

冬虫夏草を用いた生理活性物質 コルジセピンの高効率生産

櫻井 明彦 (福井大学 学術研究院工学系部門 生物応用化学講座)
 ※E-MAIL: a_sakura@u-fukui.ac.jp; TEL: 0776-27-8924; FAX: 0776-27-8747

冬虫夏草とコルジセピン

冬虫夏草：昆虫類に寄生するキノコ（子囊菌類 バッカク菌科）

生産物質：コルジセピン、オフィオコルジン、ミリオシン
 エルゴステロールパーオキシド
 多糖（ β -(1 \rightarrow 3)-D-グルカン, ガラクトマンナン）

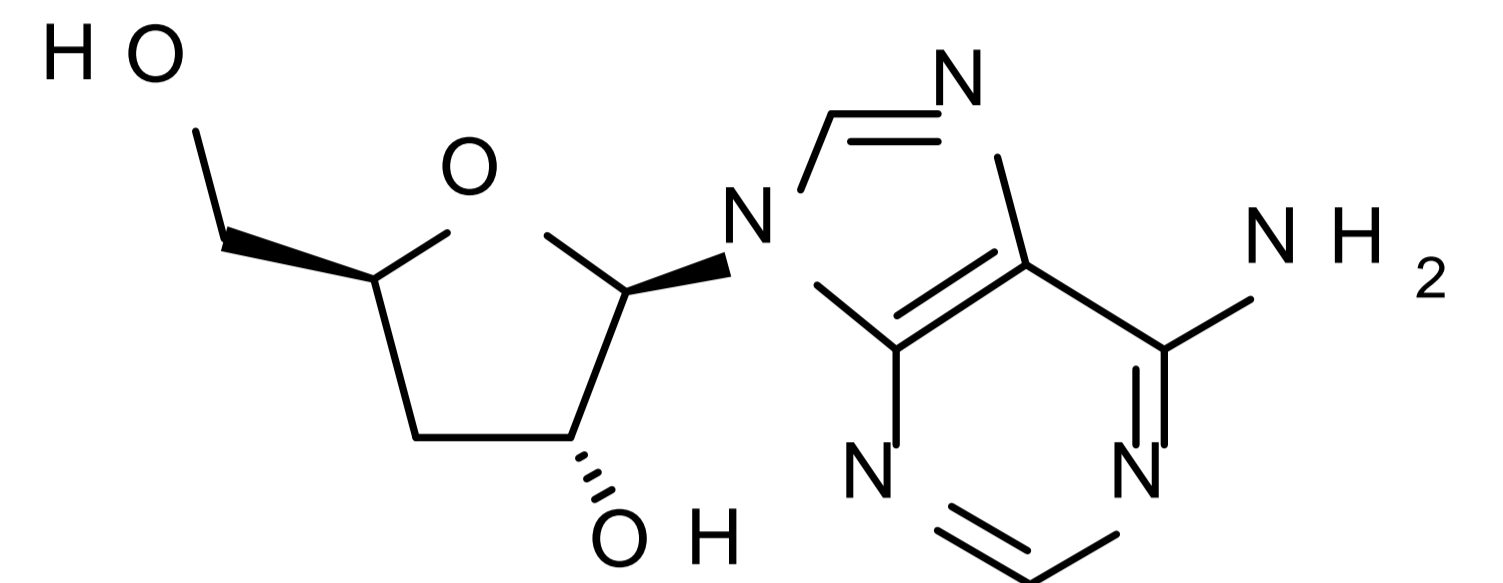
冬虫夏草類

- *Cordyceps sinensis*
(中国天然産、コウモリガ幼虫に寄生)
- *Cordyceps militaris*
(サナギタケ)
- *Cordyceps sobolifera*
(セミタケ)
- *Cordyceps japonensis*
(アリタケ)



日本冬虫夏草の会HPから引用

コルジセピンとは？



Cordycepin (3'-deoxyadenosine)

