

機関番号：11301
 研究種目：特別推進研究
 研究期間：2007～2010
 課題番号：19001003
 研究課題名（和文） 天然物有機合成を基盤とする抗体・受容体・新物質の解析創製と
 新機能開拓
 研究課題名（英文） Chemical Syntheses of Natural and Designed Molecules:
 Innovative Research on Their New Functions, Antibodies and Receptors
 研究代表者
 平間 正博 (HIRAMA MASAHIRO)
 東北大学・大学院理学研究科・教授
 研究者番号：10142077

研究成果の概要(和文):神経 Na イオンチャンネルに作用するシガテラ原因毒、シガトキシン (CTX) 類の効率的な全合成法を確立した。全合成を基盤として新しい抗体作成法を開発し、長年懸案であった抗 CTX1B モノクローナル抗体 3G8 と免疫学的高感度検出法の製作に成功した。抗体によるシガテラ毒中和のマウスモデル実験にも成功した。中毒予防や中毒治療に繋がる画期的な成果である。シガトキシン CTX3C の Na チャンネルへの結合可能性部位を明らかにした。一方、マデュロペプチンを始めとするクロモプロテイン系エンジイン抗腫瘍性物質やコルチスタチンの全合成に成功した。

研究成果の概要(英文): We have developed a general method for the total syntheses of ciguatoxins. Practical total synthesis of ciguatoxins allowed us to use them for interdisciplinary researches, such as unveiling the gating mechanism of voltage sensitive sodium channels. Highly sensitive anti-CTX1B monoclonal antibody and immunoassay method were developed to detect major congeners of ciguatoxin. Some of the previously prepared antibodies were modified for treating the human ciguatera poisoning. Furthermore, designed pseudo-ciguatoxins were also synthesized as bio-probes for understanding the biological mechanisms. On the other hand, total syntheses of the extremely potent antitumor chromoprotein nine-membered enediyne antibiotics and cortistatins were accomplished.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成19年度	80,100,000	24,030,000	104,130,000
平成20年度	125,100,000	37,530,000	162,630,000
平成21年度	84,700,000	25,410,000	110,110,000
平成22年度	46,100,000	13,830,000	59,930,000
総計	336,000,000	100,800,000	436,800,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子化学・生物分子化学

キーワード：全合成・シガトキシン・モノクローナル抗体・ELISA・チャンネル・エンジイン

1. 研究開始当初の背景

(1) 珊瑚礁周辺の魚介類によって引き起こされるシガテラ中毒は、世界最大規模の自然毒食中毒であり、年間5万人以上の中毒患者が発生している。その原因毒シガトキシン類は、

天然からは極微量しか得られず、30～34個の不斉炭素を持ち、しかも不飽和8,9員環エーテルを中心にして13個のエーテル環が梯子状に連なった3ナノメートルの分子長を有する巨大分子である。シガトキシン類の

全合成・抗体開発を中心とする本研究は、天然物化学・生物有機科学・生物学・神経生理学分野の原理に関する基礎研究として挑戦的で画期的であるばかりでなく、人々の健康や魚類資源の有効利用の社会的要請にも応えるものである。シガトキシン類の全合成・抗体研究は世界的に試みられていたが、全合成に成功したのは平間グループのみであった（その後、2009年になって他の1グループが成功した）。抗体関連研究も平間と藤井グループが世界で先導的な業績を上げていた。

(2) 不安定なクロモプロテイン系9員環エンジン抗腫瘍性物質の全合成と機能の研究も非常に挑戦的で困難な課題なので、本研究申請時までは国内やヨーロッパでも挑戦されて来た。しかし、米国ハーバード大学のMyersと平間グループの研究が完全に他を引き離していた。

