

Review article

## Nutraceutical and therapeutic significance of Echigoshirayukidake (*Basidiomycetes-X*), a novel mushroom found in Niigata, Japan.

Tetsuya Konishi<sup>1,2,3)</sup>, Kenichi Watanabe<sup>2,3)</sup>, Somasundaram Arummugam<sup>2,3)</sup>, Misato Sakurai<sup>1,2)</sup>, Shinji Sato<sup>1,2)</sup>, Seiichi Matsugo<sup>4)</sup>, Tetsuo Watanabe<sup>5)</sup>, Koji Wkame<sup>6)</sup>

1) Faculty of Applied Life Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences, Niigata, Japan

2) Society for Echigoshirayukidake research, Niigata, Japan

3) Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan

4) Kanazawa University, Kanazawa, Japan

5) Mycology Techno Co., Ltd, Niigata, Japan

6) Hokkaido University of Science, Sapporo, Japan

Glycative Stress Research 2019; 6 (4): 248-257

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

## 日本新潟で発見された新種のキノコ、越後白雪茸 (*Basidiomycetes-X*) の機能性食品、医薬品素材としての有用性

小西徹也<sup>1,2,3)</sup>、渡辺賢一<sup>2,3)</sup>、Arummugam Somasundaram<sup>2,3)</sup>、櫻井美仁<sup>1,2)</sup>、佐藤真治<sup>1,2)</sup>、松郷誠一<sup>4)</sup>、渡辺哲男<sup>5)</sup>、若命浩二<sup>6)</sup>

1) 新潟薬科大学 応用生命科学部

2) 越後白雪茸研究会

3) 新潟大学大学院 医歯学総合研究科

4) 金沢大学

5) マイコロジーテクノ株式会社、新潟県新潟市

6) 北海道科学大学

連絡先：小西徹也

新潟薬科大学名誉教授、越後白雪茸研究会会長、新潟未病食養研究会会長

越後白雪茸研究会会長

新潟薬科大学 応用生命科学部 食品分析学研究室内

〒056-8603 新潟市秋葉区東島265番地1

TEL : 025-023-6444 E-mail : t.konishi@bg.wakwak.com

共著者：渡辺賢一 wataken@med.niigata-u.ac.jp、

Arummugam,S somasundaram143@gmail.com、櫻井美仁 sakurai@nupals.ac.jp、

佐藤真治 sato@nupals.ac.jp、松郷誠一 matsugoh@staff.kanazawa-u.ac.jp、

渡辺哲男 niigata-kinrui@kind.ocn.ne.jp、若命浩二 wakame-k@hokuytakudai.ac.jp

Glycative Stress Research 2019; 6 (4): 248-257  
本論文を引用する際はこちらを引用してください。

(c) Society for Glycative Stress Research

## 要旨

キノコは栄養学的そして医学的に人間の健康に寄与する極めて重要な役割を担う食品として認知されている。越後白雪茸 (*Basidiomycetes-X* (BDM-X)) は1994年に日本の新潟で発見され、後に *Basidiomycota* に属する新種キノコであることが判明した。形態はトリフに似ており、シイタケやアガリクスのような担子器を形成しない特徴を有する。BDM-X はまた、 $\beta$ -グルカンを21%と多く含む特徴もある。既に人工的に栽培されており、生理学的並びに薬理学的効果に関する研究が進行中で、抗酸化作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用、抗肥満作用、肝機能保護作用などの報告がなされている。臨床研究では、BDM-X 摂取でアトピー性皮膚炎の改善や肝障害の保護効果が報告されている。抗酸化作用を指標にピロールアルデヒド同族体が活性因子として同定され、特に4-(2-ホルミル-5-ヒドロキシメチル-ピロール-1-イル)-酪酸アミドが本キノコに特有の成分であることが分かっている。本総説では、本新種キノコの機能性とその機能性食品及び医薬品への応用について述べる。

**KEY WORDS:** 越後白雪茸 (*Basidiomycetes-X*)、BDM-X、抗酸化物質、抗肥満、抗アトピー作用、抗炎症、肝臓保護作用

## 緒言

キノコは今日では人工的に栽培され市場に出回っているよく知られた食材である。広く天然に存在していることや様々な薬理学的効果を有することから、昔から人々の生活に密接に関わってきており、食材としてだけでなく、薬用素材として、時にはシャーマニズムなどの黒魔術に使用されるなどしてきた<sup>1)</sup>。

肥満に起因するメタボリックシンドロームは世界的に問題となっている2型糖尿病の引き金である<sup>2)</sup>。生活習慣、特に食事がメタボリックシンドロームの発症及び予防に深くかかわっていることはよく知られている。キノコは、脂質やカロリーが低くビタミンやミネラルが豊富なため、糖尿病対策のための健康食材として注目されている<sup>3)</sup>。さらに、最近の研究によって、キノコがメタボリックシンドローム、癌、認知症などの疾病の予防に貢献できる薬理学的、生理学的に様々な機能を有していることが明らかになっている<sup>4)</sup>。

キノコの医学的機能については、まず抗癌作用と免疫賦活作用に焦点が当てられ、活性成分としていくつかの多糖類が発見された。例えば、カワラタケ (*Trametes versicolor*) のクレスチン<sup>5)</sup>、シイタケ (*Lentinula edodes*) のレンチナン<sup>6)</sup> などがあり、それらは実際癌治療に使用されている。その作用機序については、受容体-リガンド相互作用の考え方を元にした薬理学的見地からの理解は困難であるため、生体反応修飾作用 (BRM) がキノコの作用として提唱された<sup>7)</sup>。しかし、今日ではその作用の一部は免疫賦活作用で説明されている<sup>8)</sup>。食品の生理学的あるいは薬理学的機能は、第一次機能 (栄養機能)、第二次機能 (感覚、嗜好機能) に次ぐ第三機能として定義され、それらの機能を持つ食品あるいは食品成分中の活性成分 (フード

ファクター) の探索が世界的に活発に行われている<sup>9)</sup>。キノコはその標的の一つであり、キノコ全体、またはその中に含まれる活性成分の生物活性に関する研究が様々なキノコについて進んでいる。最近では、キノコが有する様々な生理機能が、活性成分の薬理作用として説明されるようになってきている<sup>10)</sup>。

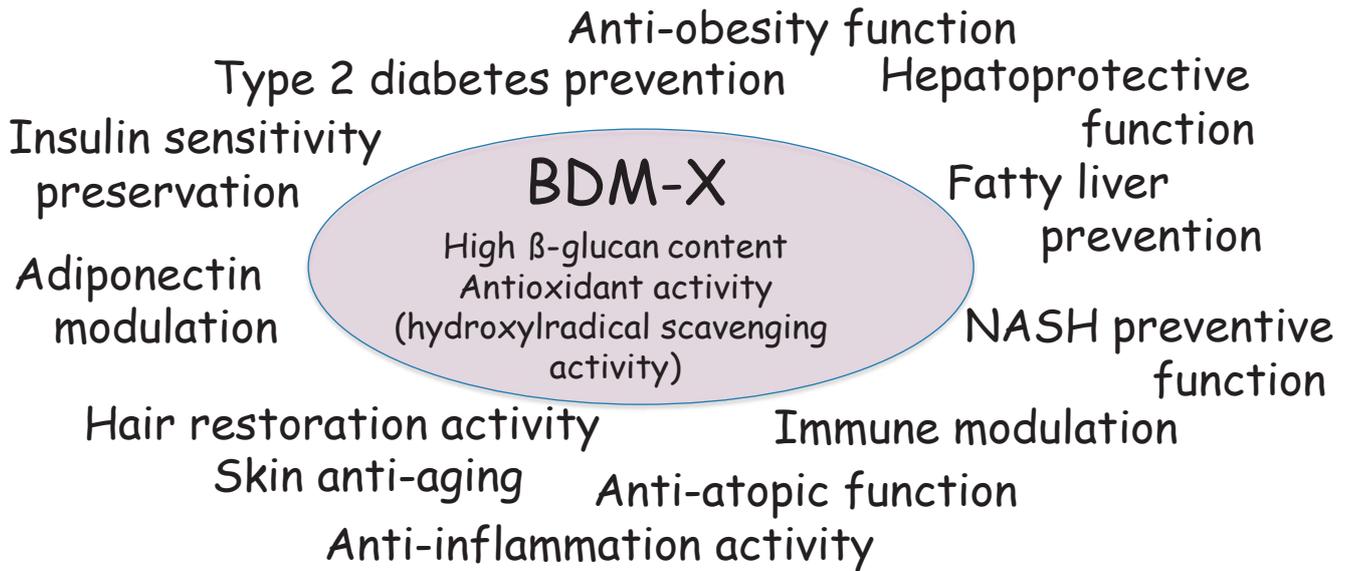
越後白雪茸はその意味で大変興味のある研究標的である。本キノコは1994年日本の新潟越後魚沼の山中から採取された。その限られた地域で健康増進を目的としたお茶として食されたり、民間療法として抗癌の目的で食されていた。越後白雪茸は今日人工栽培が可能になり、様々な機能性に関する基礎研究が進んでいる。

本総説では、越後白雪茸の機能性に関する最新の研究成果について述べ、メタボリックシンドローム、肝臓障害、アトピー性皮膚炎などへの機能性食品としての応用について述べる (Fig.1)。

## 越後白雪茸 (*Basidiomycetes-X*)

越後白雪茸は日本応用きのこ学会で、形態から当初は白トリフとして報告された<sup>11)</sup>。しかし、後にDNA解析により *Basidiomycetes* であるが担子器を作らない特徴のある新種のキノコであることがわかり、*Basidiomycetes-X* (BDM-X) と命名され、NPO 法人特許生物寄託センター (IPOD) に1999年 PCT/JP2004/006418 として登録された。

キノコは酵母やカビと同じ菌類に属する<sup>12)</sup>。菌類は、最近の形態及び遺伝子解析により、4つの門、すなわち、ツボカビ門、接合菌門、子囊菌門、担子菌門に分類される。その中で、繁殖器官である胞子を作る子実体を形成するのが



**Fig. 1. Functions studied for *Basidiomycetes-X*.**

BDM-X, *Basidiomycetes-X*.

通常キノコと呼ばれている<sup>13)</sup>。よく知られているキノコの多くは子囊菌門、担子菌門に属している。例えば、シイタケ (*Lentinula edodes*) やエノキダケ (*Flammulina velutipes*) は担子菌門に属し、BDM-Xもこの担子菌門に属する。BDM-Xはしかしながら、通常のキノコとは違い、担子器形成能を有しないことを特徴とする。

BDM-Xは現在では人工栽培されている。培地としておがくずを使用し、脱脂米ぬか、ふすま菌糸体活性剤などを栄養源として加えて栽培する。栽培工程にはビニル袋で包んだ菌床の殺菌を含む。植え付け後、BDM-Xは約1年温度管理されたクリーンルームで栽培され収穫される。BDM-Xは菌糸粒子という淡いピンク色のジャガイモに似た菌糸塊を形成する (Fig. 2-A)。Fig. 2-BはBDM-Xの水抽出物の乾燥粉末である。BDM-X乾燥粉末の一般栄養成分を Table 1 に示す。

## BDM-Xの抗酸化及び抗炎症活性

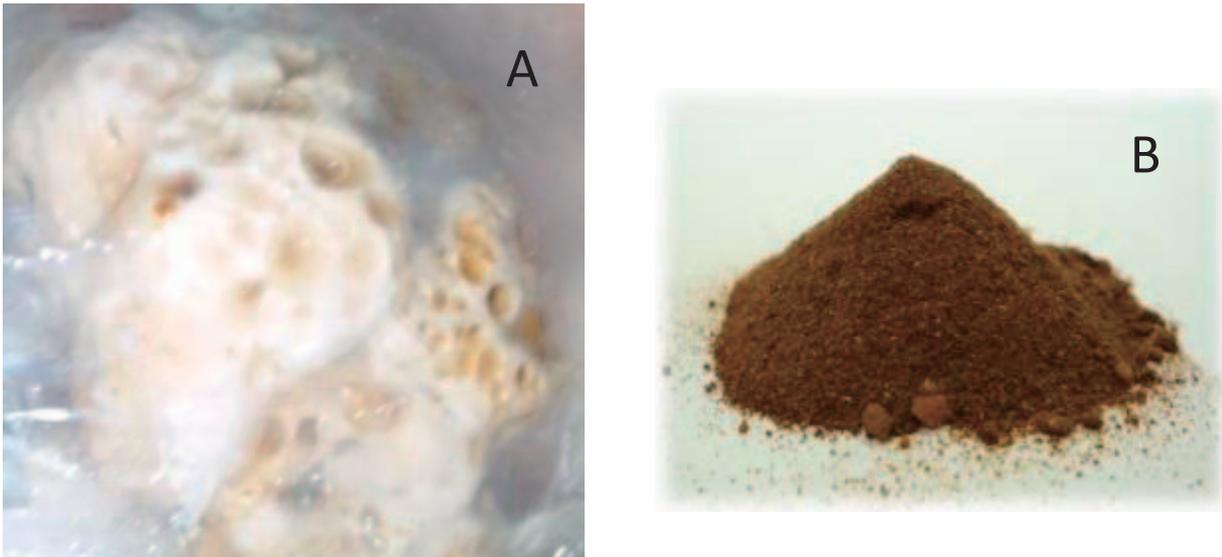
酸化ストレスや炎症は数々の慢性疾患の発症や増悪に関係している。そのため、抗酸化及び抗炎症活性は機能性食品に必要な基本的な機能である<sup>14)</sup>。実際、キノコでも抗酸化活性はよく研究されている<sup>15)</sup>。キノコに含まれる抗酸化成分としては、フェノール類、フラボノイド、テルペノイド、ビタミン、エルゴチオネインや多糖類などがある。その中で、チャガに含まれる低分子フェノール類<sup>16)</sup> や *Pleurotus geesteranus* の細胞外多糖類<sup>17)</sup>、*Pleurotus*

*erringii* (エリンギ) の細胞内多糖類<sup>18)</sup>などが代表的であるが、フェノール類と多糖類はよく知られている。

BDM-Xの熱水抽出物の抗酸化活性は渡辺らによって報告されている。彼らはアガリクス (*Agaricus Blazei Murill* (ABM)) とリポ酸をポジティブコントロールとしていくつかのアッセイ系で評価した<sup>19)</sup>。ABMは $\beta$ -グルカンが豊富なキノコとして有名で、天然由来の薬用資源としていくつかの効能が報告されているキノコである<sup>20)</sup>。

ABMとBDM-Xの熱水抽出物のDPPHラジカル捕捉能を比較した結果、BDM-XがABMより強い活性を示した。鉄イオン還元力についてもDPPHラジカル捕捉能と同じ傾向を示した。リポソーム及び肝ホモジネートを用いたAAPH (2,2'-azobis(2-methylpropionamide) dihydrochloride) により誘発させた脂質過酸化に対してはどちらも抑制効果を示した。BDM-Xはスーパーオキシドラジカルに対するよりも強いヒドロキシラジカル捕捉能を有し、一方、ABMはヒドロキシラジカルよりもスーパーオキシドラジカルに対して強い捕捉能を有していた。

BDM-Xの肝臓における酸化的損傷に対する保護効果がマウスを用いて検討された。LPS誘発性肝臓障害に対して、BDM-Xを40 mg/マウス事前摂取させると、酸化ストレスマーカーであるTBARS及びニトロチロシンの生成が抑制され、その効果はABMよりも優れていた。In vitroではABMの抑制効果はBDM-Xとほぼ同等であったが、in vivoでのBDM-Xによるニトロチロシン生成抑制効果はABMのそれよりもはるかに優れていたことから、ニトロチロシンの生成はヒドロキシラジカルによるものである



**Fig. 2.** Appearances of BDM-X during cultivation (A) and the dried powder of extract (B).  
BDM-X, *Basidiomycetes-X*.

**Table 1.** Nutritional composition of BDM-X.

Item	Unit	BDM-X dry powder (per 100g)
Energy	kcal	179.0
Water	g	8.2
Protein	g	16.0
Fat	g	1.9
Carbohydrate	g	36.7
Dietary fiber	g	32.7
Ash content	g	4.5
Sodium	mg	10.1
$\beta$ -glucan	g	13.5

BDM-X, *Basidiomycetes-X*.

ので<sup>21)</sup>、BDM-Xのヒドロキシラジカル捕捉能が肝臓障害保護作用に関わっていると考えられる。また、BDM-Xの抗酸化作用は最強の生理的抗酸化物質として知られる $\alpha$ -リポ酸と同様またはより強力であることが認められた<sup>22)</sup>。BDM-XのIC<sub>50</sub> (50% 阻害率) は約 0.53 g 乾燥重量 / kg 体重 / 日であり、 $\alpha$ -リポ酸としては 16 mmol / kg 体重 / 日に相当するものであった。これらの結果から、BDM-Xは酸化ストレスによる肝臓障害を防護する作用を持つと考えられる。

渡辺らは、マウスを用いてデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性大腸炎<sup>23)</sup> に対して BDM-X が優れた抗炎症効果を有することを明らかにしている<sup>24)</sup>。7週齢

C57BL/6 雌性マウスに、3% DSS 含有飲料水を 1 週間投与した後、BDM-X (480 mg/kg 体重) を 7 日間経口投与した群としない群で大腸炎に対する効果を評価した。体重と糞の状態は毎日記録し、7日後に消化管を摘出して大腸の長さを測定し、ヘマトキシリン・エオジン染色にて組織学的に評価した。また、炎症マーカー蛋白質の発現を測定した。

疾患活性指数 (DAI) は BDM-X 投与により対照に比べて低下しており、IL-2R $\alpha$  などの炎症マーカーの発現も有意に抑制されていた。これらの結果から、BDM-X 投与は慢性大腸炎のような炎症疾患の抑制に有効であると考えられる。

## 抗肥満作用とメタボリックシンドローム予防作用

肥満はメタボリックシンドロームのリスクファクターとしてよく知られており、体重のコントロールは重要である<sup>25)</sup>。そのために抗メタボリックシンドローム作用を有する天然物を探索することは非常に注目されている。抗肥満作用や二型糖尿病予防作用を有する植物性資源として、クワ (*Morus alba*)<sup>26)</sup> やサラシア (*Salacia oblonga*)<sup>27)</sup> が知られており、その活性成分はそれぞれ  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤である 1-デオキシノジリマイシンとサラシノールである。食物繊維もまた肥満を含むメタボリックシンドロームを予防する重要な食品機能因子 (フードファクター) である<sup>28)</sup>。それゆえ、キノコや菌類は、食物繊維を豊富に含むため抗肥満やメタボリックシンドローム予防作用の研究が多く行われている<sup>29)</sup>。

BDM-X の抗肥満作用については、佐藤らにより動物実験にてよく研究されており<sup>30)</sup>、マイタケ (*Grifola frondosa*) の  $\beta$ -グルカン画分と比較してその作用が非常に強いことが報告されている。雄性ウイスター系ラットを用いて、5% BDM-X を含む高脂肪高ショ糖餌料 (HFHS) と含まない HFHS を 100 日間投与して体重の変化を観察した。その結果、HFHS のみと BDM-X 添加 HFHS 間では摂餌量に差はなかったにもかかわらず、体重増加は BDM-X 摂取群が非摂取群に比べて有意に減少しており、普通餌料 (AIN-93M) 群の体重増加とほとんど同じレベルであった。同時に腸間膜、腹膜及び精巣上体などにおける内臓脂肪の蓄積

を測定したところ、BDM-X 摂取群では非摂取群に比べて有意にその蓄積が抑制されていた。投与 100 日後の経口耐糖試験 (OGTT) では、インスリン感受性の改善が認められた。本結果から、BDM-X の抗肥満作用はインスリン抵抗性の改善によるものと考えられる。

BDM-X の抗肥満作用は、別に Afifa らによって肥満モデル (OLETF) ラットを用いて研究されている<sup>31)</sup>。5% BDM-X 含有飼料を摂取した OLETF ラットは、BDM-X を含まない飼料を非摂取 OLETF ラットに比べて有意に体重増加が抑制されていた。同時に、内臓脂肪の蓄積もまた有意に BDM-X 摂取によって減少しており、血漿アディポネクチンの有意な回復及びインスリン抵抗性指数 (FOMA-IR) の低下も認められた。

さらに、Fig. 3 に示すように、LETO 通常マウスを用いた BDM-X 強制経口投与後の OGTT では、白米及びブドウ糖による血糖の上昇が効果的に抑制された。このような血糖指数 (GI 値) 低下作用を有する BDM-X の日常摂取は血糖コントロールに有用であると考えられる。

## BDM-X による肝臓障害保護

上述の HFHS 長期摂取の結果、脂肪肝の症状が組織学的及び生化学的に現れる。すなわち、肝臓中総脂質、トリグリセリド及び総コレステロールの有意な増加、血中肝臓障害マーカーであるアスパラギン酸アミノ酸転移酵素 (AST)、アラニンアミノ酸転移酵素 (ALT) 及び LDL コレステロール

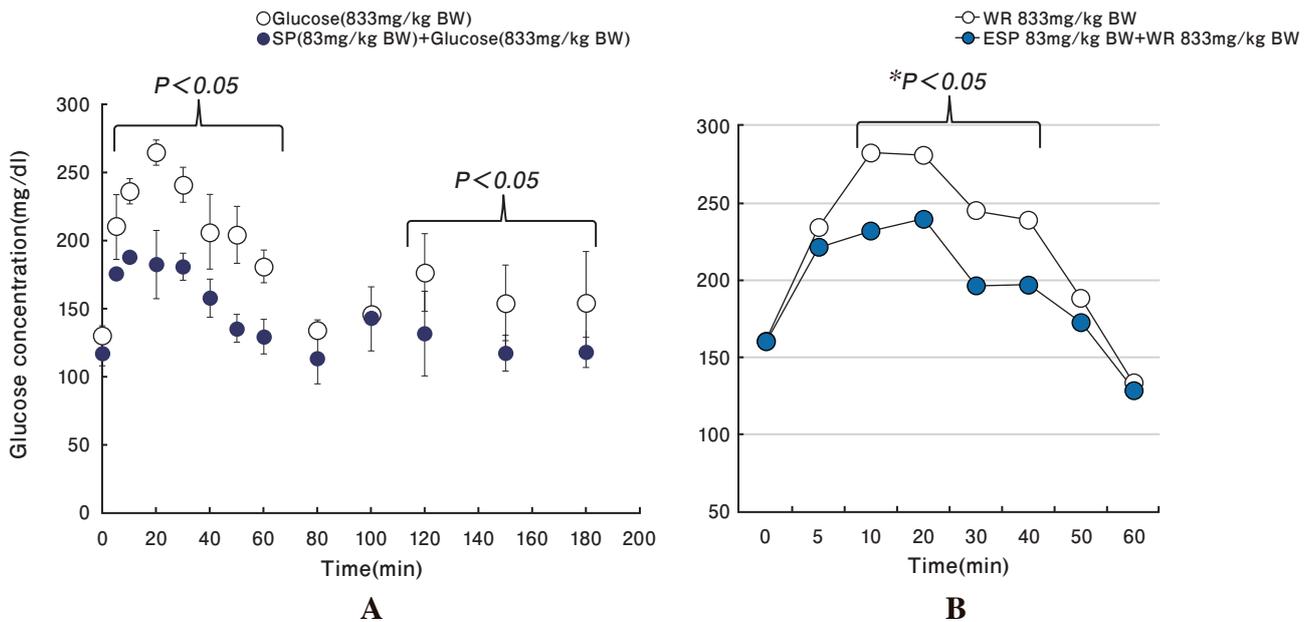


Fig. 3. Effects of BDM-X on OGTT using glucose standard and white rice as sugar source.

Data are represented as mean  $\pm$  SEM (n=6/group). Significant differences  $p < 0.05$ . After gavage administration of standard glucose solution following to BDM-X gavage, the plasma glucose level was monitored (A). Significant differences were observed from 10 to 60 min between glucose and glucose + BDM-X groups. At 90 min, the same glucose solution was loaded again. The glucose levels were not increased as high as the first shot but significant difference was also found from the point of 120 to 180 min. In the second test (B), the postprandial plasma glucose rise was examined with white rice powder gavage. BDM-X, *Basidiomycetes-X*; SEM, standard error mean.

ルなどの増加が認められる。しかしながら、BDM-X 摂取したラットでは、それらのマーカーの有意な減少、通常ラットと同程度までの減少が認められた。本結果は非常に興味深く、肝臓障害保護作用は BDM-X の特徴的な機能性の一つと考えられる。

食用キノコの肝臓保護作用については、例えば、2013年に総説が発表されている<sup>32)</sup>。その総説では19種の食用キノコ (*Antrodia*, *Lentinula*, *Macrocybe*, *Pleurotus*, *Agaricus*, *Antrodia*, *Panus*, *Calocybe*, *Astraeus*, *Phellinus*, *Coprinus*, *Funalia*, and *Gonaderuma* など) について様々な肝臓障害モデルでの研究例が紹介されている。2013年以降現在(2019年)までにさらに抗酸化作用や肝臓保護作用についての研究が積み上げられてきており、その中で上の総説では扱われなかった代表的な例を **Table 2** に示す。これらの研究では、色々な多糖類が抗酸化性を持つ機能因子として報告され、肝臓保護作用は主に四塩化炭素かアルコール依存性肝臓障害誘発動物モデルで調べられている。しかしながら、脂肪肝が原因で起きる慢性炎症性肝臓障害で、肝硬変に至る危険性の高い非アルコール性肝炎 (NASH) についての研究はほとんど無い<sup>33)</sup>。

渡辺らは最近非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) 及び NASH に対する BDM-X の防御作用について報告している<sup>34)</sup>。ラットにストレプトゾシン (STZ) 皮下注射後 16 週間高脂肪食を摂取させると NASH が認められる。高脂肪食 12 週間後に BDM-X (500 mg/day) の強制経口投与を開始、4 週間の投与により、BDM-X による組織学的及び生化学的に明らかな NAFLD の改善、さらに NASH への進展抑制効果が認められた。すなわち、炎症マーカー蛋白質だけでなく線維化マーカーの発現が有意に阻害された。BDM-X は慢性肝炎から肝硬変や肝癌への進展を抑制すると考えられる。これらの結果については現在論文発表準備中である。

## 抗アレルギー及び免疫賦活作用

抗アレルギー作用はアガリクス<sup>20)</sup> など  $\beta$ -グルカンを豊富に含むキノコに期待される効果の一つである<sup>35)</sup>。 $\beta$ -グルカンを豊富に含む点が BDM-X の特徴の一つであり (**Fig. 4**)、BDM-X の免疫賦活作用はもう一つの研究対象である。

BDM-X のアトピー性皮膚炎に対する有効利用に関する研究については、臨床的オープン試験の報告がある。すなわち、アトピー性皮膚炎患者 (男性 7 名、女性 15 名、平均年齢  $32.1 \pm 13.0$  歳) に BDM-X 600 mg を含む錠剤を 2 ヶ月間、医療介入や食事など日常生活の様態を変えずに摂取した<sup>36)</sup>。

その結果、**Fig. 5** に示すように、患者の生活の質 (QOL、昼夜とも) が有意に向上した。2 ヶ月間 BDM-X を摂取した後では肌の赤みが減少し、肌状態が著しく改善した。73% の患者が満足 of いく改善を自覚し、その内 50% の患者が満足、23% が少し満足、18% が変化なし、9% が不

満足であった。この試験の間も終了後も何らの症状の悪化や血液生化学検査値の異常などの副作用は認められなかった。これらの結果から、BDM-X はアトピー性皮膚炎に対して有効な機能性食品になり得ると考えられる。

渡辺らは、BDM-X のアトピー性皮膚炎改善効果を動物実験にて報告している<sup>37)</sup>。ハウスダストダニ抽出液の塗布によるアトピー性皮膚炎モデルにおける BDM-X の 2 週間経口投与による改善作用を皮膚組織学的観察や生化学マーカー解析で調べたところ、臨床的な症状とそれに伴う炎症マーカーの変化から、BDM-X が T1/T2 バランスを調整し、肥満細胞の浸潤を抑制することでアトピー発症を抑えると結論した。

## 癌免疫賦活作用

さらに、未発表データであるが、BDM-X が免疫賦活作用を有することを支持する報告もあるので紹介する。聖マリアンナ医科大学のグループによる研究では、老齢マウス (20~30 週齢) に BDM-X 熱水抽出エキスを投与し、脾臓における抗体産生細胞数の増加を認めている。また、末期癌患者に BDM-X エキスを 8 ヶ月摂取させた結果、末梢血中の活性化 T リンパ球 ( $CD3^+/HLA-DR^+$ ) が 2 倍以上に増加した。これらの結果は、限られた地域で既に BDM-X が民間療法として抗癌目的で使用されていた事実から鑑みて興味深い。末期癌患者において、BDM-X 摂取によりリンパ球が有意に増加する症例が他にも認められているが、さらなる研究が必要である。

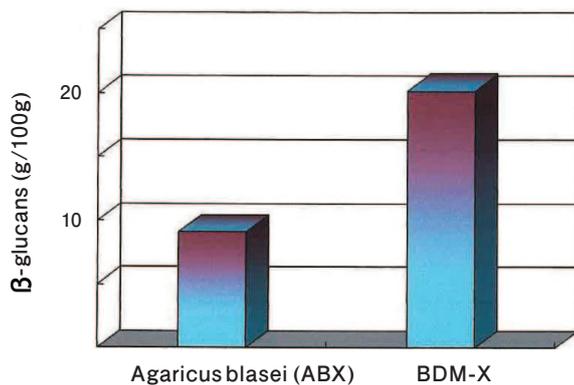
## 毒性

BDM-X は白トリフと思われていたもので、新種キノコであると解るまでにレストランメニューなどとして既に 20 年以上の食経験があるが、その間毒性に関する報告はなされていない。しかし、新しいキノコ資源として機能性食品などに応用するには毒性評価は必須である。BDM-X の急性及び亜慢性毒性試験は 2000 年に日本食品分析センターと三重大学生物資源学部によって行われた。BDM-X エキスを単回強制経口投与 (2,000 mg/kg) し、その後 14 日観察する試験からは  $LD_{50}$  が 2,000 mg/kg 以上であることがわかった。また、BDM-X を 3,000 mg/日 で 90 日間投与する亜慢性経口毒性試験も行われ、臓器組織の組織学的観察と血液生化学観察の結果からは、投与期間中の死亡例を含む問題となる副作用は認められなかったと報告されている。遺伝毒性についても、BDM-X の DMSO 抽出物について、*Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) 及び *Escherichia coli* WP2 uvrA を用いて評価され、濃度 50 mg/mL まで何ら異常は認められていない。これらの結果を勘案すると BDM-X の毒性は非常に低いと考えられ、安全な食品であると言える。

BDM-X が低い毒性を有しているということは、上述の

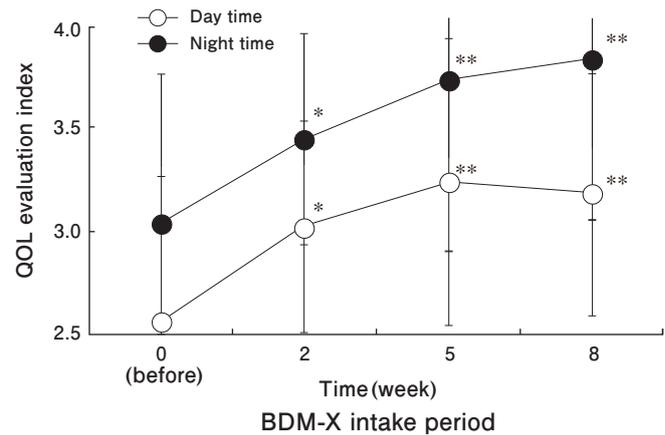
**Table 2. Edible mushrooms having hepatoprotective function (selected reports during 2014-2019).**

Mushroom species	Active ingredients and functions	References
<i>Auricularia auricular</i>	Melanin with molecular weight of 49 KDa. Protection against alcohol-induced liver injury.	Hou R <i>et al.</i> (2019) <i>Food Func</i> 10,1017
<i>Auricularia polytricha</i>	Two purified monosaccharides. In Hepatoma cells and animal, heaptoprotective and fatty liver preventive functions.	Zao S <i>et al.</i> (2019) <i>Sci Rep</i> 9, 13725
<i>Coriolus versicolor</i>	Purified Polysaccharide with MW 211.7 KDa. Prevented alcohol induced liver damage in mice.	Wang SK <i>et al.</i> (2019) <i>Int J Biol Macromol</i> 137, 1102
<i>Basidiomycetes-X</i> <i>Echigoshirayukidake</i>	Pyrrole aldehydes, Polysaccharides. Liver damage protection, Prevention of fatty liver injury and STZ-induced NASH.	Present review
<i>Hericium erinaceus</i>	Intra and extracellular polysaccharides. Prevented CCl <sub>4</sub> induced liver damage.	Cui F <i>et al.</i> (2016) <i>Current Microbiol</i> 73, 379
<i>Hypsizygus marmoreus SK-02</i>	Mycelia Se polysaccharides. Prevention of CCl <sub>4</sub> induced liver damage in animal.	Lin M <i>et al.</i> (2016) <i>Biol Trace Elm Res</i> 172,437
<i>Laetiporus sulphureus</i>	Hot water and enzymatic extractable polysaccharides. Prevented alcoholic liver damage.	Zhao H <i>et al.</i> (2017) <i>Oxid Med Cell Longev</i> 2017:5863523
<i>Oudemansiella radicata</i>	Enzyme extracted polysaccharides. Protection against alcohol induced liver damage in mice.	Wang X (2018) <i>Molecules</i> 23, 481
<i>Pholiota dinghuensis Bi</i>	Mycelial polysaccharides. Amelioration of CCl <sub>4</sub> induced liver injury in mice.	Gan D <i>et al.</i> (2012) <i>Food Chem Toxicol</i> 50, 2681
<i>Pholiota nameko SW-02</i>	Mycelial Zn polysaccharides. Preventive function against non-alcoholic fatty liver injury.	Zheng L <i>et al.</i> (2014) <i>Int J Biol Macromol</i> 70,523
<i>Pleurotus citrinipileatus</i>	Specific Polysaccharides. Ameliorated CCl <sub>4</sub> liver injury, and improved fibrosis.	Lu M <i>et al.</i> (2019) <i>Int J Biol Macromol</i> 131,315
<i>Pleurotus djamor</i>	Mycelia Zinc polysaccharides. Prevention of CCl <sub>4</sub> induced liver damage.	Zang J <i>et al.</i> (2016) <i>Carbohydr Polym</i> 136, 588
<i>Pleurotus eryngii SI-04</i>	Exopolysaccharides and its enzyme hydrolysates. Inhibition of hyperlipidemia and attenuation of hepatocyte injury in fatty liver of mice. Intracellular polysaccharides. Preventive effect on acute alcoholic liver disease in animal.	Zang C <i>et al.</i> (2017) <i>BMC Complement Altern Med</i> 17, 403
<i>Pleurotus eryngii var tuoliensis</i>	Several polysaccharide fractions. Remediate alcoholic hepatitis.	Xu N <i>et al.</i> (2017) <i>Carbohydr Polym</i> 157, 196
<i>Pleurotus geesteranus</i>	Heteropolysacchride with $\alpha$ -glycoside bond. Reduced detrimental effect of alcohol to liver. Enhanced hepatic enzyme activities.	Song X <i>et al.</i> (2018) <i>Int J Biol Macromol</i> 114,979
<i>Polyporus unbellatus</i>	Polysaccharides, Effective for treating Hepatitis B.	Liu YM <i>et al.</i> (2019) <i>Prog Mol Bio Transl Sci</i> 2,284
<i>Russula vinosa Lindblad</i>	Water soluble and alkali soluble polysaccharides. Prevented CCl <sub>4</sub> induced liver damage in animals.	Liu Q <i>et al.</i> (2014) <i>J Agric Food Chem</i> 62,8858
<i>Termitomyces albuminusus</i>	Polysaccharides, Enhanced antioxidant enzymes via HO-1/Nrf2 pathway to protect CCl <sub>4</sub> induced chronic liver injury.	Zhao H <i>et al.</i> (2019) <i>Int J Mol Sci</i> 20 (19),



**Fig. 4.** Comparison of  $\beta$ -glucans content in BM-X and ABX.

BDM-X, *Basidiomycetes-X*; ABX, *Agaricus blazei*.



**Fig. 5.** Effect of BDM-X uptake on the subjective QOL evaluation index in the patients with atopic dermatitis.

QOL, quality of life; BDM-X, *Basidiomycetes-X*.

アトピー性皮膚炎改善臨床試験からもうかがえる<sup>35)</sup>。600 mgの乾燥粉末を1日1回2ヶ月間摂取して何ら副作用は認められなかった。

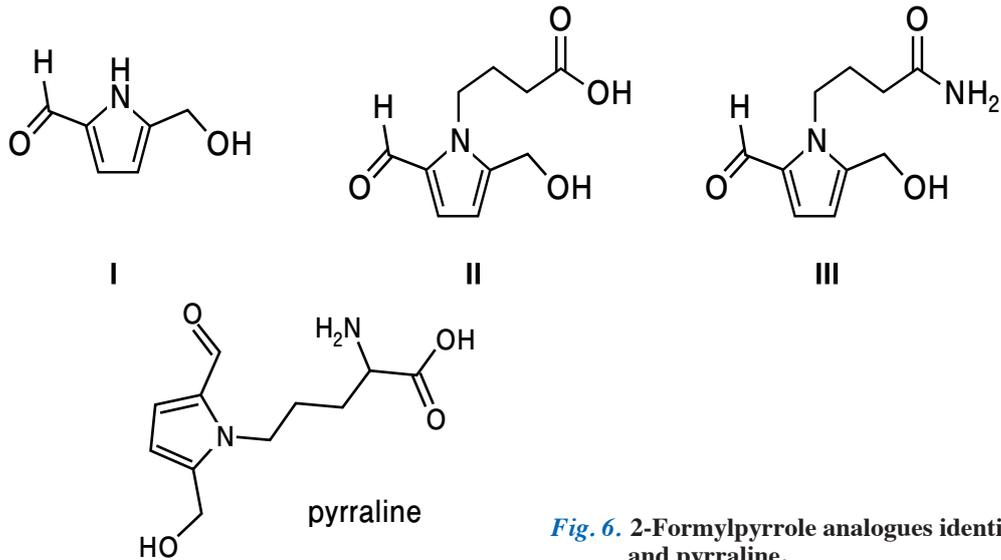
ごく最近、BDM-Xの最適所要量を決定するためヒトにおける二重盲検並行比較試験が実施された。BDM-X投与量を30、300そして1,500 mg/日と設定し、被検者48名(男性及び女性、年齢40-65歳、BMI 23-30 kg/m<sup>2</sup>)をプラセボを含む4群に分け、共通問診票、体重、理学的検査、血液生化学検査を施行した。その結果、最高用量についても有害事象は認められず、むしろ肝臓状態( $\gamma$ -GTPなどの肝臓障害マーカー)の有意な改善が認められた。ただし、用量依存性については不明である<sup>38)</sup>。

## BDM-Xの活性成分としての ピロールアルデヒド類似体

既に上述したように、キノコや菌類には多様な生理作用や薬理作用がある。例えば、レイシ<sup>39)</sup>やチャガ<sup>40)</sup>は抗癌作用、高血糖低下作用、高脂肪低下作用や抗加齢作用などがよく研究されている。グルカン、主に $\beta$ -グルカンやその他低分子代謝物はその活性成分として同定されている。その例として、レイシに含まれる肝臓保護作用を持つトリテルペノイドのGanoderic acid (ガノデリン酸)<sup>41)</sup>、チャガに含まれる神経保護作用を有するプロパノイドのBDL (3,4-デヒドロキシベンザラセトン)がある<sup>42)</sup>。しかしながら、それらは木材腐朽菌で食用ではない。食用キノコの方が日常の健康維持素材という視点からより重要である。最近、多くの食用キノコが人工栽培されるようになり、シイタケ、キクラゲ、マイタケ、エノキタケ、ヒラタケやシロキクラゲなどの生理機能の基礎研究が進んでいる(これらは英文では属名表記であるが、日本語にないものもあるので属する具体的キノコ名を記載)。これらのキノコの主

な機能性は抗肥満作用と抗メタボリックシンドローム作用である<sup>29)</sup>。 $\beta$ -グルカンなどのグルカンや様々なヘテログルカンが、非食用キノコの場合と同じく機能性成分として同定されている。さらに、シイタケに含まれるエリタデニン(高コレステロール低下作用)<sup>43)</sup>のような幾つかの低分子化合物が近年注目されている。ヤマブシタケからは成長因子賦活作用を有するエリナシンとヘリセノンが単離されている<sup>44)</sup>。認知症の有意な改善を示す初期臨床試験もなされている<sup>45)</sup>。ヤマブシタケは中国宮廷料理で給されるツバメの巣やクマの手と並ぶ3大食材として知られている。同時にこのキノコは抗胃炎作用、抗癌作用、抗加齢作用など多彩な作用を持つ<sup>46)</sup>。これらのことは、低分子二次代謝産物が、抗メタボリックシンドローム作用を有する多糖類とはまた別の機能性研究のターゲットであることを示唆している。

BDM-Xの抗酸化作用を指標にした機能性分子の同定については、金沢大学の松郷グループにより研究されている。活性成分として、3種のカルボニルピロールアルデヒド類似体(I、II、III)が単離された(Fig. 6)<sup>47)</sup>。その内、I(2-ホルミル-5-ヒドロキシメチル-ピロール)は既にクワ(*Morus alba*)の実よりマクロフェージ活性化成分として単離されており<sup>48)</sup>、II(4-(2-ホルミル-5-ヒドロキシメチル-ピロール-1-イル)-酪酸)はアカヤマドリ(*Leccinum extremiorientale*)より肝臓保護成分として報告されている<sup>49)</sup>。IIIはIIのアミド類似体でBDM-X特有の新規化合物である。ごく最近、Woodらは2-ピロールアルデヒド型天然物の起源、及び合成と生物活性について総説を発表している<sup>50)</sup>。2-ピロールアルデヒド同族体は植物から菌類に至るまで天然に広く分布しており、肝臓保護作用、免疫賦活作用、癌細胞増殖抑制作用や抗酸化作用などの生物活性が報告されている。従って上述のBDM-Xの種々の機能にこれらのピロールアルデヒド類が関与していることは大いに予想される。2-ピロールアル



**Fig. 6. 2-Formylpyrrole analogues identified in BDM-X, and pyrraline.**

BDM-X. *Basidiomycetes-X*.

デヒド類の中でピラリンは I の N-リジン類似体であるが、生理的な終末糖化産物 (AGE) の一つで、糖化ストレスマーカーとしても知られるものであることは興味深い<sup>51)</sup>。それゆえ、これらの 2-ピロールアルデヒド類は AGE 受容体を介した生体反応を修飾するリガントとして働く可能性がある。さらに、2-ピロールアルデヒド類は二次代謝産物ではなく、非酵素的に生成されると考えられているが、どのように生成されるか、そしてどのようにして広範囲な生理機能及び薬理機能を発揮するかは今後の研究が待たれるところである。

## 結論

最近のキノコの機能性研究から、キノコが生物活性因子のみならず人の健康に寄与する新たな薬理的機能を探索する研究対象として魅力的なものであることがわかってきた。しかしながら、菌類の世界は広く、研究は限られたキノコについてのみ行われてきた。それゆえ、機能性研究以上に、研究対象となる新規キノコの探索はより重要な研究テーマである。越後白雪茸 (BDM-X) はその流れの一つである。担子菌類としてはユニークな特徴を持つ BDM-X は、レイシ、チャガやアガリクスなどと同じような多彩

な生理機能及び薬理機能を有することが明らかになってきた。また、その有効成分であるピロールアルデヒド類が同定されたことで、さらなる作用機序の解明が進み、機能性食品としての応用開発もさらに進展する道が拓かれたものと考えられる。ごく最近、若命らは BDM-X についてメタボローム解析を行い、アミノ酸、脂質、核酸系化合物、有機化合物、糖類、ポリフェノール類及びペプチドなど 472 もの化合物 (水溶性化合物 368 種及び脂溶性化合物 104 種) を同定し、今後の BDM-X の機能性研究に有用な情報を提供している。同時に、BDM-X エキスの育毛作用やエラスターゼ阻害作用を報告しており<sup>52)</sup>、BDM-X の化粧品素材としての応用可能性を示唆している。

BDM-X を主有効成分とする飲料、錠剤、カプセルが既に市場に存在している。消費者からのフィードバック情報を集積することが BDM-X が人々の健康の維持増進に有用であることを証明するもう一つの手段として重要である。

## 利益相反申告

申告すべき利益相反は無い。

## 参考文献

- 1) Wasser SP. Medicinal mushroom science: Current perspectives, advances, evidences and challenges. *Biomed J*. 2014; 37: 345-356.
- 2) Fonseca VA. The metabolic syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Clin Cornerstone*. 2005; 7: 61-72.
- 3) Rapior S, Hyde KD, Bahkali A. Medicinal mushrooms in prevention and control of diabetes mellitus. *Fungal Diversity*. 2012; 56: 1-29.
- 4) Smith JE, Rowan NJ, Sullivan R. Medicinal mushrooms: A rapidly developing area of biotechnology for cancer therapy and other bioactivities. *Biotechnology Letters*. 2002; 24: 1839-1845.
- 5) Tsukagoshi S, Hashimoto Y, Fujii G, et al. Krestin (PSK). *Cancer Treat Rev*. 1984; 11: 131-155.
- 6) Mah-Lee NG, Ann-Teck Y. Inhibition of human colon carcinoma development by lentinan from shiitake mushrooms (*Lentinus edodes*). *J Altern Compl Med*. 2004; 8: 581-589.
- 7) Gallagher M, Quinones K, Cervantes-Castaneda RA, et al. Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91: 1341-1344.
- 8) Volman JJ, Ramakers JD, Plat J. Dietary modulation of immune function by  $\beta$ -glucans. *Physiol Behav*. 2008; 94: 276-284.
- 9) Ghosh D, Bagchi D, Konishi T (ed). *Clinical Aspects of Functional Foods and Nutraceuticals*, 1st ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, 2014.
- 10) Chaturvedi VK, Agarwal S, Gupta KK, et al. Medicinal mushroom: Boon for therapeutic applications. *3 Biotech*. 2018; 8: 334.
- 11) Arai Y, Sawabe A, Morita M. Variation of volatile components by growth of fruiting body of artificially cultivated white truffles, and by their cooking. The 9th Meeting of Japanese Society of Mushroom Science and Biotechnology, August 24-26, 2005, Hiroshima. (abstract in Japanese)
- 12) Fulton A. Why mushrooms rule the fungi kingdom. Published April 19, 2016. National Geographic. <https://www.nationalgeographic.com/culture/food/the-plate/2016/04/19/why-mushrooms-rule-the-fungi-kingdom/>
- 13) Rahi DK, Malik D. Diversity of mushrooms and their metabolites of nutraceutical and therapeutic significance. *J Mycolo*. 2016; 2016: 7654123.
- 14) Liguori L, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 757-772.
- 15) Kozarski M, Klaus A, Jakovljevic D, et al. Antioxidants of edible mushrooms. *Molecules*. 2015; 20: 19489-19525.
- 16) Nakajima Y, Sato Y, Konishi T. Antioxidant small phenolic ingredients in *Inonotus obliquus* (persoon) pilat (Chaga). *Chem Pharm Bull*. 2007; 55: 1222-1226.
- 17) Song X, Liu Z, Zhang J, et al. Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of exopolysaccharides isolated from *Pleurotus geesteranus* on alcohol-induced liver injury. *Sci Rep*. 2018; 8, 10493.
- 18) Zhang C, Li S, Zhang J, et al. Antioxidant and hepatoprotective activities of intracellular polysaccharides from *Pleurotus eryngii* SI-04. *Int J Biol Macromol*. 2016; 91: 568-577.
- 19) Watanabe T, Nakajima Y, Konishi T. *In vitro* and *in vivo* anti-oxidant activity of hot water extract of *Basidiomycetes-X*, newly identified edible fungus. *Biol Pharm Bull*. 2008; 31: 111-117.
- 20) Firenzuoli F, Gori L, Lombardo G. The medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murrill: Review of literature and pharmaco-toxicological problems. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008; 5: 3-15.
- 21) Huggins TG, Wells-Knecht MC, Detorie NA, et al. Formation of o-tyrosine and dityrosine in proteins during radiolytic and metal-catalyzed oxidation. *J Biol Chem*. 1993; 268: 12341-12347.
- 22) Packer L, Witt EH, Tritschler HJ.  $\alpha$ -Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 1995; 19: 227-250.
- 23) Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, et al. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Curr Protoc Immunol*. 2014; 104: 15.25.1-15.25.14.
- 24) Watanabe K. *Basidiomycetes-X* ingestion has beneficial role against colitis. The 4th annual meeting of the Society for Echigoshirayukidake research. October 17, 2015, Tokyo. (abstract in Japanese)
- 25) Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017; 29: S3-S14.
- 26) Tian S, Tang M, Zhao B. Current anti-diabetes mechanisms and clinical trials using *Morus alba* L. *J Trad Chin Med Sci*. 2016; 3: 3-8.
- 27) Muraoka O, Morikawa T, Miyake S, et al. Quantitative determination of potent alpha-glucosidase inhibitors, salacinol and kotalanol, in *Salacia* species using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pharam Biomed Anal*. 2010; 52: 770-773.
- 28) Cruz-Requena M, Aguilar-Gonzalez CN, Prado-Barragan LA, et al. Dietary fiber: An ingredient against obesity. *Emerates J Food Agricul*. 2016; 28: 522-530.
- 29) Ganesan K, Xu B. Anti-obesity effects of medicinal and edible mushrooms. *Molecules*. 2018; 23: 2880.
- 30) Sato S, Sakurai M, Konishi T, et al. Anti-obesity effect of Echigoshirayukidake (*Basidiomycetes-X*) in rats. *Glycative Stress Res*. 2019; 6: 198-211.
- 31) Khatun A, Sato S, Konishi T. Novel edible mushroom, *Basidiomycetes-X* (Echigoshirayukidake) havin anti-obesity function through manipulation of insulin resistance and lipid metabolism. *J Compliment Trad Med*. (submitted)
- 32) Soares AA, de Sá-Nakanishi AB, Bracht A, et al. Hepatoprotective effects of mushrooms. *Molecules*. 2013; 18: 7609-7630.
- 33) Stanford Health Care. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH). <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/liver-kidneys-and-urinary-system/nonalcoholic-steatohepatitis-nash.html> (accessed at November 28, 2019)
- 34) Watanabe K, et al. *Basidiomycetes-X* ingestion has beneficial role against non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in mice, 2019, (under reviewing process for publication).
- 35) Merdiven S, Lindequist U. Medicinal mushrooms with anti-allergic activities. In: *Medicinal Plants and Fungi: Recent Advances in Research and Development*, Agrawal DC, Tsay H-S, Shyur, L-F, et al (ed), pp.93-110, Springer, New York, 2017.

- 36) Minami K, Watanabe T, Yukami S, et al. Clinical trials of *Basidiomyces-X* (FERMP-19241) on the patients with atopic dermatitis. *Medicine and Biology (Igaku to Seibutsugaku)*. 2007; 151; 306-311. (in Japanese)
- 37) Watanabe K, Karuppagounder V, Sreedhar R, et al. *Basidiomyces-X*, an edible mushroom, alleviates the development of atopic dermatitis in NC/Nga mouse model. *Experi Mol Pathol*. 2018; 105: 322-327.
- 38) Yonei Y. Report on survey of appropriate dose setting for Echigoshirayukidake use in human. Anti-Aging Bank Ltd, Report No. HR-2018-MT01, 2019. (in Japanese)
- 39) Khatian N, Aslam M. A review of *Ganoderma lucidum* (Reishi): A miraculous medicinal mushroom. *Inventi Rapid: Ethnopharmacology*. 2018; 2018: 1-6.
- 40) Balandaykin ME, Zmitrovich IV. Review on Chaga medicinal mushroom, *Inonotus obliquus* (Higher Basidiomycetes): Realm of medicinal applications and approaches on estimating its resource potential. *Int J Med Mushrooms*. 2015; 17: 95-104.
- 41) Tang YJ, Zhong JJ. Fed-batch fermentation of *Ganoderma Lucidium* for hyperproduction of polysaccharides and ganoderic acid. *Enzy Microbial Technol*, 2002; 31: 20-28.
- 42) Gunjima K, Tomiyama R, Takakura K, et al. 3,4-Dihydroxybenzalacetone protects against Parkinson's disease-related neurotoxin 6-OHDA through Akt/Nrf2/ glutathione pathway. *J Cell Biochem*. 2014; 115: 151-160.
- 43) Tokuda S, Suzuki S, Kanaeda T, et al. Reducing mechanism of plasm cholesterol by sii-ta-ke mushroom (IV) : Effect of mushroom on cholesterol metabolism in rats (Part X). *Journal of Japanese Society of Food and Nutrition (Eiyo to Shokuryou)*. 1976; 29: 95-101. (in Japanese),
- 44) Ma BJ, Shen JW, Yu HY, et al. Hericenones and erinacines: Stimulators of nerve growth factor (NGF) biosynthesis in *Heridium erinaceus*. *Int J Fungal Biol*. 2010; 1: 92-98.
- 45) Spelman K, Sutherland E, Bagade A. Neurological activity of Lion's mane (*Heridium erinaceus*). *J Restorat Med*. 2017; 6: 19-26.
- 46) Wang M, Gao Y, Xu D, et al. *Helicium erenaceus* (Yama-bushitake): A unique resource for developing functional foods and medicines. *Food Funct*. 2014; 5: 3055-3064.
- 47) Nishida A, Sakamoto T, Wada N, et al. Structural determination of pyrrole components in *Basidomycetes-X*, a novel mushroom found in Niigata, 2018 (Patent 2017-229598). The 17th Meeting of the Molecular and Environmental Medicine Society, February 2-3, 2018, Tsu, Mie. (abstract in Japanese)
- 48) Kim SB, Chang BY, Jo YH, et al. Macrophage activating activity of pyrrole alkaloids from *Morus alba* fruits. *J Ethnopharmacol*. 2013; 145: 393-396.
- 49) Chin YW, Lim SW, Kim SH, et al. Hepatoprotective pyrrole derivatives of *Lycium chinense* fruits. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003; 13: 79-81.
- 50) Wood JM, Furkert DP, Brimble MA. 2-Formylpyrrole natural products: Origin, structural diversity, bioactivity and synthesis. *Nat Prod Rep*. 2019; 36: 289-306.
- 51) Li H, Yu SJ. Review of pentosidine and pyrraline in food and chemical models: Formation, potential risks and determination. *J Sci Food Agric*. 2018; 98: 3225-3233.
- 52) Wakame K, Komatsu K, Konishi T, et al. Metabolomic analysis and the hairs restoration activity of BDM-X extract. The 140th Annual Meeting of The Pharmaceutical Society of Japan, March 25-28, 2020, Kyoto. (abstract in Japanese, in press)