コルジセピンの作用

- プリン *de novo* 合成の阻害
- DNA, RNA 合成の阻害
- RNA への poly (A) 付加阻害
- mRNA の細胞質への移送阻害

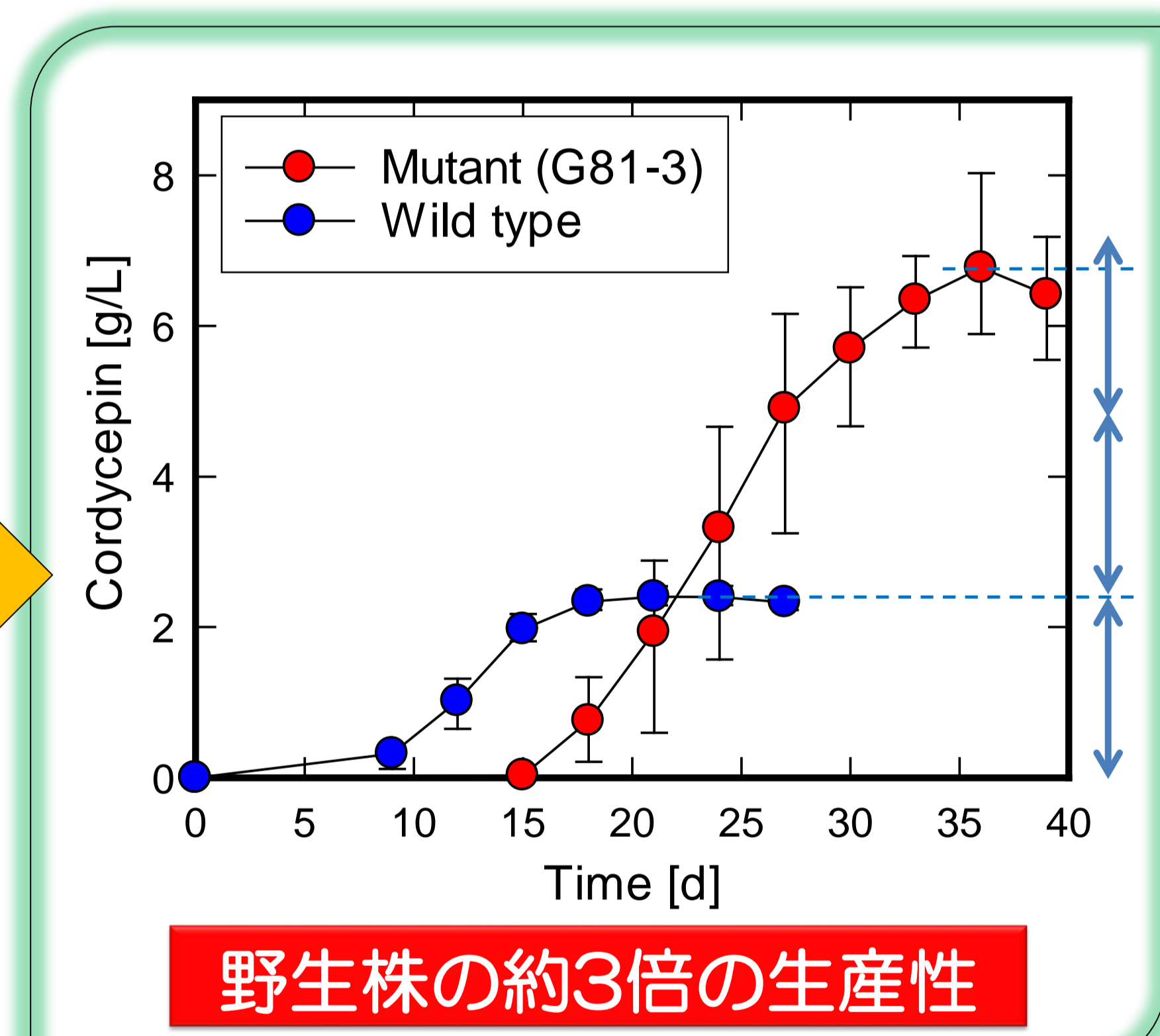
◆ 白血病治療薬 (phase II, Clinical Trials)

イオンビーム照射による変異株の作出とコルジセピン生産

スクリーニング

増殖速度
アナログ耐性
抗菌阻止円
液体表面培養

Ions	Beam energy (MeV)	LET (keV/ μ m)	Dose (Gy)
C ⁶⁺	660	42	200 - 2000
H ⁺	200	0.5	100 - 1000