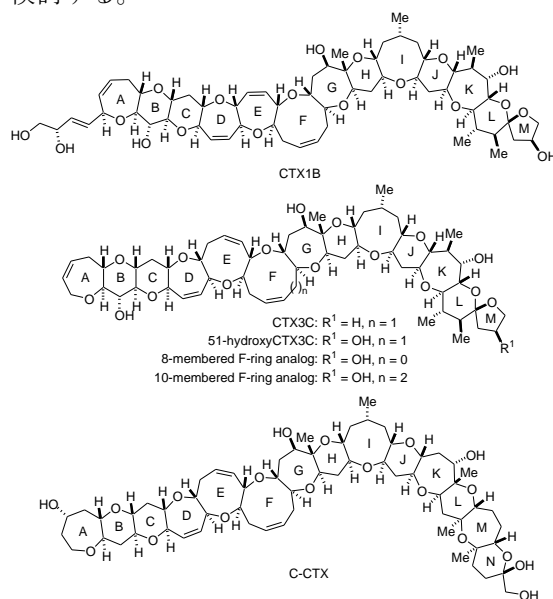
2. 3. 研究の目的・方法

(1) 化学合成の標的として極めて挑戦的な構造を有するシガトキシン類の普遍的全合成法を確立する。既にCTX3Cの全合成を完成したが、まだ総工程数は100以上、収束的合成の最長工程が47段階であり、本研究では、更に工程の改良を進め、51-HydroxyCTX3C およびCTX1Bのミリグラム単位の合成を実現する。また米国やカリブ海域で問題になっている、太平洋産のシガトキシンより構造が大きく複雑なカリブ海産シガトキシン類(C-CTX)の全合成を達成する。

(2) 無毒の5環性の合成フラグメントを抗原用ハプテンとして用いて、標的毒シガトキシンを高感度で認識できるモノクローナル抗体作製法の開発に世界で初めて成功した。この方法で、CTX3Cと51-HydroxyCTX3Cに対する特異的モノクローナル抗体3種を調製し、1-10ng/mL程度の感度で検出可能な吸光サンドイッチイムノアッセイELISA法(微量分析法)を開発した。更に、食中毒予防のため高感度化(pg/mL)と迅速簡易キット化も検討する。未調製である最重要毒CTX1Bの左部分を認識する抗体を得るために、新たなハプテンコンジュゲート合成法を開発してマウス免疫を検討する。また、カリブ海産C-CTXの抗体を作製する。

(3) マウス免疫によって得た抗体を用いて、シガテラ中毒にかかったマウスの毒性中和実験を検討し、抗体およびサンドイッチ抗体(中和作用の相乗効果を期待)の新しい機能を開

発する。更に、シガテラ中毒の治療薬の開発を目指して、マウス抗体からヒト抗体創出を検討する。



(4) 沖縄海域で起こるシガテラ中毒の原因毒を解明するため、合成シガトキシンを標品として提供する。沖縄県環境衛生研究所の大城直雅氏の協力を得て、毒魚の収集と毒素分析を検討する。

(5) 既に、合成した5環性の左右フラグメントはNaチャンネル結合力もマウス毒性も示さないことを明らかにしたので、F環を8員環(配座を固定)または10員環に変換した疑似51-HydroxyCTX3Cを合成し、電位依存性Naイオンチャンネルとの電気生理学的特性、神経細胞毒性、マウス毒性を求め、結合に必要な構造要件を明らかにする。そして、毒性を有しないNa⁺チャンネル結合試薬(アンタゴニスト)の開発を目指す。

(6) NaチャンネルCTX感受性サブタイプのミュータントを作製し、CTXのチャンネル側への作用部位特異性を明らかにして、CTXとチャンネル間結合部位を探索する。

(7) 複雑で不安定な構造を有しながら微生物の二次代謝産物として自然界にかなり広く存在し、物理有機化学的にも極めて興味深い構造と活性の相関を持ち、非常に官能基に富むクロモプロテイン系エンジン抗腫瘍性抗生物質を始めとする生理活性天然物の全合成法を開拓する。そして、作用機構を明らかにしながら、更に天然物の活性(機能)を超える超天然物を設計・合成する。

4. 研究成果

(1) (Z)-ビニルスルホキシドへのラジカル環化反応を利用したCTX1BのA-E左セグメントの実践的合成法を開発し、100mg以上合成することができた。既に合成してあったCTX1B右セグメントと連結して数ミリグラムのCTX1Bを全合成することができるはずであったが、東日本大震災（3・11）で中断された。

カリブ海産C-CTXのH-N環右セグメント合成上の課題であった、核間ジメチル基を有する7員環M環の合成法に関して、[2+2]光環化反応が適用できることが分かった。また、(Z)-ビニルスルホキシドへのラジカル環化反応を活用したC-CTXのA-E環セグメントの新しい合成法を開発した。

