菇類機能性研究現況

陳美杏、李瑋崧、呂昀陞、吳寬澤

行政院農業委員會農業試驗所植物病理組
電子郵件：mc423@tari.gov.tw；傳真：04-23302803

摘　要

菇類富含豐富機能性成分，不僅可以開發成膳食補充品或是健康食品，還可以做為開發新藥的來源，用於治療各種疾病，因此成為許多研究的題材，其中多以細胞試驗居多，其次是動物試驗，並配合各項健康食品的認證，然而真正進一步開發到人體臨床試驗階段者，在比例上則明顯少了許多。菇類在人體保健上的應用包羅萬象，包含抗憂鬱、延緩老化、免疫調節、調節三高(高血壓、高血脂、高血糖)、保護肝臟與改善骨質疏鬆等等。從菇體分離的部分有效成分分子太大，不易化學合成，生產成本較高，因此不如一般的藥劑應用普遍。不過隨著現在轉向小分子穩定化合物應用的研究，同時開發液態或固態發酵的快速大量萃取模式，甚至未來可以選殖功能性基因，用分子農場的方式大量生產特定的有效成分，均可大幅降低原料生產成本。隨著菇類生產的工場化、產業化，已大幅降低菇類的子實體售價及生產時程，況且大部分的研究發現，子實體含的有效成分比菌絲體種類多且含量高，如可以充分利用菇類的下腳料、格外品或是淡季生產的菇類製成機能性產品，亦能有效降低產品的價格，達到全民都受惠的情況。

關鍵詞:菇類、機能性成分、膳食補充品、健康食品

緒　言

菇類被當成重要的藥材已長達數千年之久，從兩三千年前的先人便已經懂得利用菇類製作成延長壽命的補藥，許多中國著名的藥典裡面，包括本草綱目、神農本草經等也記載了菇類的功效。新近許多突然爆發的流行病，例如嚴重急性呼吸道症候群(SARS)、禽流感(H5N1)、中東呼吸症候群(MERS)、茲卡病毒等等，還有逐年攀升的癌症人口、老年化的趨勢與許多的文明病，發展才約兩百年的西方醫學逐漸束手無策之際，中外學者開始轉向傳統的東方醫學取經，許多研究學者投入菇類的研究，冀望可以找到有潛力的新藥，然而新藥的開發耗費財力及時間，從細胞試驗、動物試驗，到人體臨床三期試驗，因此雖然菇類在各項的疾病的改善或治療的研究報告漸多，真正進一步開發到人體臨床試驗階段者，在比例上則明顯少了許多(Roupas *et al.*, 2012)，許多業者限於財力仍只能選擇開發膳食補充品或健康食品。

雖然膳食補充品或健康食品距離藥品仍有一段遙遠的路程，不過在中醫的固本培元以及藥食同源理論中，平時的保養就顯得特別重要了，更可滿足亞健康的族群的保健需求！菇類在人體保健上的應用包羅萬象，從頭到腳，從年輕到年老，包含抗憂鬱、延緩老化、免疫調節、調節三高(高血壓、高血脂、高血糖)、保護肝臟與改善骨質疏鬆等等，本文將就這幾部分進行介紹。

免疫調節與癌症的輔助療法

菇類可以調節免疫系統，不過大家更關注的是菇類抗腫瘤的潛力，由於從菇類萃取出來的物質非單一化合物，過去很難納入正統的醫療體系中。1971 年 Sasaki 等人證實樹舌靈芝 (*Ganoderma applanatum*)的多醣體具有抗腫瘤活性，後來更多的證據顯示靈芝多醣體是經由提升免疫系統的活性而非直接殺死或抑制癌細胞(許瑞祥, 2005)。然第一個被證實的具有抗腫瘤活性的菇類是香菇(Ikekawa *et al.*, 1969)。後續在日本香菇多醣 (lentinan)、裂褶菌多醣 (schizophyllan)和雲芝多醣 (PSK 和 PSP)相繼被開發作為癌症治療劑(Mizuno *et al*., 1995)，裡面分別萃取自子實體、菌絲體發酵液與發酵菌絲，自此開啟了菇類生技產業的新頁，許多學者和生技業者嘗試從子實體、

