

ハタケシメジ熱水抽出物の安全性評価

卯川裕一, 小嶋 靖[§], 柚 佳次郎*,
三島 隆**, 久松 真**

王子木材緑化(株)

* 王子製紙(株) 総合研究所分析センター

** 三重大学・生物資源学部

Safety Evaluation of Hot-Water Extract of Hatake-shimeji (*Lyophyllum decastes* Sing.)

Yuuichi Ukawa, Yasushi Kojima[§], Keijiro Soma*,
Takashi Mishima** and Makoto Hisamatsu**

Oji Forest and Products Co., Ltd., 1-1-1 Shinkiba,
Koutou-ku, Tokyo 136-0082

* Oji Paper Co., Ltd., 1-10-6 Shinonome,
Koutou-ku, Tokyo 135-8558

** Faculty of Bioresources, Mie University,
1577 Kurimamachiya-cho, Tsu,
Mie 514-8507

An extract of Hatakesimeji (*Lyophyllum decastes* Sing.) was orally administrated once to male and female mice and to male mice for 20 weeks. We macroscopically observed general symptoms, the presence or absence of death during a dose period, and the presence or absence of abnormality upon completion. Results suggest that the general observation of symptoms and increase of weight were unchanged and no death or abnormal findings were present at autopsy.

In addition, the extract of Hatakesimeji (2.88 g) was administrated orally to 11 adults for two weeks during which we assessed its safety by conducting blood tests, urine tests, and blood pressure and body measurement checks. Consequently, there were no clinical problems observed with regard to blood test results, hepatic and renal functions, glucose and lipid metabolisms, and blood pressure. Likewise, analysis of agaritine from hot-water extracts of Hatakesimeji showed no such problems. These results suggest that the extract of Hatakesimeji is a safe food and may perform some health functions.

(Received Sep. 29, 2006 ; Accepted Dec. 13, 2006)

Keywords : Mushroom Hatakesimeji (*Lyophyllum decastes* Sing.) Safety Agaritine

キーワード : キノコ, ハタケシメジ, 安全性, アガリチン

近年, 高齢化と食の欧米化に伴い, 高血圧や高脂血症などの生活習慣病が増加傾向にある。こうした背景のもと,

生活習慣病の予防・改善に食品由来の機能成分を利用した機能性食品が開発されている。中でも, キノコはコレステロール低下作用¹⁾や血糖値低下作用²⁾, 血圧低下作用³⁾, 抗腫瘍作用⁴⁾, 抗アレルギー作用⁵⁾などさまざまな作用を有することが報告され, 注目が集まっている。

ハタケシメジはシメジ属に属し, 学名は *Lyophyllum decastes* Sing. と呼ばれ, 菌触り, 味に優れた食用性のキノコである。近年, 「亀山1号」として種苗登録された菌株を用いることにより人工栽培技術が確立され, 第五訂改定食品成分表にも記載されている⁶⁾。

我々はこれまでにハタケシメジの様々な機能性について報告してきた。ハタケシメジの抗腫瘍活性については, シイタケと同等以上の活性を認め, その活性本体は β -1,6分岐を持つ β -1,3グルカンならびに β -1,3分岐を持つ酸性 β -1,6グルカンであることを明らかにした⁷⁾。また, アンジオテンシンI変換酵素阻害活性については, 9種の食用キノコの中で最も高く, 活性成分としてペプチドが関与していることが明らかとなった⁸⁾。その他にも, コレステロール低下作用⁹⁾や血糖値低下作用¹⁰⁾, イヌ・ネコに対する臨床効果¹¹⁾¹²⁾が報告されている。

一方, 近年は健康食品の摂取による健康被害が報告され, 健康食品に対する安全性について広く議論されるきっかけとなった。特にヒトでの安全性の科学的実証が不可欠となってきた。こうした背景からハタケシメジ熱水抽出物のマウス・ラットに対する安全性ならびにヒトに最大摂取目安量の2倍を投与した時の安全性について検討した。さらに, 2006年2月に厚生労働省から発表のあった, アガリクス製品の発ガンプロモーション作用の関与成分と疑われているアガリチンについて含有するか否かを検討した。

