

キノコからの生体機能分子の探索

河岸 洋和

1. はじめに

「生産者としての植物、消費者としての動物、還元者・分解者としての菌類」という表現がある。光合成によって有機物を作り出す植物やそれを消費する動物を、地に戻す役割を担っているのがキノコを含めた菌類なのである。そのキノコの代謝産物の構造を眺めると、植物や動物のそれとは微妙に異なることが多い。それらが時としてキノコ特有の生体機能を示すことがある。ここでは我々の行ったキノコの生体機能分子の探索研究の一部を紹介する。

2. 抗認知症物質

1991年、我々は、認知症に効果が期待される神経成長因子(nerve growth factor, NGF)合成促進物質を天然物としては世界で初めて発見した。それらが得られたのはヤマブシタケ(*Hericium erinaceum*)からで、学名に因んで、ヘリセノンC-H(hericenone C-H, 1-6)、エリナシンA-I(erinacine A-I, 7-15)と命名した(図1)¹⁻⁹⁾。

最近、エリナシンA(7)やヘリセノンC(1)を用いた動物実験が行われた¹⁰⁾。出生直後のラットにエリナシンAを毎日経口投与(体重1kg当たり8mg)し、5週目に脳の各部位のNGF量を比較したところ、嗅球と大脳皮質ではコントロールと差が無かったが、青斑と海馬中のNGF量は大きく上昇していた(図2)。また、ラットを用いた別の動物実験(ヘリセノンCとエリナシンAを使用)において、キノコ毒であるイボテン酸を注入することによる痴呆症モデルラットや人工的に血管を詰まらせる脳血管性痴呆モデルラットに対して、これら化合物は明らかに記憶の保持、学習能力の向上に効果を示した(未発表データ)。

ヤマブシタケを用いた臨床試験も行われた¹¹⁾。群馬県桐生市の宏愛会第2リハビリテーション病院において、毎朝、乾燥ヤマブシタケ5gをみそ汁に入れ、半年間50人の患者(平均

