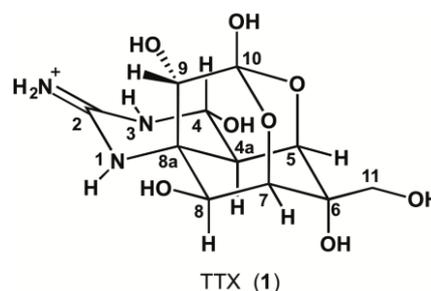




フグのテトロドトキシン関連化合物の構造と推定生合成経路 The structures of the novel tetrodotoxin related compounds from pufferfish, and prediction of its biosynthetic pathway

上山望¹、杉本敬太¹、西川俊夫²、長由扶子¹、此木敬一¹、山下まり¹
(¹ 東北大院農、² 名大院生命農)

テトロドトキシン (Tetrodotoxin, TTX, **1**) は電位依存性ナトリウムイオンチャネルに対する強力な阻害剤であり、フグをはじめとする海洋生物や陸棲の両生類に含まれる。その一方で、生合成経路・代謝経路は未だ解明されておらず、強力な生理活性と特異な構造から興味を持たれる。当研究室では、TTX 生合成経路の解明に向け、多くの新規 TTX 類縁体を探索し、構造決定してきた。^{1,2)} その結果、有毒イモリから 10-hemiketal 型 TTX 類縁体や二環性の環状グアニジノ化合物群を単離し、その骨格構造から、イモリにおいては TTX がモノテルペン由来であることを提唱した。^{3,4)} しかし、海洋生物における探索では、イモリで見つかったモノテルペン由来であることを示唆する化合物は検出されていない。



本研究では、TTX を保有するフグの抽出物を LC-MS/MS を用いて精査したところ、新規 TTX 関連化合物と考えられる微量成分が数種検出された。これらの微量成分を、各種液体クロマトグラフィーを用いて単離・精製し、高分解能 ESI-TOF-MS と各種 NMR スペクトルにより構造解析した。また、得られた新規 TTX 関連化合物のうち、1 成分は天然より十分量得ることができなかつたため、化学合成し、合成標品を用いて構造決定した。

今回得られた微量の新規化合物は、いずれも新規含グアニジン二環性化合物であることが判明した。これら化合物は、立体化学も含めて TTX の骨格構造を有していたが、既知類縁体と大きく異なる構造であった。この特徴的な構造から、海洋生物における TTX の生合成経路を新たに推定した。

<参考文献>

1. Yotsu-Yamashita, M.; Abe, Y.; Kudo, Y.; Riston-Williams, R.; Paul, V. J.; Konoki, K.; Cho, Y.; Adachi, M.; Imazu, T.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 2799–2813.
2. Kudo, Y.; Finn, J.; Fukushima, K.; Sakugawa, S.; Cho, Y.; Konoki, K.; Yotsu-Yamashita, M. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1000–1004.
3. Kudo, Y.; Yamashita, Y.; Mebs, D.; Cho, Y.; Konoki, K.; Yasumoto, T.; Yotsu-Yamashita M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14546–14549.
4. Kudo, Y.; Yasumoto, T.; Mebs, D.; Cho, Y.; Konoki, K.; Yotsu-Yamashita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8728–8731.

発表者紹介

氏名 上山 望 (うえやま のぞみ)

所属 東北大学大学院 農学研究科

学年 博士前期課程 2 年

研究室 天然物生命化学分野