滅菌法変更による生産性の向上

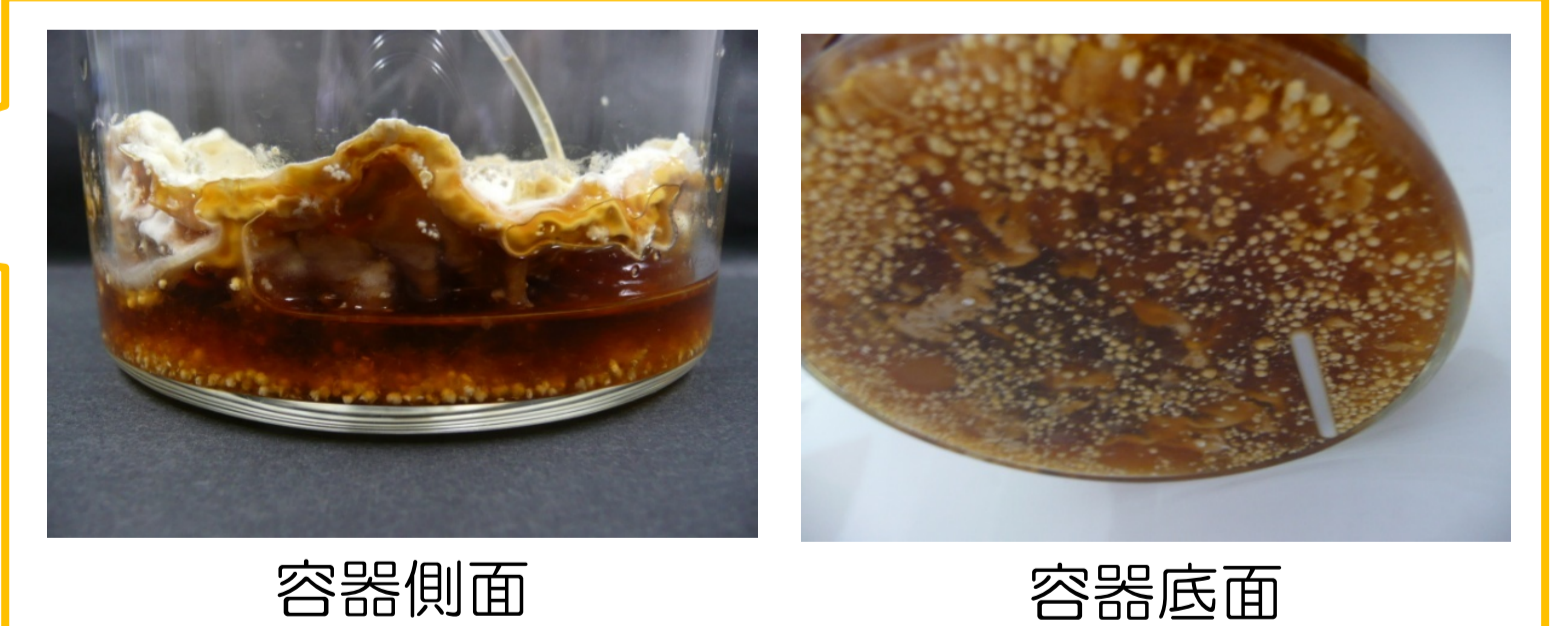
