

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15405

研究課題名(和文)メタゲノム解析による陸上テトロドトキシンの生合成経路の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the biosynthetic pathway of terrestrial tetrodotoxin via metagenomic analysis

研究代表者

工藤 雄大(Kudo, Yuta)

東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教

研究者番号：60824662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：フグやイモリに含まれる神経毒テトロドトキシン(TTX)の生合成は未だ解明されていない。陸上におけるTTXの生合成経路解明を目指し、有毒イモリ生息地の環境メタゲノム解析および有毒イモリ由来の新規TTX関連物の探索を行った。有毒イモリ抽出物より新規TTX類縁体を得て、さらに既報成分の構造を改訂した。新規環状グアニジン化合物を複数発見し、そのうち2成分は新規三環性骨格を有することを明らかにした。得られた化合物の化学構造から、陸上におけるTTX生合成経路について知見を得た。また有毒イモリ生息地の環境メタゲノムからFosmid libraryを作成し、PCRスクリーニングと次世代シーケンサーで解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最も有名な自然毒の一つで、重要な食中毒原因物質でもあるテトロドトキシン(TTX)の生合成に関する研究を行った。有毒イモリより新たなTTX類縁体を2種同定することができ、さらに既報の成分1種の構造改訂を行った。新規骨格構造を持つ化合物2種を含む新規環状グアニジン化合物を得て、その構造を詳細に解析した。陸上におけるTTXの推定生合成およびシャント経路において多様な化合物が生成することを示し、新規化合物の構造から生合成経路への新たな知見が得られたことから、学術的・社会的な意義がある。有毒イモリ生息地の環境メタゲノムの塩基配列を解読し、今後、生合成経路の解明に貢献し得るデータが取得できた。

研究成果の概要(英文)：The biosynthesis of tetrodotoxin (TTX), a potent neurotoxin distributed in pufferfish and newt, has not yet been elucidated. With the aim of elucidating the biosynthetic pathway of TTX in terrestrial organisms, we conducted metagenomic analysis of environmental DNA obtained from the toxic newt habitats, and screening for new TTX-related compounds from toxic newts. New TTX analogues was identified from the toxic newt extract. The structure of the previously reported TTX analogue was revised in this study. We discovered novel cyclic guanidino compounds including two novel skeletal tricyclic compounds. The chemical structures of the obtained compounds provided insight into the biosynthetic/shunt pathways of TTX in terrestrial organisms. The fosmid metagenomic library was prepared from the environmental samples of the toxic newt habitat. PCR screening of possible biosynthetic genes of TTX and sequencing of the library by Next Generation Sequencer were performed.

研究分野：天然物化学

キーワード：テトロドトキシン イモリ 生合成 構造解析 メタゲノム

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

テトロドトキシン (tetrodotoxin, TTX, 1) は電位依存性ナトリウムチャネルを強力に阻害する神経毒であり、フグや巻貝などの海洋生物、陸上のイモリやカエルなど広範な生物種に含まれる。代表的な自然毒でありながら、TTX の生合成は未だ解明されていない。食中毒の原因物質として、また強力な生物活性と特異な構造を有する天然有機化合物として、TTX の生合成の解明は重要な課題である。しかしながら、生合成に関連する遺伝子や酵素および TTX を構成する小分子は未同定であり、生合成経路を解明するための手がかりが乏しい状況にある。

生合成の研究には TTX の生産者の同定が重要であるが、イモリの TTX の起源は外因性か内因性かの議論が長らく続いている。研究代表者らの先行研究では、有毒イモリの卵を孵化させて研究室で人工飼育したアカハライモリ (*Cynops pyrrhogaster*) が TTX の生産能を持たないこと、さらに無毒となったイモリが経口投与された TTX やその類縁体を身体組織に蓄積することが示された。^{1,2} イモリの毒が外因性であることを示唆するこれらの結果から、有毒イモリ生息地に真の TTX 生産者がいると推測した。また、TTX を含有するイモリから、新規 TTX 類縁体および TTX の生合成に関連すると推測される新規グアニジノ化合物を探索し、それらの化学構造から陸上における TTX の生合成経路を推定してきた。³⁻⁵ 生合成関連物の探索によって推定した生合成経路に基づき、未知の TTX 生産者を含む環境サンプル中のメタゲノムを解析することで、TTX の生合成遺伝子が同定できると考えた。

