

安全なサキシトキシン鏡像異性体標準物質の開発

水産技術研究所 環境・応用部門 水産物応用開発部 安全管理グループ

研究の背景・目的

1. 国内における二枚貝の麻痺性貝毒検査では、動物を用いた検査が用いられていますが、EUをはじめとする諸外国において、機器分析法への移行が進められています。
2. 機器分析における検査対象成分の一つであるサキシトキシン (STX) は、化学兵器の原料となる化学物質として、経済産業省の許可なく製造、使用することが禁止されているため、麻痺性貝毒機器分析法の普及の妨げとなっています。
3. 物理化学的性質は同じですが、天然型 STX とは薬理活性が異なると推測される STX 鏡像異性体 (右手と左手の関係のように、鏡に映したような構造をもつ化学物質) に着目し、無毒で安全な STX 鏡像異性体標準物質の開発に取り組みました。

研究成果

1. L-リンゴ酸を出発原料 (合成の最初に用いる原料) に、STX 鏡像異性体の立体構造を維持した合成に成功しました (図1)。この化合物は非常に安定で、天然型 STX に変換することはありませんでした。

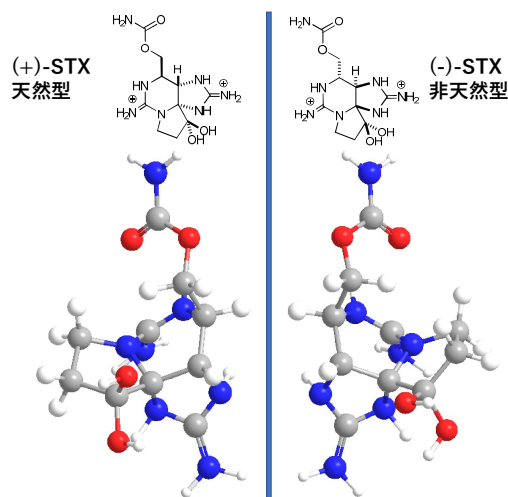


図1. STX (天然型) と STX (非天然型: 鏡像異性体) の化学構造と立体構造

2. 合成した鏡像異性体は、機器分析において、分析カラムから溶出してくる時間 (保持時間) や検量線、化合物特有の断片化パターン (MS/MS フラグメンテーション) が STX と同一であるため、機器分析の標準

物質として利用できることが明らかになりました。さらに、抗体を用いた簡易分析法であるイムノクロマトグラフィー法では、STX とその鏡像異性体を識別できることが確認できたことにより、検査機関等で鏡像異性体を STX と識別し、安全に管理できることが明らかになりました。(図2)



図2. イムノクロマト法による STX とその鏡像異性体 (ent-STX) の識別: T ラインにバンドが消失していると、STX 陽性と判別します。

3. 鏡像異性体の毒性について様々な方法を用いて調べました。100 マウスユニット (1 マウスユニットがマウスを1匹殺す毒量に相当) の STX 鏡像異性体をマウスの腹腔内に投与しましたが、致死毒性を示ませんでした。また、STX の作用標的である電位依存性ナトリウムチャンネル (神経や筋肉細胞の表面にあり、ナトリウムイオンが通る穴を形成する。STX はここに結合して神経伝達を遮断するため、四肢の麻痺や呼吸困難等が生じる。) を豊富に発現した Neuro 2A 細胞を用いた毒性試験を実施したところ、対照としたテトロドトキシン (STX と同様の作用標的を持つ神経毒成分) の約 7500 分の1以下の活性しかないことを確認しました。さらに、ナトリウムチャンネルへの特異的な作用を調べたところ、鏡像異性体はチャンネルにおけるイオンの流入阻害作用がなく、無毒であることがここでも証明されました。

アウトカム

1. STX 鏡像異性体を用いた貝毒検査法を公定法として、あるいは地方公設試験場や民間検査機関に社会実装するため、経済産業省において化学兵器禁止法上における鏡像異性体の取り扱いが検討された結果、一般試

薬としての流通が可能となります。

2. 毒性のあるSTXを使用せずに、機器分析によりSTXを検査できるようになり、国内において機器分析への移行が可能になります。
3. STXの保有量を減らすことにより、我が国も批准している化学兵器禁止条約の施行に貢献します。

本成果が記された論文

Watanabe et al. (2022) Anal. Chem. **94**, 11144-11150