

令和 4 年 5 月 21 日現在

機関番号：12614

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06220

研究課題名（和文）毒クラゲに刺されるとなぜ痛い？海洋危険生物による刺傷時の痛みの本質の解明

研究課題名（英文）Why Does a Venomous Jellyfish Sting Hurt? Understanding the Nature of Pain from Stings Caused by Marine Dangerous Organisms

研究代表者

永井 宏史（NAGAI, HIROSHI）

東京海洋大学・学術研究院・教授

研究者番号：50291026

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）：クラゲなどの海洋危険生物は、触れたとたんに激しい痛みをヒトに与えるものが数多く存在する。ところが、今までにこの痛みがなぜ生じるかということについて科学的な検証がなされたことはほとんど無かった。そこで我々の研究グループはヒトに対して痛みの被害を与える生物種について痛みを生じさせる化合物の検索を行ってきた。その結果、いくつかの興味深い化合物の単離ならびに構造決定に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ハブクラゲは我が国においてその刺傷被害の激しさからもっとも危険とされる刺胞動物である。そのハブクラゲの毒液が貯まっている器官である刺胞を純粋に取り出した。またその中から毒液を取り出すことに成功した。その毒液について一定量存在するものすべてについて単離ならびに構造決定を行った。その結果、複数の刺胞の中に特異的に存在する化合物を見出すことに成功した。これらの化合物は「刺胞」が「刺胞」として存在するための鍵化学物質であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Many dangerous marine organisms, such as jellyfish, cause severe pain to humans when they are touched. However, until now, there has been little scientific study to explore the reasons why this pain occurs. Therefore, our research group has researched for pain-producing compounds in species that cause pain to humans. As a result, we have succeeded in isolating several interesting compounds and determining their structures.

研究分野：海洋天然物化学

キーワード：クラゲ 刺胞 単離 構造決定 ラン藻 アプリシアトキシン

## 1. 研究開始当初の背景

我々は、今まで海洋危険生物に関するタンパク質毒素の研究を行ってきた。なかでも刺胞動物が相手を攻撃するためにもつ「刺胞」という特殊な器官が、特異な生理活性と新奇な構造を有するタンパク質毒素の宝庫であることを見出した。「刺胞」は、相手に対して毒素を中心とした化合物群を利用して「化学攻撃」することに特化した器官である。そして、刺胞内の化合物は刺胞外で生産されてから、刺胞内までわざわざ輸送されたうえで貯蔵される。このことから、刺胞内に存在する多くの物質は、相手に対する攻撃に何らかの関わりを持つと考えられる。最近の我々の研究から、「刺胞」内には構造も機能も未知の低分子化合物群やポリペプチド類(ペプチドおよびタンパク質を含む)が多数存在することが明らかとなった。今まで明らかにされたタンパク質毒素以外に存在が予見される未知の機能性分子(生理活性物質)としては、イオンチャンネルに働きかけ麻痺させる作用、他の毒素の効果を増強させる作用、痛みを引き起こす作用をもつ分子などが考えられる。実際、予備試験の結果、ハブクラゲの「刺胞」内に、刺傷時に痛みを惹起する物質の存在が示された。ところで刺胞動物について概説する。刺胞動物のヒトへの刺傷被害は世界中の海で幅広く発生している。刺胞動物のうち、数十種はヒトに激しい刺傷被害を生じさせるため、海洋危険生物とみなされている。刺胞は、すべての刺胞動物に備った捕食と防御を担う相手に毒を注入することに特化した器官である。つまり、すべての刺胞動物は毒を持っている。刺胞動物による激しい刺傷例として、ハブクラゲやカツオノエボシではショック症状や心停止による死亡例も報告されている。これらの症状を説明するために様々な研究が展開されてきた。その結果、ハブクラゲ刺胞からタンパク質毒素(45 kDa)が単離され、カツオノエボシ刺胞からもタンパク質毒素(24 kD)が単離されている。さらに、アンドンクラゲ刺胞からのタンパク質毒素(43 kDa)が単離されて、そのタンパク質毒素が刺傷時の炎症の原因物質であることが明らかにされている。ところで、これらタンパク質毒素は炎症などを引き起こすことが示されているが、刺傷時に引き起こされる痛みの原因物質の探索はいままで行われてこなかった。このことが、本研究を開始するにあたってのバックグラウンドとなっている。

## 2. 研究の目的

さきに記したように、海洋危険生物にコンタクトした際の痛みの原因物質に関する研究は今までまったくといっていいほど行われておらず、痛み惹起物質に関する情報はほとんどない状態である。そこで、我々は海洋危険生物のモデル生物としてハブクラゲを選んだ。そして、ハブクラゲが実際に刺傷被害を引き起こす器官である「刺胞」に着目した。我々はすでにハブクラゲから刺胞を単離する手法を確立している。そこで、「刺胞」の中には各種

有毒化合物を含むさまざまな物質が入っていることが考えられるため、「刺胞」内に存在する物質の網羅的解析を行うことを目的とした。

さらに、皮膚に炎症を引き起こし痛みを引き起こすことで有名なラン藻 *Moorea producens* (旧名 *Lyngbya majuscula*) について各種有毒成分を中心とした化合物群の単離を行い、さらに構造決定を行うことも目的とした。

### 3. 研究の方法

ハブクラゲの触手について沖縄県浦添市の漁港で数多く採集した。そのサンプルを冷凍して持ち帰り、研究室で刺胞の単離を行った。さらに刺胞から刺胞内成分のみを取り出した。その刺胞内成分について高速液体クロマトグラフィーを用いて分離を行った。単離した化合物については、質量分析 (MS)、核磁気共鳴 (NMR) を中心とした分光学的手法を駆使してその化学構造の決定を行った。

さらに、海辺などでの接触によって痛みやかゆみを伴う皮膚炎を発症させる沖縄県産のラン藻 *Moorea producens* から有毒物質を中心とした各種化合物を網羅的に単離した。さらにそれらについて MS や NMR を中心とした分光学的手法を駆使してその化学構造の決定を行った。さらにこれら単離された化合物に対して細胞毒性試験、坑珪藻生育活性試験などを行い生物活性の評価を行った。

### 4. 研究成果

ハブクラゲの「刺胞」には我々が刺胞動物として特徴的な化合物として明らかにした cnidarins 4A, 4B, 4C が存在していた。LC-MS による解析によっても、cnidarin 類は「刺胞」内に特異的に局在する物質が明らかとなった。さらに特許の関係で現在まだ明かすことはできないが、極めて興味深い化合物も「刺胞」内に局在していることが明らかとなった。これらの化合物は「刺胞」が「刺胞」として存在するための鍵化学物質であるのではないかと推察している。今後、これら化合物の刺胞内における役割を明らかにすることは急務である。

