 STX 抗体による認識が著しく低いことが報告されていた。

### (3) 無毒変異のメカニズム

有毒種の無毒変異サブクローンと有毒サブクローンの有機化学的なアプローチによる比較研究から初発のステップが抑制されて無毒化していることが示唆されていたものの、*sxtA* 遺伝子や SxtA たんぱく質レベルでどのような差異が生じているのかが解明されていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究は渦鞭毛藻の STX 中間体輸送と生合成の微細機構を解明するため、次の3点を主な目的とした。1. 輸送に影響すると予想される代謝阻害剤添加系をメタボロミクス解析することで輸送の関与を裏付けるデータを得る、2. 生合成マシナリー及び STX 類縁体の細胞内局在を解明する、3. STX 生合成能の異なる渦鞭毛藻サブクローン株の比較研究により、STX 生合成に関わる変異を解明する。

## 3. 研究の方法

### (1) 代謝阻害剤添加系の STX 生合成前駆体、中間体、STX 類縁体のターゲットメタボロミクス解析

有毒渦鞭毛藻を安定同位体標識硝酸ナトリウム培地で培養する際に既知のアミノ酸輸送体の阻害剤(ニゲリシン)または STX 生合成阻害剤(コルヒチン)を添加して経時的にサンプリングし、カラムスイッチング 高分解能 HILIC-MS 法で isotopomer 分布を分析した。<sup>15</sup>N 取り込み率の異なる二項分布の集団が複数存在するという仮定のもとに分布を統計学的に解析し、STX 生合成前駆体、中間体、類縁体の各成分について各二項分布集団の一細胞あたりの生産速度及び <sup>15</sup>N 取り込み率を算出した。硫酸基を有する STX 類縁体の MSMS でカルバモイル硫酸由来フラグメントイオンの <sup>15</sup>N 取り込みを解析した。

### (2) STX 生合成マシナリー及び STX 類縁体の細胞内局在解析

**生合成酵素 SxtA 及び SxtG の局在する細胞内オルガネラの同定:** *Alexandrium catenella* (Group I) 有毒サブクローン培養細胞を固定し、抗 SxtA4 抗体と葉緑体に局在することのわかっている Rubisco form II (RbcL II) の抗体での多重染色に供し、共焦点レーザー顕微鏡で局在を観察した。包埋した切片を抗 SxtA ペプチド抗体による免疫染色に供し、電子顕微鏡観察した。抗 SxtA4 抗体及び抗 SxtG 抗体による多重免疫染色し、共焦点レーザー顕微鏡観察した。

**STX 類縁体の細胞内局在解析:** STX 類縁体 GTX4 を認識するアプタマー(G018-T-d)に蛍光官能基 AlexaFluor488 標識を導入し、96穴プレートにパラホルムアルデヒド固定した GTX4 が認識されることを蛍光検出により確認した後、パラホルムアルデヒド固定した渦鞭毛藻細胞を蛍光標識アプタマーで染色した。蛍光シグナルの局在を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。市販の抗 STX 抗体での免疫染色像と比較した。

### (3) 有毒、無毒渦鞭毛藻サブクローンの比較研究

*Alexandrium catenella* (Group I) の有毒、無毒サブクローンにおける *sxtA4* 遺伝子のコピー数、mRNA 発現量、mRNA 3' 非翻訳領域の塩基配列解析、タンパク質の発現量を比較した。変異のみられた *sxtA* の次のステップの酵素 SxtG が無毒サブクローンで活性を有する形で発現しているかを調べるため、粗酵素液と化学合成した基質を *in vitro* 変換反応に供し、LC-MS により

反応生成物を解析した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 阻害剤添加系の STX 生合成前駆体、中間体、STX 類縁体のターゲットメタボロミクス解析