(2) 長年の懸案であったCTX1Bの左部分に結合する抗体作製に成功した。タンパク質側にチオールリンカーを付与した第三世代ハプテン抗原コンジュゲート合成法により合成した抗原をマウスに免疫した結果、CTX1B特異的モノクローナル抗体3G8(Kd=15 nM)が得られた。更に、既に作製したCTX1Bの右部分を認識する抗体8H4と併せて、CTX1Bを高感度で検出できるサンドイッチALP-ELISA法(2 pg/mL)を開発した。また、C-CTXのA-E環セグメントをハプテンとしたKLHコンジュゲートを用いてマウスに免疫し、モノクローナル抗体4H5を得ることに成功した。この抗体は、C-CTXを含む毒魚抽出物に結合した。

(3) 抗CTX3Cマウス抗体10C9と3D11を用いて、CTX3Cによるシガテラ中毒にかかったマウスの毒性中和実験を検討した。それぞれの抗体単独よりも、2種のサンドイッチ抗体を同時に用いた時に、中和作用の劇的な相乗効果が現れた。更に、シガテラ中毒の治療薬の開発を目指して、マウス抗体10C9と3D11からタンパク工学的手法により、ヒト化抗体創出に成功した。

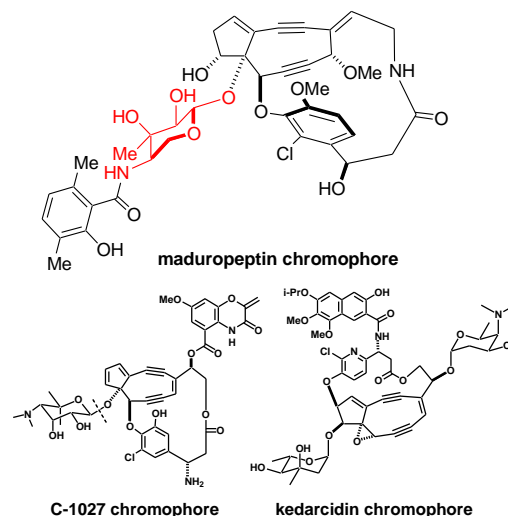
(4) 日本周辺域で起こるシガテラ中毒の原因毒を解明するため、合成したシガトキシン類を標品として提供した。沖縄県環境衛生研究所（大城直雅氏）と沖縄科学技術振興事業センター（安元健名誉教授、與儀健太郎氏）との共同研究によって、毒魚の収集と合成標品を用いたLC-MS/MS分析を検討した。その結果、沖縄海域の中毒魚には、CTX1Bと54-deoxyCTX1Bが含まれ、CTX3Cは存在しない。一方、宮崎県域における中毒魚イシガキダイには、51-hydroxyCTX3CとCTX3Cが含まれ、CTX1Bは含まれていないことが判明した。また、スペインのL. M. Botana教授に合成標品を提供し、東大西洋のリゾート、マデイラ島で起きたカンパチやブリによるシガテラ中毒は、CTX1BとCTX3C、その他のシガトキシン

類の混合物によることが分かり、地域による中毒原因毒成分の偏りを明らかにした。

(5) 51-hydroxyCTX3CのF環アナログ（開環、8, 10員環）の合成によって、シガトキシン類の毒性や電気生理学的特性(Na⁺チャネルへの作用)には、F環が9員環であることが特に重要であることを明らかにした。8員環に変えただけで、毒性も消失した。このアナログは、アンタゴニストになる可能性がある。更に51-hydroxyCTX3CのB環部およびM環部水酸基を選択的に化学修飾する方法を開発し、電気生理学的特性を評価した結果、Na⁺チャネルへの結合にはB環部水酸基が必要、またはAB環側から結合する可能性を明らかにした。

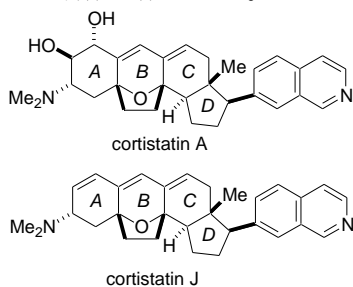
(6) Na⁺チャネルCTX感受性サブタイプ(Nav1.4)のミュータントを作製し、CTX3Cに対する電気生理学的特性を調べた結果、ドメイン2の電位センサーS4セグメントがCTX3Cの受容体、即ち結合部位である可能性が高いこと、感覚神経に特異的に発現するNa⁺チャネルサブタイプNa_v1.8が他のサブタイプ(Na_v1.2, Na_v1.4, Na_v1.5)より、シガトキシンに対して感受性が高いことを明らかにした。