菌絲體或菌絲發酵液中分離各項有效成分。2013 年中研院、台灣大學和陽明大學的研究團隊以肺癌為主的研究，發現靈芝含岩藻醣之多醣萃取物(Fucose-containing polysaccharides)，可以促進各種免疫細胞的增生，其中更能誘導出更多對抗許多癌細胞表面共同的醣分子 Globo H 的抗體，更有效的抑制腫瘤的生長，進而摧毀癌細胞(Liao *et al*., 2013)，該團隊希望可以將這個部份的相關技術製成調節免疫新藥、化療輔助新藥或是抗病毒的藥物等。由於菇類多醣體屬於大分子，分子量動輒在 5 萬-50 萬 Da，因此不易人工合成，使得售價具高不下。近年來真菌免疫調節蛋白(Fungal immunomodulatory protein，FIP)因為分子量小反而受到較大的關注，包含從靈芝分離到的 LZ-8 (Kino *et al*., 1989)、草菇分離到的 FIP-vvo (Hsu *et al*., 1997)、以及金針菇分離到的 FIP-fve (Ko *et al*., 1995)，其他菇類也陸續分離到不同的免疫調節蛋白。由於 FIP 分子量小，基因選殖已經可以利用分子農場的形式大量生產(Yeh *et al*,. 2008；Ko *et al*., 1997；Xue *et al*., 2008)。另外，學者和生技業者也沒放棄從菇類的菌絲體裡面找尋可以用的化合物，例如由香菇菌絲發酵物成分活性己糖相關化合物 (active hexose correlated compound，AHCC)，和菇類有效成分 β-葡聚醣不同之處，它是一種小分子 α－葡聚醣，分子量只有 5000。研究團隊發現 AHCC 有效促進癌症病患體內自然殺手細胞（NK）之活性，並強化殺手 T 細胞和細胞因子（干擾素、IL-12、TNF-α）(Cowawintaweewat *et al*., 2006； Wang *et al*., 2009；Ye *et al*., 2003；Yin *et al*., 2010)，在日本，AHCC 是癌症患者使用上第 2 受歡迎的補給品及替代藥物，僅次於巴西蘑菇。

調節三高:高血壓、高血脂、高血糖

現代人因為飲食習慣而容易有高血壓、高血脂或高血糖之文明病，菇類因為熱量低，原本就可以做為減重的好食材，而富含礦物質，尤其是鉀離子，有助於穩定血壓，另外，菇類抽出物還含有抑制血管張力素轉換酵素(ACE)的活性，預防血壓上升。真菌裡含有的二次代謝物可以降低高血脂，例如在臺灣通過的第一支中藥新藥即源自紅麴菌，而蠔菇屬(*Pleurotus*)的菇體中含有類似的成分 lovastatin，許多菇類萃取物包含蠔(平)菇、香菇、珊瑚菇、黑木耳、鴻喜菇、洋菇等菇類，經過老鼠餵食試驗證實可以有效降低試驗老鼠之膽固醇和高血脂(De Silva *et al*., 2012)。另外，自香菇的菌

絲發酵中所分離的有效成分 eritadenine，也可達到和食用香菇子實體一樣的效果(Berglund *et al.*, 2011)。

糖尿病後期會產生許多的併發症，包含傷口不易癒合、腎功能降低、視網膜病變等等，在許多國家罹病人數急遽增加，因此除了攝取低 GI 的食物之外，降血糖的食材也特別受到關注。其實降血糖有許多機制，第一個包含抑制 α-葡萄糖苷酶(α-glucosidase)活性、促進胰島素分泌、降低胰島素阻抗、增加肌肉細胞吸收葡萄糖等方式。許多菇類均被作為降血糖的試驗材料，其中包含銀耳、茯苓、靈芝、木耳、巴西蘑菇、猴頭菇、茶樹菇、雞腿菇、北蟲草和舞菇等等(De Silva *et al.*, 2012；Perera & Li, 2011)，許多已經取得美國、日本或中國之專利，部分已製成具降血糖功效之膳食補充品則已經在美國上架販售，例如舞菇。