2. 研究の目的

本研究では陸上における TTX の生合成経路の解明を目指し、以下の二つの目的を設定した。

- (1) TTX の最終構造からは、その複雑な構造がどのように構築されるかを予測することは困難である。天然に存在する TTX の生合成関連物(生合成中間体)を新たに同定することで、生合成経路の同定を目指した。質量分析器 (MS) を用いて有毒イモリから TTX に関連すると思われる新規成分を探索した。新規 TTX 類縁体および TTX 関連化合物の化学構造を解析し、その構造から TTX の生合成経路の推定を試みた。
- (2) TTX の生合成遺伝子の同定を目指した。未知の TTX 生産者が有毒イモリの生息地に存在すると考え、有毒イモリの付着菌および有毒イモリが生息する湿地帯の土壌・水質から、環境メタゲノムを取得した。環境メタゲノムの塩基配列を解析することで、TTX の推定生合成遺伝子の同定を目指した。

3. 研究の方法

(1) 有毒イモリからの新規化合物の探索と構造解析

TTX を含有するイモリの粗抽出物から高分解能 LC-MS を用いた新規化合物の探索を行った。アメリカのサメハダイモリ (*Taricha granulosa*)、日本のオキナワシリケンイモリ (*Cynops ensicauda popei*) から新規成分と推測される成分を各種クロマトグラフィーで精製し、NMR で構造を解析した。DFT 計算によるケミカルシフトおよびカップリング定数の解析と DP4+ による相対立体化学の解析で構造を確認した。得られた 1-*N*-hydroxy 型の TTX 類縁体 2 種に関しては、Zn-AcOH による *N*-hydroxy 基の還元を行うことで構造を確認した。さらに反応生成物を新規 TTX 類縁体の標品として、有毒イモリから同定を試みた。

(2) 有毒イモリ生息地における環境 DNA のメタゲノム解析

TTX を含有するイモリおよび、その生息地の土壌と水質を採集した。イモリの付着菌および各環境サンプルより DNA を抽出し(環境 DNA)、不純物の除去およびサイズ選択 (~40 kb) を行った。環境 DNA を insert として Fosmid ベクターに組み込み、Fosmid library を作製した。各種条件を検討することでライブラリーサイズの拡張を試みた。推定生合成経路上の酵素を指標として、縮重プライマーを用いて目的の酵素遺伝子を有するクローンのスクリーニングを行った。選抜したクローンから、insert 部分を制限酵素で切り出し、その塩基配列を次世代シーケンサーで解析した。環境 DNA から TTX の生合成遺伝子を探索した。

4. 研究成果

(1) 有毒イモリからの新規化合物の探索と構造解析

オキナワシリケンイモリより検出された新規 TTX 類縁体を単離構造解析し、主に NMR による解析で 1-hydroxy-8-*epi*TTX (2) と同定した(図 1A)。さらに、サメハダイモリより過去に報告がある *N*-hydroxy 型の TTX 類縁体 1-hydroxy-5,11-dideoxyTTX⁶ が得られた。本化合物の立体化学を再解析し、1-hydroxy-8-*epi*-5,11-dideoxyTTX (3) と構造改訂した(図 1A)。それぞれ Zn-AcOH による還元反応に供し、HILIC-LC-MS で反応物を解析した。化合物 2 の生成物が過去に単離した 8-*epi*TTX (4) と同一の保持時間を示すことから、2 が 1-hydroxy-8-*epi*TTX であることを確認した(図 1B)。さらに、3 の反応生成物として得られた 8-*epi*-5,11-dideoxyTTX (5) がサメハダイモリの抽出精製物から LC-MS で検出され、5 が天然に存在する新規 TTX 類縁体であることを明らかにした(図 1C)。以上より、有毒イモリに特異的な 8-*epi* 体および 1-*N*-hydroxy 体の TTX 類縁体を複数同定し、陸上における TTX 類縁体の多様性を示した。⁷