コルヒチン添加系についてはデノボ経路の硝酸から亜硝酸への還元反応抑制と再利用経路の亢進が示唆された。コルヒチンにはタンパク質分解系の発現亢進作用が報告されており、デノボ経路が抑制されたために分解して生じたアミノ酸を再利用する系が亢進してバランスをとっていることが示唆された。一方アミノ酸輸送体阻害剤ニゲリシンでは再利用経路でのアルギニン生合成が抑制され、アルギニンの前駆体であるグルタミン酸の蓄積がみられた。すなわちグルタミン酸の輸送が抑制されたことが示唆された。両阻害剤とも STX 生合成はデノボ及び再利用経路両方が抑制されており、前駆体の濃度低下による間接作用なのか、特定のステップへの直接作用なのかは不明である。

##### (2) STX 生合成マシナリー及び STX 類縁体の細胞内局在解析

**生合成酵素 SxtA 及び SxtG の局在する細胞内オルガネラの同定**：渦鞭毛藻の有毒サブクローンの細胞内で RbcL II と SxtA1 及び SxtA4 のシグナルが重なったことから、葉緑体局在が示唆された。一部重ならないシグナルがみられたためさらに免疫化学的電子顕微鏡観察に供し、抗 SxtA 抗体による金コロイドシグナルが葉緑体のチラコイドとプレノイドの両方にあることを明らかにした(図1)。RbCL II は明期にピレノイドに主に局在するため、一部のシグナルが重ならなかったのではないかと推定した。さらに抗 SxtA 抗体と抗 SxtG 抗体による多重免疫染色により、両抗体でのシグナルが一致したことから、SxtG も SxtA と同様に葉緑体に局在していることが示唆された。

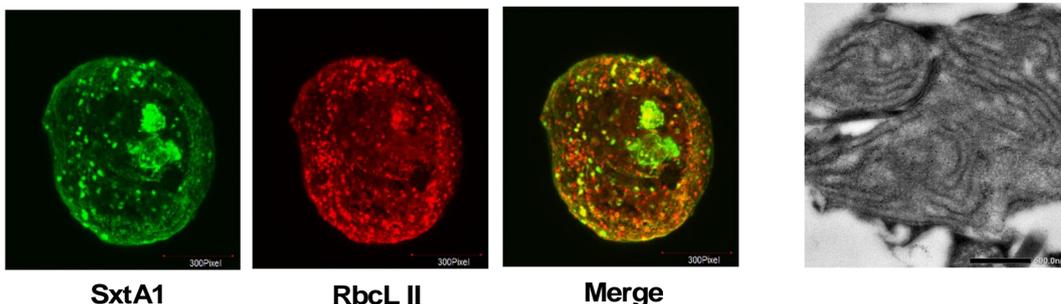


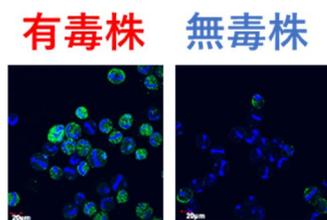
図1 抗 SxtA1 抗体及び抗 RbcL II 抗体による多重染色結果

図2 免疫電顕結果

**STX 類縁体の細胞内局在解析**：抗 STX 抗体と蛍光標識 GTX 特異的アプタマーのシグナルの局在が異なることが明らかになった。さらに両者とも SxtA 及び SxtG の局在とも異なるため、生合成あるいは蓄積の過程で輸送が関与しているという予想が裏付けられた

