

綜 説

海洋医薬資源の開発研究

—スルガトキシンについて—

全 田 浩
信州大学医学部附属病院薬剤部

STUDIES RELATED TO THE SEARCH FOR DRUGS FROM THE SEA
—SURUGATOXIN—

Hiroshi ZENDA

Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital

Key words ; 海洋自然毒 (marine toxin)
スルガトキシン (surugatoxin)
薬理学的試薬 (pharmacological reagent)
自律神経節遮断薬 (ganglionic blocking agent)
ニコチン受容体 (nicotine receptor)

I はじめに

我が国の医薬品生産高は世界第二位を誇り、54年度はついに三兆円を越す見通しとなり¹⁾我が国における重要な産業の一つとなりつつある。しかしながら、これら大量に生産される医薬品の大部分は諸外国の開発の成果を利用したもので、我が国独自の発想によるものはほとんどないというのが現状である。この傾向は戦後我が国の製薬企業がとり続けてきた姿勢に起因するものであり、新薬開発に対する企業体質の弱さを象徴しているといえる。医薬品を取り扱う場に身を置き、薬の実態に接してきたものにとってはまことに情けない現状であり、耐え難いおもいをもち続けているのは筆者一人ではないであらう。

日本において薬を開発するにはいかなる道を歩むことが得策かについては、いろいろの観点があろうが、このような現状の中で著者らの得た結論はその源を天然物(天然自然に産する生物の意)に求めるのが最も効果的な方法であるということであった。すなわち、新薬の大部分は合成医薬品に頼っているが、多くの合

成された有機化合物の中から一コの有効物質を探索するには非常に多くの人材と資力を要することは当然であって経済大国の日本といえども至難のことである。伝統と組織化の完成した諸外国の医薬品開発に比べ、我が国の医薬品開発の競争力は極めて非力であり、残された道は我が国独特の薬、すなわち我が国をふくめた東洋に産する天然物から医薬品となり得る生物活性物質(人間に対して何らかの生理作用を現す物質)を探し求める方向である。東洋に産する天然物には漢方生薬を代表とし、民間伝承薬あるいは奇方として用いられてきたものなど多くの薬物(あるいは薬物予備軍)が含まれるが、著者らはその中でも特に海洋生物、すなわち海産資源を医薬品開発研究の対象として選んだ。

海の広さは地球の表面積の71%を占め、地球全体の生物の約75%が海に棲息し、海洋生物の個体数は陸上の生物個体数よりはるかに多いといわれている。現在使用されている医薬品はその開発のヒントを陸上生物に学んだものがほとんどであり、海洋生物に起源するものは海人草の駆虫成分カイニン酸 kainic acid²⁾³⁾と後述するセファロsporin cephalosporin など

二三の例を数えるのみである。近年に至り、従来の陸上生物のみを対象とする医薬品開発の方向に反省がみられ、海洋生物を含めた地球上のすべての生物を対象と考える思想がようやくして台頭してきたことは喜ばしい現象である。海洋生物にヒントを得て開発された代表的例として cephalosporin の発見がある⁴⁾。cephalosporin はイタリア人 Brotzu によって発見されたが、そのヒントは地中海サルジニア Sardinia 島のある下水が意外にきれいなことに注目して、そこに棲息する微生物叢を調査したことにはじまる。すなわち、その下水口からカビの一種 *Cephalosporium acremonium* を分離し、その培養濾液より抗菌物質 cephalosporin を単離することにより下水の浄化能のからくりを明らかにしたが、この発見が今日の cephalo 系抗生物質の繁栄の契機になったことを強調したい。また、食中毒の代表として古くから注目されてきたフグの毒素テトロドトキシン tetrodotoxin は我が国の研究者が中心となって構造が解明された自然毒であるが⁵⁾⁶⁾、現在は神経伝達機構の研究に貴重な tool として利用され⁷⁾⁸⁾、いわゆる薬理的試薬 pharmacological reagent の重要なものの一つに数えられている。その他赤潮毒サキトキシン saxitoxin⁷⁾⁸⁾ (イガイ、ハマグリ)の毒でもある)は tetrodotoxin 同様薬理的試薬として、またイソメの毒ネライストキシン nereistoxin⁹⁾ は農薬として利用されている。このように海洋生物中に含まれる毒や生体成分が新しい医薬品ないしは医薬研究用試薬として利用される可能性は極めて高いと考えられる。以上の観点より、著者らは自然発生した食中毒の原因毒素を解明することは新しい医薬品の開発に繋るものと考え、静岡県沼津産毒つばの毒成分であるスルガトキシン surugatoxin の研究にとりくんだ。以下新しい海洋生物毒スルガトキシンの研究経過について詳述する。

II スルガトキシンの研究

A 食中毒の発生

スルガトキシン surugatoxin¹⁰⁾⁻¹²⁾とは駿河湾の特定海域でとられた巻貝の一種、バイ *Babylonia japonica* (Fig. 2a) を食べたことにより発生した食中毒の原因物質に対して著者らによって名づけられた名前である。研究の発端となった食中毒は昭和40年9月静岡県富士市周辺で発生したが、その主要症状は口渴、視力減退、瞳孔散大、言語障害、便秘等で、一般の食中

