

霊芝菌糸体培養培地抽出物の糖負荷後の血糖上昇抑制効果 と食後過血糖改善薬との併用効果

臼井達洋¹, 岡崎真理¹, 神内伸也¹
鈴木史子², 飯塚博², 日比野康英^{1,*}

(2006年12月11日受付; 2007年5月31日受理)

要旨: 霊芝菌糸体培養培地抽出物 (WER) は, 霊芝菌糸体を固形培地に接種し, 一定期間培養後, 子実体発生直前に培地と共に熱水抽出・凍結乾燥したものである。今回, 血糖値上昇に対する WER の影響を検討するために, マウスに WER を経口投与した後, 糖負荷を行い血糖値の変化を観察した。また *in vitro* において, WER の糖質分解酵素に対する阻害活性を調査した。さらに, 食後過血糖改善薬 (α -グルコシダーゼ阻害薬: ボグリボース) と WER との併用効果について検討した。WER (1 g/kg) の単独経口投与は, マウスの血糖値に影響しなかったが, マルトース負荷 30 分前に WER を投与すると, 蒸留水を投与した対照群と比較して, マルトース負荷後 30 分および 60 分の血糖値上昇が抑制された。WER 投与群の血糖値曲線下面積は, 対照群と比較して約 20%減少した。また, 可溶性デンプンを負荷した場合においても, WER 投与群の血糖値曲線下面積は 15%減少した。これに対して, スクロースおよびグルコースを負荷した場合では, WER 投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。*In vitro* において, WER はマルターゼ, α -アミラーゼ, およびスクラーゼの活性を濃度依存的に阻害した。これらの結果から, WER は小腸において糖質分解酵素活性を阻害し, 単糖の腸管からの吸収を低下させることが示唆された。加えて, WER とボグリボース混合液のマルターゼ阻害作用は, ボグリボースが低濃度 (0.035 μ g/mL) の場合は WER の濃度に依存して増強したものの, マウスにおける糖負荷実験においては, ボグリボースの効果量 (0.1 mg/kg) と WER (1 g/kg) の併用による効果の増強は認められなかった。したがって, 効果量の薬剤と WER を併用しても過度の血糖降下作用がないことから, WER と上記薬剤の同時服用における安全性を確認することができた。

キーワード: 霊芝, WER, 血糖値, 糖質分解酵素, 相互作用

霊芝菌糸体培養培地抽出物 (WER) は, マンネンタケ菌糸体を固形培地に接種し, 一定期間培養後, 子実体発生直前に培地とともに熱水抽出・凍結乾燥したもので, 滋養強壮を目的とした健康食品として用いられている。近年, わが国における糖尿病患者は急激に増加し, 医療費を増大させていることから, 食品・食品成分による糖尿病の予防, 改善が注目されている。例として, 茶として飲用されるグアバ¹⁾, マテ²⁾などの葉の抽出物が糖質分解酵素を阻害し, 糖質の消化吸收を遅延させることが明らかにされている。一方, WER の薬理学的効果としては, これまでに免疫賦活作用³⁾, 抗腫瘍作用⁴⁾⁵⁾が動物実験によって確認されているが, WER の糖代謝への影響については検討がなされていない。

霊芝はサルノコシカケ科に属するマンネンタケ (*Ganoderma lucidum*) の別名であり, 古くから滋養強壮・長寿の伝承薬として使用されてきた。マンネンタケ

あるいはその成分は非常に広範な生理学的活性を示し, 免疫調節作用⁶⁾⁷⁾や抗悪性腫瘍作用⁸⁾⁹⁾, 抗ウイルス作用¹⁰⁾, コレステロール低下作用¹¹⁾, 抗酸化作用¹²⁾などが実験的にも証明されている。また, 血糖降下作用についてもいくつかの報告がある¹³⁻¹⁶⁾。これまでの研究では, マンネンタケの子実体を材料として用いているが, WER はマンネンタケの菌糸体成分を由来として, 水溶性リグニンをはじめとした菌糸細胞による固形培地の分解物や菌糸体の自己消化成分等を含有している。したがって, これらの多様な成分が WER の生物学的活性を修飾していると考えられるが, 活性の全体像は明らかではない。これまで民間療法における WER の使用例から, 糖尿病患者に対する高血糖の改善効果がみられるものの, 科学的なデータにもとづいた証明はなされていない。

本研究では, WER の高血糖改善効果について明らかにする目的から, WER のマウスにおける糖負荷後の血

* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: hibinoy@josai.ac.jp)

