総説

魚介類の脂質区に出現する有毒成分の性状と起源

安 元 健

東北大学農学部 (〒981 仙台市青葉区堤通雨宮町 1-1)

Chemical Structures, Toxicology, and Biogenetic Origins
of Marine Toxins Occurring in Lipid Fractions
of Marine Fish and Shellfish

Takeshi YASUMOTO

Faculty of Agriculture, Tohoku University

(1-1, Tsutsumidori-Amamiyamachi, Aoba-ku, Sendai-shi, 〒981)

Abstract : Marine toxins occurring in lipid fractions are responsible for three types of sea-food poisoning : diarrhetic shellfish poisoning (DSP), neurotoxic shellfish poisoning (NSP), and ciguatera fish poisoning. The major toxins in DSP, okadaic acid and its derivatives, originate from the dinoflagellates *Dinophysis* spp. The toxins inhibit protein phosphatase 2 A and are potent tumor promoters. Brevetoxins implicated in NSP are produced by the dinoflagellate *Gymnodinium* breve. The toxins are characterized by contiguous ether rings arranged in a ladder-shape. Ciguatoxins responsible for ciguatera originating from the dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* are also bear a ladder-shaped cyclic ether skeleton. Both brevetoxins and ciguatoxins potentiate voltage gated Na channels. All these toxins are highly oxygenated, extremely toxic, and possess high molecular weights. Chemical and biochemical methods for determining the toxins are described.

Key words : diarrhetic shellfish toxins, neurotoxic shellfish toxins, ciguatoxins, okadaic acid, dinophysistoxins

魚介類は、日本人の食生活の中で最も嗜好性の高い食品であり、さらに健康と長寿の維持にも大きく貢献している。魚介類の有毒成分と言えば、かつてはフグ毒が知られている程度であった。しかし、流通の拡大に依って以前は局地的な現象であった魚介類食中毒が全国的あるいは世界的に発生したり、毒化期を避けて食用としていた魚介類を年間を通して漁獲するようになったために、有毒成分が顕在化したりするようになった。本稿では脂質区に出現し、実際に食中毒の原因となる代表的な有毒成分のみを取り上げることとした。

1 下痢性貝毒

1・1 定義と発生状況

1953年に宮城県でムラサキイガイの摂食による急性下痢症が発生し、脂質区に存在する自然毒が原因であることが明らかとなった。発見の当初は脂溶性貝毒と呼んでいたが、その後、中毒の主症状にちなんで「下痢性貝毒」と改称した。英語では Diarrhetic Shellfish Poi-

soning と呼び、DSP と略記される¹⁾。ムラサキイガイの外にもホタテガイ、アサリなどの重要な食用2枚貝が毒化する。国内で数百名、欧州で数千人規模の中毒が発生した。貝の毒化と中毒の発生は世界的な規模で毎年起きており、貝の毒性監視が各国で厳重に行われている。

毒は中腸腺（消化腺あるいは肝脾臓とも呼ぶ）に蓄積される。ホタテガイなどの大型の貝では、中腸腺を除去すれば食用にするには支障ない。通常の調理・加熱条件では毒は破壊されない。

毒化した2枚貝からは、3群12成分の毒を単離・構造決定した（図1）。いずれも長い炭素鎖と多数のエーテル環の存在が特徴であり、ポリエーテル化合物と総称されている。

1・2 化学構造と性状

第一群はオカダ酸を基本骨格とする^{2)~4)}。オカダ酸の名称は、本化合物が最初に単離されたクロイソガイメンの種名に由来する。その誘導体であるジノフィシトキシン類の名称は、生産プランクトンの属名に由来す

る。本群の化合物は、強い下痢原性を有し、中毒の本体である。また、強力な発がんプロモーターであることが判明しており、食品衛生上最も警戒を要する成分群である⁵⁾。タンパク質のセリンあるいはトレオニン残基に結合したリン酸基を加水分解する酵素群の中で、2 A 型と呼ばれる酵素を特異的に阻害する作用を有するので、生化学実験に繁用される⁶⁾。