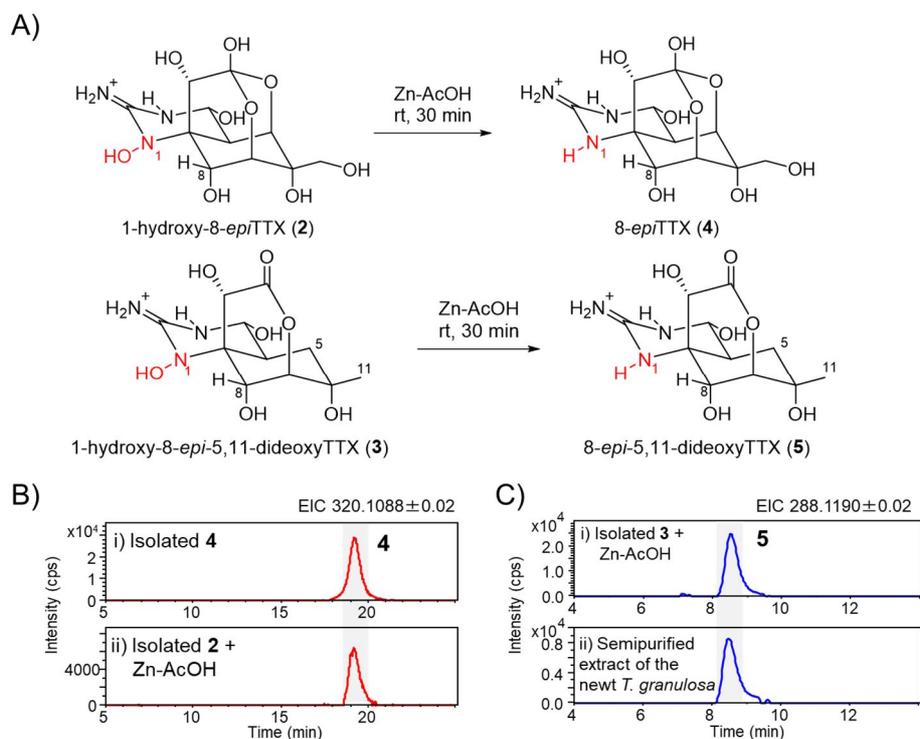


図1 (A) 新規テトロドトキシシン (TTX) 類縁体 1-hydroxy-8-epiTTX (2)と構造改訂した 1-hydroxy-8-epi-5,11-dideoxyTTX (3)、およびそれら還元生成物 (4, 5)の化学構造。(B) LC-MSによる2の反応物解析 (i) 単離した既知 TTX 類縁体 4⁵, (ii) 2の還元生成物。(C) LC-MSによる3の反応物解析 (i) 3の還元生成物, (ii) サメハダイモリ (*Taricha granulosa*) の抽出精製物

サメハダイモリより新規環状グアニジノ化合物 Tgr-238 (6)と Tgr-240 (7)を発見し、その構造を解析した(図2)。また、先行研究⁵により存在が示唆されていた Cep-228A (8)を NMR で解析可能な量を得て、その構造を解析した(図2)。さらに新規性の高い構造を持つ成分として、新規三環性骨格を有する Tgr-288 (9)と Tgr-210 (10)を発見した(図2)。Tgr-288 は二成分 (Tgr-288A (9a)と Tgr-288B (9b)) の混合物であり、long-range HSQMBBC⁸による⁴J_{CH}の解析や C-H カップリング定数の DFT 計算によってその構造を詳細に解析した。また DP4+⁹による解析を行い、推定した相対立体配置が支持されることを確認した。

