

# 琉球大学学術リポジトリ

## [総説]食品AHCCの機能性について：基礎と臨床

メタデータ	言語: 出版者: 南方資源利用技術研究会 公開日: 2013-02-21 キーワード (Ja): 機能性食品, がん治療 キーワード (En): AHCC, functional foods, cancer therapy 作成者: 上山, 泰男, KAMIYAMA, Yasuo メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016316">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016316</a>

# 食品 AHCC の機能性について —基礎と臨床—

上山 泰男\*

\*徳之島徳洲会病院、(NPO) 奄美機能性食品開発研究会

## AHCC : basic and clinical research

Yasuo KAMIYAMA \*

\* TOKUNOSHIMA TOKUSHUUKAI HOSPITAL, (NPO) AMAMI STUDY GROUP OF FUNCTIONAL FOODS

キーワード：AHCC、機能性食品、がん治療

Keywords : AHCC, functional foods, cancer therapy

### 1. はじめに

AHCC (Active Hexose Correlated Compound) : 活性化糖類関連化合物は担子菌培養抽出物、は(株)アミノアップ化学で開発され、製造販売されている食品である。日本のがん患者で利用されている、いわゆる健康食品の中のキノコ類ではアガリクスに次いで利用頻度が高い<sup>1)</sup>。熱帯・亜熱帯地域における資源を有効に利用する技術の発達を図ることを目的とした本研究会で、日常の食品であるシイタケ由来のAHCCがヒトで機能性を有することを著者は発表した。本稿ではAHCCの製造法、成分、動物実験データ、ヒトでの使用経験などの大略を述べたい。生物資源のヒトでの有効利用を目的とした技術開発には直結しないが、基礎研究で生体への機能性を有すると想定される食品がいわゆる健康食品やいわゆる機能性食品としてヒトで利用される場合の問題点についても触れてみたい。なお、データの詳細については参考文献を参照していただきたい。

### 2. AHCC概要

#### 1) AHCCの製法

担子菌類(きのこ)の栽培では菌糸体の子実体(食用部分)に分化させているが、AHCCの製造では、遺伝子解析により確定しているシイタケ(学名: *Lentinula edodes*)の菌糸体を長期培養する。その培養液より得られる多糖類の総称がAHCCである。担子体の培養は清浄度クラス一万の培養室でおこなわれ、予備培養を経て15トンのタンク内で約45日間培養される。培養終了後、酵素分解、分離・濃縮、滅菌、凍結乾燥の工程がある(図1)<sup>2)</sup>。

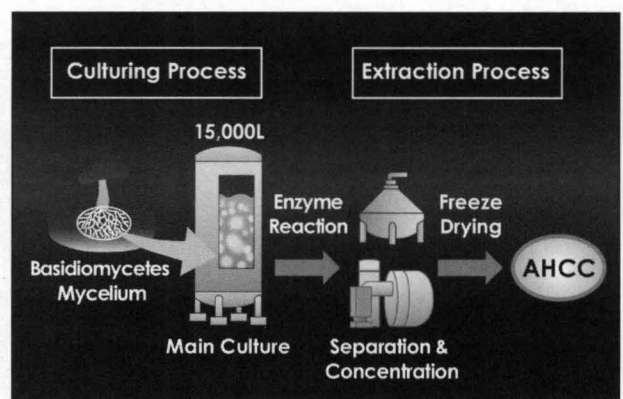


図1 AHCCの製造工程

\*鹿児島県大島郡徳之島町亀津7588番地

## 2) AHCCの成分

糖質を71.2%含有し、 $\beta$ -グルカンが0.2%含む。多糖部の構成糖はグルコースのみであった。 $\alpha$ -グルカンの結合様式は $\alpha$ -1,4結合であり、部分的にアセチル化されている。アセチル化 $\alpha$ -グルカンの平均分子量は約5,000程度である(図2)。アガリクス (*Agaricus blazei*) やシイタケより炭水化物を多く含み、キノコ由来の抗腫瘍効果のある $\beta$ -1,3グルカン、分子量10万以上、とは構造も分子量も大きく異なる。アミノ酸組成、ビタミン類、核酸類、ミネラル(ナトリウム、カリウムなど)、に突出した成分はない<sup>3)</sup>。