第二群の毒のペクテノトキシン類はホタテガイの属名にちなんで命名した⁴⁾。大環状ラクトン構造を有し、下痢原性は弱いが強力な肝臓毒性を有する⁷⁾。

第三群のイエットトキシン類の名称はホタテガイの種名に由来する^{8)~10)}。エーテル環 11 個がはしご状に連結した特異な構造を有する。マウス腹腔内に投与では 3 群の中でも最も強い致死毒性 (0.2 mg/kg) を示すが、経口投与での毒性は顕著ではない。下痢原性が無く、後述するように生産プランクトンも前記の 2 群と異なっているの下痢性貝毒の一員とすることに疑問が持たれている。

1.3 起 源

毒の起源がプランクトンであることは、2 枚貝の食性から判断して容易に推察された。しかし、毒化原因種の海水中的出現密度が低いために、種の特定は容易ではな

かった。後述する蛍光-HPLC による微量定量法の適用によって、まず、第一群のオカダ酸とジノフィシストキシン、および第二群のペクテノトキシン-2 の起源が渦鞭毛藻の *Dinophysis fortii* またはその近縁種と決定された¹¹⁾。ジノフィシス-3 は二枚貝体内でエステル化によって生成する。ペクテノトキシン-2 も二枚貝体内で一連の酸化を受けて生成する。

イエットトキシンの起源は、長い間不明であった。最近になって、ニュージーランドの研究者との共同研究によって、渦鞭毛藻の *Protoceratium reticulatum* がイエットトキシンを生成していることをほぼ突き止めている。さらに、トリエステ大学の研究者との共同研究では、渦鞭毛藻の *Gonyaulax polyedra* の赤潮藻体から同族体のホマイエットトキシンを検出している。

1.4 定 量 法

オカダ酸を基本骨格とする第一群の成分は共通してカルボキシル基を有するので、9-アントリルジアゾメタン (ADAM) でエステル化して蛍光誘導体とし、HPLC で定量した (図 2)¹²⁾。現在では ADAM 以外にも多様な蛍光化試薬が利用可能であり、さらに LC/MS も普及してきた。

第二群に共通する官能基のケトン基は周辺基による立体

図 1 下痢性貝毒群の構造

障害のために反応性が悪く、微量定量法の開発が遅れていた。現在、骨格中の共役二重結合に付加する蛍光化試薬の DMEQ-TAD を利用して定量する方法を検討中であり、実用化できる見通しを得ている。

第三群のイェットキシン類については、側鎖中の共役二重結合に DMEQ-TAD 試薬を付加させ、HPLC で定量することが可能となった (図3)¹³⁾。この化合物群は2個の硫酸エステルを有するために、緩衝液を使用しないと良好なクロマトグラムを得ることができない。そのために LC/MS の適用が困難であり、蛍光-HPLC 法の開発は重要であった。

2 神経性貝毒

2.1 定義と発生状況

メキシコ湾に面した米国のフロリダ州やテキサス州の沿岸、および、大西洋に面したフロリダ州とノースカロライナ州沿岸では、時として渦鞭毛藻の *Gymnodinium breve* の赤潮が発生し、魚類の大量死を招くことが知られている。この赤潮の発生期に採取されたカキやその他の二枚貝を食べた人々が、下痢や嘔吐などの消化器障害に加えて知覚異常などの神経性の障害を訴えた¹⁴⁾。

この中毒は神経性貝毒と命名された。英語では Neurotoxic Shellfish Poisoning と表記し、NSP と略称される。米国以外ではニュージーランドで養殖イガイによって多数の中毒患者が発生し、問題となっている¹⁵⁾。

2.2 毒の化学構造と性状

魚類の大量死の原因として、*G. breve* の培養液体から多数のポリエーテル化合物が単離された。主要な成分であるブレベトキシン-A (BTXA), ブレベトキシン-B (BTXB), 及び 42-ジヒドロブレベトキシン-B (通常 PbTx-3 と称されている) の構造を図4に示した。多数のエーテル環がはしご状に連結した特異な構造が最初に証明された例として有名である^{16), 17)}。また、魚に対して強い毒性を示すことでも知られる。長い間、ヒトの食中毒原因毒も同一物質であろうと推測されていたが、我々はイガイに含まれる成分を単離・構造決定し、渦鞭毛藻の生産した毒が、貝の体内で代謝的変換を受けた化合物であることを実証した^{18), 19)}。代表的な2成分の構造を図5に示した。ブレベトキシン-B 2 (BTXB 2) は、PbTx-3 にシステインが付加し、スルホキシドに酸化されている。ブレベトキシン-B 3 (BTXB 3) は BTXB の末端アルデヒドがカルボキシルに酸化されている。さ

