

2024年12月6日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

自然毒食中毒の毒性分(カリブ海型シガトキシン) 右半分構造の化学合成を効率化 ～世界最大規模の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】

- 自然界から純粋な試料の収集が困難な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）の分子の右半分の構造の化学合成を効率化に成功しました。
- 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のための全合成への道を拓く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取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 万人の中毒患者が発生しています。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。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）による中毒発生が温帯域に拡大・多発する傾向にあり、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科の佐々木誠教授らのグループは、2022年に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。今回、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てC-CTXの分子右半分の構造の効率的な化学合成に成功しました。本成果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成と世界初の全合成^{（注3）}への道を拓く重要な成果です。

本成果はアメリカ化学会誌 The Journal of Organic Chemistry に 12 月 4 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取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 万人の中毒患者が発生しています。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）による中毒発生が温帯域に拡大・多発する傾向にあります。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、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-CTX の分子右半分構造（=HIJKLNMN 環フラグメント）の第二世代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4）}による 1 環の構築を新たに取り入れ、独自に開発した鈴木-宮浦クロスカップリング^{（注5）}を活用したポリ環状エーテル合成法も駆使しています。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では、2022 年の時点で中程度の収率(42%)にとどまっていた。今回、徹底的な反応条件の最適化により C-CTX の右側構造である MN 環構築の大幅な収率向上(68%)にも成功しました。以前とは異なり、今回合成した HIJKLNMN 環フラグメントは C-CTX の全合成における最終的なフラグメント連結に必要な官能基をすべて有しています。

今後の展開

今回得られた成果は、C-CTX の世界初の全合成への道を大きく拓くものであり、毒判定のための標準試料の供給や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。

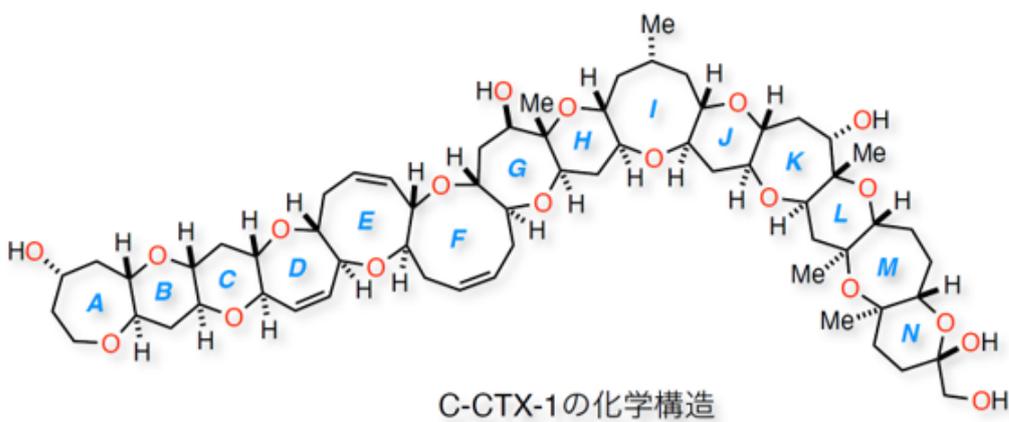


図 1. カリブ海型シガトキシン C-CTX-1 の化学構造

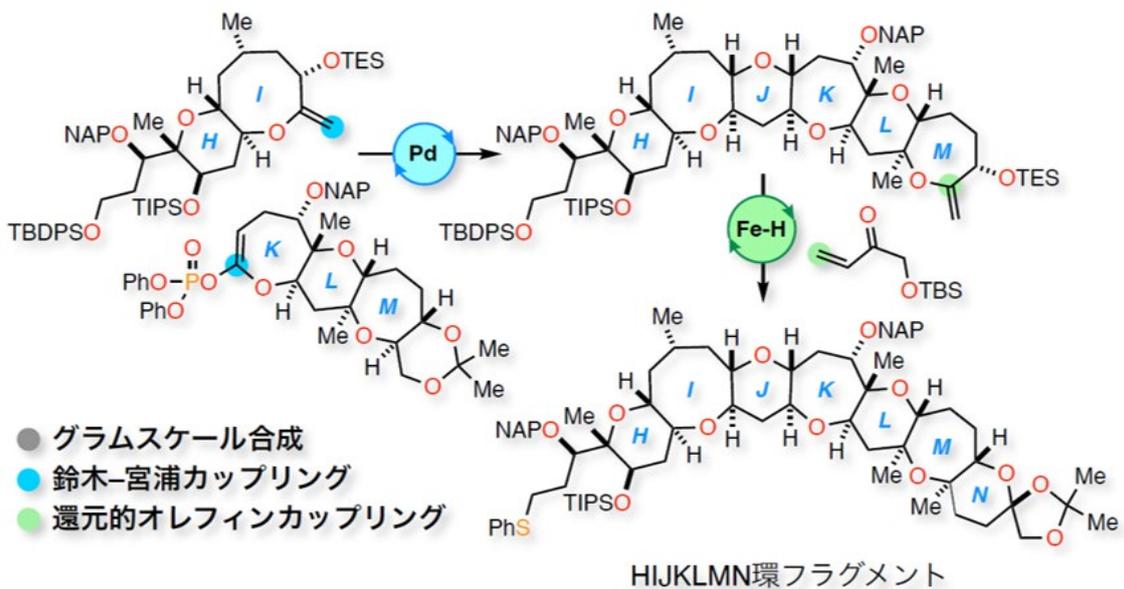


図 2. C-CTX-1 の右半分構造にあたる HIJKLMN 環フラグメントの合成

【謝辞】

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. 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5. 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 and Scalable Second-Generation Synthesis of Fully Functionalized HIJKLMN-Ring Segment of Caribbean Ciguatoxin C-CTX-1

著者： Makoto Sasaki,* Miyu Ohba, Ako Murakami, and Atsushi Umehara

*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 Organic Chemistry

DOI：10.1021/acs.joc.4c02723

URL: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c02723>

【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