

別刷

# Biotherapy

VOL.14(2000)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁 無断転載・複写複製



## 総説

## きのこの生理活性について

日本統合医学研究会, 長野県農村工業研究所

池川 哲郎

要旨 免疫賦活物質を癌の化学療法に応用する研究が国立がんセンターで行われた。われわれはその過程で担子菌類, 特にきのこ類にいわゆる宿主仲介性抗癌活性を見だし, 抗癌活性をもついくつかの多糖体を分離した。そのうちシイタケからは $\beta$ -(1-3)-グルカン, レンチナンを分離し, 狭い範囲で臨床に適応されている。しかし単純多糖体はipで強い活性を示したが, poでは活性を示さなかったため, poで同系腫瘍に有効な物質を検索して, エノキタケから蛋白質結合多糖体 EA6, プリフラミンを見いだした。ブナシメジについては, 通常の飼料に5%乾燥子実体含有飼料を作製して, 通常飼料で飼育する対照群ときのこ含有飼料で飼育する処置群に分けて飼育し, すべてのマウスに強力な発癌剤メチルコランスレンを皮内に注射して, 発癌を観察した。その結果, 対照群では36匹中21匹に発癌が確認されたが, きんこの飼料飼育群では36匹中わずかに3匹しか発癌しなかった。このようにきのこの摂取が発癌を予防する効果があることを証明した。またきのこ類の抗癌作用では食用きのこに優れた活性が認められ, 「医食同源(薬食同源)」ということが改めて認識された。

索引用語: 多糖体, 蛋白質結合多糖体, エノキタケ, ブナシメジ, 食用きのこ

[Biotherapy 14 (10): 945-951, October, 2000]

### On Biological Activity of Mushrooms

Tetsuro Ikekawa

Japanese Association for Integrative Medicine

#### Summary

Immunopotentiators have been applied in cancer chemotherapy at the National Cancer Center, Japan. The so-called "host-mediated" antitumor activity was found in Basidiomycetes, particularly mushrooms. Many polysaccharides capable of antitumor activity were isolated from mushrooms. A  $\beta$ -(1-3)-glucan (Lentinan) was isolated from *L. edodes* (Shiitake) and applied to clinical use in a narrow adaptation in Japan. Though such simple polysaccharides were highly active by ip, they were not effective by po. Therefore, a screening test by po was done to pursue substances active for syngeneic tumors, and protein-bound polysaccharides, EA6 and proflamin, were isolated from *F. velutipes* (Enokitake). The cancer prevention effect of *H. marmoreus* (Bunashimeji) was investigated. Control mice were fed on an ordinary diet and the treated mice with a diet containing 5% dried fruit-bodies of *H. marmoreus*. All mice were id injected with a strong carcinogen, methylcholanthrene, and carcinogenesis was observed. As a result, 21 of 36 mice developed tumors in the control group, but only 3 of 36 mice in the subject group had tumors. Thus, intake of mushrooms proved effective in preventing cancer. Japanese edible mushrooms are excellent in the inhibition and prevention of cancer. It is said in Oriental traditional medicine that food and medicine are of the same origin.

**Key words:** Polysaccharide, Protein-bound polysaccharide, *F. velutipes* (Enokitake), *H. marmoreus* (Bunashimeji), Edible mushroom

Address request for reprints to: Dr. Tetsuro Ikekawa, Japanese Association for Integrative Medicine, Sanshin Building, 2-15-14 Uchikanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0047, Japan

## はじめに

分子遺伝学をはじめ医学、薬学、生命科学の進歩は目を見張るものがあるけれども、癌の死亡率が減少しておらず、今やいわゆる「生活習慣病」を克服することが近代医学の課題になっている。一方、免疫学も長足の進歩を遂げ、その結果から局所的、分析的に考えてきた近代医学に新しい視点を与えてきた。さらに近年になって、欧米先進国の医療の現場において、「こころ」を含めた患者の全体を考える全人的医療へと変革がもたらされようとしている。

### I. きのこと抗癌研究事始め

私が国立がんセンターでこの研究を始めたころは、細胞免疫学の黎明期であり、まだBRM (Biological Response Modifiers) という言葉さえなかった時代で、当時中原和郎先生(元国立がんセンター総長)は癌の化学療法の分野に免疫的考え方を導入されようとしておられた時である。先生が癌免疫に関心をもっておられたのは、ロックフェラー研究所での研究生活によると想像されますが、米国ではその流れは、オールズ博士のTNF (tumor necrosis factor) の研究へと発展している。私もきこの抗癌多糖体の研究を始めた当時は、果たして多糖体がいわゆる「宿主仲介性」抗癌活性の本体であるかはわからなかった。現在まったく一般的になった sarcoma 180 を用いる抗癌試験法はいろいろな変法が報告されているが、それらは一般に結果が甘くでるようであり、それは中原先生のいわゆる「宿主仲介性」抗癌活性とはかけ離れた活性試験法となっているからだと思います。

### II. サルノコシカケから食用きのこへ

わが国ではサルノコシカケなど硬いきのこが癌に効くといういい伝えがあったので、まずその種のきのこを採集して、抗癌活性試験を行ったが、必ずしも十分な結果が得られなかった<sup>1,2)</sup>。そこ

で食用きのこを取り上げたところ、興味ある結果を得た。シイタケ、エノキタケ、ヒラタケなどの活性には大差はなく、アガリクス類は非常に活性が低いことがわかった<sup>3)</sup>。またその後に行った実験では、ブナシメジが非常に強い活性を示した<sup>4,5)</sup>。近年メシマコブの菌糸体が韓国で保険薬になっているが、われわれは最初にメシマコブの抗癌活性という井戸を掘った後、それからちょっと離れたところに井戸を掘ってみたところ、もっとよい水が湧きだしてきたというのが、偽らざる実感である。しかしわが国ではわれわれの論文の一部を引用して、国立がんセンターの結果で、あたかもメシマコブがシイタケ、エノキタケなど食用きのこよりも優れているように宣伝しているということであるが、これは事実と反している。われわれは原報にも記載しているように、メシマコブの投与量を下げると、著しく活性が落ち、シイタケやエノキタケなどの食用きのこが、はるかに優れた活性を示すことがわかっている(表1)<sup>1,3-5,11-14)</sup>。また簡単な方法で精製すれば、これも同様に食用きのこが圧倒的に優れているという結果がでている<sup>1,5-7)</sup>。このような実験結果はメシマコブの子実体でも菌糸体でも同様である。

われわれはこれまで数多くのきこの子実体と培養菌糸体について研究してきたが、マイタケを含めて、われわれが選んだ食用きのこを越えるものはなかった。食用きのこのうち、まずシイタケを選び、それからグルカンを分離し<sup>3)</sup>、後にそれはレンチナンと名付けられて狭い範囲で注射薬として臨床に応用されているが、われわれがエノキタケ、ヒラタケなど食用きのこから分離した $\beta$ -(1-3)-グルカンとの抗癌活性に、大差はなかった<sup>5-10)</sup>。これらのグルカンはメシマコブなどの多糖体と比べて、はるかに強い活性を示した<sup>5-14)</sup>。

以上の実験結果は ip 投与であったが、po では効くかどうかということが問題である。それにはまず免疫賦活作用を、より定量的に測定する試験法を確立することが大切であったが、凍結外科療法との併用実験のモデルが役立った。まず固形

表 1 きのご熱水抽出物の抗癌作用

き の こ 名 <sup>1)</sup>	完全退縮率	平均腫瘍重量 (g)	増殖阻止率 (%)	
<i>Lentinus edodes</i> (Berk.) Sing.	シイタケ	6/10	2.2	80.7
Control		0/10	11.4	
<i>Flammulina velutipes</i> (Curt. ex Fr.) Sing.	エノキタケ	3/10	2.1	81.1
Control		0/10	11.4	
<i>Pleurotus ostreatus</i> (Jacq. ex Fr.) Quéf.	ヒラタケ	5/10	2.3	75.3
Control		0/10	9.4	
<i>Pleurotus spodoleucus</i> (Fr.) Quéf.	カンタケ	0/8	2.3	72.3
Control		0/9	8.3	
<i>Pholiota nameko</i> (T. Ito) S. Ito et Imai	ナメコ	3/10	1.4	86.5
Control		0/10	10.4	
<i>Tricholoma matsutake</i> (S. Ito et Imai) Sing.	マツタケ	5/9	0.76	91.8
Control		0/9	9.3	
<i>Auricularia auricula-judae</i> (Bull. ex Fr.) Quéf.	キクラゲ	0/9	4.9	42.6
Control		0/9	8.3	
<i>Agaricus bisporus</i> Sing.	ツクリタケ (マッシュルーム)			12.7
<hr/>				
<i>Hypsizigus marmoreus</i>	ブナシメジ <sup>ii)</sup>			
	100 mg/kg×10 days	6/6	0.0	100
	30 mg/kg×10 days	6/6	0.0	100
	10 mg/kg×10 days	3/6	2.7	71
Control		0/12	9.4	
<i>Phelinus linteus</i>	メシマコブ <sup>iii)</sup>			
	200 mg/kg×10 days	7/8	0.2	96.7
Control		0/8	6.8	
	150 mg/kg×10 days	2/10	4.7	49.7
Control		0/10	9.1	

Tumor: Sarcoma 180 (ascites-solid), Animal: female ICR mice, Adminst.: ip, Day 1~10, 上段 8 種のきのごの投与量: 200 mg/kg×10 days

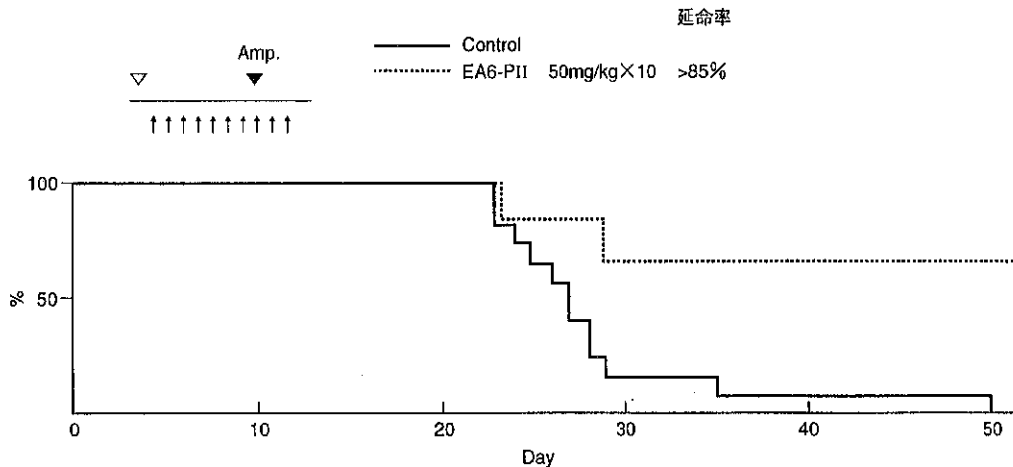
文献: <sup>i)</sup> 池川哲郎・他: *Cancer Res.* 29: 118, 1969.

<sup>ii)</sup> 池川哲郎・他: *Chem. Pharm. Bull.* 40: 1954, 1992.

<sup>iii)</sup> 池川哲郎・他: *GANN (Jpn. J. Cancer Res.)* 59: 155, 1968.

癌を凍結手術で破壊し、その後に腹腔内に同じ株の腹水癌を移植して延命効果を観察すると、より定量的に解析できた。その実験モデルで腹腔内注射では、 $\beta$ -(1-3)-グルカンの EA3 は強い相乗効果を示し、単純グルカンではない低分子蛋白結合多糖体の EA6 も強い作用を示した<sup>5,15,16)</sup>。しかし同じ実験モデルで投与方法を経口投与に変えた実験を行うと、EA3 はまったく効果を示さなかったが、驚くべきことに低分子蛋白結合多糖体、EA6 が非常に強い作用を示した。このようにきのご類で経口投与で効くものはグルカンなど単純多糖体とは異なるものであることがわかった<sup>5,15-18)</sup>。

次の問題は S-180 のような異系腫瘍で効いても、同系腫瘍ではどうかということが問題である。前述のエノキタケ子実体から分離した EA6 は同系腫瘍のルイス肺癌を用いて実験すると、経口で 10 mg/kg または 5 mg/kg を投与すると、それぞれ 39, 34% の延命効果を示した (表 2)<sup>5,19)</sup>。また B-16 メラノーマに対しては、EA6 は、10mg/kg で 22% の延命率を示し、また EA6 の主要成分、EA6-PH は 5 mg/kg で 36%、20mg/kg で 42% の強い延命効果を示した (表 2)<sup>5,19)</sup>。これらエノキタケの成分の肺転移防止効果について、ルイス肺癌を用いて行った。まずルイス肺癌を足部皮下に



Tumor : Lewis lung carcinoma  $1 \times 10^6$  cells/mouse, transplanted in foot pads  
 Vehicle : aqueous water                      Animal : female BDF<sub>1</sub> mice  
 Adminst. : po, Day 1~10  
 Amputation : Legs with the tumor were amputated Day 8

図 1 エノキタケ由来の EA6-PⅡ のルイス肺癌に対する抗癌作用

表 2 エノキタケより分離した EA6 の抗癌作用  
 a) Lewis lung carcinoma

投与量 (mg/kg×days)	平均生存日数 (days)	延命率 (%)
10×10	33.3	39
5×10	32.2	34
Control	24.0	

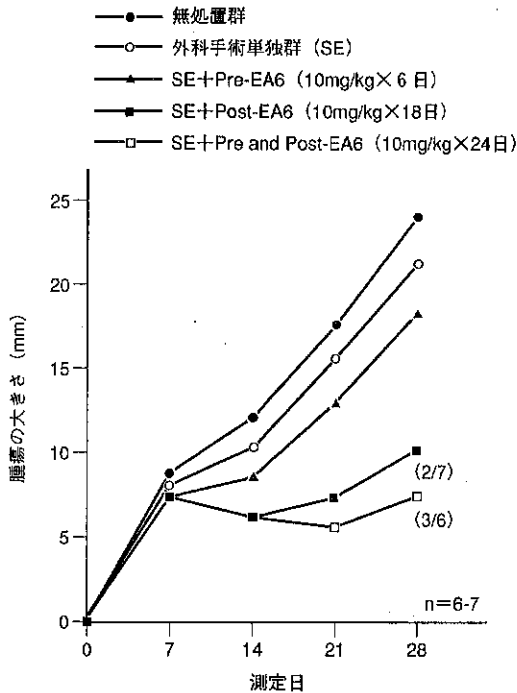
Tumor : Lewis lung carcinoma,  
 $1.5 \times 10^6$  cells/mouse,  
 Vehicle : aqueous water,  
 Animal : female BDF<sub>1</sub> mice,  
 Adminst. : po, Day 1~19, every other day

b) B-16 melanoma

投与量 (mg/kg×days)	平均生存日数 (days)	延命率 (%)
EA6 10×10	31.5	22
Control	25.8	
EA6 50×10	28.4	26
EA6-PⅡ 5×10	30.7	36
EA6-PⅡ 20×10	32.0	42
Control	22.6	

Tumor : B-16 melanoma,  $5 \sim 8 \times 10^6$  cells/mouse,  
 Vehicle : aqueous water,  
 Animal : female BDF<sub>1</sub> mice,  
 Adminst. : po, Day 1~10

移植して8日目に担瘤の足を大腿部より外科的に切除して延命効果を観察したところ、図1に示したように、EA6-PⅡ投与群は対照群に比べ有意に延命した<sup>19)</sup>。また Meth A 線維肉腫を用いて EA6 の外科手術との併用効果を検討したところ、図2に示したように、手術後に経口投与することによって、再発を防止することがわかった<sup>19)</sup>。またわれわれは経口投与で同系腫瘍に有効な物質を、きのこ類から広く探索した結果、エノキタケの培養菌糸体から、EA6-PⅡと同族で強い抗癌活性をもつプロフラミンを分離した<sup>20)</sup>。エノキタケと同じく、キシメジ科に属するプナシメジについて、熱水抽出物の S-180 固形癌に対する抗腫瘍活性を検討すると、30 mg/kg でも 100% の阻止率を示した (表 1)<sup>21)</sup>。その他転移防止効果や免疫賦活性などについても検討した<sup>21, 22)</sup>。さらにきのこの摂取が果たして発癌を予防するかどうかを確かめるために、プナシメジを用いて発癌予防実験を行った。普通の飼料に、プナシメジ子実体の乾燥粉末を 5% 混ぜた飼料を作り、その餌でマウスを飼育する群と普通の飼料で飼育する対照群の 2 群に分けてマウスを飼育する。そして 1 週間後に、すべてのマウスに強力な発癌剤のメチルコランスレンを皮内に注射して、発癌状況を観察した。この実験で 16 週ごろからメチルコランスレン注射部位に発癌が



- 腫瘍: Meth-A fibrosarcoma (線維肉腫) (腹水型)  
 ●一次移植 (皮内移植):  $2.5 \times 10^6$  細胞/マウス  
 ●二次移植 (皮内移植):  $1.25 \times 10^6$  細胞/マウス
- 動物: BALB/c (CRJ) 雌マウス
- 投与方法: EA6 10mg/kg 経口投与

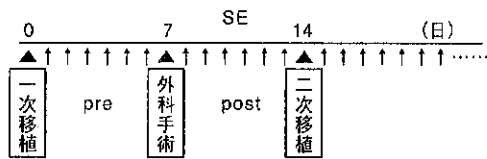


図2 EA6と外科手術の併用効果

確認されはじめた。そして最終的に76週間観察した結果、対照群では36匹中21匹のマウスに発癌が確認されたが、きのこ摂取群では36匹中わずかに3匹しか発癌しなかった。このようにブナシメジの摂取が、明らかにマウスの発癌を抑制することがわかったのである(図3)<sup>23)</sup>。

このブナシメジの発癌抑制の作用機構は、一つは免疫賦活作用によるものと考えられるが、さらに抗酸化作用について検討した。ブナシメジの熱水抽出物を10%普通の飼料に混ぜて26日間飼育した後、マウスの血漿を採取して、そのアルコキシルラジカルとペルオキシルラジカルの捕捉作用を測定した。その結果アルコキシルラジカルでは有意なラジカル捕捉活性の増加を示し、ペルオキ

シルラジカルに対しても捕捉活性が増加する傾向を示した<sup>24,25)</sup>。このようにブナシメジの発癌抑制作用は免疫賦活作用ばかりでなく、抗酸化作用も関係しているものと考えられる。

またその時に採取したマウス血漿中の過酸化脂質をチオバリピトール酸反応物質として定量すると、ブナシメジ抽出物含有飼料で飼育したマウスは、対照群に比較して、過酸化脂質が約13%低下していた<sup>24,26)</sup>。食用きのこのラジカル捕捉作用については、岡山大学の研究があり、それによればエノキタケやシイタケなど食用きのこの水抽出物についてレモン汁と比較して、それよりも強い活性をもつという結果が報告されている<sup>26)</sup>。また別のグループの研究者はシイタケから抗酸化活性蛋白質を分離しており、それがかなり熱に安定な物質であるということである<sup>27)</sup>。

ブラジル原産の *Agaricus blazei* Murill は現在わが国で健康食品として用いられており、S-180に有効であるという報告もあるが、われわれが国立がんセンターで行った実験では、活性は非常に弱いか、まったく効かなかった。さらに *A. blazei* を投与した後に、マウスの血漿中の過酸化脂質を測定すると、統計的に有意に過酸化脂質が増加していた。またそのきのこ中のβ-グルカンの含有量を測定すると、ブナシメジと比較して非常に少ないことがわかっている(表3)<sup>18)</sup>。

### III. きのこ生産農家の疫学調査

食用きのこの臨床研究としては、エノキタケ生産農家の疫学調査が報告されている<sup>5)</sup>。その結果によれば、長野県におけるエノキタケ生産農家の癌死亡率は、長野県全体の癌死亡率と比較して、有意に低いことがわかっている<sup>5)</sup>。この調査は1972年から1986年までの15年間を対象としたものであるが、この調査結果を発展させて、さらに食用きのこ摂取と癌罹患率の関連性を詳しく解析するために、1999年度より国立がんセンター研究所臨床疫学部と長野県農村工業研究所が中心となって、現在 case-control 研究を行っている。これは現在国立がんセンターが中心になって行われている Cohort 研究に準じた方法によって行っている。

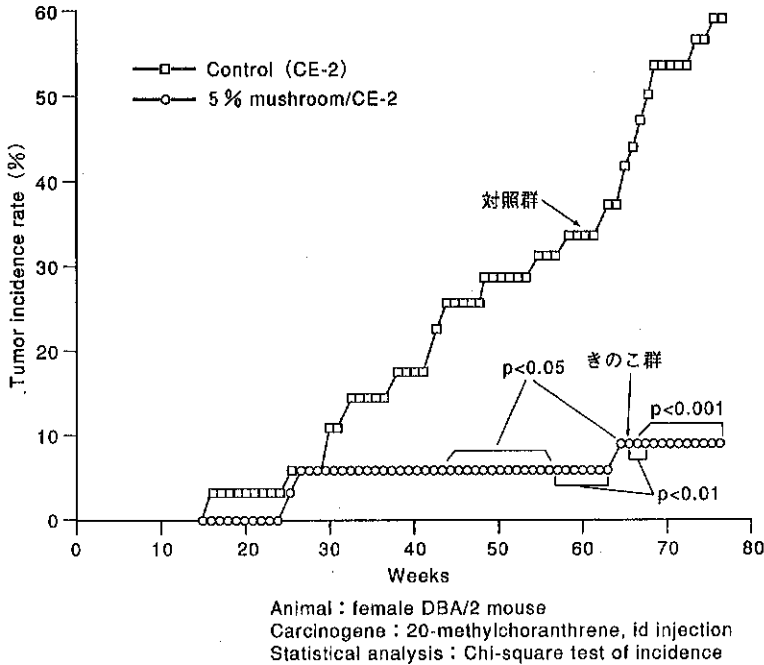


図 3 プナシメジ摂取による発癌予防効果

表 3 過酸化脂質の増減と  $\beta$ -グルカン量

a) *Agaricus blazei* Murill によるマウス血漿中の過酸化脂質の増減

対照群 :	0.762 nmol/ml (12)
<i>A. blazei</i> 投与群 :	1.008 nmol/ml (6) $p < 0.05$

投与 : ip, 30 mg/kg  $\times$  10  
 判定 : Day 35

b) きのかの類の  $\beta$ -D-グルカン含量

- 1) 試料 : きのかの熱水抽出物とアルカリ抽出物
- 2) 酵素抗体法による  $\beta$ -D-グルカンの定量

	グルカン含量 ( $\mu$ g/きのこ凍結乾燥物 1mg)
熱水抽出物	
プナシメジ ( <i>H. marmoreus</i> )	6.9
<i>Agaricus blazei</i> Murill	0.16
アルカリ抽出物	
プナシメジ ( <i>H. marmoreus</i> )	310
<i>Agaricus blazei</i> Murill	0.8

IV. 生活習慣病と医食同源

このように現在癌や循環器疾患、糖尿病など生活習慣病（または成人病）や難治性疾患の解決のために、東洋医学も西洋医学も、伝統医学も近代医学も統合した考え方が求められている。米国などでは代替医療関係の学会には、多くの医師、研究者が一般の人々と一緒に参加しており、その人数は非常に多いということである。これは医療の現場では近代西洋医学の進歩を踏まえても、なお新しい統合医学ないし全人的医療を求めて、患者の側からも医師の側からも必要に迫られている現実があるからだと考えられる。

われわれは数多くのきのこを研究した結果、食用きのこに到達したが、その時に東洋の伝統医学でいわれる「医食同源」、「薬食同源」という言葉を思いださざるを得ない。人類は長い歴史のなかで、ある種の食べ物を摂取すると、病気が治ることに気付いたわけであるが、上述のようなわれわれの研究結果に基づいて食用きのこの抽出物 (EEM<sup>®</sup>) が開発されており、癌の手術後の再発予防ないし転移防止に役立けると同時に、化学療



法剤との併用また放射線療法との併用に役立てたいと考えて、さらに研究を行っている。最近EEM<sup>®</sup>の3か月の摂取によって、18例中15例の患者にNK活性の亢進がみられたという臨床結果が得られている<sup>28)</sup>。

