

1 越後白雪茸 (Basidiomycetes-X) の 抗肥満、肝臓保護作用

小西 徹也

新潟薬科大学 名誉教授

はじめに

キノコはミネラルやビタミンなどの微量栄養素やアミノ酸などを多く含み、カロリーの少ない美味な健康食材として身近なものである。加えて、さまざまな機能性二次代謝物の宝庫でもあり、食用には向いていないキノコを含めて医薬品やサプリメントへの応用性の高い機能素材としても昔から注目されてきた¹⁾。最近ではキノコを常食にしている人は認知症リスクが低い²⁾、寿命が長い³⁾というコホート研究などもあり、キノコの健康作用についてはますます関心が高まっている⁴⁾。そのために既存のキノコの機能性研究だけでなく、新しいキノコ素材の探求にも関心が向けられている。本稿では1998年に新潟県魚沼山地で採取された菌の培養により得られたユニークなキノコ、越後白雪茸の紹介と機能性食品への応用について紹介する。

越後白雪茸

越後白雪茸（白雪茸と通称）はトリフ様の不定形の菌糸塊を形成することから、当初白トリフとして菌学会で報告されたが、後に詳細なDNA解析の結果、担子菌に属する新しいキノコ（学名：Basidiomycetes-X）と同定され、

2000年に筑波の特許生物寄託センターに登録された（PTC/JP2004/006418）。担子器を作らない特徴があり人工培養でしか入手できない貴重な素材である。（図1） β -グルカン含有量がアガリクスなどに比べて高いことも特徴で、当然抗がん作用や免疫調整作用などが期待される素材であり、実際、マウスの脾臓における抗体産生細胞の顕著な増加や末期ガン患者におけるNK細胞活性増強などの未発表の観察や、臨床応用によるアトピー皮膚炎改善⁵⁾などの先行的な観察もあった。そのため、基礎的な学術研究の必要性が認識され、本素材に興味を持つ研究者による基礎研究、応用研究の推進を図るための白雪茸研究会が発足し、組織的な研究が加速、特徴的な抗酸化活性⁶⁾や、抗炎症、免疫調整作用^{5, 7)}、抗肥満作用^{8, 9)}、肝臓保護作用^{8, 10, 11)}など多彩な機能が明らかにされてきており、機能性食品素材、医薬品素材としての応用が期待されている¹²⁾。特有の成分としてβチルアミド側鎖を有するピロールアルカロイドの存在など成分研究も進み^{13, 14)}、それらの成果を背景としてヒト評価、用量試験も行われ¹⁵⁾、本キノコ粉末を主成分とした機能性表示食品（iBest L Pro）も誕生している。

白雪茸の抗肥満、肝臓保護作用

白雪茸の特徴的な機能性には抗肥満作用がある。肥満は2型糖尿病のリスク因子で、その予防や改善には機能性食品の有効利用が期待されている。高脂肪高ショ糖食 (HFHS) 摂取によるラットの肥満モデルや遺伝的肥満ラット (OLETF) を用いて白雪茸の抗肥満作用が調べられ、両モデルで HFHS 食に白雪茸乾燥粉末を5%混ぜることにより体重増加が顕著に抑制されること、内臓脂肪、体脂肪の蓄積も著しく低減することが明らかになった。同時に、脂肪肝の抑制とそれに伴う肝障害マーカーの上昇抑制など肝臓保護作用も確認された⁸⁾。インスリン感受性の改善、アディポネクチンの顕著な発現増加⁹⁾ などが観察されたことから白雪茸の抗肥満作用は代謝改善機能によるものと考えら

