

令和4年4月7日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

世界最大規模の自然毒食中毒の毒成分の 右半分構造の化学合成に初めて成功

カリブ海型シガテラ中毒の撲滅を目指して

【発表のポイント】

- カリブ海や北東大西洋で起こるシガテラ中毒の主要原因毒であるカリブ海型シガトキシン(C-CTX)は、これまで知られる類縁体のなかで最大の分子量と複雑な構造を有する巨大ポリ環状エーテル天然物である。
- C-CTX 類は自然界から純粋な試料の収集が困難な微量成分であるため、信頼性の高い検出法の開発を含めて、C-CTX に関する研究は立ち遅れていた。
- 今回、C-CTX の分子右半分の構造の化学合成に初めて成功した。
- シガテラ中毒予防のための微量検出法開発に必要な抗体作製を可能にし、さらに標準試料の提供のための全合成への道を拓く重要な成果である。

【概要】

熱帯・亜熱帯海域の魚類の摂取によって発生するシガテラ中毒は、世界最大規模の急性自然毒食中毒であり、中毒患者の発生数は年間2~6万人にも達しています。その原因となる毒は、渦鞭毛藻が産生するシガトキシン(CTX)類^{注1}で、食物連鎖を通じて魚類に蓄積される複雑な巨大ポリ環状エーテル天然物^{注2}です。CTX 類としては基本骨格の異なる太平洋型、インド洋型、カリブ海型がある中で、近年、カリブ海型シガトキシン(C-CTX)による中毒発生が温帯域に拡大・多発する傾向にあり、その予防対策が世界的に急務の課題です。しかし自然界からはごく微量しか入手できないため、C-CTX に関する研究は大変遅れています。また、構造が巨大で複雑なため、他の天然物と比べて化学合成が困難です。今回、東北大学大学院生命科学研究科の佐々木誠教授のグループは、C-CTX の分子右半分の構造の化学合成に初めて成功しました。本研究は、シガテラ中毒予防のための微量検出法開発に必要な抗体作製を可能にするだけでなく、標準試料の提供のための全合成^{注3}への道を拓く重要な成果です。本研究成果は、4月1日付の日本化学会誌 *Bulletin of the Chemical Society of Japan* (オンライン版)に掲載されました。

【詳細な説明】

カリブ海型シガトキシンC-CTX-1は、カリブ海や北東大西洋で起こるシガテラ中毒の主要原因毒として、毒化したオニカマスやホースアイジャックから単離・構造決定された海洋ポリ環状エーテル天然物です。カリブ海型シガトキシン類は魚に含まれる量が極微量であり、また生産微細藻類も未解明であるため、純粋な試料の供給が非常に困難であり、詳細な研究は立ち後れているのが現状です。また、その化学構造はこれまで知られる太平洋型シガトキシン類と比べて、最大の分子量と複雑な構造を有しており、その化学合成は、シガトキシン研究における最難関課題の一つとして残されてきました。

これまでに我々は、独自に開発した鈴木-宮浦カップリング^{注4}を活用したポリ環状エーテル合成法を鍵反応として、巨大複雑天然物である海洋ポリ環状エーテル天然物の全合成を数多く達成してきました。今回、鈴木-宮浦カップリングと水素原子移動による還元的オレフィンカップリングを組み合わせることにより、カリブ海型シガトキシンC-CTX-1の右半分に相当する部分構造の化学合成に世界で初めて成功しました。

今回得られた成果は、カリブ海型シガトキシンC-CTX-1の全合成への道を大きく拓くものであり、さらには毒判定のための標準試料の供給や微量検出法の開発を通じて、地球規模で大きな脅威となりつつあるシガテラ中毒の予防と撲滅につながる大変大きな成果と言えます。

本研究は、JSPS科研費JP20H02919の助成を受けたものです。

【用語説明】

- (注1)シガトキシン類：シガテラ食中毒の主要原因毒であり、単細胞藻類の一種である渦鞭毛藻が生産し、食物連鎖を介して多様な魚類に蓄積される。電位依存性ナトリウムイオンチャンネルに結合し、これを活性化することにより、強力な神経毒性を発現する。
- (注2)ポリ環状エーテル天然物：多数のエーテル環が梯子状に連なった特異な構造を有する海洋天然物である。その多くが巨大な化学構造と強力な生物活性を有している。
- (注3)全合成：天然物を適切にデザインした合成経路を経て人工化学合成すること。多段階の精密有機合成反応を駆使して達成される。
- (注4)カップリング：今回の発表におけるカップリングとは、炭素-炭素結合形成を伴いながらそれぞれ異なる有機分子同士を繋げることを指す。パラジウムや鉄などの遷移金属触媒が用いられる。

