



霊芝トリテルペノイド (Ganoderic acid DM) の標的タンパク質の同定に成功

概要

「霊芝 (*Ganoderma lingzhi*)」は、マンネンタケ科のキノコであり、古くから和漢薬、民間薬に用いられ、数々の薬効が伝承されています。しかしながら、その作用機構については不明な点が多く残されており、特に、標的生体分子については明らかにされていませんでした。九州大学大学院農学研究院 清水邦義助教らは、霊芝に含まれている薬理活性成分 Ganoderic acid DM の標的分子がチューブリンであり、その重合を促進することを見いだしました。本知見は、未だ不明な点が多く残されている多機能性キノコ「霊芝」の効能を解明する重要な手がかりになると考えられます。

本研究成果は、平成 24 年 11 月 30 日 (金)、Nature 姉妹誌のオンラインジャーナル「Scientific Reports」に掲載されます。

背景

「霊芝 (*Ganoderma lingzhi*)」(図 1) は、マンネンタケ科のキノコであり、古くから和漢薬、民間薬に用いられています。その煎薬 (エキス) には、数々の薬効が伝承されており、特に、癌に効くキノコとして珍重されてきました。中国の後漢の時代にとりまとめられた「神農本草経」に命を養う延命の霊薬として記載されて以来、アジア各国では様々な目的で薬用に用いられてきました。その効能を裏付けようと、世界中で多くの基礎研究が実施されており、霊芝の薬理活性に関する研究報告は、近年、劇的に増大しています。その薬理活性は、含有されるβ-グルカンに代表される多糖類と、特徴的な構造を有するラノスタン型トリテルペノイド(※1)類に由来すると言われています。前者に関しては、免疫を高める効果について多岐に渡って研究報告されていますが、後者に関しては、なぜ、肝臓保護、解毒、抗酸化、抗菌、血糖降下、抗 HIV とヘルペスウイルス、腫瘍細胞抑制などの様々な薬理活性を示すのか不明でした。

研究グループは、霊芝の前立腺肥大症や骨粗鬆症に関する改善効果を見だし、その活性成分の一つとして、ラノスタン型トリテルペノイド類である Ganoderic acid DM (図 2) を本キノコから単離しました。

本化合物は、その後、ガン細胞の増殖の抑制効果等、様々な薬理活性が報告されています。しかしながら、その作用機構については、不明な点が多く残されていました。そこで、本研究では、霊芝由来の多機能性生理活性成分のひとつである Ganoderic acid DM に着目し、その作用機構解明を目指し、標的タンパク質の同定を試みました。



図 1 霊芝

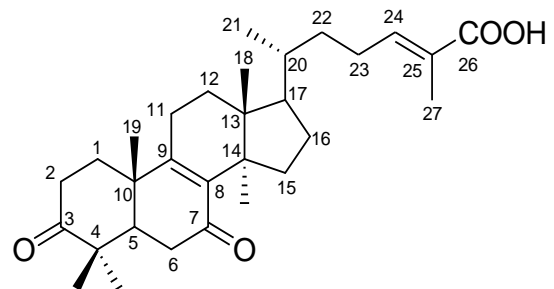


図 2 Ganoderic acid DM の化学構造

■内 容

研究グループは、作用機構解明の重要な手がかりは、Ganoderic acid DM の標的分子にあると考えました。そのため、Ganoderic acid DM の誘導体を化学的に調製し、それらの前立腺ガン細胞に対する増殖抑制効果を比較しました。その結果、側鎖のカルボキシル基を有する部分構造は、活性発現には、重要ではないことが明らかとなり、その知見を用いて、標的タンパク質探索のためのプローブ (※2) を調製し、前立腺ガン細胞由来のタンパク質との相互作用を検討しました。その結果、チューブリン (※3) タンパク質と強く相互作用していることが見出されました。チューブリンは、微小管や中心体の形成に重要な役割を担っており、細胞増殖や分化、細胞内物質輸送等、多岐に渡る機能を有することが知られています。また、抗ガン剤として用いられているコルヒチンやタキソールなどのターゲットでもあります。コルヒチンは微小管の解離を促進し、タキソールは逆に微小管を極度に安定化させて正常な細胞分裂を阻害します。そこで、Ganoderic acid DM のチューブリン重合に対する影響を調べたところ、チューブリンの重合を促進することが見出されました。本知見は、未だ不明な点が多く残されている霊芝トリテルペノイドの多岐に渡る機能発現メカニズム解明の重要な手がかりになることが期待されます。

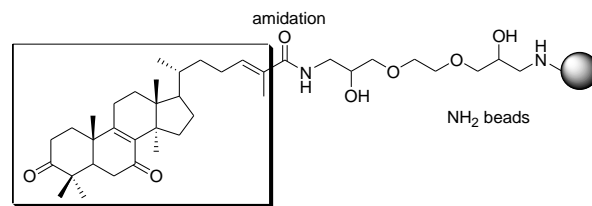


図3 標的タンパク質探索プローブ

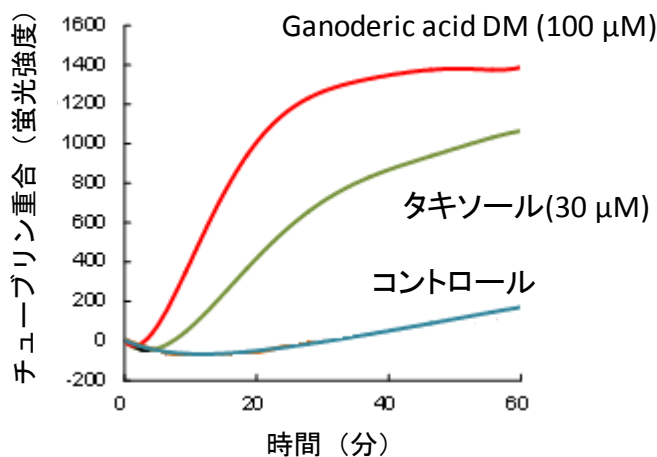


図4 Ganoderic acid DMは、チューブリン重合を促進する

■効果・今後の展開

我が国の医療費は増加基調が続いており、高価な医薬品等に替わる、安価で安全かつ薬効を有する天然素材による治療・予防法の開発が望まれています。古来より様々な機能が知られている霊芝等のキノコの薬効の分子機構解明による科学的エビデンスの蓄積は、近年、益々重要となっています。本研究成果は、未だ不明な点が残されている霊芝の薬効解明の分子メカニズムの新たな道を切り開くのみならず、霊芝のような機能を有する天然素材の科学的根拠に基づいた機能性食品の開発にも貢献することが、期待されます。

【用語解説】

※1 トリテルペノイド

5個の炭素からなるイソプレン単位が6個結合して30個の炭素原子からなる脂質性の化合物群。霊芝からは、100種以上のトリテルペノイド系化合物が単離されている。

※2 プローブ

化合物の標的タンパク質を効率的に探索するための道具。

※3 チューブリン

真核生物の細胞内にあるタンパク質であり、微小管や中心体を形成している。

【お問い合わせ】

大学院農学研究院 助教 清水 邦義

電話：092-642-3002

FAX：092-642-3002

Mail：shimizu@agr.kyushu-u.ac.jp