

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2017～2020
課題番号：17H02199
研究課題名(和文) 各種疾病治療を目指した電位依存性ナトリウムチャンネルサブタイプ選択的阻害剤の探索

研究課題名(英文) Screening of the voltage-gated sodium channel blockers to discover the lead compounds for therapeutic purposes

研究代表者
此木 敬一 (Konoki, Keiichi)

東北大学・農学研究科・准教授

研究者番号：40292825
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,700,000円

研究成果の概要(和文)：1) 研究協力者より調達したTTX類縁体に対するNav1.1-1.7の感受性を調べ、チリキトキシン(ChTX)が立体反発によりNav1.7に対して低結合性を示すこと、2) 既報に反して4,9-anhydroTTXがNav1.6に対して低結合性であること、3) デオキシ体はいずれのNavサブタイプに対しても低結合性であることを明らかにした。
2) 別の研究協力者よりお預かりした各種TTX、STX誘導体のNav阻害活性を調べ、通常は低結合性を示すNav1.5に対して高親和性を示す誘導体を見出した。
3) クロイソカイメン抽出物よりNav阻害物質としてアラキドン酸を見出し、その機構詳細を調査した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

9つある電位依存性ナトリウムチャンネル(Nav)は「不整脈」や「癲癇」「慢性疼痛」の源である。こうした疾患治療の原石と言えるNav阻害剤を探索した本研究の意義は重要である。簡便かつ安価に判別できるハイスループットスクリーニング系の構築は困難であったが、代替法として多検体処理には不向きであった電気生理的手法を用いてクロイソカイメンからアラキドン酸をスクリーニングした成果を特記したい。さらに同手法を用いて特定のサブタイプに親和性または阻害性を示したテトロドトキシンおよびサキシトキシンの誘導体は医薬資源の原石であり、今後、さらに発展させていく所存である。

研究成果の概要(英文)：We examined the sensitivity of Nav1.1-1.7 to TTX analogues provided by a collaborator and found that 1) chiriQuitoxin (ChTX) exhibits low affinity to Nav1.7 due to steric repulsion against isoleucine residues in the TTX binding site, 2) contrary to previous reports, 4,9-anhydroTTX exhibits low affinity to Nav1.6, 3) the deoxy analogues exhibit low affinity to any Nav subtype.

We investigated the Nav inhibitory activity of various natural and non-natural TTX and STX derivatives provided by other collaborators and found that one of the derivatives showed high affinity for Nav1.5, which is normally insensitive to TTX or STX.

We found arachidonic acid as an inhibitor of Nav expressed in mouse neuroblastoma Neuro 2A from the marine sponge Halichondria okadai, and investigated the details of the inhibition mechanism.

研究分野：天然物化学

キーワード：電位依存性ナトリウムチャンネル 電気生理実験 テトロドトキシン サキシトキシン クロイソカイメン サブタイプ選択性 スクリーニング 医薬資源

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

[目的]「慢性疼痛」は「不整脈」や「癲癇」とともに、興奮性細胞に発現する電位依存性ナトリウムチャンネル(Na_v)に一部の原因が見出されている。9つのサブタイプからなる Na_v1 型であるが、臓器毎に特定のサブタイプが単独で発現するわけではない。 Na_v1 型は重要な創薬標的であるが、各種疾患に処方される治療薬はサブタイプ選択性に乏しく、必然的に副作用を伴う。

「慢性疼痛」の治療を見据えた創薬研究においてハイスループットスクリーニング (High-throughput Screening: HTS) 系の構築は重要である。既存の HTS 系は高額装置を必要とするが、唯一、細胞毒性を指標とする判別法は簡便に行える手法である。この方法では、 Nav 活性化剤であるベラトリジン (VER) と Na^+, K^+ -ATPase 阻害剤であるウワバインの添加により致死に近い状態になるマウス神経芽細胞腫 Neuro 2A (N2A) を同時に共存させるテトロドトキシン (TTX) 誘導体が同細胞の生存率を上げる仕組みに基づいているが、N2A は複数の Nav サブタイプが共存しており、また、ベラトリジンとウワバインの添加による偽陽性反応も観測される。

2. 研究の目的

2015年ノーベル生理学賞の受賞された大村智先生が発見されたアバメクチン、上村大輔先生が発見されたハリコンドリン B、ラスカー賞受賞の遠藤章先生が発見されたメバスタチンが後年、種々疾病の治療薬となったように、天然毒は創薬の格好のリードとなりうる。本研究では、研究協力者より入手する TTX 類縁体、軟体動物のクロイソカイメンより純化した 48 種類の共生細菌抽出物より、慢性疼痛や不整脈の軽減に繋がるサブタイプ選択的な Na_v 阻害剤を見出すことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) HTS スクリーニング系の構築

