

プレスリリース

令和4年 11 月 1 日
国立研究開発法人水産研究・教育機構
国立大学法人 東京農工大学
国立大学法人 東北大学大学院農学研究科

天然にはない安全な「サキシトキシン」を使った貝毒検査が可能に
～機器を使った安全な貝毒検査～

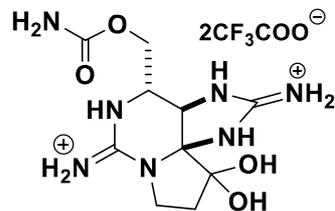
- サキシトキシンの鏡像異性体の合成に成功しました。
- サキシトキシンの鏡像異性体は基本的な分子の構成と化合物の性質は天然型サキシトキシンと同じでも毒性がないことを明らかにしました。
- サキシトキシンの鏡像異性体は毒性がないため安全な標準物質として利用できます。
- 安全なサキシトキシンの鏡像異性体を使うことにより貝毒検査が動物検査法から機器分析法への移行が進むことが期待されます。

有毒藻類は麻痺性貝毒を産生することから、この藻類を二枚貝が食べると毒化することがあります。毒化した二枚貝をヒトが食べると麻痺性貝中毒をおこすことから食中毒を防ぐため、二枚貝の出荷前に貝毒検査が行われます。麻痺性貝毒検査は、動物をつかった方法が広く普及していますが、欧州などでは動物検査を廃止して機器分析へ移行しています。麻痺性貝毒の一つにサキシトキシンがあり、わが国の化学兵器禁止法で製造・使用・運搬が厳しく制限されています。

機器分析では、検査対象とする毒の標準物質が必要です。このため機器分析法を導入するには、標準物質となるサキシトキシンが必要ですが化学兵器禁止法の規制対象物質となっているため、サキシトキシンの代替となる標準物質が望まれていました。

化学物質には鏡に映したような化合物(以下、鏡像異性体)が存在するものがあります。この鏡像異性体は沸点、融点などの性質は同じですが、生物への作用は異なります。水産研究・教育機構、東京農工大学、東北大学大学院農学研究科の共同研究チームは、鏡像異性体のサキシトキシンに着目し、世界で初めて合成に成功しました。サキシトキシンの鏡像異性体の性質を調べ、物理化学的な性質は天然型と同じですが、ヒトなどの哺乳動物に対する毒性がないことを科学的に立証しました。このことにより天然型サキシトキシンの使用を大きく削減でき、麻痺性貝毒検査が動物検査法から機器分析法に移行することが期待されます。

本研究は、英文誌 *Analytical Chemistry* 94 巻 32 号 11144–11150 頁に 2022 年 8 月 7 日に掲載されました。



サキシトキシンの鏡像異性体(CAS 番号 2819674-51-4)*の化学構造
 *既存のサキシトキシンの(CAS 番号 35523-89-8)とは異なる新規化合物です

本件紹介先：

国立研究開発法人 水産研究・教育機構 水産技術研究所

環境・応用部門 部門長 鈴木 敏之

TEL：045-788-7662 E-mail：suzuki_toshiyuki00@fra.go.jp

経営企画部広報課

TEL：045-277-0136 E-mail：fra-pr@ml.affrc.go.jp

国立大学法人 東京農工大学大学院 工学研究院 教授 長澤 和夫

TEL：042-388-7295 E-mail：knaga@cc.tuat.ac.jp

総務・経営企画部 企画課 広報係

TEL：042-367-5930 E-mail：koho2@cc.tuat.ac.jp

国立大学法人 東北大学大学院 農学研究科 教授 山下 まり

TEL: 022-757-4425 E-mail：mari.yamashita.c1@tohoku.ac.jp

農学研究科・総務係

TEL：022-757-4004 E-mail：agr-syom@grp.tohoku.ac.jp

【研究の背景】

サキシトキシン（以下、STX）は化学兵器禁止条約に規定された物質であり、その使用や運搬・製造などが厳しく制限されています。欧州諸国も化学兵器禁止条約には批准していますが、域内の法令等によりSTXの使用が比較的容易であることから、貝毒検査に機器分析を用いた非動物検査法（以下、機器分析法）を導入しています。一方、わが国では、STXが上述した条約を背景とした国内法により厳しく規制されているため、機器分析法の導入に際し大きな障壁となっています。この問題を解決するため、安全に使用できる代替STX標準物質の開発が求められていました。

