

## カバノアナタケのメラニン・コンプレックス

2000年 V.G.バリツカヤ、V.V.シチェルバ、N.V.イコンニコヴァ

カバノアナタケからは、物理的・化学的特長の研究において、メラニンと見なせるフェノール性の高分子色素を合成された。メラニン種の刺激剤になったのは、銅イオン(0.008%)、ピロカテキン、チロシンであった。

近年、世界でメラニンへの興味が広がっている。これは、メラニンが、明らかに酸化防止力と、光および放射線防護材としての特徴を有し、放射性核種も含めて物質を吸着する力がある事と関連している。この検査の対象は、基本的に動・植物のメラニンである。菌糸体キノコから合成されるメラニン色素は、研究対象としては遥かに困難であると見なされるが、医薬品および化粧品産業にとっては入手しやすく、安価で効率的な原料である。その構造や特質の基本的な知識の欠如、および動物の生態系に対する物理的・生物的影響力に関する無知によって、メラニンの現実的な活用は阻まれている。

本研究の目的は、カバノアナタケによるメラニン色素の合成条件の研究と、色素の分離、およびその物理的・化学的特長の研究にある。

## 結論と考察

カバノアナタケが生成する色素がメラニンに属するかどうかは、この色素に特徴的である溶液(NaOH)に溶けるか、 $H_2O_2$ ,  $Na_2S_2O_4$ ,  $KMnO_4$  の影響下でも安定するかという物理的・化学的特長の研究に拠った。

カバノアナタケの色素生成と醗酵活動に多大な影響を与えたのは、酸素イオンの濃度であった。醗酵活動とメラニン創出の最大値は、pH 7.0-8.0の時に記録された。

検査対象のキノコは、炭水化物の入ったミネラル培地でメラニンを生成した。つまり単純な非芳香族化合物から、低分子の芳香先駆体を形成し、それが後に高分子色素にまで重合体合成された。カバノアナタケのメラニンはペルオキシダーゼ酸化のシステムに影響を与えることが分かった。ジイミン反応による基本製品一重機能試薬は、DNAの交差接合を呼び起こした。

図4で示されたように、DA(デアニジジン)の酸化初期スピードは、化学反応の混合物中の、メラニンの濃度に依存する。キノコのメラニンは、DAの酸化過程における代謝が急速に活発化するプロセスを抑制した。

カバノアナタケのメラニンが持つ遺伝子保護性質の研究目的と共に、ファージスのDNAの破損プロセスに及ぼす影響が調査された。DNAの破損量は、反応結果

として、DAの初期濃度に依存していた。

アミノピフェニルのペルオキシダーゼ酸化のシステムに対して、カバノアナタケのメラニンが及ぼす抑止作用に関して得られた結果は、その高度な酸化防止能力や遺伝子防御力を物語っている。これらの特徴は、抗癌剤を作る際に有効でありうる。

(チャーガ)カバノアナタケの乾燥エキスの持つ解毒、適応性向上、反腫瘍効果

医療現場ではサルノコシカケやチャーガ、つまりカバノアナタケの薬剤が、胃腸病の治療や、腫瘍学上の患者の治療に、対症療法の薬として使われている。ベフンギーン製造の技術的過程には、完全な製品が出来る率の低さ(62 ~ 75%)、エタノールとコバルト塩の含有、包装の複雑さという一連の本質的な欠陥が存在する。トムスク国立大学で、より合理的な医薬形態が研究されたが、それはカバノアナタケの乾燥エキスで、添加物無しの水溶性粉薬である。このような医薬品を産み出す技術で、完全品の生産が 92 ~ 95% まで高めることが出来る。現在、この薬剤は医療試験中である。

現研究の目的は、カバノアナタケの乾燥エキスとベフンギーンの薬剤が、実験動物における潰瘍プロセスに対して、それぞれどのような作用をおよぼすかの比較研究にある。同様に、密閉された空間で極度の肉体的な負荷がかされる低酸素状況における場合と、悪性腫瘍が進行している場合の両薬品の、反ストレス効果の評価にある。