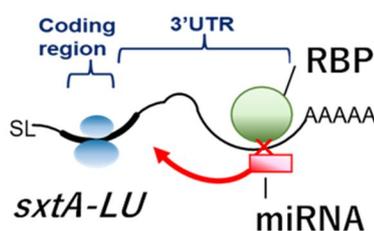
##### (3) 有毒、無毒渦鞭毛藻サブクローンの比較研究

*Alexandrium catenella* (Group I) の有毒、無毒サブクローンの *sxtA* コピー数には有意差がないことが明らかとなった。*sxtA*-mRNA の発現量は無毒サブクローンで著しく低下していた。SxtA タンパク質発現量も有毒サブクローンより無毒サブクローンの発現量が低いことがわかった(図3)。*sxtA4*-mRNA の 3' 非翻訳領域の塩基配列を解析したところ無毒サブクローンの本領域に変異が生じていた。mRNA の 3' 非翻訳領域は microRNA(miRNA) や RNA-binding protein (RBP) が結合して、mRNA を安定化させることが知られている。それらの結合が妨げられることで、*sxtA*-mRNA が不安定化し、さらには SxtA タンパク質の発現量低下を招き、毒生合成が停止しているのではないかとこの仮説を提唱した(図4)。さらに有毒サブクローン及び無毒サブクローンの粗抽出液にアミジノ基転移活性があることが明らかとなった。すなわち無毒サブクローンでは初発の反応以外は有毒サブクローンと同様の活性を有する可能性が示唆された。



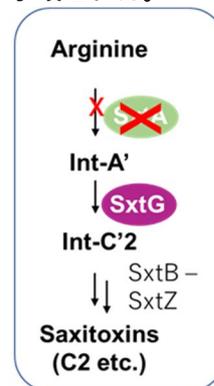
SxtA免疫染色

図3 有毒・無毒の比較



STX生合成に影響する変異

図4 無毒化の推定メカニズム



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Akamatsu Michiru, Hirozumi Ryosuke, Cho Yuko, Kudo Yuta, Konoki Keiichi, Oshima Yasukatsu, Yotsu-Yamashita Mari	4. 巻 20
2. 論文標題 First Identification of 12 -Deoxygonyautoxin 5 (12 -Gonyautoxinol 5) in the Cyanobacterium Dolichospermum circinale (TA04) and 12 -Deoxysaxitoxin (12 -Saxitoxinol) in D. circinale (TA04) and the Dinoflagellate Alexandrium pacificum (Group IV) (120518KureAC)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 166 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md20030166	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 Maeno Yukari, Kotaki Yuichi, Terada Ryuta, Hidaka Masafumi, Cho Yuko, Konoki Keiichi, Yotsu-Yamashita Mari	4. 巻 19
2. 論文標題 Preparation of domoic acid analogues using a bioconversion system, and their toxicity in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 7894 ~ 7902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ob01378e	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, Kaga Yoshimasa, Nagasawa Kazuo, Yotsu-Yamashita Mari	4. 巻 278
2. 論文標題 Two new skeletal analogues of saxitoxin found in the scallop, Patinopecten yessoensis, as possible metabolites of paralytic shellfish toxins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemosphere	6. 最初と最後の頁 130224 ~ 130224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemosphere.2021.130224	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 Cho Yuko, Hidema Shizu, Omura Takuo, Koike Kazuhiko, Koike Kanae, Oikawa Hiroshi, Konoki Keiichi, Oshima Yasukatsu, Yotsu-Yamashita Mari	4. 巻 101
2. 論文標題 SxtA localizes to chloroplasts and changes to its 3' UTR may reduce toxin biosynthesis in non-toxic Alexandrium catenella (Group I)?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Harmful Algae	6. 最初と最後の頁 101972 ~ 101972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hal.2020.101972	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 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 Maeno Yukari, Terada Ryuta, Kotaki Yuichi, Cho Yuko, Konoki Keiichi, Yotsu-Yamashita Mari	4. 巻 82
2. 論文標題 Possible Biosynthetic Products and Metabolites of Kainic Acid from the Red Alga <i>Digenea simplex</i> and Their Biological Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 1627 ~ 1633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.9b00128	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 Minowa T., Cho Y., Oshima Y., Konoki K., Yotsu-Yamashita M.	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 -

