



きん し たい シイタケ菌糸体の有用性

シイタケ菌糸体抽出物とがん免疫抑制解除



豊富な有用成分を含有する シイタケ菌糸体抽出物

私たちが普段食べているシイタケは子実体（しじつたい）と呼ばれる部分です。実はシイタケには菌糸体（きんしたい）と呼ばれる状態があり、この菌糸体が栄養を貯め込んで成長がピークを迎えると普段食べる子実体が生み出されるのです。つまり、菌糸体は子実体の母体のようなものといえます（図1）。

このシイタケ菌糸体には数多くの菌株があり、そのなかでも選び抜かれた有用性の高い菌株をじっくりと時間をかけて培養し、熱水で抽出したものが「シイタケ菌糸体抽出物」です（図2）。シイタケ菌糸体抽出物（以下、「シイタケ菌糸体」と略す）には、 β （ベータ）グルカンの他、特徴的な成分として α （アルファ）グルカン、アラビノキシランやシリンガ酸、バニリン酸、リグニンなどの複数の有用成分が含まれていることが論文で報告されています（図3）。

図1：シイタケ菌糸体

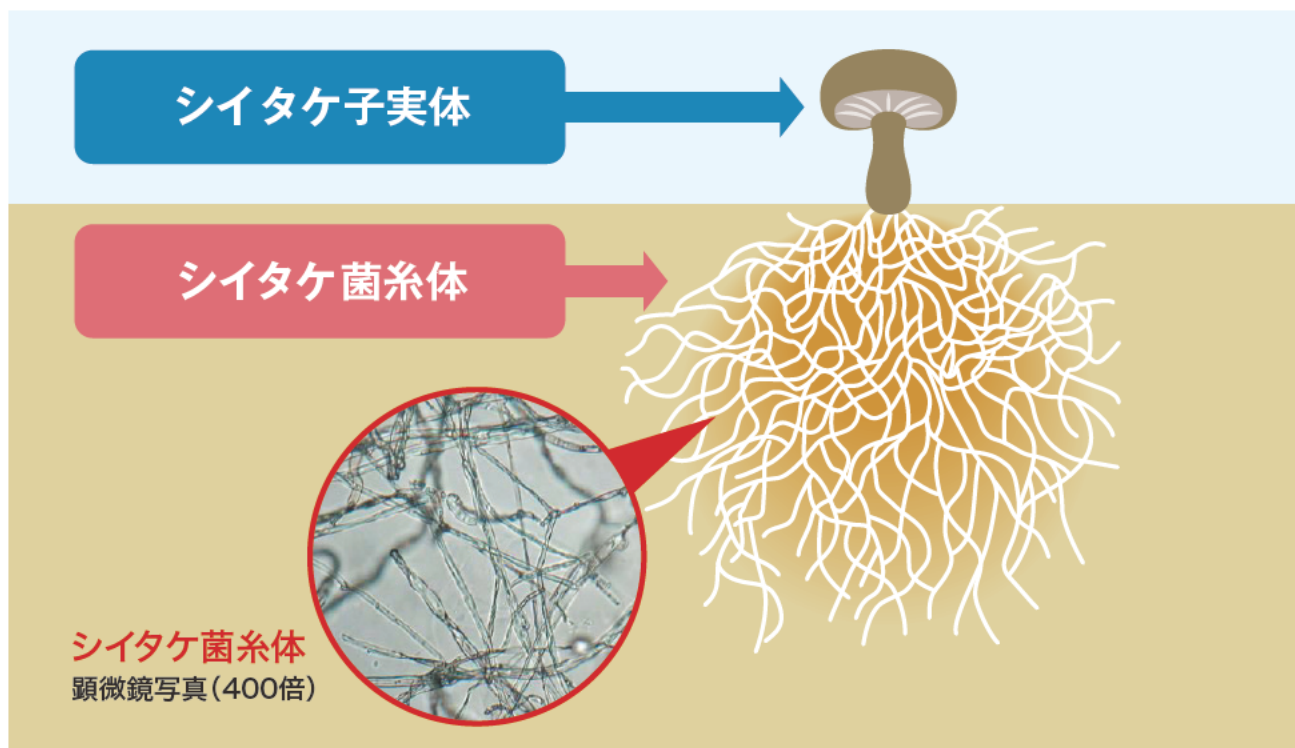
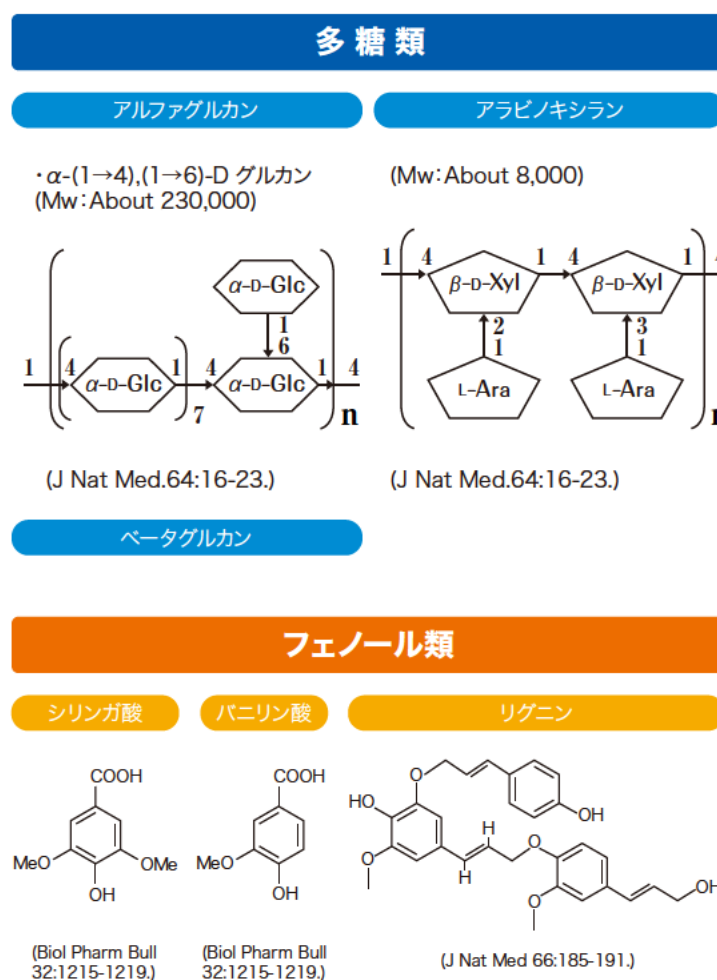


図2:シイタケ菌糸体抽出物の生産・製造工程



図3:シイタケ菌糸体抽出物に含まれる主な有用成分



がん患者を対象とした 豊富な臨床研究実績

シイタケは古くから一般的に健康によい成分として食されてきましたが、シイタケの子実体由来のβグルカン「レンチナン」が抗がん剤として承認されたこともあり、がんと免疫に関わる研究が盛んに行われるようになりました。その後、シイタケの菌糸体に対する注目も高まり、東京大学、富山医科薬科大学（現富山大学）などのグループがシイタケ菌糸体の抗腫瘍、免疫調節作用の基礎研究を開始しました。その後小林製薬などの企業も研究に取り組み始め、複数の大学医学部でも臨床研究が行われるようになり、その臨床研究成果が論文で報告されています（図4）。

特に、2001年から臨床効果を検証する大学医学部を中心とする研究会が始まり、大阪大学医学部、福岡大学医学部、金沢大学医学部などこれまでに全国10以上の研究機関が参加して、がん患者を対象とした臨床研究が進められています（図5）。次に、主な臨床研究報告を3つ紹介します。

図4：シイタケ菌糸体のがん患者を対象とした主な臨床研究論文報告

NO.	対象	方法	結果	引用
1	乳がんホルモン療法施行患者	1コース：ホルモン療法 2コース：ホルモン療法+シイタケ菌糸体エキス	QOL上昇、免疫指標（IFN γ ）上昇	Suzuki N. Asian Pac J Cancer Prev 14:3469-3472.2013
2	乳癌術後補助化学療法	1コース：化学療法 2コース：化学療法+シイタケ菌糸体エキス	QOL維持、免疫指標（NK活性）維持、抗がん剤による白血球減少抑制	Nagashima Y. Onco Targets Ther 6:853-859. 2013.
3	免疫療法施行者	1コース：免疫細胞療法 2コース：免疫細胞療法+シイタケ菌糸体エキス	QOL上昇、免疫指標（IFN γ ）上昇、免疫抑制（Treg）の進行抑制	Tanigawa K. Altern Ther Health Med. 22(4):36-42 2016.
4	消化器癌化学療法施行患者	1コース：化学療法 2コース：化学療法+シイタケ菌糸体エキス	QOL上昇、免疫指標（NK活性）上昇、免疫抑制（IAP）の進行抑制	Yamaguchi Y. Am J Chin Med 39:451-459. 2011.
5	消化器癌化学療法施行患者	1コース：化学療法 2コース：化学療法+シイタケ菌糸体エキス	抗がん剤の副作用軽減	Okuno K. Asian Pac J Cancer Prev 12(7):1671-1674. 2011.
6	様々な背景を有するがん患者	シイタケ菌糸体エキス4週間摂取	QOL上昇、特に進行ステージで有意なQOLの改善	Kyo H. 日本補完代替医療学会誌 (in press)

図5:大学医学部を中心とする臨床研究会



- 大学医学部 : 全国9カ所
- 総合病院 : 全国6カ所
- クリニック : 全国13カ所



これまでの参加施設

- ・大阪大学医学部 ・金沢大学医学部
- ・福岡大学医学部など全国10機関以上

2001年から16回の研究会開催(2015.11月時点)

シイタケ菌糸体は、大学医学部を中心として、総合病院、クリニックなど全国28カ所の研究機関での臨床研究実績があります。

主な臨床研究 実績機関

・大阪大学、福島県立医科大学、東京女子医科大学、金沢大学、福岡大学など
(2016年6月時点 当社提供シイタケ菌糸体エキスをを用いた臨床研究での論文・学会報告施設)

1 乳がん術後ホルモン 療法との併用臨床研究

この研究では、乳がん術後でホルモン療法施行患者20名がシイタケ菌糸体を8週間摂取しました。その結果、シイタケ菌糸体を摂取していなかったはじめの4週間では、QOL(生活の質)と免疫機能に変化がなかったのに対し、シイタケ菌糸体を摂取するとQOLが上昇したことが報告されています。また、シイタケ菌糸体摂取前の免疫機能(IFN γ の値)が正常よりも低かった方は、シイタケ菌糸体摂取後に免疫機能が回復したと報告されています(図4-1、図6)。