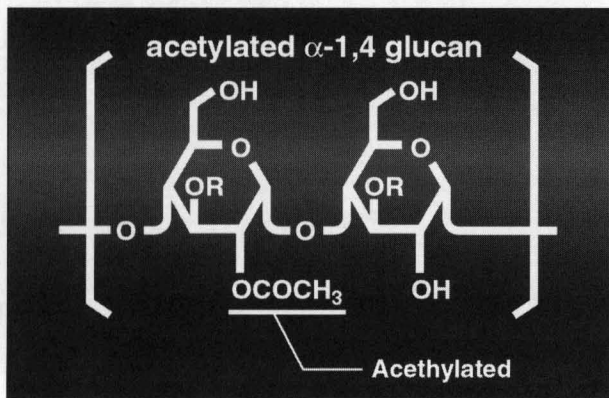


図2 AHCCの構造式

## 3) 安全性試験

いわゆる健康食品や機能性食品にも安全性が担保されねばならない。(株)アミノアップ化学においてAHCCの安全性試験の一環として、ラット単回経口投与毒性試験およびラット90日間反復経口投与毒性試験が行われている。単回投与毒性試験によると、12,500 mg/kgの用量において、重篤な副作用の発現は無く、死亡例もなかった。全身の臓器、組織に肉眼的、組織学的検査で異常は認められなかった。性差による体重の変化などに影響は認めなかった。したがって、LD<sub>50</sub>は12,500 mg/kgを超えると考えられる。また、反復投与試験については、3,000 mg/kgの用量において、体重、摂餌量、臓器重量、血液・生化学検査、解剖所見および組織学的検査で異常が認められなかった。よって、no-observed-adverse-effect level (NOAEL) は、雄・雌ともに3,000 mg/kgと考えられた。

さらに、遺伝毒性試験として、復帰突然変異試験およびマウス小核試験が行われている。この2つの試験において異常が認められなかったことより、

AHCCには変異原性や遺伝毒性がないと判断される。これらの毒性試験はすべてGLP基準、毒性試験ガイドラインに準拠して実施されている<sup>4,5)</sup>。

## 3. AHCCの動物実験データ

### 1) AHCCの免疫系への効果と制癌作用

Gao達<sup>6)</sup>は動物実験でAHCCがTUMOR SURVEILLANCEを賦活することを明らかにしている。C57BL/6マウスでAHCCの経口投与は移植された悪性メラノーマなどの増殖を抑えること、AHCCの経口摂取は腫瘍特異的なCD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>を増加させること、AHCCはCD8<sup>+</sup>T細胞のINF- $\gamma$ の産生を促進すること、さらに生体の自然免疫能の維持、TUMOR SURVEILLANCEに決定的な役割を有するNK細胞や $\gamma$  $\delta$ T細胞の数を増加させること、などを報告している。AHCCの経口摂取は自然免疫能および獲得免疫能を賦活し得ると考えられる。

Matsushita達<sup>7)</sup>は正常マウスにおいて抗がん剤投与によるNK細胞活性の抑制をAHCCが予防する効果や抑制されたNK細胞活性の回復促進効果をAHCCが有すること、また炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、および癌免疫増強サイトカインであるIL-2の発現がAHCCで増強されることを認めている。さらに、これらのサイトカインの発現が抑えられている担癌マウスでAHCCの投与により、発現が増強されることを報告している。AHCCの免疫系への効果は正常の免疫系におけるよりも、何らかの原因で抑制された宿主の免疫系でより明確になると推論している。実際、ラットの乳癌モデルでの転移が制癌剤単独投与の場合に比べ、AHCCと制癌剤の併用の場合が抑制されていること、AHCCと制がん剤UFTを併用することにより癌の原発巣切除後のマウスを延命すること、in vitro実験ではAHCCはマクロファージを刺激するのみならず、NK細胞を活性化し得ることを示している。

免疫賦活剤(BRM, biological response modifier, 生物反応調節剤)は殆ど例外なく好中球をその接種局所に集積させる作用がある。山崎達<sup>8)</sup>は癌などの異物にたいする生体防御機構の発現の最も早い時期に現れる好中球集積作用に対するAHCCの作用をみている。好中球の集積はマクロファージの集積を引き起こすわけであるが、AHCCもBRMとして臨床利用されている薬品、レンチナンと同様、マウス