毒にみられる下痢、嘔吐は伴わないと報告¹³⁾されている。静岡県衛生部の調査の結果、この食中毒は狩野川河口に位置する (Fig. 1) 沼津市我入道海域で採集したバイ通称海つばの喫食によって起こったもので、調理上の欠陥あるいは細菌性の食中毒ではなく貝のもつ毒素に原因することが明らかにされた。著者らは静岡県衛生研究所の依頼をうけ本中毒の原因究明に着手したが、研究を開始した昭和43年当時の天然物を対象とする成分研究 (天然物化学とよんでいる) は前述したように陸上生物、特に植物を対象としたものが大勢をしめ、海洋生物の成分に関するものは微々たるものであった。とりわけ、海洋生物の自然毒の単離、構造研究についての報告は少なく、フグ毒 tetrodotoxin に関するものを除けば、若干参考になるものとして米国太平洋岸に発生したイガイ、ハマグリ中毒の毒素 saxitoxin についての中間報告があるのみであった。このように海洋生物の化学が立ち遅れていた理由としてはいくつかのことが考えられるが、まず第一は「研究材料の確保が困難である」ことがあげられる。すなわち、海洋生物、特に動物はその移動性のために同一種類の材料を大量に確保することは至難のわざであり、地上の植物を採集したり栽培したりするようなわけにはいかない。第二は、海洋生物の成分についての研究報告が少なく参考とすべき具体的な研究方法が確立されていないためにこの種の研究がとかく敬遠されがちであった。第三には、これが最も大きな理由とも考えられるが、「天然物化学研究者の多くが海洋に親しみを持たなかった」ことである。すなわち、海洋生物はただ単なる食糧資源であり、それについて知ろう、探ろうという意欲を感じずるほど海洋を身近に感ずる研究者が少なかったといえる。

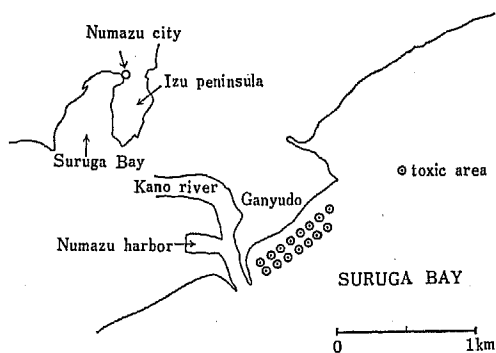


Fig. 1. Location of toxic Japanese ivory shells.

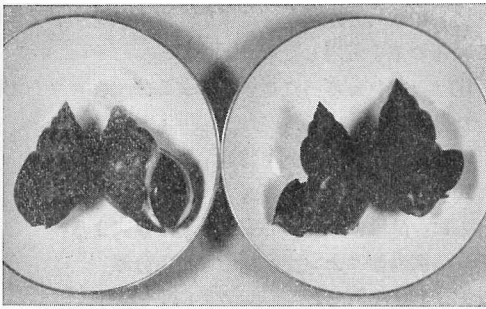
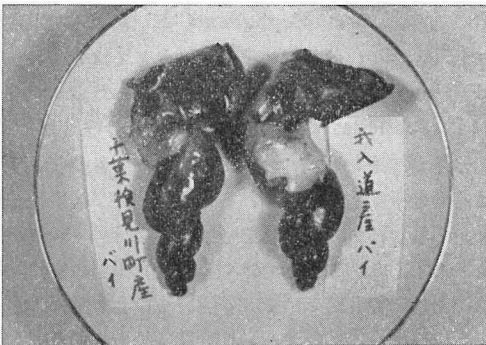


Fig. 2. (a) Japanese ivory shells (the right-hand one is toxic).



(b) Mid-gut gland.

B 研究材料の確保

前項で述べたように海洋生物化学研究で重要かつ困難を伴う問題は大量の一定品質の研究材料をいかに集めるかである。本研究の場合、幸いなことに食中毒の原因が沼津市我入道海域で採取したバイによることが明らかになると同時に、その海域一帯のバイの採取が禁止されたために、数百 kg という単位で材料を極めて容易に採取することができた。しかしながら、浜名湖のアサリ中毒¹⁴⁾にその例を見るように自然毒による食中毒研究はその研究途中で毒が消滅する危険性が常に存在する。したがって本研究も早期解決を目指して全力を尽くしたが、幸いなことに著者らがこの中毒の原因を究明する間は毒力の減退はなく、研究終了後数年にして毒が消滅するという全く幸運な研究であった。

バイの採取方法は沼津地方で漁民が用いる方法に従った。すなわちバイが肉食性であることを利用して、サバ等の魚肉を付けた Fig. 3 に示した網を海底にしばらく、一定時間後引き上げ、捕獲する方法である。

