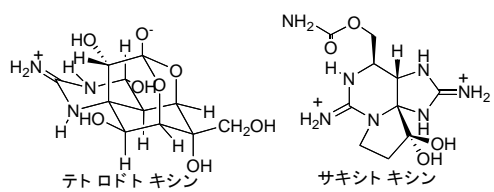


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-3. 天然有機化合物の生合成と遺伝子工学
小項目	2-3-4. 海洋天然毒の化学と生物

概要	
<p>テトロドトキシン、サキシトキシンの生合成経路の解明は重要な課題だ。テトロドトキシンでは多数の類縁体を単離、構造決定し、その構造から変換経路を推測し、ラベル体による毒の変換反応を試みている。サキシトキシンでは、毒生産藍藻の無毒、有毒株のDNAの比較から、生合成に関与する候補の遺伝子が報告された。両毒含有生物の毒に対する耐性機構として、Na⁺チャネルの変異が複数報告され、毒結合蛋白質も見つかった。</p>	 <p style="text-align: center;">テトロドトキシン サキシトキシン</p>
現状と最前線	
<p>近年、続々と全合成が達成されている海洋生物由来の代表的な神経毒、テトロドトキシン(TTX)やサキシトキシン(STX)の生合成経路、代謝経路の解明は重要な課題である。また、毒の蓄積機構、両毒含有生物の毒に対する耐性機構の研究も最近進展があった。これら研究の現状と今後の展開を記す。</p> <p>(1) 生合成、代謝経路：(1-1)テトロドトキシン (TTX)：約 20 年前に細菌によるTTXの生産が示され、またフグよりも食物連鎖の下位生物からTTXが同定されたことから、TTXは細菌から直接、あるいは食物連鎖を介して間接的にフグに移行すると考えられた。最近もTTX生産細菌に関する報文は年に数報あるが、ラベル体の取り込み実験はなされていない。我々も再度、TTX生産細菌のスクリーニングを試みているが、現在TTX生産能を有する細菌を保有せず、具体的な取り込み実験などができないのが現状である。しかし、さらに追求するつもりである。別のアプローチとして、これまでの蛍光LCでは分析不可のTTX類縁体の分析を、疎水性相互作用LC/MSを用いることにより可能にし、このLC/MSを用いて、各種類縁体のフグ中あるいは他のTTX含有生物中での分布を調べた。その結果、無毒の5, 6, 11-trideoxyTTXが、フグ卵巣やグアム産のヒラムシではTTXと同レベルあるいはそれ以上に含有されることが明らかになった。一方、陸上生物のイモリ、カエルには検出されず、海洋生物との違いが示された。また、LC/MSを用いて、既報の5-deoxyTTX、11-deoxyTTX、5, 6, 11-trideoxyTTXに加えて、6, 11-dideoxyTTXをフグ卵巣から新たに単離、構造決定した。これらの一連のdeoxy体は、TTXの生合成中間体あるいは代謝物と考えられた。そこで、大船らにより全合成された ¹³Cラベル</p>	

5, 6, 11-trideoxyTTX を、現在、イモリおよびフグに投与して、体内で他の類縁体に変化するかどうかをLC/MS, NMR を用いて調査している。逆に、TTX からこれらの deoxy 体への還元があるのかどうかについても調べる予定だ。しかし、フグやイモリなどの体内で変換されるのではなく、生産細菌中での変換によりこれらの類縁体が生成される可能性もある。

(1-2) サキシトキシン (STX) : 1984 年に清水らにより STX 生産渦鞭毛藻を用いたラベル体化合物の取り込み実験が行なわれ、予想外のラベル化パターンが示された。それ以降取り込み実験の成功例はなく、現在は毒生産能をもつ藍藻や渦鞭毛藻の生産遺伝子についての研究が活発に行なわれている。STX 生産藍藻類では、無毒、有毒株の DNA の比較から、生合成に関与する候補の遺伝子が報告された (Neilan ら, 2004)。同様な実験は渦鞭毛藻でも進行中である。

(2) TTX, STX 蓄積機構 : 我々はフグ血漿中から、STX、TTX と結合する約 200 kDa の糖蛋白質を精製し、cDNA の塩基配列を決定し、特異的抗体を作製した。本蛋白質は STX との結合性が TTX よりも強く、フグ族に特異的に分布することが示され、フグ中の毒の体内輸送に関与すると考えられた。蓄積機構に関与する蛋白質はまだ明らかになっていないので今後の課題だ。

(3) TTX, STX 含有生物の毒耐性機構 : 我々はフグの脳、骨格筋 Na⁺ チャンネルに STX が結合しにくいことを示し、さらにフグ骨格筋 Na⁺ チャンネルには TTX 結合部位に F385N の TTX 耐性型のアミノ酸の変異があることを見いだした。最近、その変異を TTX 感受性型のラット脳 Na⁺ チャンネルに導入し、細胞で発現させ、パッチクランプ法で TTX 耐性型に変化することを確認した。また、STX を生産する渦鞭毛藻が増殖する地域で生息するオオノガイも Na⁺ チャンネルに変異を生じて STX 耐性を獲得することが Bricelej らにより報告された。さらに、TTX を高濃度に含有するイモリを補食するシマヘビは、TTX 耐性型の Na⁺ チャンネルの変異を生じていることが Geffaney らにより報告された (いずれも Nature 2005)。これらの報告から、TTX, STX 含有生物は進化の過程で Na⁺ チャンネルに、TTX, STX 耐性型の変異を獲得したと考えられている。

将来予測と方向性

・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

TTX 高生産能をもつ微生物を再度獲得し、各種取り込み実験、変換実験を行ない、TTX 生合成経路を明らかにする。STX 生合成に関わる遺伝子を STX 生産藍藻、渦鞭毛藻から明らかにする。

・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

他の生物毒も含めて、生物の進化と生物毒の関係を遺伝子レベルで明らかにする。

キーワード

テトロドトキシン、サキシトキシン、生合成経路、代謝経路、進化

(執筆: 山下 まり)