既報を改変し、 $\text{Na}_v1.2$ を一過性発現させた 293T 細胞を用意し、VER の細胞毒性を TTX が抑制するかどうか調べた。

(2) ホールセル記録法により、一方、研究協力者が化学合成または単離・精製した TTX 類縁体、STX 誘導体に対する $\text{Na}_v1.1-1.7$ の感受性を調べた。

(3) クロイツカイメンより純化した 48 種類の共存菌より Nav 阻害剤を探索する計画を実施する前に、クロイツカイメンより Nav 阻害剤を探索することにした。

(4) 物質ベースでの探索が迅速性に欠くことがわかったため、より大きなライブラリーを提供できる DNA ライブラリーを用意し、マウス神経芽細胞腫 Neuro 2A に発現する Nav に結合性を示す DNA を探索した (Cell Selex)。

4. 研究成果

(1) 293T 細胞における $\text{Na}_v1.2$ の発現量は少なく、TTX による細胞の蘇生を評価できなかった。別報に従い、同発現細胞にベラトリジンを添加して生じる細胞膜の脱分極を膜電位感受性蛍光色素の蛍光強度変化で捉える試みを実施したが、既報を再現できなかった。予め複数の Na_v サブタイプが発現するマウス神経芽細胞腫 Neuro 2A (N2A) に対して、CRISPR/Cas9 と配列特異的なシングルガイド RNA (sgRNA) を用いるゲノム編集も試みたが、遺伝子欠損株のクローニングは困難であった。以上の経緯により、当初、目指した HTS 系の構築を断念した。

(2) 電気生理学的手法の一つであるホールセル記録法により、チリキトキシン (CHTX) が $\text{Na}_v1.7$ に対して低結合性を示したこと、2) 4,9-anhydroTTX が既報に反し $\text{Na}_v1.6$ に対する高選択性を示さなかったこと、3) いずれのデオキシ TTX もいずれの Nav サブタイプに対して低結合性を示したことを明らかにした。CHTX は TTX の C-11 位にグリシンが結合した誘導体とみなせるが、C-11 側鎖のアミノ基がドメイン 3 上の TTX 結合部位に配列するイソロイシン残基と反発することが共同研究者によるドッキング実験により明らかとなった。また、我々は既報にて 4,9-anhydroTTX を保存するために用いていたジメチルスルオキシド (DMSO) を疑い、4,9-anhydroTTX を DMSO 含有溶液に保存し、一定期間後、 $\text{Na}_v1.6$ に対する

選択性の有無が生じるかどうか調べたが、保存条件や保存期間に関わらず、293T細胞に一過性発現させた $\text{Na}_v1.6$ に対する 4,9-anhydroTTX の高結合性を再現するに至らなかった。

物質量の確保が困難で、 Na_v 結合性が調べられていなかった 4-epiTTX、11-oxoTTX などの TTX 類縁体の Na_v 阻害活性を調査した。これらの成果を現在、査読つき原著論文を投稿中である。また、非天然型/合成 STX 誘導体の $\text{Na}_v1.2$ 、 $\text{Na}_v1.5$ 、 $\text{Na}_v1.7$ に対する結合性を評価した。顕著なサブタイプ選択性を示す化合物は見出されなかったが、 $\text{Na}_v1.5$ に対して高結合性を示す化合物が見出された。この性質は TTX やサキシトキシン (STX) が示さない性質であり、今後も構造活性相関研究を継続し、医薬資源としての可能性を見出したいと考えている。

(3) クロイソカイメンをアセトンに浸漬して得られた抽出物より分画操作後、ヘキサン画分中に N2A に発現する Na_v を阻害する物質の存在を確認した。順次、シリカゲルクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーを行い、 Na_v 阻害物質としてアラキドン酸 (AA) を単離した。AA による $\text{Na}_v1.4$ 、 $\text{Na}_v1.5$ の阻害は報告済みであったが、N2A が主に $\text{Na}_v1.7$ を発現することから各種脂肪酸との比較を兼ねて阻害機構の詳細を調べた。その結果、静止状態、活性化状態、不活性化状態のうち、静止状態、不活性化状態にある Na_v を阻害することを明らかにした。