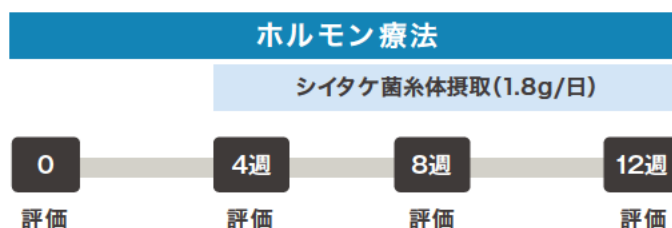
図6：乳がん術後ホルモン療法との併用

方法

乳がんの術後でホルモン療法を実施中の20例を対象に4週間は、ホルモン療法だけを行い、その後8週間はシイタケ菌糸体摂取を併用した。

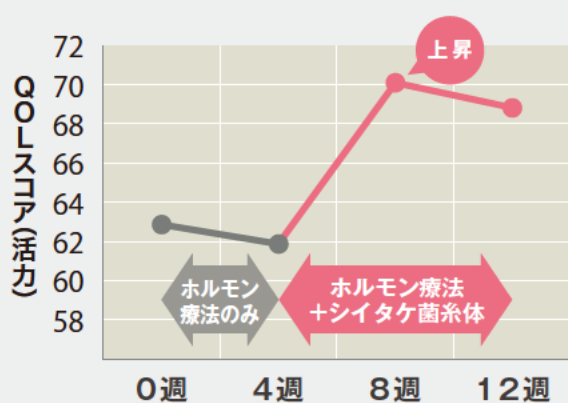
結果

シイタケ菌糸体摂取前後でQOL(特に活力)が上昇した。また、摂取前の免疫の値が低かった患者では、摂取後に免疫の値が回復した。

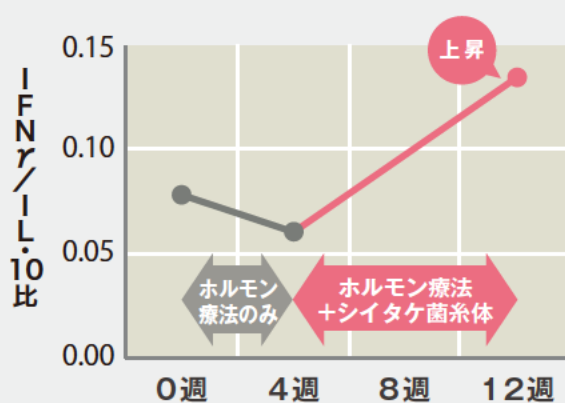


(引用:Asian Pac J Cancer Prev 14:3469-3472. 2013)

QOL



免疫機能



2 乳がん術後補助化学療法との併用臨床研究

同じく乳がんで、術後の補助化学療法（FEC75）施行者を対象にした臨床研究も報告されています。この研究では、リンパ節転移陽性で乳がん術後に補助化学療法としてFEC75を施行された患者10名がシイタケ菌糸体を4週間摂取しました。その結果、シイタケ菌糸体を摂取していなかった最初の化学療法の前後では、QOLと免疫機能（NK活性等）が低下したのに対し、シイタケ菌糸体摂取を併用した2回目の化学療法の前後では、QOLと免疫機能が維持されたことが報告されています。つまり、シイタケ菌糸体を摂取することで化学療法によるQOLと免疫機能へのダメージを軽減できたことが示唆されています（図4-2、図7）。

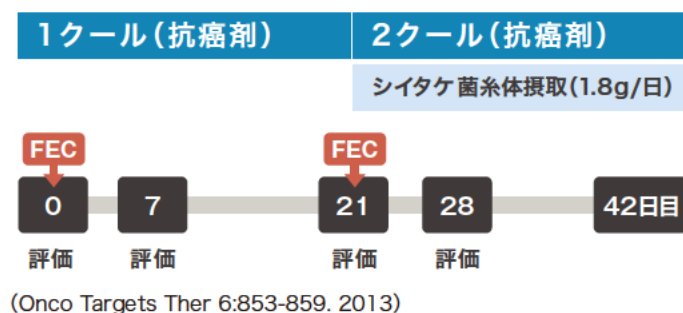
図7：乳がん術後補助化学療法との併用

方法

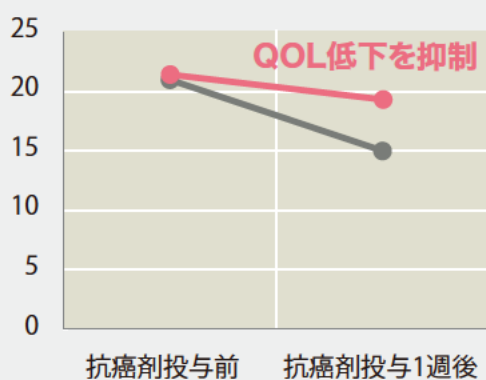
リンパ節転移陽性の乳癌術後患者で、術後の化学療法（抗がん剤治療）としてFEC75療法を施行する10例を対象に、1クール目は、FEC75療法だけ行い、2クール目にはFEC75療法とシイタケ菌糸体摂取を併用した。

結果

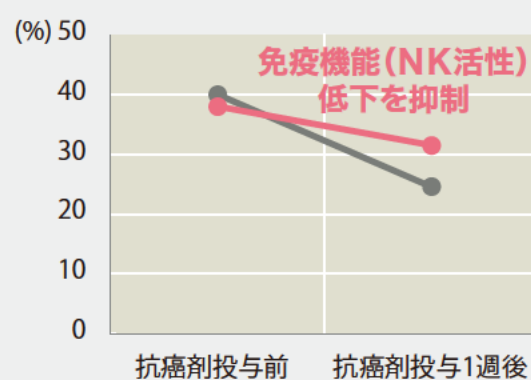
シイタケ菌糸体を摂取していなかった最初の化学療法の前後では、QOLと免疫機能（NK活性等）が低下したのに対し、シイタケ菌糸体摂取を併用した2回目の化学療法の前後では、QOLと免疫機能が維持された。



QOL（身体スコア）



NK細胞活性



● 化学療法 ● 化学療法+シイタケ菌糸体

3 消化器癌化学療法との併用臨床研究

消化器癌で化学療法を実施中の患者を対象とした臨床研究も2つ報告されています。どちらの研究も、消化器癌で化学療法施行中の患者が1クール目は化学療法のみで2クール目にはシイタケ菌糸体摂取を併用しました。その結果、一つの研究（図4-4）では、シイタケ菌糸体を摂取した前後でQOLと免疫機能（NK活性）が上昇し、免疫抑制物質（IAP）が低下したと報告されています。またもう一つの研究（図4-5）では、1クール目に観察された化学療法の副作用がシイタケ菌糸体を摂取した2クール目では抑えられたと報告されています。

4 多がん種・多治療背景 患者への併用臨床研究

この研究では、大腸がん・肺がん・前立腺がん・乳がん、などの様々ながん種で、様々ながん進行ステージ、様々な治療背景を持つがん患者のQOLに及ぼすシイタケ菌糸体の影響を検討しました。16施設で患者68名がシイタケ菌糸体を4週間摂取しました。患者全体ではシイタケ菌糸体を摂取する前のスコアに比べ、心理的、疲労スコアが有意に改善しました。特にがんの進行したステージ3、4の患者では、総体的、身体的スコアの改善も観察されました。また、様々な治療背景の中でも特に化学療法を施行した患者で総体的、身体的スコアの改善がみられ、温熱療法を施行している患者では身体的、心理的スコアの改善がみられたことが報告されています。つまり、シイタケ菌糸体の経口摂取の併用は、多様な背景を持つ進行性がん患者のQOLを改善することが示唆されています(図4-6、図8)。