【図】

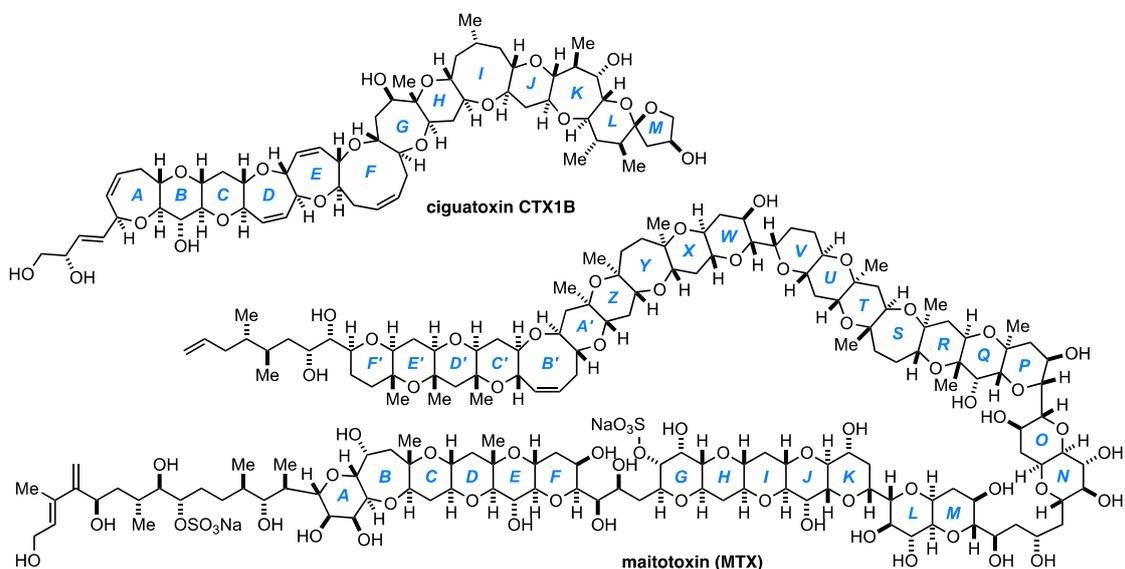


図1 代表的な巨大ポリ環状エーテル天然物（太平洋型シガトキシン CTX1Bとマイトトキシン）の化学構造

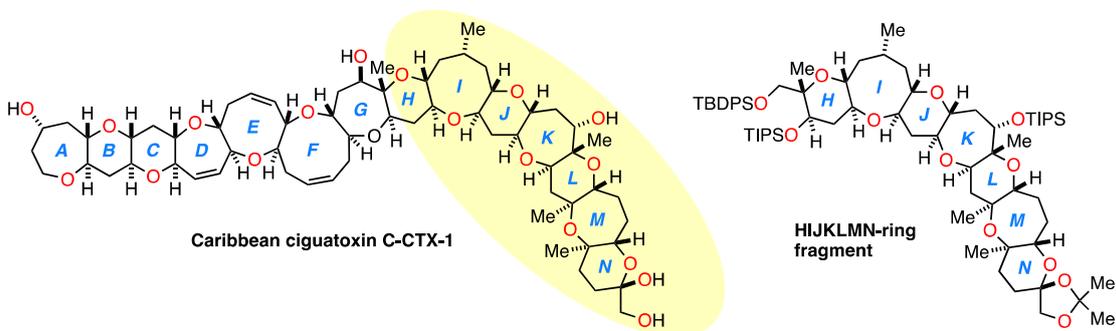


図2 カリブ海型シガトキシン C-CTX-1 の化学構造と今回の成果で合成された HIJKLMN 環フラグメントの化学構造



図3 鈴木-宮浦カップリングと還元的オレフィンカップリングを用いた C-CTX-1 の HIJKLMN 環フラグメントの合成

【論文題目】

題目: Convergent Synthesis of the HIJKLMN-Ring Fragment of Caribbean Ciguatoxin C-CTX-1 by a Late-Stage Reductive Olefin Coupling Approach

著者: Makoto Sasaki,* Kotaro Iwasaki, Keisuke Arai, Naoya Hamada, and Atsushi Umehara

筆頭著者情報: 佐々木 誠、東北大学大学院生命科学研究科

雑誌: *Bulletin of the Chemical Society of Japan*

DOI: 10.1246/bcsj.20220070

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 佐々木 誠 (ささき まこと)

電話番号: 022-217-6212

Eメール: masasaki@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp