

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-239669

(P2005-239669A)

(43) 公開日 平成17年9月8日(2005.9.8)

(51) Int. Cl.⁷

C07H 7/06

A61K 35/84

A61P 31/04

F I

C07H 7/06

A61K 35/84

A61P 31/04

テーマコード(参考)

4C057

4C088

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2004-53849 (P2004-53849)

(22) 出願日 平成16年2月27日(2004.2.27)

(71) 出願人 500003176

秋山 幸仁

山梨県韮崎市円野町上円井1891

(71) 出願人 500003165

中村 友幸

山梨県東八代郡八代町岡592

(71) 出願人 504077593

河岸 洋和

静岡県静岡市大谷836番地

(74) 代理人 100086829

弁理士 伊藤 将夫

(72) 発明者 河岸 洋和

静岡県静岡市大谷836番地

(72) 発明者 中村 友幸

山梨県東八代郡八代町岡592

最終頁に続く

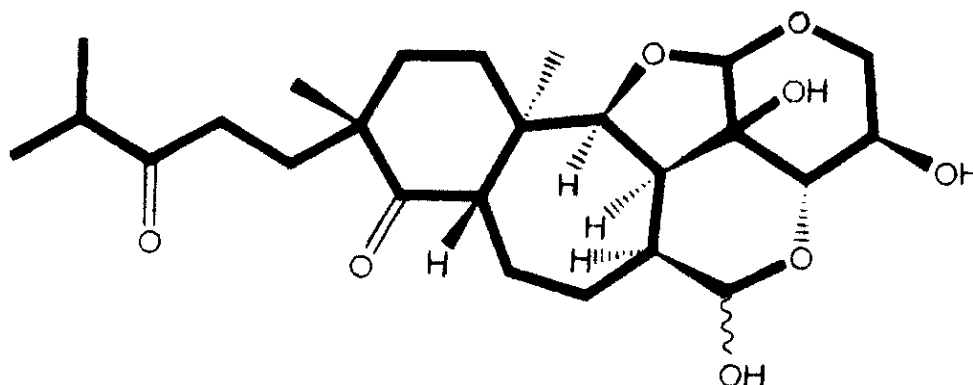
(54) 【発明の名称】 シアタン誘導体及びこれを有効成分とする抗菌剤

(57) 【要約】

【課題】シアタン(cyathane)誘導体(erinacine Jと命名)及びこれを有効成分とする抗菌剤に関し、特にMRSA(メチシリン耐性 Staphylococcus aureus)に対し効果のある抗菌剤の提供を目的とする。

【解決手段】(1)下記の構造式で示されることを特徴とするシアタン(cyathane)誘導体。

【化1】

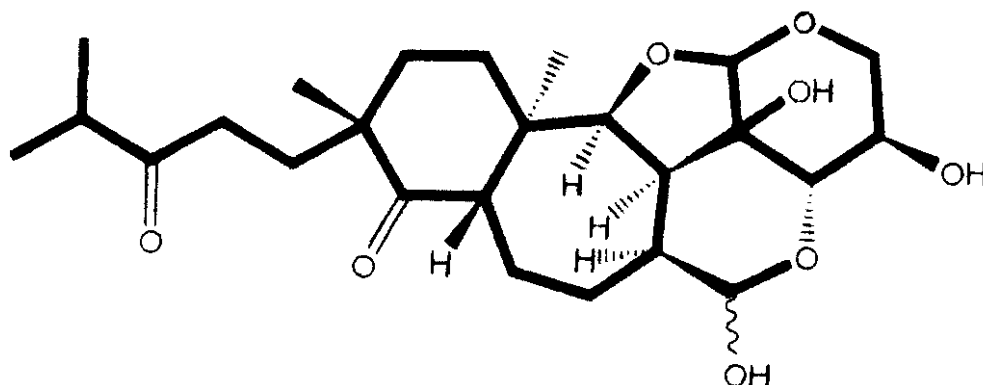


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の構造式で示されることを特徴とするシアタン (cyathane) 誘導体。

