

## 農学博士安元 健氏の「海洋生物毒の化学とそれらの毒物の海洋生態系における動態解析」に対する授賞審査要旨

周知のように、本来的に無毒なはずの魚介類が、時として、それらの体内に毒物を蓄積し、人間に食中毒をもたらす事例が、世界的に絶えず発生している。それにも拘わらず、それぞれの食中毒に対応する有毒成分の多くは、試料の収集が極度に困難であるため、それらの本体の化学構造や、魚介類が毒化する機構の解明は、最近まで、ほとんど進んでいなかった。

そのような状況の中で、安元氏は世界の各地で報ぜられたところのさまざまな海洋生物毒の本体を明らかにすべく、一九七〇年代以降、極微量の試料を対象として、それらの複雑な化学構造を決定するとともに、これら生物毒の海洋生態系における動態の解析を広範に展開し、魚介類が食物連鎖を通じて毒化する機構を解明する上で、多大な貢献をした。しかも同氏は、その過程で、各種の生物毒に対して、さまざまな化学的、並びに生化学的な微量定量法を開発し、水産食品の安全性確保に関しても大きく寄与した。

### I. 魚類の毒と毒化機構

(一) テトロドトキシシン——フグの体内に含まれる猛毒成分、テトロドトキシシンが、フグ以外の生物によってつくられていることは、安元氏によつてはじめて明らかにされた。即ち同氏は、特異的で、かつ迅速なテトロドトキシシン定量法を開発するとともに、沖縄産のヒメモサズキ属の石灰藻に付着する細菌を培養して、培養液中にテトロドトキシシンが生産されている事実を確認し、一九八六年、この画期的な研究成果を世界に先駆けて発表した。さらに同氏は、フグの消化管及び皮膚の粘液から、四種のテトロドトキシシン生産菌を分離することにも成功して、この毒物の起源が海洋中の細菌にあることを確認した。

(二) シガトキシシン——さんご礁の発達した海域に生息する魚類を摂食すると、しばしばシガテラとよばれる食中毒が発症し、その原因毒はシガトキシシンと名付けられていたが、本体は不明であった。安元氏は、一九七〇年代の後半から、仏領ポリネシアで、一〇年間かけて、約四トンに及ぶ膨大な量の有毒ウツボ個体を収集し、それらの内臓一二四kgから、〇・三五mgという極微量の毒物を単離することに成功した。そして、一九八九年、その化学構造を決定するとともに、この毒物の起源が、新種の渦鞭毛藻、*Gambierdiscus toxicus*であることを見出した。因みに、シガトキシシンの毒性は、

テトロドトキシンの二〇倍も強力である。

(三) マイトトキシシン——安元氏は、一九七六年、前述の *G. toxicus* が、シガトキシシンとは別種の毒物をも生産していることを発見して、それをマイトトキシシンと命名した。その毒性は、テトロドトキシンのそれを二〇〇倍も上回るほどに強力であった。同氏はその後、一〇年間にわたって、この渦鞭毛藻を培養し、蓄積した二〇mgの試料を用いて、その化学構造を決定した。マイトトキシンの分子量は、三、四二二と、非ポリマー系の天然有機化合物としては最大であり、しかもそれが猛毒を示すことから、世界的に注目されることとなった。

## II. 二枚貝の毒と毒化機構

(一) 下痢性貝毒——安元氏は、一九七六年、我が国の東北地方で発生したムラサキイガイの摂食による下痢症状が、自然毒に起因することを明らかにし、下痢性貝毒と命名した。そして毒化した二枚貝から、原因毒として、ジノフィシストキシシン群、ペクテノトキシシン群、およびイエットトキシシン群の三種、一二成分の新規毒素を単離し、一九八二年、それらの化学構造を決定した。さらに同氏は、これら毒物の起源として、*Dinophysis* 属プランクトン八種を同定し、貝類の毒化予知をも可能にした。

