

科学研究費助成事業(基盤研究(S))公表用資料 [研究進捗評価用]

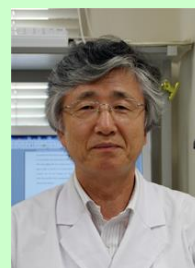
平成23年度採択分
平成26年3月28日現在

カイコ冬虫夏草由来のマウス海馬修復因子の構造解析と ヒトへの応用開発

Structure and function of an improving factor in hippocampal impairment originated from the silkworm - parasitic fungus (*Paecilomyces tenuipes*) and practical use for human brain

鈴木 幸一 (SUZUKI KOICHI)

岩手大学・研究交流部・特任教授



研究の概要： 生物資源であるカイコ冬虫夏草ハナサナギタケに由来する老化マウスの海馬修復因子を構造解析し、その成果をヒトに応用開発するという先駆的なプロジェクトである。研究グループは、老化ネズミの海馬 CA3 領域に発生したグリオーシス（神経膠症）の完全な消失に成功している。そこで、カイコ冬虫夏草由来の生物活性分子を構造解析し、学際的なアプローチにより、ヒト認知症に対応するための新しい機能性食品と医薬品候補物質を提案する。

研究分野： 農学

科研費の分科・細目： 境界農学・昆虫科学

キーワード： 昆虫バイオテクノロジー、昆虫機能利用・有用物質生産、養蚕

1. 研究開始当初の背景

研究グループは、休眠中のヤママコ由来の新規の天然ペプタペプチド（ヤママリリン）が可逆的な細胞増殖抑制を有することから細胞増殖制御剤として提案し (Peptide, 2010)、また、コガタルリハムシ由来の休眠特異的ペプチドの立体構造を明らかにし (41 個のアミノ酸から構成、Biochemistry, 2006)、モルヒネ耐性の鎮痛剤候補物質として提案してきた。

さらに、キイロスズメバチ巣由来の細胞殺傷性の新規のフェルギノール化合物の構造を明らかにしてきた (Biol. Pharm. Bull., 2008)。

しかし、これらの昆虫または昆虫関連生産物からの新規の生物活性分子は、ヒトの疾病の予防や治療を目標にしたリード化合物にはまだ達していない。われわれは、地球上最大の生物種を有する昆虫、または昆虫関連生産物を生物資源とする機能性食品および医薬品候補物質の開発を目指してきた。

2. 研究の目的

本研究は、カイコ蛹に寄生した冬虫夏草 (*Paecilomyces tenuipes*) からの熱水抽出物を老化マウスに経口投与したところ、空間パターン認識を司る海馬 CA3 領域に発生したグリオーシス（神経膠症）が濃度依存的に消失し、老化ネズミの文脈・空間記憶学習機能が改善したことを基盤としている (J. Insect

Biotech. and Sericol., 2010)。

そこで、カイコ冬虫夏草ハナサナギタケ由来の海馬修復因子の単離精製、構造解析、そのメカニズムを明らかにすることで、研究成果をヒトに応用開発することを目的としている。

そのために、昆虫機能利用（農学、昆虫バイオテクノロジー）、病理解剖（農学、獣医学）、生物有機化学（理学、薬学）、脳神経内科学・老年科学（医学）、生体機能イメージング（理学）の学際的な融合によるアプローチで、世界ではじめての認知症対応型の機能性食品と医薬品候補物質を提案する。

3. 研究の方法

1) カイコ冬虫夏草ハナサナギタケ熱水抽出物からの海馬修復因子の単離精製と作用機構、ならびに組織化学的解析（岩手大学、鈴木幸一・御領政信グループ）。

2) カイコ冬虫夏草ハナサナギタケからの海馬修復因子の構造解析と合成（大阪市立大学、品田哲郎グループ）。

3) カイコ冬虫夏草ハナサナギタケの乾燥粉末または熱水抽出物のカプセル薬剤を使用したヒト試験（岩手医科大学、寺山靖夫グループと大阪大学、吉岡芳親グループ）。

4. これまでの成果

1) 海馬修復因子の同定とメカニズム：

本研究がスタートし2.5年間の歳月を経て岩手大学で単離精製し、それを大阪市立大学が新規物質として構造決定することに成功した。*Cordyceps* 属を中心とした既知の生理活性物質として、cordycepin, cordycepic acid, ergosterol, polysaccharides, nucleosides, peptidesなどが同定されている。ハナサナギタケ *Paecilomyces tenuipes* から構造決定された抗酸化物質 3, 4-ジグアニジノプタノイル-DOPA は、精製過程中的NMR解析でも確認されたが、多くの生理活性物質に関する知見が集積されているにも関わらず、本研究で新規物質に辿りついた意義は大きい。