図8：多がん種・多治療背景患者への併用

方法 悪性腫瘍患者と診断された患者68例を対象に4週間シイタケ菌糸体を摂取した。

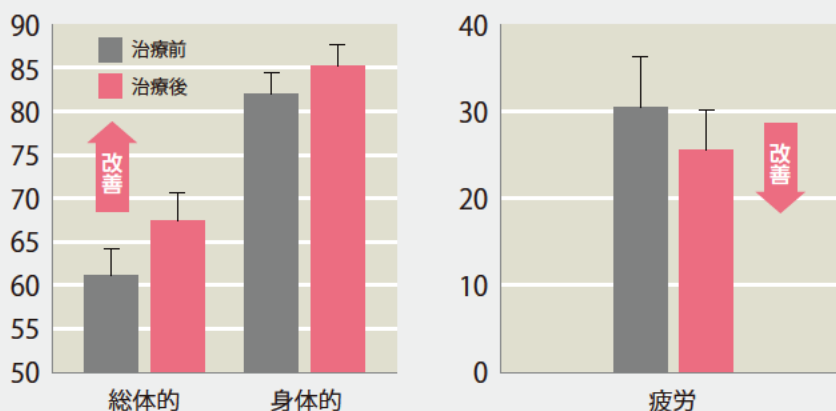
結果 シイタケ菌糸体摂取後で、QOLが上昇した。
また、特に進行期のがん患者においてQOLの改善が有意に見られた。

シイタケ菌糸体摂取(1.2g/日)



被験者背景	
原発臓	N数(%)
大腸	24 (35.3)
肺	13 (19.1)
前立腺	6 (8.8)
乳	5 (7.4)
肝臓	4 (5.9)
卵巣	3 (4.4)
胃	2 (2.9)
腎	2 (2.9)
胸腺	2 (2.9)
子宮頸	1 (1.5)
食道	1 (1.5)
胆のう	1 (1.5)
肛門管	1 (1.5)
不明	2 (3.0)

進行期(ステージ3,4)患者QOL



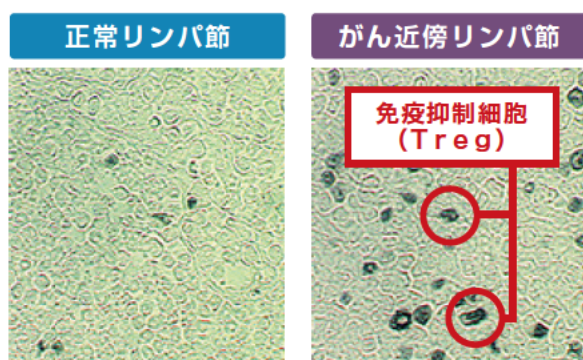
がん治療の鍵「免疫抑制」を解除する作用

わたしたちのからだには、がんなどの異物を排除しようとする「免疫」が備わっています。しかし、がんを排除しようとする免疫が備わっているにも関わらず癌が進行してしまうという現実があります。近年、その原因の究明が進み、がんが進行すると免疫抑制細胞（TregやMDSCなど）と呼ばれる細胞が異常に増殖するなどして（図9）「免疫抑制」という状態に陥って、がんを攻撃する免疫細胞の働きがブロックされていることがわかってきました。つまり、本来からだに備わっているがんを排除しようとする免疫の働きが無力化されていると考えられるのです。

免疫抑制細胞が異常に増えたままでは、従来のように単に免疫細胞を活性化しても、免疫細胞の働きはブロックされたままの状態と考えられています。がんに対する免疫機能を高めるには、まずは免疫抑制細胞などによる「免疫抑制を解除する」ことが重要だと考えられるようになり、癌治療の大きな鍵になると言われていました。

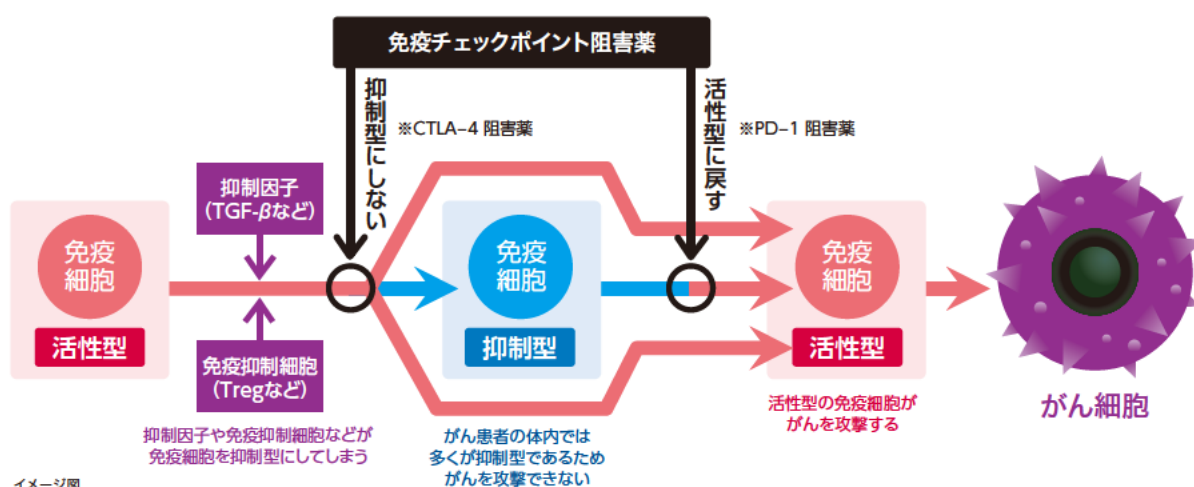
第4の治療法といわれている免疫療法はこの「免疫抑制の解除」に働く治療法です。この「免疫抑制の解除」には、いく通りかメカニズムがあり、免疫細胞を抑制型にさせず活性型を維持する作用や、抑制型になってしまった免疫細胞を

図9：癌で異常に増える免疫抑制細胞



免疫抑制細胞は正常な生体でも自己免疫疾患などの過剰な免疫反応を抑えるために存在している。しかし、がんになると異常に増えて、がんに対する免疫反応まで抑えてしまう。

図10：免疫抑制の解除のメカニズム



活性型に戻す作用などがあります(図10)。

その一つである「免疫チェックポイント阻害薬」が2011年米国、2014年日本で承認されました。従来の抗がん剤では効果の見られなかった患者にも延命効果が認められ、2020年にはその売上げが1.6兆円(世界)にまで成長すると見込まれています。一方、シイタケ菌糸体がこの免疫抑制を解除して、癌に対する免疫機能を回復させる作用を持つことが、最近の研究から明らかになってきました(図11)。次に、このうち主な研究報告を3つ紹介します。

図11:シイタケ菌糸体の免疫抑制解除に関する主な論文報告

NO.	方法	対象	結果	論文
1	メラノーマ移植マウスにペプチドワクチンとシイタケ菌糸体摂取を併用し、腫瘍増殖と免疫抑制細胞を評価	腫瘍モデル動物	シイタケ菌糸体併用群で、免疫抑制細胞(Treg)の増加が有意に抑制され、腫瘍増殖も抑制された	Cancer Immunol Immunother. 61:2143-52.2011
2	大腸癌細胞盲腸壁移植マウスモデルにシイタケ菌糸体を摂取させ、腫瘍増殖と腸管免疫能を評価	腫瘍モデル動物	シイタケ菌糸体投与により、腸管免疫抑制が解除され、腫瘍増殖が抑制された。	Oncol Rep. 27:325-32. 2012
3	メラノーマ移植マウスにシイタケ菌糸体を摂取させ、腫瘍増殖と免疫抑制細胞を評価	腫瘍モデル動物	シイタケ菌糸体併用群で、免疫抑制細胞(Treg)の増加が有意に抑制され、腫瘍増殖も抑制された	Cancer Sci 102:516-521.2011
4	老化マウスに大腸癌細胞を移植し、シイタケ菌糸体を摂取させ、腫瘍増殖と炎症状態、免疫反応を評価	腫瘍モデル動物	シイタケ菌糸体投与により、老化に伴う炎症状態が改善され、免疫反応の回復し、腫瘍増殖も抑制された	Cancer Immunol Immunother. 65(8):961-72. 2016
5	免疫療法施行者 1コース:免疫細胞療法 2コース:免疫細胞療法+シイタケ菌糸体エキス	進行がん免疫細胞療法施行患者	QOL上昇、免疫指標(IFN γ)上昇、免疫抑制(Treg)の進行を抑制	Altern Ther Health Med. 22(4):36-42 2016.

1 腫瘍モデルにおけるシイタケ菌糸体の免疫抑制解除作用

腫瘍移植モデル動物を対象とした研究が島根大学医学部と小林製薬から報告されています。この研究では、腫瘍細胞を移植したマウスにシイタケ菌糸体をエサに配合して26日間摂取させました。その結果、普通エサを摂取したマウスでは免疫組織中の免疫抑制細胞が増加していたのに対してシイタケ菌糸体エサを摂取したマウスでは免疫抑制細胞の増加が抑えられて、免疫機能が回復し、その結果として腫瘍の増加も抑制されたことが報告されています(図12)。

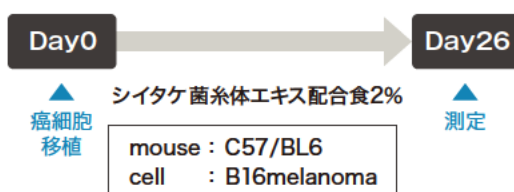
図 1 2：腫瘍モデルにおける免疫抑制の解除

方法

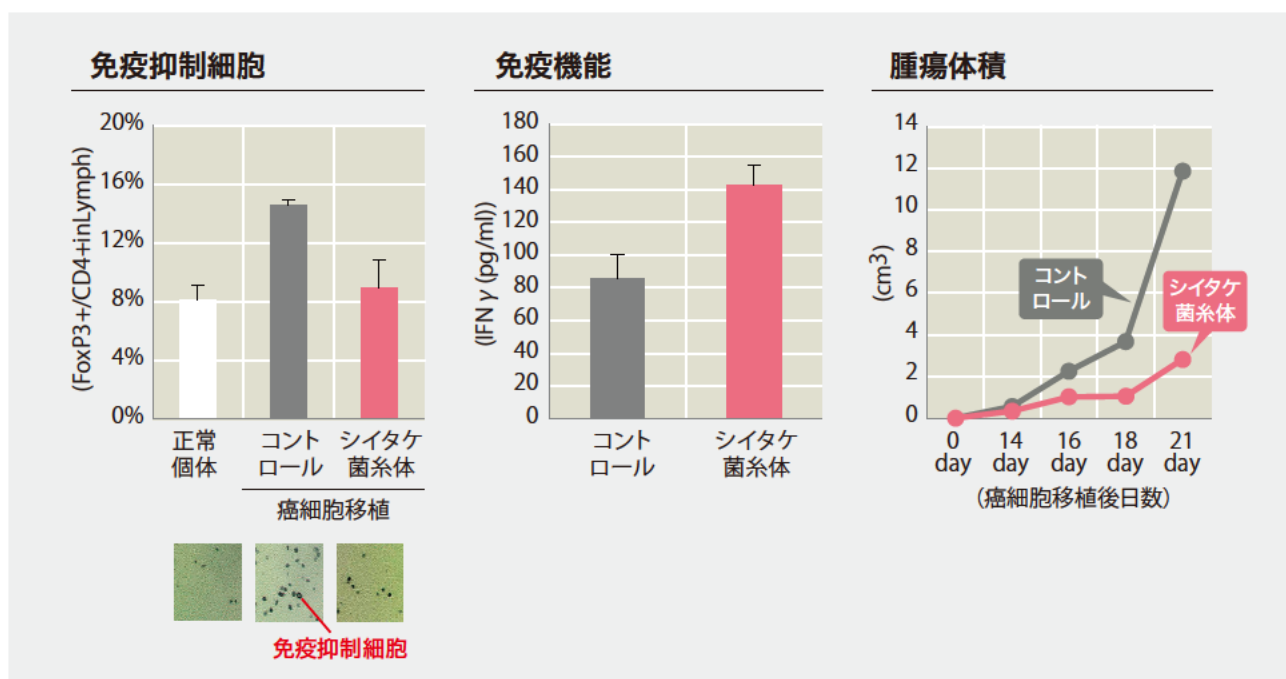
マウスに癌細胞を移植した後、シイタケ菌糸体配合餌を26日間与え、通常餌を与えたマウスと腫瘍重量、免疫抑制細胞の割合、免疫機能を測定した。