【化 1】



10

【請求項 2】

請求項 1 記載のシアタン (cyathane) 誘導体を有効成分とする抗菌剤。

【請求項 3】

請求項 1 記載のシアタン (cyathane) 誘導体を有効成分とする M R S A 用抗菌剤。

20

【請求項 4】

ヤマブシタケ菌系体から得られる請求項 1 記載のシアタン (cyathane) 誘導体を使用する抗菌剤。

【請求項 5】

ヤマブシタケ菌系体から得られる請求項 1 記載のシアタン (cyathane) 誘導体を使用する M R S A 用抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

この発明は、ハリタケ科 (Hydnaceae)、サンゴハリタケ属 (Hericiium) のキノコであるヤマブシタケ (Hericiium erinaceum) の培養菌系体中に含まれるシアタン (cyathane) 誘導体 (erinacine J と命名) 及びこれを有効成分とする抗菌剤に関し、特に M R S A (メチシリン耐性 Staphylococcus aureus) に対し効果のある抗菌剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来、ハリタケ科 (Hydnaceae)、サンゴハリタケ属 (Hericiium) のキノコであるヤマブシタケ (Hericiium erinaceum) の培養菌系体中に含まれるシアタン (cyathane) 誘導体及びこれを有効成分とする抗菌剤に関しては、本願の発明者の発明に係る下記の特許文献が公知である。