図2 下痢性貝毒のオカダ酸 (OA) およびジノフィシストキシン-1 (DTX 1) の ADAM 試薬による蛍光化と高速液体クロマトグラム

らに、D環のエーテル結合が開裂し、生成したヒドロキシル基が脂肪酸でエステル化されている。

2・3 毒の起源

既に述べたように毒の起源は渦鞭毛藻の *G. breve* である。本種は赤潮を形成することが多いので比較的容易に特定された。しかし、ニュージーランドで発生した中毒の原因種が米国で発生する種と同一かどうかは、まだ確定されていない。我国でも九州地方で発生した赤潮の被害が本種によるものと推定されているが、食中毒の発生事例はない。

2・4 定量・検出法

抗プレベトキシン抗体が開発されていて、検出に用いられている²⁰⁾。分子末端の A, B, C 環の部位を認識する。しかし、構造が類似しながらも活性の異なる多数の同族体が存在するので、抗体反応の結果を定量的に解釈することに困難があり、予備的な迅速スクリーニングにのみ用いられている。

プレベトキシン類は生体興奮膜に存在する電位依存性のナトリウムイオンチャンネルタンパクに結合し、脱分極を持続させる（チャンネルが閉じなくなる）。この性

図3 イエットトキシン (YTX) の蛍光試薬 DMEQ-TAD による標識と HPLC

図4 プレベトキシシンA, Bの構造

図5 プレベトキシシンB2, 3の構造

質を利用して細胞毒性試験を行うことができる。まず、培養細胞に少量のペラトリジンを加えてイオンチャンネルを開きさせ、適量のウアバインを加えてナトリウムイオンの汲み出しポンプを遮断して、試験液を加える。試験液中にプレベトキシシンが存在すれば、ナトリウムイオンが継続して流入し、汲みだしポンプが機能しないので、細胞は過剰のナトリウムイオンによって死に到る。細胞死の割合はプレベトキシシン濃度に依存するので定量が可能となる²¹⁾。

トリチウムで標識した放射性プレベトキシシンを使用すれば、さらに迅速に定量が可能になる。すなわち、チャンネルタンパクへの結合に際して、添加した放射性標識体と試験液中に存在する非標識体とは競合関係にあるので、チャンネルタンパクに結合した放射性標識体の量の減少の程度を測定すれば良い²¹⁾。この方法は迅速かつ高感度であり、特異性も高い。免疫抗体法が化学構造の

情報を反映しているのに対して、結合競合試験は生物活性を反映しているので、毒性評価法としても優れている。しかしながら、放射性物質を扱うので、試験場所が限定され、設備も高価である。そこで、我々は、放射性標識に代えて、化学発光基で標識した誘導体(図6)を調製した。この化学発光標識体の活性を前記の細胞毒性試験法で試験すると、PbTx-3と同程度の強い活性を示し、トリチウムで標識したPbTx-3に代用できることが確認された。現在、この標識体を用いて、高感度かつ迅速・簡便な定量法の開発を検討している。

3 シガテラ

3.1 定義と発生状況

珊瑚礁の発達した南方海域では、本来は無毒な食用魚が食物連鎖によって毒化し、知覚異常を主徴とする特異な食中毒の原因となる。コロブスによるアメリカ大陸

図6 プレベトキシン B2 化学発光標識体の構造

発見以後に新大陸を目指したヨーロッパの航海者らが、カリブ海の島々に停泊し、魚を食べて中毒したことから広く知られるようになった。この中毒の呼称であるシガテラ (ciguatera) の語源は、カリブ海地方とされている。カリブ海、インド洋、太平洋の熱帯・亜熱帯域で広く発生し、年間の患者数は2万人にも達すると推定されている。死亡率は極めて低いが、知覚異常は長期間継続することがある。肝臓などの内臓の毒性が最も高いが、筋肉にも毒が蓄積され、通常の調理条件での加熱では毒は破壊されない。魚の毒化の程度には著しい個体差、地域差、年変化があり、全く予測できない。毒化する可能性があるとして記載された魚は300種類にも達し、高価な食用魚も含まれるために、南方海域の魚類資源の開発に最も大きな障害となっている。我国では、奄美大島以南の南西諸島や伊豆諸島での発生が知られている。