¹ 城西大学薬学部医療栄養学科生体防御学講座 (350-0295 埼玉県坂戸市けやき台 1-1)

² 野田食菌工業株式会社 (278-0051 千葉県野田市七光台 295)

糖上昇抑制作用と *in vitro* の糖質分解酵素阻害作用を調査した。一方、軽度糖尿病患者においては、食後過血糖改善薬を服用する可能性があり、血糖上昇抑制作用を示す食品成分を摂取した場合の相互作用の有無を見極める必要がある。そこで、 α -グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボースと WER の併用効果についても検討した。

実験方法

1. 実験材料

本研究に用いた WER 試料は、野田食菌工業 (株) において製造された「MAK」を使用した。その調製法は次に示すとおりである。バガス (砂糖キビ搾汁残渣) と脱脂した米糠の混合固形培地 (バガス: 米糠=9:1, w/w) にマンネンタケ菌糸体ペレットを接種して3カ月間培養し、子実体発生直前に菌糸の蔓延した培地を破砕し、60°C の温水中で16時間抽出した。得られた抽出液をメンブラン (0.45 μ m) にて濾過滅菌し、噴霧乾燥品 WER を得た。全糖はフェノール硫酸法、タンパク質はセミマイクロケルダール法、リグニンはいオン化示差スペクトル法により測定した。

2. マウスへの経口糖負荷試験

すべての動物実験は、総理府の「実験動物の飼養および保管等に関する基準」および城西大学生命科学研究センターの「動物実験に関するガイドライン」に従って行った。ICR マウス (♂, 6週齢) 20匹を12時間の明暗サイクルのある飼育室で1週間予備飼育し、この間、固形飼料 (CE-2, 日本クレア (株)) と水を自由に摂取させて経口投与および採血操作に馴化させた。その後、対照群と WER 投与群の2群 (各 $n=10$) に無作為に分けて実験に用いた。実験日前夜より17時間絶食させ、翌朝10時に WER (1 g/kg, 蒸留水に溶解) を胃内ゾンデにて経口投与した。対照群には蒸留水を投与した。30分後にグルコースあるいはマルトース, スクロース, 可溶性デンプン (各 2 g/kg) を投与した。WER 投与直前 (-30分), 糖負荷後 0, 30, 60, 90 および 120 分に尾静脈から採血し血糖値を測定した。血糖値の測定には血糖値測定器 (デキスターZII, バイエルメディカル) を用いた。また、 α -グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボース (0.1 mg/kg; ベイスン錠® 0.2, 武田薬品工業 (株)) を蒸留水に溶解) を単独あるいは WER (1 g/kg, 蒸留水に溶解) と混合して、上記と同様に経口投与した後に血糖値を測定した。血糖値から曲線下面積 (area under the curve: AUC) を算出した。

3. 糖質分解酵素阻害活性の測定

3.1 酵素の調製方法 マルターゼ, スクララーゼについては、ラット腸管アセトン粉末 (Sigma: I1630) を 56 mM マレイン酸緩衝液 (pH 6.0) に加え 10 倍に希釈したものを水中でポトリオンホモジナイザーにより均質化した後、遠心分離 (3,000 rpm, 10 min, 4°C) し、その上清を酵素溶液とした。また、この酵素溶液を沸騰水中で 20

分間加熱したものを不活性化酵素標品とした。 α -アミラーゼは、ブタ膵液由来 α -アミラーゼ (Sigma: A-3176, Type VI-B: From porcine pancreas) を 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で 0.018 units/mL に調製し、実験に用いた。

3.2 酵素活性の測定

3.2.1 マルターゼおよびスクラーゼ活性の測定 WER 溶液 (0.1-600 mg/mL, 20 μ L) および 2% マルトース溶液または 4% スクロース溶液 (20 μ L) を混和し、37°C で 5 分間プレインキュベーションした後、酵素溶液 20 μ L を加え 37°C で 30 分間反応させた。すべて 56 mM マレイン酸緩衝液 (pH 6.0) に溶解し調製した。反応後、沸騰水中で 10 分間加熱し酵素を失活させ反応を停止した。反応液を遠心分離 (3,000 rpm, 10 min) し、上清中のグルコース量をグルコース CII-テストワコー (和光純薬) を用いて測定した。ボグリボースによるマルターゼ阻害活性の測定も同様に行った。