1. 実験方法

(1) 実験材料

実験材料としては, 種苗登録されたハタケシメジ「亀山1号」を種菌としてポット栽培したハタケシメジ子実体(いせしま森林組合, 三重県)またはハタケシメジ子実体を原料にした熱水抽出エキス製品「ハタケシメジ王子1号(王子木材緑化株式会社)」を使用した。この熱水抽出エキス製品はハタケシメジ子実体に蒸留水で熱水抽出(沸騰水中, 1時間)後, 固液分離し, 濃縮後, 噴霧乾燥した粉末が用いられている。製品1カプセルあたり熱水抽出エキス粉末160 mg, デキストリン(パインデックス2, 松谷化学株式会社)80 mg およびゼラチンカプセル(カプセル・ジャパン株式会社)77 mg から構成されている。

(2) マウス急性および亜慢性毒性試験

Slc : ICR系マウス(日本エスエルシー株式会社)雄および雌を4~5週齢で購入し, 1週間予備飼育後, 健康状態に異常のないことを確認した。急性毒性試験は1群5匹, 亜慢性毒性試験では1群10匹を試験に供した。マウスは室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $55 \pm 15\%$, 12時間のライトサイクルで飼

〒136-0082 東京都江東区新木場 1-1-1

* 〒135-8558 東京都江東区東雲 1-10-6

** 〒514-8507 三重県津市栗真町屋町 1577

§ 連絡先 (Corresponding author), KOJIMA_YASUSHI@oji-timber.co.jp

育し、飲料水および飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社または CE-2, 日本クレア株式会社) は自由摂取とした。投与方法は、急性毒性試験では、供試マウスを約 18 時間絶食させた後、胃ゾンデを用いて、注射用水 (大塚製薬株式会社) に溶解した熱水抽出エキス粉末 (33% のデキストリンを含む) 溶液を強制経口投与した。対照群は注射用水を経口投与した。被験物質の投与量は 1 000 および 3 000 mg/kg に設定した。亜慢性毒性試験では、熱水抽出エキス粉末 (33% のデキストリンを含む) を粉末飼料 (CE-2, 日本クレア株式会社) に 10% 混合し、20 週間自由に摂取させた。

検査項目は、急性毒性試験では、投与群および対照群の全動物について経口投与後連続 5 時間と投与 14 日後までの 1 日 1 回の一般症状ならびに死亡の有無を観察した。症状観察は Iriwin の一般症状観察表を参考にして作成した観察表に基づいて実施した。また、投与日ならびに投与後 1, 2, 3, 7, 10, および 14 日に体重を測定した。観察終了日 (投与後 14 日) に剖検し、異常の有無を肉眼的に観察した。亜慢性毒性試験では、飼育期間中、毎週 1 回体重を測定した。また、観察終了日 (投与後 20 週) に剖検し、異常の有無を肉眼的に観察した。得られた測定値は平均値 ± 標準誤差として表し、統計解析は一元配置分散分析を行った後、Dunnett 法による多重比較検定を行い、有意差水準は $p < 0.05$ とした。

(3) ヒト過剰摂取安全性試験

被験者の対象は、本試験の目的、試験方法などについて十分説明した後、書面において同意が得られ、かつ試験開始前の検査および問診で適格と判断した健康な成人および軽度異常レベル (正常値をわずかに逸脱しているが病的状態ではないもの) を含む 11 名で行なった。試験の実施に際してはヘルシンキ宣言の趣旨に沿った社内倫理委員会規定に従った。

試験スケジュールを図 1 に示す。試験は 2002 年 7 月 22 日から 8 月 13 日に行い、対象を 2 群に分け、開始時期を 1 週間ずらして行なった。摂取方法としては 1 日 3 回、毎食後に 6 カプセル、合計 18 カプセル (ハタケシメジ熱水抽出エキス粉末 2.88 g) を水又はお湯で 2 週間飲用した。18 カプセルは摂取目安量 3~9 カプセルの 2~6 倍に相当する。ハタケシメジは食用キノコであり、食習慣があるものの、過剰摂取試験にあたっては倫理性を考慮し、長期摂取試験を避け、摂取期間を 2 週間に設定した。なお、被験者には試験期間中、栄養補助食品、ダイエット食品などの摂取を避けるように指導し、それ以外の日常生活については変えることの無いよう指示した。