実験は劣性白マウス、C57BL/6 系マウス、両性の劣性白ラットに対して行なわれた。解毒作用は、胃粘膜の潰瘍数に応じて評価された。劣性マウスの頸部の皮膚を 24 時間吊るすことで、過度のストレス(同様に神経遺伝子の潰瘍プロセス)を与えた。第 2 の実験は、ノルアドレナリン 2.5mg/kg を腹腔内に一度注入することで、劣性ラットの胃粘膜の潰瘍プロセスを引き起こした。薬剤は四日間で 1クールとし、病態を創出した日も含んだ。結果の評価(胃粘膜の潰瘍数の算出)は、実験(吊るされストレス)後ただちに、あるいはノルアドレナリン投与の一昼夜後に、ルーペを使って肉眼で行なわれた。レセルピンでモルモットを中毒にし、三日間 2mg/kg ずつを腹腔内に注入した。研究薬剤はゾンデを通して胃に同時に投与した。レセルピンはマウスの胃粘膜に、広範囲に渡って潰瘍を発生させ、そのためモルモットが死亡し、その死亡期間は治療効果の基準となった。チャーガ薬剤の適応性向上効果は、同様に密閉空間(容積 250ml)一低酸素モデルでマウスを暮らせることで評価した。薬剤は低酸素症を発生させるまで三日間処方され、最後の注入は、モルモットが箱に入れられる 30 分前に行なわれた。同様に尻尾に重し(体重の 10%)を付けた劣性白マウスの水泳実験も行なわれ、遊泳時間を計った(水温 28 °C)。この際、研究薬剤は 7 日間投与され、最後の投与は実験開始 1 時間前になされた。腫瘍学の実験で、C57BL/6 系マウスに肺癌腫を植え付けるやり方はスタンダードな方法で行なわれた。薬剤を、腫瘍植付けの一昼夜のちに投与開始し、それを 20 日間続けた。初期の腫瘍発生源の量と、肺表面に転移した病巣の平均値と病巣が転移したモルモットの数を計量した(%で)。モルモットの自動(自己)変形は、脊椎の頸部を転移したり(マウス)、エーテル(ラット)によって行なわれた。研究薬剤はゾンデを通して胃に投与された。一方、ベフンギーンはラット

に 0.45mg/kg、マウスに 1.0mg/kg、カバノアナタケの乾燥エキスの新薬は同様に 90mg/kg と 180mg/kg が投与された。薬剤の効果的な服用量は予備実験で決められた。結果は、フィッシャーとウィルコクソンの方法を使って統計学的に処理された。

実験結果は表の 1 と 2 に示されている。ストレスがかかる状況では、胃粘膜の腫瘍は進展する(平均して、モルモット 1 匹につき約 5 破壊)ことが分かった。これは G.Serie の有名な三要素の重要なコンポーネントである。この状況で、公式な薬剤であるベフンギーンは、胃の潰瘍疾患の数を 2.2 倍減少させたのに対して、カバノアナタケの乾燥エキスは 4.7 倍、減少させた。このデータで、それぞれの薬剤の効果に違いがあるのは、間違いないものとなった。カバノアナタケの薬剤を投与した際に、他のストレス反応(胸腺や脾臓の退行、副腎の肥大など)のコンポーネントが、コントロール中よりも弱く現れていることと、それが適応性向上効果の存在をはっきりと証明しており、それがまず第 1 に潰瘍疾患から胃を守っているということに言及しなければならない。

カバノアナタケの薬剤にある反潰瘍性の特徴は、他のモデル—胃粘膜のノルアドレナリン潰瘍の場合でも明らかである(表 1)。このモデルは、十分に厳格なものだが(胃の腫瘍数は、ストレスの場合よりも多い)、それにもかかわらず、この状況下でベフンギーンは、腫瘍破壊数を 6.6 倍も減少させて、胃を防御する効力を顕著に示した。一方、カバノアナタケの乾燥エキスは 13 倍の減少だった(このデータに関して二つの薬剤の違いは、統計上では不正確である)。この際、モルモットのコントロールグループでは胃潰瘍が 100% のラットに現れ、ベフンギーンが処方された場合は 83% の、カバノアナタケの乾燥エキスが処方された場合は 33% のラットに現れた。

胃粘膜の腫瘍に大量のレセルピンを投与すると、広い範囲で潰瘍プロセスが生じ、それが原因となってモルモットはおよそ 2~4 日で死亡する。ベフンギーンを一定期間導入すると、モルモットの寿命の増大傾向だけが見受けられるが、カバノアナタケの乾燥エキスは、実に 2.1 倍も増加した。これは統計的にも十分なデータである。

低酸素ストレスのモデルでは、密閉空間におけるマウスの寿命が検査された。ベフンギーンはこの場合、効力を示さなかったが、新薬—カバノアナタケの乾燥エキスは統計上、23% も増加させた。

薬剤に適応性向上効果があるという最も重要な証拠の一つは、肉体の労働能力に対する肯定的な作用である。ベフンギーンを投与した我々の実験では、負荷を負ったマウスの水泳時間が、44% も伸びる傾向が分かった。一方、カバノアナタケの乾燥エキスでは 2 倍以上、117% の増加を見た(表 1)。

表 2 には、カバノアナタケの薬剤が持つ反潰瘍効果が現れている。初期の潰瘍の成長に対して、この植物は実際には影響を与えなかった。と同時に、転移のプロセスには影響を示した。ベフンギーンを投与した際、転移のあるモルモットの数をある程度

減らすと、肺の表面上の転移数は、半分以下に減少した(57%の抑止)。乾燥エキスを一定期間導入した場合、個別的な転移が個別のモルモットに現れたものの(表2)、転移のプロセスは現実として完全にブロックされた。