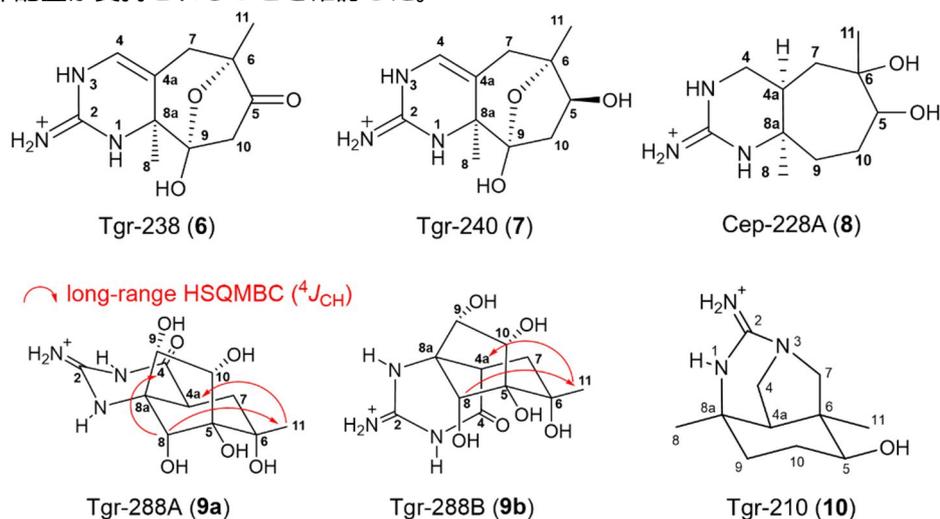


図2 . 環状グアニジノ化合物 Tgr-238 (6), Tgr-240 (7), Cep-228A (8), Tgr-288A (9a), Tgr-288B (9b), Tgr-210 (10)の化学構造と、化合物9の long-range HSQMBBCによる⁴J_{CH}の解析

先行研究で得られた化合物の構造から、グアニジノ基を有するモノテルペン geranyl guanidineを由来とする経路を提唱してきた。^{3,4} 本研究で得られたいずれの成分も geranyl guanidine に由来する成分として妥当な構造を有していた。先行研究³⁻⁵と本研究で得られた化合物^{7,10}の化学構造から図3に示す分岐型の生合成およびシャント経路が推定された。陸上 TTX の推定生合成経路ではユニークな構造を有するグアニジノ化合物群が生成されることを示す結果を得た。以上