筆者和中台醫學大學合作，發現紫丁香蘑的熱水萃取物具有降血糖的效果，其機制是透過增加磷酸化腺苷單磷酸活化蛋白激酶(AMPK)及葡萄糖轉運蛋白 4 (GLUT4)之含量等機制而達到降血糖和降血脂的效果(Chen *et al.*, 2014；Shin *et al.*, 2014)。

護肝功能

肝臟發炎可以分成病毒感染、酒精或藥物所造成。過去牛樟芝在護肝及抗癌的部分受到極大的關注，近幾年來，牛樟芝的生產技術漸趨成熟，子實體和菌絲體的活性成分也逐一被分析與鑑定，子實體人工栽培分成牛樟木、非牛樟木和皿培式，不管是利用牛樟木或非牛樟木培養，其出菇所需時間較長，至少要一年才能採收，而皿培式培養係利用不同的營養配方加入洋菜於培養皿上培養，可將培養期縮短至 3~5 個月(張東柱, 2016)。而菌絲體則分成液態及固態培養，目前有三家分別通過國內護肝功能、免疫調節或調節血壓功能認證之健康食品，其中有一家正在美國進行各項人體試驗與抗癌標靶新藥之開發。然而 102 年高劑量的牛樟芝試驗所引發的毒牛樟事件重創牛樟芝產業，衛福部為確保消費者的權益，召開多次的食品管理公聽會，並於 104 年 7 月 10 日公告「牛樟芝食品管理及標示相關規定」(部授食字的 1041302003 號公告)，自今年七月以後生產的牛樟芝產品必須詳細記載加工或製造過程，並必須取得 90 天的餵食毒理試驗報告，而在產品外包裝上必須標示原料是來自子實體還是菌絲體，以及培養方式。除了

牛樟芝之外，其他菇類包含靈芝、香菇、冬蟲夏草及北蟲草等也經過試驗證實具有保護肝臟的功能，健字號產品也已經上市販售。

延緩老化

隨著人類平均壽命的增加，人口老化的趨勢是全世界都將面臨的共同問題，其中以老人失智症受到極大的關注，在老人失智症中又以阿茲海默症的比例最高，目前已發展許多可以早期偵測阿茲海默症的方法，但仍無有效的藥物可以治療阿茲海默症。所幸在猴頭菇中含有可以改善或延緩老化之成分，並在日本有少數的人體試驗結果，2008 年在日本以冷凍乾燥之猴頭菇加入湯中連續餵食失智症患者 6 個月(5 克/天)，在七個試驗處理者中均有明顯改善生活功能獨立量表(Functional Independence Measure, FIM score) (Kawagishi & Zhang, 2008)，而在 2009 年則以 30 個 50-80 歲的日本具輕微認知障礙的男女進行試驗，每天食用猴頭菇粉末所製成的錠劑 (250 mg，一天三次連續 16 週)，比起對照組，可以明顯增加認知功能的級數，但是停止攝取之後，認知指數又會再度下降(Mori *et al*., 2009)。Zhuang 等人(2009)以酒精萃取猴頭子實體酯溶性成分，並以轉基因老鼠證實可以改善阿茲海默症，並已申請美國專利。另有自猴頭菇菌絲體分離的猴頭菇素(erinacine)也被證實可以改善阿茲海默症(Tzeng *et al*., 2016)。