〔学会発表〕 計43件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 長 由扶子, 日出間 志寿, 大村 卓朗, 土屋 成輝, 小池 一彦, 小池 香苗, 及川 寛, 此木 敬一, 大島 泰克, 山下 まり
2. 発表標題 渦鞭毛藻における麻痺性貝毒の生合成
3. 学会等名 令和4年度日本水産学会春季大会ミニシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下まり, 工藤雄大, 上山 望, Charles T. Hanifin, 沼野 聡, 長 由扶子, 此木敬一
2. 発表標題 フグ毒テトロドトキシンの生合成経路の推定
3. 学会等名 令和4年度日本水産学会春季大会ミニシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下まり, 赤松みちる, 長 由扶子, 此木敬一, 工藤雄大, 大島泰克
2. 発表標題 12 -deoxysaxitoxin の藍藻 <i>Dolichospermum circinale</i> (TA04)および渦鞭毛藻 <i>Alexandrium pacificum</i> (Group IV)からの同定
3. 学会等名 令和4年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長由扶子, 大村卓朗, 小池一彦, 此木敬一, 大島泰克, 山下まり
2. 発表標題 渦鞭毛藻細胞における麻痺性貝毒成分の蛍光標識アプタマーによる可視化法の検討
3. 学会等名 令和4年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長 由扶子, 日出間 志寿, 大村 卓朗, 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 渦鞭毛藻におけるサキシトキシン生合成酵素SxtGの発現、局在及び活性の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千葉 修 , 島田 紀子 , 工藤 雄大 , 長 由扶子 , 山下 まり , 此木 敬一
2. 発表標題 クロイソカイメンより単離したアラキドン酸と各種脂肪酸による電位依存性ナトリウムチャネルの阻害作用
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八巻 慶汰 , 佐藤 恭佳 , 工藤 雄大 , 川津 健太郎 , 荒川 修 , 高谷 智裕 , 長 由扶子 , 此木 敬一 , 山下 まり
2. 発表標題 抗テトロドトキシンモノクローナル抗体のフグの主要テトロドトキシン類縁体に対する交差反応性評価
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田 基生 , 前野 優香理 , 小瀧 裕一 , 寺田 竜太 , 工藤 雄大 , 長 由扶子 , 此木 敬一 , 山下 まり
2. 発表標題 異種発現環化酵素を用いた新規カイニン酸類縁体の調製
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 袴田 真有 , 東海林 千容 , 長 由扶子 , 安達 栞菜 , 石塚 颯 , 工藤 雄大 , 此木 敬一 , 大鳥 泰克 , 長澤 和夫 , 山下 まり
2. 発表標題 サキシトキシンの推定生合成中間体の合成と有毒淡水産藍藻における同定
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 工藤 雄大 , Charles T. Hanifin , 長 由扶子 , 此木 敬一 , 山下 まり
2. 発表標題 テトロドトキシン含有イモリ由来の新規三環性骨格を持つ2種のグアニジノ化合物
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuko Cho
2. 発表標題 Solving the mystery of saxitoxin biosynthesis in dinoflagellates: turnover, subcellular localization, and regulation
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Marine Natural Products (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mari Yotsu-Yamashita, Yuka Doi, Kotaro Iwasaki, Satori Sasaki, Yuki Kawashima, Noriko Shimada, Osamu Chiba, Kyoka Sato, Yuta Kudo, Yuko Cho, Keiichi Konoki, Makoto Sasaki
2. 発表標題 Marine and Freshwater Toxins, Detection, Structure, and Pharmacology, Possible mode of action of polycavernosides, and Nav blocking activities of highly purified tetrodotoxin analogues
3. 学会等名 PACIFICHEM 2021, Symposium #32, Marine and Freshwater Toxins, Detection (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mari Yotsu-Yamashita , Yuta Kudo , Yuji Yaegashi , Satoshi Numano , Nozomi Ueyama , Charles Hanifin , Yuko Cho , Keiichi Konoki
2. 発表標題 Prediction of biosynthetic pathway towards tetrodotoxin based on the structures of its natural analogues
3. 学会等名 PACIFICHEM 2021 Symposium #51 Biosynthesis of Natural Products (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuko Cho;Shizu Hidema;Takuo Omura;Kazuhiko Koike;Kanae Koike;Hiroshi Oikawa;Keiichi Konoki;Yasukatsu Oshima;Mari Yotsu-Yamashita
2. 発表標題 Localization of the saxitoxin biosynthetic enzyme, SxtA, in the Alexandrium chloroplasts, and its mutations in mRNA 3' UTR might lead toxicity reduction in a non-toxic mutant