結果

シイタケ菌糸体配合餌を摂取したマウスでは、免疫抑制細胞の異常な増殖が抑えられ、癌細胞に対する免疫機能が向上していた。また、腫瘍増殖スピードも抑えられていた。



(引用:Cancer Sci 102:516-521.2011)



2 がんペプチドワクチンの効果増強作用

腫瘍移植モデル動物を対象として、がんペプチドワクチン療法と併用した研究が島根大学医学部と小林製薬から報告されています。この研究では、腫瘍細胞を移植したマウスにペプチドワクチン療法を実施し、シイタケ菌糸体をエサに配合して21日間摂取させました。その結果、ペプチドワクチン療法だけのマウスでは免疫抑制細胞の異常な増殖はほとんど抑えられなかったのに対し、シイタケ菌糸体エサを摂取させたマウスでは免疫抑制細胞の異常な増殖が抑えられていました。また、ペプチドワクチン療法だけのマウスでも免疫機能が上昇し、腫瘍の増殖も抑制されましたが、シイタケ菌糸体エサを摂取させることで腫瘍の増殖がより強く抑制されていました。つまり、シイタケ菌糸体エサ摂取によって、免疫抑制が解除された結果、ペプチドワクチンによって活性化された免疫細胞が働きやすい環境になったと示唆されました(図13)。

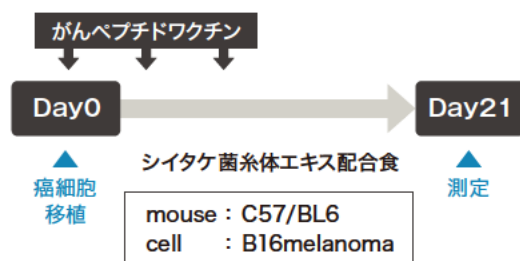
図13:がんペプチドワクチン療法の増強効果

方法

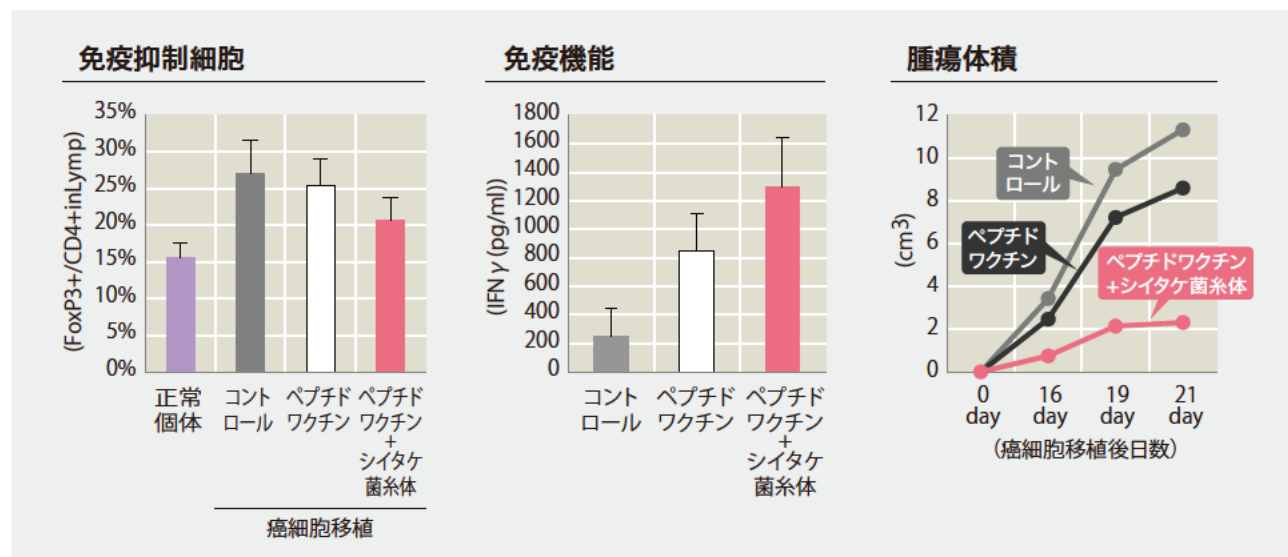
マウスに癌細胞を移植した後、がんペプチドワクチンを投与した。また、半分のマウスには普通エサ、残り半分のシイタケ菌糸体配合餌を与え、21日後に腫瘍重量、免疫抑制細胞の割合、免疫機能を測定した。

結果

がんペプチドワクチン療法だけのマウスでは免疫抑制細胞の異常な増殖はほとんど抑えられなかったのに対し、シイタケ菌糸体エサを摂取させたマウスでは免疫抑制細胞の異常な増殖が抑えられていた。また、ペプチドワクチン療法だけのマウスでも免疫機能が上昇し、腫瘍の増殖も抑制されたが、シイタケ菌糸体エサを摂取させることで腫瘍増殖スピードがより強く抑制されていた。



(引用:Cancer Immunol Immunother. 61:2143-52.2012.)