それは、脳科学の最新情報からすると、脳における神経細胞の割合が20~30%で、グリア細胞は70~80%であることから、グリア細胞の1種アストロサイトが神経回路の制御に重要な役割を果たすと考えられるようになったことにある。すなわち、新規物質がこの着目されているアストロサイトの増殖促進の機能を有することは、脳科学におけるアストロサイトの機能解析の新しいツールになることを提案している。

一方では、パーキンソン病の治療薬であるゾニサミド (Zonisamide) はアストロサイト増殖活性を有しているが、新規物質がその10倍以上の増殖活性を示していることから、医薬品候補のポテンシャルを期待できる。また、アルツハイマー症の多くの治療薬がアセチルコリンエステラーゼ阻害を標的としているが、*in vitro* のバイオアッセイ系では新規物質による阻害活性が認められなかった。そこで、新規物質によるアストロサイトを標的とした増殖活性は、脳科学と共に治療薬開発の上でも大きな貢献が期待できる。

2) ヒト試験への応用開発：

本研究目的の重要な1つにヒトへの応用開発があり、最終的な出口は、脳機能向上食品開発と認知症医薬品候補物質の提案である。前者に関しては、L社から開発販売された。また、倫理申請審査結果通知書と被験者及び被験者家族の同意書を得て、アルツハイマー症被験者へカイコ冬虫夏草ハナサナギタケ乾燥粉末のカプセル薬剤を投与した。その結果、症例数は少ないが、骨髄中におけるアセチルコリン濃度の有意な上昇が認められ、改善効果が示唆された(論文投稿中)。

5. 今後の計画

1) 海馬修復因子の公表からメカニズムの解明： 2.5年要した海馬修復因子の同定のために論文が遅れているので、単離精製・構造・生理活性について論文化する。また、マウス実験として遺伝的老化マウス(SAM-P8)と正常老化マウス(SAM-R1)に単離精製物を経口投与し、記憶学習効果の行動実験、海馬組織の病理解剖、アンチエイジング効果、次世代DNAマイクロアレイ解析により、メカニズムを明らかにする。

2) 医薬品候補物質としての提案： このメカニズムの解明を基盤とした新しい医薬品候補物質を提案する。

3) 薬理昆虫学分野の創成と養蚕イノベーションの展開： 新しい研究目的として設定している。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

1) Mulberry twig extract counters hair in senescence-accelerated mice; Xu P, Uchida M, Iwabuchi A, Kondo H, Matsui Y, Mangetsu M, Sasaki J, Goryo M, Kofijita H and Suzuki K, Journal of Traditional Medicines (査読有), 30, 229-235 (2013)

2) 昆虫を起源とした生物学に基づくセラピーならびに創薬(その1)海馬修復因子; 鈴木幸一, 石黒慎一, PHARM TECH JAPAN (査読無), 29, 2777-2781 (2013)

3) Stereoselective synthesis of (*E*)- α,β -dehydroamino acid esters; Yasuno Y, Hamada M, Yamada T, Shinada T and Ohfuné Y, European Journal of Organic Chemistry (査読有), 10, 1884-1888(2013)

4) Early pathological alternations of lower lumbar cords detected by ultra-high field MRI in a mouse multiple sclerosis model, Mori Y, Arima Y, Zhu D, Terayama Y, Komai Y, Nakatsuji Y, Kamimura A and Yoshioka Y, International Immunology (査読有), 26, 93-101 (2013)

5) 冬虫夏草の培養方法及び冬虫夏草を有効成分とする免疫賦活剤、がん細胞増殖抑制剤、抗炎症剤、又は抗酸化剤; 鈴木幸一, 藤田純平, 特許第 5268086 号 (2013)

6) 第41回日本磁気共鳴医学会学術賞(吉岡芳親他7名)(2013)

7) バイエル学術奨励賞国際飛躍賞(吉岡芳親他4名)(2013)

8) (社)日本蚕糸学会進歩賞(技術賞)(鈴木幸一他10名)(2012)

ホームページ等

特になし。