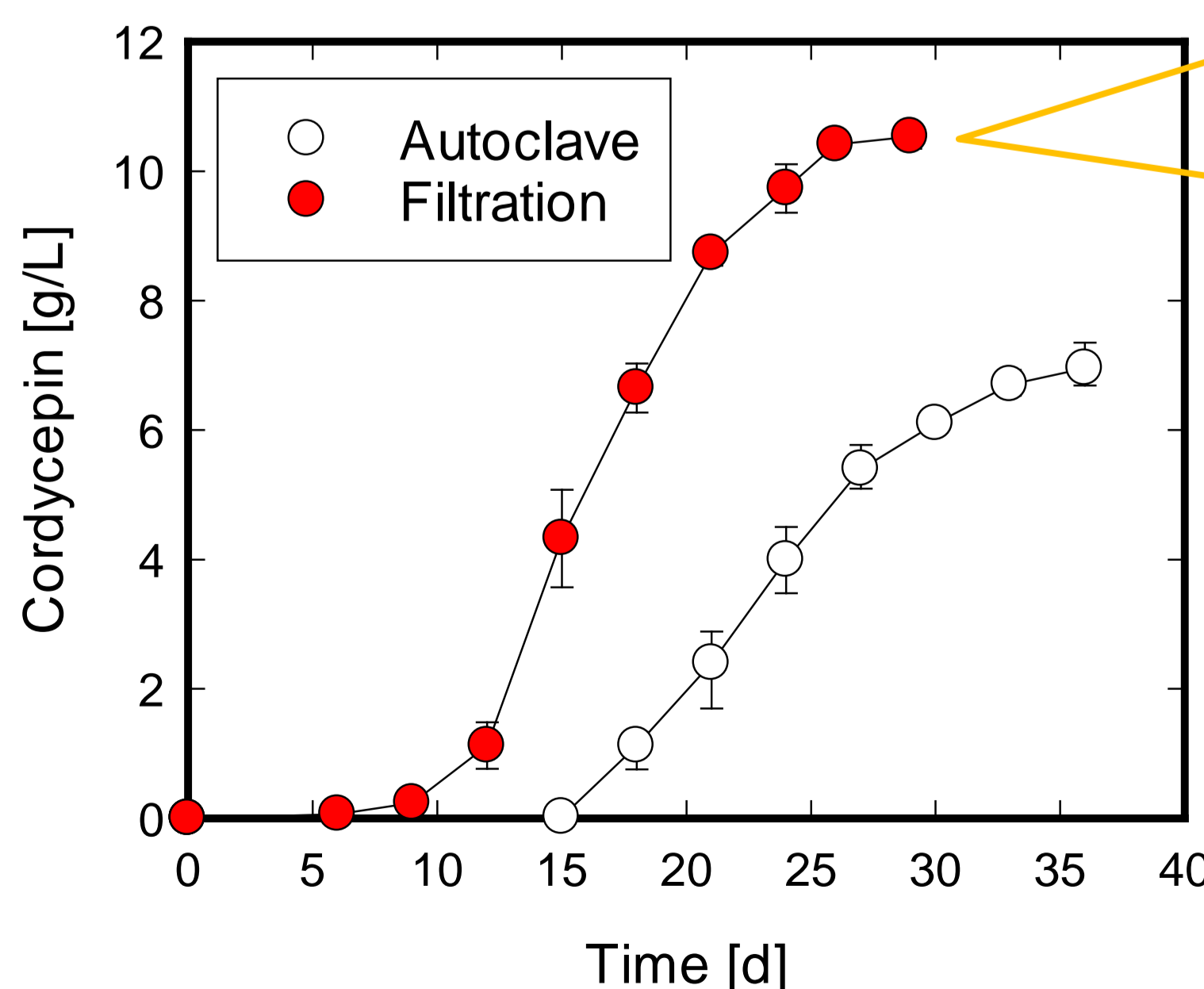
メイラード反応生成物によるコルジセピンの生産阻害を回避

オートクレーブ (121°C, 15分間)

フィルターろ過 (0.45 μ m)

応答曲面法により最適化した培地

Components	Conc.
Glucose	86.2 g/L
Yeast extract	93.8 g/L
Vogel medium	2.0 mL/L

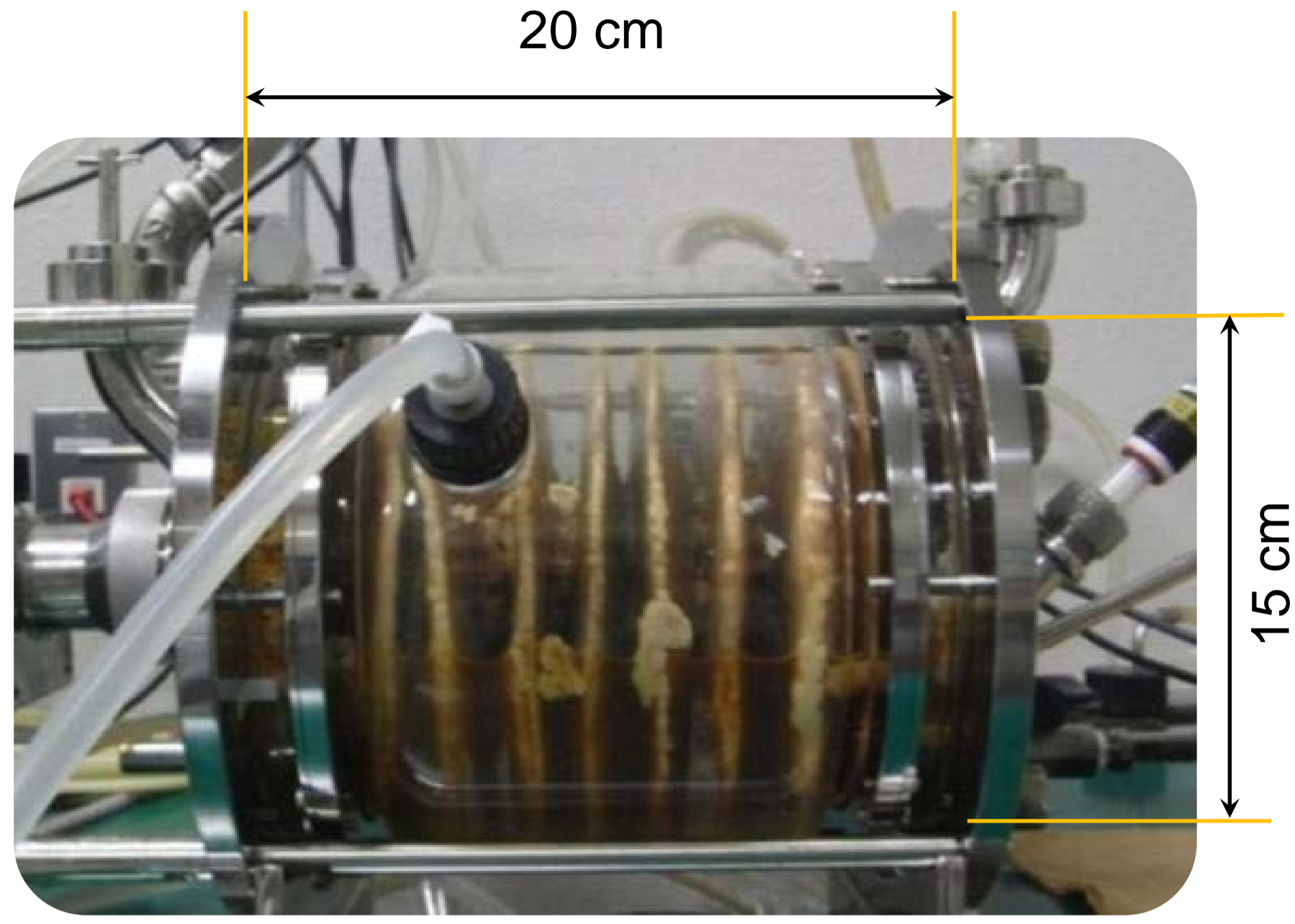


生産速度： 約2倍に向上
 生産濃度： 約1.5倍に向上

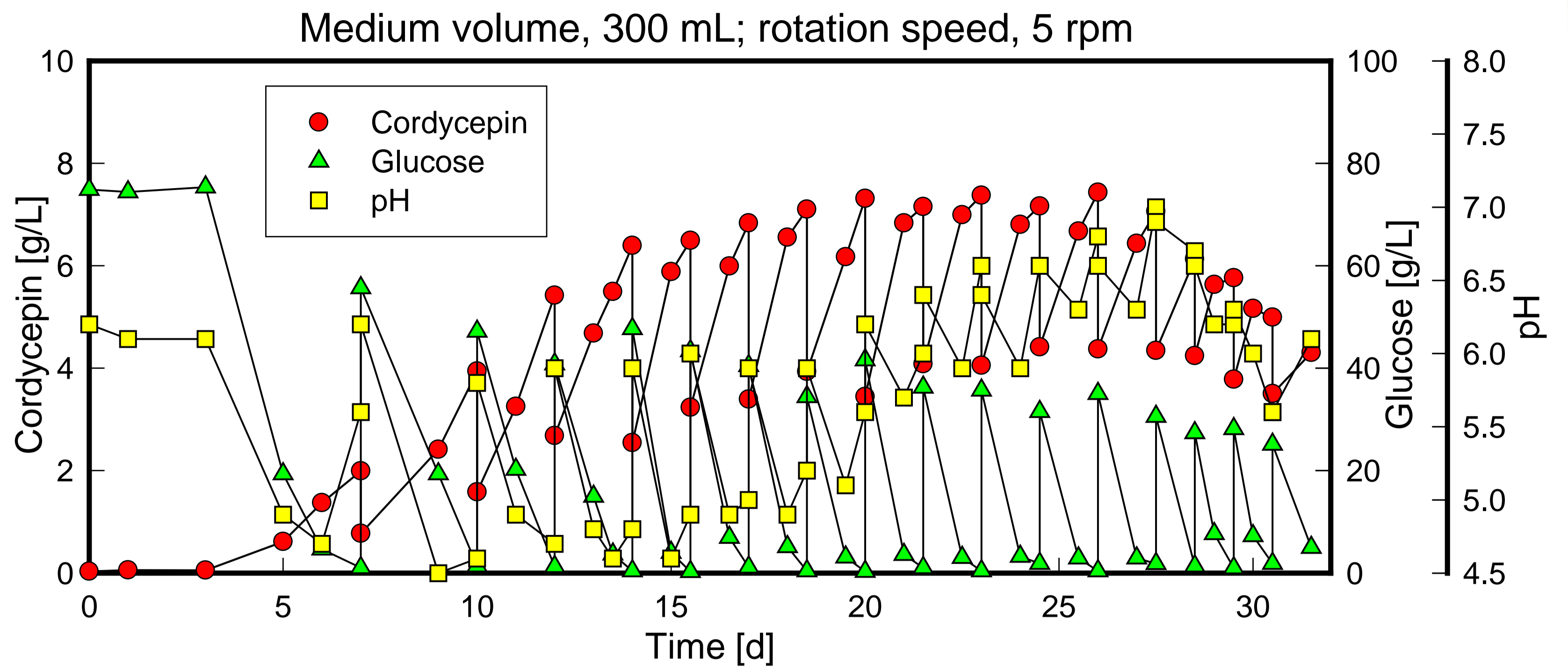
高濃度コルジセピンが析出

コルジセピン生産のスケールアップ

回転円板型培養器による生産

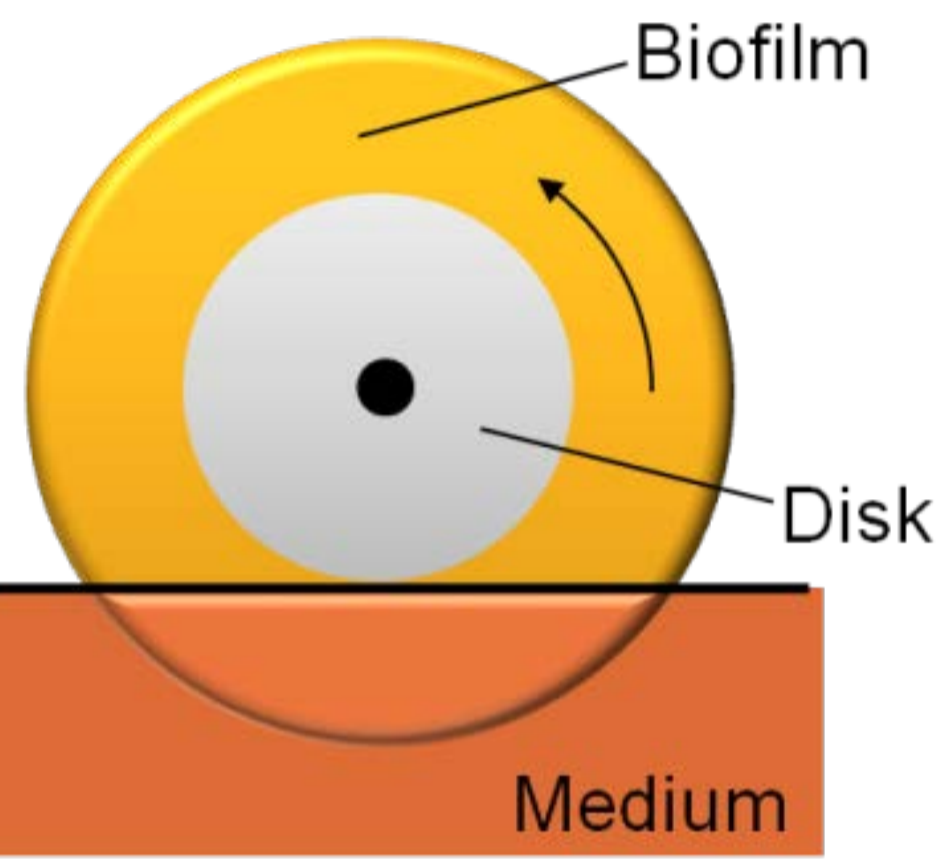


回転円板型培養器 (RDC)



