

1 白雪茸 (Basidiomycetes-X) の機能メカニズムと化粧品応用の可能性

若命 浩二

北海道科学大学 薬学部 薬理学分野 教授

はじめに

いわゆるキノコ(担子菌)類の健康効果は、薬、食の両面から注目されてきた。

古くは漢方薬の原料として猪苓や茯苓(いずれもサルノコシカケ科に分類される担子菌の菌核)、医薬品としては、シイタケの子実体より抽出した多糖体の注射薬(レンチナン)、カラタケの菌糸体より得られる糖タンパクの経口剤(クレスチン：現在は製造中止)などが挙げられる。

特にキノコ類の成分として、多糖体が注目されているが、構成糖、分岐鎖、タンパクとの結合、分子量などさまざまな要素が組み合わさることにより、多糖体の種類と機能は非常に多様となっている。

一方で、1980年代にショウジョウバエより発見された細胞表面上にあるToll様受容体(TLR)は、ヒトでは10種類が知られ、なかでもTLR2は菌由来のペプチドグリカンなどの多糖体を認識するとされている。つまり、多糖体の主な薬理効果として、自然免疫を活性化することが知られているが、これはマクロファージ、樹状細胞上のTLR2への刺激による。TLRは特異性の低い受容体であることからパターン認識受容体(PRRs)とも呼ばれ、前述

した多様な多糖体の構造、種類に対しても対応できる。

これらのことから「キノコの主成分は多糖体であり、その多糖体が免疫を高めて健康を維持させる。」と広く知られるようになってきた。しかし、当然ながらキノコは多糖体以外の成分も豊富に含み、その応用範囲も多くの可能性がある。そのことを踏まえて、本稿では白雪茸の成分や薬理活性を中心に解説する。

白雪茸

白雪茸(学名:Basidiomycetes-X)は、新しいキノコとして筑波の特許生物寄託センターに登録されている(PTC/JP2004/006418)。この白雪茸の詳細については、本誌のバックナンバー「特集 機能性表示食品による健康増進シリーズ18」を参照されたい。

試験研究、製品化に適用される白雪茸は、白雪茸の菌糸塊を粉碎、乾燥、滅菌した粉末またはその熱水抽出エキスであり、茶褐色で特有のにおいがある。栄養学的には、糖質36.7%、食物繊維32.7%、タンパク質16.0%、灰分4.5%の順で検出されている。そのうち、 β グルカン量は13.5%である。毒性、刺激性については、変異原性試験、急性毒性試験(マウス)、90日

亜慢性毒性試験（ラット）、ヒト皮膚刺激試験（パッチテスト）、ヒト至適摂取容量摂取試験（UMIN：R000038302）のすべてにおいて陰性であった。

これまでの研究論文、学会発表では、免疫調節、抗酸化、肝機能改善の報告が多い。特に、ヒト臨床研究の結果、機能性表示食品として「健康な人の健常域でやや高めの肝機能を評価する指標である酵素値のひとつ（AST）の改善に役立つ機能があることが報告されています。」と届け出がされている。（届出番号：G632）

白雪茸の成分

白雪茸の栄養学的特性は前述の通りであるが、白雪茸の独自の新規成分としてブチルアミド側鎖を持つピロールアルカロイドが報告されている。ピロールアルカロイド類は、生薬原料にもなる枸杞からも単離されており、食品としての安全性もさることながら、細胞レベルで腫瘍細胞の増殖抑制作用などが報告されている。

さらに我々は、白雪茸についてメタボローム解析技術を用いて、網羅的に成分のプロファイリングすることを試みた。結果、EC-MSとLC-MSを組み合わせて用いた測定により、白雪茸に含まれる低分子有機化合物を少なくとも472成分（親水性368成分、親油性104成分）を定性的に検出することができた。これらには、アミノ酸、飽和および不飽和脂肪酸、ヌクレオチド、糖、様々な種類のジエーおよびトリペプチドのような一般的な栄養素、エルゴステロール、テストステロン、テストステロンなどのステロイドなどであった。

さらに複数のポリフェノール（フラボノイド）の存在があくまでも定性的ではあるが明らかになった。たとえば、7,8-ジヒドロキシクマリン、7-ヒドロキシクマリン、アピゲニン-7-O-グルコシド、アピゲニン-8-C-グルコシド、エリオディ

クチオール-7-オネオヘスペリドシド、エリオトリン、ガロカテキン、クリシン、ケルセチン、デルフィニジン、バイカリン、ルテオリンなどである。

ポリフェノールは抗酸化作用と抗炎症作用を持つよく知られた食品因子であり、酸化ストレスに関連した疾病の予防に重要な役割を果たす。白雪茸のこれらのポリフェノールが抗酸化、抗炎症作用の中心的な役割を果たしている可能性が考えられる。一方で、メタボローム解析は標品と化合物のリテンションタイム、分子量の一致により化合物を推定しているため、今後の成分構造の詳細な解析が必要である。

