

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

呉 静 (静岡大学 農学部)

wu.jing@shizuoka.ac.jp

はじめに

筆者は、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ている。各種キノコから小胞体ストレス誘導神経細胞死抑制物質、子実体形成誘導物質、低酸素誘導因子阻害物質、免疫チェックポイント阻害物質、植物成長調節物質、破骨細胞形成阻害物質、抗植物病原菌物質などの生物活性物質の精製、構造決定、作用機構の解明を行ってきた。これまでに 28 種のキノコから約 150 化合物の単離に成功している。

1. 新規ステロイド骨格化合物の発見

サケツバタケ (*Stropharia rugosoannulata*) 子実体から全く前例の無いステロイド骨格を持つ strophasterol A から D (1-4) を発見し、strophasterol A は小胞体ストレス誘導神経細胞死抑制活性を有していた (図 1)。この成果は *Angew. Chem. Int. Ed.* に掲載された。審査員のコメントは「The exciting skeleton of the strophasterols has not been observed in nature before」とあり、この業績は多くの論文や総説に引用されている¹⁾。

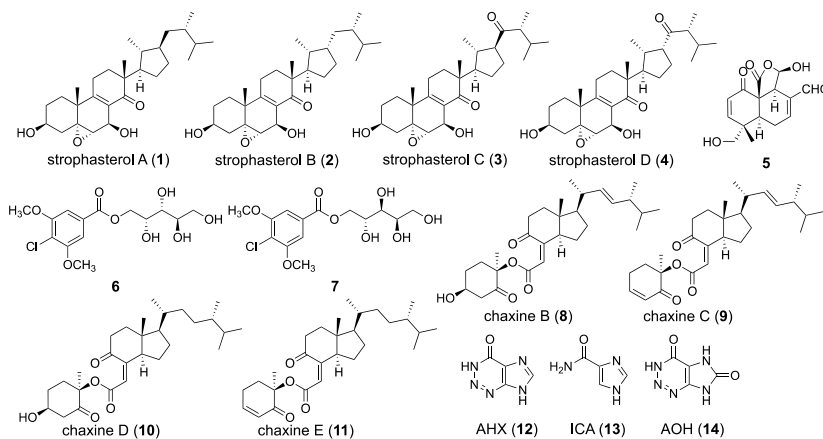


図1. Strophasterol類, FLs, chaxine類とFCsの構造

2. 高等菌類におけるホルモンの解明

多くの生物種は、特有のホルモンを有している。しかし、キノコにおけるホルモンは明らかにされていない。キノコを形成する高等菌類は、孢子から菌糸、菌糸から子実体、そして子実体から孢子という生活環を持っている。筆者らはキノコの生物活性物質の研究を続ける中で、2 次代謝産物のキノコ自身に対する役割を解明したいと考え、以下の 3 つの全く異なるアプローチによって、「キノコは何故、生活環をもっているのか、それぞれの生育段階でどのような分子を創り、何故、それらを創っているのか」を解明し、歴史上初めて「キノコホルモン」の発見を目指している。

2-1. Fruiting liquid (FL) からのホルモン候補分子の探索

菌類は子実体を発生させる直前に液体を分泌する。この現象はキノコに共通であるが、液体が分泌される意味や役割を誰も注目していなかった。筆者らは、この液体が子実体形成に深く関与

していると考え、fruiting liquid (FL) と命名した。そして、キノコ栽培業者の協力で各種 FL を大量 (栽培ポット数千個分) に入手し、クリタケ (*Hypholoma sublateritium*) FL およびヤマブシタケ (*Hericium erinaceus*) FL から子実体形成誘導物質 (5-7) を発見した²⁾ (図 1, 「ACS Editors' Choice」に選抜され、Chemical & Engineering News にも紹介された)。

2-2. 「キノコホルモンのひとつはステロイド」仮説の証明

植物や動物にはステロイドホルモンが存在する。キノコは一般にステロイドを多種多様に産生している。筆者らは、キノコにもステロイドホルモンが存在するという仮説を持ち、サケツバタケからの前例の無いステロイド骨格化合物 strophasterol 類と所属する研究室で発見されたチャジュタケ (*Agrocybe chaxingu*) からの chaxine 類をホルモン候補として考えた (図 1)。何故なら「これらの化合物はエルゴステロールからエネルギーを要する経路で生合成されており、キノコは目的をもって化合物を創っている」と考えたからである。そして、strophasterol A (1) に子実体形成誘導活性を見出し、chaxine B (8) は菌糸体成長促進活性を示した。さらに分類学的には異なった多くのキノコに strophasterol 類 (1-4) と chaxine 類 (8-11) が内生することが明らかになった^{1,3,4)}。

2-3. フェアリー化合物のキノコホルモンとしての証明

当研究室は、コムラサキシメジ (*Lepista sordida*) から植物成長制御物質 AHX (12) と ICA (13) を発見し、植物体内での AHX の代謝産物 AOH (14) を得、FCs が新しい植物ホルモンであることを提唱している (図 1, この 3 化合物をフェアリー化合物, fairy chemicals と総称, FCs と略称)。一方、FCs はマツタケやトリュフ菌糸成長を促進し、ブナシメジ、ヤマブシタケ、エノキタケの子実体形成を誘導した。さらに分類学的に遠縁の多くのキノコに FCs の内生を見出した⁵⁾。元々キノコから発見された FCs が、キノコにも共通のホルモンとして重要な役割を担っている可能性を示唆している。