の成果を関連学会で発表し、論文を公表した。^{7,10}

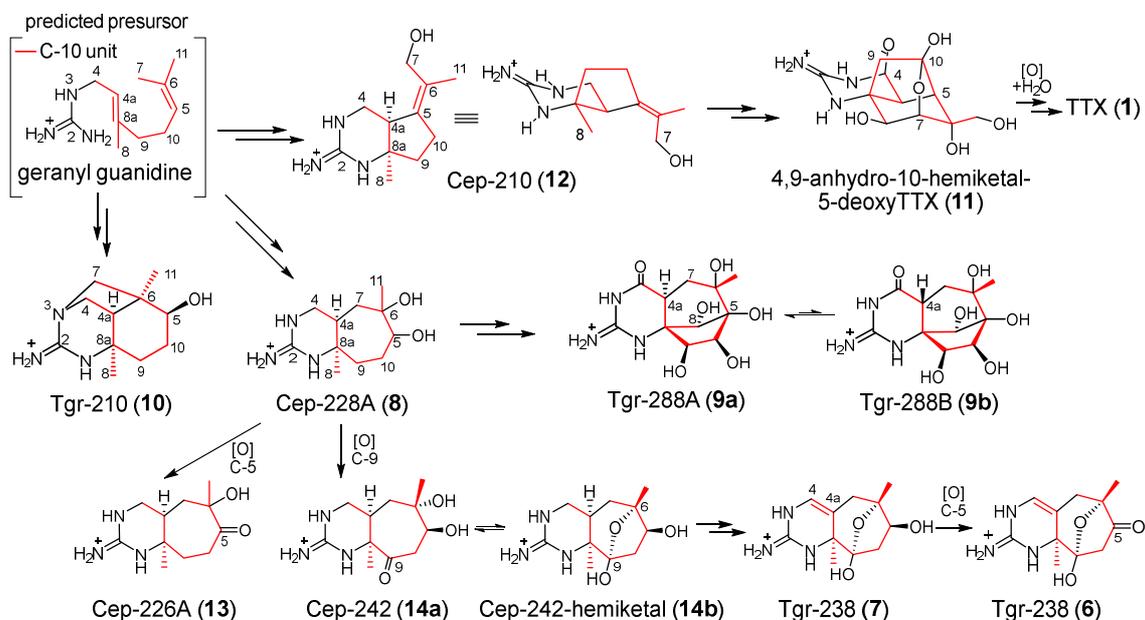


図3. 陸上におけるテトロドトキシンの推定生合成およびシャント経路

(2) 有毒イモリ生息地における環境DNAのメタゲノム解析

各環境サンプルより得た環境DNAをinsertとして、Fosmid libraryを作製した。サンプリング方法、長鎖DNAの抽出法、サイズ選択方法、fosmidベクターへの導入方法の各段階を検討し、ファージパッケージングの効率を向上させ、38万クローンからなるFosmid libraryが作製できた。縮重プライマーを用いたPCRスクリーニングを全クローンに対して実施したところ、目的のサイズのバンドを示すいくつかのクローンが発見できた。PCRスクリーニングのヒットを含む、選抜した2千クローンのFosmidからinsert配列のみを切り出し、次世代シーケンサーによる塩基配列解析を委託した。得られた配列は環境DNAとして妥当な内容であることがBLAST解析から示され、多数の二次代謝産物の生合成遺伝子クラスターが含まれていることが確認された。探索の指標としていた酵素に対応する塩基配列も複数確認できた。有毒イモリ生息地の環境DNAによって構成される独自のライブラリー、およびその一部の塩基配列情報を得ることに成功したが、未だTTX生合成遺伝子と推定できるものはなく、詳細なバイオインフォマティクス解析と更なる生合成遺伝子探索が必要であると考えられた。

<引用文献>

- (1) Kudo, Y.; Chiba, C.; Konoki, K.; Cho, Y.; Yotsu-Yamashita, M. Confirmation of the Absence of Tetrodotoxin and Its Analogues in the Juveniles of the Japanese Fire-Bellied Newt, *Cynops Pyrrhogaster*, Captive-Reared from Eggs in the Laboratory Using HILIC-LC-MS. *Toxicon* **2015**, *101*, 101–105.
- (2) Kudo, Y.; Chiba, C.; Konoki, K.; Cho, Y.; Yotsu-Yamashita, M. Dietary Administration of Tetrodotoxin and Its Putative Biosynthetic Intermediates to the Captive-Reared Non-Toxic Japanese Fire-Bellied Newt, *Cynops Pyrrhogaster*. *Toxicon* **2017**, *137*, 78–82.
- (3) Kudo, Y.; Yamashita, Y.; Mebs, D.; Cho, Y.; Konoki, K.; Yasumoto, T.; Yotsu-Yamashita, M. C5-C10 Directly Bonded Tetrodotoxin Analogues: Possible Biosynthetic Precursors of Tetrodotoxin from Newts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14546–14549.
- (4) Kudo, Y.; Yasumoto, T.; Mebs, D.; Cho, Y.; Konoki, K.; Yotsu-Yamashita, M. Cyclic Guanidine Compounds from Toxic Newts Support the Hypothesis That Tetrodotoxin Is Derived from a Monoterpene. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8728–8731.
- (5) Kudo, Y.; Yotsu-Yamashita, M. Isolation and Biological Activity of 8-Epitetrodotoxin and the Structure of a Possible Biosynthetic Shunt Product of Tetrodotoxin, Cep-226A, from the Newt *Cynops Ensicauda* Popei. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 1656–1663.