(4) 40 残基のランダム配列を含む DNA ライブラリーを基に Cell-SELEX を行い、N2A に発現する Na_v に親和性を示す DNA をスクリーニングした。結合した DNA を溶出させる方法として加熱条件、TTX 添加条件を試みたが、Cell-SELEX を複数サイクル経た後に濃縮された DNA は Na_v を阻害しなかった。N2A には Na_v 以外の膜タンパク質が多数含まれているため、スクリーニングできなかった可能性を考え、リコンビナント Na_v に高結合性を示す DNA をスクリーニングする予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kanna Adachi ‡, Tomoshi Yamada ‡, Hayate Ishizuka, Mana Oki, Shunsuke Tsunogae, Noriko Shimada, Osamu Chiba, Tatsuya Orihara, Masafumi Hidaka, Takatsugu Hirokawa, Minami Odagi, Keiichi Konoki*, Mari Yotsu-Yamashita* and Kazuo Nagasawa*	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 Satoshi Numano, Yuta Kudo, Yuko Cho, Keiichi Konoki and Mari Yotsu-Yamashita*	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
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 Keiichi Konoki*, Daniel G. Baden, Todd Scheuer and William A. Catterall	4. 巻 11
2. 論文標題 Molecular determinants of brevetoxin binding to voltage-gated sodium channels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins11090513	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 and 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
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 Yukari Maeno, Ryuta Terada, Yuichi Kotaki, Yuko Cho, Keiichi Konoki and Mari Yotsu-Yamashita*	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) 10.3390/toxins11090539	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 Yuko Cho*, Shigeki Tsuchiya, Takuo Omura, Kazuhiko Koike, Hiroshi Oikawa, Keiichi Konoki, Yasukatsu Oshima, Mari Yotsu-Yamashita	4. 巻 9
2. 論文標題 Metabolomic study of saxitoxin analogues and biosynthetic intermediates in dinoflagellates using 15N-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 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 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 Yuko Cho, Shigeki Tsuchiya, Takuo Omura, Kazuhiko Koike, Hiroshi Oikawa, Keiichi Konoki, Yasukatsu Oshima, Mari Yotsu-Yamashita	4. 巻 9
2. 論文標題 Metabolomic study of saxitoxin analogues and biosynthetic intermediates in dinoflagellates using 15N-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 Mari Yotsu-Yamashita, Yuuma Nagaoka, Koji Muramoto, Yuko Cho, Keiichi Konoki	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
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 Yuta Kudo, Chikafumi Chiba, Keiichi Konoki, Yuko Cho, Mari Yotsu-Yamashita	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) 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 Hisashi Onoue, Riho Marubayashi, Erina Ishikawa, Keiichi Konoki, Kohei Torikai, Makoto Ebine, Michio Murata, Tohru Oishi	4. 巻 82
2. 論文標題 Syntheses and biological activities of the LMNO, ent-LMNO, and NOPQR(S) ring systems of Maitotoxin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9595-9618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b01658	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 Tadaaki Tsukamoto, Yukie Chiba, Minoru Wakamori, Tomoshi Yamada, Shunsuke Tsunogae, Yuko Cho, Ryo Sakakibara, Takuya Imazu, Shouta Tokoro, Yoshiki Satake, Masaatsu Adachi, Toshio Nishikawa, Mari Yotsu-Yamashita, Keiichi Konoki	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 3811-3892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 Yukari Maeno, Yuichi Kotaki, Ryuta Terada, Yuko Cho, Keiichi Konoki, Mari Yotsu-Yamashita	4. 巻 8
2. 論文標題 Six domoic acid related compounds from the red alga, <i>Chondria armata</i> , and domoic acid biosynthesis by the diatom, <i>Pseudo-nitzschia multiseriata</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18651-w	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45件(うち招待講演 0件/うち国際学会 8件)