3・2 毒の化学構造と性状

主要毒のシガトキシン (ciguatoxin, CTX) の構造を図7に示す。試料中の含量が極めて低いので、タヒチにあるパスツール研究所との共同作業によって、約5tもの有毒ウツボを集め、その内臓124kgを抽出して毒を精製し、0.35mgの試料をNMRで注意深く解析することによって構造を決定した²²⁾。微量成分としては、その同族体も決定した。なお、後述するように、毒の起源は渦鞭毛藻であり、その藻体からは図8に示す同族体が単離・構造決定された^{22)~25)}。これらの化学構造を比較すると、食物連鎖によって毒が酸化的修飾を受けることが推定される。現在では20成分に近い同族体が検出されている。

シガトキシンは塩酸などの鉱酸では容易に分解する

が、酢酸酸性や塩基性条件下では安定である。マウス腹腔内注射による最小致死量は350ng/kgを示した。この値は、シガトキシンが、猛毒で知られるフグ毒テトロドトキシンの約30倍も強力な毒であることを示している。中毒検体の分析値から推定した経口摂取による最小発症量は、約70ngという超微量であった。

シガトキシンは、前述のプレベトキシンと同様に電位依存性のナトリウムイオンチャンネルに結合し、チャンネルが閉じることを阻害することによって過剰のナトリウムイオンの流入を招くと考えられている。ただし、シガトキシンの活性はプレベトキシンに比較すると約1千倍も強力である。

タヒチでは現地名でマイト (maito) と呼ばれる小型藻食魚による中毒が非常に多く、その症状は肉食性の魚による場合とやや異なることが指摘されていた。そこで毒成分を調べたところ、内臓にはシガトキシンとは異なる毒が検出されたので、この魚の現地名にちなんでマイトトキシン (maitotoxin) と命名した。その構造を図9に示した^{26), 27)}。分子量が3422もある巨大なポリエーテル化合物であり、これまでに化学構造の決定された天然有機化合物の中では、最も複雑かつ大きな化合物である。加えて、マウス腹腔内投与による最小致死量は45ng/kgを示し、フグ毒テトロドトキシンの200倍以上の毒性を示す。ボツリヌス毒素やジフテリア毒素などの一部のタンパク毒を除くと最強の毒性を有する。

マイトトキシンの毒性発現の機構は、選択的に細胞外のカルシウムイオンを細胞内に流入させることにある。このカルシウムイオンの流入は、既知のチャンネル阻害剤では阻止されない。また、マイトトキシンにはイオノ

図7 ドクウツボより単離されたシガトキシンの構造

シガトキシン4A

シガトキシン4B

シガトキシン3C

ガンビエロール

図8 *Gambierdiscus toxicus* の生産するシガトキシン関連化合物

フォア作用も認められない。未知のカルシウムイオンチャンネルに作用しているのではないかとの推測もあるが、現時点では、作用機構の詳細は不明である。

3・3 毒の起源

魚の毒性には顕著な個体変化、地域変化年変化が認められるので、毒化原因が食物連鎖によることは容易に推察された。しかし、毒の生産生物は長い間不明であった。筆者は毒の起源が海藻表面に付着生育する新属・新種の渦鞭毛藻であることを1977年に初めて証明した²⁸⁾。本種は採集地のガンビエル諸島に因んで最初は *Diplopsalis* 属に分類されたが、後に *Gambierdiscus toxicus* と命名された²⁹⁾。培養によってシガトキシン前駆体のシガトキシン-4 A, シガトキシン-3 C, マイトトキシンなどを生産する。

3・4 定量法

シガトキシンは分子末端に第一級ヒドロキシルを有するので、市販の1-アントロイドシアニドを用いて蛍光化し、HPLCで定量することができる²¹⁾。しかしながら、この方法は第一級ヒドロキシル基を持たない他の同族体には適用できない。特異性の高い抗体はまだ開発されていない。