C スルガトキシンの抽出と分離

1 生物検定法 bioassay

生物活性を有する微量天然物の分離研究において最

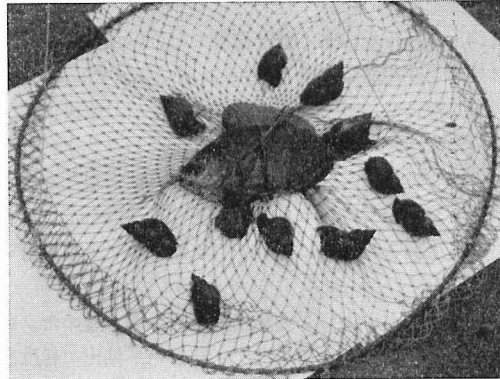
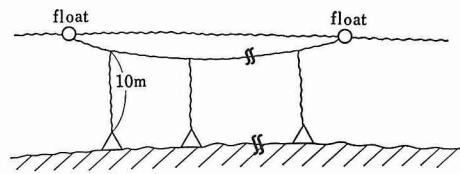


Fig. 3. The special tool for collecting of Japanese ivory shells.

も重要なことは「簡便にして適切な分離の指標（生物検定法 bioassay）の設定」である。幸い本研究の場合には著者等の研究に先だち、海洋生物毒研究の第一人者であった故橋本芳郎東大農学部教授が極めて適切な生物検定法を開発している¹⁵⁾。すなわち、この食中毒の特徴的徴候として顕著な瞳孔散大があることに注目し、マウスの散瞳率を調べる Pulewka のアトロピン検定法¹⁶⁾をこの生物試験に応用した。具体的には被験液をマウス背部に皮下注射後、散瞳率を測定してその活性を mouse unit/g(MU), すなわち 1 g の検体で何匹のマウスの瞳孔を散大させるかを単位としてあらわす方法である。この方法は正確な効力のあらわし方としてはすぐれたものであるがやや繁雑である。分離の各段階における各フラクションの活性を検定するためには精度はやや劣っても簡便さが強く要求される。そこで著者らは適当な濃度の検液をマウスの背部皮下に注射し瞳孔が注射前と変わらない場合を 0%, 全開した場合を 100% としその間の瞳孔散大をその半径の%であらわす簡便法を採用した。この方法は%が正確に効力を表現せず、また 100% 以上の効力を有する場合には不適當であるが、本研究においては簡便かつ有効な検定法となった。

2 スルガトキシンの抽出

著者らが研究をはじめめる前年、静岡県衛生研究所はこのバイの中毒の原因物質はバイの中腸腺(ワタ)

(Fig. 2b) に局在すること、熱、鉍酸、アルカリに対して不安定であること、水に極めて溶け易く、有機溶媒不溶であることを報告している¹³⁾。著者らはこの報告を参考にして、予試験的に原因物質の性質について再検討し、抽出および分離操作に対して以下の三つの条件を設定した。すなわち、

i) 全操作を出来るだけ低温で行い、抽出、分離時に使用した溶媒は減圧下30°C以下で濃縮する。

ii) 酸、アルカリに不安定であるから分離操作はできるだけ中性に近い状態で行う。ただし、うすい酢酸およびこれと同程度の酸性の範囲ならば安定である。

iii) 原因物質は粗エキスの状態で帯褐色を帯びた着色物質であるが、光により着色を増すので光の影響を極力避ける。

以上の三点に留意して抽出、分離操作を進めた。粗エキスは Fig. 4 の方法により製したが抽出に稀酢酸を用いたことより、粗エキスを酢酸抽出エキス AcOH extract とよぶ。

3 スルガトキシンの単離

生物活性を有する微量天然物の分離において生物検定法の設定につづいて重要なことは「適用可能な分離方法および操作の選択、決定」である。前述したように本研究の場合には中性に近い状態での分離方法が要求されている。また動物成分は一般にタンパク、脂質をはじめとして分子量の比較的大きい化合物から低分子の化合物までを含む混合物であり、上述した粗エキス製造においてアセトンによる除蛋白を行ったとはいえ、まだかなり分子量の大きい物質が混在している可能性があるため、適用可能な実験手法は限られてくる。可能なものとしては、

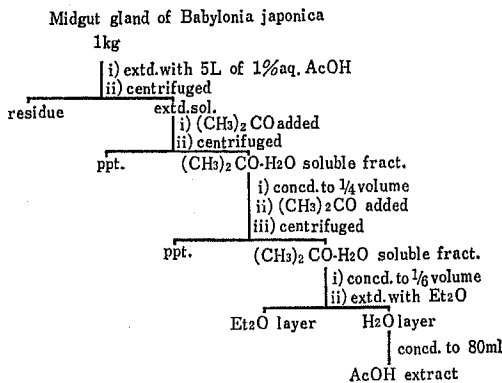


Fig. 4. Procedure for extraction of toxin from *Babylonia japonica*.