3.2.2 α -アミラーゼ活性の測定 アミラーゼ活性の測定では、検体溶液 (0.1-600 mg/mL, 20 μ L) および 2% デンプン溶液 (5 μ L) を混和し、37°C で 5 分間プレインキュベーションした後、酵素溶液 20 μ L を加え 37°C で 30 分間反応させた。溶媒は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。反応後、沸騰水中で 10 分間加熱し酵素を失活させ反応を停止した。反応液を遠心分離 (3,000 rpm, 10 min) し、上清中のマルトースをアミラーゼテストワコー (和光純薬) にて測定した。

不活性化酵素溶液を加えたものをブランク、また WER 溶液の代わりに緩衝液を加えたものを対照とした。対照におけるグルコースあるいはマルトース生成量を 100% として各物質による酵素阻害活性 (%) を算出した。

4. 統計計算

データの数値はすべて平均値 \pm 標準偏差で表した。対照群と処置群の間の有意差は一元配置分散分析および多重比較、あるいは Student's *t*-test により検定した。*p* 値 0.05 を有意差の判定基準とした。

結果

1. WER 試料の成分組成

WER, マンネンタケ菌糸体, 混合固形培地として用いたバガスと米糠, およびこの培地から発生する子実体 (WER 子実体), さらに市販品の靈芝子実体の成分比率を調査した (表 1)。WER の成分比率は、靈芝菌糸体および培地である米糠, バガスのそれと比べて大きく異なっていた。さらに、WER 子実体および市販の靈芝子実体ともその比率は異なっていた。

2. マウスにおける糖負荷後の血糖上昇に対する WER の抑制作用

空腹時の血糖に対する WER (1 g/kg) の影響を調査した。WER を経口投与した群の血糖値は、蒸留水投与群と

表 1 WER およびその他関連物質の成分含量 (%)

	WER	WER 菌糸体	米糠	バガス	WER 子実体	霊芝子実体 (市販品)
全糖	41.4	31.4	53.4	62.9	18.2	25.6
タンパク質	12.6	48.1	9.5	4.6	33.6	23.7
リグニン	10.7	1.3	3.3	23.2	5.0	6.2
その他	35.3	19.2	33.8	9.3	43.2	44.5

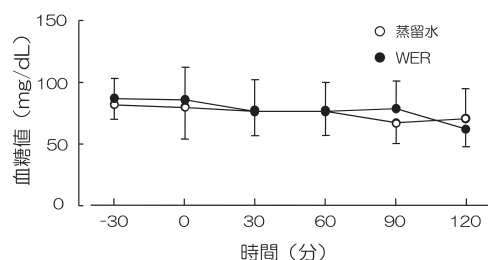


図 1 空腹時の血糖値に対する WER の作用
 6 週齢のマウスに WER (1 g/kg) (●) を単回経口投与した。対照群 (○) には、同容量の蒸留水を与えた。投与時を -30 分とし、その後経時的に尾静脈より採血して血糖値を測定した。値は平均値 \pm 標準偏差 ($n=10$) で示した。実験の詳細は、実験方法の項に記した。

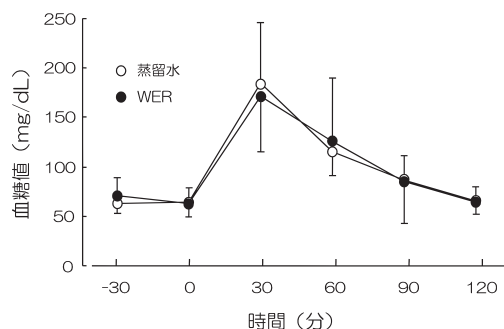


図 2 グルコース負荷による血糖値上昇に対する WER の作用
 6 週齢マウスに WER (1 g/kg) (●) を経口投与し、30 分後にグルコース (2 g/kg) を投与した。対照群 (○) には、同容量の蒸留水を与えた。血糖値の測定は図 1 の場合と同様に行った。

差がなく、空腹時血糖に対する WER の影響は認められなかった (図 1)。

次に、グルコース、マルトース、スクロースまたは可溶性デンプン負荷による血糖値上昇に対する WER の作用を検討した。グルコース (2 g/kg) を負荷した場合は、WER 投与群と対照群で血糖値の推移に差は認められなかった (図 2)。マルトース (2 g/kg) 負荷において、対照群では血糖値が急激に上昇し、30 分、60 分後にそれぞれ 228.4 ± 26.0 および 205.3 ± 41.6 mg/dL を示した (図 3)。WER 投与群では、マルトース負荷後 30 分、60 分における血糖値がそれぞれ 186.7 ± 36.4 , 143.0 ± 39.2 mg/

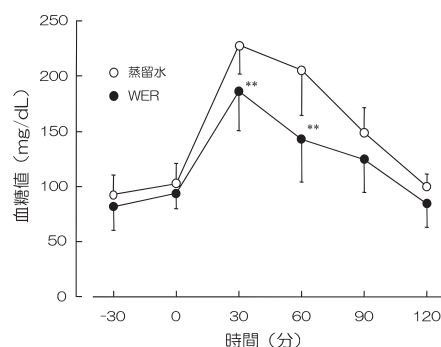


図 3 マルトース負荷による血糖値上昇に対する WER の作用
 6 週齢マウスに WER (1 g/kg) (●) を経口投与し、30 分後にマルトース (2 g/kg) を投与した。対照群 (○) には、同容量の蒸留水を与えた。血糖値の測定は図 1 の場合と同様に行った。平均値の有意差検定は実験方法の項に記した (** $p < 0.01$)。

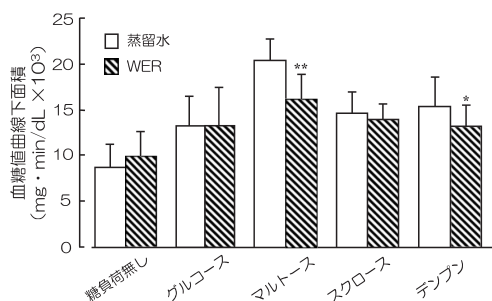


図 4 種々の糖負荷による血糖値上昇に対する WER の作用：血糖値曲線下面積 (AUC)
 WER (1 g/kg) を単回経口投与した後、グルコース、マルトース、スクロース、またはデンプンを負荷した経口糖負荷試験から、血糖値曲線下面積 (AUC) を算出した。平均値の有意差検定は実験項目に記した (** $p < 0.01$, * $p < 0.05$)。

dL を示し、対照群と比較して血糖値上昇が有意に抑制された ($p < 0.01$, 図 3)。WER 投与群の血糖値曲線下面積 (AUC) は、マルトース負荷において対照群に比べて 21% 減少した ($p < 0.01$, 図 4)。また、可溶性デンプン負荷において、WER 投与群の AUC は対照群に比べて 15% 減少した ($p < 0.05$, 図 4)。これに対して、スクロース負荷では、WER は有意な抑制効果を示さなかった。

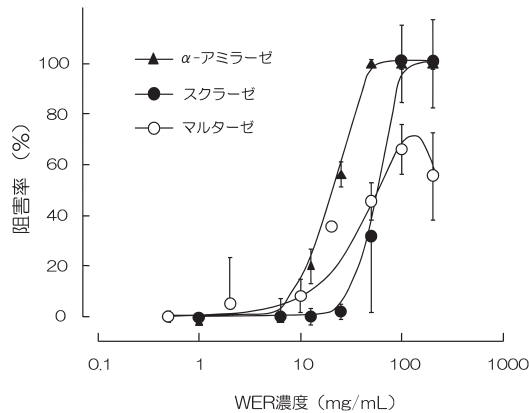


図5 WERの糖質分解酵素に対する阻害作用
マルターゼ(○)およびスクラーゼ(●)によるグルコース,あるいは α -アミラーゼ(▲)によるマルトースのそれぞれの生成量を100%として,WERのこれら酵素に対する阻害率(%)を示した。

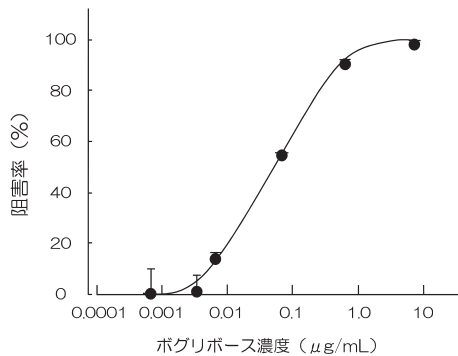


図6 ボグリボースのマルターゼに対する阻害作用
マルターゼによるグルコースの生成量を100%として,ボグリボースのマルターゼ活性に対する阻害率(%)を示した。

3. *In vitro*におけるWERおよび食後過血糖改善薬の糖質分解酵素阻害作用

In vitro 実験系において, WERのマルターゼおよびスクラーゼ, α -アミラーゼの阻害活性について検討した(図5)。その結果, WERは濃度依存的にこれら糖質分解酵素の活性を阻害し, WERのマルターゼおよびスクラーゼ, α -アミラーゼの50%阻害濃度(IC_{50})は,それぞれ, 58.6, 54.1, 22.7 mg/mLであった。食後過血糖改善薬であるボグリボースのマルターゼ阻害作用 IC_{50} は0.09 μ g/mLであり, WERと比べてきわめて低用量でマルターゼ活性を完全に阻害した(図6)。

4. *In vitro*における糖質分解酵素阻害作用におけるWERと食後過血糖改善薬の併用効果

ボグリボースとWERの混合液のマルターゼ活性に対する阻害作用を調べた(図7)。単独で約30%阻害率を示すボグリボース0.035 μ g/mLにWER(0-100 mg/mL)を添加すると, WERの添加濃度に依存して阻害率が上

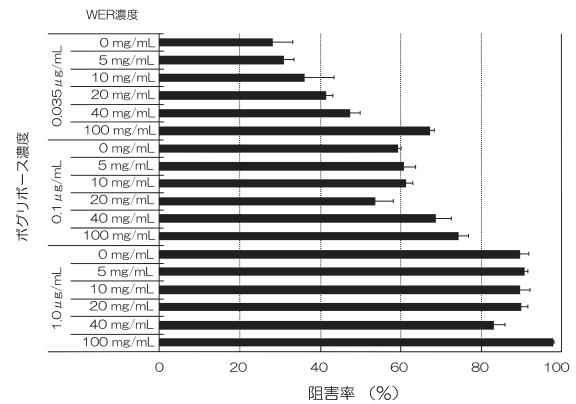


図7 マルターゼ活性に対するボグリボースとWERの併用効果
マルターゼによるグルコースの生成量を100%として, ボグリボースとWER混合時のマルターゼ活性に対する阻害率(%)を示した。

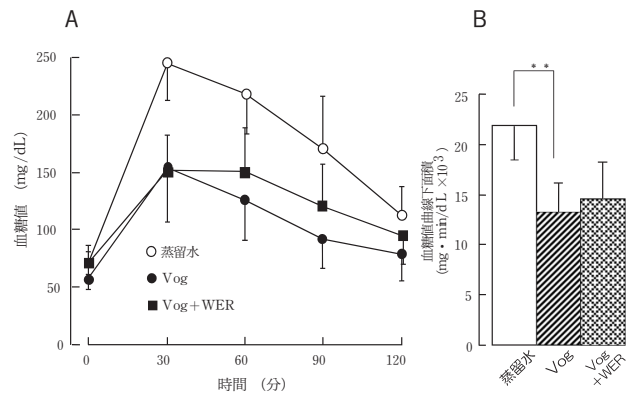


図8 マウスにおける糖負荷後の血糖値上昇抑制作用に与えるボグリボースとWERの併用効果
ボグリボース(0.1 mg/kg)単独,あるいはWER(1 g/kg)との併用においてマルトースの経口糖負荷試験を行った。A, 蒸留水(○), ボグリボース単独(●, Vog)あるいはボグリボースとWER併用(■, Vog+WER)時のマルトース(2 g/kg)負荷試験を, 図3の場合と同様に行った。B, 蒸留水, ボグリボース単独, ボグリボースとWER併用時の血糖値曲線下面積を示した(** $p < 0.01$)。

昇し, WERの濃度が100 mg/mLのとき, 約70%阻害率を示した。また, 単独で阻害率が約60%である0.1 μ g/mLボグリボースと100 mg/mL WERの混合液は約75%の阻害作用を示した。しかし, 約90%阻害率を示すボグリボース1.0 μ g/mLにおいては, WER添加による増強作用に濃度依存性は認められなかった。

5. マウスにおける糖負荷後の血糖上昇に対するWERと食後過血糖改善薬の併用効果

マルトース負荷による血糖値上昇に対するボグリボース単独(0.1 mg/kg)あるいはWER(1 g/kg)との併用

効果を検討した。マルトース (2 g/kg) 負荷において、対照群では血糖値が急激に上昇し、30, 60, 90, 120 分後にそれぞれ 223, 202, 161, 106 mg/dL を示したが、これに対してボグリボースを前投与した群の平均血糖値は、167, 152, 108, 84 mg/dL となり、すべての測定時点において血糖値上昇が有意に抑制された ($p < 0.01$, 図 8A)。また、ボグリボースと WER を同時に投与した場合における平均血糖値は 162, 164, 122, 97 mg/dL となり、血糖上昇抑制作用はボグリボース単独の場合とほぼ同程度、もしくは若干減弱した。一方、ボグリボース単独投与群の AUC は対照群に比べ 40% 減少 ($p < 0.01$) したものの、ボグリボース単独投与群と WER を併用した群との間に差は認められなかった ($p < 0.01$, 図 8B)。