3 がん免疫細胞療法と併用した臨床研究

免疫細胞療法を施行する進行がんの患者さんを主な対象(10例)にした臨床研究も実施されています。この研究では、最初の4週間は免疫細胞療法だけを実施し、次の4週間でシイタケ菌糸体摂取を併用していきます。その結果、シイタケ菌糸体の摂取後にQOLスコアの上昇が観察されました。また、免疫機能(IFN-γ)もシイタケ菌糸体摂取後に平均で上昇し、個別の解析でも10名の参加者のうち7名で上昇していました。さらに、この7名の免疫抑制細胞の変化を追加で解析したところ、癌の進行とともに増加すると考えられる免疫抑制細胞の割合がシイタケ菌糸体の摂取後は増えていなかったと報告されています(図14)。

このように、シイタケ菌糸体は免疫抑制細胞の異常な増殖を抑えることで、がん特有の免疫抑制を解除し、がんに対する免疫細胞の活性を回復させる作用を持つと考えられます(図15)。

図 1 4 : 進行癌免疫細胞療法との併用

方法

免疫細胞療法を実施中の各種がん患者10名を対象に最初の4週間は免疫細胞療法のみ、次の4週間はシイタケ菌糸体摂取を併用した。

結果

シイタケ菌糸体を摂取した前後で、QOLが上昇した。また、10名のうち7名で免疫機能(IFN γ 産生量)も上昇した。さらに、免疫機能が上昇した7名は、がんの進行に伴う免疫抑制細胞(Treg)の増加も抑えられていた。

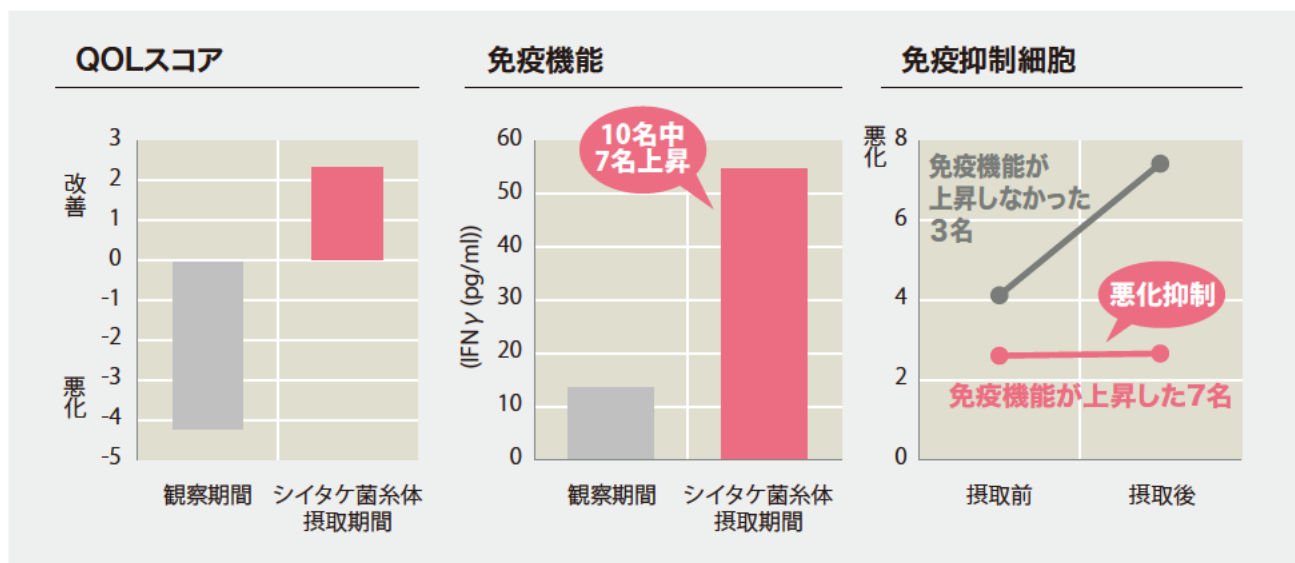
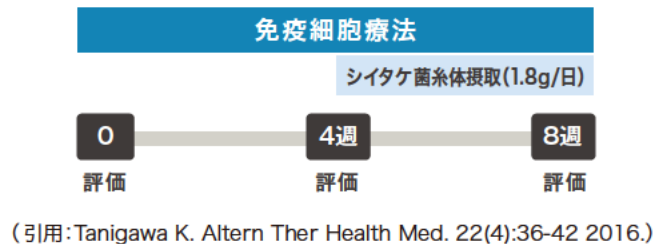
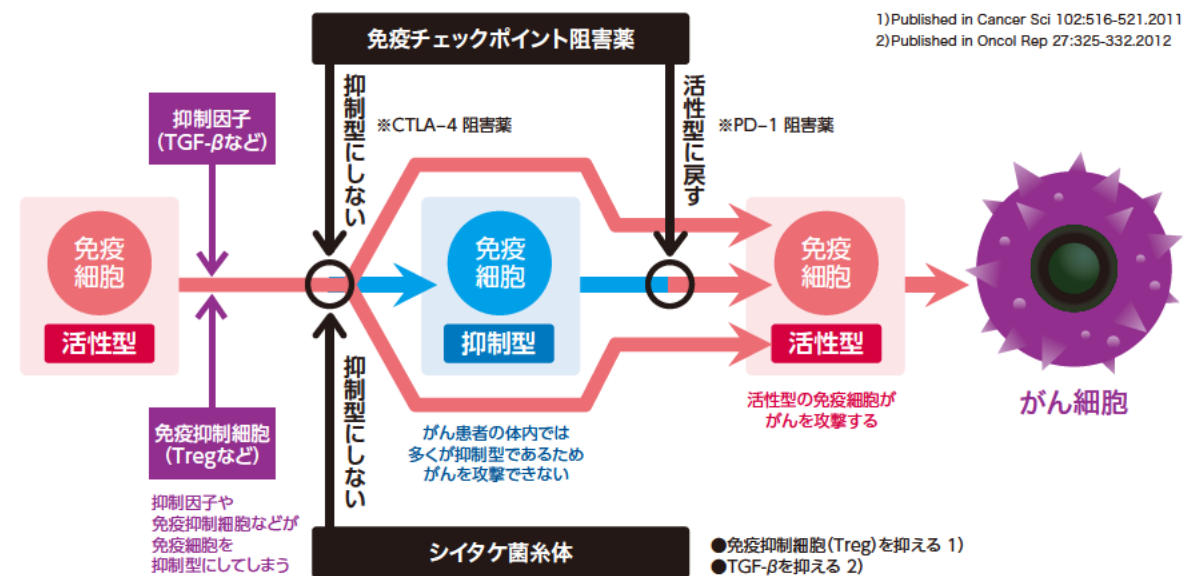