i) 中性的分離剤、例えば活性炭、セライト等による吸着の差を利用したカラム分離

ii) セルローズパウダー等による分配クロマトを用いた分離

iii) 分子篩によるゲル濾過

iv) 向流分配による分離

さらに、酢酸には比較的安定である事実より、

v) 弱酸性イオン交換樹脂による分離

などが考えられる。

まず、前記生物検定法を指標として i), iii) および iv) の分離法について検討した結果、iii) の分子篩を用いる方法、特に Sephadex G-25 によるゲル濾過 gel filtration が分離の第一段階としては満足しうる効果的な方法であることが明らかとなった。

a Sephadex G-25 (fine) による分離

分離の結果を Fig. 5 に示したがカラムの前半に比較的高分子な物質と思われる不活性分画が溶出し、後半から最後にかけて黄色を帯びた活性分画 (80-100%/100μg) (20g 前後のマウスに100μg 相当の検体を背部注射し、臍孔が80~100%開いたことを意味する) が溶出してくる。なお、活性分画は後半部の比較的広い範囲に溶出してくるために、この Sephadex G-25 のゲル濾過の結果からは分子量を予測することは出来なかった。

b CM-Sephadex-C-25 による分離

前項の Sephadex G-25 のゲル濾過により活性物質以外の生体成分のうち比較的高分子のものはほぼ除くことが出来たと考えられる。しかし、生物体内、特に動物組織内においては各成分はいわゆる“乳化の状

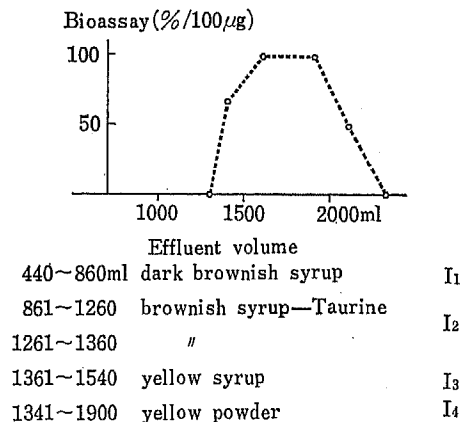


Fig. 5. Gel filtration of the AcOH extract on Sephadex G-25 (fine).

態”，すなわち各成分は完全にフリーな状態ではなく高分子化合物が乳化剤となって他の成分と何らかのインタラクションを持つ状態が保たれており，生体組織から目的とする活性成分を取り出すためにはこの乳化の状態を何らかの方法により壊す必要がある。乳化を破壊する方法としては電解質の添加，あるいはpHを変化させるなどが考えられるが，前述したように中毒原因毒素が酸，アルカリに不安定であることを考慮し，使用可能な処理方法として弱酸性イオン交換分離剤による吸着分離法を選んだ。すなわち CM-Sephadex C-25 (G-25 タイプの水酸基 (-OH) に酢酸残基を結合させ， $-O-CH_2COOH$ としたもの) によるイオン交換クロマトを行うことにより混在する他の生体成分，特に核酸塩基等を効果的に除くことが出来，そのうえに活性を有する分画を二つに大別することが出来た。結果を Fig. 6 に示したが $20\mu\text{g}$ で100%の散腫力を有するフラクションが前半の II_2 と後半の II_4 と二ヶ所に溶出してくる。このうち II_4 は分離時は黄褐色液体であるが，濃縮操作中あるいは貯蔵中に濃赤褐色に変色することより非常に不安定な分画であることが予想されたので， II_2 を次の分離の対象としてさらに精製することを試みた。なお， II_2 は淡緑青色の蛍光を放つニカワ状の物質で，収率は中腸腺に対し約0.15%である。

c Sphadex G-15 による分離

Sephadex G-25, CM-Sephadex による分離操作により分子量の大きく異なるもの，あるいは化学的性質を異にする物質等はほぼ除去し得たものと考えられたので，さらに狭い範囲での分子量の差の違いを利用する分離を行うことを目的として Sephadex G-15 によるゲル濾過を行った。前項で得た II_2 を G-25

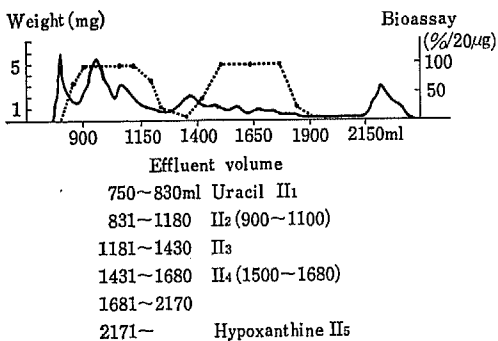


Fig. 6. Ion-exchange chromatography of I_4 on CM-Sephadex C-25.

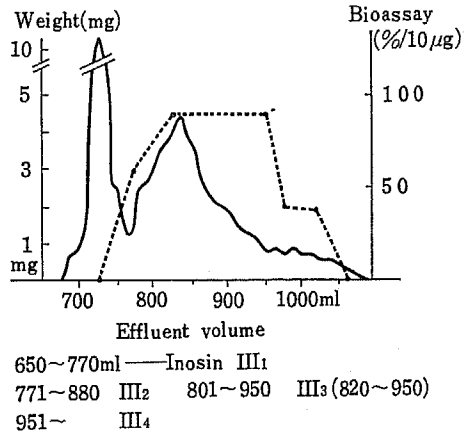


Fig. 7. Gel filtration of II_2 on Sephadex G-15.