40

【特許文献 1】特開平 6 - 2 5 6 3 5 2

【特許文献 2】特開平 6 - 2 5 6 3 7 8

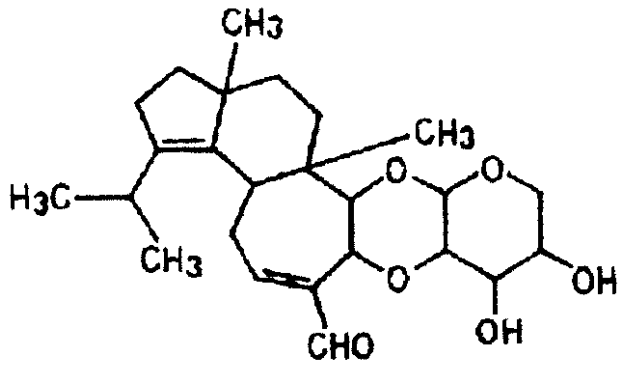
【特許文献 3】特開平 7 - 7 0 1 3 3

【特許文献 4】特開平 7 - 6 9 9 6 1

【特許文献 5】特開平 7 - 7 0 1 6 8 これらの特許文献には、夫々下記のシアタン誘導体が記載されている。

【0003】

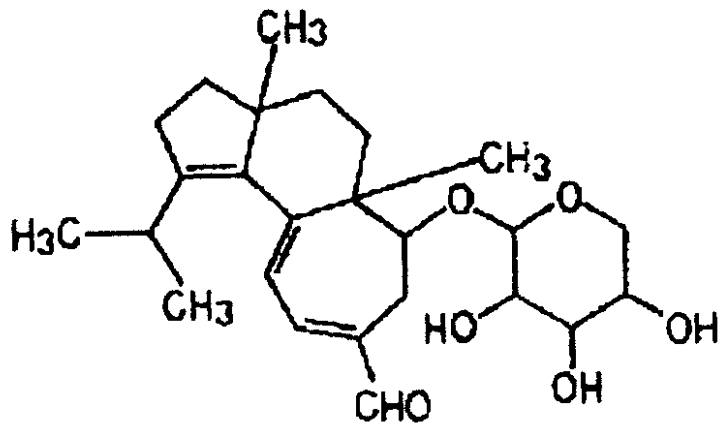
【化1】



10

【0004】

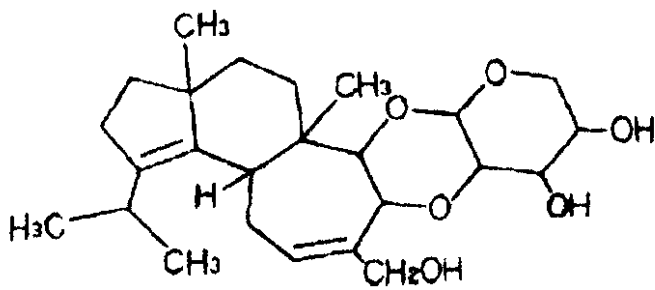
【化2】



20

【0005】

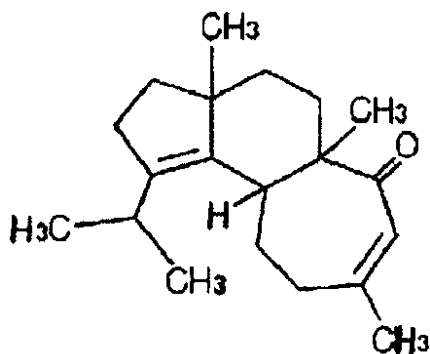
【化3】



40

【0006】

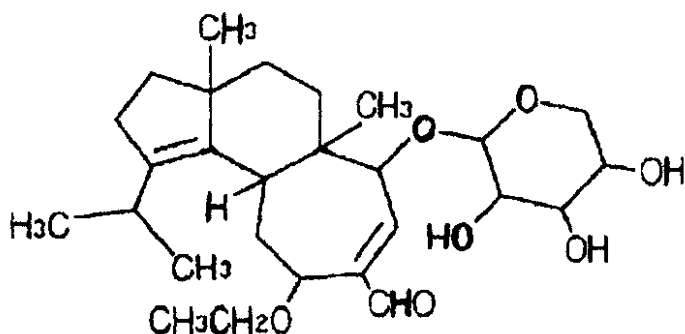
【化4】



10

【0007】

【化5】



20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0008】

しかしながら、最近の医療・臨床分野においては、種々の抗生物質に対する耐性菌が出現し、中でもMRSA（メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*）の出現が関係者を悩ませているため、より優れた抗菌剤の開発が切望されている。

そこで発明者は、更にヤマブシタケの菌糸体中に含まれる抗菌性を有する新規な化合物を鋭意検索したところ、以下に記載するシアタン誘導体（erinacine J）が、MRSA（メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*）に対し抗菌性を有することを知り本発明を完成した。