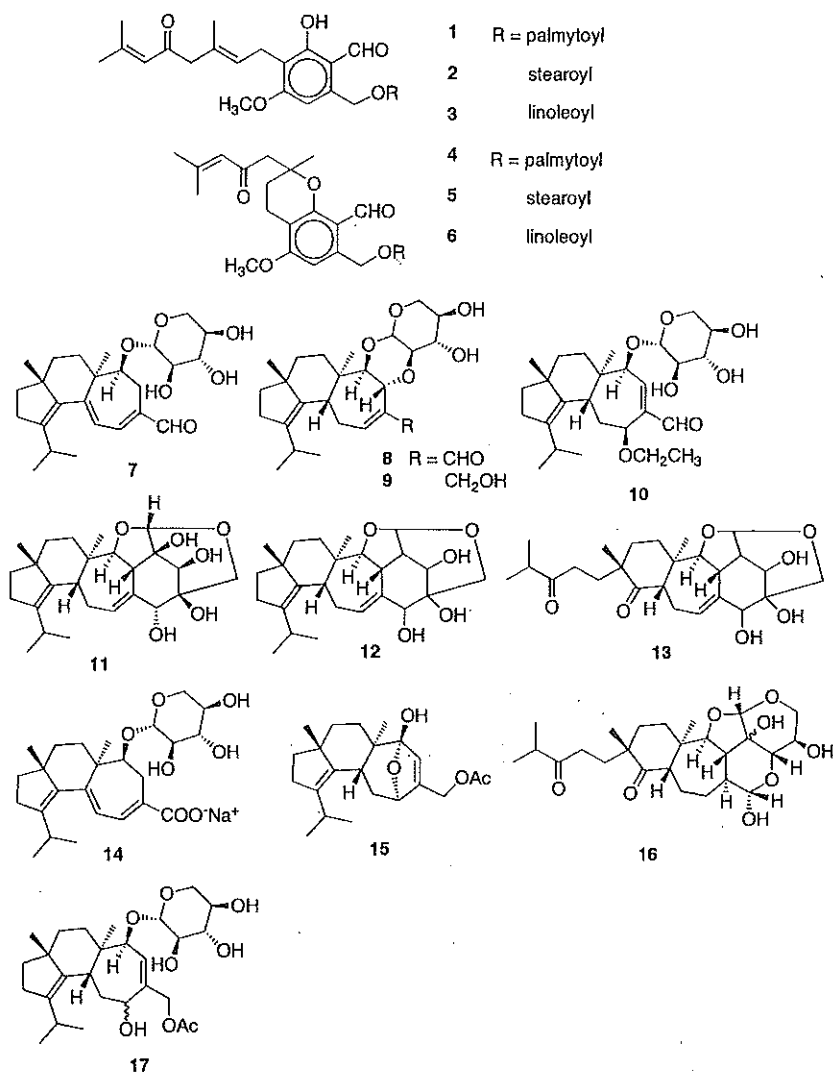


図1 ヤマブシタケから得られたヘリセノン類とエリナシン類

年齢75.0歳)に食べてもらい、食べていない50人の患者(平均年齢77.2歳)と比較した。それらの患者の病名としては、脳血管性疾患、退行性整形疾患、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、糖尿病性神経障害、脊髄損傷、廃用症候群などがある。そして、ヤマブシタケ服用前と服用後のFIM(Functional Independence Measure)値を比較した。FIMは評価項目を細かく定め、各項目に対して1点(全介助)から7点(完全自立)を付けていく。従って点数の高いほど自立度が高い。内容は大きく運動領域(食事、更衣、排泄管理、歩行、浴槽・シャワーなど

13項目)と認知領域(理解、表出、社会的交流、問題解決、記憶の5項目)に分けられている。この試験の結果、ヤマブシタケを食べたグループには7名の認知症患者がいたが、6名が認知領域(5項目)の上昇が見られ、FIM値全体(18項目)では7名全員が上昇を示した(図3)。現在、さらに複数の病院でヤマブシタケが臨床で試験され、効果が証明されつつある。

2. 抗MRSA物質

前項の臨床試験において、ヤマブシタケを摂取した患者からMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)が消失したことから¹²⁾、このキノコからの抗MRSA物質の探索を行い、最近、エリナシンA(7)、C(9)や新規物質としてエリナシンK(17)などを活性物質として見出した(図1)¹³⁾。

