



キノコは特異な骨格と機能をもつ生体調節物質の宝庫 ニューロトロフィンファミリーの合成を促進するシアタン類

キノコは、地球上に1万種以上、我が国だけでも2,3千種あると言われている。古くから多くのキノコが“体によい”と言われているが、その“体へのよさ”を化学的に明らかにした研究例は多いとは言えない。化学者の目でキノコの2次代謝産物の構造を眺めると、動植物や他の菌類にはない構造をもっているものが多い。そして、その特有の構造をもつ物質がキノコ特有の生体調節機能を示すのである。その例として、ニューロトロフィンファミリー(neurotrophin family)の合成を促す物質を紹介する。

ニューロトロフィンファミリーとは、神経成長因子(nerve growth factor; NGF), 脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor; BDNF), ニューロトロフィン-3(neurotrophin-3; NT-3), NT-4/5, NT-6 などのような構造的にホモロジーをもつ類縁タンパク質の総称である。これらの栄養因子は中枢あるいは

末梢神経系に重要な役目を担っており、アルツハイマー型痴呆症やパーキンソン病などの中枢神経系疾病や末梢神経系の疾病の、予防や治療に応用する研究が精力的に行なわれている。

1991年、ヤマブシタケ(*Hericium erinaceum*)子実体から、動物起源以外の天然物としては初めてNGFの合成を促す物質、ヘリセノン(hericenone)C~Hが報告された^(1~3)。その後、ヘリセノン類より *in vitro* でははるかに活性が強いが、まったく骨格が異なった一連のジテルペノイド、エリナシン(erinacine)A~Iが、同じキノコの菌糸体から発見された^(2~4)。また佐々らは、この菌の培養菌糸体からエリナシン類の生合成前駆体と考えられるエリナシンP(4)を報告した⁽⁵⁾。彼らは、生合成経路を推定し、バイオミメティックな反応によってこの化合物からエリナシンA(1)とB(2)を得た。

最近、他のキノコに対しても同様なNGF合成促進物

質の探索研究がなされ、エリナシンと同様の骨格をもつ化合物がケロウジ (*Sarcodon scabrosus*) から得られ、スカブロニン (*scabronin*) A~G と命名された⁽⁶⁻⁸⁾。スカブロニン A (5) と G (6) は、*in vitro* でヒトアストロサイトーマ細胞の NGF 合成量を増加させ、発現した NGF などによるラット由来の細胞 (PC-12 細胞) の形態変化が観察された。ところが、その形態変化は発現した NGF 量だけでは再現できず、また抗 NGF 抗体の添加によってさほど影響されないことから、他の栄養因子によるものと推定された。すなわち、これらの化合物は、他のニューロトロフィンファミリーの合成をも促進している可能性が示唆されたのである。エリナシン類とスカブロニン類は活性の強弱はあるにしても、すべて NGF 合成促進活性を示す。これらの構造は 5, 6, 7 員環で構成される“シアタン (cyathane)”骨格をもつ⁽⁹⁾ (図 1)。個々の化合物を見ると構造的に変化に富んでいるが、この共通骨格が NGF などのニューロトロフィンファミリーの合成を促す“魔法の骨格”なのである。この骨格をもつ化合物は、現在までにキノコ以外からは見いだされていない。

エピネフリン (アドレナリン) は NGF 誘導能をもつことが知られているが、活性発現にはまずその受容体 (β -adrenergic receptor) に結合することが必要である。したがって、この受容体に対するアンタゴニストであるプロプラノロール (propranolol) 共存下では、その誘導活性が抑制される。ところが、4-メチルカテコールは、構造的にエピネフリンに類似しているにもかかわらず、このアンタゴニストではその NGF 誘導活性が阻害されない。このことから、アドレナリン性 β -受容体には結合せずに誘導活性を示すことがわかる⁽¹⁰⁾。筆者らも、エリナシン A (1) について同様のプロプラノロール共存下での NGF 誘導活性を調べた。その結果、エリナシン A (1) の NGF 合成促進活性もプロプラノロールには影響されなかった (未発表データ)。しかしその誘導メカニズムは不明のままである。

NGF 合成促進物質による動物実験による機能修復の試みを以下に示す。古川らは、4-メチルカテコールを用いて末梢神経系、中枢神経系に対して様々な試みを行っている⁽¹¹⁾。ラットの座骨神経を切断して、その一部を削除する。その短くなった両切断面間をシリコンチューブでつなぐと神経はチューブ内で再生され、いずれはつながっていく。切断後、腹腔内に 4-メチルカテコールを