このような結果から、有名なベフンギーン薬と比較して、カバノアナタケの乾燥エキスから作られた新薬のほうが、その治療薬としての優位性を持っていることが分かる。

#### 結論

ある種の医療植物がもつ潜在能力が、決して十分に利用し尽くされていない証拠として、以上のデータは、ベフンギーン薬と比較しても、新しい技術によって生み出されたカバノアナタケの乾燥エキスが、本質的な優位性を持つことを示している。新薬は胃粘膜の潰瘍プロセスをより積極的にブロックし、レセルピン投与の際でもモルモットの寿命を延ばし、様々な低酸素状況下でモルモットの肉体的耐久力を増加し、悪性腫瘍の転移のプロセスに本質的な歯止めをかける。

## 様々な分類グループに属する菌糸体キノコに対するビフォナゾールの影響

イワヌーシキナ、エレミナ、コーチキナ、ザプロメートワ、オーゼルスカヤ

様々な分類グループに属する菌糸体キノコに対する、ビフォナゾールのもつ殺菌力の影響について研究した。ビフォナゾールは、色々な程度で、研究対象にした全ての菌株の生育を抑止する。ビフォナゾールの濃度を2倍にしても、抑止効果は上がらなかった。

ビフォナゾールは〈ミコスポール(バイエルAG社)〉という広く行き渡っている薬剤の主要成分である。その効果は、キノコの細胞膜の最重要成分であるエルゴステリンの合成の抑制に基づいている。薬剤の抑止効果は、おもに、表皮植物キノコとその他の幾つかの限られたキノコにおいて顕著である。しかし特に近年、菌糸的感染の動因の数量と多様性が減少している。これと関連して、我々の作業の目的は、様々な分類グループに属する菌糸体キノコに対する、ビフォナゾールのもつ殺菌力の影響の研究であり、その代表格は、バイオテクノロジーの分野同様、工業物質の生物構造の点検にも広く活用されている。現在、その多くが、真菌症の異なるタイプを呼び起こす力があるのが明らかになっている。

調査対象として以下の菌糸体キノコの菌株が選ばれた: BKM F-965, BKM F-1120, BKM F-15, BKM FW-3a, BKM F-1119, BKM F-1107, BKM F-704, BKM F-121, BKM F-145, BKM F-1656, BKM F-2989, BKM F-1156, BKM F-1388, BKM F-8b, BKM F-392, BKM F-393, BKM FW-1115, BKM F-1381, BKM F-609。そして酵母培養の比較として *Saccharomyces cerevisiae* Meyen ex Hansen 菌株 A が選ばれた。調査は、大多数の微小キノコが生育するのに最適な普通の培養基を使って行なわれた。ビフォナゾールは媒質として最終濃度 500mg ~ 1000mg/l を注入したが、これは、治療学以上の意味があるが、ミクロ生物で伝統的に利用されている場合と比較可能である。抑制剤はエタノールに溶かした(最終濃度は1%)。実験コントロールとして、同様のエタノール1%培養基を利用したが、ビフォナゾールは含有しなかった。媒体を20ml ずつシャーレに注ぎ、その後、その表面に、調査されるキノコの培養菌の寒天で前もって生育されたディスク(直径 0.5 cm)を4つ置いた。コロニーの直径は、実験の三日後と五日後に測った。測定時のコロニーの直径には、4つのコロニーの平均値を採用した。抑制効果は、コントロールと比較してコロニーの直径の変化で判断した。

検査の結果、すべての菌株に対するビフォナゾールの抑制効果が判明した(表を参

照)。

大抵の場合、媒体におけるビフォナゾールの濃度を2倍に増加しても、それに相応する抑制効果は見られなかった。ビフォナゾールの完全な殺菌作用は、調査対象である全ての子囊菌類のキノコや菌株 *Piedran hortai*、黒ゴエドル病原菌、食品産業で積極的に利用されている醗酵菌キノコ *Saccharomyces cerevisiae* に対して有効であった。しかし、一部の菌株と関連して、唯一真菌症のケースが報告された。同様に、百パーセントの成長の抑止が、高度な食料キノコ *Macrolepitoa puellaria*、つまりクロム分芽菌として有名な、暗色に着色された菌糸体群の *Exophiala* 種の幾つかにとって顕著であった。ビフォナゾールの殺菌作用は、接合菌類 *Mortierella alpina*, *Mucor mucedo*, *Rhizomucor tauricus*、明着色された菌糸体群 *Aspergillus amstelodami*, *A.niger*, *Calcarisporium arbuscula*, *Pen.cillium sp.*、暗着色された菌糸体群 *Alternaria alternata* など、種々の分類学上のグループに関するかなりの数の菌株において、その抑止効果の高率が(80%以上)特徴的である。検査対象の菌株のうち2つだけ、ビフォナゾールの作用に対して、十分に高度な安定性(抑制効果は50%以下)を示した。これは、明着色された菌糸体群の代表である *Geotrichum candidum* と *Aspergillus sp.* で、その際、仮に媒体中でビフォナゾールの濃度の最初の違いが重要な意味を持たなかったなら、*Aspergillus sp.* にとってビフォナゾール 500 ~ 1000mg/l の増加は、かなりの抑制効果の増大につながる。

全体として、種々の分類学上のグループにおけるキノコの培養菌に関して、ビフォナゾールには、高度に成長を抑止する能力があるという結論に達することが出来る。