考 察

今回の実験において、WER はマウスの空腹時血糖値に影響を与えることなく、マルトース負荷による血糖値の上昇を抑制し、マルトースまたは可溶性デンプンを負荷した場合の WER 投与群における AUC は、対照群と比較し有意に減少した。また、グルコース負荷時には WER 投与群と対照群で血糖値の推移に差は認められなかったことから、WER はグルコースの吸収抑制作用を有しないことが明らかになった。一方、*in vitro* において、WER はマルターゼおよびスクラーゼ、アミラーゼの活性を濃度依存的に阻害した。これらの結果から、WER はグルコースの吸収過程に影響を与えることなく、小腸粘膜に存在する二糖類分解酵素活性、また唾液および膵臓由来の α -アミラーゼ活性を阻害することにより、マルトース、スクロース、デンプンからブドウ糖への分解を抑制し、その結果、腸管からのグルコースの吸収を遅延あるいは抑制することが示唆された。しかし、*in vitro* における WER のマルターゼおよびスクラーゼ活性阻害作用は同等であるにもかかわらず、*in vivo* における血糖上昇抑制効果はマルトース負荷時のみに観察された。同様に、WER の α -アミラーゼ活性阻害作用はマルターゼ、スクラーゼのそれに比べて強かったにもかかわらず、*in vivo* における可溶性デンプン負荷時の血糖上昇抑制効果は顕著ではなかった。グアバ葉熱水凍結乾燥粉末についての同様の実験¹⁾では、*in vivo* と *in vitro* における効果が並行してみられていることから、WER の血糖上昇抑制作用には糖質分解酵素阻害に加えて WER のインスリン分泌促進作用などが関与している可能性が考えられる。

これまでもマンネンタケ成分の血糖降下作用については、いくつかの知見がある。Hikino *et al.*¹⁵⁾¹⁶⁾ は、マンネンタケ子実体に含まれる分子量約 3,000 の多糖類であるガノデラン A および B がマウスの血糖降下作用をもつことを示している。また、特異的かつ強力な α -グルコシダーゼ阻害作用を示す成分 SKG-3 の単離も試みられている¹⁷⁾。さらに、マンネンタケの子実体から熱水抽出

された分子量約 58 万の多糖類が膵臓 B 細胞からのインスリン分泌を促進することが報告されている¹³⁾。

これまでに、マンネンタケを含む多くのキノコから生理活性物質が同定されているものの、子実体からの成分抽出にはいくつかの欠点がある。たとえば、多くの場合子実体発生までには相当の時間が必要であり、その摘み取り時期による成分含量のばらつきや抽出効率が一定でないこと、さらにはカビなどの微生物の汚染を受けやすいことなどがある。一方、WER は、マンネンタケ菌糸体をバガスと米糠の混合培地に接種して子実体発生直前まで培養した培地の熱水抽出物である。つまり霊芝菌糸のみの無菌的な培養によって得られたものであり、培養条件をコントロールしやすく、品質が安定している点が特徴である。また、子実体発生を待つことなく培養を終了させるために培養期間を短くすることが可能である。

表 1 に示すように、その成分比率は各種物質と大きく異なり、水溶性リグニンをはじめとした培地の分解物や菌糸体の自己消化成分などの水溶性生理活性物質が WER には多く含まれていると考えられる。今回の WER の血糖上昇抑制作用の一つが α -グルコシダーゼ阻害作用によるものであることから、WER にもすでに報告された SKG-3 と同様の物質が存在し、これが血糖降下に関与したと考えられる。一方で、マンネンタケ子実体に見出された水溶性多糖によるインスリン分泌促進作用の知見から、今後 WER の血糖上昇抑制作用とインスリン分泌促進作用との関連について検討する必要があると考えられる。