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(広島国際会議場, 広島市, 2019年9月11-13日)
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 ドゥ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
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会(広島国際会議場, 広島市, 2019年9月11-13日)
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(弘前大学, 弘前市, 2019年11月9日)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○角替俊輔, Katherine Chan, Amy Hin Yan Tong, Kamaldeep Kaur Aulakh, Andrea Habsid, 八代田陽子, Jason Moffat, Charles Boone, 山下まり, 村田道雄, 此木敬一
2. 発表標題 Crisprスクリーニングによる maitotoxin の標的分子探索 (1)
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 (弘前大学, 弘前市, 2019年11月9日)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 角替俊輔, Katherine Chan, Amy Hin Yan Tong, Kamaldeep Kaur Aulakh, Andrea Habsid, 八代田陽子, Jason Moffat, Charles Boone, 山下まり, 村田道雄, ○此木敬一
2. 発表標題 Crisprスクリーニングによる maitotoxin の標的分子探索 (2)
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 (弘前大学, 弘前市, 2019年11月9日)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○山下まり, 土肥裕花, 島田紀子, 岩崎浩太郎, 佐々木 理, 川島悠岐, 此木敬一, 佐々木誠
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
3. 学会等名 科研費新学術領域研究 化学コミュニケーションのフロンティア 第6回公開シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○Cho, 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 (Stonehill College, Easton, USA, June 16 - 21, 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○Yukari Maeno, Yuichi Kotaki, Ryuta Terada, Yuko Cho, Keiichi Konoki and Mari Yotsu-Yamashita
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 (Stonehill College, Easton, USA, June 16 - 21, 2019) (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 (Tohoku University, Sendai, Aug 27-28) (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 (Tohoku University, Sendai, Aug 27-28) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長 由扶子, 土屋成輝, 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 渦鞭毛藻の麻痺性貝毒生成に対する 5-ethynyl-2'-deoxyuridine の影響と作用点
3. 学会等名 平成31年度公益社団法人日本水産学会春季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下まり, 佐藤恭佳, 工藤雄大, 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調製
3. 学会等名 平成31年度公益社団法人日本水産学会春季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本敬太, 工藤雄大, 宮坂忠親, 安立昌篤, 長 由扶子, 此木敬一, 千葉親文, 西川俊夫, 山下まり
2. 発表標題 テトロドトキシン推定生合成中間体のテトロドトキシン含有生物への投与
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長 由扶子, 土屋成輝, 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 渦鞭毛藻におけるサキシトキシン生合成の ¹⁵ N同位体標識硝酸ナトリウムを用いたメタボロミクス解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019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 東日本で養殖したホタテガイ中のLC-MS/MSによる麻痺性貝毒分析
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前野優香理, 寺田竜太, 小瀧裕一, 長 由扶子, 此木敬一, 山下まり
2. 発表標題 カイニン酸新規類縁体の探索及び生合成経路の推定
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 春日政人, Clyde Gorapava Puilingi, 角替俊輔, 中崎敦夫, 長 由扶子, 西川俊夫, 此木 敬一, 山下 まり
2. 発表標題 ソロモン諸島産の海洋生物中のNav阻害活性物質の探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田智士, 安達栞菜, 長由扶子, 山下まり, 此木敬一, 長澤 和夫
2. 発表標題 電位依存性ナトリウムチャネルに対するサキシトキシン誘導体の阻害活性評価
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺内将斗, 古用幸愛, 長 由扶子, 山下まり, 此木敬一
2. 発表標題 ホタテガイ中腸腺のオカダ酸アシル化酵素の探索に向けた活性測定法の開発
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南野 宏, 土川博史, 村田道雄, 此木敬一
2. 発表標題 スピロイミン環を有する海洋天然物の生物活性中心構造の合成とそのニコチン性アセチルコリン受容体阻害能の評価
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星 美波, 安達栞菜・山田智士, 大木麻菜, 石塚 颯, 此木敬一, 山下まり, 長澤和夫
2. 発表標題 C11位に着目した新規サキシトキシン誘導体の合成及びパッチクランプ法を用いたNaチャンネル阻害活性評価
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tadaaki Tsukamoto, Yukie Chiba, Shunsuke Tsunogae, Tomoshi Yamada, Yuko Cho, Ryo Sakakibara, Takuya Imazu, Shouta Tokoro, Yoshiki Satake, Yuki Ishikawa, Yoshiki Nakane, Masaatsu Adachi, Atsuo Nakazaki, Toshio Nishikawa, Minoru Wakamori, Mari Yotsu-Yamashita, Keiichi Konoki
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 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1回国際シンポジウム (ISCC2019) (第4回公開シンポジウム) (国際学会)
4. 発表年 2019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ンネルの感受性評価
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 寺内将斗, 古用幸愛, 長 由扶子, 山下まり, 此木敬一
2. 発表標題 ホタテガイ中腸腺に存在するオカダ酸アシル化酵素の探索法の開発
3. 学会等名 日本農芸化学会東北・北海道合同支部大会 (東北支部第153回大会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田智士, 岩本真幸, 長 由扶子, 老木成稔, 村田道雄, 山下まり, 此木敬一
2. 発表標題 マイトキシンの膜透過性亢進作用の機構解明に向けた電気生理学的アプローチ
3. 学会等名 日本農芸化学会東北・北海道合同支部大会 (東北支部第153回大会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukari Maeno, Yuichi Kotaki, Yuko Cho, Keiichi Konoki, Mari Yotsu-Yamashita
2. 発表標題 Bioconversion of putative biosynthetic intermediates of amnesic shellfish toxin, domoic acid, in the diatom <i>Pseudo-nitzschia multiseriis</i>
3. 学会等名 Tohoku University's Chemistry Summer School (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masato Kasuga, Clyde Gorapava Puilingi, Atsuo Nakazaki, Shunsuke Tsunogae, Yuko Cho, Keiichi Konoki, Toshio Nishikawa, Mari Yotsu-Yamashita
2. 発表標題 Screening for bioactive compounds in marine organisms collected in the Solomon Islands
3. 学会等名 Tohoku University's Chemistry Summer School (国際学会)
4. 発表年 2018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 記憶喪失性貝毒ドウモイ酸の新規生成中間体の同定と生成経路の解明
3. 学会等名 第29回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野優香理, 山下まり, 長 由扶子, 此木敬一, 小瀧裕一, 寺田竜太
2. 発表標題 紅藻ハナヤナギ(<i>Chondria armata</i>)から同定したドウモイ酸の推定生成中間体のLC-MS分析法の検討
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 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 Kou Minamino, Hiroshi Tsuchikawa, Michio Murata, Keiichi Konoki
2. 発表標題 Synthesis and biological evaluation of natural product- mimicking 7,6-spirocyclic imine compounds toward a specific inhibitor of neuronal nicotinic acetylcholine receptor
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会 (2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野優香理, 小瀧 裕一, 長 由扶子, 此木敬一, 山下まり
2. 発表標題 記憶喪失性貝毒ドウモイ酸の生合成経路に関する研究
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 菊池 颯, 岡田華弥, 長 由扶子, 吉田慎一郎, 權 垠相, 山下まり, 此木敬一
2. 発表標題 クロイソカイメン共生菌が生産する新規有毒二次代謝産物の構造決定
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 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 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