の場合と同様にゲル濾過にかけ $10\mu\text{g}$ で100%の散腫力を有するフラクション III_3 を得た。Fig. 7 に図示したようにこの活性の最も強いフラクション III_3 は活性と溶出曲線のピークが良く一致している。 III_3 は淡黄色のガラス状物質であり，このフラクションの活性は硫酸アトロピン atropine sulfate のそれに匹敵する強さである。

d 活性物質 (原因毒素) の単離: スルガトキシンの結晶化

Sephadex G-15 で精製して得た III_3 は前述したようにアトロピンに匹敵する強力な活性をしめたことより，このフラクションが有毒物質の本体と考えられた。 III_3 は薄層クロマトグラフィー，電気泳動，ペーパークロマトグラム上単一スポットを与え，Sephadex G-10 によるゲル濾過においても活性と溶出曲線のピークが完全に一致したことよりほぼ単一の物質からなると考えられたが確証を得ることはできなかった。物質が単一であり純粋なものであることを完全に証明することは各種分析機器が発達した現代においても容易なことではないが，少なくとも確実性が高く，古くから採用されている方法は単結晶を得ることである。この考えのもとに著者らは上記 III_3 の結晶化を種々試みたが数カ月の間はいずれも不成功に終わった。しかし，最終的には上記 III_3 に相当するフラクションの各試験管に少量の水を加え，冷所に長時間放置するというもっとも基本的な処理により無色ブリズム晶を得ることに成功した。この結晶は以下に示す生物活性と物理化学的性質を有し，パイの有毒成分の

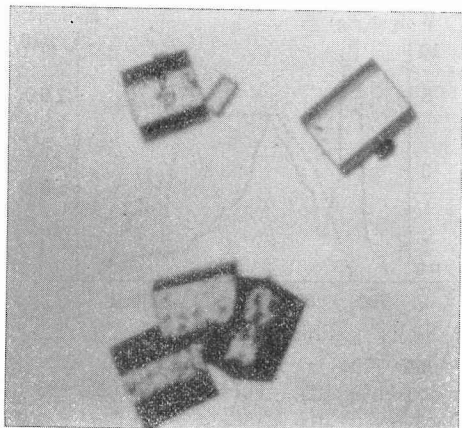


Fig. 8. The crystal of surugatoxin.

本体と考えられたので、有毒バイの棲息する駿河湾にちなみ、スルガトキシン surugatoxin と名づけられた。なお、スルガトキシンはバイ 10kg から約 10mg が結晶として得られた。

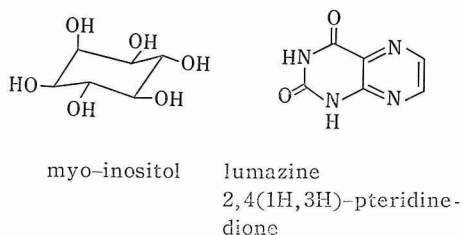
D スルガトキシンの性質と構造

1 スルガトキシンの生物活性と物理化学的性質

- 生物活性：マウスに対する散瞳力 100%/10 μ g, 最小活性量（散瞳作用を示す最小量）0.5 μ g/g of mouse
- 生物活性の失活：水中100 $^{\circ}$ C 1時間処理で完全失活, 0.1N 塩酸中20 $^{\circ}$ C 24時間で90%失活, 0.1N水酸化ナトリウム中20 $^{\circ}$ C, 24時間で完全失活
- 物理化学的性質
 - 溶解性：水に難溶（1 mg/>15ml, 室温）
有機溶媒不溶
 - 融点：(m. p.) : >300 $^{\circ}$ C（分解）
 - 紫外外部吸収 (UV) : $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ or 0.1N HCl nm(ϵ) 276(14,000) $\lambda_{\max}^{\text{0.1N NaOH}}$ nm(ϵ) 279 (17,000)
 - 赤外部吸収 (IR) : ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$ \sim 3,200 1,720 (sh), 1,695, 1604
 - 分子式：C $_{25}$ H $_{29}$ N $_5$ O $_{13}$ Br + nH $_2$ O (X線結晶解析より)

2 スルガトキシンの構造

分解反応の結果、スルガトキシンはミオイノシトール myo-inositol およびルマジン lumazine 骨格を分子中に持つことが推定され、さらに質量分析 mass spectrography より臭素を含むことも判明したが、これらの構成フラグメントだけでは元素分析よ



り得られた分子量 750 前後という分子の全体をカバーするまでにはいたらなかった。しかしながら得られた結晶は極微量であり、これ以上の化学的検索を加えることは不可能であった。そこで分子中に臭素を含むことに注目してX線結晶解析法によりスルガトキシンの構造を解明することを志した。X線結晶解析の結果、スルガトキシンの構造は絶対構造を含め Fig. 9 のように決定された¹⁰⁾。