(二) 神経性貝毒——有毒プランクトン、*Gymnodinium breve* が高密度に発生した海域の二枚貝を摂食すると、知覚神経に異常を来たすことが、古くから知られていた。安元氏は、一九九五年以降、毒化した二枚貝をニュージーランドで採集し、四種の毒成分、プレベトキシシンB1、B4を単離して、それらの化学構造を決定した。

(三) アザスピロ酸中毒——一九九五年、ヨーロッパの各地で、ムラサキイガイを摂食した人々の間に、原因不明の下痢症状が発生した。安元氏は、いち早く、原因毒の単離に成功するとともに、一九九八年、その化学構造を決定して、アザスピロ酸と命名し、その後、四種の副成分、アザスピロ酸1、2、3、4をも単離して、化学構造を決定した。さらに同氏は、渦鞭毛藻、*Protoperidium crassipes* が毒の起源であることを証明し、この藻の監視による二枚貝の毒化予知をも可能にした。

## III. 赤潮生物の毒

(一) プリムネシン——ハプト藻に属する単細胞藻類、*Prymnesium parvum* は、世界各地の汽水域で赤潮を形成し、魚介類の大量斃死を招くところの有毒プランクトンである。その原因毒は、プリムネシンと命名されていたが、本体は不明であった。安元氏はこのプランクトンの培養法に改良を加え、主要な毒成分であるプリムネシン

1-1及び1-2を単離することに成功して、一九九九年、両者の化学構造を決定した。

(二) ジムノシンとジムノジミン——赤潮プランクトンの *Gymnodinium mikimotoi* は、世界の各地で、甚大な漁業被害を生じている。安元氏は西日本産の *G. mikimotoi* を培養して、細胞毒性を示すところの主成分、ジムノシンAを単離し、二〇〇二年、その化学構造を決定した。さらに同氏は、ニュージーランドで発生した *G. mikimotoi* の近縁プランクトンから、別種の毒成分を単離して、ジムノジミンと命名するとともに、それが環状イミンを含む新毒化合物であることを明らかにした。

以上のように、安元氏は一九七〇年代以降、一貫して、海洋生物毒の化学と、それら毒物の海洋生態系における動態の解析を中心に、広範な研究を展開し、卓抜な研究成果を挙げており、同氏の業績は、国際的にもきわめて高い評価を得ている。即ち、同氏がこれまでに内外から授与された主要な賞としては、日本水産学会奨励賞（一九七六年）、有毒プランクトン国際学会賞（一九八九年）、日本農芸化学会賞（一九九二年）、海洋天然物に関するゴードン研究会議（P. J. Schuerer賞（一九九四年））、日本農学賞（一九九七年）、紫綬褒章（一九九九年）等があり、特に、国際有害藻類研究学会は、二〇〇〇年、「The Yasumoto Lifetime Achievement Award」を創設し、

該当する研究者の表彰を行っている。

#### 主要発表論文

1. 魚類の毒と毒化機構
1. Yasumoto, T., Nakajima, I., Bagnis, R. and Adachi, R. (1977) Finding of a dinoflagellate as a likely culprit of ciguatera. *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.* 43: 1021-1026.
2. Yasumoto, T. and Michishita T. (1985) Fluorometric determination of tetrodotoxin by high performance liquid chromatography. *Agric. Biol. Chem.* 49: 3077-3080.
3. Yasumoto, T., Yasumura, D., Yotsu, M., Michishita, T., Endo, A. and Kotaki, Y. (1986) Bacterial production of tetrodotoxin and anhydrotetrodotoxin. *Agric. Biol. Chem.* 50: 793-795.
4. Yasumura, D., Oshima, Y. and Yasumoto, T. (1986) Tetrodotoxin and paralytic shellfish toxins in Philippine crabs. *Agric. Biol. Chem.* 50: 593-598.
5. Yasumoto, T., Nagai, H., Yasumura, D., Michishita, T., Endo, A., Yotsu, M. and Kotaki, Y. (1986) Interspecies distribution and possible origin of tetrodotoxin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 479: 44-51.
6. Yotsu, M., Yamazaki, T., Meguro, Y., Endo, A., Murata, M., Naoki, H. and Yasumoto, T. (1987) Production of tetrodotoxin and its derivatives by *Pseudomonas* sp. isolated from the skin of a pufferfish. *Toxicon* 25: 225-228.
7. Murata, M., Legrand, A. M., Ishibashi, Y. and Yasumoto, T. (1989) Structure of ciguatoxin and its congener. *J. Am. Chem. Soc.* 111: 8929-8931.
8. Satake, M., Murata, M. and Yasumoto, T. (1993) Gambierol: A new toxic polyether compound isolated from the marine dinoflagellate