この 3 つのアプローチは候補者らの研究成果、発想、仮説に基づいている。上記の化合物はキノコ界初のホルモンである可能性が示唆されている。特に、FL の 2 次代謝産物の研究は今回が世界で初めてである²⁾。

3. 低酸素誘導因子阻害物質の探索

低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) は細胞に対する酸素供給が不足状態に陥った際に誘導される転写因子であり、低酸素適応応答、幹細胞の維持、炎症の制御等の恒常性維持を含む多彩な生理活性を有している。一方で、HIF が過剰発現することが、癌の発症・進展に大きく関わっていると考えられている。筆者は各種キノコ抽出物から活性物質の探索を行い、*Lepista*

luscina から化合物 15 と 16 の単離に成功し、AHX (12) とヤ

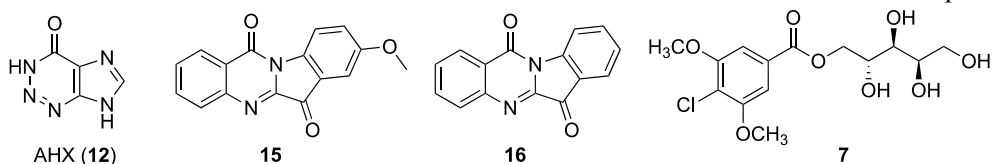


図2. 低酸素誘導因子阻害物質

マブシタケ FL 由来の化合物 7 に活性を見出した^{2,6,7)}。

4. Axl および免疫チェックポイント阻害物質の探索

Axl は癌細胞に過剰に発現され、増殖や転移などに関与する。また、免疫チェックポイント阻害剤は、免疫抑制機構を解除し、癌に対する免疫反応を活性化する新たな治療法である。筆者らはヤマブシタケ FL (6, 7, 17), スギヒラタケ (*Pleurocybella porrigens*, 18–20), オオイチョウタケ (*Leucopaxillus giganteus*, 21–30), オオシロカラカサ (*Chlorophyllum molybdites*, 31), コムラサキシメジ (13), *Lepista luscina* (15, 16, 32) およびシロオニタケ (*Amanita virgineoides*, 38a, 40, 43) から Axl や免疫チェックポイント阻害活性物質の単離に成功した (図 3)^{2, 7–12)}。

特に、シロオニタケの子実体から様々なシクロプロパンを持つ化合物 (33–43) を発見し、不斉炭素をもつ全ての化合物がラセミ体であることを明らかにした¹²⁾ (図 4)。

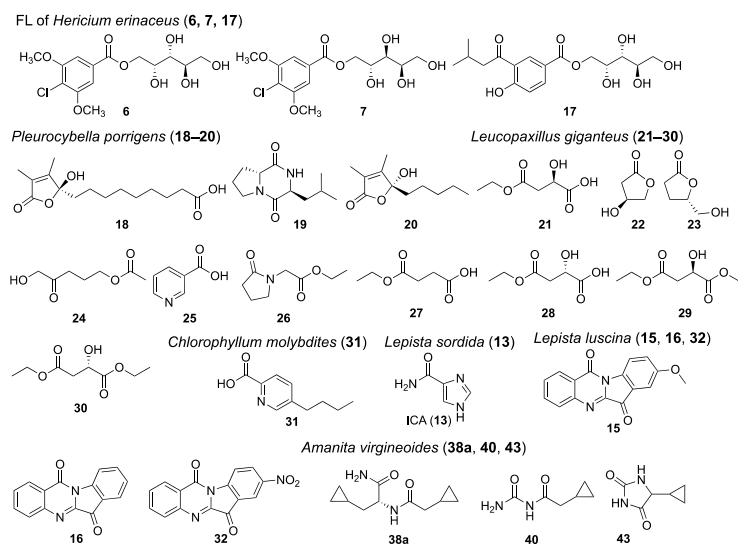


図3. Axl および免疫チェックポイント阻害物質

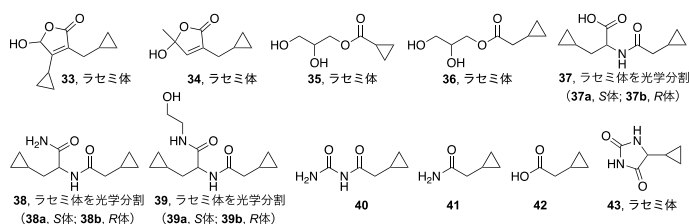


図4. シロオニタケ由来の化合物

5. 植物成長調節物質の探索

植物の成長を制御する物質の探索を行い、コムラサキシメジ、キシメジ、サケツバタケ、ヤマブシタケ、アカヤマドリ、ショウゲンジ (*Cortinarius caperatus*), *Russula vinosa*, チャナメツムタケ (*Pholiota lubrica*), オオイチョウタケおよびオオシロカラカサから活性物質を単離し、構造決定した^{3, 4, 9, 11, 13)}。