シガトキシンがナトリウムイオンチャンネルに特異的に結合する性質を利用して、トリチウム標識プレベトキシンとの競合的結合試験を行い、簡便・迅速に定量することが可能である²¹⁾。神経性貝毒プレベトキシン類の項で述べたとおり、放射性化合物を使用する不便さを解消するために、化学発光標識体の使用を検討している。

マイトトキシンについては、その強力な溶血活性を利用した定量が可能であるが、特異性に欠ける。

ま と め

海洋生物毒で脂質区に出現する成分は非常に多く、化学構造も多様で、かつ、生物活性も強力なものが多い。本稿ではヒトに中毒をおこす代表的な成分のみについて述べた。全体像に興味をお持ちの方は、筆者らの総説を参照頂ければ幸いである³⁰⁾。分析機器の性能および解析ソフトの向上で、天然物の化学構造決定の手法が飛躍的に進歩した。しかし、非常に微量な成分を対象とするために、抽出・精製やスペクトル測定には困難も多く、構造が未決定な成分がまだ残されている。本稿で紹介した化合物を眺めて、その生合成に興味を持たれた方も大勢おられることと思う。渦鞭毛藻を無菌的に大量培養することには非常に困難が多く、さらに、標識前駆体の取り込み率も悪いために、生合成研究の例は少ない。代表的な例として、オカダ酸についての研究を文献に加えました³¹⁾。ご参照下さい。

(受付: 1997年6月16日, 受理: 1997年7月25日)

文 献

- 1) T. Yasumoto, Y. Oshima, M. Yamaguchi, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, 44, 1249 (1978).
- 2) M. Murata, M. Shimatani, H. Sugitani, Y. Oshima, T. Yasumoto, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, 48, 549, (1982).
- 3) M. Kumagai, T. Yanagi, M. Murata, T. Yasumoto, M. Kato, P. Lassus, J.A.R. Vazquez, *Agri. Biol. Chem.*, 50, 2853 (1986).
- 4) T. Yasumoto, M. Murata, Y. Oshima, G.K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron*, 41, 1019 (1981).
- 5) H. Fujiki, M. Suganuma, H. Suguri, S. Yoshizawa, K. Takagi, N. Uda, K. Wakamatsu, K. Yamada, M. Murata, T. Yasumoto, T. Sugimura,

図9 マイトキシンの構造

- Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **79**, 1089 (1988).
- 6) A. Takai, C. Bialojan, M. Troschka, J. Ruegg, *FEBS Lett.*, **217**, 81 (1987).
- 7) K. Terao, E. Ito, M. Murata, T. Yasumoto, *Toxicol.*, **28**, 1095 (1990).
- 8) M. Murata, M. Kumagai, J.S. Lee, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5869 (1987).
- 9) M. Satake, K. Terasawa, Y. Kadowaki, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5955 (1996).
- 10) H. Takahashi, T. Kusumi, Y. Kan, M. Satake, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7087 (1996).
- 11) J.S. Lee, T. Igarashi, S. Fraga, E. Dahl, P. Hovgaard, T. Yasumoto, *J. Appl. Phycol.*, **1**, 147 (1989).
- 12) J.S. Lee, T. Yanagi, R. Kenma, T. Yasumoto, *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 877 (1987).
- 13) T. Yasumoto, A. Takizawa, *Biosci. Biotech. Biochem.*, 印刷中.
- 14) E. F. MacFarren, H. Tanabe, F.J. Silva, W.B. Wilson, J.E. Campbell, K. H. Lewis, *Toxicon*, **3**, 112 (1965).
- 15) L. Mackenzie, L. Rhodes, D. Till, F.H. Chang, H. Kaspar, A. Haywood, J. Kapa, B. Walker, "Harmful Marine Algal Blooms" (P. Lassus, G. Arzul, E. Erard, P. Gentien, C. Marcaillou, Eds.), Lavoisier Publishing, Paris (1995) p. 795.
- 16) Y-Y. Lin, M. Risk, S.M. Ray, D.V. Engen, J. Clardy, J. Golik, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6773 (1981).
- 17) Y. Shimizu, H-N. Chou, H. Bando, G.V. Duyne, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 514 (1986).
- 18) A. Morohashi, M. Satake, K. Murata, H. Naoki, H. F. Kaspar, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8995 (1995).
- 19) 佐竹真幸, 関 哲也, 村田和也, 諸橋昭雄, 安元 健, 直木秀夫, L. Mackenzic, H. F. Kaspar, 第37回天然有機化合物討論会講演要旨集 (徳島市) p. 684 (1995).
- 20) V.L. Trainer, D.G. Baden, "Toxic Marine Phytoplankton" (E. Graneli, B. Sundstrom, L. Edler, D.M. Anderson, Eds.) Elsevier, New York (1990) p. 430.
- 21) T. Yasumoto, M. Fukui, K. Sasaki, K. Sugiyama, *J. AOAC Int.* **78**, 574 (1995).
- 22) M. Murata, A-M. Legrand, Y. Ishibashi, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8927 (1989).
- 23) M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1975 (1993).
- 24) M. Satake, Y. Ishibashi, A-M, Legrand, T. Yasumoto, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **60**, 2103 (1997).
- 25) M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 361 (1993).
- 26) M. Murata, H. Naoki, T. Iwashita, S. Matsunaga, M. Sasaki, A. Yokoyama, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 2060 (1993).
- 27) T. Nonomura, M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 1675 (1996).
- 28) T. Yasumoto, I. Nakajima, R. Bagnis, R. Adachi, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **43**, 1021 (1977).
- 29) R. Adachi, Y. Fukuyo, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **45**, 67 (1979).
- 30) T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.*, **93**, 1897 (1993).
- 31) J. Needham, J.L. McLachlan, J.L.C. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 2599.