- (6) Kotaki, Y.; Shimizu, Y. 1-Hydroxy-5,11-Dideoxytetrodotoxin, the First N-Hydroxy and Ring-Deoxy Derivative of Tetrodotoxin Found in the Newt *Taricha Granulosa*. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 827–830.
- (7) Kudo, Y.; Hanifin, C. T.; Kotaki, Y.; Yotsu-Yamashita, M. Structures of N-Hydroxy-Type Tetrodotoxin Analogues and Bicyclic Guanidinium Compounds Found in Toxic Newts. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2706–2717.
- (8) Williamson, R. T.; Buevich, A. V.; Martin, G. E.; Parella, T. LR-HSQMBC: A Sensitive NMR Technique to Probe Very Long-Range Heteronuclear Coupling Pathways. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3887–3894.
- (9) Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. Beyond DP4: An Improved Probability for the Stereochemical Assignment of Isomeric Compounds Using Quantum Chemical Calculations of NMR Shifts. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12526–12534.
- (10) Kudo, Y.; Hanifin, C. T.; Yotsu-Yamashita, M. Identification of Tricyclic Guanidino Compounds from the Tetrodotoxin-Bearing Newt *Taricha Granulosa*. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3513–3517.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yuta Kudo, Charles T. Hanifin, Mari Yotsu-Yamashita	4. 巻 23
2. 論文標題 Identification of Tricyclic Guanidino Compounds from the Tetrodotoxin-Bearing Newt <i>Taricha granulosa</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3513 ~ 3517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c00916	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 Kaitlin E. Creamer, Yuta Kudo, Bradley S. Moore, Paul R. Jensen	4. 巻 7
2. 論文標題 Phylogenetic Analysis of the Salinipostin -butyrolactone Gene Cluster Uncovers New Potential for Bacterial Signalling-molecule Diversity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbial Genomics	6. 最初と最後の頁 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/mgen.0.000568	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 該当する
1. 著者名 Michiru Akamatsu, Ryosuke Hirozumi, Yuko Cho, Yuta Kudo, Keiichi Konoki, Yasukatsu Oshima, Mari Yotsu-Yamashita	4. 巻 20
2. 論文標題 First Identification of 12 -Deoxygonyautoxin 5 (12 -Gonyautoxinol 5) in the Cyanobacterium <i>Dolichospermum circinale</i> (TA04) and 12 -Deoxysaxitoxin (12 -Saxitoxinol) in <i>D. circinale</i> (TA04) and the Dinoflagellate <i>Alexandrium pacificum</i> (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 Yuta Kudo, Charles T. Hanifin, Yuichi Kotaki, Mari Yotsu-Yamashita	4. 巻 83
2. 論文標題 Structures of N-Hydroxy-Type Tetrodotoxin Analogues and Bicyclic Guanidinium Compounds Found in Toxic Newts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2706 ~ 2717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.0c00623	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 該当する

