

シャンピニオンエキスによる NK(ナチュラルキラー)細胞活性臨床試験

みそ ぐち まさ や¹⁾ たけ うち めぐ み¹⁾ え ぐち ふみ お²⁾
溝口 将也¹⁾、竹内 恵美¹⁾、江口 文陽²⁾

はじめに

生体内には複数の免疫細胞が存在するが、NK細胞はリンパ球系の免疫細胞の一つで、体内に侵入してきたウイルスや細菌などに対し、アポトーシスを起こさせたり、インターフェロンを産生してウイルスの増殖を阻害したりする能力が知られている¹⁾。

私たちの体の様々な機能は加齢によって低下する。同じようにNK細胞の活性も加齢によって低下するため免疫力が低下し、ウイルスや菌への抵抗力が低下し病気などにかかりやすくなると言われている¹⁾。

免疫力を高めるために食品成分の乳タンパク質²⁾、米麴³⁾、ヨーグルト⁴⁾、黒酢⁵⁾を用いた研究が試みられ体の免疫力を高める効果が確認されている。

本試験で用いた食品成分のシャンピニオンエキスは、古くから世界的に食されているマッシュルーム(標準和名：ツクリタケ、学名：Agaricus bisporus)の子実体を原料にした機能性食品である。

これまでに実施されたヒト臨床試験から、シャンピニオンエキスの摂取により、血中アンモニアの減少作用⁶⁾、腸内腐敗産物のアンモニアの減少作用が認められている⁷⁾。

動物実験では、乳用子牛にシャンピニオンエキスを経口投与すること

SUMMARY

本試験では50歳～80歳までの被験者10人を対象として、シャンピニオンエキス200mg配合ゼリーを1日2本摂取させ、NK細胞活性増強作用と血中アンモニア濃度の低下作用を検討した。その結果、シャンピニオンエキス摂取前に比べ摂取1カ月後では、NK細胞活性の有意な増加と血中アンモニア濃度の有意な減少が認められた。このことにより、シャンピニオンエキスの摂取による血中アンモニア濃度の減少は、NK細胞活性を増強させる可能性があることが示唆された。

により糞便中のアンモニア濃度の減少が認められている⁸⁾。これらの結果からシャンピニオンエキスには、血中アンモニアや腸内アンモニアの減少作用があることが示唆される。

一方、血中アンモニアは免疫細胞の活性を阻害することが知られている⁹⁾。本試験は、シャンピニオンエキスの血中アンモニア減少作用を介してNK細胞活性作用を評価し、シャンピニオンエキスの免疫賦活作用を検討した。

る例は本試験の除外対象とした。

2) 試験飲料および摂取方法

試験飲料は株式会社 リコム社製のシャンピニオンエキス粉末(BX100F-PD)200mgを配合したゼリー飲料1本160mLを用いた。

摂取方法は、各被験者はシャンピニオンエキス配合ゼリーを1日朝晩2本を1カ月継続摂取した。

3) 検査方法および検査項目

試験飲料の摂取開始前1回、摂取開始1カ月後1回、各被験者から血液12mLを採取し、血中アンモニア濃度とNK細胞活性を測定した。

1. 試験方法

1) 被験者の選択と除外基準

対象となる被験者は、札幌市内の老人保健施設に入居の50歳～80歳までの中・高齢者10人を選抜し、本試験の被験者とした。なお、(1)免疫抑制剤使用例、(2)慢性関節、リュウマチなど自己免疫疾患が疑われる例、(3)腎臓病のある例、(4)肝臓病のあ

2. 検査項目

1) 血中アンモニア濃度

アンモニア濃度測定用に1mLを除タンパク液4mL含有の採血管へ分注し、奥田-藤井の「血中アンモ

1) (株)リコム 研究開発部、2) 東京農業大学 地域環境科学部 森林総合科学科

ニア直接比色定量法」の改良変法¹⁰⁾に基づいて血中アンモニア濃度を測定した。

2) NK細胞活性

被験者から採取した血液から遠心分離により単核細胞を集め、細胞濃度を調製し、細胞の生存率を95%以上に確保した。次に、標的細胞として濃度を調製した白血病細胞のK562細胞株を用い、4時間クロミウム法でNK細胞活性を測定した。100 μ LのPBS(リン酸緩衝生理食塩水)とK562細胞を50:1の割合で96穴のマイクロプレートの中で混合し、5%CO₂含有空气中、37 $^{\circ}$ C 4時間の保温後、上清を集めて放射活性をガンマカウンターで測定した。すべての分析はn = 3で行い、活性値は平均値として計算した。細胞傷害