E スルガトキシンの薬理作用

前章までに沼津産海つぼの原因毒素スルガトキシンの単離および構造について詳述したが、前述したように本食中毒の症状は極めて特異的であった。これらの症状を理解するためにスルガトキシンの薬理作用について、静岡薬科大学薬理学教室の林栄一教授およびその協力者は詳細な検討を加え、以下に示す興味ある知見を報告している¹⁷⁾¹⁸⁾。

具体的な実験方法の詳細については省略するが、スルガトキシンの作用を薬理学的、電気生理学および神経生化学的方法によって検討し、スルガトキシンは神経節遮断作用を示す物質であり、その作用は可逆的で、かつ作用力は hexamethonium の約50~100倍、mecamylamine の約20~30倍も強力であることを明らかにしている。またその作用様式は、神経節におい

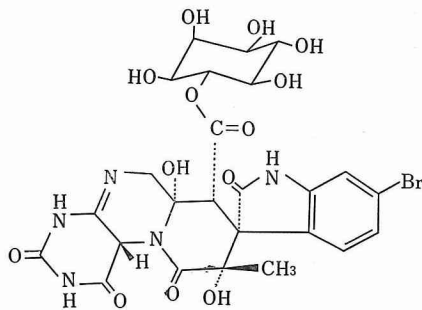


Fig. 9. Structure of surugatoxin.

て節前線維からの acetylcholine の遊離, 節前および節後線維の伝導, 並びに節細胞の膜電位等にほとんど影響を与えることなく, 神経節細胞膜上のニコチン性受容体を占拠することによって, 節前線維末端より遊離される acetylcholine に対し, シナプス後膜を安定化するものと考えられる。すなわち, スルガトキシンは hexamethonium 同様, 競合性神経節遮断薬と考えられるが, モルモット回腸においては mecamlamine に近似した作用をあらわしたことから, いわゆる非競合性作用も有することが推察されるとしている。

なお, Russel¹⁹⁾ によると, 海洋に棲息する生物の

うち, 約1,000種が有毒物質を含有していることが知られているが, これら海洋生物毒のうち, その本体並びに薬理作用が明らかにされているのは極一部に過ぎない。前述したようにフグ毒の本体である tetrodotoxin は神経の Na⁺ イオンに対する透過性を特異的に抑制して, その伝導を遮断するものであり⁷⁾⁸⁾, また貝類ではイガイ・ハマグリ等の毒 saxitoxin は tetrodotoxin と近似した機序によって神経の伝導を遮断し⁷⁾⁸⁾, gastropoda の murexine は神経筋接合物を脱分極して遮断することが知られている²⁰⁾。またウミヘビの erabutoxin はタンパク質性の毒素でクラール様の作用を示すといわれている²¹⁾。このよ