一般學者認為抗老化和抗氧化能力有正相關，麥角硫因(ergothioneine)具有良好的抗氧化能力，也被證實具有延緩老化之效果(Yang *et al*.2012；Song *et al*., 2014)，許多菇類包含自洋菇、香菇、蠔(平)菇及舞菇富含麥角硫因也已申請專利作為改善腦神經退化相關疾病(Beelman *et al*., 2007)，而國內亦有從從杏鮑菇下腳料萃取麥角硫因做為抗老化之保健產品。根據衛福部 104 年 7 月修正公告之健康食品之延緩衰老保健功效評估方法，包含線蟲、果蠅及老化動物模式，目前已可將造成阿茲海默的類澱粉蛋白基因轉殖至果蠅或老鼠，或是利用近親交配的遺傳老化鼠的動物模式，都可作為菇類化合物的功效驗證平台，確認功效後進而製成保健產品，將來進行人體試驗，期能預防或改善老人失智症。

抗憂鬱

現代人由於競爭激烈與生活壓力大，憂鬱、焦慮與睡眠障礙越來越成為文明病主流，憂鬱症已成為 21 世紀三大疾病之一，重度憂鬱症（major depressive disorder）會造成失能、自殺等問題，因而被世界衛生組織（WHO）預測為 2030 年全球第一高負擔疾病，而以美國為例，每年因為憂鬱症造成的經濟損失達到數百億美金，顯示憂鬱症不只是造成個人的生活威脅，更會造成家庭，甚至整體國家的重大損失。由於抗憂鬱藥物有許多副作用，常使病患對藥物的順應性降低，因此若能找尋具有抗憂鬱效果之飲食並開發為機能性產品，將可延緩或預防憂鬱症的發生，避免許多醫療、經濟與社會的損失。近來許多動物試驗模式證實菇類具有抗憂鬱的效果，包含靈芝菌絲體萃取物 MAK (Matsuzaki *et al*., 2013)具抗抑鬱之潛力、猴頭菇萃取之 NGF 抗憂鬱及焦慮(Jiang *et al*., 2014；Nagano *et al*., 2014)、杏鮑菇乙醇提取物抗抑鬱 (Minam *et al*., 2013)、蟲草類所含蟲草素(cordycepin)和腺苷(adenosine)可抗憂鬱 (Kaster *et al*., 2004；Zhang *et al*., 2014），惟衛福部尚未公告抗憂鬱之健康食品認證辦法，已有學者著手擬定草案送衛福部審議中，而國內對於抗憂鬱一詞還有些爭議，而憂鬱係屬於心理的一種感受，和腦部的海馬迴及血清素含量有關，希望將來利用動物模式篩選的菇類產品可以進一步進行人體試驗。

改善骨質疏鬆

菇類富含麥角固醇(ergosterol)，藉由 UV 的轉化可以將麥角固醇轉化成維生素 D2，過去香菇利用日照曬乾，因而乾菇比鮮菇含有較多的維生素 D。隨著烘乾技術的進步，而菇類的栽培一般都栽培在室內，因此維生素 D2 的含量極少甚至沒有，反觀野生菇類的維生素 D2 的含量可達 4.7-194 μg/100g 乾重 (Mattila *et al*., 2002)。麥角固醇的含量隨著不同的菇種和不同的部位也不相同，其中菇傘的含量大都高於菇柄。利用 UV 處理不同菇種，轉換成維生素 D 的效率也有差別，Jasingshe 等人(2007)測試了 4 種菇類，以蠔(平)菇的轉換效率最好，其次是香菇。國內外也都有販售將鮮菇短暫處理增加維生素 D2 的商品，美國 Phillips 等人(2011)曾分析市售處過 UV 菇類產品，確實可以提升維生素 D 的含量。韓國 Lee 等人(2009)以處理過的香菇證明可以改善骨質疏鬆。而鳳山分所楊淑惠主任(2013)研究黑木耳萃取物可以改善切除卵巢後大鼠的骨質密度，且其效果和攝取的木耳萃取

