

## キノコが産生する $\beta$ -secretase 阻害活性化合物及びアミロイド $\beta$ 凝集抑制化合物

生薬学研究室 小山 清隆

我が国は高齢化に伴い認知症患者が増加しており、将来的にこの傾向は続くことが予想されている。認知症の中でもアルツハイマー病 (AD) は最も多く、社会的な問題となっている。AD はアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) と呼ばれる異常タンパク質が脳に蓄積し、それが凝集して神経細胞を変性脱落させると考えられている難病であり、根本的治療薬の誕生が待ち望まれている。明治薬科大学認知症創薬資源研究開発センター (DRC) では、アルツハイマー病治療薬の開発を目的として 5 つの研究室が共同研究を展開している。今回はこれまでの生薬学研究室の成果について紹介する。

当研究室では、AD の原因と考えられている  $A\beta$  の産生と凝集に着目し、 $\beta$ -secretase (BACE-1) 阻害化合物及び  $A\beta$  凝集抑制化合物をキノコから探索している。

### BACE-1 阻害

51 種のキノコの  $CHCl_3$  および MeOH 抽出物、計 102 試料について BACE-1 阻害試験を行った。その結果アマタケ (*Sillus bovinus*) の両抽出物、アミハナイグチ (*Boletinus cavipes*)  $CHCl_3$  抽出物、ウツロベニハナイグチ (*Boletinus asiaticus*) の両抽出物に強い活性が認められた。この 3 種はすべてヌメリイグチ科に属するキノコである。ウツロベニハナイグチの両抽出物から活性化合物として既知化合物である asiaticusin A (**1**) を単離した。

### $A\beta$ 凝集抑制

59 種のキノコの  $CHCl_3$  および MeOH 抽出物、計 118 試料について  $A\beta$  凝集試験を行った。その結果カワラタケ (*Trametes versicolor*) の両抽出物、ツリガネタケ (*Fomes fomentarius*) の MeOH 抽出物、ヌメリアイタケ (*Albatrellus caeruleoporus*) の両抽出物、ハタケシメジ (*Lyophyllum decastes*) の  $CHCl_3$  抽出物に強い  $A\beta$  凝集抑制活性が認められた。ヌメリアイタケの両抽出物から既知化合物である griforic acid と新規化合物 AM-3 (仮称) を  $A\beta$  凝集抑制化合物として単離した。さらに griforic acid (**2**) と AM-3 は BACE-1 についても阻害活性を示した。両化合物はさらに細胞を用いた試験およびモデルマウスを用いた試験を行う予定である。

