

食藥用菇類對於神經退化性疾病保健功效的研究現況與展望

撰文/楊芳鏘

前言

由於醫學、藥物、飲食和衛生條件的改善，人類的壽命在二十一世紀已經有顯著的延長，許多國家都將面臨人口老化的問題。神經退化性疾病 (neurodegenerative diseases, NDs)，是一種大腦和脊髓的細胞神經元逐漸退化或死亡的慢性疾病。大腦和脊髓由神經元組成，神經元有不同的功能，如控制運動，處理感覺信息，並作出決策。大腦和脊髓的細胞一般是不會再生的，所以退化或死亡的損害不可逆轉。隨著時間的延長而惡化，導致功能障礙、動作問題（如運動失調症 (ataxia)）或記憶問題（老年失智症 (dementia)）。主要神經退化性疾病包括：阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏症 (Parkinson's disease, PD)、肌萎縮側索硬化症和亨丁頓舞蹈症 (Huntington's disease, HD) 等。學者預估到 2040 年約有 8 千萬人患有相關疾病，其中：阿茲海默症的病例佔近 60%。隨著老年人口的快速增加，可以預期神經退化性疾病將是未來影響全球醫療、經濟、家庭與社會的重要議題。

有關神經退化性疾病的成因與病理機制複雜，包括：遺傳與非遺傳的環境因素，體內氧化應激 (oxidative stress) 的上升、代謝症候群、免疫力下降導致的慢性感染和發炎因子在腦部的堆積等因素。

AD 病人的大腦皮質和海馬迴中，出現不正常的癩塊及神經纖維糾結。癩塊主要由緻密、不可溶的澱粉樣 (β -amyloid) 蛋白所構成。神經糾結物主要是由於與微小管構成相關的 tau 蛋白過度磷酸化，造成微小管扭曲變形。PD 的可能病因為基因的突變或外在環境因子的誘發腦部黑質 (substantia nigra) 發生明顯病變，多巴胺神經元逐漸衰亡。腦部也充滿許多與血球大小相當、聚集成團狀 α -synuclein 蛋白的堆積，稱為路易體 (Lewy body) 的病理結構，致使紋狀體內多巴胺神經末稍退化影響運動功能。

目前，仍然沒有 NDs 的有效治療方法，治療重點只能延緩疾病的進展。因此，「預防勝於治療」這句話特別適用於神經退化性疾病，因為一旦該退化機制開啟，退化過程幾乎不可能被阻止或逆轉。如何預防 NDs 發生與延緩疾病的進展是生物醫學研究的重點。這些疾病發病機制其中的一個假設，被認為與自由基的產生，以及隨之而來的神經系統氧化應激增加有關。透過動物模式和體外研究顯示：植物來源機能性食品可以降低 NDs 的風險，這些功能歸因於食品中生物活性化合物的高抗氧化能力。食藥用菇類含有高蛋白質和低脂肪含量以及維生素 D 和多酚等生化成分，而一直被認為是具有多種保健功能的機能性食品。食藥用菇類的生理活性成分

已證實對許多慢性疾病有治療作用(楊, 2017)。近十年研究結果也證實：食藥用菇類中不同種類的生物活性化合物，可以通過類似的作用降低 NDs 的風險，具有預防 NDs 發生與延緩疾病的進展巨大潛力。只是比起相對更先進的植物草藥醫學，食藥用菇類對於大腦和認知健康效應的研究，仍然處於早期研究階段。

本文將針對改善 NDs 的不同作用機制，探討近年來不同食藥用菇類在各種體外和體內試驗中的研究結果。可能的生物醫學作用和分子機制，包括：1. 對 β -澱粉樣蛋白沉積之抑制，對磷酸化 tau (p-tau) 蛋白生成之抑制和對 BACE1 酵素抑制作用；2. 降低突觸變性率與神經細胞凋亡的逆轉；3. 乙醯膽鹼酯酶抑制作用；4. 刺激神經突向外生長和神經生長因子 (nerve growth factor, NGF) 合成；5. 神經保護，抗發炎和抗氧化活性。其中有些作用機制是相互關聯的。

β -澱粉樣蛋白沉積之抑制，p-tau 蛋白生成之抑制和 BACE1 酵素之抑制作用

β -澱粉樣蛋白 1-42(A β 1-42) 為 42 個氨基酸長度的多肽，是兩種分泌酶 (β 和 γ) 澱粉樣蛋白前體蛋白 (Amyloid precursor protein, APP) 的裂解產物。A β 肽自組裝成可溶性寡聚體，並在海馬體中沉積形成不溶性老年斑；導致阿茲海默症患者大腦記憶障礙和膽鹼能功能障礙，而 A β 1-40 引起的大腦氧化應激和發炎症狀導致 p-tau 蛋白分泌將造成神經元損傷。因此，可以通過抑制 A β 的產生或防止 A β 聚集成澱粉樣癩塊來預防 AD。依照此假設， β -分泌酶 (β -位點 APP 切割酶 (BACE1)) 抑制劑的功效是值得期待的。

樟芝：Wang 等人 (2012) 的研究顯示，樟芝菌絲體或子實體能夠修復體內 A β -40 注入造成的損傷。實驗進行方式是將 A β 注入大鼠腦內，測試大鼠的記憶力和學習能力情形，結果顯示樟芝補充組有明顯記憶力和學習能力改善的功效，而通過

樟芝處理 p-tau 蛋白在大鼠嗜鉻細胞瘤 (PC12 細胞) 中的表達顯著降低，然而，樟芝對於 BACE1 酶表達並無顯著的抑制作用。因而推論，樟芝在 AD 預防中發揮的功效，可能歸功於 p-tau 蛋白的抑制，而非 BACE1 酶的抑制調節。

靈芝：Wang 等人 (2004) 的研究發現，分別補充有 0.3%、0.6% 和 1.8% 靈芝粉末飲食的小鼠，其腦中的 A β 沉積顯著降低，同時增加抗氧化酶含量和改善記憶相關的學習能力。與對照相比，衰老加速小鼠經給予有靈芝水萃取物補充飲食後，具有顯著更低的腦澱粉樣蛋白和更高的抗氧化活性，例如超氧化物歧化酶、穀胱甘肽過氧化物酶 (GPx) 和穀胱甘肽還原酶。

猴頭菇：Mori 等人 (2011) 研究了猴頭菇對 A β 25-35 肽誘導的小鼠認知功能障礙的影響。將猴頭菇的粉末與正常的粉末飲食混合，並通過腦室內注射給予 A β 25-35 肽。結果顯示，猴頭菇具有預防 A β 25-35 誘導的空間短期和視覺識別記憶障礙的功效。根據修訂的長谷川失智量表 (HDS-R) 評估，使用猴頭菇失智症患者人體試驗中也顯示出有良好的改善效果。

桑黃：Dai 等人 (2010) 研究來自桑黃培養液中一種多酚 hispidin 代謝產物，已被證明是 BACE1 酵素的非競爭性抑制劑。為了穿過血腦屏障 (blood brain barrier, BBB)，AD 治療潛力的藥物的分子量必須低於 700Da。因此具有相對高分子量的胬肽不能滿足此項要求，而低分子量的非胬肽類活性成分如 hispidin 擁有相對的優勢，hispidin 也被證明是一種有效的活性氧 (ROS) 清除劑。

其他菇類：例如木耳 (*A. polytricha*) 的萃取物顯示具有抑制 BACE1 功能，BACE1 抑制活性成分很可能來自 hispidin 的多酚。已經發現一些常見食用菇類也具有抑制 BACE1 活性的作用。包括：香菇 (*L. edodes*)、杏鮑菇 (*P. eryngii*)、金針菇

(*F. velutipes*)、雙孢蘑菇 (*A. bisporus*)、秀珍菇 (*P. ostreatus*)、灰樹花(舞菇)(*G. frondosa*) 和白樺茸 (*I. obliquus*)。

降低突觸變性率與神經細胞凋亡的逆轉

突觸變性(突觸連接的喪失)驅動的神經變性是AD發病機制中的重要步驟。在AD進展期間,突觸密度蛋白質(如突觸素)、突觸結合蛋白和PSD-95的喪失與A β 誘導的突觸毒素併行進行,造成神經傳遞嚴重衰退。

靈芝:Lai 等人(2008)的研究顯示,體外濃度為500 mg/ml的靈芝水萃物對突觸密度蛋白的突觸素恢復有顯著作用,進而減弱A β 誘導大鼠皮質神經元的突觸毒性和細胞凋亡。神經細胞凋亡是AD致病的另一種現象,其中A β 誘發caspase-3酵素的活性。凋亡信號傳導途徑涉及蛋白激酶途徑,包括JNK c-Jun和p38 MAP激酶。靈芝的水萃取物通過抑制這些途徑,回復了A β 誘導的神經細胞凋亡。此外,舞菇(*G. frondosa*)也被證實具有刺激大鼠嗜鉻細胞瘤PC12細胞MAP激酶活化的能力,並顯示抗細胞凋亡作用。

乙醯膽鹼酯酶抑制作用

乙醯膽鹼酯酶(Acetylcholinesterase, AChE, EC 3.1.1.7)是降解神經遞質乙醯膽鹼成為膽鹼和乙酸的酵素。主要存在於神經肌肉接頭與膽鹼能神經系統中,是神經傳導中的一種關鍵性酶,參與細胞的發育和成熟,能促進神經元發育和神經再生,終止神經遞質對突觸後膜的興奮作用,保證神經信號在生物體內的正常傳遞。阿茲海默症患者前腦區的乙醯膽鹼神經細胞退化,導致乙醯膽鹼濃度減少,進而嚴重影響記憶以及認知功能,目前醫學所使用的藥物是以乙醯膽鹼酯酶抑制劑為主。FDA批准用於治療AD的5種藥物中除了美金剛屬於NMDA受體拮抗藥外,其餘4種均屬於膽鹼酶抑制劑(Cholinesterase inhibitor, AChEI)。

靈芝:Hasnat 等人(2013)證實,濃度為2 mg/ml的靈芝在體外試驗中,能抑制乙醯膽鹼酯酶活性達57%。此外,其他研究亦指出鱗蓋口蘑(*Tricholoma imbricatum*)的己烷提取物對體外AChE的抑制作用。珊瑚蘑菇(*Clavicornia pyxidata*)顯示出強大的AChEI效應,濃度為100 mg/ml時,其水、乙醇和丁醇提取物的AChEI效應分別為91.7%、93.7%和99.3%。上述研究顯示,特定食藥用菇可能具有膽鹼能功能,並且可以改善AD中發生膽鹼能缺乏的問題。

刺激神經突向外生長和NGF合成

神經營養因子(neurotrophic factors)是一種調節神經細胞生長以及活性的因子,不僅是神經細胞生長的重要因素,也是維護許多神經元的關鍵,包含有神經生長因子(neuron growth factor, NGF)、腦源性神經營養因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神經營養因子-3(neurotrophin-3, NT-3)、神經營養因子-4/5(neurotrophin-4/5, NT-4/5)、神經營養因子-6(neurotrophin-6, NT-6)。其中NGF在經系統中,具有保護神經與維持神經細胞存活的重重大功能。一般認為神經營養蛋白不足將會導致神經系統功能障礙,進而造成老人失智、AD和PD等疾病。然而,由於不能穿過血腦屏障,多肽類的NGF在治療效果上受到限制。因此,尋找具有神經營養特性或增強內源性神經營養因子作用的小分子具有重大意義。

猴頭菇:Kawagishi 等人(1990)將分離出的猴頭素A、B、C,以及猴頭酮C、D、E加入老鼠星狀細胞(Astroglial cells)中,發現猴頭素及猴頭酮均可促使星狀細胞分泌NGF,藉此促進神經細胞的增生,治療智力衰退和神經衰弱等疾病;而猴頭素較猴頭酮更能有效的刺激NGF的分泌,且相對於腎上腺素控制組,有高達5-6倍的NGF含量(Kawagishi *et al.*, 1991、Kawagishi *et al.*, 1994)。Wong 等人(2007)的研究中,猴頭菇子實體和菌絲

體的萃取物能在體外誘導神經元細胞 NG108-15 的神經突向外生長，此外，猴頭菇的乙醇萃取物促進了 PC12 細胞的神經突向外生長，增強了 NGF mRNA 表達，並從 1321N1 人星形細胞瘤細胞中分泌了 NGF；研究數據證實，猴頭菇可以恢復早期神經損傷的再生，在不影響神經細胞生長和毒性的情況下，發揮神經營養作用並改善大鼠腦中的髓鞘形成過程。

靈芝：Cheung 等人 (2000) 報導，在大鼠嗜鉻細胞瘤 PC12 神經元細胞系中，證實了靈芝對體外神經突向外生長和神經元分化的刺激作用。靈芝水萃取物藉由活化 MAP 激酶和 cAMP 反應元件結合蛋白 (CREB) 信號通路誘導 PC12 神經元分化和神經突向外生長。Seow 等人 (2013) 報導新日本靈芝 (*G. neo-japonicum*) 水萃取物對於 PC 12 細胞中神經生成作用比靈芝和舞菇效果更好。

竹蓀：Kawagishi 等人 (1997) 從竹蓀 (*D. indusiata*) 中分離出兩種 eudesmane 型半萜烯，dictyophorines A 和 B，並發現它們通過星形膠質細胞促進 NGF 合成。究結果顯示，在 3.3mM 的 dictyophorines A 存在下，分泌到培養基中的 NGF 比對照組高 4 倍。

其他菇類：虎乳芝 (*Lignosus rhinocerotis*) 的菌核水萃取物誘導 PC12 細胞的神經突向外生長。Pleurotus giganteus 的水性和乙醇萃取物成功誘導 PC12 細胞的神經突向外生長，此效果與劑量高低和時間長短有關。銀耳 (*Tremella fuciformis*) 也被證實具有類似的神經突向外生長刺激作用及大鼠受損記憶恢復的功能。另外，在 5-20 mg/ml 劑量的蛹蟲草作用下，恢復了大鼠喪失的記憶並促進了 Neuro2A 小鼠神經母細胞瘤細胞中的神經再生。

神經保護，抗發炎和抗氧化活性

許多研究結果證實，氧化應激和活性氧物質

(reactive oxygen species, ROS) 與許多慢性疾病的發生有重大的關聯，包括心血管疾病，糖尿病和神經退行性疾病。活性氧物質產生和抗氧化酶活性之間的不平衡將造成脂質過氧化，粒腺體 DNA 損傷和蛋白質氧化，最終導致腦損傷和記憶衰退。因此，具有抗氧化和抗發炎的活性化合物可以預防 AD 的神經元變性。食藥用菇早已被證實具有強大的抗氧化特性，在各種神經保護功能測試中，抗氧化和抗發炎作用的潛力也引起生物醫學界廣泛的重視。

靈芝：靈芝已被發現具有大約 140 種不同的三萜類化合物，這些三萜化合物可以清除 DPPH、ABTS 和超氧自由基。給予小鼠食用靈芝三萜類化合物可增強血液和肝臟組織中的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、還原型穀胱甘肽 (Glutathione, GSH)、過氧化氫酶 (Catalase, CAT) 和穀胱甘過氧化酶 (Glutathione Peroxidase, GPx)。研究證實靈芝子實體的水萃物可以避免 H₂O₂ 誘導的細胞 DNA 氧化損傷。三萜類清除自由基的能力，可以抑制活性氧損傷所導致的 AD 病程進展。對 PD 的延緩治療來說，目前正在探索的一種神經保護方法是挽救大腦黑質區域中多巴胺神經元免於漸進性死亡。使用靈芝孢子油萃取物顯著抑制小膠質細胞衍生的發炎和細胞毒性因子 (NO, TNF- α 和 IL-1 β) 的產生，證實靈芝是一種有效的阻止發炎症狀誘導的天然藥物，可以阻止發炎誘發的帕金森病。靈芝酸是高度氧化的 C30 羊毛甾烷型三萜類化合物的成員，這類三萜類化合物具有 NGF- 和腦源性神經營養因子樣神經元存活的促進作用。

雙孢蘑菇：雙孢蘑菇 (*Agaricus bisporus*)，富含麥角甾醇 (ergosterol)，被研究用於改善大鼠的記憶效果 (Bennett 等, 2013)。麥角甾醇化合物具有類似於膽固醇的類固醇特徵，食藥用菇中的麥角甾醇在暴露於紫外線 (UV) 後可轉化為維生素 D₂。最近的研究表明，維生素 D 攝入量越高，老年女性患 AD 的風險就越低。推測麥角甾醇這類化合物可能通過模擬維生素 D，與維生素 D 受體相

互作用並發揮生物活性。

白樺茸：白樺茸 (*I. obliquus*) 主要分布於溫帶地區，是俄國和東歐民間藥用真菌，具有神經元細胞的抗氧化作用。白樺茸所含酸性蛋白質結合的多醣顯現強大的 DPPH 和羥基自由基的清除能力。經過胃蛋白酶的水解作用，顯示出最高的 DPPH 自由基清除活性，可以有效減少 PC12 細胞 H₂O₂ 誘導的氧化損傷，ROS 的產生和細胞死亡。此外，失憶小鼠在口服給予白樺茸甲醇萃取物後，觀察到顯著的認知改善。

蜜環菌：蜜環菌 (*A. mellea*) 產生一系列不同的代謝物，包括碳水化合物、甾醇、鞘脂、脂肪酸、倍半萜，非致幻吲哚化合物和腺苷衍生物。來自蜜環菌菌絲體的化合物顯示出對小鼠皮質細胞培養物中鐵誘導的神經毒性的神經保護作用 (Muszyn'ska 等，2011)。

其他菇類：內質網 (ER) 是真菌細胞內的胞器，主要進行蛋白質折疊，脂質生物合成和鈣儲存等功能。在正常生理條件下，ER 作為品質控制機制，抑制細胞內的蛋白質集結作用。然而，隨著年齡和壓力增加，ER 動態平衡停滯將導致 ER 應激反應或未折疊蛋白反應的激活，隨後是腦中程序性細胞死亡 (凋亡) 和 / 或不溶性蛋白原纖維形成。ER 應激伴隨並導致多種神經系統疾病，包括 PD。因此，開發新型生物活性成分對抗 ER 應激導致細胞死亡的物質，值得高度重視。下列幾種藥用菇已經證實可以藉由降低 ER 應激的作用，呈現神經保護功能，包括：猴頭菇，大球蓋菇 (*Stropharia rugosoannulata*)，牛肝菌屬的 *Leccinum extremiorientale*，蟻傘屬的 *Termitomyces titanicus* 和 *Mycoleptodonoides aitchisonii* 等。

食藥用菇的固態培養技術

食藥用菇類栽培方法可以區分為固態發酵 (solid

state fermentation) 與液體深層培養 (submerged culture) 方式，其中子實體栽培主要以固態發酵 (solid-state fermentation, SSF) 進行，而菌絲體生產則多採用液體深層培養 (submerged culture) 方式。有關藥用菇類液體培養基本原理與提高活性成分生成之培養策略請參考本研究室發表文獻 (楊 2017)。

相較於液體深層培養技術，固態發酵相對是更早被人類運用於發酵食品生產的技術。固態發酵使用固態物質當作培養基質，常用五穀雜糧之類的農產品為原料，控制微生物在水分含量適當的固體生長。固態發酵在亞洲國家傳統發酵食品的製造上扮演了重要的角色，它也能將植物原料或農產廢棄物經過發酵作用轉化為高價值產品。這些食品加工廢棄物因為富含纖維質碳水化合物和其它營養成分，非常適合作為高等真菌培養基質。固態發酵與液態深層培養相比有下列優點：較低的能量消耗 (能量效率相對較高)、發酵基質水分含量低而產物濃度高、生物反應器小而體積產率高。然而，固態培養的主要困難點來自天然基質不均勻性，菌絲生長、養分、溫度、水含量分佈不規則，造成反應器內細胞生理、物理、化學環境隨空間位置改變。這種複雜現象，使得培養過程重要環境因子的控制非常困難。固態發酵大規模生產的主要障礙與大型生物反應器的設計和操作有關，這是由於涉及 pH、溫度、通氣和氧氣傳送、水分含量與攪拌等參數控制的問題 (詳見表一)。

目前市場上的食藥用菇子實體生產主要來自固態發酵，由於生產過程採用靜置且自然通氣方式培養，通常需要幾個月時間來完成，相對是一個非常費時與耗人力的製程。本研究室近年研究開發強制通氣型固態培養生物反應器設計，發現可以加速食藥用菇類菌絲體生長，大幅縮短固態培養時間。由於固態培養原本就具有反應器體積小，低用水量與低耗能，製程分離純化產物簡單等優點，再結合最新循環經濟循環材料概念，將農畜產食品加工廢棄物，直接經靈芝、樟芝或猴頭菇等固態發酵生物轉

表一 固態發酵與深層培養比較

固態發酵	深層培養
微生物從固態基質吸收養分呈現濃度梯度	微生物從液態基質吸收養分無濃度梯度
培養系統為三種連續相系統（固態、液態、氣態）所組成	培養系統為液態連續相組成
接種量大	接種量小
所需的氧氣來自氣相，這個過程所需要的能相消耗低	所需的氧氣來自溶解氧，溶解氧需要更大的能量消耗
微生物附著並滲透再固態基質	微生物均勻分布在培養基中
發酵結束時，固態基質含水量高，且產物濃度高	發酵結束時，基質為液態，且產物濃度低
生產率高，產品產量高	生產率低，產品產量低
固態基質混和困難，且微生物對攪拌和混和是很敏感的，微生物的生長會受到營養擴散的限制	混和容易，微生物的生長不受營養擴散限制
去除代謝熱困難	溫度控制容易
異質性	同質性
發酵參數難以線上控制及檢測	發酵參數可以線上控制及檢測
取樣過程簡單，較少水浪費	取樣過程複雜，會造成水大量浪費
簡單的發酵生物反應器	高科技的發酵生物反應器
設備投資成本高	設備投資成本低
原料成本低	原料成本高

換成為具有多種生理活性成份的菌絲體產物。不但可以解決農業廢棄物處理問題，提高副產物經濟價值，運用於包括神經退化性疾病或其他慢性疾病保健食品相關產業開發。

結論

目前的醫學仍然難以完全治愈神經退化性疾病，預防或延緩這類疾病的進展成為重要的研究重點。藉由體內或體外及不同細胞系和動物模型的研究，許多食藥用菇子實體或菌絲體萃取物或分離的生物活性化合物，已經證實對於哺乳動物神經元健康有益，有效阻止或改善神經退化性疾病的發生，不同的菇類中的抗氧化活性成分，也對神經變病具有潛在治療效果。這些研究結果證明了食藥用菇作為預防或治療疾病的潛力。然而，相較於其他中草

藥，這些食藥用菇中的生物活性化合物的研究仍處於早期研究階段。到目前為止，對於某些具有潛力的生物活性化合物，仍然只有極少數論文發表，實驗數據明顯不足。此外，多數研究僅止於體外細胞系和動物模型，而不是臨床人體實驗。因此，涉及人體的臨床研究以及食藥用菇的功效和安全性，對於未來進一步用於 NDs 治療是絕對必要的。

有關固態培養的應用或技術研發，在近年來已受到許多國家重新重視，由於它可以結合最新循環經濟或循環材料概念，利用固態發酵技術快速將農牧畜產廢棄物經過生物轉換 (Biotransformation) 為高價值產物。高等真菌的食藥用菇類固態培養過程不可攪拌，現行通氣攪拌反應器皆不適用，目前生技業者多數採行自然通氣的太空包培養，培養時間

長，且規模放大不易。因此，設計開發可以大規模操作的強制型通氣固態培養反應器，預期可以大幅縮短培養時間，提升固態培養量產技術。

AgBIO

楊芳鏘 東海大學 化學工程與材料工程學系 教授

參考文獻

1. 楊芳鏘, (2017) 藥用菇類液體培養基本原理與提高活性成分生成之培養策略. 農業生技產業季刊 NO49, 46-52.
2. Bennett L, Kersaitis C, Macaulay SL, et al. (2013). *Vitamin D2 -enriched button mushroom (Agaricus bisporus) improves memory in both wild type and APPswe/PS1dE9 transgenic mice.* PloS One, 8, e76362
3. Cheung WMW, Hui WS, Chu PWK, et al. (2000). *Ganoderma extract activates MAP kinases and induces the neuronal differentiation of rat pheochromocytoma PC12 cells.* FEBS Lett, 486, 291–6.
4. Dai Y-C, Zhou L-W, Cui B-K, et al. (2010). *Current advances in Phellinus sensu lato: medicinal species, functions, metabolites and mechanisms.* Appl Microbiol Biotechnol, 87, 1587–93.
5. Hasnat MA, Pervin M, Lim BO. (2013). *Acetylcholinesterase inhibition and in vitro and in vivo antioxidant activities of Ganoderma lucidum grown on germinated brown rice.* Molecules, 18, 6663–78.
6. Kawagishi H, Ando M, Sakamoto H, et al. (1991). *Hericenones C, D and E, stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mushroom Hericium erinaceum.* Tetrahedron Lett, 32, 4561–4.
7. Kawagishi H, Ishiyama D, Mori H, et al. (1997). *Dictyophorines A and B, two stimulators of NGF-synthesis from the mushroom Dictyophora indusiata.* Phytochem, 45, 1203–5.
8. Kawagishi H, Shimada A, Shirai R, et al. (1994). *Erinacines A, B and C, strong stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mycelia of Hericium erinaceum.* Tetrahedron Lett, 35, 1569–72.
9. Lai CS-W, Yu M-S, Yuen W-H, et al. (2008). *Antagonizing beta-amyloid peptide neurotoxicity of the anti-aging fungus Ganoderma lucidum.* Brain Res, 1190, 215–24.
10. Mori K, Obara Y, Moriya T, et al. (2011). *Effects of Hericium erinaceus on amyloid b(25–35) peptide-induced learning and memory deficits in mice.* Biomed Res, 32, 67–72.
11. Muszyn'ska B, Su kowska-Ziaja K, Wo kowska M, Ekiert H. (2011). *Chemical, pharmacological, and biological characterization of the culinary-medicinal honey mushroom, Armillaria mellea (Vahl) P. Kumm. (Agaricomycetideae): a review.* Int J Med Mushrooms, 13, 167–75.
12. Seow S-L, Naidu M, David P, et al. (2013). *Potentiation of neuritogenic activity of medicinal mushrooms in rat pheochromocytoma cells.* BMC Complement Altern Med, 13, 157.
13. Wang L-C, Wang S-E, Wang J-J, et al. (2012). *In vitro and in vivo comparisons of the effects of the fruiting body and mycelium of Antrodia camphorata against amyloid b-protein-induced neurotoxicity and memory impairment.* Appl Microbiol Biotechnol, 94, 1505–19.
14. Wang M-F, Chan Y-C, Wu C-L, et al. (2004). *Effects of Ganoderma on aging and learning and memory ability in senescence accelerated mice.* Int Congr Ser, 1260, 399–404.
15. Wong KH, Naidu M, David P, et al. (2010). *Peripheral nerve regeneration following crush injury to rat peroneal nerve by aqueous extract of medicinal mushroom Hericium erinaceus (Bull.: Fr) Pers. (Aphylophoromycetideae).* Evid Based Complement Alternat Med Article ID, 580752.