

2026年3月12日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

世界初、カリブ海型シガトキシン C-CTX1 の全合成に成功 —C3 位異性体の毒性発見で中毒予防研究に大きく前進—

【発表のポイント】

- 世界最大規模の急性自然毒食中毒、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）の世界初となる化学合成に成功しました。
- C-CTX1 の3位異性体の化学合成にも成功し、その3位異性体がC-CTX1よりも3倍ほど毒性が強いことも見出しました。
- 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成を可能にし、さらに標準試料の提供を実現した重要な研究成果です。

【概要】

シガテラ中毒は、熱帯・亜熱帯海域の魚類の摂食により発生する世界最大規模の急性自然毒食中毒であり、年間2～6万人の中毒患者の発生が推定されています。その原因毒であるシガトキシン（CTX）類^{（注1）}は、渦鞭毛藻により産生され、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。近年、カリブ海型シガトキシン（C-CTX）による中毒がヨーロッパでも継続的に発生しています。そのため、その予防対策は世界的に急務の課題となっています。

東北大学大学院生命科学研究所の佐々木誠教授らのグループは、遷移金属触媒を用いた環化反応やカップリング反応を駆使した収束的^{（注3）}な合成戦略により世界で初めて C-CTX1 の全合成^{（注4）}に成功しました。さらに、C-CTX1 の3位異性体の化学合成にも成功し、その3位異性体がC-CTX1よりも3倍ほど毒性が強いという驚くべき新発見も見出しました。本成果はシガテラ中毒予防のための純粋な標準試料の供給を初めて実現した重要な成果です。

本成果はアメリカ化学会誌 The Journal of American Chemical Society に3月9日付で掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

シガテラ中毒は、熱帯・亜熱帯海域の魚類の摂食により発生する世界最大規模の急性自然毒食中毒であり、年間2~6万人の中毒患者の発生が推定されています。その原因毒であるシガトキシン（CTX）類は、渦鞭毛藻により産生され、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です（図1）。CTX類は基本骨格の異なる太平洋型、インド洋型、カリブ海型に分類され、近年、カリブ海型シガトキシン（C-CTX）による中毒がヨーロッパ（スペインやポルトガル）で継続的に発生しています。また、珊瑚礁生態系の変化に加えて、地球温暖化による海水温の上昇や魚類の国際貿易の拡大により、シガテラは世界的な公衆衛生上の問題となっています。そのため、シガテラ中毒の予防対策は世界的に急務の課題です。

しかし、C-CTXは自然界からは入手が困難な極微量成分であるため、信頼性の高い検出法や予防法の開発を含めてC-CTXに関する研究は大きく遅れています。毒の分析のための純粋な標準試料の供給や微量検出法の開発のために、化学合成によるC-CTXの供給が必要不可欠です。しかし、C-CTXの化学構造はこれまで知られる類縁体と比べて、最大の分子量と複雑な構造を有しており、その化学合成は極めて挑戦的であり、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。

今回の取り組み

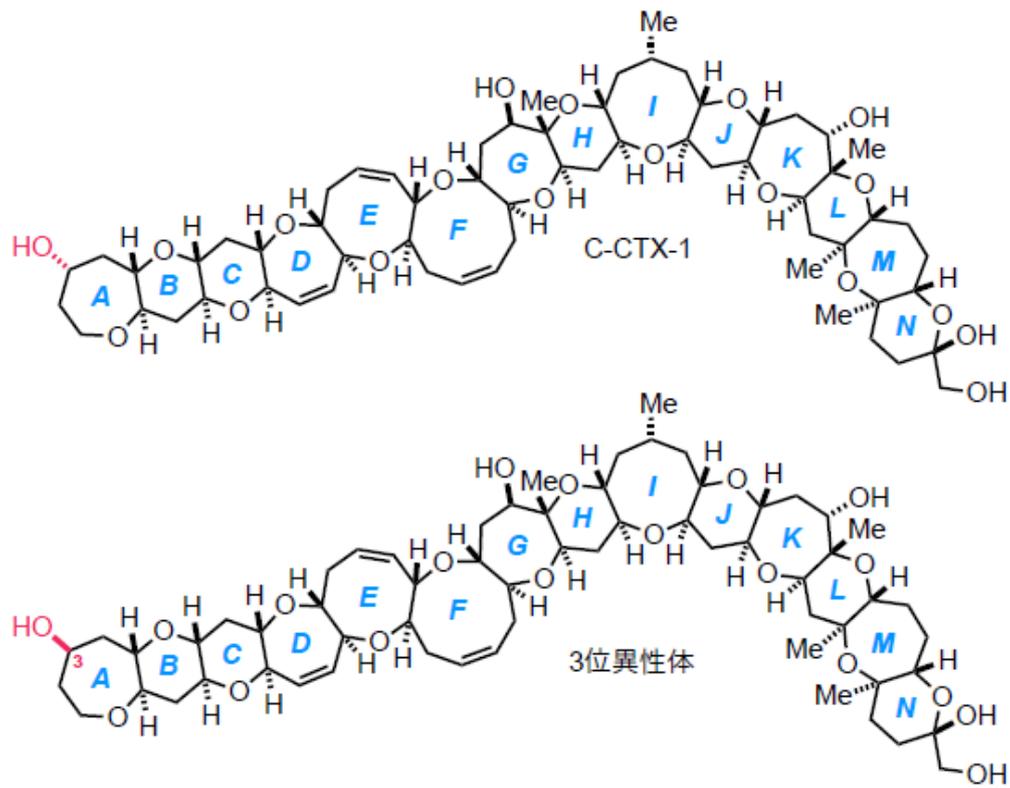
今回、東北大学大学院生命科学研究科の佐々木誠教授の研究グループは、C-CTX1の世界初の化学合成に成功しました（図2）。鍵反応として、閉環メタセシス反応^(注5)、独自に開発した鈴木-宮浦クロスカップリング^(注6)を活用したポリ環状エーテル合成法を使用しました。さらに、鉄ヒドリド触媒を用いた水素原子移動を伴う還元的オレフィンカップリング反応を用いてC-CTX1の収束的な合成を行いました。これにより1998年に報告されたC-CTX1の構造確認がようやく可能となりました。

