

【民間実用化研究促進事業（平成20～22年度）研究成果の概要】

(課題名) まいたけ免疫制御成分の特定と機能性食品としての開発研究
(受託者) 株式会社 雪国まいたけ
(統括責任者) 大平 正夫 (株式会社 雪国まいたけ 常務取締役)
(研究代表者) 田中 昭弘 (株式会社 雪国まいたけ 研究推進役)
(研究分担者) 小西 徹也 (新潟薬科大学 応用生命科学部教授)

1 試験研究の概要

(1) 試験研究の目的

まいたけに含まれる薬理活性成分を分離し、その成分と薬理活性の関連性を免疫制御の観点から究明し、糖尿病やアレルギーおよび自己免疫疾患に有効な成分を特定する。また、当該成分を食品として量産可能な生産体制を築き、特定保健用食品（トクホ）あるいは効果の明確な健康食品として上市する。

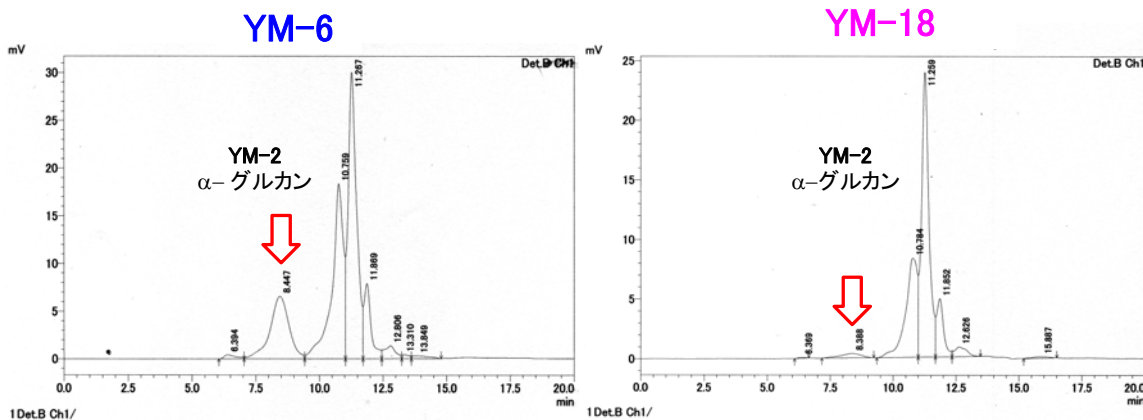
(2) 試験研究の概要

(株) 雪国まいたけにおいて各種画分を調製し、これらについて血糖値上昇抑制、脂質低下、整腸、アレルギー改善、自己免疫疾患改善等の機能をスクリーニングし、選抜された画分については小動物(マウス、ラット)の疾患モデル等を用いて機能を確認する。機能が明らかになった画分は、安全性試験を実施する。トクホ開発向けにはさらにヒト臨床的試験を実施し、開発・申請を行う。また、機能別画分については量産可能な技術開発をおこなう。

2 成果の概要

本委託事業で得られた分画と機能評価ならびにその製品化について。

(1) 凍結乾燥まいたけ粉末熱水抽出画分YM-6



原料 : 凍結乾燥まいたけ

原料 : 熱風乾燥まいたけ

YM-6、YM-18の各水溶液をHPLC(下記条件)にて分析。

- * 溶離液 : 0.1M NaNO₃(0.02% NaN₃)水溶液
- * 検出器 : 示差屈折計
- * 分析カラム : SB-806M HQ (カラムオープン温度 : 40.0°C)
- * 流速 : 1.000mL/min

図-1 YM-6(凍結乾燥粉末熱水抽出画分)とYM-18(熱風乾燥粉末熱水抽出画分)