- Gambierdiscus toxicus*. *J. Am. Chem. Soc.* 115: 361-362.
9. Satake, M., Murata, M. and Yasumoto, T. (1993) The structure of CTX3C, a ciguatoxin congener isolated from cultured *Gambierdiscus toxicus*. *Tetrahedron Lett.* 34: 1975-1978.
  10. Murata, M., Naoki, H., Iwashita, T., Matsunaga, S., Sasaki, M., Yokoyama, A. and Yasumoto, T. (1993) Structure of maitotoxin. *J. Am. Chem. Soc.* 115: 2060-2062.
  11. Yasumoto, T., Fukui, M., Sasaki, K. and Sugiyama, K. (1995) Determination of marine toxins in foods. *J.A.O.A.C. Intern.* 78: 574-582.
  12. Nonomura, T., Sasaki, M., Matsumori, N., Murata, M., Tachibana, K. and Yasumoto, T. (1996) The complete structure of maitotoxin, II: Configuration of the C135-C142 side chain and absolute configuration of the entire molecule. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35: 1675-1678.
  13. Satake, M., Morohashi, A., Oguri, H., Oishi, T., Hirama, M., Harada, N. and Yasumoto, T. (1997) The absolute configuration of ciguatoxin. *J. Am. Chem. Soc.* 119: 11325-11326.
  14. Yasumoto, T., Igarashi, T., Legrand, A. M., Cruchet, P., Chinain, M., Fujita, T. and Naoki, H. (2000) Structural elucidation of ciguatoxin congeners by fast-atom bombardment tandem mass spectrometry. *J. Am. Chem. Soc.* 122: 4988-4989.
- ㉑ 日本産の毒の総論
1. Yasumoto, T., Oshima, Y. and Yamaguchi, M. (1978) Occurrence of a new type of shellfish poisoning in the Tohoku District. *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.* 44: 1249-1255.
  2. Yasumoto, T., Oshima, Y., Sugawara, W., Fukuyo, Y., Oguri, H., Igarashi, T. and Fujita, N. (1980) Identification of *Dinophysis fortii* as the causative organism of diarrhetic shellfish poisoning. *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.* 46: 1405-1411.
  3. Murata, M., Shimatani, M., Sugitani, H., Oshima, Y. and Yasumoto, T. (1982) Isolation and structural elucidation of the causative toxin of the diarrhetic shellfish poisoning. *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.* 48: 549-552.
  4. Yasumoto, T., Murata, M., Oshima, Y., Sano, M., Matsumoto, G. K. and Clardy, J. (1985) Diarrhetic shellfish toxins. *Tetrahedron* 41: 1019-1025.
  5. Murata, M., Kumagai, M., Lee, J. S. and Yasumoto, T. (1987) Isolation and structure of yessotoxin, a novel polyether compound implicated in diarrhetic shellfish poisoning. *Tetrahedron Lett.* 28: 5869-5872.
  6. Lee, J. S., Yanagi, T., Kenma, R. and Yasumoto, T. (1987) Fluorometric determination of diarrhetic shellfish toxins by high-performance liquid chromatography. *Agric. Biol. Chem.* 51: 877-881.
  7. Lee, J. S., Igarashi, T., Fraga, S., Dahl, E., Hovgaard, P. and Yasumoto, T. (1989) Determination of diarrhetic shellfish toxins in various dinoflagellate species. *J. Appl. Phycol.* 1: 147-152.
  8. Ishida, H., Nozawa, A., Totoribe, K., Muramatsu, N., Nukaya, H., Tsuji, K., Yamaguchi, K., Yasumoto, T., Kaspar, H., Berkett, N. and Kosuge, T. (1995) Breveloxin B1, a new polyether marine toxin from the New Zealand shellfish, *Astroreum stutchburyi*. *Tetrahedron Lett.* 36: 725-728 (1995).
  9. Morohashi, A., Satake, M., Murata, K., Naoki, H., Kaspar, H. F. and Yasumoto, T. (1995) Breveloxin B3, a new breveloxin analog isolated from the greenshell mussel *Perna canaliculus* involved in neurotoxic shellfish poisoning in New Zealand. *Tetrahedron Lett.* 36: 8995-8998.
  10. Satake, M., Mackenzie, L. and Yasumoto, T. (1997) Identification of *Protoceratium reticulatum* as the biogenetic origin of yessotoxin. *Nat. Toxins* 5: 164-167.
  11. Murata, K., Satake, M., Naoki, H., Kaspar, H. F. and Yasumoto, T. (1998)