さらに、C-CTX1の3位異性体の化学合成にも成功しました。この3位異性体は、毒魚に含まれている可能性が推定されていましたが、自然界では極微量成分のため検出および構造決定はまったく不可能でした。今回、C-CTX1と3位異性体の合成サンプルの活性試験をそれぞれ行った結果、驚くべきことに、その3位異性体がC-CTX1よりも3倍ほど毒性が強いという新知見も見出しました。

今後の展開

今回得られた成果は、毒判定のための純粋な標準試料の供給を初めて実現し、微量検出法の開発研究を大きく加速化すると期待できます。地球規模で大きな

脅威となりつつあるカリブ海型シガテラ中毒の予防と撲滅につながる大きな研究成果と言えます。



分子量が大きく構造が複雑なため、その化学合成は極めてチャレンジング

図 1. カリブ海型シガトキシン C-CTX-1 と 3 位異性体の化学構造

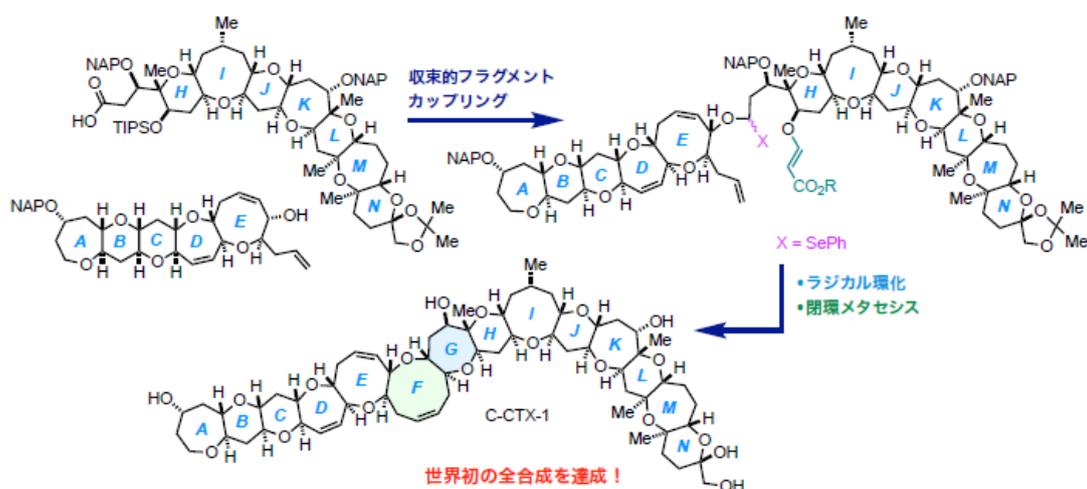


図 2. C-CTX-1 の収束的合成

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 JP23H02147 の助成を受けたものです。掲載論文は『東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け Open Access となっています。

【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. 収束的: 合成経路を設計する方法には、1つの出発原料から直線的に経路をたどって目的物を得る「直線型合成」(linear synthesis; リニア合成)と、複数の出発原料から複数の中間体をそれぞれ合成し、適当な段階でこれら中間体を結合させて目的物を得る「収束型合成」(convergent synthesis; コンバージェント合成または並列型合成)がある。複雑な構造を持つ巨大分子を合成する場合には、総収率などの点で収束型合成が圧倒的に有利である。
- 注4. 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5. 閉環メタセシス反応：オレフィンメタセシス反応(=金属アルキリデン錯

体触媒存在下、2種のオレフィンの結合組み替えが起こり、新たなオレフィンが生成する反応)の一種である。2つの末端アルケンの分子内メタセシスにより、様々な不飽和環を形成できる強力な合成手法。

注6. 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。

【論文情報】

タイトル：Convergent Total Synthesis of Caribbean Ciguatoxin C-CTX1 and Its C3-Epimer

著者：Makoto Sasaki,* Atsushi Umehara, Kohtaro Sugahara, Masayuki Satake, and Takeshi Tsumuraya

*責任著者：東北大学大学院生命科学研究科 教授 佐々木誠

掲載誌：The Journal of American Chemical Society

DOI：10.1021/jacs.6c01247

URL：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.6c01247>

【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)

TEL：022-217-6212

Email：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)

TEL：022-217-6193

Email：lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp