

ー金沢大学サテライト・プラザ ミニ講演ー

場所 金沢大学サテライト・プラザ

日時 平成14年12月12日(木) 午後6時～午後7時30分

テーマ キノコの薬効

講師 太田 富久(金沢大学薬学部 教授)

## 1. キノコの種類

お話しする機会を与えてくださいました事務局の方にお礼を申し上げます。私の専門は天然物化学といいまして、自然界から動植物、微生物から薬効成分を取り出して、薬のもとにできないかということ进行研究しています。また、薬理作用の原因、理由などを解明するような仕事をしています。

日本は非常にキノコに恵まれている環境にあり、たくさんの種類のキノコが栽培されています。中国では、中華料理に結構使われているのですが、でも数はそれほど多くない。欧州にいきますとマッシュルームとトリュフぐらいしか目立ったものはない。イタリアなどでは山で採れるキノコを使う料理などもありますが、それらに比べると日本においては圧倒的にキノコの種類が多いと思います。

キノコはたくさん種類がありまして、木に生えるキノコ、地面から生えるキノコ、地面から生えるキノコでも担子菌とか子囊菌とかという種類に分けますと形もまちまちです。いろいろな効能が見つけられていて昔から研究されてきております。

キノコは、単に食料としてだけではなく、不思議な能力を持つとされています。例えば、霊芝は紀元前千数百年以前から霊薬として用いられましたし、現在でも日本薬局方に収載されて医薬品として用いられている茯苓は不老不死の仙薬の一種とされ、同じく日本薬局方に収載されている猪苓などと共に、紀元前2000年もの昔の『神農本草経』という世界で初めての薬学書、医学書に収載されているぐらい昔から使われていたものです。こちらは利尿作用などがあって、主に処方薬に配合されます。木に生える数種類のキノコの総称と考えられている桑耳は、クワに生えるキノコという意味で、やはり昔から珍重されてきました。また、それらに比べると新顔の冬虫夏草は万病に効くとして珍重されています。

## 2. キノコの薬効成分

私は微生物とか海洋生物、生薬について、抗腫瘍性物質とか酵素阻害物質、あるいは神経系に作用するようなものなどの研究をしています。

ニセクロハツという毒キノコは非常に地味ですが猛毒のキノコで、死亡例もあります。そこからとりだした成分はクロルと芳香環を持っていて、がん細胞に対する毒性は非常に高かったのですが、合成品も含めて活性が強すぎて普通の細胞にも毒性を示しましたので、抗がん剤としては開発できなかったものです。

カレバキツネタケというキノコからは、アルカロイドの一種を取り出して Laccarin と名付けました。これはホスホジエステラーゼといって、サイクリック AMP という体の中でエネルギーの元になるようなものに関連する酵素を阻害することがわかりました。カフェインがそういう作用があることが知られております。この化合物はカフェインよりも強い作用を持っているということがわかりました。いろいろ考えられるのですが、サイクリック AMP は生命維持に必要なものなので、生体に対するどのような作用を示すかに興味があります。

私の隣の研究室の合成の先生はこれに非常に興味を持っておられて、現在合成を検討しています。合成が進んでたくさん得られるようになったら、ネズミなどの動物実験が可能になります。

*Thelephora vialis* という、イボタケ科のキノコはあまり目を引くようなキノコではなかったのですが、ほかにたくさんおもしろいキノコが採れないときに、沢山採集されました。このキノコからはポリフェノールの一種が単離されました。抗酸化活性試験として DPPH というラジカル消去活性を調べてみましたところ、抗酸化作用が強いので知られているビタミン C よりもひとけた強い活性を示すことがわかりました。

これもイボタケ科のケロウジはにがくて一般的に食べられません。そのにがみの研究をしている途中で、単離したジテルペンが神経成長因子 (NGF) の分泌を促進することがわかりました。神経細胞は、一般的には新陳代謝しないので、生きながらえるために、いろんな栄養因子を周りの星状細胞などからもらってます。その 1 つが NGF です。実験的に、星状細胞の一種に作用すると NGF がたくさん分泌して、その NGF を神経細胞にかけてやると、神経突起が伸びるということがわかりました。

この作用は非常に強くて、普通はエピネフリンを対照群として使うのですが、エピネフリンの数倍以上の神経成長因子を産生する働きを示しました。これ自身は食べられないキノコで、このキノコを何か食品にということはできなかったのですが、この化合物自体が合成できるようになれば、一種の薬として脳の機能とか神経の機能の衰えを抑えるようなものに使っていけると思います。

ヤマブシタケにそういう作用があるといわれているのですが、培養した菌糸体からジテルペンがたくさん得られていて、子実体の作用はあまり強くないようです。もっと強力な神経作用を衰えさせない食品が出てくると良いと思います。

カワラタケからクレスチン，スエヒロタケからシゾフィラン，シイタケからはレンチナンという，大きな分子のポリサッカライド，一般的に $\beta$ グルカンといわれるものを取り出されています。使用法は限定されていますけれども，医薬品として認可されています。

レンチナン，シゾフィラン，クレスチンなどは，胃腸の制がん作用を示すと報告されています。レンチナンはたしか胃がんにも効くということです。シゾフィランは子宮頸がんの放射線治療に併用します。クレスチンは胃がんとか肺がんだったと思います。いずれにしても非常に限定された状況で使われるようなかたちで認可されています。

### 3. アガリクスの抗がん作用

厚生労働省の「人口動態統計」死亡率推移グラフによりますと，「悪性新生物」（がん）は伸び続けていますが，心疾患などは横ばいです。肺炎が多少上がってきているのは，おそらく高齢化社会でお年寄りが増えているせいだと思います。悪性新生物も高齢者の割合の伸びよりもよりはるかに伸びていますので，そういう理由よりも，もっと生活に結びついた，生活習慣病のたぐいのものではないかと考えられます。

がんというのは絶えず体の中で発生しておりまして，少ないうちは私たちの体の中でどんどん消えていきます。免疫作用が生じたがん細胞を見つけてくれています。それが一定のかたまりになるまで数年から10年ぐらいかかるといわれます。ですから，今，見つかったがんというのは，今の生活に原因があるのではなくて，10年前，20年前の生活に原因があるということです。ですから，今，元気でも今の生活を大事にしないと，将来がんになる可能性があるということになります。

私は生活習慣病を含め免疫系に関連する研究の一環として抗腫瘍活性の評価をはじめました。まず始めたのが，自然に摂取する状態と同じようなかたちで，担がんマウスにキノコのエキスを経口投与する実験です。

実験に際しては，継続的に大量の供給が可能な市販品としてアガリクスを選択しました。アガリクスといわれていますけれども，実は *Agaricus* というのはキノコの属名の1つで，いわゆるマッシュルームの仲間です。マッシュルームとして市場で売っているのは，*Agaricus bisporus* と言い抗酸化作用が知られています。

アガリクスはもともとブラジルから持ち込まれたものです。基本的に日本の市場で出回っているアガリクスは同一種です。遺伝子で調べても変わりはありません。ただ，これは菌床から生えてきているのですが，土から生えるキノコは，栽培されるときに菌床の影響をものすごく受けます。特にキノコは金属類をため込む性質があるので，きちんと管理されているところで栽培されているものを私たちは使っています。

まずはじめは，*A. blazei* の熱水抽出エキス（ABMK-WW）から得た各フラクションを担癌マウスに10日間経口投与し，その後の腫瘍増殖抑制効果と副作用の有無を検討しました。その結果，ABMK-WW は経口投与で68%の腫瘍増殖阻害率を示しました。また，*in vitro*

でヒト口腔癌由来細胞株（KB 細胞）に対する細胞傷害作用を示さないことから、この画分は細胞毒性的に作用しているのではなく免疫増強的に腫瘍増殖阻害作用を示していることが示唆されました。

ABMK-WW をさらに分画したところ、より強い腫瘍増殖抑制効果を示す低分子画分（ABMK-WLM）が得られました。

続いて、ABMK-WLM を用いて T 細胞機能欠如マウス（ICR/JCL-nunu）に対する作用を見た結果、抗腫瘍効果が認められなかったことから、ABMK-WLM の効果には T 細胞を介した免疫学的機序の関与が示唆されました。さらに生体防御機構に関与する細胞群である NK 細胞を選択的に除去するために抗アシアロ GM1 抗体、また、マクロファージに対して選択的に毒性を示す薬剤 2-クロロアデノシンをそれぞれ静注処理してこれらの細胞の関与を検討しました。その結果、未処置マウスの場合とは対照的に処置マウスでは腫瘍増殖抑制が観察されませんでした。これらの事実から、ABMK-WLM の腫瘍増殖阻害作用には NK 細胞及びマクロファージも関与していることが示されました。

ABMK-WLM をさらに分画したところ、より強い腫瘍増殖阻害率（83%）を示す画分が得られました。経口投与による低分子画分にこのような活性が認められたことは非常に興味深いことで、現在さらに分画を進めています。

私たちの研究はマウスを使っていますが、*A. blazei* の熱水抽出エキスを犬に経口投与することによって、放射線による免疫力低下が防御されるという、日本獣医畜産大学からの報告も出されています。このことから癌治療にしばしば用いられる放射線療法においても、アガリクスを投与することによる治療効果が期待されます。

まとめますと、低分子のものが抗腫瘍活性を示したということで、キノコの成分の中で低分子のものが抗腫瘍活性を示したということは初めての例です。

その作用は、T細胞系の関与した免疫を助ける機構が寄与しているのではないかということがわかりました。

#### 4. メシマコブの抗がん作用

地面から生えるキノコだけですべてを説明することは不足ですので、木から生えるキノコの代表としてメシマコブを取り上げました。これは *PheIIinus* 属のキノコですが、この *PheIIinus* 属のキノコは何百という種類があるそうです。日本ではメシマコブといわれていて、クワの木に生える。その昔、女島で最初に見つけられたからメシマコブという。コブは木に生えるコブということで和名がつけられたのです。もう今、日本ではほとんど見ることができない絶滅危惧種です。このキノコに関する研究が始まったのは今から三十数年前ですが、ずっと途絶えていたのです。私たちは自分たちで培養を始めたのですが、とても生育が遅くてひと握りも採れないぐらいでした。ところが数年前に韓国で大量に培養できるようになったということで、そのサンプルをいただいて実験を始めました。

メシマコブのエキ스는 66% ぐらいの腫瘍増殖阻害作用を示しました。エキスをアガリク

スと同じように分画したところ、8000以上の分子量を持つ画分に活性がありました。

それらの成分のがん細胞に対する直接作用を調べたところ、KB細胞を直接抑えるような作用は認められませんでした。ということは、生体反応的な抗腫瘍作用ではないかと考えられます。

続いて、ヌード・マウスを用いた実験からT細胞を介した生体応答的な免疫賦活作用が示唆されました。また、アガリクスの場合と同様、マクロファージやNK細胞の関与も示されました。

一方、5-FUという抗がん剤との併用効果が認められ、抗がん剤の副作用も軽減されることが示唆されました。併用効果は韓国の研究者が同様の実験を報告しており、その場合はアドレアマイシンという抗がん剤を使っています。このキノコの成分、PLYの併用によって、抗がん剤が少なくても抑制作用が上がるということがわかりました。副作用を抑えるというだけでも非常にいい結果が得られたと思います。

自己免疫賦活による発がん予防も期待できるというのは言いすぎかもしれませんが、腫瘍が小さいうちにエキスを投与すると増殖が抑えられますから、こういう期待もできると考えられます。

## 5. キノコと免疫

私たちの体の免疫システムのうち主にがんに関してはTh1型の細胞免疫系（細胞免疫系）が関与しています。バランスと書いてあるのは、1型と2型のバランスがとれて初めて防御が完璧になるということです。液性免疫（Th2）が亢進したものが、アレルギーとか自己免疫疾患といわれているもので、リウマチなども一般的には免疫抑制剤を投与されるのですが、それがすべてではなくて、バランスがとれるような生活をすることも重要だと思います。

キノコの成分は免疫バランスを整えてくれる作用があるのではないかと考えています。そういうことからいいますと、生活習慣病、アレルギー疾患は、キノコを食べることで、ある程度体質が変わってきて緩和される方向にいくのではないかと考えています。科学的な見地からは、多くの人に飲んでいただいて、統計的に好結果がでて初めてそれがいいということになります。ただ、生活習慣も違いますし、体質も年齢も違いますし、環境が違うので、同じものを食べても同じように作用するというわけにはいきません。そうしますと私達は、食べるものに頼り切らずに自分の生活改善を実行することで、病気に対抗する生体防御力を高めることができると言えます。

それは神経－内分泌－免疫系のネットワークが生体防御力を高めることから示唆されます。脳神経系は免疫系の情報伝達物質サイトカインなどの影響を受けます。逆に免疫系が神経系の神経伝達物質の影響を受けるということがわかっていますし、内分泌系のホルモンの影響も受けますので、三者の働きあいがあることで全体の体の防御力を保つ働きをしていることが分かります。

そういうことを考えると、食べるものだけ、体に良いと言われるものを食べたからといって、体調が良くなるかという、そうではないということがわかると思います。神経系も内臓も非常に大事です。大阪大学を退官された先生が、自分の健康を保つうえで、体を動かすことも大事だけれども、自分の気持ちをフレッシュに保つことは非常に影響が大きいということを提唱していらっしゃいます。

生活のリズムを守りながら私達自身の健康を保とうという努力に、キノコの可能性がすこしでも寄与すればと願います。

## 質疑応答

(質問者1) 先程メシマコブが石川県にあるとおっしゃいましたが、昨年、絶滅しました。お知らせしておきます。

(太田) そうですね。

(質問者1) あの木が空洞になっていますが、心ない人がそこに紙くずなどを詰めてあったのです。そこにだれかがタバコの火を入れたのか火をつけたか知りませんが、木そのものが焼失してなくなっていました。皆さん、どこかで見つけられたらお知らせいただきたいと思います。私はあれは二十数年前に見つけたのですが、それからあとどこでも知りません。全国的に見ても日本で最北端の生息地として、専門家から大事にするようにと言われた、その直後に焼失してしまいました。そういう大変心ない人のいたずらで大事なものがなくなるというのは残念です。

(太田) キノコも燃えてしまったのですか。

(質問者1) キノコも木も根こそぎ燃えてしまって何も残らない。燃えてしまったからで何ですが、林業試験場にあったのです。樹木公園に遊びに来た人たちの中にそういういたずらをした人たちがいるのだということで、まことに残念です。動物とか植物の絶滅危惧種と言いますが、キノコについては何が絶滅危惧種にあたるのか、調査も進んでいません。そういう中の1つが絶滅したのです。

(質問者2) 我々が自然界から\*\*\*\*保存方法というものは、凍結乾燥もありますし、自然に天日で乾かすなどいろいろな方法がありますが、一般的にはどういう方法が一番よいのでしょうか。

(太田) どういう方法に使うのかによるのですけれども、研究用に使うのであれば、そ

のままビニール袋に入れて空気を抜いて凍らしておくのがいいと思います。長くはおいておけません。半年以上おいておきますと、すかさずになって水分が抜けて、多少成分が変わってきます。でもそれが一番いいと思います。乾かしますとかなり成分が変わってきます。ちなみに、キノコの愛好家にとっては結構知られたことですが、加熱をしてもいいものでしたら、いずれ本格的に加熱するにしても、加熱をしてその煮汁のまま袋に入れて冷凍庫に入れておくと非常に戻りがいいのです。食べる場合にはおいしく食べられます。

（質問者2） キノコはすばらしい効果があることがわかったのですが、いつも我々がキノコを用いる初歩的な使い方ですが、いつでもそんなものを食べているわけにはいきませんし、あまり食べすぎると先生のバランスの話もありました。決していい方ばかりではないのではないかと感じるのですが、理想的な使い方はどうしたらよろしいのでしょうか。

（太田） 食べすぎということはあまりなくて、生のものをあまり食べすぎると、腸に詰まったという例があるのですが、調理したものは大丈夫だと思います。スープにするのが一番いいと思います。

（質問者3） 私たちは家の食事するときに熟したりします。そんなときに成分は変わらないのですか。中国のマツタケと日本のマツタケと味が違うとか言って、菌の種類も違うのではないかというのを読んだりします。菌は中国も日本も同じものだと思っていたら、菌そのものが違うから味などが違うのではないかと。

（太田） よくわかりませんが、欧州松茸は違いますね。全然違うものですがけれども、中国とか韓国のは基本的に同じだと思っていましたが。

（質問者3） 日本のと中国のとは菌が同じでしょうか。

（太田） どうでしょうか。それは私は聞いていないのですが。

（質問者3） 一緒だと思います。

（太田） *Tricholoma matsutake* という名前なのですが、同じだと思います。なぜ食味が違うかといいますと、おそらく生育環境だと思います。ですから、アガリクスのときに言いましたが、土から生えるキノコの怖いところというか、注意しなければいけないところです。環境によってかなり違ってきます。香りももちろん違ってきます。香りは成分のうちですから。それから怖いのはポストハーベストとか農薬などの問題があります。そうするとまた味が違ってくると思います。

（質問者3） 成分が違ってても、こういうキノコは抗がん的な効果があるということには関係がないのですか。

（太田） 免疫力、防御力を保つというか、助けてくれるためには、私はそれは違いがないといえますか・・・。

（質問者3） 生でも熱をかけたのでもそういう効果には関係ない？

（太田） なぜかといいますと、ちょっと専門的になりますが、熱をかけて細胞膜をちょっと壊しているのではないかと思います。熱をかけるというのは90度ぐらいではだめなのです。グツグツ煮ないとだめなのです。それは実験してみますと、沸騰直前のポコポコというぐらいのところで1時間ぐらい抽出したものと、グツグツ煮て抽出してエキスを作ってネズミに飲ませると、あまり加熱しないものはあまり効かないのです。

（質問者3） 抽出度が違うということですか。

（太田） グツグツと煮る方がいいのです。今、酵素処理とかと新聞に出ているものがありますけれども、細胞壁を壊すのです。細胞壁の成分がそういう効能があるのだと思います。

（質問者3） 漢方薬、薬草なども1時間、2時間煮るといのはそういう意味なのですか。

（太田） そうです。漢方薬も10倍の水で1時間かけて半分まで煮詰めます。そういうのは、中で化学変化といいますか、熱をかけることによる変化を期待しているのです。

（質問者3） 濃縮するという意味ではなくて、細胞膜そのものをある程度破壊するという意味で2時間も煮たのですか。

（太田） そうです。

（質問者4） キノコには遺伝子組み換えというのはあるのですか。アメリカから入ってくる可能性もあるのですか。

（太田） 機会はあると思います。組み換えをするという余地はあると思うのですが、おそらくそれは将来的には可能性だけですね。可能性としてはありますが、たぶんそれは起



こらないと思います。

（質問者5） 先程、アガリクスの話でキノコが重金属を取り込むとおっしゃいました。例えば、山の方へ行きますとよく物を捨てたりして流れてきます。ああいうものをキノコは吸収するということですか。

（太田） そうです。ですから、私たちはゴルフ場に生えたキノコは絶対食べないようにしているのです。それで死ぬとは思わないですが、健康には悪いと思います。

（質問者5） 農薬なども同じですか。

（太田） はい。

（質問者5） 結構残留しているということですね。

（太田） そうです。

（質問者6） シイタケですが、昨年中国から輸入されて、中国キノコと言われたときに、最初すごい香りというかにおいというか、強かったのです。これは敬遠しました。ところが、そのにおいが敬遠のもとだとお店の人が気づいたのか、何か月かすると中国キノコと書いてあってもにおいが少なくなったのです。何を化学的に処理したのか心配になりました、そのことが1つです。何かしたのかなということです。

それから、先程出ましたマツタケですが、日本のマツタケは香りがいいです。韓国のマツタケは香りがないのですが、調理をして熱を加えると香りが出てきます。日本のマツタケは調理すると香りが少し減少します。そういう違いはなぜかということです。

（太田） シイタケは、中国は木をほだ木に使っていないのです。中国は木はほとんどないので、ほだ木ではなくて、紙粘土みたいな紙を固めたようなものを使って栽培していたのです。しかも培養液をじゃんじゃんかけて早く生やしていました。それでにおいが強かったのだと思います。最近はその辺を注意するようにしたのだと思います。

（質問者6） ではそのにおいは悪くはないのですね。

（太田） においそのものはイオウの酸化物なので、体に悪いということはありません。

（質問者6） 培養液は？

(太田) 培養液がキノコにかかっているということはないと思います。でもちょっと怖いですね。

マツタケに関しては、乾燥度の違いかもしれないと思うのです。例えば、キノコは違うのですけれども、マイタケの場合は、天然のマイタケというのは、木から採ったすぐのマイタケは全然香りがしないのです。置いておくと、少し乾燥しかかるといいにおいが出てきます。それを逆手にとって、栽培のマイタケはあんまりいい香りがしないのですが、半日、一晩ぐらい陰干しにして、ちょっと乾き気味にすると香りが出てきます。それと同じようなことがマツタケにあるのではないのでしょうか。向こうから運ばれてくる間にある程度日数がたっていますね。多少乾燥気味になるのかもしれないです。ですから、マツタケは生の方が香りが強く乾燥すると薄れる、あとは成育場所の違いでもともと臭いが薄い。

(質問者6) 熱を加えると香りが出るのは？

(太田) それは本来の日本のマツタケの香りとは多少違います。1種類ではないです。マツタケの香りというのは何種類かのアルコールの混ざりなのです。多少違うかもしれない。注意してかいでみてください。

(質問者7) 朝鮮のマツタケは運んでくる間ににおいが飛ぶという話は聞いたことがあります。

(太田) そうですね。

(質問者7) 途中でなくなるという。

(質問者6) 細胞膜うんぬんということで出るということとは？

(太田) それは細胞膜に入っているようなものではなくて、香りの成分は本当の細胞の中に入っているものです。多少違うのではないかと思います。