さらに、食後過血糖改善薬である α -グルコシダーゼ阻害薬のボグリボースと WER との併用効果を、*in vitro* 糖質分解酵素活性測定実験および糖負荷実験を行い検討した。30% 阻害率を示すボグリボースと WER を混合した場合、WER の濃度に依存してマルターゼ阻害率が上昇したが、ボグリボース単独の阻害率が 90% と高い条件下では、WER はほとんど影響しなかった。一方、*in vivo* の糖負荷試験では、WER の併用は、ボグリボースの効果量による血糖上昇抑制効果に対してほとんど影響しないことがわかった。今回データは示していないが、他の α -グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボース (グルコバイ錠、バイエル薬品) を用いた実験からも同様の結果が得られている。したがって、動物実験レベルにおいて、効果量の食後過血糖改善薬を併用しても過度の血糖降下作用がみられない点で WER の安全性を確認することができた。出口ら¹⁸⁾ は、同様に食後過血糖改善薬の効果量に食後血糖値上昇抑制作用を示すグアバ葉抽出液を併用しても薬剤の作用に影響を及ぼさないことを報告している。

今回の実験結果から、WER は糖質分解酵素阻害活性を有し、比較的マイルドな食後過血糖抑制作用を示すことが明らかになった。今後は、WER の血糖上昇抑制成分の探索とそのメカニズムの解明について、さらに検討を

行う必要があると考えられる。また、軽度糖尿病患者の多くは、食後過血糖改善薬を服用しており、このような患者が血糖上昇抑制作用を示す食品・食品成分を摂取した場合、薬剤との相互作用を考慮する必要がある。現在、さまざまなサプリメントや健康食品などが一般社会に流通しており、医療機関から処方される薬剤とこれらを併用する機会が増加している。今後、医薬品と食品・食品成分の相互作用に関する安全性確保の観点から、種々の薬剤と食品の併用効果についての情報が消費者に提供され、医薬品と食品が安全に利用されることが望ましいと考えられる。

文 献

- 1) 出口ヨリ子, 長田邦子, 内田和美, 木村広子, 芳川雅樹, 工藤辰幸, 保井久子, 綿貫雅章 (1998) グァバ葉熱水抽出物の *db/db* マウスにおける抗糖尿病効果およびヒト飲用試験による食後血糖値上昇抑制効果. 日本農芸化学会誌 **72**, 923-31.
- 2) 寺本哲子, 沖 直子, 草野崇一 (2005) マテ (*Ilex paraguariensis*) 葉抽出物の糖質分解酵素阻害作用およびラットにおける糖負荷後の血糖上昇抑制作用. 日本栄養・食糧学会誌 **58**, 17-21.
- 3) 中川育也, 日比野康英, 大橋康宏, 菅野延彦 (1999) マンネンタケ (霊芝) 菌糸体培養基より得られるヘテロ多糖・蛋白質画分 (MTP2) によるマウス脾細胞の傷害活性の増強. *Biotherapy* **13**: 513-5.
- 4) Lu H, Kyo E, Uesaka T, Katoh O, Watanabe H (2003) A water-soluble extract from cultured medium of *Ganoderma lucidum* (Rei-shi) mycelia suppresses azoxymethane-induction of colon cancers in male F344 rats. *Oncol Rep* **10**: 375-9.
- 5) Kubo N, Myojin Y, Shimamoto F, Kashimoto N, Kyo E, Kamiya K, Watanabe H (2005) Protective effects of a water-soluble extract from cultured medium of *Ganoderma lucidum* (Rei-shi) mycelia and *Agaricus blazei* murill against X-irradiation in B6C3F1 mice: increased small intestinal crypt survival and prolongation of average time to animal death. *Int J Mol Med* **15**: 401-6.
- 6) Zhu XL, Lin ZB (2005) Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on proliferation and cytotoxicity of cytokine-induced killer cells. *Acta Pharmacol Sin* **26**: 1130-7.
- 7) Kohguchi M, Kunikata T, Watanabe H, Kudo N, Shibuya T, Ishihara T, Iwaki K, Ikeda M, Fukuda S, Kurimoto M (2004) Immuno-potentiating effects of the antler-shaped fruiting body of *Ganoderma lucidum* (Rokkaku-Reishi). *Biosci Biotechnol Biochem* **68**: 881-7.
- 8) Gao Y, Gao H, Chan E, Tang W, Xu A, Yang H, Huang M, Lan J, Li X, Duan W, Xu C, Zhou S (2005) Antitumor activity and underlying mechanisms of ganopoly, the refined polysaccharides extracted from *Ganoderma lucidum*, in mice. *Immunol Invest* **34**: 171-98.
- 9) Jiang J, Slivova V, Harvey K, Valachovicova T, Sliva D (2004) *Ganoderma lucidum* suppresses growth of breast cancer cells through the inhibition of Akt/NF- κ B signaling. *Nutr Cancer* **49**: 209-16.
- 10) Liu J, Yang F, Ye LB, Yang XJ, Timani KA, Zheng Y, Wang YH (2004) Possible mode of action of antiherpetic activities of a proteoglycan isolated from the mycelia of *Ganoderma lucidum* in vitro. *J Ethnopharmacol* **95**: 265-72.
- 11) Hajjaj H, Macé C, Roberts M, Niederberger P, Fay LB (2005) Effect of 26-oxygenosterols from *Ganoderma lucidum* and their activity as cholesterol synthesis inhibitors. *Appl Environ Microbiol* **71**: 3653-8.
- 12) Wong KL, Chao HH, Chan P, Chang LP, Liu CF (2004) Antioxidant activity of *Ganoderma lucidum* in acute ethanol-induced heart toxicity. *Phytother Res* **18**: 1024-6.
- 13) Zhang HN, Lin ZB (2004) Hypoglycemic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Acta Pharmacol Sin* **25**: 191-5.
- 14) Kimura Y, Okuda H, Arichi S (1988) Effects of the extracts of *Ganoderma lucidum* on blood glucose level in rats. *Planta Med* **54**: 290-4.
- 15) Hikino H, Konno C, Mirin Y, Hayashi T (1985) Isolation and hypoglycemic activity of ganoderans A and B, glycans of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Planta Med* **51**: 339-40.
- 16) Hikino H, Ishiyama M, Suzuki Y, Konno C (1989) Mechanisms of hypoglycemic activity of ganoderan B: a glycan of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Planta Med* **55**: 423-8.
- 17) Kim SD, Nho HJ (2004) Isolation and characterization of α -glucosidase inhibitor from the fungus *Ganoderma lucidum*. *J Microbiol* **42**: 223-7.
- 18) 出口ヨリ子, 長田邦子, 綿貫雅章 (2003) グァバ葉抽出液と経口糖尿病薬アカルボースあるいはボグリボースの併用による正常マウスの血糖値上昇抑制への作用. 日本栄養・食糧学会誌 **56**, 207-12.