(7) エンジン抗生物質マデュロペプチンクロモフォアの全合成を達成し、従来提出されていた構造を訂正した。C-1027クロモフォアの微量の全合成にも成功した。更に、不安定なクロモフォアのNMRを測定する前に、全合成後直ちに芳香環化(安定化)させ、NMRを測定して、天然物由来の芳香環化物と完全に一致すること、即ち構造と立体化学が正しいことを確認した。その後、再度クロモフォアの全合成を進めたが、2工程手前でNMR測定中に東日本大震災(3・11)に見舞われ、全合成が中断されてしまった。ケダルシジンクロモフォアのグリコンの合成も達成し、問題になっていたC10位の天然型立体化学を明確にした。



(8) コルチスタチン

新規選択的抗癌剤として期待されている血管新生阻害作用を示すコルチスタチンAおよびJの全合成に成功した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 41件)

1. S. Yamashita, R. Uematsu, and M. Hirama, Stereoselective Synthesis of the Left Wing of Caribbean Ciguatoxin. *Tetrahedron.*, **67**, 6616-6626 (2011), 査読有
2. K. Yogi, N. Oshiro, Y. Inafuku, M. Hirama, and T. Yasumoto, Detailed LC-MS/MS Analysis of Ciguatoxins Revealing Distinct Regional and Species Characteristics in Fish and Causative Alga from the Pacific. *Anal. Chem.*, **83**, 8886-8891 (2011), 査読有
3. T. Tsumuraya, K. Takeuchi, S. Yamashita, M. Hirama, and I. Fujii, Development of Monoclonal Antibody Against the Left Wing of Ciguatoxin CTX1B: Thiol Strategy and Sandwich ELISA Detection. *Toxicon.*, 印刷中 (2011), 査読有
4. K. Ueda, I. Sato, and M. Hirama, The First Total Synthesis of Gravicycle. *Chem. Lett.*, 41, 87-89 (2011), 査読有
5. S. Harada, D. Hayashi, I. Sato, and M. Hirama, Copper(II) Catalyzed *O*-Arylation of Tertiary Alcohols with Arylbismuth(III) Reagents: A Convenient System for Aryl Transfer. *Synlett*, **23**, 405-408 (2011), 査読有
6. S. Yamashita, Y. Ishihara, H. Morita, J. Uchiyama, K. Takeuchi, M. Inoue, and M. Hirama, Stereoselective 6-exo Radical Cyclization Using *cis*-Vinyl Sulfoxide: Practical Total Synthesis of CTX3C. *J. Nat. Prod.*, **74**, 357-364 (2011), 査読有
7. S. Perez, M. Hirama, and L. M. Botana, 他12名, A Comparative Study of the Effect of Ciguatoxins on Voltage-dependent Na⁺ and K⁺ Channels in Cerebellar Neurons. *Chem. Res. Toxicol.*, **24**, 587-596 (2011), 査読有
8. S. Yamashita, K. Iso, K. Kitajima, M. Himuro, and M. Hirama, Total Synthesis of Cortistatins A and J. *J. Org. Chem.*, **76**, 2408-2425 (2011), 査読有
9. K. Yamaoka, M. Inoue, and M. Hirama, A study on mechanisms of toxic actions of ciguatoxins: existence of functional relationship between CTX3C and charged residues of voltage sensors in Na_v1.4 sodium channel. *Forensic Toxicol.*, **29**, 125-131 (2011), 査読有
10. K. Yogi, N. Oshiro, Y. Inafuku, M. Hirama, and T. Yasumoto, Detailed LC-MS/MS Analysis of Ciguatoxins Revealing Distinct Regional and Species Characteristics in Fish and Causative Alga. *Anal. Chem.*, **83**, 8886-8891 (2011), 査読有
11. S. Yamashita, N. Iijima, T. Shida, and M. Hirama, Stereoselective Synthesis of Caribbean Ciguatoxin M-Ring Using [2+2] Photocyclization. *Heterocycles*, **82**, 761-774 (2010), 査読有
12. P. Otero, M. Hirama, L. M. Botana 他10名, First Toxin Profile of Ciguateric Fish in Madeira Arquipelago (Europe). *Anal. Chem.*, **82**, 6032 (2010), 査読有
13. T. Tsumuraya, I. Fujii, and M. Hirama, Production of Monoclonal Antibodies for Sandwich Immunoassay Detection of Pacific Ciguatoxins. *Toxicon*, **56**, 797-803 (2010), 査読有
14. K. Hirai, Y. Tamura, I. Sato, and M. Hirama, Practical Synthesis of C-1027 Aminosugar Moiety. *Synlett*, **14**, 2156-2158 (2010), 査読有
15. Y. Ishihara, N. Lee, N. Oshiro, S. Matsuoka, S. Yamashita, M. Inoue, and M. Hirama, The First F-ring Modified Ciguatoxin Analogue Showing Significant Toxicity. *Chem. Commun.*, **46**, 2968-2970 (2010), 査読有
16. N. Oshiro, K. Yogi, S. Asato, T. Sasaki, K. Tamanaha, M. Hirama, T. Yasumoto, and Y. Inafuku, Ciguatera Incidence and Fish Toxicity in Okinawa, Japan. *Toxicon*, **56**, 656-661 (2010), 査読有
17. I. Sato and M. Hirama, Recent Advances in the Synthetic Studies of

