



高等菌類由来の生物活性物質に関する化学的研究

静岡大学グリーン科学技術研究所・静岡大学大学院総合科学技術研究科農学専攻 河 岸 洋 和

はじめに

筆者は1985年に静岡大学農学部農芸化学科に助手として赴任して以来、一貫して高等菌類、特にキノコに関わる生物活性物質に関する天然物化学的・食品科学的・生化学的研究を行ってきた。

1. 低分子生物活性物質に関する研究

1-1. ヤマブシタケの抗認知症物質<sup>1,2)</sup>

認知症に効果があると言われている神経成長因子 (nerve growth factor, NGF) 生合成促進物質を、ヤマブシタケ (*Hericium erinaceus*) 子実体から天然物としては世界で初めて発見し, hericenone C~H (1-6) と命名した (hericenone A と B は癌細胞毒性物質として単離した)。さらに、この菌の培養菌糸体から同様の活性を示す erinacine A~I (7-15) を発見した (図1)。この菌からは NGF とは異なるメカニズムで抗認知症に関わる小胞体ストレス抑制物質 3-hydroxyhericenone F (16) も得ている。また、hericenone C, erinacine A, またはエタノール抽出物脂溶性画分の動物実験における効果を確認した。さらに、いくつかの臨床試験でもこのキノコの抗認知症効果が証明されている。これらの臨床試験ではヤマブシタケそのものが用いられており、筆者らが発見した物質群が抗認知症効果を示した直接の証拠は

無い。現時点においては「認知症に効く可能性の高い化合物群を筆者らは発見した」というのが適切な表現であろう。しかし、筆者らの研究が契機になって、ヤマブシタケあるいは筆者らの発見した化合物の脳機能への様々な効果に関する研究が世界中で行われているのは間違いなく、その点では筆者らの研究は意味があったかもしれない。現在、脳機能改善を謳ったこのキノコ由来のサプリメントが、我が国だけではなく、欧米、中国、韓国等で販売されている。「ヤマブシタケ」と「認知症」をキーワードとしてグーグル等で検索すると、ヒット数は毎回大きく異なるが、少なくとも一万数千件以上がヒットする。一部のサイトでの記述では、このキノコは中国では古来より「頭に良い」キノコとして知られているという。しかし、筆者の調べた限り、筆者らの論文発表以前にはヤマブシタケが脳機能を改善するような論述は言い伝えを含めて一切無い。誰かの作為によりいつの間にか筆者らの研究が何千年の歴史になってしまった。

1-2. 毒キノコの原因物質<sup>3)</sup>

我が国において毎年必ずキノコ中毒のワースト3に入るカキシメジ (*Tricholoma ustale*) は、摂食によって下痢を起こす。筆者らはその原因物質として ustalic acid (17) とその関連化合物 (18-21) を得、毒性発現機構を解明した。これらの化合物はマウスの腸管粘膜細胞大腸由来の Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase に対する阻害活性を示したことから、大腸における水の吸収を阻害し下痢を惹起すると結論した (図2A)。