物的量呈正相關，顯示黑木耳萃取物具有改善骨質疏鬆之潛力。

結　語

菇類可以從幾方面改善人類的健康，第一層做為藥食同源的食材，透過食物療法，早期預防疾病的發生；第二層為經過加工萃取之後製成健康食品或膳食補充品,最高一層為經過嚴格三期人體臨床試驗申請成為藥品。拜生物科技發展之賜，菇類可以利用液態或固態發酵快速且大量生產活性成分物質，而隨著基因體世代的來臨，將來更可以利用分子農場的形式生產某一特性有效成分。不過回歸菇類子實體生產面，工場化已經大幅降低子實體的售價及生產時程，況且大部分研究發現，子實體的有效成分比菌絲體種類多且含量高，如可以充分利用菇類的下腳料、格外品或是淡季生產的菇類製成機能性產品，不僅可以讓菇類產業加值，亦能有效降低產品的價格，達到全民都受惠的情況。

引用文獻

1. 許瑞祥。2005。靈芝在生技領域研發的新趨勢。農業生技季刊 3:37-44。
2. 楊淑惠。2013。毛木耳萃取物用於改善骨質疏鬆症及憂鬱症之用途。台灣新發明專利　I411439 。
3. 張東柱。2016。牛樟菇研發與應用。永續農業 37:15-22。
4. Beelman, R. B., N. J. Dubost, D. G. Peterson, and M. Hausman. 2007. Phytonutrient compositions from mushrooms or filamentous fungi comprising ergothioneine for treatment of neurodegenerative diseases and radiation damage. Patent: WO 2007106859.
5. Berglund, K. A., U. Rova, and J. Enman. 2011. Method for producing eritadenine in liquid phase fermentation. Patent: US 8053217.
6. Chen, M. H., C. H. Lin, & C. C. Shih, 2014. Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of *Clitocybe nuda* on glucose transporter 4 and AMP-activated protein kinase phosphorylation in high-fat-fed mice.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2014, Article ID 981046, 14 pages. (https://dx.doi.org/10.1155/ 2014/981046)

7. Cowawintaweewat, S., S. Manoromana, H. Sriplung, T. Khuhaprema, P. Tongtawe, P. Tapchaisri, and W. Chaicumpa. 2006. Prognostic improvement of patients with advanced liver cancer after active hexose correlated compound (AHCC) treatment. Asian Pac. J. Allergy Immunol. 24:33-45.
8. De Silva, D. D., S. Rapior, K. D. Hyde, and A. H. Bahkali. 2012. Medicinal mushrooms in prevention and control of diabetes mellitus. Fungal Diversity 56: 1-29.
9. Hsu, H. C, C. I. Hsu, R. H. Lin, C. L. Kao, and J. Y. Lin. 1997. Fip-vvo, a new fungal immunomodulatory protein isolated from *Volvariella volvacea*. Biochem. J. 323: 557-565.
10. Ikekawa, T., N. Uehara, Y. Maeda, M. Nakanishi, and F. Fukuoka. 1969. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. Cancer Res. 29: 734-735.
11. Jiang, S. J., S. H. Wang, Y. J. Sun, and Q. Zhang. 2014. Medicinal properties of *Hericium erinaceus* and its potential to formulate novel mushroom-based pharmaceuticals. App. Microbiol. Biotechnol. 98:7661-7670.
12. Jasinghe, V. J., C. O. Perera, and S. S. Sablani. 2007. Kinetics of the conversion of ergosterol in edible mushrooms. J. Food Eng. 79: 864-869.
13. Kaster, M. P., A. O. Rosa, M. M. Rosso, E. C. Goulart, A. R. S. Santos, and A. L. S. Rodrigues. 2004. Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A_1 and A_{2A} receptors. Neurosc. Lett. 355 :21-24.
14. Kawagishi, H. and C. Zhuang. 2008. Compounds for dementia from *Hericium erinaceum*. Drugs of the Future 33: 149-155.
15. Kino, K., A. Yamashita, K. Yamaoka, J. Watanabe, S. Tanaka, K. Ko, and H. Tsunoo. 1989. Isolation and characterization of a new immunomodulatory protein, ling zhi-8 (LZ-8), from *Ganoderma lucidium*. J. Biol. Chem. 264: 472-478.