白雪茸の免疫調節作用

白雪茸の主要成分である多糖体（ β グルカン）は、自然免疫系のTLR2のリガンドであることが知られている。TLRは、生体の細胞表面のいたるところに存在するが、特にマクロファージ、樹状細胞は自然免疫系を発動させるために重要な役割を担っている。

マクロファージなどの細胞表面上のTLR2が白雪茸由来の β グルカンを認識すると、細胞内のシグナル伝達を介して転写因子NF- κ Bを活性化、その結果炎症性サイトカイン（TNF、IL-1、IL-6など）が産生されて抗腫瘍作用、炎症反応などの免疫調節作用が誘導される。

動物を用いた実験では、マウスの腹腔に白雪茸エキスを投与し、18時間後に腹腔内に集積したマクロファージをカウントしたところ濃度依存的にマクロファージの集積がみられ（図1）、さらに白雪茸に感作されたマクロファージには貪食能の促進が観察された（図2）。さらに我々は、TLR2遺伝子をノックアウトし、TLR4のみを発現させたHEK293 mTLR4/MD2/CD14細胞を用いて白雪茸エキスと共培養した。その結果、白雪茸では濃度依存的にIL-8の産生促

進が確認された (図 3)。すなわち、TLR4 のリガンドは糖脂質 (LPS) と知られているが、白雪茸の中にも糖と脂質が結合し、TLR4 に認識されるパターン分子が存在することが分かった。このことから、白雪茸の免疫調節作用は β グルカンのみならず多様な成分が関与していると考えられる。

白雪茸の化粧品への可能性

白雪茸は多様な成分を有しており、 β グルカンによる免疫調節作用以外の薬理活性を有していることは想像に難くない。そこで我々は皮膚科領域に着目し、白雪茸の外用剤、化粧品としての有用性の検討を行った。

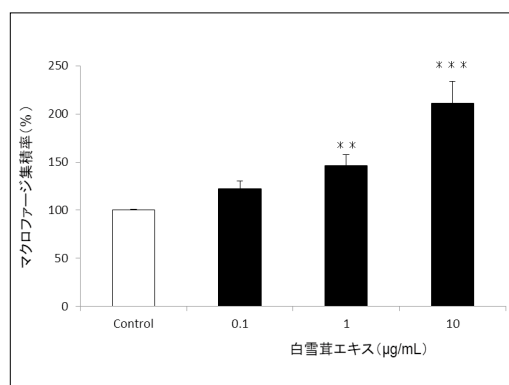


図 1 白雪茸エキスによるマウス腹腔内マクロファージ集積率

抗酸化作用：2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) と白雪茸エキスを混和し、吸光度を測定することによって、白雪茸エキスの DPPH ラジカル消去作用を算出した。その結果、75μg/mL で約 60% のラジカル消去活性を示し、600μg/mL では完全に DPPH ラジカルを消去させた (図 4)。活性酸素は、紫外線や雅楽物質などによって産生され、タンパクの変性などを引き起こす。白雪茸は活性酸素を除去することにより、各種疾患を予防的に抑制する可能性が考えられた。

ヒアルロン酸産生促進作用：ヒト繊維芽細胞に白雪茸エキスを 10~150μg/mL 添加して 48 時間培養し、その上清中に産生されたヒアルロン酸を ELISA 法によって定量した (図 5)。そ

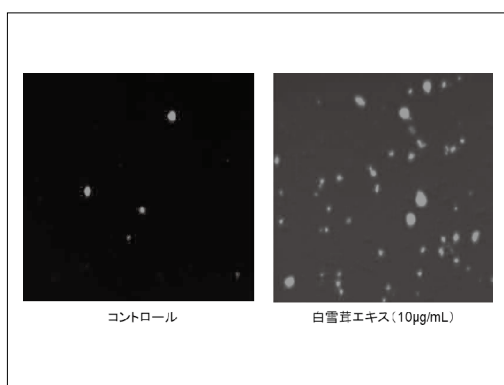


図 2 白雪茸エキスによるマクロファージ貪食活性促進 (蛍光ビーズ取り込み法による顕微鏡写真)

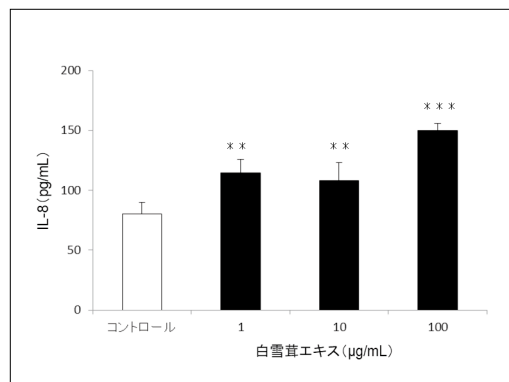


図 3 白雪茸エキスによる IL-8 産生促進作用 (TLR4 刺激作用)

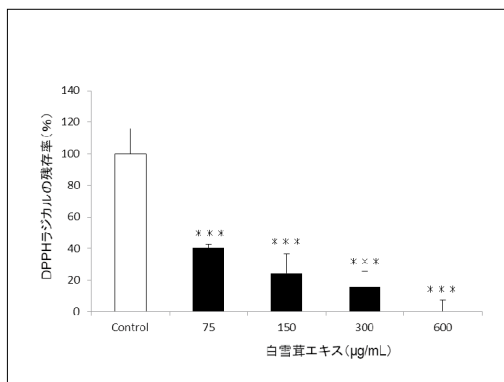


図 4 白雪茸エキスによるラジカル消去作用

の結果、いずれの濃度においても有意にヒアルロン酸の産生を促進させたことから、白雪茸は皮膚の柔軟性や潤いに関与している可能性が考えられた。

美白作用：マウス由来 B16 メラノーマ細胞と白雪茸エキスを 72 時間共培養し、その上清に産生されたメラニン生成率を吸光度法によって算出した。その結果、白雪茸エキスは 100 μ g/mL の濃度で有意にメラニンの生成を抑制した (図 6)。さらに、メラニン前駆体 (DHICA:5,6-ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸) を酸化重合させる実験系において、白雪茸エキスは 100 μ g/mL の濃度で有意に DHICA の黒化を抑制した (図 7)。肌の「シミやくすみ」は表皮色素細胞 (メラノサイト) によるメラニ

ン生成が関与しており、そのメラニン生成の合成経路にメラニン前駆体である DHICA の酸化重合 (黒化) がある。これらの生成を白雪茸エキスは抑制することから、肌の美白に効果的である可能性が考えられた。

抗エラスターゼ作用：基質の入ったチューブにエラスターゼ酵素と白雪茸エキスを混和し、37 $^{\circ}$ C で 15 分間インキュベートし、その溶液の吸光度を測定することによって、エラスターゼの阻害率を算出した。その結果、白雪茸エキス 300~1,000 μ g/mL の濃度で有意に抑制活性を示した (図 8)。エラスターゼは、真皮線維芽細胞が産生する弾力線維 (エラスチン) を分解する酵素であることから、白雪茸は肌の弾力の維持、シワの形成の阻止に役立つ可能性が考

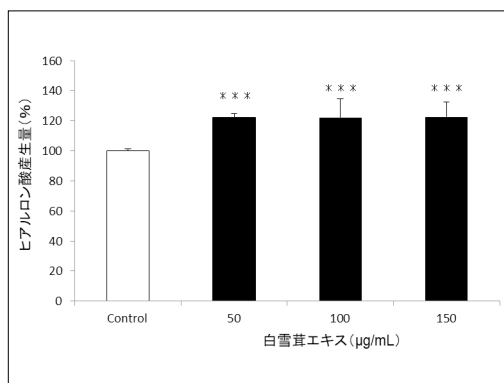


図 5 白雪茸エキスにヒアルロン酸産生促進作用

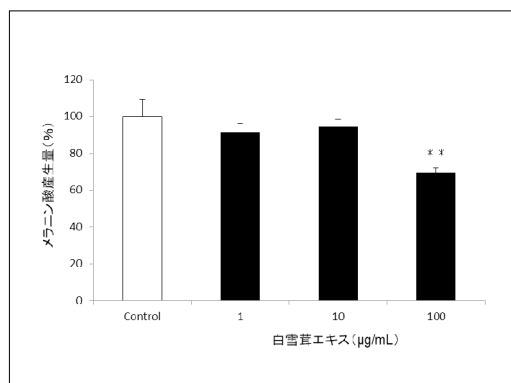


図 6 白雪茸エキスによるメラニン産生抑制作用

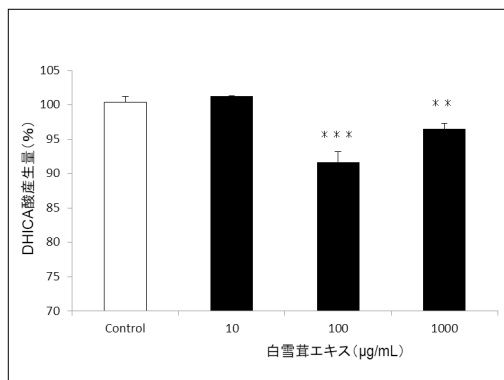


図 7 白雪茸エキスによる DHICA 黒化率抑制作用

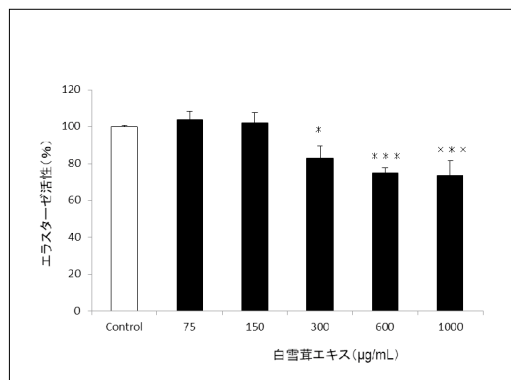


図 8 白雪茸エキスによるエラスターゼ活性抑制作用

られた。

育毛作用：マウスの背部を剃毛し、白雪茸エキスイ水溶液を12日間自由摂取、もしくは連日皮膚に塗布し、育毛の度合いをスコア化した。その結果、経口投与、塗布のいずれにおいても育毛スコアにおいて有意な発毛効果が見られた(図9)。前述のエラスターゼは、シワの形成以外にも抜け毛などにも関与している酵素である。これらの結果を総合的に鑑みても白雪茸には、頭皮の健康、育毛に効果的に作用する可能性が考えられた。

※本誌に掲載したグラフは、Dunnett 検定によって統計計算を実施した。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control

おわりに

酸化ストレスや炎症は、いわゆる「老化現象」の一因と考えられている。この老化現象は、さまざまな疾病の原因となるばかりか、「見た目の老化」にも大きく関わっている。今回は詳細の説明を省いたが、白雪茸は免疫を促進するだけでなく、免疫を調節する働きがあることが多く報告されている。すなわち、自然免疫が外来抗原に過剰に反応した際に炎症が惹起されるが、白雪茸は炎症を抑制することによって免疫

を調節していることが考えられる。

このように白雪茸の本来持っている免疫調節、抗酸化といった薬理作用は、抗老化(=アンチエイジング)の一端を担い、美容や育毛分野においてもその効果を発揮する可能性を秘めている。

参考文献

- ・ In Vitro and in Vivo Anti-oxidant Activity of Hot Water Extract of Basidiomycetes-X, Newly Identified Edible Fungus. Biol. Pharm. Bull. 31 (1) 111-117. (2008)
- ・ Basidiomycetes-X, an edible mushroom, alleviates the development of atopic dermatitis in NC/Nga mouse model. Experimental and Molecular Pathology (105) 322-327. (2018)
- ・ Anti-obesity effect of Echigoshirayukidake (Basidiomycetes-X) in rats. Glycative Stress Research. 6 (4): 198-211. (2019)
- ・ Effect and safety of Echigoshirayukidake (Basidiomycetes-X) on fatty liver: Stratified randomized, double-blind, parallel-group comparison study and safety evaluation study. Glycative Stress Research. 6 (4): 258-269. (2019)
- ・ Nutraceutical and therapeutic significance of Echigoshirayukidake (Basidiomycetes-X), a novel mushroom found in Niigata, Japan. Glycative Stress Research. 6 (4): 248-257. (2019)
- ・ Obesity preventive function of novel edible mushroom, Basidiomycetes-X (Echigoshirayukidake): Manipulations of insulin resistance and lipid metabolism. Journal of Traditional and Complementary Medicine. (10) 245-251. (2020)
- ・ Identification of a Novel Pyrrole Alkaloid from the Edible Mushroom Basidiomycetes-X (Echigoshirayukidake). Molecules. 25, 4879. (2020)
- ・ 未病ケアと食品機能：新しい機能性素材としての白雪茸 (Basidiomycetes-X). 食品加工, Vol41, No1 (2021)
- ・ Meal Ingestion of Ceraceomyces tessulatus Strain BDM-X (Agaricomycetes) Protects against Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. International Journal of Medicinal Mushrooms. 24 (1): 41-52. (2022)

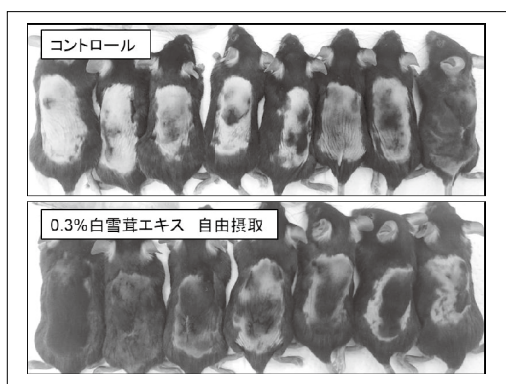


図9 白雪茸エキスイ経口摂取によるマウス育毛作用