1. 著者名 Yuta Kudo, Takayoshi Awakawa, Yi-Ling Du, Peter A. Jordan, Kaitlin E. Creamer, Paul R. Jensen, Roger G. Linington, Katherine S. Ryan, Bradley S. Moore	4. 巻 15
2. 論文標題 Expansion of Gamma-Butyrolactone Signaling Molecule Biosynthesis to Phosphotriester Natural Products	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 3253 ~ 3261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.0c00824	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 Satoshi Numano, Yuta Kudo, Yuko Cho, Keiichi Konoki, Yoshimasa Kaga, Kazuo Nagasawa, Mari Yotsu-Yamashita	4. 巻 278
2. 論文標題 Two new skeletal analogues of saxitoxin found in the scallop, <i>Patinopecten yessoensis</i> , 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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 工藤 雄大, 山下 まり
2. 発表標題 陸上テトロドトキシンの生合成解明を目指した有毒イモリ由来の新規化合物の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会 大会シンポジウム (招待講演)
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 Yuta Kudo
2. 発表標題 Structures of novel analogues and possible biosynthetic intermediates/shunts of tetrodotoxin obtained from toxic newts
3. 学会等名 Korea-Japan Joint Workshop on Biofunctional Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuta Kudo, Charles Hanifin, Mari Yotsu-Yamashita
2. 発表標題 Identification of new analogues and possible biosynthetic shunt products of terrestrial tetrodotoxin aimed at elucidating its biosynthesis
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (招待講演) (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. Hanifin, 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 第156回 農芸化学会東北支部大会
4. 発表年 2021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サメハダイモリより得られた新規三環性骨格を有するグアニジノ化合物の構造解析
3. 学会等名 第63回 天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuta Kudo, Charles T. Hanifin, Yuko Cho, Keiichi Konoki, Mari Yotsu-Yamshita
2. 発表標題 Identification of New Analogues and Putative Biosynthetic Intermediates/Shunts of Tetrodotoxin from Toxic Newts
3. 学会等名 ACS Publications Symposium: The Power of Chemical Transformations (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 工藤 雄大, Charles T. Hanifin, 山下 まり
2. 発表標題 新規三環性骨格を有するグアニジノ化合物の構造解析
3. 学会等名 第32 回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2021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 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 菜菜, 石塚 颯, 工藤 雄大, 此木 敬一, 大島 泰克, 長澤 和夫, 山下 まり
2. 発表標題 サキ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 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 Possible mode of action of polycavernosides, and Nav blocking activities of highly purified tetrodotoxin analogues
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (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	The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Mari Yotsu-Yamashita, Satoshi Numano, Yuta Kudo, Yuko Cho, Keiichi Konoki, Yoshimasa Kaga, Kazuo Nagasawa
2. 発表標題	Hemiaminal type saxitoxin analogues found in the scallop, <i>Patinopecten yessoensis</i>
3. 学会等名	9th International Conference on Harmful Algae (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	工藤 雄大, Charles T. Hanifin, 山下 まり
2. 発表標題	有毒イモリより得られた新規テトロドトキシン類縁体および環状グアニジノ化合物
3. 学会等名	第62回 天然有機化合物討論会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	工藤 雄大, Charles T. Hanifin, 山下 まり
2. 発表標題	有毒イモリより得られた新規テトロドトキシン類縁体と推定生合成関連化合物の構造
3. 学会等名	第31 回万有仙台シンポジウム
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 工藤 雄大, Xiaoyu Tang, Jonathon, L. Baker, Anna Edlund, Bradley S. Moore
2. 発表標題 ヒト虫歯菌が生産するテトラミン酸系抗生物質
3. 学会等名 第155回 農芸化学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工藤 雄大, Charles T. Hanifin, 山下 まり
2. 発表標題 アメリカ産テロドトキシン含有イモリより得られた新規環状グアニジノ化合物
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
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 第155回 農芸化学会東北支部大会
4. 発表年 2020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年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤 彩菜, 白石 太郎, 葛山 智久, 新谷 尚弘, 工藤 雄大, 山下 まり, 阿部 敬悦, 横田 明, 矢部 修平
2. 発表標題 「天狗の麦飯」から分離されたクテドノバクテリア (<i>Dictyobacter alpinus</i> Uno16) からの抗菌化合物の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八重樫 優士, 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年度大会
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, 工藤 雄大
2. 発表標題 テトロドトキシン類縁体のマウス毒性の再確認およびテト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3年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

FRIS HP, 工藤雄大助教 『Organic Letters』 誌に論文掲載
<https://www.fris.tohoku.ac.jp/feature/topics/detail---id-911.html>
FRIS HP, 工藤雄大 助教 論文掲載およびEditor's Choiceに選出
<http://www.fris.tohoku.ac.jp/feature/topics/detail---id-806.html>
FRIS HP, 工藤雄大 助教 『ACS Chemical Biology』 に論文掲載
<http://www.fris.tohoku.ac.jp/feature/topics/detail---id-844.html>
東北大学天然物生命化学分野HP
<https://www.agri.tohoku.ac.jp/bukka/index-j.html>

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	山下 まり (Yamashita Mari) (50192430)	東北大学・農学研究科・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		
米国	University of California, San Diego	Utah State University	
カナダ	University of British Columbia	Simon Fraser University	