摂取開始前、および試験終了後の 2 回、血液検査を実施した。検査項目は総タンパク、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、GOT、GPT、ALP、LDH、 γ -GTP、ク

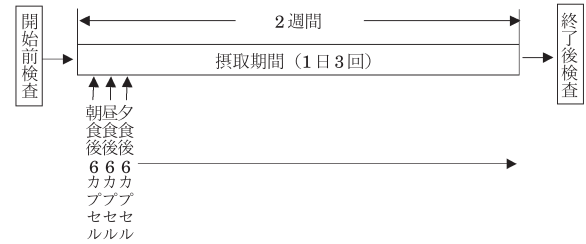


図 1 試験スケジュール

レアチニンキナーゼ、空腹時血糖、HbA1c および血球成分 (白血球、赤血球、血色素、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板) とした。採血は王友診療所 (東京都中央区) において空腹状態で午前 9 時から 11 時までに行い、測定は東京総合臨床センター (東京都足立区) が実施した。また、採血においては、血清タンパク成分および血清脂質値への外因的影響を避けるため、最低 5 分間安静状態を維持した後、座位にて採血を行なった。また、血液検査に合わせ、身長、体重の測定、尿検査、血圧測定、問診についても実施した。得られた測定値は平均値 ± 標準偏差として表し、統計解析は F 検定後、paired-t 検定にて行い、有意差水準は $p < 0.05$ とした。

(4) ハタケシメジ熱水抽出エキス中のアガリチンの分析

ハタケシメジ熱水抽出エキス中のアガリチンの分析は LC/MS/MS と HPLC を組み合わせた近藤らの方法¹³⁾ および橋田らの方法¹⁴⁾ を一部改良して行なった。すなわち試料を凍結乾燥し、5 g をメタノール 100 ml にて 10 分攪拌し、4°C で一晩放置後、遠心分離 (7 000 rpm, 30 min) した。その後濃縮乾固し、水=95、メタノール=5 のトリフルオロ酢酸 0.01% 溶液 4 ml に溶解し、その溶液を ODS カラムに通液したものを測定に用いた。HPLC 条件は、移動相: 0.01% トリフルオロ酢酸を含む 5% メタノール、カラム: TSKgel ODS-80Ts (4.6 mm I.D. × 15 cm)、流速: 0.8 ml/min、サンプル量: 20 μ l、検出器: UV (238 nm) である。アガリチン標準品は国立医薬品食品衛生研究所で合成し、分与いただいたものを用いた。

2. 実験結果

(1) マウス急性毒性試験および亜慢性毒性試験

ハタケシメジ抽出エキスの 1 000 および 3 000 mg/kg の単回経口投与群では、14 日間の観察期間を通じて特記すべき症状は認められなかった。ハタケシメジ抽出エキスの 1 000 および 3 000 mg/kg の経口投与群のマウスの体重増加は、ともに対照群よりもやや抑制していたが、対照群と有意な差は認められなかった (図 2)。また、亜慢性毒性試験においても、ハタケシメジ抽出エキス 10% 混餌投与群では、20 週間の観察期間を通じて特記すべき症状は認められず、体重増加は、対照群とほぼ同等であり、有意な差は認められなかった (図 3)。また、急性毒性試験、亜慢性毒性試験いずれにおいても、観察期間中に死亡例が認められ

ず、観察終了日に病理解剖した結果、いずれの群においても異常所見を認めなかった。

(2) ヒト過剰摂取安全性試験

本試験に参加した11名(男8名,女3名)の血液検査結果を表1に示した。各検査項目の平均値はいずれの検査項目においても有意な変動がみられず、いずれの変動も正常範囲内の変動であり、異常値への変動は一切観察されなかった。

また、個人別では、白血球数が女性1名において3100個/ μ l \rightarrow 3900個/ μ lと、正常値未満から正常値への移行が観察された。総ビリルビンが男性1名において正常値を超