【課題を解決するための手段】

【0009】

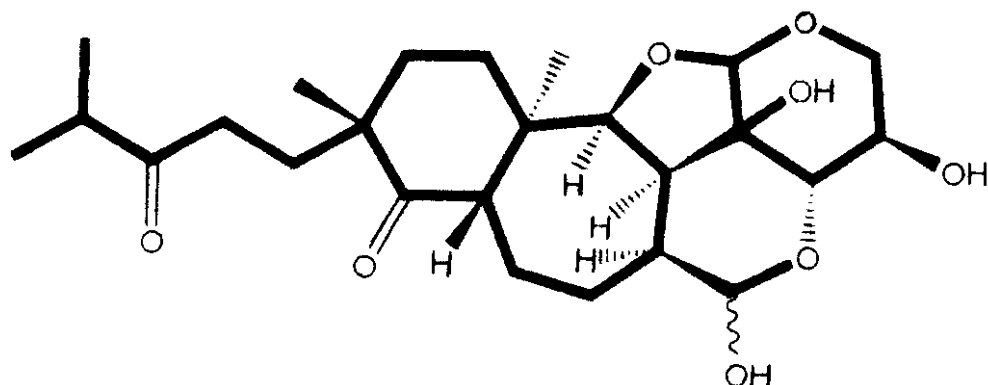
40

本願発明は下記の請求項により構成されている。

請求項1： 下記の構造式で示されることを特徴とするシアタン（cyathane）誘導体。

【0010】

【化 1】



10

【0011】

請求項 2：請求項 1 記載のシアタン (cyathane) 誘導体を有効成分とする抗菌剤。

請求項 3：請求項 1 記載のシアタン (cyathane) 誘導体を有効成分とする M R S A 用抗菌剤。

請求項 4：ヤマブシタケ菌系体から得られる請求項 1 記載のシアタン (cyathane) 誘導体を使用する抗菌剤。

20

請求項 5：ヤマブシタケ菌系体から得られる請求項 1 記載のシアタン (cyathane) 誘導体を使用する M R S A 用抗菌剤。

【発明の効果】

【0012】

本発明に係るシアタン誘導体は、細菌 (グラム陽性菌、グラム陰性菌)、酵母及びカビに対し抗菌活性を有し、特に M R S A (メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*) に対して、有効であるという効果を有する。

又、本願発明を実施することにより、特に病院等の医療機関において M R S A (メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*) を駆除することが期待される。

【発明を実施するための最良の形態】

30

【0013】

(1) erinacine J の単離と精製

(イ) 炭素源として、グルコースを 4.0%、天然物由来窒素源イーストエキス及びポリペプトンを各 0.3%、 KH_2PO_4 及び Na_2HPO_4 を各 0.5% 含み、初発培地 pH 5.5 の培養液に、ヤマブシタケの菌系体を接種し、強制的に $0.22 \mu\text{m}$ フィルターを通した無菌空気を培地内へ通気し、温度 28 で 45 日間培養した。

この培養液を遠心分離して得られた菌系体を凍結乾燥してヤマブシタケ菌系体の乾燥粉末を得た。

(ロ) ヤマブシタケの菌系体乾燥粉末 200 g を 1 L のクロロホルムで 2 回抽出し、抽出液を減圧濃縮した。このクロロホルム抽出物 4966.0 mg をシリカゲルカラムによるフラッシュクロマトグラフィーにより、下記の溶媒を用い順次溶出させた。

40

クロロホルム：アセトン = 10 : 0, 8 : 2, 6 : 4

クロロホルム：メタノール = 9 : 1, 7 : 3, 0 : 10

その結果極性の低い方から順に、E R - A - 1 から E R - A - 13 までの 13 画分に分けた。

(ハ) そのうちのひとつである E R - A - 12 の画分 464.8 mg を、再度下記の溶媒を用いてシリカゲルカラムによるフラッシュクロマトグラフィーに供した。

クロロホルム：メタノール = 9 : 1

前記溶出物を E R - A - 12 - 1 から E R - A - 12 - 6 までの 6 の画分に分け、その中の E R - A - 12 - 3 画分と E R - A - 12 - 4 の画分を、それぞれ 80% メタノール

50

及び65%メタノールの溶媒を用い、HPLC(ODSカラム)に供し、合わせて12.7mgのerinacine Jを単離した。

分画の概要を図1に示す。

【0014】

(2) erinacine Jの構造解析

前記erinacine Jの物理化学的性質及び構造解析結果は下記のとおりである。

(イ) 質量分析: 466 (高速原子衝撃質量分析法(FAB-MS+): m/z 489

(M+Na+), 467 (M+H+) (分子式: $C_{25}H_{38}O_8$)

(ロ) 核磁気共鳴スペクトル(1H -NMR,)

【0015】

10

【表1】

1H -NMR assignments for erinacine J

position	δ (multiplicity, J in Hz, CD_3OD)
1	1.65 (dd 7.9, 7.8)
2	2.52 (m) 2.58 (m)
3	—
4	—
5	2.72 (m)
6	—
7	1.72 (m) 1.94 (m)
8	1.72 (m) 1.84 (m)
9	—
10	1.21 (m) 2.05 (m)
11	0.93 (m) 2.17 (m)
12	1.68 (m)
13	1.98 (m)
14	3.89 (d 8.9)
15	4.82 (d 8.5)
16	0.88 (s)
17	1.20 (s)
18	2.68 (m)
19	1.07 (d 7.0)
20	1.07 (d 7.0)
1',	4.95 (br s)
2',	—
3',	3.82 (d 8.9)
4',	—
5',	3.13 (dd 11.0, 11.3) 3.79 (dd 11.0, 5.2)

