



## สารปรับปรุงภูมิคุ้มกันจากเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยา Immunomodulators form Medicinal Mushroom

ขวัญเรือน นาคสุวรรณกุล

ภาควิชาชีววิทยา และพืชภัณฑ์เห็ดที่มีฤทธิ์ทางยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ตำบลขามเรียง

อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

E-mail: khwanruan.p@msu.ac.th

### บทคัดย่อ

บันทึกการใช้ประโยชน์จากเห็ดเพื่อเป็นอาหาร ยารักษาโรคและผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพมีมานานกว่าสองพันปีในหลายประเทศ เช่น จีน ไต้หวัน ญี่ปุ่น เกาหลีเนปาล อินเดีย ทิเบต ไชบีเรีย แคนาดา รัสเซีย รวมทั้งประเทศไทย ปัจจุบันสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพหลายชนิดสกัดได้จากเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาและมีคุณสมบัติเป็นสารปรับปรุงภูมิคุ้มกัน (immunomodulators) โดยมีกรนำไปใช้เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) สารปรับปรุงภูมิคุ้มกันจากเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ เลคติน (lectin) เทอร์พีนอยด์ (terpenoid) โปรตีน (protein) และพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) มีการเพาะเลี้ยงเห็ดในโรงเรือนให้ผลิตสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพเหล่านี้เพื่อลดการใช้ทรัพยากรจากธรรมชาติโดยตรง แต่ได้ปริมาณสารน้อยกว่าเห็ดที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ มีการพัฒนาวิธีการสกัดสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพดังกล่าวจากเห็ดเพาะเลี้ยงเพื่อการผลิตสารในระดับอุตสาหกรรม ซึ่งยังคงมีต้นทุนการผลิตสูง

### ABSTRACT

For more than two thousand years, mushrooms have been used for food, medicine or health promotion in many countries such as China, Taiwan, Japan, Korea, Nepal, India, Tibet, Siberia, Canada, Russia and Thailand. Recently, many immunomodulators have been extracted from diverse medicinal mushrooms, which are bioactive compounds used for immunotherapy. Medicinal mushroom immunomodulators are classified into four categories including lectins, terpenoids, proteins and polysaccharides. These bioactive compounds are produced by mushrooms cultivated in greenhouse conditions to reduce the utilization of natural resources. However, the yield is low compared to mushrooms in the wild. Extraction methods have been developed for the industrial production of the bioactive compounds but the cost is still high.

**คำสำคัญ:** สารปรับปรุงภูมิคุ้มกัน เห็ดที่มีฤทธิ์ทางยา เลคติน เทอร์พีนอยด์ พอลิแซ็กคาไรด์

**Key words:** Immunomodulator, Medicinal mushroom, Lectin, Terpenoid, Polysaccharide

## บทนำ

เห็ดจัดเป็นราขนาดใหญ่ที่อยู่ในอาณาจักรเห็ดรา (Kingdom Fungi) อาณาจักรย่อยโดคารีเอ (Subkingdom Dikarya) ซึ่งประกอบด้วย 2 ไฟลัม (Phylum) ได้แก่ ไฟลัมบาสิดีโอไมโคตา (Phylum Basidiomycota) และไฟลัมแอสโคไมโคตา (Phylum Ascomycota) จัดจำแนกโดยอาศัยความสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการ (phylogeny) (Hibbett et al., 2007) จำนวนชนิดของเห็ดที่พบรายงานและมีการตั้งชื่อตามหลักอนุกรมวิธานแล้วทั่วโลกประมาณ 15,000 ชนิดในจำนวนนี้พบว่าเป็นเห็ดชนิดที่มีฤทธิ์ทางยาเพียง 650 ชนิด (Minato, 2010) เห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาเห็ดเป็นยาหรือเห็ดทางการแพทย์ (medicinal mushroom) เข้ามามีบทบาทในการดูแลสุขภาพและรักษาโรคบางชนิดกับคนทั่วไปจึงทำให้อุตสาหกรรมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์จากเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาเติบโตอย่างมากจากรายงานของ Global Business Intelligence (GBI) เมื่อปี ค.ศ. 2012 เกี่ยวกับการเติบโตทางเศรษฐกิจของธุรกิจผลิตภัณฑ์ดูแลสุขภาพจากสารพอลิแซ็กคาไรด์ที่สกัดได้จากเห็ดมีมูลค่ามากถึง 145.9 ล้านดอลลาร์สหรัฐและคาดว่าจะมีการเติบโตมากขึ้นร้อยละ 8.6 มีมูลค่ามากถึง 259.3 ล้านดอลลาร์สหรัฐในปี ค.ศ. 2017 (El Enshasy and Hatti-Kaul, 2013) แต่อย่างไรก็ตามการทดสอบฤทธิ์ของสารปรับปรุงภูมิคุ้มกันในทางคลินิกต้องมีการศึกษา 3 แบบได้แก่ 1) ศึกษาการใช้เป็นยาลดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันหรือลดประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกัน (immunosuppressant) บางครั้งแพทย์รักษาโดยวิธีลดประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกันร่างกายเพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยสร้างปฏิกิริยาภูมิแพ้หรือภาวะปลูกถ่ายเพื่อรักษาภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วยหรือเพื่อรักษาโรคมะเร็งตนเอง 2) ศึกษาการใช้เป็นยากระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (immunostimulant) เพื่อส่งเสริมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด และ 3) ศึกษาการใช้เป็นสารเสริมฤทธิ์ในวัคซีนเพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunoadjuvant) และยังสามารถกระตุ้นร่างกายในการสร้างภูมิคุ้มกันที่มีความจำเพาะต่อตำแหน่งที่ร่างกายถูกกระตุ้น (El Enshasy and Hatti-Kaul, 2013) ดังนั้นเห็ดจึงเป็นหนึ่งในผลผลิตจากธรรมชาติที่ได้รับความนิยมในการนำมาประยุกต์ใช้ด้านเป็นยารักษาโรคส่วนสารปรับปรุงภูมิคุ้มกัน (immunomodulator) คือสารชีวภาพ (biological com-

pound) และไม่ใช่สารชีวภาพที่มีผลโดยตรงต่อระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะหรือมีผลเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของเครือข่ายระบบภูมิคุ้มกันทำให้มีผลทางอ้อมต่อระบบภูมิคุ้มกันอีกต่อหนึ่ง ปัจจุบันความนิยมการใช้สารสกัดพอลิแซ็กคาไรด์จากเห็ด เช่น เลนทิแนน ชิโซไฟลแลน เครสทินและพอลิแซ็กคาไรด์เปปไทด์ เพื่อกระตุ้นประสิทธิภาพการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายรักษาโรคต่างๆ เช่นโรคมะเร็งมีจำหน่ายทั่วไปในท้องตลาดแต่ข้อแนะนำทางการแพทย์ยังคงต้องให้รักษาควบคู่กับการฉายแสงและการรักษาทางเคมีร่วมด้วย (Lindequist et al., 2005)

## การใช้เห็ดเป็นอาหารและเป็นยารักษาโรค

เห็ดมีศักยภาพเป็นอาหารและเป็นยารักษาโรคจากบันทึกภูมิปัญญาท้องถิ่นในหลายประเทศมากกว่า 2,000 ปีมาแล้วโดยเฉพาะในประเทศจีนและญี่ปุ่นปัจจุบันพบว่าเห็ดมีคุณค่าทางโภชนาการสูงและพบสารทุติยภูมิที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีประสิทธิภาพใช้เป็นยารักษาโรค เช่น เลคติน พอลิแซ็กคาไรด์ ฟีนอลิกและพอลิฟีนอลิก เทอร์พีนอยด์ เออร์โกสเตอรอล (ergosterol) และสารประกอบอินทรีย์ระเหย (volatile organic compound) (Kalac, 2013) สารสกัดเห็ดส่วนใหญ่ได้จากส่วนของดอกเห็ดและเส้นใยเห็ดที่ได้จากการเพาะเลี้ยงและมีฤทธิ์ทางชีวภาพ ได้แก่ เป็นสารปรับปรุงภูมิคุ้มกัน ยับยั้งเนื้องอก ยับยั้งเซลล์มะเร็ง ยับยั้งการเจริญแบคทีเรียและไวรัส เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ลดระดับน้ำตาล เป็นสารป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น (Zong et al., 2012; Mu et al., 2012)