3. 破骨細胞形成抑制物質

生体内において、骨の代謝と形成は常に一定のバランスの元に行われている。骨の吸収・代謝が異常に亢進されると骨粗鬆症等が惹起される。従って、破

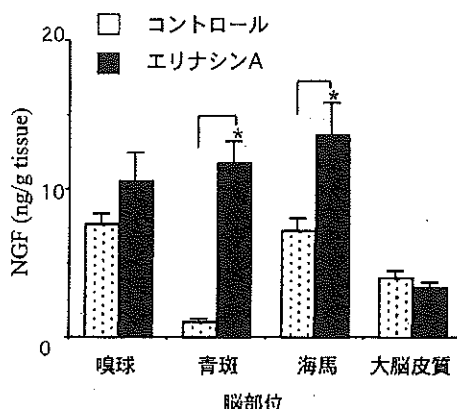


図2 エリナシンAによる脳各部位のNGF量変化
*危険率5%で有意差有り

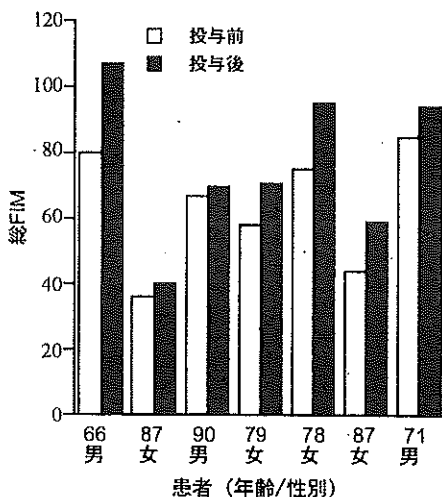


図3 ヤマブシタケ投与による総FIM値の変化

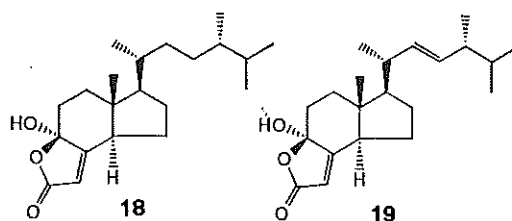


図4 茶樹茸から得られた破骨細胞形成制御物質

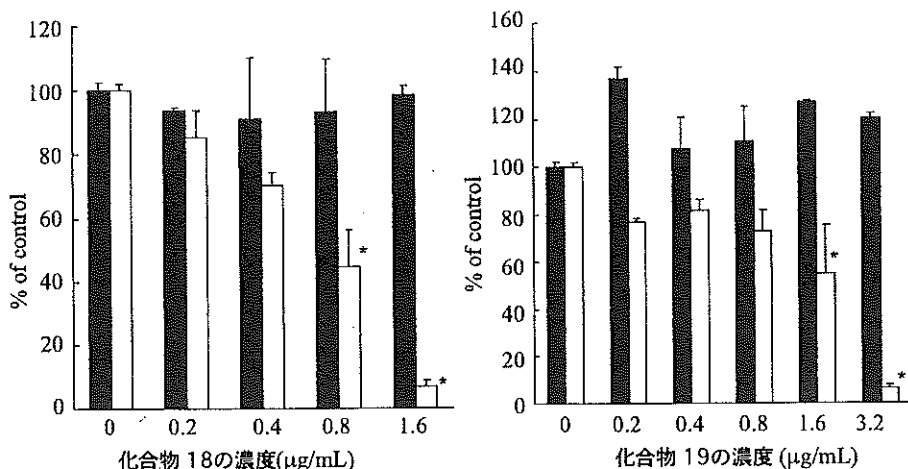


図5 茶樹茸から得られた化合物の破骨細胞形成抑制活性

黒色棒は細胞生存率、白色棒は破骨細胞形成率 *は危険率5%で有意差有り

骨細胞の働きを抑制することがこれら疾病に有効であると考えられている。我々は、マウス由来の骨髄細胞と骨芽細胞様間質細胞の共存培養法を用いて、キノコ抽出物の破骨細胞形成阻害活性のスクリーニングを行い、数種の抽出物に活性を見出した。その中から茶樹茸 (*Agrocybe chaxingu*) から活性物質2種 (18、19) の精製に成功した (図4)¹⁴⁾。これらの物質は細胞毒性は全く示さず、破骨細胞の形成のみを特異的に阻害した (図5)。現在、動物実験での活性を検討中である。

4. 胃腸毒

キノコ狩りの季節になると、毒キノコの誤食による中毒が新聞の紙面をにぎわす。カキシメジ (*Tricholoma ustale*) を誤食すると、下痢や嘔吐を起こす。その中毒例が、クサウラベニタケ (*Entoloma rhodopolium*)、ツキヨタケ (*Lampteromyces japonicus*) とともに毎年ワースト3に入っているにも拘わらず、その毒本体は不明のままであった。クサウラベニタケは溶血性タンパク質が、ツキヨタケはイルジジンS (illudin S, 20) が毒物質として報告されている (図6)。我々は、カキシメジの毒成分が新しいタイプの下剤への応用も考えられることから、単離、構造決定、生物活性を試みた。