の腹腔内に投与すると強い好中球集積能を示す、としている。好中球自体の抗腫瘍活性は低いがBRMとして臨床利用されている溶連菌製剤、ピシバニール、クレスチンは好中球の抗腫瘍活性を誘導し、好中球は腫瘍細胞に障害を与える。AHCCもこれらのBMRと同じように好中球の抗腫瘍効果を高める可能性のあることを示している。さらに、AHCC単独の経口投与がC3H/Heマウスに同系の移植癌、MH134肝癌の増殖を抑制すること、AHCC単独あるいは制がん剤単独で見られた腫瘍増殖抑制能はAHCCと制がん剤の併用によってより増強されることを明らかにしている<sup>9)</sup>。

## 2) AHCCの抗感染作用<sup>10-18)</sup>

AHCCの経口摂取が自然免疫能および獲得免疫能を賦活し得ると考えられるので、当然、生体内の異物であるがん細胞や外的異物である細菌感染やウイルス感染などに対しても防御的に作用すると考えられる。感染症モデルでのAHCCの効果が報告されており、好中球減少モデルでのカンジダ感染症、緑膿菌感染症などに防御的にも作用すると考えられる。また、宇宙飛行士にみられる免疫抑制状態の実験モデルで*Klebsiella pneumoniae*に対する感染防御効果も報告されているAVILESたちは実験的な手術創感染モデルでのAHCC投与による感染予防効果、生存率の向上を確かめている。

## 3) AHCCのその他の実験データー

AHCCは肝組織中の解毒酵素を増加させる効果、四塩化炭素による肝障害の保護作用、Streptozocinによる実験的糖尿病の予防効果、Dexamethasoneによる胸腺のapoptosisの予防効果、などのデーターがある。また、Ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA) による実験的酸化ストレスに対するAHCC投与による軽減効果を8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) の尿中排泄で見ると、これの尿中排泄濃度をAHCCが減少させることも報告されている。孫達はDMBA (7,12-Dimethylbenz[a]anthracene), TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate) 誘発皮膚化学発癌に対するAHCCとそば由来のポリフェノールが主成分のPMP (polyphenol mixture of plant) の予防効果をみていく。皮膚腫瘍の発生率はAHCC投与群やPMP投

与群では有意に減少していること、AHCC+PMP投与群ではさらに癌の発生率の減少が認められ、発生した腫瘍の平均重量もAHCC+PMP群で有意に最も低かった、と報告している<sup>19)</sup>。さらに、マウスにおけるジエチルニトロソアミンとフェノバルビタールの併用による肝癌二段階発癌モデルで、AHCCの経口投与は生存率を有意に延長せしめたと彼達は報告している<sup>20)</sup>。

## 4) AHCCの制がん剤の副作用抑制効果

AHCCが実験動物において抗がん剤による体重減少の予防効果、抗がん剤による骨髄抑制予防効果、抗がん剤による肝障害防護作用などを有することが報告されている。例えば、Hirose達<sup>21)</sup>は大腸癌を移植したマウスモデルにおいて制がん剤cisplatin投与による腫瘍の増大の抑制がAHCCを同時投与することに増強されるが、このとき制がん剤による腎毒性の発現が抑えられていることを認めている。

Shigama達<sup>22)</sup>は非担癌マウスで単剤療法に加え、paclitaxel/cisplatin, 5-fluorouracil/irinotecanなどの多剤併用療法によって引き起こされる骨髄障害、肝障害、腎機能障害などもAHCCの投与により軽減されることを示している。なお、Machら<sup>23)</sup>はAHCCと多くの化学療法剤との薬物相互作用の発現のないことを確認している。