- Nine-membered Eneidyne Antitumor Antibiotics., *J. Syn. Org. Chem.*, **68**, 1123-1131 (2010), 査読有
18. 平間正博, 山下修治, シガトキシシン CTX3C の全合成, 和光純薬時報, 78, 7-9(2010), 査読無
 19. Y. Ishihara, K. Miyazaki, S. Yamashita, and M. Hirama, Remarkable Selectivity in Derivatization and Protection of hydroxy Groups of 51-hydroxyCTX3C: Chemoselective Synthesis of Biotin-conjugated Ciguatoxin Derivatives. *Chemistry Lett.*, **38**, 886-887 (2009). 査読有
 20. K. Komano, I. Sato, and M. Hirama 他 3名, Total Synthesis and Structure Revision of the (-)-Maduropeptin Chromophore. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 12072-12073 (2009), 査読有
 21. S. Yamashita, K. Kitajima, K. Iso, and M. Hirama Efficient and Stereoselective Installation of Isoquinoline: Formal Total Synthesis of Cortistatin A. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 3277-3279 (2009), 査読有
 22. K. Hagiwara, M. Himuro, M. Hirama, and M. Inoue, A Concise Route to the C₂-Symmetric Tricyclic Skeleton of Ryanodine. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 1035-1037 (2009), 査読有
 23. M. Inoue, N. Lee, T. Tsumuraya, I. Fujii, and M. Hirama, Use of Monoclonal Antibodies as an Effective Strategy for Treatment of Ciguatera Poisoning. *Toxicon*, **53**, 802-805 (2009), 査読有
 24. K. Yamaoka, M. Inoue, K. Miyazaki, M. Hirama, C. Kondo, E. Kinoshita, H. Miyoshi, and I. Seyama, Synthetic Ciguatoxins Selectively Activate Nav1.8-derived Chimeric Sodium Channels Expressed in HEK293 Cells. *J. Biol. Chem.*, **284**, 7597-7605 (2009), 査読有
 25. N. Lee, M. Inoue, and M. Hirama, Design and Synthesis of a Conformationally Restricted Analogue of the EFGH-Ring System of Ciguatoxin. *Heterocycles*, **79**, 325-330 (2009), 査読有
 26. K. Ogawa, Y. Koyama, I. Ohashi, I. Sato, and M. Hirama, Total Synthesis of Protected Aglycon of Kedarcidin Chromophore. *Angew. Chem. Int. Ed.* (HIP), **48**, 1110-1113 (2009), 査読有
 27. M. Inoue, N. Lee, K. Miyazaki, T. Usuki, S. Matsuoka, and M. Hirama, Critical Importance of the 9-Membered F-Ring of Ciguatoxin for Potent Bioactivity: Total Synthesis and Biological Evaluation of F-Ring Modified Analogs. *Angew. Chem. Int. Ed.* (VIP), **47**, 8611-8614 (2008), 査読有
 28. K. Ogawa, Y. Koyama, I. Ohashi, I. Sato, and M. Hirama, Secure Route to The Epoxybicyclo[7.3.0]dodecadienyne Core of Kedarcidin Chromophore. *Chem. Commun.*, 6327-6329 (2008), 査読有
 29. Y. Norizuki, K. Komano, I. Sato, and M. Hirama, Internal Amide-Triggered Cycloaromatization of Maduropeptin-Like Nine-Membered Eneidyne. *Chem. Commun.*, 5372-5374, (2008), 査読有
 30. S. Yamashita, K. Iso, and M. Hirama, A Concise Synthesis of the Pentacyclic Framework of Cortistatins. *Org. Lett.*, **10**, 3413-3415 (2008), 査読有
 31. N. Sugano, Y. Koizumi, G. Hirai, H. Oguri, S. Kobayashi, S. Yamashita, and M. Hirama, Enantioselective Synthesis of the Fully Functionalized ABC-Ring of Zoanthenol. *Chem. Asian J.*, **3**, 1549-1557 (2008), 査読有
 32. M. Ui, Y. Tanaka, T. Tsumuraya, I. Fujii, M. Inoue, M. Hirama, and K. Tsumoto, How Protein Recognizes Ladder-like Polycyclic Ethers: Interactions between Ciguatoxin (CTX3C) Fragments and Its Specific Antibody 10C9. *J. Biol. Chem.*, **283**, 19440-19447 (2008), 査読有
 33. K. Tsumoto, A. Yokota, Y. Tanaka, M. Ui, T. Tsumuraya, I. Fujii, I. Kumagai, Y. Nagumo, H. Oguri, M. Inoue, and M. Hirama, Critical Contribution of Aromatic Rings to Specific Recognition of Polyether Rings: The Case of Ciguatoxin CTX3C-ABC and Its Specific Antibody 1C49. *J. Biol. Chem.*, **283**, 12259-12266 (2008), 査読有
 34. M. Inoue, I. Ohashi, T. Kawaguchi, and M. Hirama, Total Synthesis of the C-1027 Chromophore Core. Extremely Facile Eneidyne Formation via SmI₂-Mediated 1,2-Elimination., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 1777-1779 (2008), 査読有
 35. K. Iso, M. Inoue, N. Kato, and M. Hirama, Synthesis of the Bicyclo[7.3.0]dodecadienyne Core of the