食用きのこは人類の遺産であり、特に日本はきのこの多いアジアモンスーン地帯にあり、かつ栽培という技術が進んだ国で生まれた遺産であるといえる。これから21世紀は「代替医学」から「統合医学」へと発展していくと考えられており、われわれもきのこに関するいろいろな研究結果を通じて、「医食同源」という言葉の歴史の重みと真実性を改めて実感しているところである。

#### 文 献

- 1) Ikekawa, T., Nakanishi, M., Uehara, N. *et al.*: *Jpn. J. Cancer Res. (GANN)* **59**: 155-157, 1968.
- 2) Shibata, S., Nishikawa, Y., Cheng, F.M. *et al.*: *Jpn. J. Cancer Res. (GANN)* **59**: 158-160, 1968.
- 3) Ikekawa, T., Uehara, N., Maeda, Y. *et al.*: *Cancer Res.* **29**: 734-735, 1969.
- 4) Ikekawa, T., Saitoh, H., Feng, W. *et al.*: *Chem. Pharm. Bull.* **40**: 1954-1957, 1992.
- 5) 池川哲郎・他: きのこ抗腫瘍研究20年, 長野県農村工業研究所, 1989.
- 6) 千原呉郎: 薬学雑誌 **108**: 171-186, 1988.
- 7) 前田幸子, 石村和子, 千原呉郎: 蛋白質 核酸 酵素 **21**: 425, 1976.
- 8) Yoshioka, Y., Sano, T. and Ikekawa, T.: *Chem. Pharm. Bull.* **21**: 1772-1776, 1973.
- 9) Yoshioka, Y., Ikekawa, T., Noda, M. *et al.*: *Chem. Pharm. Bull.* **20**: 1175-1180, 1972.
- 10) Yoshioka, Y., Emori, M., Ikekawa, T. *et al.*: *Carbohydrate Res.* **43**: 305-320, 1975.
- 11) Han, S.B., Lee, C.W., Jeon, Y.J. *et al.*: *Immunopharmacology* **41**: 157-164, 1999.
- 12) Yoo, I.D. *et al.*: *Chem. Pharm. Bull.* **43**: 2105-2198, 1995.
- 13) Yoo, I.D. *et al.*: *Chem. Pharm. Bull.* **44**: 1093-1095, 1996.
- 14) Sasaki, T., Arai, Y., Ikekawa, T. *et al.*: *Chem. Pharm. Bull.* **19**: 821-826, 1971.
- 15) Ohkuma, T., Ikekawa, T. and Tanaka, S.: *Lyon Mediterren Medical* **10**: 25-30, 1982.
- 16) Ohkuma, T., Otagiri, K., Ikekawa, T. *et al.*: *J. Pharm. Dyn.* **5**: 439-444, 1982.
- 17) Ohkuma, T., Tanaka, S. and Ikekawa, T.: *J. Pharm. Dyn.* **6**: 88-95, 1983.
- 18) Otagiri, K., Ohkuma, T., Ikekawa, T. *et al.*: *J. Pharm. Dyn.* **6**: 96-104, 1983.
- 19) 池川哲郎・他: 未発表データ
- 20) Ikekawa, T., Maruyama, H., Miyano, T. *et al.*: *Jpn. J. Cancer Res.* **76**: 142-148, 1985.
- 21) Ikekawa, T., Saitoh, H., Feng, W. *et al.*: *Chem. Pharm. Bull.* **40**: 1954-1957, 1992.
- 22) 斎藤英晴, 馮 威健, 池川哲郎・他: 薬学雑誌 **117**: 1006-1010, 1997.
- 23) 池川哲郎・他: 第51回日本癌学総会講演要旨, 1992.
- 24) 松沢恒友, 佐野満昭, 池川哲郎・他: 薬学雑誌 **118**: 623-628, 1997.
- 25) 松沢恒友, 斎藤英晴, 佐野満昭・他: 薬学雑誌 **118**: 476-481, 1998.
- 26) 平松 緑, 枝松 礼, 河野雅弘・他: ESRとフリーラジカル (西川, 吉川・編), 日本医学館, 1989, p. 156.
- 27) 川岸舜朗: 活性酸素と医食同源 (井上・編著), 共立出版, 1996, p. 240.
- 28) 上野紘都・他: 未発表データ