れる。(図2)(図3) 肝機能保護作用についてはさらにラットの非アルコール性肝炎 (NASH) モデルを使った作用解析が行われ、白雪茸が非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) から NASH への移行を阻止し、あるいは NASH を改善する作用を持つことが明らかにされた^{10, 11)}。病理組織学的な観察では NASH から肝硬変への移行を示唆する繊維化の抑制も観察された (図4)。これらの作用は基本的には肝臓における脂肪酸代謝の促進によることが明らかにされ、また IL6 などの炎症マーカーの抑制も有意に認められていることから、抗炎症作用、免疫調整作用が白雪茸機能の背景として重要なことが示唆される。また、酸化ストレスはこの種の疾患にかかわる基本的な因子であるが、白雪茸は高い抗酸化活性、特に高いヒドロキシラジカル消去活性を持つという特徴が明らかにされている。

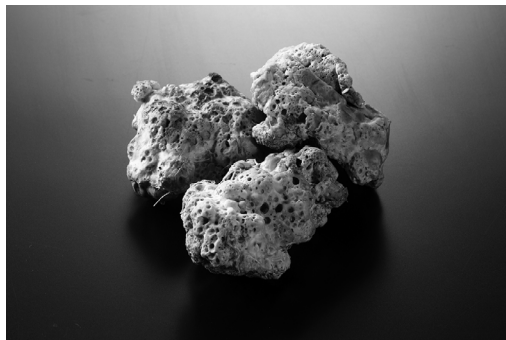


図1 越後白雪茸の外観

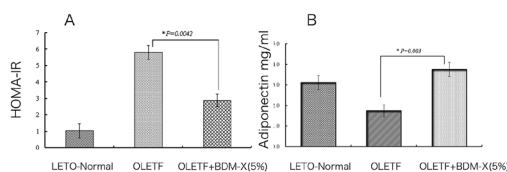


図3 インスリン感受性改善作用 (A) とアジポネクチン発現促進作用 (B)

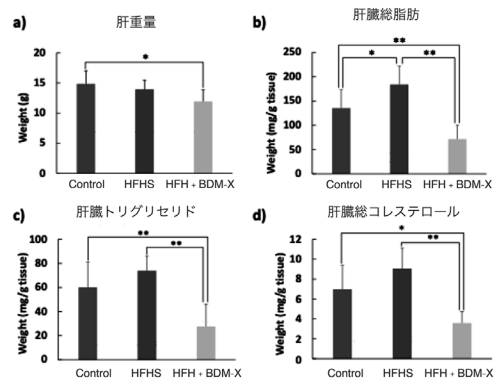


図2 脂肪肝生成抑制作用

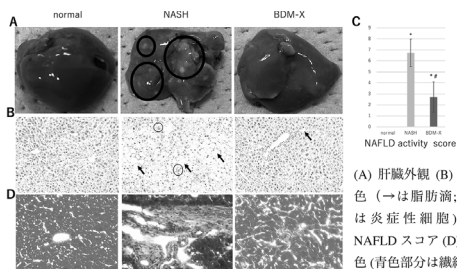


図4 非アルコール性肝炎の発症抑制・改善作用

その活性は *in vitro* だけでなくストレプトゾシン (STZ) 投与で起こしたラット肝臓障害モデルでも、ヒドロキシラジカル損傷マーカーであるニトロチロシンの産生が白雪茸投与により抑えられることで示された⁶⁾。

肝機能改善作用を評価項目に、白雪茸粉末錠剤 (iBest L Pro) 摂取による無作為二重盲検による評価、用量試験も行われ、肝機能マーカー、特に AST の改善作用がヒトでも確認された¹⁵⁾。

肥満や高血圧など代謝症候群の認知症発症リスク¹⁶⁾ への影響は知られていたが、最近、認知機能やうつに関係する脳の神経成長因子 (BDNF) の発現が抑えられると NASH (最近では代謝性非アルコール性肝障害 MNASH に改称) を発症することが報告された¹⁷⁾。BDNF は食欲や肥満にも関係する因子であり、脳-肝相関がより具体的に明らかになった。白雪茸の脳機能に対する作用など今後の研究が待たれるが、肝機能は長寿社会における健康とウェルネスな生活を維持するための重要な要素であり、肝臓保護作用を持つ機能性食品への期待は大きい。