そこで、我々は、STXの対称性（図1）に着目し、STX鏡像異性体を合成し、その物理化学的性質が天然型STXと同一かどうか調べ、毒性を持たない物質であることを、細胞を用いた試験によって確認しました。

【研究の内容・意義】

1. STX鏡像異性体の立体選択的合成に成功（東京農工大が担当）

東京農工大では、先行研究で、麻痺性貝毒成分の一つであるデカルバモイルサキシトキシンの合成時に、立体選択的にグアニジンを環化させる鍵反応を開発し、天然型STXとSTX鏡像異性体を作り分けられることを明らかにしていました。今回、上述の鍵反応を利用して、STX鏡像異性体の立体選択的合成に初めて成功しました。また、後述する生物活性がこの化合物にないことから、この合成が厳密に立体を制御しながら構築されていることを裏付けています。

2. STX鏡像異性体の分析化学的性質が天然型STXと同等であることを確認（水産研究・教育機構が担当）（図2）

天然型/鏡像異性体STXの両化合物を使用して、機器分析法における分析化学的性質（STXの溶出する時間、検量線、MS/MSフラグメントパターン、相対モル感度）を調べたところ、いずれの項目でもSTX鏡像異性体は天然型STXと一致することが分かりました。このことから、STX鏡像異性体が天然型STXの代替標準物質として使用可能であることが証明されました。

3. STX鏡像異性体は毒性がないことが判明（東北大学院農学研究科が担当）

天然型STXは筋肉や神経に存在する電位依存性ナトリウムチャンネル(Na_v)に作用し、Na⁺イオンの細胞内流入を遮断することで、毒性を発現します。そこで、Na_vを豊富に発現しているNeuro2A細胞を用いた細胞毒性試験を実施したところ、STX鏡像異性体は対照に用いたフグ毒テロドトキシンの約7500分の1の毒力しかないことが明らかとなり、ほぼ毒性がないことが判明しました。より直接的にNa_vへの作用を調べるため、電気生理学的手法を用いて調べたところ、Na_vへの作用はほとんどないことが明らかとなりました。従って、STX鏡像異性体に天然型STXと同様の生物活性がないことが直接および間接的に証明されました。

以上から、STX鏡像異性体は、天然型STXの代替標準物質として安全に利用可能であることを立証しました。また、STX鏡像異性体の利用が普及することで、国内における天然型STXの利用を大きく削減することが可能と考えられます。毒性を有する化合物の機器分析法において、無毒の鏡像異性体がいれた例はほとんどなく、将来の毒物検査において先駆的な研究と言えます。

【今後の展望】

本研究により、天然型STXの代替標準物質として、鏡像異性体であるSTXが安全に使用できることを確認しました。機器分析法の導入に向けて大きな障壁となっているSTXの代替標準物質を開発したことにより、今後、国内の麻痺性貝毒検査に機器分析法を導入することが容易になるとともにホタテガイなど国内産二枚貝の輸出も拡大すると期待されます。STX鏡像異性体の普及に向けて、試薬メーカーなどとも協力し、国内での販売体制の構築に取り組んでいく必要があります。

【用語の解説】

麻痺性貝毒検査：二枚貝に含まれている麻痺性貝毒は規制値が定められている。規制値を超える麻痺性貝毒が検出された場合は、漁業者による自主的な規制措置が講じられる。一方、食品として流通しているものから規制値を超える貝毒量が検出された場合は、食品衛生法違反となる。

鏡像異性体：右手と左手の関係と同じ方法で関係づけられています。お互いを鏡に映した関係（鏡像関係）にあるものを指します。この関係にある物同士は、比旋光度を除き、物理化学的性質（沸点や融点など）が同じである。また、薬理学的活性は、一方が強い活性を示し、もう一方が弱い活性を示すような生物活性の強弱が現れる場合と、両者が全く異なる生物活性を示す場合、また、体内等に取り込まれた場合に受ける代謝作用が異なる場合がある。

テトロドトキシン：フグ毒とも呼ばれる。STXと同様に、電位依存性ナトリウムチャネルの同じ部位に作用し、Naイオンの細胞内流入を遮断する。

【予算元】

水産研究・教育機構 運営費交付金 「水産物の安全性向上と高度利用のための研究開発」のうち、「海洋生物毒と有害微生物を原因とする水産物リスクを管理・制御するための技術開発」（2BD101）

日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究（B） 20H02921

日本学術振興会 科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究 JP19K2266

日本学術振興会	科学研究費助成事業	基盤研究 (B)	17H02199
日本学術振興会	科学研究費助成事業	新学術領域 化学コミュ	17H06401
日本学術振興会	科学研究費助成事業	新学術領域 (研究領域提案型)	18H04387