性の割合は(測定値 - 自発活性値) / (最大値 - 自発活性値) \times 100の式を用いて計算した。

3. 統計解析

血中アンモニア濃度および細胞活性値については、正規性の検定結果、両者のデータ分布が正規分布とみなされることから、「対応のあるt検定」を使用して統計解析を行った。すべての統計処理は5%を有意水準とした。

4. 結果

1) NK細胞活性の分析結果

被験者10人によるシャンピニオンエキス摂取前と摂取1カ月後を比較したNK細胞活性(%)の個人の数値、平均値および標準偏差を表1に、ま

た個人のNK細胞活性の変化および平均値を図1に示した。NK細胞活性は被験者全員が摂取前に比べ摂取1カ月後に増加を示し、平均値では摂取前の26.55%から摂取1カ月後の40.92%と有意な増加が認められた(P<0.01)。

2) 血中アンモニア濃度の分析結果

被験者10人によるシャンピニオンエキス摂取前と摂取1カ月後を比較した血中アンモニア濃度の個人の数値、平均値および標準偏差を表2に、また個人の血中アンモニア濃度の変化および平均値を図2に示した。血中アンモニア濃度は被験者の9割が摂取前に比べ摂取1カ月後に減少を示し、平均値では摂取前の131.5 μ g/dLから摂取後の107.7 μ g/dLと有意な減少が示された(P<0.01)。

表1 NK細胞活性の変化

		摂取前	摂取1カ月後
1	ST	42.17	57.03
2	KS	23.33	44.07
3	NY	30.13	65.10
4	OF	17.10	26.13
5	OS	34.07	52.10
6	SG	19.33	30.13
7	KS	10.03	18.07
8	KA	22.07	32.23
9	NR	25.13	37.03
10	SK	42.20	47.27
平均		26.55	40.92
標準偏差		10.57	14.79

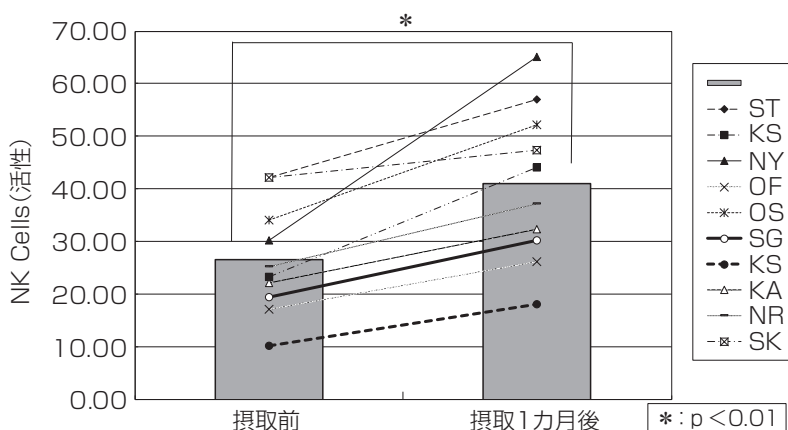


図1 シャンピニオンエキス摂取前後のNK細胞活性の変化

表2 血中アンモニア(μ g/dL)の変化

		摂取前	摂取1カ月後
1	ST	109	109
2	KS	141	128
3	NY	98	91
4	OF	165	149
5	OS	110	98
6	SG	134	88
7	KS	95	90
8	KA	158	116
9	NR	171	88
10	SK	134	120
平均		131.5	107.7
標準偏差		27.71	20.55