日本油化学会誌本号掲載 論文要旨

〔総説〕 魚介類の脂質区に出現する有毒成分の性状と起源

安 元 健

東北大学農学部 (〒981 宮城県仙台市青葉区堤通雨宮町1-1)

魚介類の脂質区に出現する有毒成分は関与する中毒のタイプによって、下痢性貝毒、神経性貝毒、シガテラ魚類中毒に3分される。下痢性貝毒の主要成分のオカダ酸とその類縁体は渦鞭毛藻の *Dinophysis fortii* によって生産され、タンパク脱リン酸酵素 2A 型を阻害し、強力な発がん促進物質である。神経性貝毒は渦鞭毛藻 *Gymnodinium breve* を起源とし、エーテル環がはしご状に連結した骨格を特徴とする。シガテラ原因毒のシガトキシン類は渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* を起源とし、同じくはしご状のエーテル環骨格を有する。神経性貝毒とシガテラ毒は電位依存性のナトリウムチャンネルを活性化する。いずれの毒も高度に酸化され、強力な毒性を有し、分子量が大きい。これらの毒の化学的あるいは生化学的定量法を紹介する。

(連絡者：安元 健) Vol. 46, No. 10, 1065 (1997)

〔総説〕 糖脂質 GM3 の機能解明に向けて

— 生合成阻害剤の活用 —

臼 杵 靖 剛

生化学工業(株)東京研究所 (〒207 東京都東大和市立野3-1253)

糖脂質 GM3 は細胞増殖の密度に応じて増加する。細胞膜の GM3 は細胞増殖機能の重要なモジュレーターである。一部分の GM3 の代謝回転は末端に存在するシアル酸残基によって調節されている。GM3 代謝酵素すなわちシアリターゼとシアル酸転移酵素の活性は細胞分裂している細胞において変化する。両酵素は、上皮成長因子受容体のリン酸化の GM3 が介在する阻害反応とともに、細胞増殖制御において機能している。2-デオキシ-2,3-デヒドロ-N-アセチルノイラミン酸 (NeuAc2en) は GM3 シアリダーゼの有効な阻害剤であり、細胞増殖阻害効果を示す。新しいインフルエンザウイルス感染の治療法の開発に NeuAc2en よりコンピューターを利用して分子設計された類縁体 (強力な阻害剤) が用いられた。CMP-シアル酸は生理的条件下で NeuAc2en を非酵素的に生成する。生成した NeuAc2en は細胞のシアリダーゼ活性を調節している可能性が指摘できる。GM3 シアリダーゼとシアル酸転移酵素の細胞内での機能を明らかにするためには、細胞内の酵素存在部位にターゲティングされる NeuAc2en および CMP-シアル酸の新タイプの類縁体が分子設計される必要がある。

(連絡者：臼杵 靖剛) Vol. 46, No. 10, 1075 (1997)