マウスを用いた動物実験の結果、このキノコの抽出物によってゲルは起きなかったが、ある特定の画分に致死活性が現れた。この活性を指標に、キノコ抽出物のクロマトグラフィーを繰り返し、新規な構造をもつ毒物質の単離に成功した。この新規物質はカキシメジの学名からウスタル酸(ustalic acid、21)と命名した。さらに、その誘導体(22-25)も得られた(図6)¹⁵⁾。ウスタル酸(21)は体重約40gのマウス1匹当たりに対して2mgで自発運動の低下、10mgで自発運動の低下後死亡といった症状が見られたが、下痢は見られなかった。しかし自発運動の低下したマウスを解剖すると、食餌が腸まで達しておらず胃に食餌が滞留しているといった症状が観察された。様々な検討の結果、これらの化合物は Na^+, K^+ -ATPaseを阻害し、腸管における電解質のバランス異常による水分吸収障害を起こし、結果的に下痢を惹起することが推定された。最近判明した事実だが、面白いことに、ラットは21の投与によって下痢を起こした(未発表データ)。たまたまマウスに対する致死活性成分が下痢を起こす本体であったが、マウスを用いたアッセイ(致死活性)では下痢毒本体の解明からそれた結果を得る可能性もあった。バイオアッセイをどのように行うかということの難しさを改めて感じた。

5. 悪酔い毒

ホテイシメジ(*Clitocybe clavipes*)は美味しいキノコであるが、アルコールとともに食べると悪

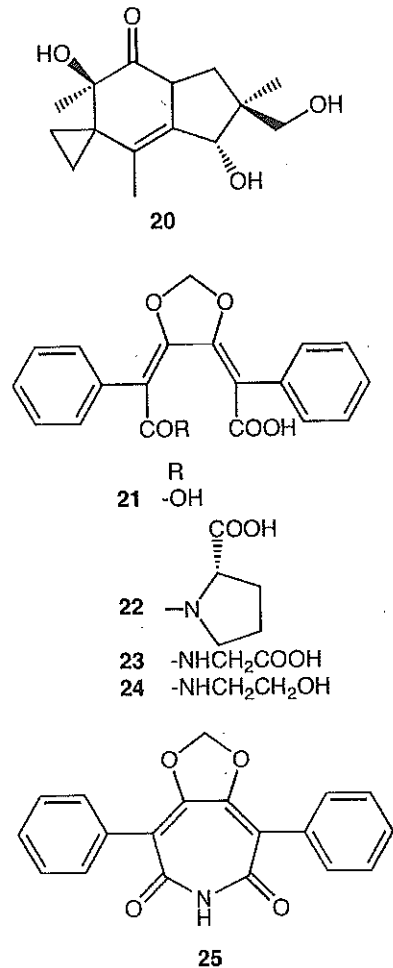


図6 ツキヨタケとカキシメジの胃腸毒

酔いを起こす。この悪酔いの原因は、エタノールがアセトアルデヒドを経て酢酸に代謝されていく過程で、アルデヒドデヒドロゲナーゼが阻害されることによってアセトアルデヒドが蓄積するからと考えた。アルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害物質は、アルコール依存症の薬として用いられているが、現在用いられているものは副作用の問題があり、新しいタイプの治療薬のリード化合物の発見が望まれている。そこで、ホテイシメジからのアルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害物質の単離を試みた。バイオアッセイの結果を指標にクロロフォルム可溶部のクロマトグラフィーを繰り返し、活性物質5種(26-30)の単離・精製、構造決定・同定に成功した(図7)¹⁶⁾。化合物26、27、30は比較的強い阻害活性を示し、28、29は非常に弱い阻害活

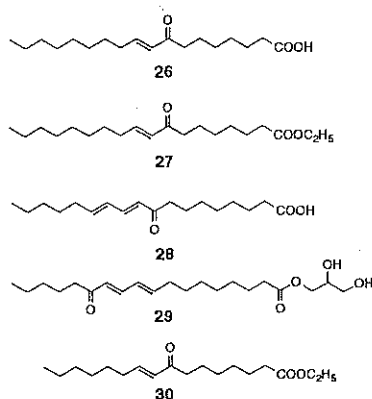


図7 ホテイシメジから得られたアルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害物質

性があつた。アルデヒドデヒドロゲナーゼの活性部位にはシステイン残基が存在する。この酵素のチオール基が26、27、30のエノン部分にマイケル反応によって付加物を形成して、酵素が失活すると考えられる。このような炭素鎖上にケトンをもつ脂肪酸はキノコには比較的多く存在する。このキノコには、上記の物質以外に、単離はできなかったが同様な酸化不飽和脂肪酸が多く存在する。その総量の多さが悪酔い毒として発現しているものと考えている。