表1 ハタケシメジ抽出エキスヒト摂取における身長・体重・血液検査・血圧測定結果

項目	摂取前	摂取後	有意差
身長(cm)	169.4 \pm 1.7	169.3 \pm 1.6	n.s
体重(kg)	64.8 \pm 3.1	64.9 \pm 3.2	n.s
総タンパク(g/dL)	7.4 \pm 0.1	7.4 \pm 0.1	n.s
尿素窒素(mg/dL)	15 \pm 1	14 \pm 1	n.s
クレアチニン(mg/dL)	1.1 \pm 0.06	1.1 \pm 0.03	n.s
尿酸(mg/dL)	5.1 \pm 0.3	5.3 \pm 0.3	n.s
総コレステロール(mg/dL)	177 \pm 8	182 \pm 8	n.s
HDL-コレステロール(mg/dL)	63 \pm 4	65 \pm 4	n.s
中性脂肪(mg/dL)	73 \pm 8	68 \pm 11	n.s
総ビリルビン(mg/dL)	0.7 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	n.s
GOT(IU/L)	20 \pm 2	19 \pm 1	n.s
GPT(IU/L)	18 \pm 2	17 \pm 2	n.s
ALP(IU/L)	177 \pm 8	177 \pm 8	n.s
LDH(IU/L)	348 \pm 17	345 \pm 20	n.s
γ -GPT(IU/L)	24 \pm 3	25 \pm 3	n.s
CK(IU/L)	152 \pm 27	138 \pm 20	n.s
空腹時血糖(mg/dL)	92 \pm 3	88 \pm 2	n.s
HbA1c(%)	4.8 \pm 0.1	5.0 \pm 0.1	n.s
WBC(千/ μ L)	5.9 \pm 0.5	5.8 \pm 0.5	n.s
RBC(百万/ μ L)	4.66 \pm 0.08	4.60 \pm 0.09	n.s
血色素(g/dL)	14.5 \pm 0.3	14.2 \pm 0.4	n.s
ヘマトクリット(%)	44.6 \pm 0.7	43.3 \pm 1.0	n.s
MCV(fL)	96 \pm 1	94 \pm 0.5	n.s
MCH(pg)	31.1 \pm 0.5	30.8 \pm 0.5	n.s
MCHC(%)	32.4 \pm 0.2	32.8 \pm 0.2	n.s
血小板(万/ μ L)	23.9 \pm 1.9	23.7 \pm 1.4	n.s
収縮期血圧(mmHg)	119 \pm 5	110 \pm 3	$p < 0.05$
拡張期血圧(mmHg)	75 \pm 3	70 \pm 2	n.s

n.s.; no significant

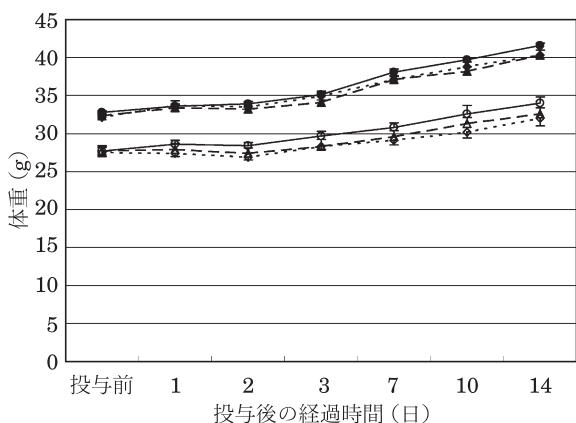


図2 ハタケシメジ抽出エキス単回経口投与後の雌雄マウスの体重変化

データは平均値 \pm 標準誤差で示した (n=5)

- : 雄マウス, 注射用水投与群
- ▲—: 雄マウス, ハタケシメジ熱水抽出エキス1000mg/kg投与群
- ◆—: 雄マウス, ハタケシメジ熱水抽出エキス3000mg/kg投与群
- : 雌マウス, 注射用水投与群
- △—: 雌マウス, ハタケシメジ熱水抽出エキス1000mg/kg投与群
- ◇—: 雌マウス, ハタケシメジ熱水抽出エキス3000mg/kg投与群