まいたけには種々の酵素活性、例えばプロテアーゼやグリコシダーゼ活性が認められるため、まいたけの各成分変化を伴わないように、凍結乾燥を行い（従来の乾燥法は穏やかな温度上昇による熱風乾燥）粉末化後に熱水抽出したところ、図-1に示すように、特に分子量約40万付近のピーク（YM-2： α -グルカン；後述）において熱風乾燥粉末の熱水抽出体と大きく異なったクロマトグラム（サイズ排除クロマトグラフィー：SEC）が得られた。そこで、得られた抽出画分は開発番号YM-6として各種機能研究をおこなった。その結果、OVA感作マウス（BALB/c）において、0.5%混餌（1g/kg/day）では、脾細胞においてTh1優位な免疫応答（ $\text{INF-}\gamma$ /IL-4の上昇）を確認し、パイエル板細胞では、YM-6の摂取濃度（0.1, 0.5%混餌）に関わらずTh1型の免疫応答（ $\text{INF-}\gamma$ 、IL-12の上昇）を確認し、腸管においてTh1応答を誘導し、免疫応答を調節することが示唆された。さらに抗アレルギー機能をNCマウス、ピクリルクロリド（PCT）誘発アトピー性皮膚炎モデルで検証したところ、IgE産生を強力に抑制する（図-2）ことから、YM-6はTh1（ヘルパーI型T細胞）応答を強めることで炎症の発症を抑制すると推察された（MD：MDフラクション®；当社が販売する熱風乾燥粉末抽出製品）。

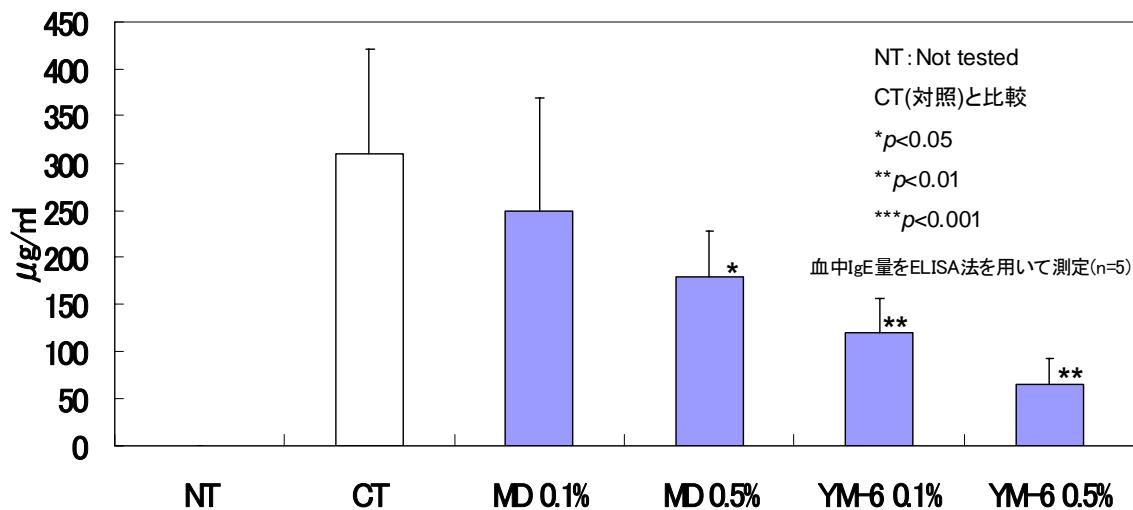
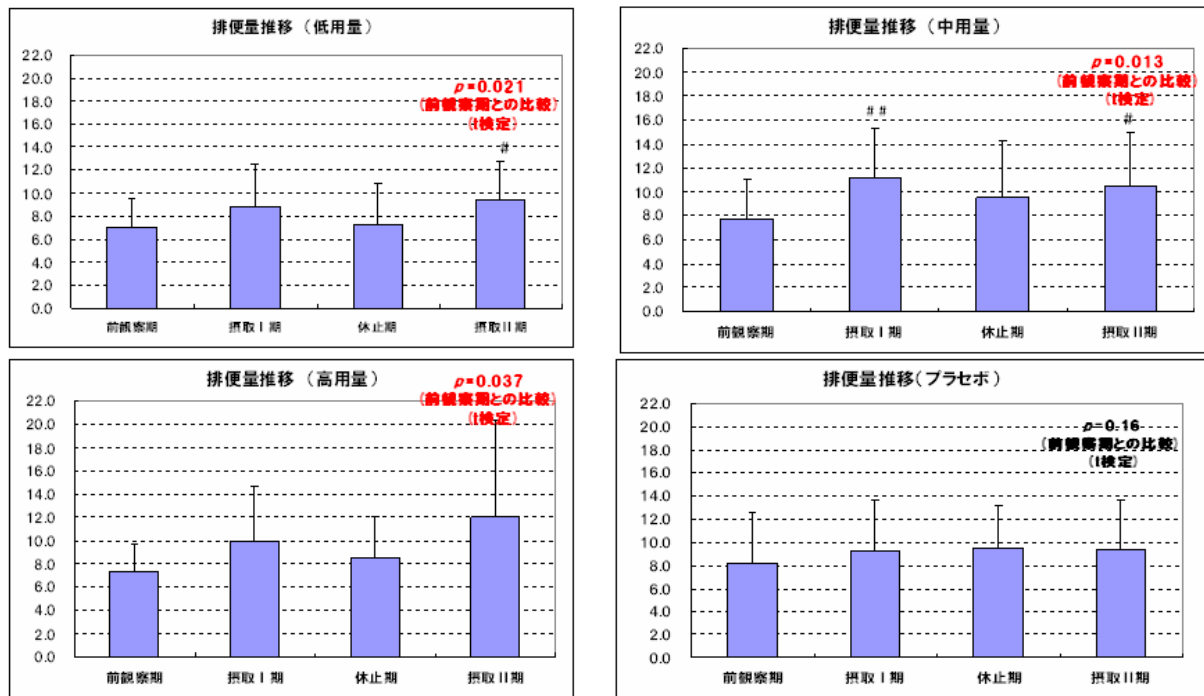


図-2 ピクリルクロリド（PCT）誘発アトピー性皮膚炎におけるIgE低下作用（摂取74日後）

上記の結果により、YM-6についてはアレルギー改善機能性食品（健康食品）として名称あるいはパッケージデザインを決定し、平成23年度中に販売を開始する。

(2) 熱風乾燥まいたけ粉末熱水抽出後画分YM-11



#, ##: 前観察期間と比較して有意差あり (多重比較)

図-3 YM-11の用量設定試験 (便秘傾向女性に対する二重盲検群間並行法、投与期間は2週間)

MDフラクション®抽出後の残渣でマイタケ繊維を主成分(繊維分約65%)とするYM-11について、食物繊維として代表的な機能である整腸作用について検討した。その結果、Wistar系ラットで糞中水分量、糞便量、糞便個数を増加し、糞便の腸内通過時間を短縮、また、盲腸内pHを低下することから整腸機能を確認。そこで、ヒト臨床的試験で用量設定を行ったところ、中用量 (3.12g/日) および高用量 (6.24g/日) の摂取群において、プラセボ群と比較して排便回数が有意に増加した (図-3)。今後はトクホ申請に向けてヒトでの有効性試験でその効果を明確にする。また、YM-11は糖尿病モデルとしては日本人に多いとされる、肥満を伴わない2型糖尿病のモデルラットであるGK (Goto-Kakizaki) ラットに対する長期投与における血糖値上昇を抑制する他、Wistar系ラットで脂質摂取後の血中TG濃度上昇の抑制効果を確認。YM-11は便秘改善の他、脂質低下(中性脂肪、コレステロール)、血糖値上昇抑制作用を有することから、トクホ取得とは別途にメタボリック症候群の方に対する機能性食品として開発上市する方向で進めている (平成24年度発売予定)。

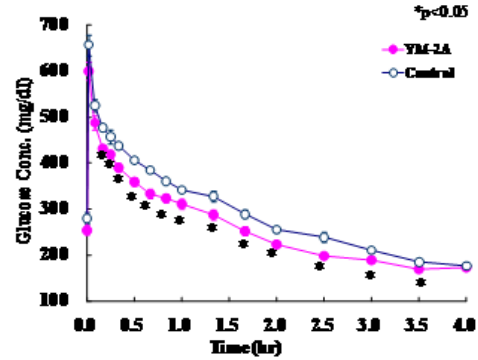
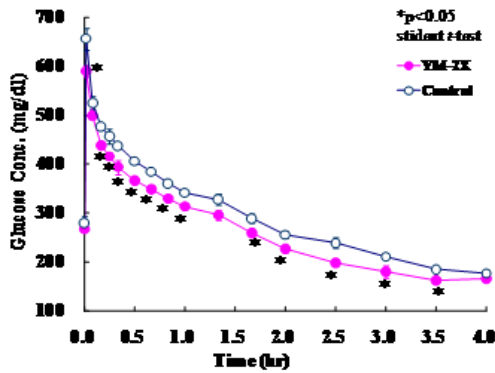
(3) まいたけに含有される機能性 α -グルカンYM-2取得方法の確立

凍結乾燥まいたけ粉末熱水抽出画分YM-6に含有され、SECで分子量約40万のピークに位置するYM-2は α - (1→6) 分岐鎖を有する α - (1→4) -D-グルカンであると同定された。YM-2はYM-6から水とエタノールを用いた沈殿化法により、純粋な α -グルカンとして分離できる。内在酵素を作用しないよう、80℃以上の熱水に凍結乾燥粉末を投入して2気圧121℃で30分間抽出することによりYM-2A【平均分子量約40万、 α - (1→4) : α - (1→6) =約12:1】を得ることができ、また、同粉末に内在酵素を作用(55℃、30分)させた後、同様に抽出した場合、分岐比率の高いYM-2G【平均分子量約50万、 α - (1→4) : α - (1→6) =約6:1】が得られることが判明した。

(4) まいたけに含有される α -グルカンYM-2の機能性

YM-2の機能性を調べる一環として、GKラットでのYM-2X（熱風乾燥まいたけ由来 α -グルカン；分岐比率はYM-2Gと近似）とYM-2A（凍結乾燥まいたけ由来）の長期投与（100日間）試験を実施した。

グルコース静脈内投与後の血糖値



インスリン静脈内投与後の血糖値

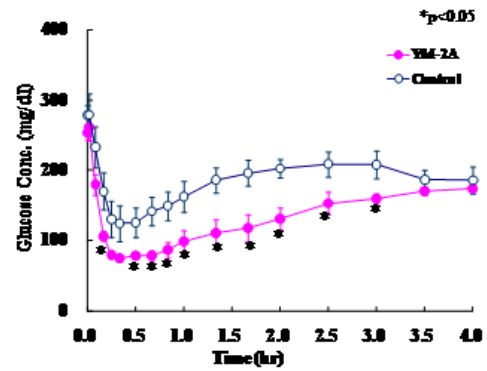
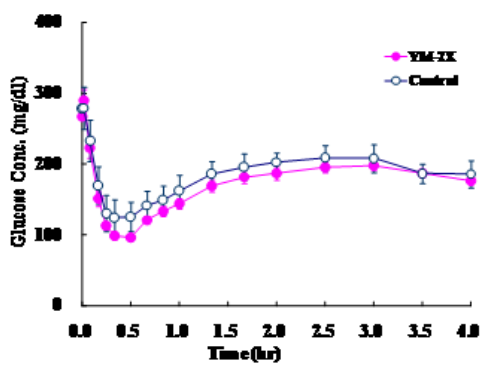