16. Ko, J. L., C. I. Hsu, R. H. Lin, C. L. Kao, and J. Y. Lin. 1995. A new fungal immunomodulatory protein, FIP - fve isolated from the edible mushroom, *Flammulina velutipes* and its complete amino acid sequence. Eur. J. Biochem. 228: 244-249.
17. Ko, J. L., S. J. Lin, C. I. Hsu, C. L. Kao, and J. Y. Lin. 1997. Molecular cloning and expression of a fungal immunomodulatory protein, FIP-fve, from *Flammulina velutipes*. Journal of the Formosan Medical Association 96: 517-524.
18. Lee, G. S., H. S. Byun, K. H. Yoon, J. S. Lee, K. C. Choi, and E. B. Jeung. 2009. Dietary calcium and vitamin D2 supplementation with enhanced *Lentinula edodes* improves osteoporosis-like symptoms and induces duodenal and renal active calcium transport gene expression in mice. Eur. J. Nutri. 48: 75-83.
19. Liao, S. F., C. H. Liang, M. Y. Ho, T. L. Hsu, T. I. Tsai, Y. S. Y. Hsieh, C. M. Tsai, S. T. Li, Y. Y. Cheng, S. M. Tsao, T. Y. Lin, Z. Y. Lin, W. B. Yang, C. T. Ren, K. I. Lin, K. H. Khoo, C. H. Lin, H. Y. Hsu, C. Y. Wu, and C. H. Wong. 2013. Immunization of fucose-containing polysaccharides from Reishi mushroom induces antibodies to tumor-associated Globo H-series epitopes. Proc. Natl. Acad. Sci. 110: 13809-13814.
20. Matsui, Y., J. Uhara, S. Satoi, M. Kaibori, H. Yamada, H. Kitade, A. Imamura, S. Takai, Y. Kawaguchi, A. H. Kwon, and Y. Kamiyama. 2002. Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study. J. Hepatol. 37:78-86.
21. Matsuzaki, H., Y. Shimizu, N. Iwata, S. Kamiuchi, F. Suzuki, H. Iizuka, Y. Hibino, and M. Okazaki. 2013. Antidepressant-like effects of water-soluble extract from the culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia in rats. BMC Complementary & Alternative Medicine 13:370. (http://www.biomedcentral.com/1472-6882/13/370)
22. Mattila, P., A. M. Lampi, R. Ronkainen, J. Toivo, and V. Piironen. 2002. Sterol and vitamin D2 contents in some wild and cultivated mushrooms. Food Chem. 76: 293-298.

23. Minami, A., H. Matsushita, Y. Horii, D. Ieno, Y. Matsuda, M. Saito, H. Kanazawa, Y. Ohyama, A. Wakatsuki, A. Takeda, K. I. Hidari, V. Sabaratnam, and T. Suzuki. 2013. Improvement of depression-like behavior and memory impairment with the ethanol extract of *Pleurotus eryngii* in ovariectomized rats. Biol. Pharm. Bull. 36: 1990-1995.
24. Mizuno, T., H. Saito, T. Nishitoba, and H. KaWagishi. 1995. Antitumor-active substances from mushrooms. Food Reviews International 11: 23-61.
25. Mori, K., S. Inatomi, K. Ouchi, Y. Azumi, and T. Tuchida. 2009. Improving effects of the mushroom Yamabushitake (*Hericium erinaceus*) on mild cognitive impairment: A double-blind placebo-controlled clinical trial. Phytother. Res. 23:367–372.
26. Nagano, M., K. Shimizu, R. Kondo, C. Hayashi, D. Sato, K. Kitagawa, and K. Ohnuki. 2010. Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Hericium erinaceus* intake. Biomed. Res. 31:231-237.
27. Perera, P. K., and Y. Li. 2011. Mushrooms as a functional food mediator in preventing and ameliorating diabetes. Functional Foods in Health and Disease 1: 161-171.
28. Phillips, K. M., D. M. Ruggio, R. L. Horst, B. Minor, R. R. Simon, M. J. Feeney, W. C. Byrdwell, and D. B. Haytowitz. 2011. Vitamin D and sterol composition of 10 types of mushrooms from retail suppliers in the United States. J. Agric. Food Chem. 59: 7841-7853.
29. Roupas, P., J. Keogh, M. Noakes, C. Margetts, and P. Taylor. 2012. The role of edible mushrooms in health: evaluation of the evidence. J. Funct. Foods 4: 687-709.
30. Shih, C. C., M. H. Chen, and C. H. Lin. 2014. Validation of the antidiabetic and hypolipidemic effects of *Clitocybe nuda* by assessment of glucose transporter 4 and gluconeogenesis and ampk phosphorylation in streptozotocin-induced mice. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2014. Article ID 705636, 15 pages. (http://dx.doi.org/10.1155/2014/705636)
31. Song, T. Y., H. C. Lin, C. L. Chen, J. H. Wu, J. W. Liao, and M. L. Hu. 2014. Ergothioneine and melatonin attenuate oxidative stress and protect

against learning and memory deficits in C57BL/6J mice treated with D-galactose. Free Radical Res. 48: 1049-1060.

32. Tzeng, T. T., C. C. Chen, L. Y. Lee, W. P. Chen, C. K. Lu, C. C. Chien, F. C. Y. Huang, C. C. Chen, and Y. J. Shaio. 2016. Erinacine A-enriched *Hericium erinaceus* mycelium ameliorates Alzheimer's disease-related pathologies in APPswe/PS1dE9 transgenic mice. Journal of Biomedical Science 23(1):49. (https:// dx.doi.org/10.1186/s12929-016-0266-z)
33. Wang, S., T. Welte, H. Fang, G. J. Chang, W. K. Born, R. L. O'Brien, B. Sun, H. Fujii, K. Kosuna, and T. Wang. 2009. Oral administration of active hexose correlated compound enhances host resistance to West Nile encephalitis in mice. J. Nutr. 139(3):598-602.
34. Xue, Q., Y. Ding, C. Shang, C. Jiang, and M. Zhao. 2008. Functional expression of LZ-8, a fungal immunomodulatory protein from *Ganoderma lucidium* in Pichia pastoris. J. Gen. Appl. Microbiol. 54(6)：393-398.
35. Yang, N. C., H. C. Lin, J. H. Wu, H. C. Ou, Y. C. Chai C. Y. Tseng, andT. Y. Song. 2012. Ergothioneine protects against neuronal injury induced by β-amyloid in mice. Food and Chem. Toxicol. 50: 3902-3911.
36. Ye, S. F., K. Ichimura, K. Wakame, and M. Ohe. 2003. Suppressive effects of Active Hexose Correlated Compound on the increased activity of hepatic and renal ornithine decarboxylase induced by oxidative stress. Life Sci. 2003 74:593-602.
37. Yeh, C. M., C. K. Yeh, X. Y. Hsu, Q. M. Luo, and M. Y. Lin. 2008. Extracellular expression of functional recombinant *Ganoderma lucidium* immunodulatory protein by *Bacillus subtilis* and *Lactococcus lactis*. Appl. Environ. Microbiol. 74:1039-1049.
38. Yin, Z., H. Fujii, and T. Walshe. 2010. Effects of active hexose correlated compound on frequency of CD4+ and CD8+ T cells producing interferon-γ and/or tumor necrosis factor-α in healthy adults. Hum. Immunol. 71:1187-1190.
39. Zhang, T. Z., S. H. Yang, and J. Du. 2014. Antidepressant-like effects of cordycepin in a mice model of chronic unpredictable mild stress. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2014 , Article ID 438506, 9 pages (http://dx.doi.org/10.1155/2014/438506)

40. Zhang, C., H. Kawagishi, L. Zhang, and H. Anzai. 2009. Anti-dementia substance from *Hericium erinaceus* and method of extraction. Patent: US 20090274720.