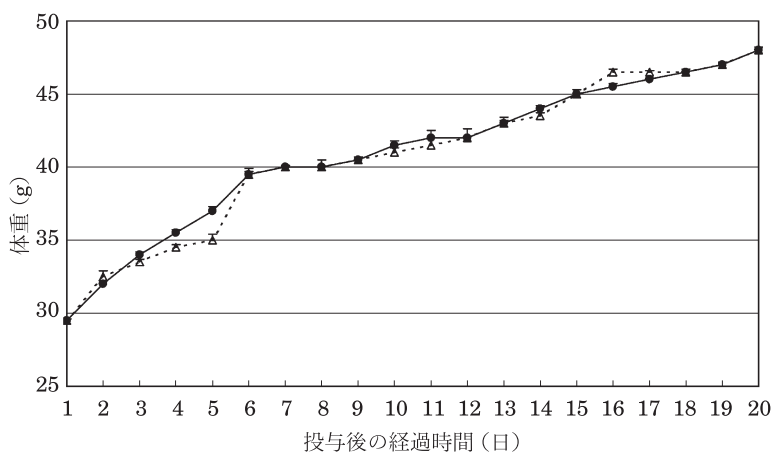


図3 ハタケシメジ抽出エキス経口投与後のマウスの体重変化

データは平均値 \pm 標準誤差で示した (n=10)

- : 対照群
- △—: ハタケシメジ抽出エキス10%混餌飼料投与群

える現象が観察されたが、1.1 mg/dL→1.2 mg/dL と投与前の値が正常値上限であり、正常値をまたぐ微小変動であるため、臨床問題無いものと判断された。また、総コレステロールについては、正常値を超える変動が男性 2 名で観察されたが、1 例は 221 mg/dL→218 mg/dL と投与前の値が境界域下限から正常値への移行であり、もう 1 例は 146 mg/dL→155 mg/dL と正常値をまたぐ微小変動であること、さらに両名とも HDL-コレステロールが摂取後上昇しており、臨床問題無いものと判断された。

身長および体重については、有意差はみられず、異常変動は観察されなかった (表 1)。血圧の平均値は、収縮期血圧および拡張期血圧において有意な変動を示したものの、いずれも正常範囲内の変動であり、異常値への変動はみられなかった。

尿タンパクについては、開始前の検査で男性 1 名が陽性であった。問診でこの男性は尿タンパク陽性の履歴が無いことから、一過性のタンパク尿であると考え、被験者に加えた。なお、この被験者はハタケシメジ熱水抽出エキス摂取後の検査結果で尿タンパクは不検出であり、問題とならなかった。また、尿潜血については、試験開始前後に 1~2 名が観察されたが、臨床問題無いものと判断された。

さらに、問診の結果、試験期間中、お腹がやや緩くなる事例があったが、下痢症状まで至らず、特に問題となる自覚症状は認められなかった。また、本試験食品によると思われる有害事象の発現も認められなかった。

(3) アガリチン分析

図 4 に HPLC のチャートを示した。ハタケシメジ熱水抽出エキスからアガリチンは検出されなかった (検出限界 2 ng)。近藤らは、*Agaricus* 属および *Agaricus* 属以外のキノコ中に含まれるアガリチン含量を調べた結果、マッシュルームで 198 μg/g wet のアガリチンが検出されたが、それ以外のシイタケ、マイタケ、エリンギ、ブナシメジでは検出されなかったと報告¹³⁾している。ハタケシメジはブナシメジと同じキシメジ科であり、近縁であることからアガリチンは含まれないことが予想されたが、分析の結果、検出されなかった。

3. 考 察

ハタケシメジ抽出エキスをマウスに単回経口投与もしくは 10% 混合飼料で 20 週間飼育し、投与後の観察期間中の一般症状と死亡の有無を観察するとともに、体重増加の推移および観察終了日に病理解剖を行い、異常の有無を肉眼的に観察した。その結果、ハタケシメジ抽出エキス投与群では、いずれの群においても、対照群と同様、一般症状、体重増加推移に変化はなく、異常な剖検所見や死亡は観察されなかった。これらの投与量は、ヒト換算で 60 g~180 g に相当する。実際の摂取目安量である 1 日 3 カプセル~9 カプセルで、約 1g~3g の摂取であるため、ハタケシメジを摂取目安量の範囲で摂取する場合においては安全性に特