ラン藻 *Moorea producens* から 40 を超える低分子化合物を単離してその化学構造の決定に成功した。その中には、皮膚に対して痛みや炎症を引き起こす原因物質である aplysiatoxin の類縁体が数多く見つかった。また、それらは aplysiatoxin と比較して生合成のもととなる前駆体を同じであるのだろうが、基本骨格が大きくことなり、前駆体からの環化方法がことなるために生じたものであることが推測された。さらにこの推論を裏付けるように前駆体に極めて近い化合物を単離・構造決定することに成功した。このことは aplysiatoxin 類の生合成について新しい知見を加えるものであった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 神尾道也, 永井宏史	4. 巻 52
2. 論文標題 カミクラゲが持つキュウリのおい	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 おい・かおり環境学会誌	6. 最初と最後の頁 282 ~ 286
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 永井 宏史	4. 巻 14
2. 論文標題 クラゲに刺されるとは? またその毒素とは?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 milsil : 自然と科学の情報誌	6. 最初と最後の頁 8 ~ 10
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 Yamanushi Mayu, Shimura Mariko, Nagai Hiroshi, Hamada-Sato Naoko	4. 巻 13
2. 論文標題 Antihypertensive effects of abalone viscera fermented with Lactiplantibacillus pentosus SN001 via angiotensin-converting enzyme inhibition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Food Chemistry: X	6. 最初と最後の頁 100239 ~ 100239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fochx.2022.100239	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 Satake Masayuki, Iguchi Kanon, Watanabe Ryuichi, Uchida Hajime, Nagai Hiroshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Aplysiadione and aplysiaenal: Truncated biosynthetic intermediates of aplysiatoxins from a cyanobacterium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Results in Chemistry	6. 最初と最後の頁 100206 ~ 100206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rechem.2021.100206	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 Sekine Tetsuya, Nagai Hiroshi, Hamada-Sato Naoko	4. 巻 10
2. 論文標題 Antihypertensive and Probiotic Effects of Hidakakombu ( <i>Saccharina angustata</i> ) Fermented by <i>Lactobacillus casei</i> 001	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Foods	6. 最初と最後の頁 2048 ~ 2048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/foods10092048	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 Fujimura Yushi, Shimura Mariko, Nagai Hiroshi, Hamada-Sato Naoko	4. 巻 82
2. 論文標題 Evaluation of angiotensin-converting enzyme-inhibitory activity in abalone viscera fermented by <i>Lactobacillus casei</i> 001	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Functional Foods	6. 最初と最後の頁 104474 ~ 104474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jff.2021.104474	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 Nagai Hiroshi, Iguchi Kanon, Satake Masayuki, Nishio Yutaro, Zhang Bo-Tao, Kawashima Kento, Uchida Hajime	4. 巻 102
2. 論文標題 Debromooscillatoxins G and I from the Cyanobacterium <i>Moorea producens</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1287 ~ 1287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-21-14447	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 Murakami Ayana, Hayashi Jun ichi, Igawa Kazunobu, Tsutsumi Miki, Tomooka Katsuhiko, Nagai Hiroshi, Nehira Tatsuo	4. 巻 32
2. 論文標題 Natural dolapyrrolidone: Isolation and absolute stereochemistry of a substructure of bioactive peptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 1152 ~ 1159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23264	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 Kondo Yusuke, Suzuki Yasuko, Ohtsuka Susumu, Nagai Hiroshi, Tanaka Hayato, Srinui Khwanruan, Miyake Hiroshi, Nishikawa Jun	4. 巻 100
2. 論文標題 Differences in the cnidomes and toxicities of the oral arms of two commercially harvested rhizostome jellyfish species in Thailand	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom	6. 最初と最後の頁 701 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S002531542000065X	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 Nagai Hiroshi, Shibahara Shuya, Matsushima Ryoji, Uchida Hajime, Kanamori Makoto, Nogata Yasuyuki, Kamio Michiya	4. 巻 87
2. 論文標題 Hemolytic compound 3,7,11,15-tetramethyl-hexadecan-1,19-disulfate found in the invasive European sea squirt <i>Ascidella aspersa</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Fisheries Science	6. 最初と最後の頁 145 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12562-020-01483-5	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 Kamio Michiya, Jiang Weina, Osada Hiroki, Fukuoka Masayuki, Uchida Hajime, Watanabe Ryuichi, Suzuki Toshiyuki, Nagai Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Isolation and Structure Elucidation of a Novel Symmetrical Macrocyclic Phthalate Hexaester	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Symmetry	6. 最初と最後の頁 361 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/sym13020361	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 永井宏史	4. 巻 74
2. 論文標題 クラゲによる刺傷被害と刺胞毒 刺胞動物の特徴である刺胞とその毒性について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生物の科学 遺伝	6. 最初と最後の頁 420-425
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 Hiroshi Nagai, Shingo Sato, Kaori Iida, Kazutaka Hayashi, Mioko Kawaguchi, Hajime Uchida, Masayuki Satake	4. 巻 11
2. 論文標題 Oscillatoxin I: A new aplysiatoxin derivative, from a marine cyanobacterium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins11060366	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 Mioko Kawaguchi, Masayuki Satake, Bo-Tao Zhang, Yue-Yun Xiao, Masayuki Fukuoka, Hajime Uchida, Hiroshi Nagai	4. 巻 25
2. 論文標題 Neo-aplysiatoxin A isolated from Okinawan cyanobacterium Moorea producens.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25030457	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 Justin Reinicke, Ryuju Kitatani, Shadi Sedghi Masoud, Kelly Kawabata Galbraith, Wesley Yoshida, Ayako Igarashi, Kazuo Nagasawa, Gideon Berger, Angel Yanagihara, Hiroshi Nagai, F. David Horgen	4. 巻 25
2. 論文標題 .Isolation, Structure Determination, and Synthesis of Cyclic Tetraglutamic Acids from Box Jellyfish Species <i>Alatina alata</i> and <i>Chironex yamaguchii</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25040883	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

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 J. Reinicke, R. Kitatani, S. S. Masoud, K. G. Kawabata, W. Y. Yoshida, A. Igarashi, K. Nagasawa, G. Berger, A. Yanagihara, H. Nagai, F. D. Horgen.
2. 発表標題 Isolation, structure determination, and synthesis of cyclic tetraglutamic acids from box jellyfish species <i>Alatina alata</i> and <i>Chironex yamaguchii</i> .
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 井口花音, 佐竹真幸, 川口美欧子, 章博トウ, 内田 肇, 永井宏史.
2. 発表標題 新規アブリシアトキシン類縁体ならびに関連ポリケチド化合物の構造
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 神尾道也・柴原秀哉・松嶋良次・内田 肇・金森 誠・野方靖行・永井宏史
2. 発表標題 外来種ヨーロッパザラボヤ ( <i>Ascidrella aspersa</i> ) から単離された溶血活性化化合物
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

1. 発表者名 永井宏史
2. 発表標題 新鮮なカミクラゲはキュウリの匂いがする
3. 学会等名 第15回NCB大会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 永井宏史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 誠文堂新光社	5. 総ページ数 2
3. 書名 「生きもののふしぎなお話 なぜ? どうして?」 (監修: 日本自然史学会連合)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京海洋大学 水圏生態化学研究室  
<http://www2.kaiyodai.ac.jp/~nagai/nagai/labhomepage/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------