- Maduropeptin Chromophore. *Chem. Asian J.*, **3**, 447-453 (2008). 査読有
- 井上将行、平間正博、高反応性エンジン系抗腫瘍性物質の機能と合成、*ファルマシア*, **44** (2), 130-134 (2008), 査読有
 - K. Komano, S. Shimamura, M. Inoue, and M. Hirama, Total Synthesis of the Maduropeptin Chromophore Aglycon. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 14184-14186 (2007), 査読有
 - F. Yoshimura, M. J. Lear, I. Ohashi, Y. Koyama, and M. Hirama, Synthesis of the Entire Carbon Framework of the Kedarcidin Chromophore Aglycon. *Chem. Commun.*, 3057-3059 (2007), 査読有
 - M. Inoue, M. Iwatsu, S. Yamashita, M. Hirama, A Concise Route to Two Distinct E-Ring Structures of Ciguatoxins. *Heterocycles*, **72**, 327-338 (2007), 査読有
 - K. Yoshikawa, M. Inoue, M. Hirama, Synthesis of the LMN-Ring Fragment of Caribbean Ciguatoxin., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2177-2180 (2007), 査読有
 - M. Inoue, F. Saito, M. Iwatsu, Y. Ishihara, M. Hirama, Convergent Synthesis of the ABCDE-Ring Fragment of the Caribbean Ciguatoxin C-CTX-1., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2171-2175 (2007), 査読有

[学会発表] (計 164件)