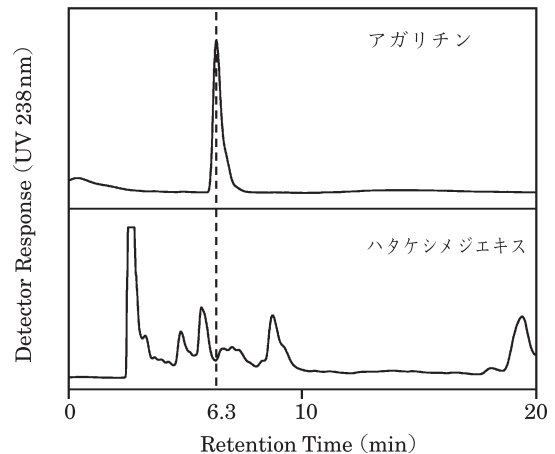


図 4 アガリチンおよびハタケシメジ抽出エキスの HPLC 溶出パターン

に問題がないものと考えられた。

さらに、ハタケシメジ熱水抽出エキスを成人 1 日あたり 2.88 g、2 週間摂取し、血液検査、尿検査、血圧・身体測定および問診から安全性について検討した結果、血液学検査、肝機能、腎機能、糖代謝、脂質代謝、血圧および身体検査の各試験項目において、臨床問題となる異常所見の発現は一切認められなかった。血圧以外の検査項目の平均値はいずれの検査項目においても有意な変動がみられず、いずれの変動も正常範囲内の変動であり、異常値への変動は一切観察されなかった。今回は被験者が健康者であるため、血清コレステロール低下作用、血糖値低下作用がみられなかったが、これらの効果は正常値を超えた病態モデル動物で効果を示している⁹⁾¹⁰⁾ことから、ヒトにおいても、正常値を超えた被験者では効果が現れた可能性がある。一方、血圧降下作用については有意差がみられたが、これは、正常高値~境界型高血圧者である、比較的高血圧の被験者数名に低下作用がみられたことによるものと推察しており、正常者の血圧を正常値以下まで低下させる作用は本研究ではみられず、あくまでも正常値範囲内での変動であった。

また、アガリクス属のキノコに含まれる変異原性物質であり、発ガンプロモーション促進作用物質の 1 つとされるアガリチンについて、ハタケシメジ熱水抽出エキスに含まれるか否かを分析した結果、検出限界 2 ng で検出されなかった。アガリチンはもともと熱に弱く、100°C、20 分の処理により大部分が分解されるため、仮にハタケシメジ子実体中にアガリチンがわずかな量で含まれているとしても熱水抽出エキス中には含まれないと考えられる。

以上のように、ハタケシメジ抽出エキスは、通常摂取量の 2 倍~6 倍を超える過剰摂取量の投与でも一般検査の範囲では問題ないことが確認されたことから、食生活の改善による生活習慣病の 1 次予防の手段としてハタケシメジの利用が期待される。

4. 要 約

ハタケシメジ抽出エキスをマウスに単回経口投与もしくは20週間継続的に摂取し、投与期間中の一般症状と死亡の有無を観察するとともに、観察終了日に病理解剖を行い、異常の有無を肉眼的に観察した。その結果、ハタケシメジ抽出エキス投与群では、対照群と同様、一般症状、体重増加推移に変化はなく、異常な剖検所見や死亡は観察されなかった。

さらに、ハタケシメジ熱水抽出エキスを成人1日あたり2.88g、2週間摂取し、血液検査、尿検査、血圧・身体測定および問診から安全性について検討した結果、血液学検査、肝機能、腎機能、糖代謝、脂質代謝、血圧および身体検査の各試験項目において、臨床問題となる異常所見の発現は一切認められなかった。また、アガリチンについて、ハタケシメジ熱水抽出エキスに含まれるか否かを分析した結果、検出限界2ngで検出されなかった。以上の結果、ハタケシメジ抽出エキスは、安全性の高い食品であり、生活習慣病の1次予防の手段としてハタケシメジの利用が期待される。