3. 学会等名 第19回国際有害藻会議 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 工藤雄大 , 海原大輔 , Charles T. Hanifi , 長 由扶子 , 此木敬一 , 山下まり
2. 発表標題 二次元 NMR long range-HSQMBC を用いた構造解析の有用性の検証
3. 学会等名 日本農芸化学会東北支部第156 回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前野優香理 , 小瀧裕一 , 寺田竜太 , 日高將文 , 長由扶子 , 此木敬一 , 山下まり
2. 発表標題 合成酵素を用いたドウモイ酸類縁体の調製と構造活性相関
3. 学会等名 日本農芸化学会東北支部第156 回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田端滉樹 , 角替俊輔 , 後藤萌香 , 吉尾柊太郎 , 長由扶子 , 村田道雄 , 山下まり , 此木敬一
2. 発表標題 Maitotoxin による細胞膜の Blebbing の機構解明
3. 学会等名 第156回日本農芸化学会東北支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 此木敬一, 松本 健, 木下祥尚, 角替俊輔, 後藤萌香, 吉尾柊太郎, 田端滉樹, 長 由扶子, 八代田陽子, Katherine Chan, Amy Hin, Yan Tong, Kamaldeep Kaur Aulakh, Andrea Habsid, 山下まり, 松森信明, Jason Moffat, Charles Boone, 吉田 稔, 村田道雄
2. 発表標題 マイトトキシンの標的分子探索
3. 学会等名 新学術領域研究(研究領域提案型)「化学コミュニケーションのフロンティア」第8回公開シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下まり, 八重樫優士, 佐藤恭佳, 杉本亜津子, 長由扶子, 此木敬一
2. 発表標題 テロドトキシン類縁体のマウス毒性の再確認およびテロドトキシンのアルカリ初期分解物の単離と構造
3. 学会等名 令和三年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長 由扶子, 土屋成輝, 日出間志寿, 大村卓朗(LAS, 此木敬一, 大島泰克, 山下まり
2. 発表標題 渦鞭毛藻サキントキシン生合成への輸送体阻害剤の影響
3. 学会等名 令和三年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土肥 裕花, 岩崎 浩太郎, 佐々木 理, 川島 悠岐, 島田 紀子, 長 由扶子, 此木 敬一, 佐々木 誠, 山下 まり
2. 発表標題 致死性海藻中毒原因物質ポリカバノシド類の作用機序と構造活性相関
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度仙台大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東海林 千容, 長 由扶子, 安達 菜菜, 石塚 颯, 此木 敬一, 及川 寛, 小池 一彦, 長澤 和夫, 山下 まり
2. 発表標題 麻痺性貝毒サキトキシンの推定生合成中間体の合成と有毒渦鞭毛藻中における同定
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度仙台大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長 由扶子, 日出間 志寿, 大村 卓朗, 小池 一彦, 小池 香苗, 及川 寛, 此木 敬一, 大島 泰克, 山下 まり
2. 発表標題 渦鞭毛藻サキトキシン生合成酵素SxtAの細胞内局在の解明とsxtA遺伝子解析による無毒化機構の提唱
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度仙台大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉 修, 山田 智士, 角替 俊輔, 島田 紀子, 長 由扶子, 高柳 優夏, 星 美波, 安達 菜菜, 石塚 颯, 長澤 和夫, 山下 まり, 此木 敬一
2. 発表標題 合成サキトキシン誘導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 日本農芸化学会2021年度仙台大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島田 紀子, 千葉 修, 角替 俊輔, 長 由扶子, 山下 まり, 此木 敬一
2. 発表標題 電位依存性ナトリウムチャネルを阻害するクロイソカイメン抽出物の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度仙台大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沼野 聡, 工藤 雄大, 長 由扶子, 此木 敬一, 山下 まり
2. 発表標題 ホタテガイ ( <i>Patinopecten yessoensis</i> ) 中における麻痺性貝毒代謝物の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度仙台大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 善 瑞穂, 工藤 雄大, 長 由扶子, 此木 敬一, 山下 まり
2. 発表標題 テトロドトキシン-タンパク質複合体作製のモデル反応と主生成物の構造決定
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度仙台大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八重樫 優, 上山 望, 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
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度仙台大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前野 優香理, 小瀧 裕一, 寺田 竜太, 長 由扶子, 此木 敬一, 山下 まり
2. 発表標題 生合成環化酵素を用いた新規ドウモイ酸類縁体の生産
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度仙台大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 駒崎有紀、寺内将斗、工藤雄大、長 由扶子、山下まり、此木敬一