図-4 GKラットでのYM-2XとYM-2Aの血糖値上昇抑制作用

その結果、YM-2Xおよび-2Aにグルコース負荷時の血糖値上昇抑制作用が有意差を持って示されたが、インスリン負荷時の血糖値上昇抑制作用、即ち、インスリンの感受性はYM-2Aの方が顕著であった（図-4）。また、基礎的な評価ではあるが、YM-2Aは経口投与（5mg/日/マウス）で、A型インフルエンザウイルス（A/NWS/33, H1N1亜型）感染マウス（BALB/c）モデルにおいて肺および気管支肺胞洗浄液中のウイルス量を低下する機能が認められた（タミフルは0.2mg/日/マウス）。尚、興味深いことに、分岐比率の高いYM-2Gは同用量で有効性を示さなかった（図-5）。

これらの結果は、まいたけに含まれる栄養物質と考えられる α -グルカンはでん粉やグリコーゲンと同様の構造でありながら、長期摂取（経口）により血糖値上昇抑制あるいはインスリン感受性の向上機能、また、抗インフルエンザ機能を示した。しかしながら、その分岐比率により活性が異なることも判明した。これらのことは栄養科学的に新規な発見と考えられる。

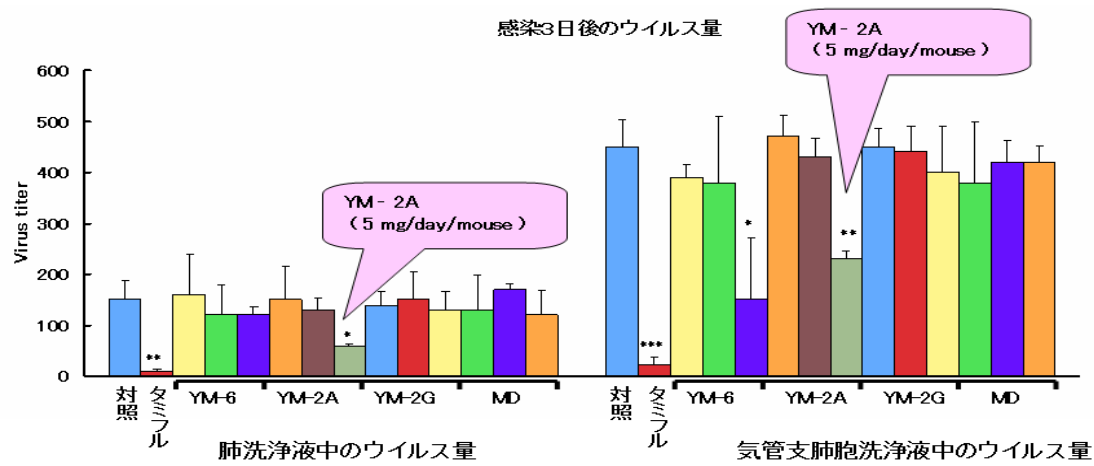


図-5 YM-2Aのインフルエンザ治療効果

3 成果を踏まえた今後の事業化の見通しについて

- ・凍結乾燥粉末熱水抽出画分YM-6
抗アレルギー用健康食品として発売（平成23年度）
- ・まいたけ繊維を主成分（繊維分約65%）とするYM-11
メタボリック症候群改善用健康食品として発売（平成24年度）。
- ・YM-2A（まいたけα-グルカン、販売時期未定）
YM-2Aをインスリン感受性向上（抵抗性改善）あるいは抗インフルエンザ機能食品として上市する。

4 問い合わせ先

株式会社雪国まいたけ 研究推進役 田中 昭 弘
 TEL：025-778-0151
 FAX：025-778-1282
 e-mail address：a-tanaka@maitake.co.jp
 URL：http://www.maitake.co.jp/