図 1 5 : シイタケ菌糸体のがん免疫に対する作用



肝機能保護作用

シイタケ菌糸体は免疫調節作用、抗がん作用に加え、肝機能保護作用を持つことが複数の論文で報告されています(図16)。臨床研究としては、軽度肝機能異常者36名を対象に、27名はシイタケ菌糸体を8週間摂取させ、残り9名にはプラセボ品を摂取させる研究が報告されています。その結果、シイタケ菌糸体を摂取させたグループでは肝機能の指標であるASTとALTが摂取後4週から8週目にかけてプラセボグループに比べて低下したことが報告されています(図17)。

シイタケ菌糸体の安全性

シイタケ菌糸体はわたしたちが普段食するシイタケ由来の成分とはいえ、「菌糸体」の部分には普段食する部分ではないため、安全性の確認は非常に大切です。そのため、シイタケ菌糸体に関する遺伝毒性試験、反復投与試験、ヒト12週間摂取試験など、特定保健用食品に準じた安全性試験がこれまでに実施されており、その結果も論文や学会で一般に報告されています(図18)。また、機能的食品成分としても20年以上の食経験がある成分として知られています。

図16：シイタケ菌糸体の肝機能保護作用に関する論文報告

NO.	方法	結果	引用
1	シイタケ菌糸体抽出物における境界域および軽度肝機能障害に対する臨床的検討	境界域および軽度肝機能障害に対し、肝機能障害を回復させる働きを有し、かつ安全に作用することが示された。	日本臨床栄養学会雑誌 vol. 22(1):22-31.2001
2	ConA誘導肝障害ラットモデル	ConA誘導肝障害ラットモデルで、シイタケ菌糸体投与によって肝障害が抑制された。	Biol Pharm Bull 32:1215-1219.2009
3	ガラクトサミン誘導肝障害ラットモデル	ガラクトサミン誘導肝障害ラットモデルで、シイタケ菌糸体投与によって肝障害が抑制された。	Biol Pharm Bull 29(8):1651-1654.2006
4	ジメチルニトロソアミン誘導肝障害ラットモデル	ジメチルニトロソアミン誘導肝障害ラットモデルで、シイタケ菌糸体投与によって肝障害が抑制された。	Biol Pharm Bull 27(12):1957-1960.2004

図18：標準的な特定保健用食品で実施される安全性試験項目に対するシイタケ菌糸体の試験結果

項目	結果	論文等	年
遺伝毒性試験	陰性	Jap J of Comple and Alt Med Vol.7:51-57	2010
染色体異常試験	陰性	Jap J of Comple and Alt Med Vol.7:51-57	2010
急性毒性試験	無毒性量が10g/kg以上	Jap J of Comple and Alt Med Vol.7:51-57	2010
28日間反復投与毒性	無毒性量が2,000mg/kg/day以上	J Toxicol Sci. 35:785-91	2010
ヒト4週間投与試験	有害事象は観察されず	Jap J of Comple and Alt Med Vol.6:9-15	2009
ヒト12週間投与試験	有害事象は観察されず	Japanese society for complementary and alternative medicine 15th Annual meeting	2012

まとめ

シイタケ菌糸体はこれまでに様々な安全性評価と主にがん患者を対象にした豊富な臨床研究が報告されている有用な成分です。特にがん免疫に関する研究が進んでおり、一般的な免疫活性化成分と異なる特徴的な作用として、「がんの進行に伴う免疫抑制を解除」することで免疫機能を回復させる作用を持つことが注目されています。今後も研究が進展し、より多くの方を対象にした有用性が明らかになることが期待されます。

図 17：軽度肝機能異常者に対する臨床研究

方法

軽度肝機能異常者36名を対象に、27名はシイタケ菌糸体を8週間摂取させ、残り9名にはプラセボを摂取させた。

結果

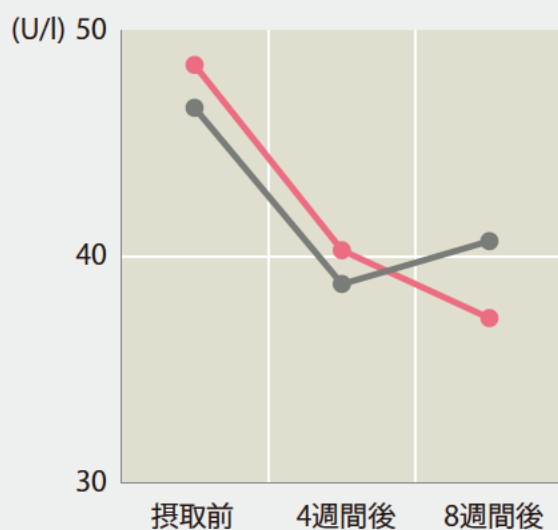
シイタケ菌糸体を摂取させたグループでは肝機能の指標であるASTとALTが摂取後4週から8週目にかけてプラセボグループに比べて低下した。

シイタケ菌糸体(1.8g/day)又はプラセボ食を摂取

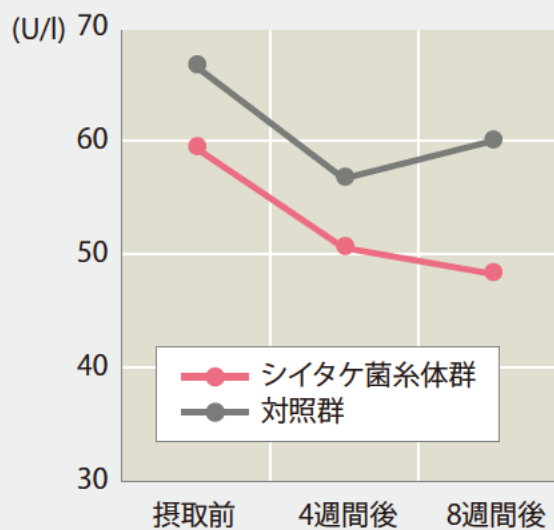


(引用:日本臨床栄養学会雑誌 22:22-31.2000)

AST



ALT



監修

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
臨床研究開発補完代替医療学 鈴木信孝

－第19回 日本補完代替医療学会学術集会特別講演別冊－

発行

NPO法人代替医療科学研究センター