## การใช้เห็ดเป็นสารปรับปรุงภูมิคุ้มกัน

ปัจจุบันมีเห็ดมากกว่า 50 ชนิด ที่มีรายงานว่าพบสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพเกี่ยวกับการเพิ่มประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกันร่างกายรวมทั้งมีขนาดน้ำหนักโมเลกุลและโครงสร้างที่หลากหลายเห็ดที่มีศักยภาพและความต้องการใช้ประโยชน์มากที่สุด 10 ชนิด ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดในรูปแบบอาหารเสริมสุขภาพและยา ได้แก่ เห็ดกระดุม เห็ดหลินจือ เห็ดไมตาเกะ เห็ดหัวลิง เห็ดชากา เห็ดหอม เห็ดถั่งเช่า เห็ดนางฟ้า เห็ดหางไก่วง และเห็ดฟุหลิน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 เห็ดที่มีฤทธิ์ทางยา 10 ชนิดที่ได้รับความนิยมและสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ

ชื่อวิทยาศาสตร์	ชื่อสามัญ	ชื่อไทย	สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ
<i>Agaricus subrufescens</i>	Almond portobello, Royal sun agaricus, Princess matsutake	เห็ดกระดุม	$\beta$ -1, 3-D-glucans, glucomannan, proteoglycans
<i>Ganoderma lucidum</i>	Reishi, Ligzhi, spirit plant	เห็ดหลินจือ	50 types of polysaccharide, peptide-polysaccharides complex, triterpene and 120 bioactive compounds, ganodermic acids, applanoxidic acid, ganoderals, lucidone, ganodermanondiol, ganodermanontriol
<i>Grifola frondosa</i>	Maitake	เห็ดไมตาเกะ	$\beta$ -glucan, which activates macrophages, NK cells, lymphokines, ergosterol peroxide, lipopolysaccharide, grifolan
<i>Hericium erinaceus</i>	Lion's mane, Bearded tooth, Monkey head	เห็ดหัวลิง	$\beta$ -1, 3-branched- $\beta$ -1, 2-mannan
<i>Inonotus obliquus</i>	Chaga	เห็ดชากา	$\beta$ -glucan
<i>Lentinula edodes</i>	Shitake	เห็ดหอม	lentinan ( $\beta$ -1, 3-D-glucans with 1-6- $\beta$ -D-glucopyranoside branches
<i>Ophiocordyceps sinensis</i> (Synonym: <i>Cordyceps sinensis</i> )	YartsaGunbu, Thung-Chao	เห็ดถั่งเช่า	polysaccharide, cordycepin
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Oyster mushroom	เห็ดนางฟ้า	$\beta$ -glucan, heteroglycan, proteoglycan, Pleuran $\beta$ -(1-3/1-6)-D-glucans
<i>Trametes versicolor</i>	Turkey tail	เห็ดขอนหลากสี หรือเห็ดหางไก่วง	Polysaccharide Krestin (PSK), FIPs
<i>Wolfiporia cocos</i> (Synonym: <i>Poria cocos</i> )	Fu Ling, Tuckahoe	เห็ดฟุหลิน	special type of FIPs, <i>Poria cocos</i> protein

(ที่มา: El Enshasy and Hatti-Kaul, 2013)

## เลคติน (lectin)

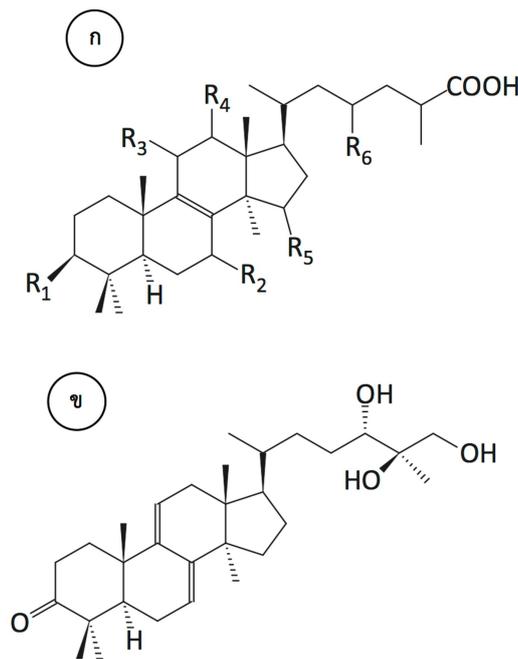
เลคตินเป็นโปรตีนหรือไกลโคโปรตีนที่สามารถจับกับคาร์โบไฮเดรตได้อย่างน้อย 2 บริเวณเลคตินสามารถพบได้ในสิ่งมีชีวิตหลายชนิดอย่างไรก็ตามเลคตินที่สกัดได้จากเห็ดมีลักษณะที่สำคัญ ได้แก่ มีฤทธิ์ต่อการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะเจาะจงมีฤทธิ์ในการยับยั้งหรือต่อต้านเนื้องอก เช่น เลคตินที่สกัดได้จากเห็ดฟาง (*Volvariella volvacea*) พบว่าเป็นเลคตินที่มีฤทธิ์เสริมภูมิคุ้มกันในกรยับยั้งดีกว่าเลคตินชนิดอื่น คือ คอนคานาวาลินเอ (Concanavalin A) (Sze et al., 2004) นอกจากนี้ยังสามารถ สกัดเลคตินจากเห็ดตีนแรด

(*Tricholoma mongolicum*) ได้ 2 ชนิดชื่อทีเอ็มแอลหนึ่ง (TML-1) และทีเอ็มแอลสอง (TML-2) ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์เสริมภูมิคุ้มกันและฤทธิ์ในการยับยั้งเนื้องอกได้ดีในร่างกาย (*in vivo*) แต่ไม่ยับยั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) เนื่องจากเลคตินดังกล่าวอาจกระตุ้นได้ดีในระบบภูมิคุ้มกันมากกว่าการให้เลคตินต่อเซลล์โดยตรง (Wang et al., 1997) เลคตินมีฤทธิ์ในการส่งเสริมการผลิตไนไตรต์ (nitrite) และส่งเสริมทีเอ็นเอฟแอลฟา (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์เนื้องอก (mastocytoma cell) ในหนูทดลองโดยการเพิ่มประสิทธิภาพของแมโครฟาจรวมทั้งอินเตอร์เฟอรอนแกมมา (inter-

feron, IFN- $\gamma$ ) และไซโตไคน์ (cytokine) มีบทบาทในการกระตุ้นการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide synthase, NOS) กระตุ้นอินเตอร์ลิวคินหนึ่งปีตา (interleukin, IL-1 $\beta$ ) (Liu et al., 2005) ส่วนเลคตินที่สกัดได้จากเห็ดไมตาเกะ (*Grifola frondosa*) พบว่ามีฤทธิ์มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิดเฮลาเซลล์ (HeLa cell) แม้ใช้ความเข้มข้นเพียงเล็กน้อยนอกจากนี้ยังพบเลคตินที่สกัดได้จากเห็ดหลินจือชนิด *G. capense* เป็นเลคตินที่ทนความร้อนได้ดีและมีน้ำหนักโมเลกุล 18 กิโลดาลตัน (18-kilodalton) พบว่ามีฤทธิ์ในการเพิ่มจำนวนเซลล์ของม้ามในหนูทดลองได้ดีกว่าสารเลคตินชนิดคอนคานาวัลลินเอและพบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์ลิวคีเมีย (leukemia) และเซลล์มะเร็งตับ (Patrick et al., 2004) เลคตินสามารถส่งเสริมการเจริญของเซลล์เดนไดรติก (dendritic cell) และส่งเสริมไซโตไคน์ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokine) เพื่อช่วยลดการติดเชื้อได้แก่อินเตอร์ลิวคินหก (IL-6) อินเตอร์ลิวคินแปด (IL-8) และทีเอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ ) (Savajger et al., 2011) เลคตินอีกชนิดที่สกัดได้จากเห็ดชนิด *Clitocybe nebularis* เรียกว่าซีเอ็นแอล (CNL) มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของลิวคีเมียในเซลล์มนุษย์และเลคตินชนิดนี้ยังสามารถเพิ่มปริมาณได้ในเซลล์แบคทีเรีย *Escherichia coli* (Pohleven et al., 2009; 2012) เห็ดพิษพิษชนิด *Phellinus linteus* และ *P. igniarius* พบเลคตินที่มีฤทธิ์ในการเพิ่มภูมิคุ้มกันและฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเช่นกัน (Zhu et al., 2008; Sonawane et al., 2014) นอกจากนี้ยังพบเห็ดอีกหลายชนิดที่สามารถนำมาสกัดเลคตินได้ เช่น *Agaricus bisporus*, *Amanita pantherina*, *Boletus satanas*, *Coprinus cinereus*, *G. lucidum*, *Flammulina velutipes*, *Ischnoderma resinosum*, *Lactarius deterrimus*, *Laetiporus sulphureus* (Sonawane et al., 2014)

## เทอร์พีนและเทอร์พีนอยด์ (Terpene and terpenoid)

เทอร์พีนเป็นสารประกอบอินทรีย์ที่ประกอบขึ้นจากไอโซพรีน (isoprene) ซึ่งมีคาร์บอน 5 อะตอม มีโครงสร้างคือ  $(C_5H_8)_n$  ชื่อของสารประกอบเทอร์พีนเรียกตามจำนวนซ้ำของเทอร์พีนที่เกาะกันเช่นมอโนเทอร์พีน (monoterpene) ประกอบด้วยคาร์บอน 10 อะตอม เซสไกเทอร์พีน (sesquiterpene) ประกอบด้วยคาร์บอน 15 อะตอม ไดเทอร์พีน (diterpene) ประกอบด้วยคาร์บอน 20 อะตอม เซสเตอร์เทอร์พีน (sesterterpene) ประกอบด้วยคาร์บอน 25 อะตอม ไตรเทอร์พีน (triterpene) ประกอบด้วยคาร์บอน 30 อะตอมและเตตระเทอร์พีน (tetraterpene) ประกอบด้วยคาร์บอน 40 อะตอม เป็นต้น สารประกอบเทอร์พีนพบได้ในพืชทั่วไปส่วนใหญ่อยู่ในรูปเรซิน (resin) และน้ำมันหอมระเหย (essential oil) ส่วนสารเทอร์พีนที่พบในเห็ดขนาดใหญ่ในรูปเทอร์พีนอยด์หรือไอโซพรีนอยด์ (isoprenoid) และพบว่าสารเหล่านี้มีฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่นพบในเห็ดหลินจือหลายชนิด ได้แก่ *G. lucidum* และ *G. applanatum* พบว่ามีปริมาณสารไตรเทอร์พีนอยด์ค่อนข้างสูง เช่น ลานอสแทน (lanostane) มีฤทธิ์เพิ่มภูมิคุ้มกันและยับยั้งการติดเชื้อ (Jeong et al., 2008) จากการสกัดดอกเห็ดด้วยสารละลายพบเทอร์พีนและสารอนุพันธ์ของเทอร์พีนหลายชนิด ได้แก่ กรดกาโนเดอริก (ganoderic acid) กรดกาโนเดอริก (ganoderic acid) กาโนเดอโรล (ganoderol) กาโนเดอแมนอนไตรออล (ganodermanontriol) ลูซิโดน (lucidone) และกาโนเดอแมนโนไดออล (ganodermanodiol) (รูปที่ 1) เป็นต้น ซึ่งสารออกฤทธิ์เหล่านี้ใช้ป้องกันและรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด (Sonawane et al., 2014) และพบว่าไตรเทอร์พีนอยด์หลายชนิดมีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งและไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ ปัจจุบันไตรเทอร์พีนอยด์ที่ได้รับความนิยมมากที่สุด คือ กรดกาโนเดอริก (Sonawane et al., 2014) ซึ่งมีจำหน่ายทั่วไปในห้างสรรพสินค้า



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของเทอร์พีน ก. กรดกานาเดอริก (Ganoderic acid) ข. กานาเดออร์มานอนไตรออล (Ganodermanontriol) (ที่มา: ดัดแปลงจาก El Enshasy & Hatti-Kaul, 2013)

### พอลิแซ็กคาไรด์ (Polysaccharide)

เห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาเป็นแหล่งสำคัญที่พบสารพอลิแซ็กคาไรด์หลายชนิดที่มีฤทธิ์ต่อการทำงานของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างภูมิคุ้มกัน (El Enshasy, 2010) ส่วนใหญ่พอลิแซ็กคาไรด์ที่พบเป็นโฮโมโกลแคน (homoglycan) คือพอลิแซ็กคาไรด์ที่ประกอบด้วยมอโนแซ็กคาไรด์ (monosaccharide) ชนิดเดียวหรือเป็นเฮเทอโรโกลแคน (heteroglycan) คือพอลิแซ็กคาไรด์ที่ประกอบด้วยมอโนแซ็กคาไรด์ 2 ชนิดหรือมากกว่าและสามารถรวมกับโปรตีนเพื่อสร้างเปปทิโดโกลแคน (peptidoglycan) หรือสร้างพอลิแซ็กคาไรด์โปรตีนเชิงซ้อน (polysaccharide protein complex) จากรายงานที่พบพอลิแซ็กคาไรด์ครั้งแรกที่มีฤทธิ์ต่อการทำงานของเซลล์ในภูมิคุ้มกันเพื่อยับยั้งเซลล์มะเร็งได้แก่ เลนทิแนน (lentinan) ปีตาหนึ่งสามดีกลูแคนด้วยกิ่งก้าน (β-1,3-D-glucan with β-1,6 branched) ที่ได้จากการสกัดจากดอกเห็ดหอมในประเทศญี่ปุ่นปีค.ศ. 1969 (Ikekawa, 1969) (รูปที่ 2) ต่อมามีการรายงานการค้นพบพอลิแซ็กคาไรด์ชนิดใหม่เพิ่มขึ้นเรื่อยมาที่มีฤทธิ์ต่อการทำงานของเซลล์ในภูมิคุ้มกันที่สกัดได้จากดอกเห็ดชนิดต่างๆจนถึงปลายปีค.ศ. 1980 พบพอลิแซ็กคาไรด์ชนิดปีตาไกลแคน 2 ชนิด คือ ชิโซไฟแลน

(schizophyllan) ที่สกัดได้จากดอกเห็ดตีนตุ๊กแกหรือเห็ดแครง (*Schizophyllum commune*) และพอลิแซ็กคาไรด์เครสทินหรือพีเอสเค (Polysaccharide Krestin, PSK) สกัดจากดอกเห็ดขอนหลากสีหรือเห็ดหางไก่วง (*Trametes versicolor*) (รูปที่ 3) ซึ่งพบว่าเป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดีมากอีกชนิดหนึ่ง (El Enshasy, 2010) สารพอลิแซ็กคาไรด์ที่กล่าวมาข้างต้นปัจจุบันในมาใช้ประโยชน์ในด้านนิเวศวิทยาหรือด้านโภชนเภสัช (nutraceutical) และประโยชน์ด้านฟาร์มาซูติคอลหรือด้านยา (pharmaceutical) ที่จำหน่ายทั่วไปโดยต้องผ่านการตรวจสอบฤทธิ์และการตอบสนองของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological response modifier, BRM) สำหรับยาด้วยการตรวจสอบความสามารถในการส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในร่างกาย (*in vivo*) นอกจากนี้ยังพบเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาอีกหลายชนิดที่สามารถสกัดสารพอลิแซ็กคาไรด์ที่มีประโยชน์อีกหลายชนิดโดยสามารถสกัดได้จากดอกเห็ด (fruiting bodies) เส้นใยเห็ด (mycelium) เส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลว (culture broth) และเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในถังหมัก (submerged mycelium) (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตามเราจำเป็นต้องศึกษาถึงโครงสร้างของสารประกอบ

ชนิดต่างให้เข้าใจถึงการเข้าไปทำงานร่วมกับเซลล์ของภูมิคุ้มกัน และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

### โปรตีนภูมิคุ้มกันจากเห็ดราหรือเอฟไอพีเอส (Fungal immunomodulatory protein, FIPs)

โปรตีนภูมิคุ้มกันจากเห็ดราหรือเรียกว่า "เอฟไอพีเอส" เป็นโปรตีนใหม่ที่พบในเห็ดรับประทานได้หลายชนิดและเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาซึ่งมีความสำคัญในด้านการเป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สามารถยับยั้งเซลล์เนื้องอก (antitumor) ป้องกันโรคมะเร็งภูมิแพ้ (anti-allergy) และมีความสามารถในการเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันครั้งแรกที่ค้นพบสารเอฟไอพีเอสในปี ค.ศ. 1989 คือ Ling-Zhi-8 ซึ่งสกัดได้จากเห็ดหลินจือ (*G. lucidum*) (Tanaka et al., 1989) และพบสารเอฟไอพีเอสในเห็ดหลินจืออื่นๆ อีกหลายชนิด ได้แก่ FIP-gts จากเห็ด *G. tsugae* FIP-gsi จากเห็ด *G. sinensis* FIP-gja จากเห็ด *G. japonicum* FIP-gmi จากเห็ด *G. microsporum* เป็นต้น (Li et al., 2010a; 2010b; Hsiao et al., 2008; Sheu et al., 2009; Lin et al., 2010) นอกจากนี้ยังพบในเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาชนิดอื่นได้อีกเช่น FIP-fve พบในเห็ดเข็มทอง (*Flammulina velutipes*) FIP-pcp พบในเห็ดฟุหลิน (*Poria cocos*) FIP-vvo และ FIP-vvl พบในเห็ดฟาง (*Volvariella volvacea*) และ FIP-tvc พบในเห็ดหางไก่ (*Trametes versicolor*) (Wang et al., 2004; Chang and Sheu, 2007; Fend et al., 2011) จากรายงานการศึกษาของ Li et al. (2010a) พบว่าโปรตีน FIP-LZ-8 เป็นส่วนประกอบของกรดอะมิโนถึง 110 ส่วนและโปรตีน FIP-LZ-8 มีผลต่อการเพิ่มภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลองที่เป็นโรคเบาหวาน (Van der Hem et al., 1996) แต่การสกัดสารเอฟไอพีเอสจากดอกเห็ดได้ปริมาณน้อยมากจึงมีการศึกษาเพื่อเพิ่มผลผลิตให้มากขึ้นโดยการนำเอาชิ้นที่ควบคุมการสร้างสารเหล่านั้นไปใส่ในจุลชีพที่เจริญได้อย่างรวดเร็วเช่นยีสต์ชนิด *Pichia pastoris* และแบคทีเรีย *E. coli* (El Enshasy and Hatti-Kaul, 2013)

### การประยุกต์ใช้ทางการแพทย์

จากการศึกษาเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาและความสามารถของฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีผลต่อการทำงานของเซลล์ในภูมิคุ้มกันทั้งในหลอดทดลองและในร่างกายมานานกว่า 50 ปีสารสกัดจากเห็ดในด้านการใช้ประโยชน์เพื่อเสริมภูมิคุ้มกันที่มีข้อมูลเกี่ยวกับการ

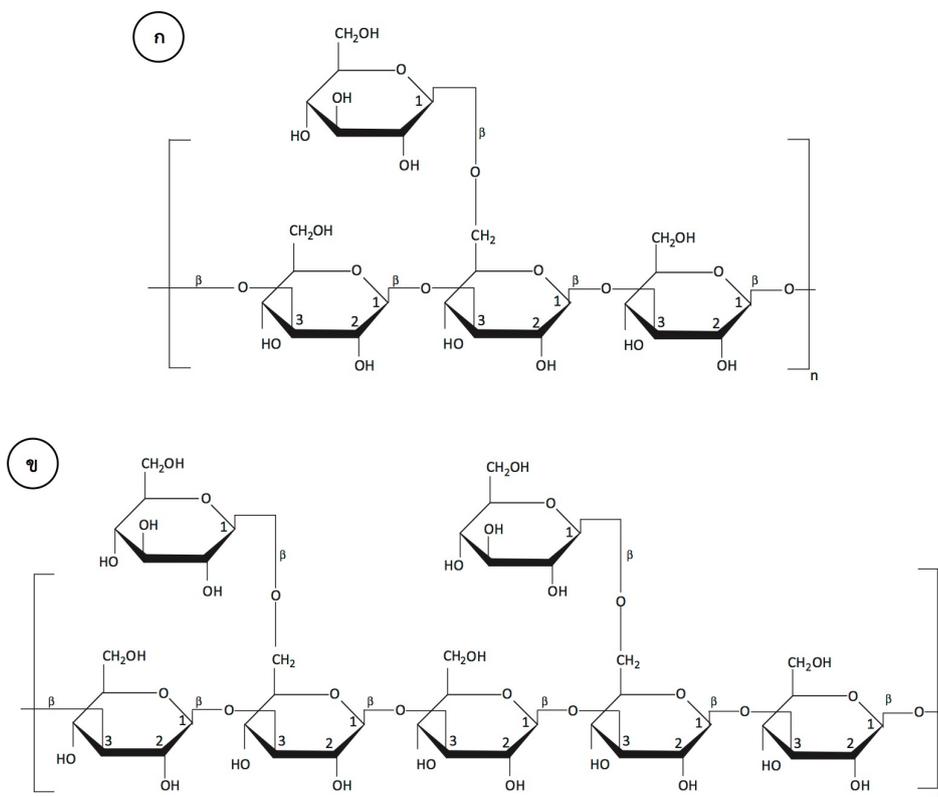
ทดลองทางคลินิกมีเพียงสารพอลิแซ็กคาไรด์ 3 ชนิด ได้แก่ เลนทิแนน ชิโซไฟแลนและกรีฟอแลน เลนทิแนนเป็นสารสกัดพอลิแซ็กคาไรด์จากเห็ดชนิดแรกที่ได้รับการยอมรับและใช้ทดลองทางคลินิกเพื่อปรับสมดุลภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยมะเร็ง กระเพาะอาหารที่รักษาด้วยวิธีเคมีบำบัดในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1985 (Higashi et al., 2012) ปัจจุบันผลิตภัณฑ์สารพอลิแซ็กคาไรด์มีจำหน่ายทั่วไปในรูปแบบอาหารเสริมภายใต้เครื่องหมายการค้าที่หลากหลาย

### บทสรุป

การดูแลสุขภาพเพื่อป้องกันการเกิดโรคต่างๆ หรือการรักษาโรคปัจจุบันมีทางเลือกในการดูแลสุขภาพโดยใช้ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติเพื่อลดผลข้างเคียงในการใช้ยาแผนปัจจุบันหรือยาปฏิชีวนะ ในระยะยาวซึ่งเห็ดเป็นผลผลิตที่ได้จากธรรมชาติที่สร้างสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพขึ้นเองตามธรรมชาติ รวมทั้งมีหลักฐานจากบันทึกภูมิปัญญาท้องถิ่นในหลายประเทศทั่วโลกโดยเฉพาะประเทศจีนและญี่ปุ่นที่ใช้ประโยชน์จากเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยามายาวนานกว่า 2,000 ปีเพื่อใช้เป็นยาบำรุงร่างกายหรือเป็นยาอายุวัฒนะเห็ดบางชนิดจึงถูกขนานนามว่า "เห็ดหมื่นปี" ต่อมาเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่เห็ดสร้างขึ้นมาพบว่ามีสารหลายชนิดที่มีบทบาทต่อการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น เลคติน เทอร์พีน พอลิแซ็กคาไรด์ เป็นต้น ส่วนการสกัดสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าส่วนใหญ่สกัดจากส่วนของดอกเห็ดที่ได้จากธรรมชาติจึงมีการพัฒนาการเพาะเลี้ยงเส้นใยเห็ดและชักนำให้เกิดดอกเห็ดเพาะปลูกในโรงเรือน แต่อย่างไรก็ตามเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาบางชนิดไม่สามารถพัฒนาให้เกิดดอกได้หรืออาจทำได้แต่ใช้เวลาค่อนข้างนานเนื่องจากมีข้อจำกัดในด้านฤดูกาลและสภาพอากาศนอกจากนี้ปริมาณสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพยังขึ้นอยู่กับช่วงเวลาในการเก็บตัวอย่างเห็ดวิธีการเก็บฤดูกาลและสภาพแวดล้อมเห็ดที่ได้จากการเพาะเลี้ยงในโรงเรือนยังไม่ได้รับการตรวจสอบและรับรองวิธีการเพาะเลี้ยงตามมาตรฐานจีเอ็มพี (Good Manufacturing Practice, GMP) ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการพัฒนาขั้นตอนการเพาะเลี้ยงเส้นใยเห็ดและวิธีการสกัดสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพทุติยภูมิสำหรับการประยุกต์ใช้ในด้านการใช้ประโยชน์แต่อย่างไรก็ตามพบว่าปริมาณของสารออกฤทธิ์ที่สกัดได้จากการเพาะเลี้ยงเส้นใยมีปริมาณค่อนข้างน้อยจึงมีการศึกษา

เกี่ยวกับการส่งถ่ายยีนที่สร้างสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่ต้องการไปใส่ในจุลชีพที่มีการเติบโตค่อนข้างรวดเร็วได้แก่ *E. coli*, *P. pastoris* และ *Aspergillus niger* รายงานการวิจัยเกี่ยวกับสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากเห็ดในการใช้เป็นสารปรับปรุงภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่ได้จากสารสกัดหยาบจากดอกเห็ดจึงพบว่าได้สารทุติยภูมิหลายชนิดรวมกัน ดังนั้นมีความจำเป็นมากต่อการวิจัยของสารทุติยภูมิแต่ละชนิด เพื่อเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ต่อเซลล์ภูมิคุ้มกันรวมทั้งการทดลองภายในหลอดทดลองการทดลองในร่างกายและการทดลองทางคลินิก แต่ในบางกรณีการใช้ยา

เดี่ยวหรือสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพชนิดเดียวก็อาจก่อให้เกิดการดื้อยาหรือมีผลข้างเคียงเกิดขึ้นหากใช้ระยะยาวหรือสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพบางชนิดมีประสิทธิภาพดีขึ้นหากมีสารอื่นออกฤทธิ์เสริมกัน ดังนั้นการศึกษาวิจัยจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง ปัจจุบันการใช้สารสกัดจากเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาในการดูแลสุขภาพและรักษาโรคในรูปแบบอาหารเสริมและเป็นยาสมุนไพรแนวโน้มน่าจะมีความต้องการเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ เห็นได้จากการขยายตัวของธุรกิจเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่เพิ่มขึ้น



รูปที่ 2 สารพอลิแซ็กคาไรด์ที่พบในเห็ดที่มีฤทธิ์ทางยา ก. สารพลิวแรน (Pleuran) สกัดจากเห็ดนางฟ้า (*P. ostreatus*)  
 ข. สารเลนทิแนน (Lentinan) สกัดได้จากเห็ดหอม (*L. edodes*)  
 (ที่มา: ดัดแปลงจาก El Enshasy and Hatti-Kaul, 2013)



รูปที่ 3 เห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาที่พบสารพอลิแซ็กคาไรด์ ก. เห็ดขอนหลากสีหรือเห็ดหางไก่วง (*Trametes versicolor*)  
 ข. เห็ดตีนตุ๊กแกหรือเห็ดแครง (*Schizophyllum commune*)

ตารางที่ 2 เห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาที่พบสารพอลิแซ็กคาไรด์ที่มีฤทธิ์ต่อการทำงานของเซลล์ในภูมิคุ้มกัน

ชื่อวิทยาศาสตร์	ชื่อสามัญ	ชื่อไทย	ส่วนของเห็ด	สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ	ฤทธิ์ต่อการทำงานของเซลล์ในภูมิคุ้มกัน	อ้างอิง
<i>Agaricus subrufescens</i>	Almond portobello, Royal sun agaricus, Princess matsutake	เห็ดกระดุม	ดอกเห็ดและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลว	Glycoprotein, $\beta$ -1, 3-D-glucan, with $\beta$ -1, 6-D-glucan branch	เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของทีเอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ ) และอินเตอร์ลิวคินแปด (IL-8)	Firenzuoli et al., 2007
<i>Cryptoporusvolvatus</i>	Grey-Brown Sap Rot	เห็ดกระเป่า	ดอกเห็ด	$\beta$ -1, 3-D-glucan	ทำให้ทีแอลอาร์สอง (Toll-like receptor) ลดลงและกระตุ้นเอ็นเอฟเคบีตา (NF- $\kappa$ B)	Yao et al., 2011
<i>Flammulina velutipes</i>	Golden needle mushroom	เห็ดเข็มทอง	ดอกเห็ดเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลวและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในถังหมัก	Glycoprotein, peptidoglycan, (FVP)	เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของไนโตรเจนออกไซด์ (NO) อินเตอร์ลิวคินหนึ่ง (IL-1) และทีเอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ )	Yin et al., 2010
<i>Ganoderma lucidum</i>	Reishi, Ligzhi, spirit plant	เห็ดหลินจือ	ดอกเห็ดและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลว	Ganoderan, Heteroglycan, manoglucan, glycopeptide	กระตุ้นการทำงานของทีเอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ ) อินเตอร์ลิวคินหนึ่ง (IL-1) อินเตอร์ฟีรอนแกมมา (IFN- $\gamma$ ) และเอ็นเอฟเคบีตา (NF- $\kappa$ B)	Zhu et al., 2007
<i>Grifola frondosa</i>	Hen of the woods, Maitake	เห็ดไมตาเกะ	ดอกเห็ดเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลวและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในถังหมัก	Grifolan (1-6-monoglucosyl-branched $\beta$ -1, 3-D-glucan), proteoglycan, heteroglycan, galactomannan	เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของแมโครฟาจอินเตอร์ลิวคินหนึ่งและอินเตอร์ลิวคินหก (IL-1, IL-6) และทีเอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ )	Yang et al., 2007

ตารางที่ 2 เห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาที่พบสารพอลิแซ็กคาไรด์ที่มีฤทธิ์ต่อการทำงานของเซลล์ในภูมิคุ้มกัน (ต่อ)

ชื่อวิทยาศาสตร์	ชื่อสามัญ	ชื่อไทย	ส่วนของเห็ด	สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ	ฤทธิ์ต่อการทำงานของเซลล์ในภูมิคุ้มกัน	อ้างอิง
<i>Hericium erinaceus</i>	Lion's Mane mushroom, Bearded Tooth mushroom, Monkey head mushroom	เห็ดหัวลิง	ดอกเห็ดและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลว	Heteroglycan, hetetoglycanpeptide, $\beta$ -1, 3 branched- $\beta$ -1, 2-mannan	เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของทีเอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ ) อินเตอร์ลิวคินหนึ่งบีตาและอินเตอร์ลิวคินหก (IL-1 $\beta$ , IL-6)	Lee et al., 2009
<i>Inonotus obliquus</i>	Clinker polypore, birch conk, Chaga	เห็ดชากา	ดอกเห็ดและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในถังหมัก	$\beta$ -D-glucan	ส่งเสริมการทำงานของอินเตอร์ลิวคินหนึ่งบีตาและอินเตอร์ลิวคินหก (IL-1 $\beta$ , IL-6) ทีเอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ ) และแมโครฟาจ	Won et al., 2011
<i>Lentinus edodes</i>	Shitake, black forest mushroom, golden oak mushroom	เห็ดหอม	ดอกเห็ดและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลว	Lentinan, glucan, mannoglycan, proteoglycan	ส่งเสริมการสร้างไซโตไคน์และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของแมโครฟาจ	Bisen et al., 2010
<i>Ophiocordyceps sinensis</i> (Synonym: <i>Cordyceps sinensis</i> )	YartsaGunbu, Thung-Chao, Caterpillar fungus	เห็ดถั่งเช่า	ดอกเห็ดเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลวและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในถังหมัก	$\beta$ -D-glucan, heteroglycan, cordyglycan,	เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของอินเตอร์ลิวคินห้า (IL-5) โดยลดอินเตอร์ลิวคินสี่และอินเตอร์ลิวคินสิบเจ็ด (IL-4, 17)	Chen et al., 2013
<i>Morchella esculenta</i>	Morel mushroom, sponge morel	เห็ดมอเรล	ดอกเห็ด	Galactomannan, $\beta$ -1, 3-D-glucan	เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของแมโครฟาจและเอ็นเอฟเคบีตา (NF-k $\beta$ )	Cui et al., 2011
<i>Morchella conica</i>	Sponge mushroom	เห็ดมอเรล	ดอกเห็ดและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลว	Galactomannan	เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของไนโตรเจนออกไซด์ (NO) อินเตอร์ลิวคินหนึ่งบีตา (IL-1 $\beta$ ) และอินเตอร์ลิวคินหก (IL-6)	Su et al., 2013
<i>Naematelia aurantialba</i> (Synonym: <i>Tremella aurantialba</i> )	The golden Tremella	เห็ดหูหนูขาว	ดอกเห็ด	Heteroglycan	ส่งเสริมการทำงานและเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดขาวในม้ามหนูทดลอง	Du et al., 2010
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Oyster mushroom	เห็ดนางฟ้า	ดอกเห็ดเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลวและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในถังหมัก	Pleuran, heteroglycan, proteoglycan	เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของอินเตอร์ลิวคินสี่ (IL-4) และอินเตอร์ลิวคินแกมมา (IFN- $\gamma$ )	El Enshasy et al., 2012
<i>Podosordaria nigripes</i> (Synonym: <i>Xylaria nigripes</i> )	Dead moll's fingers	รานิ้วมือคนตาย	ทุกส่วนของเห็ด	$\beta$ -glucan	ยับยั้งการผลิตไนโตรเจนออกไซด์ (NO) อินเตอร์ลิวคินหนึ่งบีตา (IL-1 $\beta$ ) และอินเตอร์ลิวคินหก (IL-6) ทีเอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ ) และอินเตอร์ลิวคินแกมมา (IFN- $\gamma$ )	Ko et al., 2011

ตารางที่ 2 เห็ดที่มีฤทธิ์ทางยาที่พบสารพอลิแซ็กคาไรด์ที่มีฤทธิ์ต่อการทำงานของเซลล์ในภูมิคุ้มกัน (ต่อ)

ชื่อวิทยาศาสตร์	ชื่อสามัญ	ชื่อไทย	ส่วนของเห็ด	สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ	ฤทธิ์ต่อการทำงานของเซลล์ในภูมิคุ้มกัน	อ้างอิง
<i>Polyporus umbellatus</i>	Umbrella polypore	ไม่ปรากฏชื่อไทย	ดอกเห็ดและส่วนของน้ำที่ได้จากการเพาะเลี้ยงเส้นใยเห็ด	Polysaccharide	ส่งเสริมการผลิตที่เอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ ) อินเตอร์ลิวคินหนึ่งปีตา (IL-1 $\beta$ ) และไนโตรเจนออกไซด์ (NO)	Li and Xu, 2011
<i>Sarcodon imbricatus</i> (Synonym: <i>Sarcodon aspratus</i> )	Black tiger paw	ไม่ปรากฏชื่อไทย	ดอกเห็ด	Fucogalactan, 1,6- $\alpha$ -D-glucopyransyl residue	เพิ่มประสิทธิภาพการปล่อยที่เอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ ) และไนโตรเจนออกไซด์ (NO) ในแมโครฟาจ	Han et al., 2011
<i>Schizophyllum commune</i>	Split gill	เห็ดตีนตุ๊กแกหรือเห็ดแครง	ดอกเห็ดและทุกส่วนของเห็ด	Schizophyllan, 1,6-monoglucosyl branched $\beta$ -1, 3-D-glucan	กระตุ้นการทำงานของทีเซลล์ (T-cell) เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของอินเตอร์ลิวคินและที่เอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ )	Hobbs, 2005
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	White mold	ไม่ปรากฏชื่อไทย	ดอกเห็ด	Scleroglucan (1,6-branched $\beta$ -1, 3-D-glucan	กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดขาวเพิ่มประสิทธิภาพการปล่อยที่เอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ )	Bimezok et al., 2009
<i>Sparassis crispa</i>	Rooting cauliflower mushroom	ไม่ปรากฏชื่อไทย	ดอกเห็ด	$\beta$ -glucan	ช่วยเพิ่มการผลิตที่เอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ ) อินเตอร์ลิวคินหก (IL-6) และอินเตอร์ฟิรอนแกมมา (IFN- $\gamma$ )	Ohno et al., 2002
<i>Trametes versicolor</i>	Turkey tail	เห็ดขอนหลากสีหรือเห็ดหางไก่วง	ดอกเห็ดเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในอาหารเหลวและเส้นใยเห็ดที่เพาะเลี้ยงในถังหมัก	Krestin, heteroglycan, glycopeptide, polysaccharide K (PSK), polysaccharide peptide (PSP)	กระตุ้นการทำงานของทีเซลล์ (T-cell) ช่วยเพิ่มการผลิตอินเตอร์ฟิรอนแกมมา (IFN- $\gamma$ ) และอินเตอร์ลิวคินสอง (IL-2) เหนี่ยวนำให้กระตุ้นไซโตไคน์ที่เอ็นเอฟแอลฟา (TNF- $\alpha$ ) อินเตอร์ลิวคินหนึ่ง อินเตอร์ลิวคินหกและอินเตอร์ลิวคินแปด (IL-1, IL-6, IL-8)	Cui and Chisti, 2003
<i>Tropicoporus linteus</i> (Synonym: <i>Phellinus linteus</i> )	Mesima, Black hoof fungus	เห็ดพิฆมาน	ดอกเห็ด	Acidic polysaccharide	กระตุ้นการทำงานของบีเซลล์ในสุนัขเพิ่มการผลิตอินเตอร์ลิวคินสิบสอง (IL-12) และอินเตอร์ฟิรอนแกมมา (IFN- $\gamma$ )	Wu et al., 2013

## เอกสารอ้างอิง

- Bimczok, D., Wrenger, J., Schirrmann, T., Rothkötter, H-J., Wray, V. and Rau, U. (2009). Short chain regioselectively hydrolyzed scleroglucans induce maturation of porcine dendritic cells. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 82: 321–331.
- Bisen, P.S., Baghel, R.K., Sanodiya, B.S., Thakur, G.S. and Prasad, G.B.K.S. (2010). *Lentinus edodes*: a macro fungus with pharmacological activities. *Curr. Med. Chem.* 17: 2419–2430.
- Chang, H-H. and Sheu, F. (2007). A novel fungal immunomodulatory protein (PCP) isolated from *Poria cocos* activates mouse peritoneal macrophage involved in toll-like receptor 4. *FASEB J.* 21: 702–715.
- Chen, P.X., Wang, S., Nie, S. and Marcon, M. (2013). Properties of *Cordyceps sinensis*: a review. *J. Funct. Food* 5: 550–569.

- Cui, H-L., Chen, Y., Wang, S-S., Kai, G-Q. and Fang, Y-M. (2011). Isolation, partial characterization and immunomodulatory activities of polysaccharide from *Morchella esculenta*. *J. Sci. Food Agric.* 91: 2180–2185.
- Cui, F.J. and Chisti, Y. (2003). Polysaccharopeptides of *Coriolus versicolor*: physiological activity, uses and production. *Biotechnol. Adv.* 21: 109–122.
- Du, X-J., Zhang, J-S., Yang, Y., Tang, Q.J. and Jia, W. (2010). Purification, chemical modification and immune-stimulating activity of polysaccharides from *Tremella aurantialba* fruit bodies. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 11: 437–442.
- El Enshasy, H. (2010). Immunomodulators. In *The Mycota: Industrial Applications* (2nd edn) (Hoffrichter, M., ed.). Springer Verlag. pp. 165–194.
- El Enshasy, H., Maftoun, P. and Malek, R. (2012). Pleuran: immunomodulator polysaccharide from *Pleurotus ostreatus*, structure, production and application. In *Mushrooms: Types, Properties and Nutrition* (Andres, S. and Baumann, N., eds). Nova Publisher. pp. 153–172.
- El Enshasy, H.A. and Hatti-Kaul, R. (2013). Mushroom immunomodulators: unique molecules with unlimited applications. *Trends in biotechnology* 31(12): 668–677.
- Fend, L.I., An, W.H., Jie, Z.Y., Min, A.N. and Zhong, L.X. (2011). Purification and characterization of a novel immunomodulatory protein from the medicinal mushroom *Trametes versicolor*. *Sci. China Life Sci.* 54: 379–385.
- Firenzuoli, F., Gori, L. and Lombardo, G. (2007). The medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murrill: review of literature and pharmaco-toxicological problems. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 5: 3–15.
- Han, X-Q., Wu, X-M., Chai, X-Y., Chen, D., Dai, H., Dong, H-L., Ma, Z-Z., Gao, X-M. and Tu, P-F. (2011). Isolation, characterization and immunological activity of a polysaccharide from the fruit bodies of an edible mushroom, *Sarcodonaspratus* (Berk.) S. Ito. *Food Res. Int.* 44: 489–493.
- Hibbett, D.S., Binder, M., Bischoff, J.F., Blackwell, M., Cannon, P.F., Eriksson, O.E., Huhndorf, S., James, T., Kirk, P.M., Lücking, R., Lumbsch, H.T., Lutzoni, F., Matheny, P.B., McLaughlin, D.J., Powell, M.J., Redhead, S., Schoch, C.L., Spatafora, J.W., Stalpers, J.A., Vilgalys, R., Aime, M.C., Aptroot, A., Bauer, R., Begerow, D., Benny, G.L., Castlebury, L.A., Crous, P.W., Dai, Y-C., Gams, W., Geiser, D.M., Griffith, G.W., Gueidan, C., Hawksworth, D.L., Hestmark, G., Hosaka, K., Humber, R.A., Hyde, K., Ironside, J.E., Kõljalg, U., Kurtzman, C.P., Larsson, K-H., Lichtwardt, R., Longcore, J., Miądlikowska, J., Miller, A., Moncalvo, J-M., Mozley-Standridge, S., Oberwinkler, F., Parmasto, E., Reeb, V., Rogers, J.D., Roux, C., Ryvarden, L., Sampaio, J.P., Schüßler, A., Sugiyama, J., Thorn, R.G., Tibell, L., Untereiner, W.A., Walker, C., Wang, Z., Weir, A., Weiß, M., White, M.M., Winka, K., Yao, Y-J. and Zhang, N. (2007). A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycological Research* 111: 509–547.
- Higashi, D., Seki, K., Ishibashi, Y., Egawa, Y., Koga, M., Sasaki, T., Hirano, K., Mikami, K., Futami, K., Maekawa, T. and Sudo, M. (2012). The effect of lentinan combination therapy for unresectable advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 32: 2365–2368.
- Hsiao, Y-M., Huang, Y-L., Tang, S-C., Shieh, G-J., Lai, J-Y., Wang, P-H., Ying, T-H. and Ko, J-L. (2008). Effect of a fungal immunomodulatory protein from *Ganoderma tsugae* on cell cycle and interferon-gamma production through phosphatidylinositol 3-kinase signal pathway. *Process Biochem.* 43: 423–430.
- Hobbs, C. (2005). The chemistry, nutritional value, immunopharmacology, and safety of the traditional food of medicinal split-gill fungus *Schizophyllum commune* Fr.: Fr. (Schizophyllaceae). A literature review. *Int. J. Med. Mushrooms* 7: 127–140.
- Ikekawa, T., Uehara, N., Maeda, Y., Nakamishi, M. and Fukuoka, F. (1969). Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Res.* 29: 734–735.
- Jeong, Y.T., Yang, B., Jeong, S., Kim, S. and Song, C. (2008). *Ganoderma applanatum*: a promising mushroom for antitumor and immunomodulating activity. *Phytother. Res.* 22: 614–619.
- Kalac, P. (2013). A review of chemical composition and nutritional value of wild-growing and cultivated mushrooms. *J. Sci. Food Agric.* 93: 209–218.
- Ko, H-J., Song, A., Lai, M-N. and Ng, L-T. (2011). Immunomodulatory properties of *Xylaria nigripes* in peritoneal macrophage cells of Balb/c mice. *J. Ethnopharmacol.* 138: 762–768.

- Lee J.S., Cho J.Y. and Hong E.K. (2009). Study on macrophage activation and structural characteristics of purified polysaccharides from the liquid culture broth of *Hericiumerinaceus*. *Carbohydr. Polym.* 78:162–168.
- Li, Q.Z., Wang, X., Bao, T., Ran, L., Lin, J. and Zhou, X. (2010a). In vitro synthesis of a recombinant fungal immunomodulatory protein from Lingzhi or Reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) P. Karst. (Aphyllphoromycetideae) and analysis of its immunomodulatory activity. *Int. J. Med. Mushrooms* 12: 347–358.
- Li, Q.Z., Wang, X., Chen, Y., Lin, C.J. and Zhou, X. (2010b). Cytokines expression induced by *Ganoderma sinensis* fungal immunomodulatory proteins (FIP-gsi) in mouse spleen cells. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 162: 1403–1413.
- Li, X. and Xu, W. (2011). TLR4-mediated activation of macrophages by the polysaccharide fraction from *Polyporus umbellatus* (pers.) Fries. *J. Ethnopharmacol.* 135: 1–5.
- Lin, C.H., Hsiao, Y-M., Ou, C-C., Lin, Y-W., Chiu, Y-L., Lue, K-H., Chang, J-G. and Ko, J-L. (2010). GMI, a *Ganoderma* immunomodulatory protein, down-regulates tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced expression of matrix metalloproteinase 9 via NF- $\kappa$ B pathway in human alveolar epithelial A549 cells. *J. Agric. Food Chem.* 58: 12014–12021.
- Lindequist, U., Niedermeyer, T.H.J., and Julich, W. (2005). The pharmacological potential of mushrooms. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2: 285–299.
- Liu, F., Ng, T.B., Wang, H, Fung, M.C. and Ooi, V.E.C. (2005). Lectin from *Tricholoma mongolicum* S. Imai (Agaricomycetideae) mycelia stimulates gene expression of immunomodulating cytokines in mouse peritoneal macrophages and splenocytes. *Int. J. Med. Mushrooms* 7: 243–248.
- Minato, K. (2010). Mushrooms: immunomodulating activity and role in health promotion. In *Dietary Components and Immune Function* (Watson, R.R. et al., eds), Springer Science+Business Medium.
- Mu, H., Zhang, A., Zhang, W., Cui, G., Wang, S. and Duan, J. (2012). Antioxidative properties of crude polysaccharides from *Inonotus obliquus*. *Int. J. Mol. Sci.* 13: 9194–9206.
- Ohno, N., Harada, T., Masuzawa, S., Miura, N.N., Adachi, Y., Nakajima, M. and Yadomae, T. (2002). Antitumor activity and hematopoietic response of a  $\beta$ -glucan extracted from an edible and medicinal mushroom *Sparassis crispa* Wulf.: Fr. (Aphyllphoromycetideae). *Int. J. Med. Mushrooms* 4: 13–26.
- Ohno, N., Miura, N.N., Chiba, N., Adachi, Y. and Yadomae, T. (1995). Comparison of the immunopharmacological activities of triple and single-helical schizophyllan in mice. *Biol. Pharmaceut. Bull.* 18: 1242–1247.
- Patrick, H., Ngai, K. and Ng, T.B. (2004). A mushroom (*Ganoderma capense*) lectin with spectacular thermo stability, potent mitogenic activity on splenocytes, and antiproliferative activity toward tumor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 314: 988–993.
- Pohleven, J., Obermajer, N., Sabotič, J., Anžlovar, S., Sepčič, K., Kos, J., Kralj, B., Štrukelj, B. and Brzin, J. (2009). Purification, characterization and cloning of a ricin B-like lectin from mushroom *Clitocybenedularis* with antiproliferative activity against human leukemic T cells. *Biochem. Biophys. Acta* 1790: 173–181.
- Pohleven, J., Renko, M., Magister, Š., Smith, D.F., Künzler, M., Štrukelj, B., Turk, D., Kos, J. and Sabotič, J. (2012). Bivalent carbohydrate binding is required for biological activity of *Clitocybenedularis* lectin (CNL), the N, N0-diacetylactosediamine (GalNAcb1-4GlcNAc, LacdiNAc)-specific lectin from basidiomycete *C. nebularis*. *J. Biol. Chem.* 287: 10602–10612.
- Sheu, F., Chien, P-J., Hsieh, K-Y., Chin, K-L., Huang, W-T., Tsao, C-Y., Chen, Y-F., Cheng, H-C. and Chang, H-H. (2009). Purification, cloning, and functional characterization of a novel immunomodulatory protein from *Antroidea camphorate* (Bitter mushroom) that exhibits TLR2-dependent NF- $\kappa$ B activation and M1 polarization within murine macrophages. *J. Agric. Food Chem.* 57: 4130–4141.
- Savajger, U., Pohleven, J., Kos, J., Štrukelj, B. and Jeras, M. (2011). CNL, a ricin B-like lectin from mushroom *Clitocybenedularis*, induces maturation and activation of dendritic cells via the toll-like receptor 4 pathway. *Immunology* 134: 409–418.

- Sonawane, H., Bhosle, H., Bapat, G. and Vikram, G. (2014). Pharmaceutical metabolites with potent bioactivity from mushrooms. *Jour. of Phar. Res.* 8(7): 969-972.
- Su, C-A., Xu, X-Y., Liu, D-Y., Wu, M., Zeng, F-Q., Zeng, M-Y., Wei, W., Jiang, N. and Luo, X. (2013). Isolation and characterization of exopolysaccharide with immunomodulatory activity from fermentation broth of *Morchella conica*. *J. Pharm. Sci.* 21: 1-6.
- Sze, S.C.W., Ho, J.C.K. and Liu, W.K. (2004). *Volvariella volvacea* lectin activates mouse T lymphocytes by a calcium dependent pathway. *J. Cell. Biochem.* 92: 1193-1202.
- Tanaka, S., Ko, K., Kino, K., Tsuchiya, K., Yamashita, A., Murasugi, A., Sakuma, S. and Tsunoo, H. (1989). Complete amino acid sequence of an immunomodulatory protein, ling zhi-8 (LZ-8) an immunomodulator from a fungus *Ganoderma lucidum*, having similarity to immunoglobulin variable regions. *J. Biol. Chem.* 464: 16372-16377.
- Van der Hem, L.G., Van der Vliet, J.A., Kino, K., Hoitsma, A.J. and Tax, W.J.M. (1996). Ling Zhi-8: a fungal protein with immunomodulatory effects. *Transplant. Proc.* 28: 958-959.
- Wang, H.X., Ng, T.B., Ooi, V.E.C., Liu, W.K. and Chang, S.T. (1997). Actions of lectins from the mushroom *Tricholoma mongolicum* on macrophages, splenocytes and life-span in sarcoma-bearing mice. *Anti-cancer Res.* 17: 419-424.
- Wang, P-H., Hsu, C-I., Tang, S-C., Huang, Y-L., Lin, J-Y. and Ko, J-L. (2004). Immunomodulatory protein from *Flammulina velutipes* induces interferon-g-production through p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Agric. Food Chem.* 52: 2721-2725.
- Won, D.P., Lee, J.S., Kwon, D.S., Lee, K.E., Shin, W.C. and Hong, E.K. (2011). Immunostimulating activity by polysaccharides isolated from fruiting body of *Inonotus obliquus*. *Mol. Cells* 31: 165-173.
- Wu, S-J., Zhong, J., Zhu, J. and Wang, D. (2013). *Phellinus linteus* polysaccharides and their immunomodulatory properties in human monocytic cells. *J. Funct. Food.* 5: 679-688.
- Yang, B-K., Gu, Y-A., Jeong, Y-T., Jeong, H. and Song, C-H. (2007). Chemical characteristics and immune-modulating activities of exo-biopolymers produced by *Grifola frondosa* during submerged fermentation process. *Int. J. Biol. Macromol.* 41: 327-333.
- Yao, H-Y., Zhang, L-H., Shen, J., Shen, H-J., Jia, Y-L., Yan, X-F. and Xi, Q-M. (2011). Cytoporus polysaccharide prevents lipopolysaccharide-induced acute lung injury associated with down-regulating Toll-like receptor 2 expression. *J. Ethnopharmacol.* 137: 1267-1274.
- Yin, H., Wang, Y., Chen, T., Tang, H. and Wang, M. (2010). Purification, characterization and immune-modulating properties of polysaccharide isolated from *Flammulina velutipes* mycelium. *Am. J. Chin. Med.* 38: 191-204.
- Zhu, X-L., Chen, A-F. and Lin, Z-B. (2007). *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance the function of immunological effector cells in immunosuppressed mice. *J. Ethnopharmacol.* 111: 219-226.
- Zhu, T., Kim, S-H. and Chen, C-Y. (2008) A Medicinal Mushroom: *Phellinus linteus*. *Curr. Med. Chem.* 15(13): 1330-1335.
- Zong, A., Cao H and Wang F. (2012). Anticancer polysaccharides from natural sources: a review of recent research. *Carbohydr. Polym.* 90: 395-1410.