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 尾上久見, 石川絵理奈, 丸林里帆, 此木敬一, 鳥飼浩平, 海老根真琴, 大石 徹
2. 発表標題 化学合成に基づいたマイトトキシンの構造活性相関研究
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 Sou Kikuchi, Kayo Okada, Yuko Cho, Mari Yotsu-Yamashita, Keiichi Konoki
2. 発表標題 Screening of novel toxic secondary metabolites from symbiotic bacteria of the marine sponge <i>Halichondria okadai</i>
3. 学会等名 Tohoku University's Chemistry Summer School 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukari Ebine, Yuichi Kotaki, Ryuta Terada, Yuko Cho, Keiichi Konoki and Mari Yotsu-Yamashita
2. 発表標題 Screening of biosynthetic intermediates of domoic acid, the causative toxin of amnesic shellfish poisoning
3. 学会等名 Tohoku University's Chemistry Summer School 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚本匡顕、千葉雪絵、中崎敦夫、石川裕生、中根嘉祈、長 由扶子、西川俊夫、山下まり、此木敬一
2. 発表標題 電位依存性Na ⁺ チャンネルに対するCrambescin B誘導体の阻害活性
3. 学会等名 第12回化学生態学研究会
4. 発表年 2017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 角替俊輔、チャンキャサリーン、トンエイミーヒンヤン、アウラクカマルディーブカウアー、ハスピドアンドレア、松本健、八代田陽子、モファットジェイソン、ブーンチャールズ、山下まり、村田道雄、吉田稔、此木敬一
2. 発表標題 超活性海洋天然有機化合物マイトトキシンの標的分子探索
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 高柳優夏、星 美波、安達菜菜、石塚颯、千葉修、山田智士、広川貴次、此木敬一、山下まり、長澤和夫、
2. 発表標題 C11位に着目した新規サキシトキシン誘導体類の合成及びナトリウムチャンネル阻害活性
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
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、安達栞菜、石塚颯、長澤和夫、山下まり、此木敬一、
2. 発表標題 合成サキシ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

〔図書〕 計2件

1. 著者名 尾定誠	4. 発行年 2019年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 224
3. 書名 カキ・ホタテガイの科学	

1. 著者名 山下まり、此木敬一	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 140
3. 書名 月刊臨床神経科学「神経毒とNeuroscience」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

所属先HP（東北大学大学院農学研究科・天然物生命化学分野）
<http://www.agri.tohoku.ac.jp/bukka/index-j.html>
Researchmap
<https://researchmap.jp/read0140760/>

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	日高 将文 (Hidata Masafumi) (00584848)	東北大学・農学研究科・助教 (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
---------	---------