20

30

40

【0016】

(ハ) 核磁気共鳴スペクトル(^{13}C -NMR,)

【0017】

【表 2】

 ^{13}C -NMR assignments for erinacine J

position	δ (CD ₃ OD)	
1	33.3	
2	36.3	
3	217.4	
4	216.7	10
5	56.2	
6	43.6	
7	27.6	
8	31.2	
9	47.4	
10	19.8	
11	34.8	
12	45.8	
13	47.9	
14	93.3	20
15	97.6	
16	19.7	
17	25.2	
18	41.8	
19	19.7	
20	18.7	
1'	108.6	
2'	81.0	
3'	85.8	30
4'	61.4	
5'	65.5	

【0018】

(3) erinacine J の抗 MRSA 活性測定及び結果

30 で16~20時間振とう培養(200rpm)したMRSA 2932株(臨床分離株)の培養液を20倍に希釈し、その0.1mlを寒天プレート(TSA培地, Becton Dickinson)に塗抹した。次に適当量(10~120 μ l)のサンプルを添加後乾燥させたペーパーディスク(抗生物質検定用8mm, アドバンテック社)をこの培地に置くか、または少量(1~2 μ l)のサンプルをこの寒天培地に直接添加し、30 で約20時間培養した。培養後、ペーパーディスクまたは直接添加したサンプル周辺のMRSA 2932株の生育を観察し、抗MRSA活性を測定したところ、抗菌活性が認められた。40

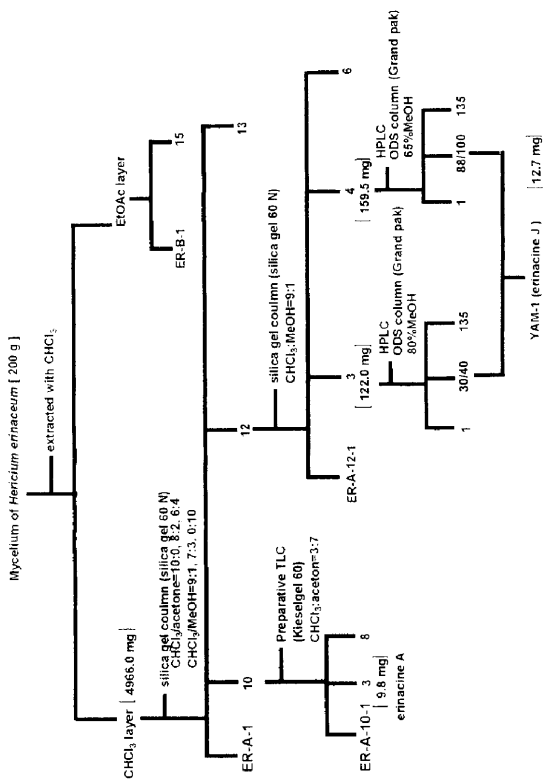
同様に、*Bacillus subtilis*、*Escherichia coli*、*Saccharomyces cerevisiae*、*Aspergillus niger*に対し、抗菌活性を測定したところ、抗菌活性が認められた。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】ヤマブシタケの乾燥菌糸体からシアタン誘導体(erinacine J)を分画する方法を示す図である。

【 1 】



フロントページの続き

(72)発明者 秋山 幸仁

山梨県韮崎市円野町上円井1891

(72)発明者 徳山 真治

静岡県静岡市国吉田6丁目1番地11号

Fターム(参考) 4C057 BB02 DD03 EE05 FF02 JJ21

4C088 AA02 AC17 BA12 BA23 BA32 CA09 CA14 CA25 NA05 NA14
ZB35

【要約の続き】

(2) 前記シアタン (cyathane) 誘導体を有効成分とする抗菌剤。

(3) 前記シアタン (cyathane) 誘導体を有効成分とするMRSA用抗菌剤。

【選択図】 なし