その他の作用

顕著な抗肥満作用、肝機能保護作用以外にも、

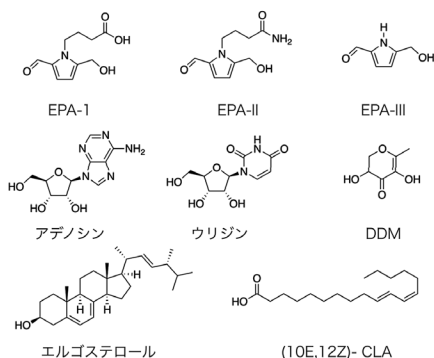


図5 白雪茸の主要成分

白雪茸の抗炎症、免疫調整機能は白雪茸粉末 300mg を3ヶ月摂取することで顕著なアトピー改善が認められたヒトや⁵⁾、ラットのアトピー性皮膚炎モデル⁷⁾ で実証されている。

白雪茸エキスの長期摂取による腸内細菌叢変化も調べられ、肥満に関係する *Allobaculum* の低下傾向、*Muribaculaceae*, *Bacteroides* などの短鎖脂肪酸生成菌の相対的な増加、ムチン分解に関係する *Akkermansia* などが増加傾向を示すことがわかった (2023 年度白雪茸研究会)。今後さらに抗肥満、肝機能保護作用の分子メカニズムの解明を含めた研究の一層の進展が望まれている。

機能性成分

白雪茸の機能性成分の単離・同定も進められていおり、図5に同定された主要成分を示す^{13, 14)}。プチルアミド側鎖を持つピロールアルカロイドは白雪茸で新規に見つかった成分である。メタボローム解析ではキノコ類には合成系のないと言われるフラボノイド類についても8種の存在が示唆されている。今後さらに詳細な成分同定により機能性の分子機構の解明が進展するものと期待される¹⁸⁾。

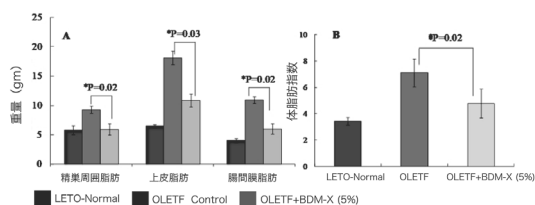


図2 12週間摂取後の蓄積脂肪の比較

終わりに

肥満や脂肪肝、2型糖尿病などは、病態マーカーでは異常が見られるが普通の生活ができる状態として定義された“現代的未病”であり、入院、介護の必要な疾患への進行を抑え、改善を図る“未病ケア”のターゲットである¹⁹⁾。代謝疾患は生体のホメオスタシスの破綻に起因すると考えられ、ホメオスタシスは生体内の種々の代謝過程の相互の関係により保たれていることを考えると、単一分子（医薬品）による単一標的作用という戦略よりは主要、微量栄養素と食品機能因子の複合作用が期待できる食（食品）による改善がより効果的であることは容易に予想できる²²⁾。キノコはその意味で微量・主要栄養素と高分子、低分子の機能性食品因子からなる複合体としての特性を持つことからホメオスタシスの改善を通した未病ケアという戦略からは理想的な機能性食品素材といえる²⁰⁾。白雪茸に同定された既知の化合物のいずれもが抗糖尿病作用や抗炎症、免疫調整作用に関係することも知られていることからこれらの成分が統合的に寄与することで未病ケア機能食品としての白雪茸の優位性が発揮されているものと考えられる。