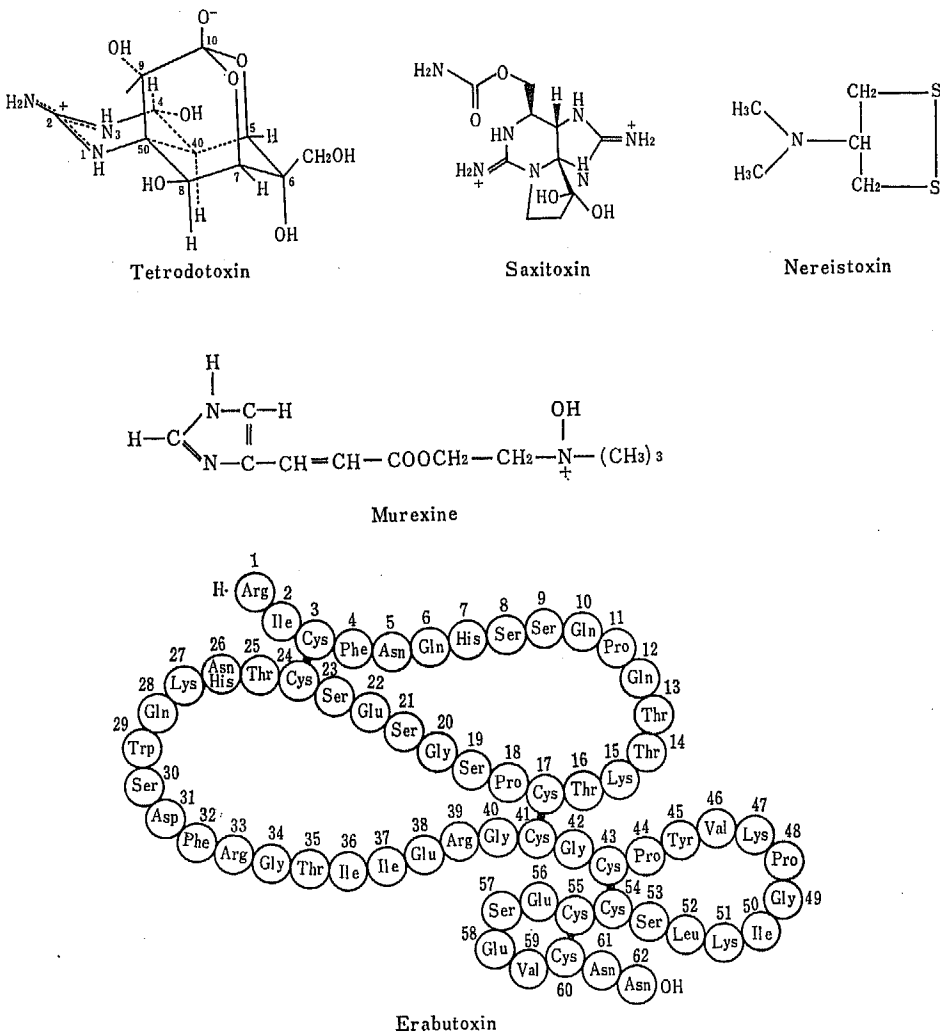


Fig. 10. The chemical structures of typical marine toxins.

うに現在までに明らかにされた海洋生物の毒素はそのほとんどが運動神経系に作用して筋弛緩作用を示すものであるのに対し、スルガトキシンは自律神経節を遮断するという全く新しい薬理作用をもつ毒素であるといえる。

以上、スルガトキシンの薬理作用について述べたが、本研究の成果は単にバイの有毒物質であるスルガトキシンの生理作用を究明し得たということにとどまらず、神経の生理現象の解明、さらには新しいタイプの降圧剤開発の緒となるものと考えている。

F バイの毒化機構について

II-Aにおいてスルガトキシンは特定海域に棲息するバイの中腸腺に局在することを述べたが、“何故駿河湾の限定海域に棲息するバイだけがスルガトキシンを含み食中毒を起こすのか？”という毒化の原因究明は食品衛生、環境衛生上重要な問題であった。

静岡県衛生研究所の調査により、有毒バイを通常の水槽で飼育すると約1カ月で無毒化し、一方無毒バイを標識して我入道海域（毒化地域）に放流すると、毒力はわずかではあるが約50日で毒化することが明らかにされた。また毒性は季節的に変動し、7月から8月にかけて最強になり冬期には減少することがわかった²²⁾²³⁾。これらの事実は我入道海域の環境にバイを毒化させる要因が存在していることをしめしている。そこで、毒化機構解明を目的として有毒バイが分布している海域の海泥については有毒物質混在の有無を、また海底に棲息する微生物については有毒物質生産能について検討を加えることとし、静岡薬科大学産業衛生学教室山本丈夫教授の協力のもとに研究を開始した。その結果、毒化海域の海泥より分離したグラム陽性球菌の一種が、スルガトキシンの持つマウス散瞳作用ならびに抗ニコチン作用（モルモット回腸片を用いた実験）を示す物質を産生する能力を有することが明らかにされた²⁴⁾。しかしながら大量培養に成功しなかった等の理由でこの物質をスルガトキシンと同定するまでには至らなかった。また、その後我入道海域の清浄化が進み、旧毒化海域のバイが毒性を示さなくなったことも重なって、この毒化機構解明の研究は断念せざるを得なかった。

なお、前述したイガイないしはハマグリ²⁵⁾の毒 saxitoxin は、その海域に発生した赤潮プランクトン *Gonyaulax catenella* あるいは *Gymnodinium breve* などによって産生された毒がカイの食飼行為によってカイの体内に蓄積されるという食物連鎖説で証明され

ている²⁵⁾。

III あとがき

以上、食中毒の原因物質であるスルガトキシンについて原因毒素の単離、構造解析および薬理作用、さらにはバイの毒化機構について述べてきた。本研究の成果は前述したように、単に食中毒の原因を究明したにとどまらず、海洋生物成分研究の一方法を確立し、さらには神経の生理現象解明のための貴重な tool としての薬理学的試薬 pharmacological reagent を提供したものである。

著者らが本研究を発表した後、海洋生物成分に関する興味ある報告が数多くなされている。その中でも特にフロリダ産のサンゴ *Plexaura homomalla* をはじめとする幾種類かのサンゴ類に多量の prostaglandin 類が含有されていること²⁶⁾、また海綿の一種 *Haliclona viridis* の毒 halitoxin が強力な抗腫瘍作用を示したことなどが注目される²⁷⁾。これらの成果は医薬品開発の一方向を海洋生物に向けることの正しさを示す好例といえるであろう。

“Drugs from the sea” とはじめてアメリカにおいて提唱されたのは1967年である。10余年を経た今日、医薬資源を海洋生物に求めるという思想がようやく具体的な研究成果としてあらわれてきたことは喜ばしい限りである。