- 大阪府立大学有機化学研究会白鷺セミナー、堺、平間正博、2011年12月13日、「世界最大の海産物中毒と化学のインターフェイス」(特別講演)
- 有機合成化学協会講習会、東京、平間正博、2011年11月17日、「天然物合成はシガテラを克服できるか」(特別講演：紫綬褒章受章記念講演)
- 薬学月例セミナー、静岡、平間正博、2011年10月17日、「世界最大の海産物中毒と化学のインターフェイス」(特別講演)
- 東京大学大学院薬学系研究科“Organic Syntheses”講演会、東京、平間正博、2011年10月11日、「世界最大の海産物中毒と化学のインターフェイス」(特別講演)
- 理研シンポジウム 第6回有機合成化学のフロンティア、和光、平間正博、2011年7月1日、「シガテラ中毒への化学の挑戦：最近の進歩」(特別講演)
- 日本薬学会第131年会、静岡、平間正博、2011年3月29日、「シガテラ中毒への化学の挑戦」(特別講演)
- 日本化学会東北支部岩手大学学術講演会、

- 盛岡、平間正博、2010年10月1日、「天然物合成はシガテラを克服できるか」(特別講演)
- 20周年記念万有福岡シンポジウム「最新の有機合成化学が発信する新しい「もの創り」のパラダイム」、福岡、平間正博、2010年5月22日、「シガテラ中毒への化学の挑戦」(特別講演)
 - 20周年記念万有仙台シンポジウム「有機化学—その魅力と挑戦」、仙台、平間正博、2009年6月13日、「天然物合成研究—万有シンポと共に20年」(特別講演)
 - 天然有機化合物討論会50周年記念講演会「これからの天然物化学」、仙台、平間正博、2009年5月15日、「天然物合成はシガテラを克服できるか」(特別講演)
 - 日本化学会第6回化学イノベーションシンポジウム—明日をひらく化学のとびら、平間正博、仙台、2008年8月2日、「世界最大の海産物食中毒への化学の挑戦」(特別講演)
 - 第一回KMC Frontier Seminar、北里研究所・北里大学北里生命科学研究所、東京、平間正博、2008年4月23日、「Total Synthesis of Ciguatoxins: A Venture into The Problems of Ciguatera Poisoning」(招待講演)
 - 第42回天然物化学談話会、仙台、平間正博、2007年7月12日、「シガトキシン全合成—諸科学技術との関わり、人との関わり」(特別講演)

[図書] (計 8件)

- 山下修治、平間正博、Ni触媒を用いたクロスカップリング、Ireland-Claisen 転移、天然物合成で活躍した反応—実験のコツとポイント、有機合成化学協会編、化学同人、4, (2011).
- 平間正博、シガトキシン、ピナトキシン、マデユロペプチンクロモフォアアグリコンの全合成 天然物の全合成、2000-2008 (日本)、有機合成化学協会編、化学同人(2009).

[産業財産権]

○出願状況 (計 3件)

名称：シガトキシン類 CTX1B および 54-デヒキシン-CTX1B を認識するモノクローナル抗体、並びにそれを用いるシガトキシン類検出キット

発明者：藤井郁雄、円谷健、平間正博、山下修治

国際公開番号：WO 2012/046563 A1

国際公開日：2012年4月12日

国際出願番号：PCT/JP2011/071245

国際出願日：2011年9月16日

出願人：公立大学法人大阪府立大学
国内外の別：国外

名称：シガトキシン類 CTX1B および 54-デオキシ-CTX1B を認識するモノクローナル抗体およびそれを用いるシガトキシン類検出キット

発明者：平間正博、山下修治、藤井郁雄、円谷 健

権利者：公立大学法人大阪府立大学

種類：特許

番号：特願 2010-226734

出願年月日：平成 22 年 10 月 6 日

国内外の別：国内

名称：シガトキシン類を認識するヒト化抗体

発明者：藤井郁雄、円谷 健、山口亜佐子、平間正博

権利者：公立大学法人大阪府立大学

種類：特許

番号：特願 2010-070349

出願年月日：平成 22 年 3 月 25 日

国内外の別：国内

〔その他〕 ホームページ

<http://www.ykbsc.chem.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平間 正博 (HIRAMA MADSAHIRO)
東北大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：10142077

(2) 研究分担者

藤井 郁雄 (FUJII IKUO)
大阪府立大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：70189984
山下 修治 (YAMASHITA SYUUJI)
東北大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号：50419991
山岡 薫 (YAMAOKA KAORU)
広島国際大学・保健医療学部・教授
研究者番号：10200586

(3) 連携研究者

円谷 健 (TUMURAYA KEN)
大阪府立大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：00372855
佐藤 格 (SATO ITARU)
東北大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：80318196