おわりに

本研究において、筆者はキノコからの生物活性物質の探索研究を行った。キノコは未開拓・未解明な生物資源である。生物活性物質の天然物化学的・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。また、キノコホルモン発見の糸口になる研究成果は国内外を通じて一切無い。キノコに関する生活環制御分子 (ホルモン候補) を明らかにできれば、天然物化学・基礎生物学等における学術的成果は極めて大きく、加えて、これまで不可能であったトリュフやマツタケの人工栽培への道を開き、産業、社会に与えるインパクトも極めて大きい。

謝辞 自由に研究を進める機会を与えて頂き、終始ご指導ご鞭撻を賜りました恩師である静岡

大学の特別栄誉教授河岸洋和先生に心より感謝申し上げます。本研究を遂行するにあたり、静岡大学の平井浩文先生、近藤満先生、名古屋大学の西川俊夫先生、慶應義塾大学の栗原俊英先生、弘前大学の橋本勝先生、宇都宮大学の二瓶賢一先生、三重大学のガバザ エステバン セサル先生ならびに多くの先生方に多大なるご支援をいただき、深く感謝申し上げます。最後になりましたが、日本農学進歩賞にご推薦くださいました日本農芸化学会に厚く御礼を申し上げます。

引用文献

- 1) Wu, J., Tokuyama, S., Nagai, K., Yasuda, N., Noguchi, K., Matsumoto, T., Hirai, H., and Kawagishi, H.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 51:10820–10822 (2012).
- 2) Wu, J., Uchida, K., Yoshikawa, A., Hashimoto, M., Kondo, M., Nihei, K., Ishii, M., Choi, J-H., Miwa, Y., Shoda, C., Lee, D., Nakai, A., Kurihara, T., D'Alessandro-Gabazza, C. N., Toda, M., Yasuma, T., Gabazza, E. C., Hirai, H., and Kawagishi, H.: *J. Agric. Food Chem.* 71:13338–13345 (2023).
- 3) Wu, J., Kobori, H., Kawaide, M., Suzuki, T., Choi, J.-H., Yasuda, N., Noguchi, K., Matsumoto, T., Hirai, H., and Kawagishi, H.: *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 77:1779–1781 (2013).
- 4) 呉静・河岸洋和：化学と生物，58:231–239 (2020).
- 5) Ito, A., Choi, J-H., Takemura, H., Kotajima, M., Wu, J., Tokuyama, S., Hirai, H., Asakawa, Ouchi, H., Inai, M., Kan, T., and Kawagishi, H.: *J. Nat. Prod.* 83:2469–2476 (2020).
- 6) Lee, D., Miwa, Y., Wu, J., Shoda, C., Jeong, H., Kawagishi, H., Tsubota, K., and Kurihara, T.: *Biomolecules* 10:1405–1418 (2020).
- 7) Kotajima, M., Choi, J-H., Kondo, M., D'Alessandro-Gabazza, C. N., Toda, M., Yasuma, T., Gabazza, E. C., Miwa Y., Shoda, S., Lee, D., Nakai, A., Kurihara, T., Wu, J., Hirai, H., and Kawagishi, H.: *Molecules* 27:8925–8936 (2022).
- 8) Ridwan, Y. A., Wu, J., Harada, E., D'Alessandro-Gabazza, C. N., Toda, M., Yasuma, T., Gabazza, E. C., Choi, J-H., Hirai, H., and Kawagishi, H.: *J. Antibiotics* 73:733–736 (2020).
- 9) Malya, I. Y., Wu, J., Harada, E., Toda, M., D'Alessandro-Gabazza, C., Yasuma, T., Gabazza, E. C., Choi, J-H., Hirai, H., and Kawagishi, H.: *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 84:1332–1338 (2020).
- 10) Inoue, C., Yasuma, T., D'Alessandro-Gabazza, C. N., Toda, M., D'Alessandro, V. F., Inoue, R., Fujimoto, H., Kobori, H., Takeshita, A., Nishihama, K., Okano, Y., Wu, J., Kobayashi, T., Yano, Y., Kawagishi, H., and Gabazza, E. C.: *Cells* 11:374–390 (2022).
- 11) Wu, J., Ohura, T., Ogura, R., Wang, J., Choi, J-H., Kobori, H., D'Alessandro-Gabazza, C. N., Toda, M., Yasuma, T., Gabazza, E. C., Takikawa, Y., Hirai, H., and Kawagishi, H.: *Antibiotics* 12:596–607 (2023).
- 12) Wu, J., Kamiishi, Y., Shimozaki, K., Kondo, M., Hashimoto, M., Choi, J-H., D'Alessandro-Gabazza, C. N., Toda, M., Yasuma, T., Gabazza, E. C., Hirai, H., and Kawagishi, H.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 96:503–509 (2023).
- 13) Wu, J. and Kawagishi, H.: *J. Antibiotics* 73:657–665 (2020).