2. 発表標題 ホタテガイ中腸腺由来オカダ酸アシル基転移酵素の可溶化条件の検討
3. 学会等名 2020年度日本農芸化学会東北支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前野優香理、小瀧裕一、寺田竜太、長由扶子、此木敬一、山下まり
2. 発表標題 生合成環化酵素を用いたドウモイ酸新規類縁体生産系の構築
3. 学会等名 2020年度日本農芸化学会東北支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuko Cho , Shigeki Tsuchiya , Takuo Omura , Kazuhiko Koike , Hiroshi Oikawa , Keiichi Konoki , Yasukatsu Oshima , Mari Yotsu-Yamashita
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 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年度福岡大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田 紀子, 長 由扶子, 此木 敬一, 山下 まり
2. 発表標題 クロイソカイメン抽出物由来電位依存性ナトリウムチャンネル阻害剤の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度福岡大会
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年度福岡大会
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、工藤雄大
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 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 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 Goto, M., Kikuchi, S., Okada, K., Cho, Y., Yotsu-Yamashita, M. and Konoki, K.
2. 発表標題 Screening of novel secondary metabolites from microorganisms associated with the marine sponge <i>Halichondria okadai</i>
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 Tsukamoto, T., Chiba, Y., Tsunogae, S., Yamada, T., Cho, Y., Sakakibara, R., Imazu, T., Tokoro, S., Satake, Y., Ishikawa, Y., Nakane, Y., Mouri, S., Yamamoto, Y., Adachi, M., Nakazaki, A., Nishikawa, T., Wakamori, M., Yotsu-Yamashita, M. and Konoki, K.
2. 発表標題 Sensitivity of the voltage-gated sodium channel subtypes, Nav1.1 to Nav1.7, against guanidine-containing natural products and their analogues
3. 学会等名 The 1st International Symposium on the Chemical Communication (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maeno, Y., Kotaki, Y., Terada, R., Cho, Y., Konoki, K. and Yotsu-Yamashita, M.
2. 発表標題 Identification of biosynthetic intermediates of amnesic shellfish toxin domoic acid and anthelmintic compound kainic acid
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 前野 優香理, 小瀧 裕一, 寺田 竜太, 長 由扶子, 此木 敬一, 山下 まり
2. 発表標題 ドウモイ酸とカイニン酸の新規関連化合物の単離、構造決定と生合成経路
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 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 日本農芸化学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 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 分担者	日出間 志寿  (Hidema Shizu)  (30241558)	福島県立医科大学・医学部・助教   (21601)	
研究 分担者	小池 一彦  (Koike Kazuhiko)  (30265722)	広島大学・統合生命科学研究科(生)・教授   (15401)	

	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	山下 まり  (Yotsu-Yamashita Mari)  (50192430)	東北大学・大学院農学研究科・教授   (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	大島 泰克 (Oshima Yasukatsu)  (60111267)	東北大学・大学院生命科学研究所・教授  (11301)	
研究協力者	大村 卓朗 (Omura Takuo)	株式会社水圏科学コンサルタント・次長	
研究協力者	土屋 成樹 (Tsuchiya Shigeki)	東北大学・大学院農学研究科  (11301)	
研究協力者	小池 香苗 (Koike Kanae)	広島大学  (15401)	
研究協力者	及川 寛 (Oikawa Hiroshi)  (80371855)	国立研究開発法人水産研究・教育機構・水産技術研究所・研究主幹  (82708)	
研究協力者	此木 敬一 (Konoki Keiichi)  (40292825)	東北大学・大学院農学研究科・准教授  (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------