また、美味なキノコであるが、アルコールと共に摂取すると

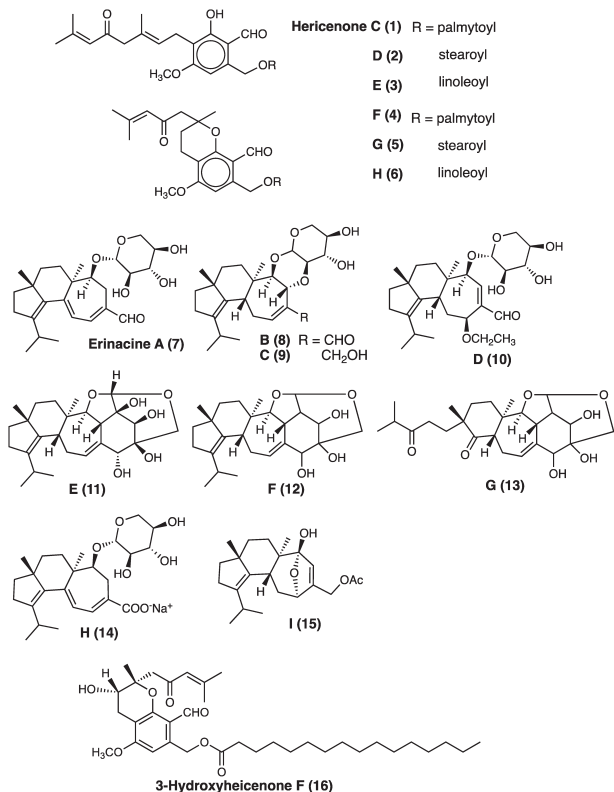


図1 ヤマブシタケから得られた抗認知症物質 hericenone 類と erinacine 類

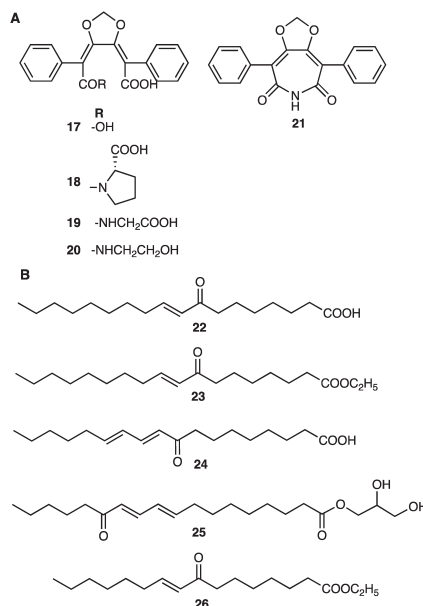


図2 毒キノコの原因物質  
A ホテイシメジから得られた悪酔い毒, B カキシメジから得られた胃腸毒

悪酔いを起こすホテイシメジ (*Clitocybe clavipes*) からは、その原因物質であるアルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害物質 (22-26) を明らかにした (図2B)。阻害作用機構に関しては、アルデヒドデヒドロゲナーゼは分子中にシステインを有しており、このシステインのチオール基が阻害物質中のエノンとのマイケル付加反応によって共有結合を形成し、この酵素が不活性化し、アセトアルデヒドが体内に蓄積し悪酔いを起こすと結論した。

## 2. フェアリーリングの謎の解明とその基礎科学的・応用的展開<sup>4-6)</sup>

芝が輪状に周囲より色濃く繁茂し、時には枯れ、後にキノコが発生する現象を「フェアリーリング (妖精の輪, Fairy rings)」と呼ぶ (図3)。1884年のNatureに1675年に発表されたフェアリーリングに関する最初の論述やそれ



図3 静岡県立大学キャンパスに現れたフェアリーリング

に続く論文が紹介されて以来、この繁茂の分子機構は謎であった。筆者らは、フェアリーリングを引き起こすキノコであるコムラサキシメジ (*Lepista sordida*) の培養濾液から、その原因物質 (キノコが産生するシバ成長促進物質と抑制物質) 2-aza-hypoxanthine (AHX) と imidazole-4-carboxamide (ICA) の単離、同定に成功し、シバと同じ科に属するイネを用いてこれらの化合物の活性発現機構を遺伝子レベルで詳細に検討した。さらに、AHXが植物体内に取り込まれた後に、植物が共通の代謝産物 (2-aza-8-oxo-hypoxanthine, AOH) を与えることを見出した (図4)。これらの3化合物 (フェアリー化合物, Fairy chemicals と命名, FCs と略称) は試した植物全てに成長調節活性を示したことから、筆者は「植物自身も FCs を生合成している」という仮説をたてた。そして、調べた全ての植物に普遍的に内生していることを LC-MS/MS を用いて証明した。FCs は世界3大穀物であるコムギ、イネ、トウモロコシやジャガイモなどの可食部にも含まれている。次に FCs の生合成経路を検討した。AHX と ICA は 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AICA) から容易に化学合成できる。筆者は「この化学合成経路と同様な生合成経路が植物中に存在する」と考えた。何故なら、この化学合成の原料である AICA は生物共通のプリン代謝経路上にあり、さらなる代謝は不明であったからである (図2)。そして、この仮説を証明し、様々な代謝産物を見出