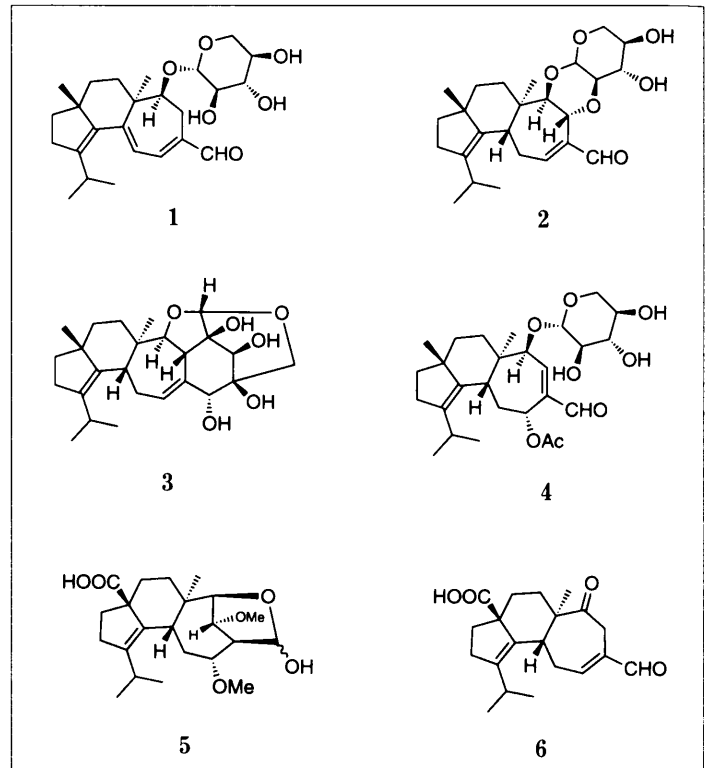


図 1 ■キノコから得られたニューロトロフィンファミリーの合成を促すシアタン骨格をもつ化合物

注射すると、座骨神経中枢端からの発芽繊維数が顕著に増加した。抗 NGF 抗体によってこの効果が抑制されたことから、4-メチルカテコールによって NGF が合成されたことが示唆された。また、キノコ毒であるイボテン酸を注入することにより、痴呆症モデルラットを作製することができる。このラットではコリンアセチルトランスフェラーゼ活性が低下し、大脳皮質や海馬の NGF 量が変動しているが、NGF 合成促進物質であるイデベノン (idebenone) の経口投与によって、行動薬理的に改善されたことが明らかになった。また、海馬などで NGF 合成が促進され、コリンアセチルトランスフェラーゼ活性の上昇が確認された⁽¹²⁾。筆者らも、ヘリセノン D やエリナシン A (1) の腹腔内投与によって、座骨神経や大脳皮質中の NGF 量が有意に増加したことを確認している (未発表データ)。また、ヘリセノン D やエリナシン A (1) に対しては、老化モデル動物を使った記憶の保持などへの効果が現在検討され、有望な結果が蓄積しつつある。

エリナシンは他にもユニークな生物活性が知られている。通常、モルヒネなどのオピオイドに対するレセプターは複数存在し、鎮痛を示すのは μ , δ , κ レセプターである。 μ と δ レセプターへのリガンドの結合によって

依存性(中毒)が現われるが、 κ レセプターへの結合は鎮痛効果のみを示す。そして、エリナシン E(3)は κ レセプターのみを選択的に作用するアゴニストであった。このことは、エリナシン Eが依存性のない理想的な鎮痛薬となりうる可能性を示している^(13,14)。

以上のように、キノコは今までにない機能や骨格をもったリード化合物の宝庫であり、今後のキノコを対象にした天然物化学の発展を期待したい。

- 1) 古川昭栄, 河岸洋和: 化学と生物, **29**, 640 (1991).
- 2) 河岸洋和, 古川昭栄: “食品中の生体機能調節物質研究法”, 川岸舜朗(編), 学会出版センター, 1996, p.165.
- 3) 河岸洋和: “生体調節物質”, 菅原龍幸(編), 朝倉書店, 1997,

p.160.

- 4) E.W. Lee *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **64**, 2402 (2000).
- 5) H. Kenmoku *et al.*: *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4389 (2000).
- 6) T. Kita *et al.*: *Tetrahedron*, **54**, 11877 (1998).
- 7) Y. Obara *et al.*: *Eur. J. Pharm.*, **370**, 79 (1999).
- 8) T. Ohta *et al.*: *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6229 (1998).
- 9) W.A. Ayer & H. Taube: *Can. J. Chem.*, **51**, 3842 (1973).
- 10) S. Carswell *et al.*: *Brain Res.*, **15**, 145 (1992).
- 11) 古川美子, 古川昭栄: 神経研究の進歩, **40**, 856 (1996).
- 12) A. Nitta *et al.*: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **349**, 401 (1994).
- 13) 市川英子: フェルマシア, **35**, 1061 (1999).
- 14) T. Saito *et al.*: *J. Antibiotics*, **51**, 983 (1998).

(河岸洋和, 静岡大学農学部)