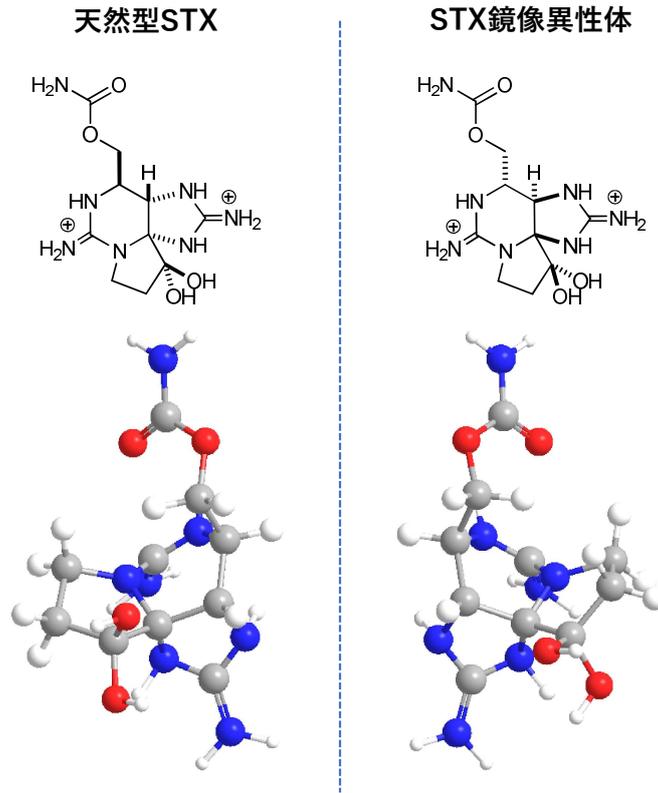


図1：天然型 STX とその鏡像異性体 (STX) の立体構造

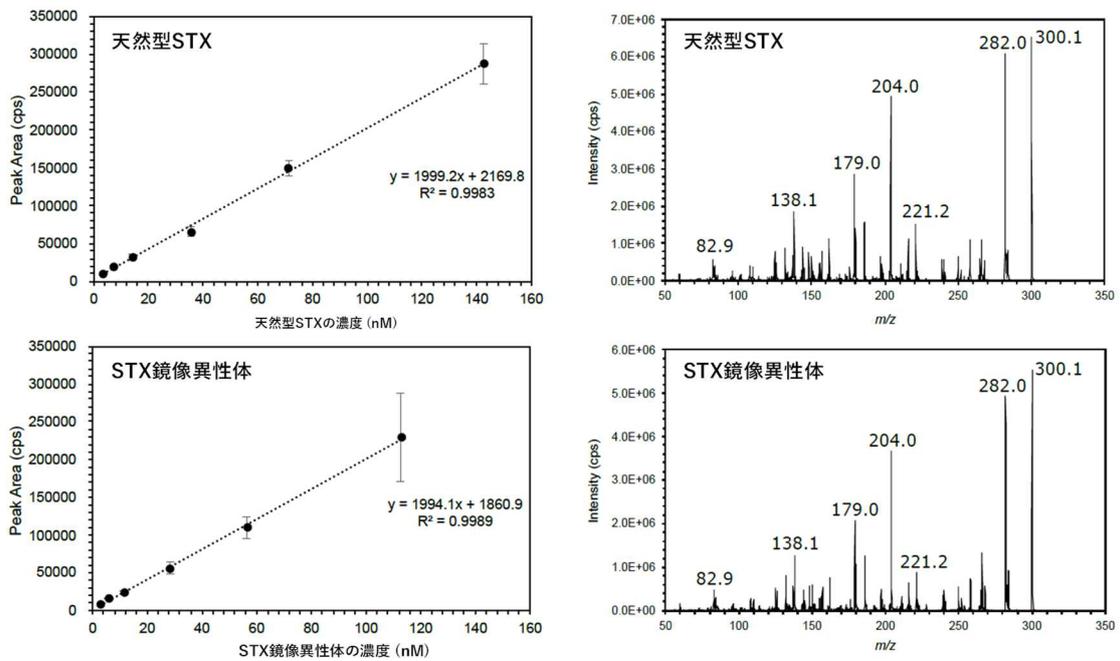


図2：天然型 STX と STX 鏡像異性体の検量線（左側）と MS/MS フラグメントパターン（右側）の比較