した (図4)。以上のことは、筆者らが植物のプリン代謝の新しい産物と経路を発見したことを意味する (図4)。さらに FCs はポット栽培において様々な作物 (ジャガイモ、レタス、アスパラガスなど) の収量を増加させ、圃場試験においてもコムギ、コメ、コマツナの収量を増加させた。この効果は低温、高温、乾燥、塩などのストレス下ではさらに顕著になる。これまで得られた全ての研究成果から、筆者は「FCs は新しい植物ホルモンである」と考え、その証明に向けて研究を展開している。最近の論文を紹介した米国化学会発行の Chemical & Engineering News (Vol 99, September 26, 2018) の副題では AHX を「a growth hormone」と表現しており、国際的にも FCs が新しい植物ホルモン候補であることが認められつつある。もしそうならばジベレリンに次ぐ我が国で発見された2番目の植物ホルモンとなる。

現在、筆者のグループと民間企業が共同で農業への実用化に向けて検討を行っている。

また最近、全く新しい生物活性として AOH にヒト皮膚細胞に対する賦活活性を見出した。現在、民間企業において化粧品としての開発研究が行われており、ヒトへの安全性の試験もほぼ終え、今年中の上市を目指している。

おわりに

筆者は1985年に天然物の全合成で学位を取得し、静岡大学でのキノコ研究はゼロからのスタートだった。その研究開始当時は、キノコの産生する物質の化学的研究は、一部の毒キノコの毒物質と薬用キノコの抗腫瘍性多糖がほとんどであった。筆者らの天然物化学的・食品科学的・生化学的研究は、キノコ研究の新しい一面を切り拓いたと言えるかもしれない。

(引用文献)

- 1) Kawagishi, H. and Zhuang, C. Compounds for dementia from *Hericium erinaceum*, *Drugs of the Future*, 33, 149-155 (2008)
- 2) 河岸洋和, ヤマブシタケの抗認知症効果, *New Food Industry*, 52, 40-46 (2010)
- 3) 橋本貴美子, 河岸洋和, キノコの毒, *Clinical Neuroscience*, 35, 1427-1431 (2017)
- 4) 河岸洋和, フェアリー化合物は植物ホルモンか?, 植物の生長調節, 52, 78-84 (2017)
- 5) Kawagishi, H., Fairy chemicals—a candidate for a new family of plant hormones and possibility of practical use in agriculture—, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 82, 752-758 (2018)
- 6) Kawagishi, H., Are fairy chemicals a new family of plant hormones? *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, 95, 29-38 (2019)

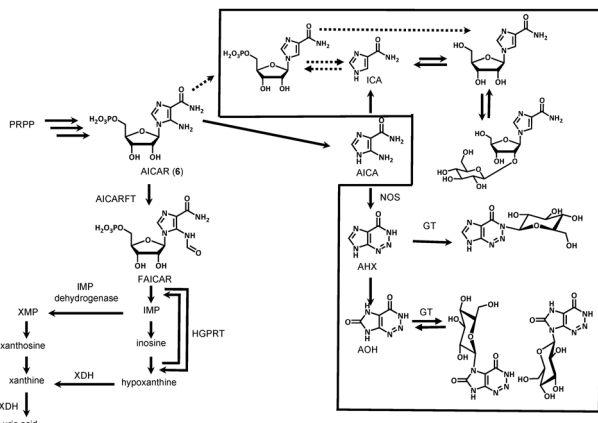


図4 植物のプリン代謝経路  
実線枠内と実線は発見した新経路と新代謝産物

謝辞 本研究の全ては静岡大学農学部生物化学研究室で行われたものです。共に苦楽をともにした卒業生と在學生に感謝いたします。また、多くの共同研究者に深謝いたします。静岡大学に赴任した時には自由になる研究費はほとんど無く、研究室にあるピーカーの数をその容量毎に全て詰んずることができるほど極めて乏しい研究環境でした。その状況下での私を何の見返りも無いのにも関わらず物心両面で支えてくださった碓氷泰市先生 (静岡大学名誉教授) と上村大輔先生 (神奈川大学特別招聘教授, 当時は静岡大学教養部助教授) からのご恩は一生忘れません。最後に、学生時代に研究者への道へ導いてくださった恩師である坂村貞雄先生 (北海道大学名誉教授) と故市原耿民先生 (北海道大学名誉教授, 当時は助教授で直接の指導教官) に心から感謝いたします。