



キノコ由来の生物活性2次代謝産物に関する化学的研究

著者	呉 静
発行年	2013-06
出版者	静岡大学
URL	http://doi.org/10.14945/00007942

(課程博士・様式7) (Doctoral qualification by coursework, Form 7)

学位論文要旨

Abstract of Doctoral Thesis

専攻：バイオサイエンス

氏名：呉 静

Course : Department of Bioscience

Name : Jing Wu

論文題目：キノコ由来の生物活性 2 次代謝産物に関する化学的研究

Title of Thesis : Chemical studies on biologically active secondary metabolites from mushrooms

論文要旨：

キノコは他の生物種には無いユニークな化合物を創り出している。日常的に摂取することで疾病の治療や予防が期待されている。キノコは孢子から菌糸、菌糸から子実体 (キノコ)、そして子実体から孢子という生活環を持っている。私は、キノコの生物活性 2 次代謝産物の天然物化学的研究を行った。

キノコから機能性物質を探索するため、多くのキノコを各種活性試験に供したところ、サケツバタケ (*Stropharia rugosoannulata*)、アンニンコウ (*Grifola gargar*) およびエゾハリタケ (*Climacodon septentrionalis*) に小胞体ストレス誘導神経細胞死抑制活性、破骨細胞形成阻害活性、抗真菌活性、抗 MRSA 活性および植物生長調節活性が示された。アルツハイマー病の病因としては、アミロイドβペプチドの毒性が知られている。アミロイドβペプチドは神経細胞にストレスを与え、死に至らしめる。その一つとして小胞体に対するストレスがある。この小胞体ストレスを抑制できれば、アルツハイマー病等の認知症の治療、予防につながる。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、破骨細胞の働きを抑制することはこのような疾病に有効であると考えられている。真菌は自然界のいたるところに分布している。カンジダ (*Candida*) は酵母状真菌の一属である。カンジダ症の原因として最も分離頻度が高い菌が *C. albicans* である。真菌は分類学的に動物に近い生き物のため、抗真菌剤のほとんどが人に対しても毒性を示しており、抗真菌薬の開発は難しい状況にある。MRSA とはメチシリンなどの薬剤への耐性を獲得した多剤耐性菌である。MRSA は院内感染の原因菌であり、現在では単独で 100% 有効な薬剤は無いといえる状況であり、早急な新薬の開発が望まれる。また、植物の成長を制御する物質は、植物の生長のメカニズムを明らかにする研究ツールとなる。農業への応用 (成長促進剤、除草剤) も考えられる。

本研究では、以下のキノコを対象に、活性物質の単離、精製、構造決定、活性発現機構の解明を目的とした。

1) サケツバタケ (*S. rugosoannulata*) が産生する機能性物質に関する化学的研究

サケツバタケはモエギタケ科モエギタケ属のキノコであり、日本、ヨーロッパ、北アメリカ、ニュージーランドで見られ、非常に高い薬用価値と食用価値が期待できる珍しい食用キノコである。

サケツバタケの子実体を 70% エタノール、アセトンで抽出した後、ヘキサン、クロロホルム、酢酸エチルで順次抽出し、減圧濃縮して各可溶部を得た。活性が確認されたヘキサン可溶部およびクロロホルム可溶部を各種クロマトグラフィーに供し、ヘキサン可溶部より **1-7**、**10-18** を単離し、クロロホルム可溶部より **8**、**9** を単離した。

これらの化合物の構造は MS、IR および各種 NMR スペクトルにより決定した。**1-12** は既知化合物であったが、**13-18** は新規化合物であった。**14-17** は strophasterols A-D と命名し、この骨格は前例が全くなく極めて新規性の高いものであった。

各化合物を各種活性試験に供したところ、小胞体ストレス誘導神経細胞死抑制活性試験において、**2-6**、**14** は、ツニカマイシンに対しては抑制効果がなく、タプシガルギンに対しては用量依存的に毒性を抑制した。**1-5**、**8**、**9** は濃度依存的に破骨細胞形成阻害が確認された。抗真菌活性試験において、**2**、**5** は菌の生育は阻止せず、菌糸の伸長を抑制した。**2**、**5** の最小阻害濃度 (MIC) はそれぞれ 250 μM、500 μM であった。抗 MRSA 活性試験に供したところ、**1**、**2**、**9**、**14** の菌の生育を阻害する場合には阻止円の形成が確認された。また、植物成長調節活性試験に供したところ、**11**、**12** はレタス成長調節活性が確認された。

2) アンニンコウ (*G. gargar*) が産生する機能性物質に関する化学的研究

アンニンコウは南米チリ、アルゼンチンの南緯 40 度以南に広がるパタゴニア地方に自生している。

杏仁の香りであるベンズアルデヒドが発することから命名された。

アンニンコウの温風乾燥子実体をヘキサン、酢酸エチル、エタノールで順次抽出し、減圧濃縮して各可溶部を得た。破骨細胞形成阻害活性が確認されたヘキサン可溶部および酢酸エチル可溶部を各種クロマトグラフィーに供し、酢酸エチル可溶部より **19-25** を単離した。

これらの化合物の構造は MS、IR および各種 NMR スペクトルにより決定した。**19-21** は新規化合物であり、gargalols A-C と命名した。**22-25** は既知化合物であったが、**22** は天然から初めて単離された。

各化合物を破骨細胞形成阻害活性試験に供したところ、**19-25** は濃度依存的に破骨細胞形成阻害が確認された。**20**、**22** は低濃度 (0.78 $\mu\text{g/mL}$) で活性が見られ、**23** は強い活性が見られた。しかし、**24**、**25** は細胞毒性があった。

3) エゾハリタケ (*C. septentrionalis*) が産生する機能性物質に関する化学的研究

エゾハリタケは、夏から秋にかけてブナやイタヤカエデの幹上に生える白色のキノコである。エゾハリタケは若いうちはそのまま直接調理ができるが、成長すると硬くなってしまいうため、湿った地上に放置するか、浅く土に埋めて半腐れにしたものを茹でて塩漬けした後、粕漬けや味噌漬けにして食べる珍しいキノコである。

エゾハリタケの菌糸体をヘキサン、酢酸エチル、エタノールで順次抽出し、減圧濃縮して各可溶部を得た。抗真菌および抗 MRSA 活性が確認されたヘキサン可溶部および酢酸エチル可溶部を各種クロマトグラフィーに供し、ヘキサン可溶部より **26**、**27** を単離した。

エゾハリタケの子実体を 85%エタノール、アセトンで抽出した後、ヘキサン、酢酸エチルで順次抽出し、減圧濃縮して各可溶部を得た。抗真菌および抗 MRSA 活性が確認されたヘキサン可溶部および酢酸エチル可溶部を各種クロマトグラフィーに供し、ヘキサン可溶部より **29** を単離し、酢酸エチル可溶部より **28** を単離した。

これらの化合物の構造は MS、IR および各種 NMR スペクトルにより決定した。**26**、**28** は新規化合物であり、**27**、**29** は既知化合物であった。

全ての化合物は抗 MRSA 活性および抗真菌活性は確認されなかった。