最後に、本研究は著者の前任地静岡薬科大学において小菅卓夫教授の全面的指導と落合明男博士の献身的協力によって展開されたものである。ここに記して教授および博士に深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) 日本薬業新聞、昭和55年1月29日発行
- 2) 村上信三、竹本常松、鄭然昌、醍醐皓二：海人草有効成分の研究、IXカイニン酸の構造、その2。薬学誌、75：869-873、1955
- 3) Coyle, J. T. and Schwarcz, R. : Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. Nature, 263 : 244-246, 1976
- 4) Abraham, E. P. and Loder, P. B. : In "Cephalosporins and Penicillins," Flynn, E. H. (eds.), pp.2-26, Academic press, New York, 1972
- 5) 大刀川隆治、酒井 浄：フグ卵巣からテトロドト

- キシンの抽出分離, 天然有機化合物実験法, 名取信策, 池川信夫, 鈴木真言編, pp. 575-587, 講談社, 東京, 1977
- 6) 津田恭介: フグ毒 tetrodotoxin の構造, 天然物化学'67 (化学の領域増刊80号) pp. 9-42 南江堂, 東京, 1967
- 7) Kao, C. Y. and Fuhrman F. A. : Differentiation of the actions of tetrodotoxin and saxitoxin. *Toxicon*, 5: 25-34, 1967
- 8) Hill, B : The receptor for tetrodotoxin and saxitoxin. *Biophys J*, 15: 615-618, 1975
- 9) 坂井道彦, 小西和雄: ネライストキシンの話. 化学と生物, 10: 328-331, 1972
- 10) Kosuge, T., Zenda, H., Ochiai, A., Masaki, N., Noguchi, M., Kimura, S. and Narita, H. : Isolation and structure determination of a new marine toxin, surugatoxin from the Japanese ivory shell, *Babylonia japonica*. *Tetrahedron lett.* : 2545-2548, 1972
- 11) 全田 浩: スルガトキシンの化学的研究. ファルマシア, 8: 646-647, 1972
- 12) 全田 浩: スルガトキシンの抽出分離, 天然有機化合物実験法, 名取信策, 池川信夫, 鈴木真言編, pp. 559-574, 講談社, 東京, 1977
- 13) 杉山 茂, 木村庄治: パイの毒物に関する研究. 日公衛誌, 14: 1161-1164, 1967
- 14) 秋葉朝一郎: アサリとカキの中毒とその毒性物質の研究. 日新医学, 36: 231-244, 1949
- 15) Hashimoto, Y., Miyazawa, K., Kamiya, H. and Shibota, M. : Toxicity of the Japanese ivory shell. *Bull Jap Soc Sci Fish*, 33: 661-668, 1967
- 16) Pulewka, P. : Das Auge der weißen Maus als pharmakologisches Testobjekt. I. Eine Methode zur quantitativen Bestimmung kleinster Mengen Atropin und anderer Mydriatika. *Arch Exptl Path Pharmacol*, 168: 307-318, 1932
- 17) 林 栄一, 山田静雄: Surugatoxin の生物学的ならびに薬理学的性状. 医学のあゆみ, 89: 848-852, 1974
- 18) Hayashi, E. and Yamada, S. : Pharmacological studies on surugatoxin, the toxic principle from Japanese ivory mollusc (*Babylonia japonica*). *Br J Pharmacol*, 53: 207-215, 1975
- 19) Russell, F. E. : In "Advance in Marine Biology", vol. 3, pp. 255-260, Academic press, London, 1965
- 20) Erspamer, V. and Glasser, A. : The pharmacological actions of murexine (urocanylcholine). *Br J Pharmacol*, 12: 176-184, 1957
- 21) 田宮信雄: ウミヘビの毒. ファルマシア, 6: 774-776, 1970
- 22) 木村庄治, 杉山 茂, 成田弘子: パイの毒物に関する研究 (第2報). 静岡衛研年報, 16: 163, 1972
- 23) 成田弘子, 木村庄治: パイの毒物に関する研究 (第3報), 静岡衛研年報, 16: 173, 1972
- 24) 山本丈夫, 小菅卓夫, 全田 浩, 大場 浩: パイの毒化機構に関する研究-I, スルガトキシン様物質を産生する細菌の単離. 日本産会誌, 42: 1405-1409, 1976
- 25) 清水 譲: 赤潮毒, 天然有機化合物実験法, 名取信策, 池川信夫, 鈴木真言編, pp. 190-209, 講談社, 東京, 1977
- 26) Komoda, Y., Kanayasu, T. and Ishikawa, M. : Prostaglandin F₂ from the Japanese coastal gorgonia. *Euplexaura erecta*. *Chem Pharm Bull*, 27: 2491-2494, 1979
- 27) Faulkner, D. J. and Fenical, W. H. : In "Marine natural products chemistry", pp. 293-310, Plenum press, New York, 1976

海洋生物成分に関する参考書物

- 橋本芳郎: 魚貝類の毒, 学会出版センター, 東京, 1977
- 野村 正: 海洋生物の生理活性物質, 南江堂, 東京, 1978
- 日本化学会編: 海洋天然物化学, 学会出版センター, 東京, 1979

(55. 2. 9 受稿)