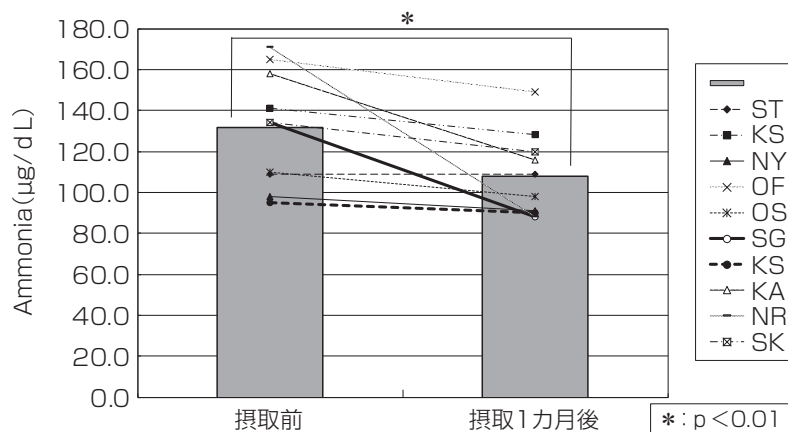


図2 シャンピニオンエキス摂取前後の血中アンモニア濃度の変化

5. 考察

NK細胞はガンマ型インターフェロン(INF- γ)や腫瘍壊死因子(TNF- α)を産生して、ウイルス増殖の阻害やマクロファージなどの食細胞を活性化して、生体の自己防衛や細菌などの異物の排出を行っている¹⁾。

また、体の中で各種のサイトカインを産生し、細胞相互の刺激や連絡に利用している¹⁾。

したがって、NK細胞の数や活性を高くすることで免疫力を高め、ウイルスが体内に侵入してきても病気になるリスクを低くすることができると考えられている¹¹⁾。

一方、アンモニアの存在下でマクロファージなど免疫細胞の活性の低下することが示唆されている¹²⁾。

アンモニアの一般的な毒性については、露出粘膜の刺激性を有し、咳、結膜炎、気管支炎が考えられ、2,500ppm以上では生命に危険がある¹³⁾。

体内のアンモニアは食事で摂取したたんぱく質の分解で発生し、腸管から吸収されて血中アンモニアとして存在している。通常であれば肝臓で分解されるが、肝機能の低下に伴いアンモニアの血中濃度は高くなる¹⁴⁾。

本試験で用いられたシャンピニオンエキスは経口投与することにより、血中アンモニアの減少⁶⁾、腸内腐敗産物のアンモニアを減少することが報告されている⁷⁾。

シャンピニオンエキス1カ月間の摂取は、血中アンモニア濃度を有意に減少させた。その結果、NK細胞活性はシャンピニオンエキス摂取前に比べ有意に増加した。

これらから、シャンピニオンエキスの摂取は血中アンモニア濃度を減少させることにより、NK細胞活性を増強させることが示唆された。また、本試験ではNK細胞以外の免疫細胞について言及していないが、マッシュルームと同属のヒメマツタケ子実体抽出物によるヘルパーT細胞活

性が報告されていることから^{15)、16)}、シャンピニオンエキスにもT細胞活性化の可能性が考えられる。

シャンピニオンエキスは食品素材なので体の免疫力を高めるために毎日の食生活の中で継続的に摂取されることが期待される。

おわりに

老人保健施設に入所する中・高齢者を対象にしたシャンピニオンエキス200mg配合のゼリー飲料を1日朝晩2本(シャンピニオンエキスとして400mg/日)を1カ月間継続摂取させ、摂取開始前に採血した血液と摂取1カ月後に採血した血液中のNK細胞活性と血中アンモニア濃度を比較した。

その結果、シャンピニオンエキスの摂取により、NK細胞活性は26.55%から40.92%と有意に増加し、血中アンモニア濃度は131.5 μ g/dLから107.7 μ g/dLと有意に減少した。

謝辞

本試験の実施にあたり、当時(1999年)御指導いただいた東札幌病院の石谷邦彦医師、老人保健施設の近藤敦施設長、長谷川美栄子副施設長ならびにボランティアとして参加いただいた試験対象者の方々の御協力に深く感謝いたします。