(2002) Gymnocin-A, a cytotoxic polyether from the notorious red tide dinoflagellate, *Gymnodinium mikimotoi*. *Tetrahedron Lett.* 43: 5829-5832.

- Isolation and structures of a new brevetoxin analog, brevetoxin B2, from greenshell mussels from New Zealand. *Tetrahedron* 54: 735-742.
12. Satake, M., Otsuji, K., Naoki, H., James, K. J., Furey, A., McMahon, T., Silk, J. and Yasumoto, T. (1998) Azaspiracid, a new marine toxin having unique spiro ring assemblies, isolated from Irish mussels. *J. Am. Chem. Soc.* 120: 9967-9968.
  13. Morohashi, A., Satake, M., Naoki, H., Kaspar, H. F., Oshima, Y. and Yasumoto, T. (1999) Brevetoxin B4 isolated from greenshell mussels *Peria canaliculus*, the major toxin involved in neurotoxic shellfish poisoning in New Zealand. *Nat. Toxins* 7: 45-48.
  14. Otsuji, K., Satake, M., McMahon, T., James, K. J., Naoki, H., Oshima, Y. and Yasumoto, T. (2001) Structures of azaspiracid analogs, azaspiracid-4 and azaspiracid-5, causative toxins of azaspiracid poisoning in Europe. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65: 740-742.
- Ⅲ 赤潮生物の毒
1. Seki, T., Satake, M., Mackenzie, L., Kaspar, H. F. and Yasumoto, T. (1995) Gymnodimine, a new marine toxin of unprecedented structure isolated from New Zealand oysters and the dinoflagellate, *Gymnodinium* sp. *Tetrahedron Lett.* 36: 7093-7096.
  2. Igarashi, T., Satake, M. and Yasumoto, T. (1996) Pymnesin-2: A potent ichthyotoxic and hemolytic glycoside isolated from the red tide alga *Pymnesium parvum*. *J. Am. Chem. Soc.* 118: 479-480.
  3. Igarashi, T., Satake, M. and Yasumoto, T. (1999) Structures and partial stereochemical assignments for pymnesin-1 and pymnesin-2: Potent hemolytic and ichthyotoxic glycosides isolated from the red tide alga *Pymnesium parvum*. *J. Am. Chem. Soc.* 121: 8499-8511.
  4. Satake, M., Shoji, M., Oshima, Y., Naoki, H., Fujita, T. and Yasumoto, T.