J Jpn Soc Nutr Food Sci **60** : 249-255 (2007)

Original Paper

Inhibitory Effects of a Water-soluble Extract from Culture Medium of *Ganoderma lucidum* (Rei-shi) Mycelia on Postprandial Blood Glucose Elevation in Mice and Additional Effect with α -Glucosidase Inhibitor

Tatsuhiro Usui,¹ Mari Okazaki,¹ Shinya Kamiuchi,¹ Fumiko Suzuki,²
Hiroshi Iizuka² and Yasuhide Hibino^{*,1}

(Received December 11, 2006 ; Accepted May 5, 2007)

Summary : The water-soluble extract (WER) was prepared from the culture medium of *Ganoderma lucidum* (Rei-shi), which was composed of bagasse and rice bran. WER had suppressive effects on postprandial blood glucose elevation using sugar tolerance tests in mice. Oral administration of WER (1 g/kg), which did not affect fasting blood glucose, showed significant suppression on the increase of blood glucose levels after loading of maltose (21% decrease in AUC) or starch (15% decrease in AUC), compared to the control mice. *In vitro* study showed that WER inhibited maltase, sucrase and α -amylase in concentration-dependent manner. These results suggest that WER has a glucose-lowering effect after loading sugar, which may be based on inhibition of the activity of saccharide hydrolyzing enzymes. Moreover, in the present study, we aimed to examine the effects of WER on voglibose. WER did not enhance the inhibitory effects of α -glucosidase on voglibose (1 μ g/mL), nor on voglibose (0.035 μ g/mL). In addition, oral administration of voglibose (0.1 mg/kg) with WER (1 g/kg) resulted in no significant change in AUC. These results indicate that concomitant intake of voglibose with WER may not cause additive effects on postprandial blood glucose elevation by food-drug interaction.

Key words : *Ganoderma lucidum*, WER, saccharidase, blood glucose, food-drug interaction

* Corresponding author (E-mail: hibinoy@josai.ac.jp)

¹ Department of Clinical Dietetics and Human Nutrition, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, 1-1 Keyakidai Sakado, Saitama 350-0295, Japan

² Noda Shokukinkogyo Co. Ltd., 295 Nanakohdai, Noda, Chiba 278-0051, Japan