## 4. AHCCの臨床データー

### 1) AHCC摂取の健康人への影響

Spierings達<sup>24)</sup>はFDAのガイダンスに従った薬剤のPHASE Iと同様の臨床研究をAHCCについても行った。18歳から61歳の健康人30人をリクルートして、9.0 gのAHCCを毎日、14日間摂取した場合のバイタルサインへの変化、副作用の発現、血液生化学データーの異常などを調べた。2名(7%)が吐き気の発症などの理由で脱落した。6名(20%)で吐き気、下痢、倦怠感が起こったが、一過性で、mildであった。摂取14日後の血液検査データー、血圧、脈拍、心電図所見、検尿検査、白血球数、Ht値、Hg値、血小板数、プロトロンビン時間、甲状腺刺激ホルモン値、尿素窒素値、クレアチニン値、Ca値、Mg値、血糖値、電解質濃度、アミラーゼ値、リパーゼ値、ALT値、AST値、ALP値など、投与前値と変わりなかった。85%の健康人で一日、9.0

gのAHCC経口摂取は可能であった。

### 2) がん患者に対するAHCCの投与経験

私どもは図3に示すごとく、がん患者 (cancer survivors) 約1,000人以上に原則、AHCC 1.0 gを一日3回、食前に投与した。印象では下痢、吐き気、腹部膨満感、発疹など軽微な自覚症状が見られた(副作用の発生率調査未完)。しかし、AHCC投与による副作用の発現のための入院、精査が必要であった症例は経験しなかった。

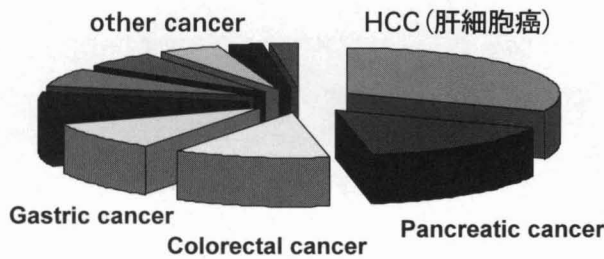


図3 AHCCを投与した患者(1,135人)の内訳

### 3) AHCC摂取の免疫系への影響

寺川達<sup>25)</sup>は健康人でAHCCの免疫系に対する効果をみるため、無作為化二重盲検試験を行っている。理学的所見、血液生化学所見などで異常の認められない被検者21人を二群に分け、プラセボかAHCCを一日3.0 g、を4週間投与した。投与前および4週間後に免疫系のパラメーターとして、末梢血中の樹状細胞(DC)数、NK細胞数、NK活性、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T細胞数などを測定した。Myeloid DC, Lymphoid DCを分けて測定した。二群間には、年齢、性別、体重、身長、BMI、PNI (10×血清アルブミン値(g/dl) + 0.005×全リンパ球数(/μl))など

に差異は無かった。全例の投与前の腫瘍マーカー、CEA、CA19-9、AFP、などは正常範囲内であった。脱落者は無かった。図4に示すごとく、DCの数はAHCC摂取により有意に増加した。DCは腫瘍細胞などの抗原を取り込み、リンパ節にmigrateし、ここでT細胞にこの腫瘍抗原を提示する。これにより腫瘍に対する免疫応答が開始されるわけで、AHCCが獲得免疫反応の初期段階の賦活に関与しうことを示している。しかし、これらの健康人では自然免疫に関与するNK細胞数、NK活性の上昇は見られなかった。これまでの報告でもNK活性の上昇はがんなどでNK活性が低下している患者ではAHCC摂取により増加することがわかっている。また、癌組織周囲のIL-12の発現が亢進している進行した胃癌患者では亢進していない患者に較べ予後が良好であるとする報告がある。進行した胃癌患者において、AHCC摂取により末梢単核球のIL-12産生能が上昇するとの報告がある。AHCCが担がん患者の免疫系にpositiveな作用を有することが推察される。

Yin達<sup>26)</sup>は50歳以上の健康人で60日間、一日3.0 gのAHCCを経口投与して、免疫系の変化を調べている。自己免疫疾患患者、副腎皮質ホルモンの使用者、抗リウマチ薬使用者、インターフェロン使用者を除き、血液生化学データに異常のないヒトを対象としている。AHCCの二ヶ月の摂取により末梢血中のIFN-γ, TNF-α、を産生するCD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>T細胞の割合が増加しており、AHCCが感染症や癌のリスクが若年者より高い50歳以上のヒトでのT細胞の免疫応答を賦活することを示している。

### 4) 肝細胞癌切除後患者でのAHCC摂取の生存率に及ぼす効果

肝細胞癌の治療法には腫瘍を取り除く切除術以外にも腫瘍の血管をつめる肝動脈塞栓術、経皮的なマイクロ波やラジオ波による熱凝固法などがある。これらの治療法を組み合わせ、初発肝細胞癌、再発肝細胞癌の治療が行われている。切除可能な場合は予後がもっともよいが、累積5年生存率は50%にとどまる。その理由は肝細胞癌が発生する肝臓には肝硬変、慢性肝炎などがありこれらが増悪する場合と、癌自体の再発が起こるためである。最近、肝細胞癌に対する新しい化学療法剤の保険適応が認められたが、治療は腫瘍の直径が2-3cmのもの

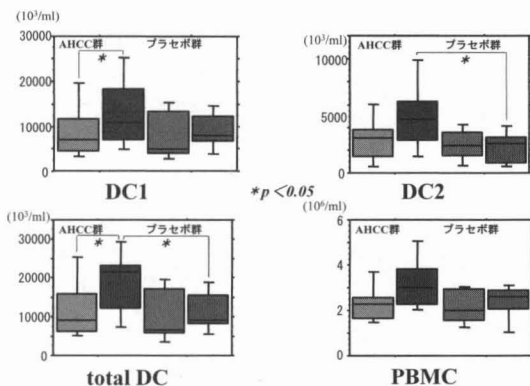


図4 AHCC摂取前後の樹状細胞数の変化  
DC1は骨髄系樹状細胞、DC2はリンパ系樹状細胞



は、経皮的にマイクロ波や電磁波による熱凝固法で治療し、手術に耐えるだけの肝臓の機能が温存されている場合は肝切除が一般的である。肝細胞癌患者の治療後の予後を改善するには、肝細胞癌切除後の残存肝の機能を温存すること、癌の再発を早く発見して、対処することである。しかし現有の西洋医学の治療手段にも限界があり、術後生存率を上げるためのいろいろな試みがなされている。私達はBRMであるAHCCを肝細胞がん患者で癌切除後に投与して、このBRM投与の肝細胞癌切除後の予後に及ぼす影響を調べた。われわれの行った肝細胞癌治療切除後の全症例を対象としたcohort studyをおこなった<sup>27)</sup>。約10年間に関西医科大学外科学教室において肝細胞癌で肝臓切除術を行った患者268人を対象とした。これらのうち113例がAHCC摂取群で109人は非摂取群である。AHCC群で3人が吐き気のためAHCC摂取を中断している。術後の予後に影響すると思われる要因を比較するため、患者の背景因子11項目、患者の術前肝機能検査15項目、手術関連因子6項目、腫瘍関連因子8項目の40の項目について両群間で比較した。その結果、術前のアルブミン値と血小板数がAHCC群で低値であった。それ以外の38項目については二群間で差異が無かった。このことはAHCC群の術前の肝機能が対照群より低下していたことを示している。無再発生存率、全生存率は図5、6に示すごとく、AHCC摂取群で有意に高かった。無作為化二重盲検試験でもなく、偽薬は使用していないが、がんの外科手術後患者に対して補完的に使用した食品が患者の予後を変えうる可能性を示すデータである。私どもの症例は肝細胞癌が手術により切除されたあとの再発予防、生存率を検討したものであるが、Cowawintaweewat達<sup>28)</sup> はがん

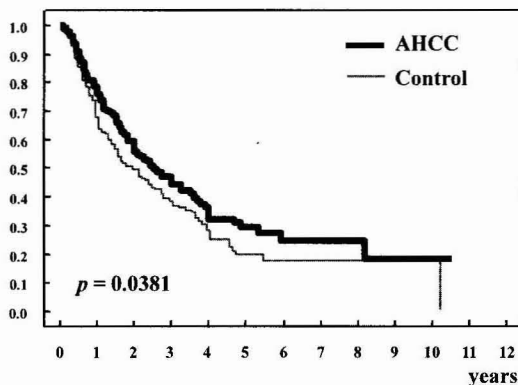


図5 無再発生存率

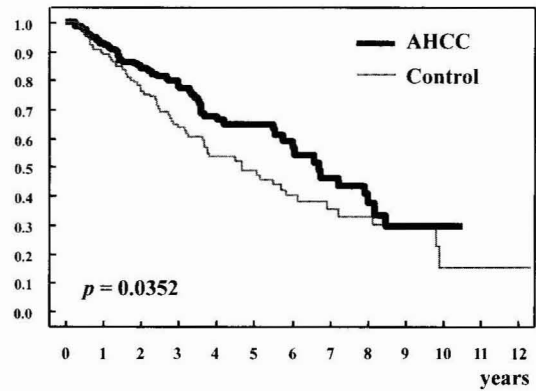


図6 全生存率

切除後ではなく進行した肝癌（肝細胞癌や肝内胆管細胞癌）を有する患者にAHCCを投与し予後を調査している。AHCCの投与群での生存率の改善を認めている。

5) 消化器癌術後生存率に対するAHCCの効果

川口<sup>29)</sup> は胃癌、あるいは大腸癌の組織診断のついた初発の症例の癌切除後の補助療法として、AHCCを経口投与している。胃癌は132例で、男女比 2 : 1、StageIAが32例、StageIBが27例、StageIIが13例、StageIIIAが14例、StageIVが35例であった。StageIAからStageIIIBの症例にはAHCCを一日、3.0 g、StageIVにはAHCCを一日、6.0 g、投与した。StageIIからStageIVの症例にたいして、5-FU、とCDDPによる化学療法も加えている。累積5年生存率はStageIA 100%（他施設93.4%）、StageIB 100%（他施設87%）、StageII 92.3%（他施設68.33%）、StageIIIA 82.8%（他施設50.1%）、StageIIIB 35.7%（他施設30.8%）、StageIV 14.3%（16.6%）であった。他施設のデータは日本胃癌学会全国登録のデータであり、これと単純に比較するには問題があるが、AHCC摂取後の症例の予後が良好と言えそうである。

大腸癌症例でAHCCが投与されたのは113例で平均年齢58.3、男女比 1 : 1であった。Stage0が5例、StageIが28例、StageIIが16例、StageIIIAが21例、StageIIIBが15例、StageIVが28例であった。Stage0からStageIIIBまでの症例にはAHCCを一日、3.0 g投与し、StageIVの症例には、一日、6.0 g投与した。StageIIからStageIVの症例にはCPT-11、フッ化ピリジンによる化学療法も加えた。累積5年生存率はStage0 100%（他施設100%）、StageI

100%（他施設100-93.3%）、StageII 100%（他施設80.7-87.5%）、StageIIIa 95.2%（他施設73.2-76.2%）、StageIIIb 73.3%（他施設62.8-77.7%）、StageIV 7.1%（他施設0-16.9%）であった。他施設のデータは大腸癌研究会の集計データや複数の施設のデータである。

AHCC摂取と制がん剤による化学療法が大腸がん切除後の予後の改善に参与している可能性がある。食品、AHCCが何らかの補完的作用を持っているのではないかと考えられる。

### 5. 食品AHCCの機能性と有用性について

いわゆる健康食品、いわゆる機能性食品は図7に示すように食品に分類される。人類史上最古の生薬アヘンから、天然有機化合物として最初に純粋な形で単離されたモルフィンのように現在使用されている医薬品の中には植物由来の生薬から抽出し、精製したもの、あるいは生薬中の成分を医薬品の原料にするものが多数ある。臨床利用されている制癌剤にも植物由来のものがある。これらは構造式が明らかにされている。一方、漢方薬にも食品と考えられる植物由来の原材料が含まれており、複数の食品の組み合わせであり、無数の異なる化学構造式を持った物質が含まれており、これら個々の物質の吸収、代謝、排泄、これら無数の物質の生体内での相互作用もまったく明らかではない。日本では医療保険でカバーされており、医薬品として扱われている。個々の物質の化学構造式、機能などがまったく分からなくても、現有の医薬品では対応できない症状に確実に効果がある漢方薬があり、臨床例での二重盲検試験で有意差が証明されているものもある。AHCCは特定の菌糸体を一定の決められた組成の明確な培養液中で一定の条件で培養されており、培養の結果産生される物質は単一ではないが、再現性のある一定の物質の集まりであると考えられる。医薬品ではないが漢方薬とまったく異質である。生物資源を利用してAHCCの製造と同じ様な手法（培養や発酵など）での機能性のある食品（一定の物質の集まり）の開発の可能性が考えられる。