なお、本試験は1999年に実施されたもので未発表の内容である。シャンピニオンエキスは食品成分であるので、健康維持のために日頃から摂取する必要があるため、急遽論文として取りまとめ紹介することとした。

引用文献

- 1) 西川禎一：NK(ナチュラルキラー)細胞と食品成分、栄養学雑誌, **62**(3), 129-144(2004)
- 2) 山内恒治, 久原徹哉：腸管免疫と乳タンパク質, Milk Science, **56**(4), 119-208(2008)
- 3) 池田浩二, 中野隆之, 米元俊一, 藤井信, 候徳興, 吉元誠, 倉田理恵, 高峯和

則, 菅沼俊彦：米麴を添加した芋焼酎粕飲料の生理作用(第2報)生体防御能亢進効果について, J. Brew. Soc. Japan., **107**(11), 875-881(2012)

- 4) 逸見隼, 牧野聖也, 狩野宏, 浅見幸夫：免疫調節作用に注目したヨーグルトの開発と生理効果の応用展開, 日本栄養・食糧学会誌, **71**(2), 99-102(2018)
- 5) 上野知子：黒酢および黒酢もろみ末の機能性 -免疫賦活作用・糖代謝改善作用を中心に-, 日本醸造協会誌, **106**(4), 183-189(2001)
- 6) 阿部二郎, 金谷清, 豊嶋俊光：Bio-M(シャンピニオンエキス)の経口投与の臨床例, 第36回東北臨床衛生検査学会抄録集, **121**(1995)
- 7) Jun Nishihira, Mie Nishimura, Aiko Tanaka, Hiroyo Kagami-katsuyama, Akihiro Yamaguchi, Toshio Taira : Effects of 4-week continuous ingestion of champignon extract on bowel movements and intestinal putrefaction products: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group comparative trial, *Functional Foods in Health and Disease*, **8**(5), 280-291(2018)
- 8) 高橋淳根, 田中智英, 高橋清：乳用子牛等に対するマッシュルームエキスの経口投与効果, 畜産の研究, **45**(5), 595-598(1991)
- 9) Luo C, Shen G, Liu N, Gong F, Wei X, Yao S, Liu D, Teng X, Ye N, Zhang N, Zhou X, Li J, Yang L, Zhao X, Yang L, Xiang R, Wei YQ : Ammonia drives dendritic cells into dysfunction., *J Immunol.*, **193**(3), 1080-1089(2014)
- 10) 奥田拓道, 藤井節郎：血中アンモニア直接比色定量法, 最新医学, **21**(3), 622-627(1966)
- 11) Parham P: Innate immunity: The unsung heroes, *Nature*, **423**, 20(2003)
- 12) Stanislaw P. Targowski, Wlodzimierz Klucinski, Salah Babiker, Brian

J. Nonnecke : Effect of ammonia in vivo and in vitro immune responses, *Infection and Immunity*, **43** (1), 289-293 (1984)

13) 大野泰雄監修：毒物劇物取扱のハンド引, 時事通信社, P336 (2018)

14) 木谷威男：肝疾患とアンモニア代

謝, 日本消化機病学会雑誌, **56**(1), 38-49 (1959)

15) 江口文陽：“キノコを科学する – シイタケからアガリクス・ブラゼイまで –”, 地人書館, 2001, pp. 55-76

16) 山田静雄, 夏目健太郎, 丸山修治, 平野和史, 隠岐知美, 木村良平, 江口文

陽, 杉山朋美, 梅垣敬三, 渡辺泰雄: 培養ヒメマツタケ (CJ-01株) 子実体熱水抽出物質の神経伝達物質受容体, トランスポーターおよび肝薬物代謝酵素に対する作用, 和漢医薬学雑誌, **20**(5), 221-229 (2003).

筆者略歴

みぞぐち まさや
溝口 将也
Masaya Mizoguchi

(株)リコム 研究開発部

たけうち めぐみ
竹内 恵美
Megumi Takeuchi

(株)リコム 研究開発部

えぐち ふみお
江口 文陽
Fumio Eguchi

東京農業大学 地域環境科学部 森林総合科学科