文献

1. Sanchez C., Bioactives from Mushroom and Their Application. Chapter 2, *Food Bioactives*, ed. by Puri M., Springer International Publishing AG 2017, DOI 10.1007/978-3-319-51639-4_2
2. Zhung S., et al, Mushroom Consumption and Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. (2017) *J Am Geriatr Soc* 65: 1462-1469. doi: 10.1111/jgs.14812
3. Ba DM, et al, Association of mushroom consumption with all-cause and cause-specific mortality among American adults: prospective cohort study findings from NHANES III, (2021) *Nutr J* 20: 38 doi: 10.1186/s12937-021-00691-8
4. Anusiya G., et al, A review of the therapeutic and biological effects of edible and wild mushrooms. (2021) *Bioengineered* 12: 11239-11268 <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2001183>
5. Minami, K.; Watanabe, T.; Yukami, S.; Nomoto, K. Clinical trials of Basidiomycetes-X (FERMP-19241) on the patients with atopic dermatitis. (2007) *Med. Biol* 151, 306-311, (In Japanese with Abstract in English).
6. Watanabe T., et al, In Vitro and in Vivo Anti-oxidant Activity of Water Extract of Basidiomycetes-X, Newly Identified Edible Fungus. (2008) *Biol Pharm Bull* 31: 111-117
7. Watanabe K., et al, Basidiomycetes-X, an edible mushroom, alleviates the development of atopic dermatitis in NC/Nga mouse model. (2018) *Exper Mol Pathol* 105: 322-327
8. Sato S., et al, Anti-obesity effect of Echigoshirayukidake (Basidiomycetes-X) in rats. (2019) *Glycat Stress Res* 6: 198-211
9. Khatun MA., et al, Obesity preventive function of novel edible mushroom, Basidiomycetes-X (Echigoshirayukidake): Manipulations of insulin resistance and lipid metabolism. (2020) *J Trad Compl Med* 19: 245-251
10. Watanabe K., et al, Pharmacological Investigation of Ceraceomyces tessulatus (Agaricomycetes) in Mice with Nonalcoholic Steatohepatitis. (2020) *Int J Med Mushroom* 22: 683-692
11. Suzuki H., et al, Meal Ingestion of Ceraceomyces tessulatus Strain BDM-X (Agaricomycetes) Protects against Nonalcoholic steatohepatitis in Mice. (2022) *Int J Med Mushroom* 24: 41-52
12. Konishi T., et al, Nutraceuical and therapeutic significance of Echigoshirayukidake (Basidiomycetes-X), a novel mushroom found in Japan. (2019) *Glycat Stress Res* 6: 248-257
13. Sakamoto T., et al, Identification of a Novel Pyrrole Alkaloid from the Edible Mushroom Basidiomycetes-X (Echigoshirayukidake). (2020) *Molecules* 25: 4879
14. Sakamoto T., et al, Identification of Major Anti-oxidant components from the Edible Mushroom Basidiomycetes-X (Echigoshirayukidake). (2022) *Front Biosci (Elite Ed)* 14: 10
15. Yonei Y., et al, Effect and safety of Echigoshirayukidake (Basidiomycetes-X) on fatty liver: Stratified randomized, double blind, parallel-group comparison study and safety evaluation study. (2019) *Glycat Stress Res* 6: 258-269
16. Craft S., The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer Disease and Vascular Dementia. (2009) *Arch Neurol* 66: 300-305
17. Ichimura-Shimizu M., Brain-derived neurotrophic factor knock-out mice develop non-alcoholic seatohepatitis. (2023) *pathology* 261: 465-476
18. 20) Matsugo S., et al, Mushrooms as a Resource for Mibyou-Care Functional Food: The role of Basidiomycetes-X (Shirayukidake) and Its Major Components. (2022) *Nutraceuticals* 2: 132-149
19. Konishi T., Mibyou Care is A Key for Healthy Life Elongation: The Role of Mibyou-Care Functional Foods. (2021) *IntechOpen*, DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.101073>
20. Konishi T. Weak direct and strong indirect interactions are the mode of action of food factors. (2014) *Funct Food Health Disea*. 4;(6) doi: 10.31989/fhd.v4i6.7