本研究を行なうにあたり、ご協力をいただきました株式会社マルゴリサーチサービスの山村道夫氏、鈴鹿医療科学大学保健衛生学部の鈴木郁功教授に深謝いたします。また、アガリチン標準品のご提供と分析の御指導をいただきました国立医薬品食品衛生研究所食品部近藤一成博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 杉山公男, 佐伯 茂, 田中明雄, 吉田知史, 坂本秀樹, 石黒幸雄. ラットにおけるニンギョウタケのコレステロール低下作用. 栄食誌, **45**, 265-270 (1992).
- 2) 藤野正行, 何 普明. タモギタケ熱水抽出物によるII型糖尿病モデルマウスの血糖値抑制. 食科工, **45**, 618-623 (1998).
- 3) Kabir, Y., Yamaguchi, M. and Kimura, S., Effect of shiitake (*Lentinus edodes*) and maitake (*Grifola frondosa*) mushrooms on blood pressure and plasma lipids of spontaneously hypertensive rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **33**, 341-346 (1987).
- 4) Chihara, G., Maeda, Y., Hamuro, J., Sasaki, T. and Fukuoka, F., Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (an edible mushroom). *Cancer Research*, **30**, 2776-2781 (1970).
- 5) 建石耕一, 細野卓也, 島津誠一郎, 藤本導太郎. コウタケ子実体の抗アレルギー活性. 食科工, **47**, 281-286 (2000).
- 6) 食品成分研究調査会, きのご類, 第五訂日本食品成分表, (医歯薬出版, 東京), pp. 122-123 (2001).
- 7) Ukawa, Y., Ito, H. and Hisamatsu, M. Antitumor effects of (1→3)- β -D-glucan and (1→6)- β -D-glucan purified from newly cultivated mushrooms, Hatakeshimedji (*Lyophyllum decastes* Sing). *J. Biosci. Bioeng.*, **90**, 98-104 (2000).
- 8) 卯川裕一, 安藤雅之, 古市幸生, 苔庵泰志, 西井孝文, 久松眞. ハタケシメジのアングジオテンシンI変換酵素阻害活性および抗腫瘍活性. 食科工, **48**, 58-63 (2001).
- 9) 卯川裕一, 安藤雅之, 古市幸生, 苔庵泰志, 西井孝文, 久松眞. ハタケシメジの血漿コレステロール上昇抑制作用. 食科工, **48**, 520-525 (2001).
- 10) Miura, T., Kubo, M., Itoh, Y., Iwamoto, N., Kato, M. Park, S.R., Ukawa, Y., Kita, Y. and Suzuki, I. Antidiabetic Activity of *Lyophyllum decastes* in Genetically Type2 Diabetic Mice. *Biol. Pharm. Bull.* **25**, 1234-1237 (2002).
- 11) 新山雅美, 岩田吾郎, 神崎良子, 小澤修二, 首藤文榮, 瀬戸亮一, 須貝俊一, 蛭名克美, 橋本武志, 薄田治夫, 合田光憲, 天内満雄, 田之上真一, 玉井 聡, 寺田由利子, 中尾喜一, 湯山 素, 三上昭宏, 那須野豊彦, 松本 隆, 箱崎 睦, 磯村 洋, 柴田 勝, 喜多幸雄, 和田 功. ハタケシメジ (*Lyophyllum decastes* Sing) 熱水抽出カプセル内服の犬および猫における臨床効果—ウィルス性疾患および高齢時の活力回復と皮膚脂漏症の改善—. *小動物臨床*, **21**, 457-462 (2002).
- 12) 新山雅美, 向田聡子, 岩田吾郎, 神崎良子, 小澤修二, 首藤文榮, 磯村 洋, 柴田 勝, 喜多幸雄, 和田 功. ハタケシメジ熱水抽出カプセル内服によるQOL, 脂漏症および脱毛の顕著な改善—Malassezia 皮膚炎の老犬の1症例—. *小動物臨床*, **22**, 9-13 (2003).
- 13) 近藤一成. 担子菌中のヒドラジン化合物アガリチンの新規LC/MS/MS分析法開発. 分担研究報告書 (厚生労働科学研究), pp. 1-9 (2004).
- 14) 橋田ちせ, 林 和夫, 李 傑, 芳賀佐知子, 櫻井美代子, 清水英祐. 西洋マッシュルーム (*Agaricus bisporus*) 中のアガリチン含有量とその膀胱発癌性について. *日本公衆衛生学会誌*, **37**, 400-405 (1989).

(平成18年9月29日受付, 平成18年12月13日受理)