



有毒イモリより得られた新規テトロドトキシン類縁体と 推定生合成関連化合物の構造

Structures of new tetrodotoxin analogues and possible biosynthetic products of tetrodotoxin obtained from toxic newts

工藤雄大^{1,2}、Charles T. Hanifin³、山下まり²

(¹東北大学際研、²東北大院農、³Utah State Univ., Uintah Basin Campus)

テトロドトキシン (tetrodotoxin, TTX, **1** (Fig. 1)) は強力な毒性と高度に架橋した類を見ない化学構造を有する。海洋のフグや貝、陸上のイモリやカエルなどに広く分布し、これらの生物は外部から毒を蓄える。長年研究対象になっているにも関わらず、如何にして TTX が生合成されるかは未解明である。当研究室では、天然に存在する TTX 関連化合物を同定することで生合成経路の手がかりを得てきた^{1,2}。陸上においては、これまで有毒イモリに共通する成分としてグアニジニウム基と C10 単位から成る化合物群を発見し、TTX がモノテルペンに由来する経路を考えた^{3,4}。

本研究では、陸上の TTX 含有イモリを対象として、さらなる新規 TTX 類縁体および生合成関連物を探索した。質量分析器 (LC-MS/MS) を駆使した網羅的な探索により、未知の成分が複数検出された。検出された新規成分を単離・精製後、主に NMR により構造解析し、8-*epi*TTX (**2**)⁵とその 1-*N*-hydroxy 体 (**3**) と同定した (Fig. 1)。また、新規の骨格構造を有する含グアニジン化合物を得ている。これらの化学構造を基に TTX の生合成経路を改めて考察した。また、生理活性を有すると推測された 8-*epi*TTX (**2**) をマウス神経芽細胞腫 Neuro-2a を用いた電位依存性ナトリウムチャンネル阻害活性試験に供した。TTX および既知類縁体 6-*epi*TTX (**4**) とともに生理活性を評価し、6 位および 8 位立体化学の生理活性への寄与を考察した (Fig. 2)⁵。

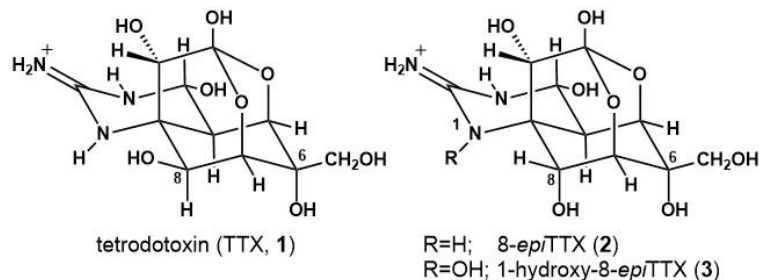


Fig. 1. Structures of tetrodotoxin (**1**) and its new analogues (**2** and **3**).

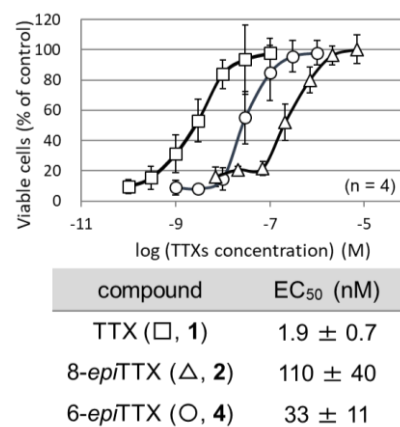


Fig. 2. Voltage-gated sodium channel blocking activities of TTX analogues.

<参考文献>

- 1) Yotsu-Yamashita, M.; *et al. Mar. Drugs* **2013**, *11*, 2799–2813.
- 2) Ueyama, N.; Yotsu-Yamashita, M.; *et al. Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 7250–7258.
- 3) Kudo, Y.; Yotsu-Yamashita, M.; *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14546–14549.
- 4) Kudo, Y.; Yotsu-Yamashita, M.; *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8728–8731.
- 5) Kudo, Y.; Yotsu-Yamashita, M. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 1656–1663.

発表者紹介

氏名 工藤 雄大 (くどう ゆうた)
所属 東北大学 学際科学フロンティア研究所
東北大学 大学院農学研究科 (兼任)

役職 助教
研究室 天然物生命化学分野