しかし、ヒトでAHCCの吸収、代謝、排泄などのデータは皆無である。AHCCが単一の物質ではないので、一般の医薬品と同様に吸収や排泄について

の人での解析は困難であるとしても、これまでの基礎研究で明らかとなったAHCCの生体で機能性、例えば免疫系への効果など、のメカニズムをさらに明確にし、これをもとにヒトでの有用性をさらに明確にするための臨床研究が必要である。

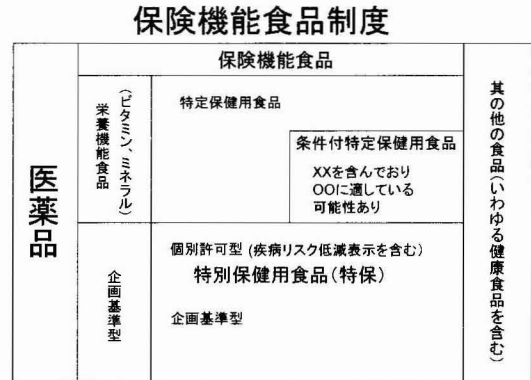


図7 医薬品とその他の食品の関係

### 6. おわりに

AHCCはマッシュルームエキスとして輸出、全米で販売されている。DSHEA法（Dietary Supplement Health and Education Act：ダイエタリー・サプリメント健康教育法）のもと、米国のAHCC製品には効能効果が表示されているものもある。韓国では日本の特別保健用食品に相当する認証を受けている。AHCCは単一の物質ではなく、構造式が明らかな医薬品とは異なっているが、日本では医療保険でカバーされている漢方薬のように数種類の植物由来の原材料の混合されている漢方薬とも異なる。基礎的、科学的データの積み重ねより開発製造される医薬品も最終的にはヒトでの効果、有用性がなければ、販売されず、利用されない。一方、基礎的、科学的データの積み重ねがなくとも、漢方薬は何千年にわたる服用経験に基づいて、販売され利用されている。いわゆる健康食品に求められるのは、ヒトにおいて、副作用の種類、発現頻度などが医薬品と同じように利用者に示されること、科学的に臨床的有用性がすこしでも明確にされてゆくことと思われる。本稿はAHCCを通じ、植物由来の資源の有効利用の問題点、展望について生物学的側面よりのべた。熱帯・亜熱帯地域の資源の有効利用の技術の発展に少しでもお役に立てば幸いである。