6. おわりに

以上、我々の行ったキノコからの生体機能分子の探索研究の一例を紹介した。毒物質についても述べたが、毒と薬の違いは紙一重である。

ある説によると地球上には14万種以上のキノコが存在する¹⁷⁾。しかしながら、我々が行っているような機能性について研究されているキノコはその1%にも満たないであろう。森や林の中で、新しい機能や構造をもつ化合物をつくるキノコたちが発見を待っているのである。

参考文献

- 1) 河岸洋和、「きのこの生理活性と機能」、河岸洋和(編). 東京: シーエムシー出版、pp . 240-247 (2005).
- 2) 河岸洋和, *化学と生物*, 39, 497 (2001)
- 3) 河岸洋和, *日本菌学会報*, 119, 2 (2001)
- 4) Kawagishi, H., Ando, M., Sakamoto, H., Yoshida, S., Ojima, F., Ishiguro, Y., Ukai, N. and Furukawa, S., *Tetrahedron Lett.*, 32(35), 4561 (1991)
- 5) Kawagishi, H., Ando, M., Shinba, K., Sakamoto, H., Yoshida, S., Ishiguro, Y. and Furukawa, S., *Phytochemistry*, 32(1), 175 (1993)
- 6) Kawagishi, H., Shimada, A., Shirai, R., Okamoto, K., Ojima, F., Sakamoto, H., Ishiguro, Y. and Furukawa, S., *Tetrahedron Lett.*, 35(2), 1569-1572 (1994)
- 7) Kawagishi, H., Simada, A., Shizuki, K., Mori, H., Okamoto, K., Sakamoto, H. and Furukawa, S., *Heterocycl. Commun.*, 2, 51 (1996)
- 8) Kawagishi, H., Shimada, A., Hosokawa, S., Mori, H., Sakamoto, H., Ishiguro, Y., Sakemi, S., Bordner, J., Kojima, N. and Furukawa, S., *Tetrahedron Lett.*, 37, 7399 (1996)
- 9) Lee, E. W., Shizuki, K., Hosokawa, S., Suzuki, M., Suganuma, H., Inakuma, T., Li, J., Ohnishi-Kameyama, M., Nagata, T., Furukawa, S. and Kawagishi, H., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 64, 2402 (2000)
- 10) Shimbo, M., Kawagishi, H., and Yokogoshi, H., *Nutr. Res.*, 25, 617 (2005)
- 11) 笠原浩一郎, 金子澄子, 清水佳代子, *群馬医学別冊*, 77 (2001)
- 12) 笠原浩一郎, 金子澄子, *群馬医学別冊*, 1 (2002)
- 13) Kawagishi, H., Masui, A., Tokuyama, S. and Nakamura, T. *Tetrahedron*, 60, 8463 (2006)
- 14) Kawagishi, H., Akachi, T., Ogawa, T., Masuda, K., Yamaguchi, K., Yazawa, K., and Takahashi, M. *Heterocycles*, in press
- 15) Sano, Y., Sayama, K., Arimoto, Y., Inakuma, T., Kobayashi, K., Koshino, H. and

Kawagishi, H., *Chem. Commun.*, 1384 (2002)

16) Kawagishi, H., Miyazawa, T., Kume, H., Arimoto, Y. and Inakuma, T., *J. Nat. Prod.*, 65, 1712 (2002.).

17) Hawksworth, D. L., *Int. J. Med. Mushr.*, 3, 333 (2001)