## 文 献

- 1) Hyodo I, Amano N, Eguchi K, *et al.* Nationwide Survey on Complementary and Alternative Medicine in Cancer Patients in Japan. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (12) : 1-10.
- 2) 細川真澄男監修、山崎正利、上山泰男編集、担子菌培養抽出物AHCCの基礎と臨床. 第1版. 東京. 株式会社ライフ、サイエンス. 2003: 7-15頁
- 3) 藤井 創、中川 喬、文献2) 9-15頁
- 4) 孫 歩祥、若命 浩二、文献2) 16-18頁
- 5) Fujii H, Nishioka N, Simon RR, Kaur R, Lynch B, Roberts A. Genotoxicity and subchronic toxicity evaluation of Active Hexose Correlated Compound (AHCC). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2011; 59 (2): 237-50. Epub 2010 Oct 14.
- 6) Gao Y, Zhang D, Sun B, Fujii H, Kosuna K, Yin Z. Active hexose correlated compound enhances tumor surveillance through regulating both innate and adaptive immune responses. *Cancer Immunol. Immunother.* 2006; 55 (10): 1258-66. Epub 2005 Dec 16.
- 7) Matsushita K, Kuramitsu Y, Ohiro Y, Obara M, Kobayashi M, Li YQ, Hosokawa M. Combination therapy of active hexose correlated compound plus UFT significantly reduces the metastasis of rat mammary adenocarcinoma. *Anticancer Drugs.* 1998; 9: 343-50
- 8) 山崎 正利、上田 浩史、油井 聡、文献2) 26-38頁
- 9) 山崎 正利、安部 茂、油井 聡、文献2) 53-61頁
- 10) 石橋弘子、池田達夫、丹生 茂ら. 日和見感染マウスモデルにおける担子菌標品 AHCC の感染予防効果. 薬学雑誌. 2000; 120 (8): 715-719.
- 11) 池田達夫、石橋弘子、丹生 茂ら. 実験的顆粒球減少マウスモデルにおける担子菌標品 AHCC の *Candida albicans* 感染予防効果. 日本医真菌学雑誌. 2003; 44: 127-131.
- 12) Aviles H, Belay T, Fountain K, *et al.* Active Hexose Correlated Compound Enhances Resistance to *Klebsiella pneumoniae* Infectioin in Mice in the Hindlimb-Unloading Model of Spaceflight Conditions. *J. Appl. Physiol.* 2003; 95: 491-496.
- 13) Aviles H, O'Donnell P, Orshal J, *et al.* Active Hexose Correlated Compound Activates Immune Function to Decrease Bacterial Load in A Murine Model of Intramuscular Infection. *Am. J. Surgery* 2008; 195: 537-545.
- 14) Ritz B, Nogusa S, Ackerman A, *et al.* Supplementation with Active Hexose Correlated Compound Increases the Innate Immune Response of Young Mice to Primary Influenza Infection. *J. Nutr.* 2006; 136: 2868-2873
- 15) Ritz B. Supplementation with Active Hexose Correlated Compound Increases Survival Following Infectious Challenge in Mice. *Nutr. Rev.* 2008; 66 (9) : 526-531.
- 16) Nogusa S, Gerbino J, Ritz B. Low-dose supplementation with active hexose correlated compound (AHCC) improves the immune response to acute influenza infection in C57BL/6 mice. *Nutr. Res.* 2009; 29 (2) :139-43
- 17) Aviles H, Belay T, Vance M, *et al.* Active Hexose Correlated Compound Enhances the Immune Function of Mice in the Hindlimb-Unloading Model of Spaceflight Conditions. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1437-1444.
- 18) Aviles H, O'Donnell, Sun B, *et al.* Active Hexose Correlated Compound (AHCC) Enhances Resistance to Infection in a Model of Surgical Wound Infection. *Surgical Infection* 2006; 7 (6) : 527-535.
- 19) 孫 歩祥、向井 朋美、我妻 千尋、文献2) 78-83頁
- 20) 孫 歩祥、向井 朋美、松本 亜寿美、文献2) 84-89頁
- 21) Hirose A, Sato E, Fujii H, *et al.* The Influence of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) on Cisplatin-Evoked Chemotherapeutic and Side Effects in Tumor-Bearing Mice. *Toxicol. Appl.*



*Pharmacol.* 2007; 222: 152-158

- 22) Shigama K, Nakaya A, Wakame K, *et al.* Alleviating effect of active hexose correlated compound (AHCC) for anticancer drug-induced side effects in non-tumor-bearing mice. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2009; 8 (1): 43-51
- 23) Mach C, Fujii H, Wakame K, *et al.* Evaluation of Active Hexose Correlated Compound Hepatic Metabolism and Potential for Drug Interactions with Chemotherapy Agents. *J. Soc. Integrative Oncol.* 2008; 6 (3): 105-109.
- 24) Spierings E, Fujii H, Sun B, *et al.* A Phase I Study of the Safety of the Nutritional Supplement, Active Hexose Correlated Compound, AHCC, in Healthy Volunteers. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2007; 53: 536-539.
- 25) Terakawa N, Matsui Y, Satoi S, *et al.* Immunological Effect of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in Healthy Volunteers: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutr. Cancer* 2008; 60 (5): 643-651.
- 26) Yin Z, Fujii H, Walshe T. Effects of active hexose correlated compound on frequency of CD4+ and CD8+ T cells producing interferon- $\gamma$  and/or tumor necrosis factor- $\alpha$  in healthy adults. *Hum. Immunol.* 2010 Dec; 71 (12) :1187-90. Epub 2010 Aug 21
- 27) Matsui Y, Uhara J, Satoi S, *et al.* Improved Prognosis of Postoperative Hepatocellular Carcinoma Patients When Treated with Functional Foods: A Prospective Cohort Study. *J. Hepatol.* 2002; 37: 78-86.
- 28) Cowawintaweewat S, Manoromana S, Sriplung H, Khuhaprema T, Tongtawe P, Tapchaisri P, Chaicumpa W. Prognostic improvement of patients with advanced liver cancer after active hexose correlated compound (AHCC) treatment. *Asian Pac J. Allergy Immunol.* 2006 Mar; 24 (1): 33-45.
- 29) 川口 雄才、文献2) 179-184頁