液体表面培養の5倍以上の生産速度を達成

液体表面培養のスケールアップ



Culture conditions for RDC

Entry	Value
Medium volume	150 – 1200 mL
Disks	9 mesh & fabric
Rotation speed	2 – 10 rpm

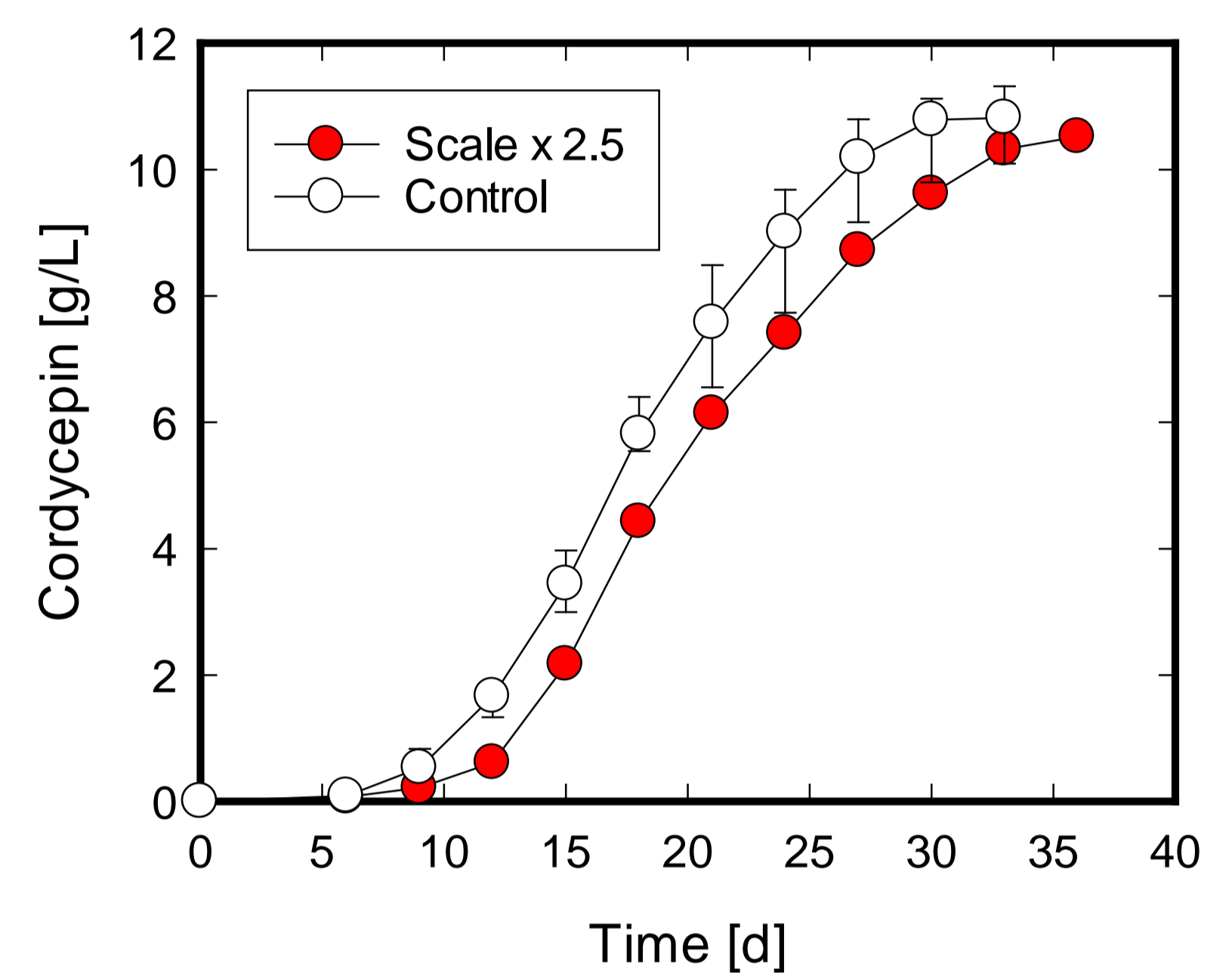


150 mL

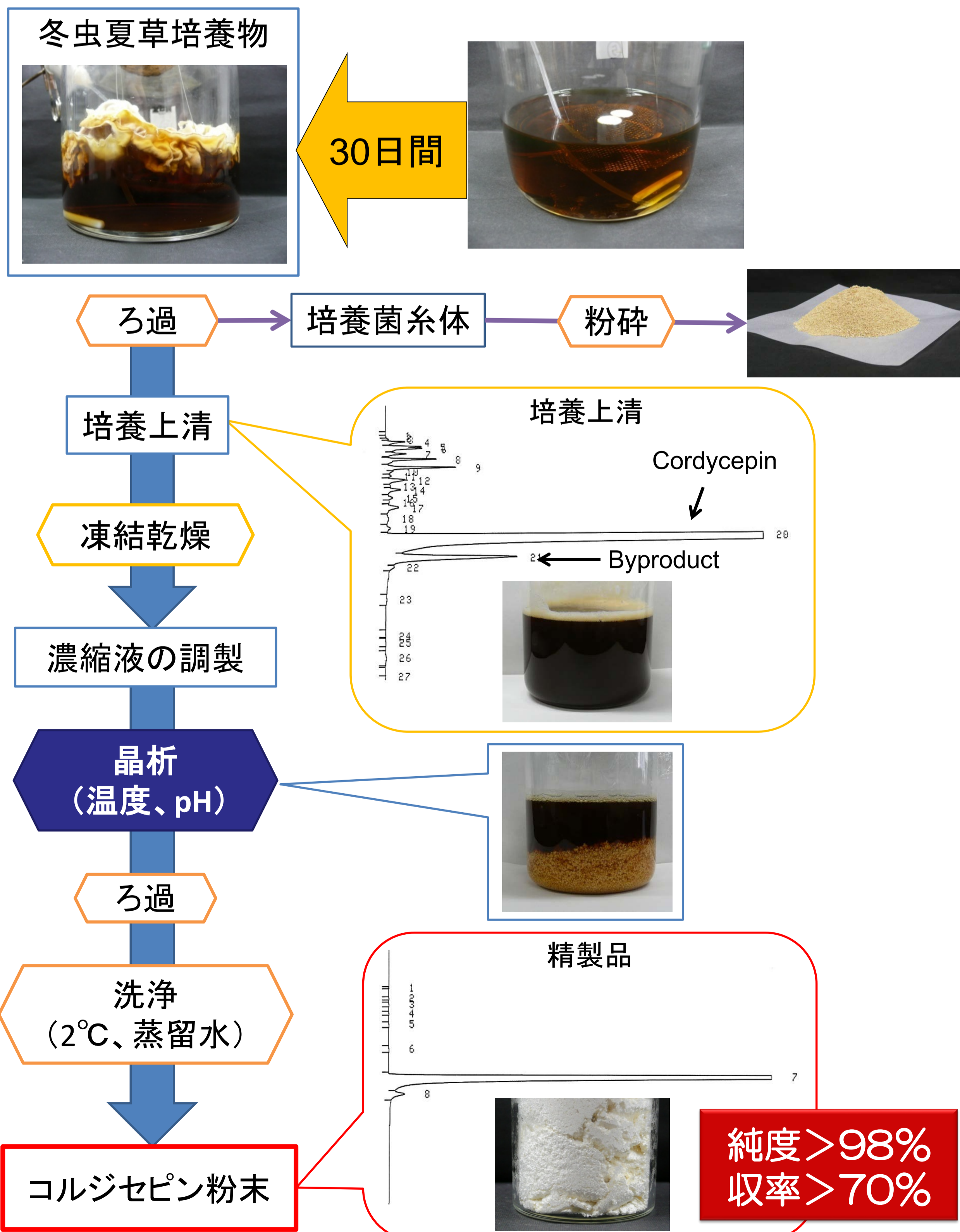


350 mL

2.5倍のスケールアップが可能



晶析法によるコルジセピンの精製



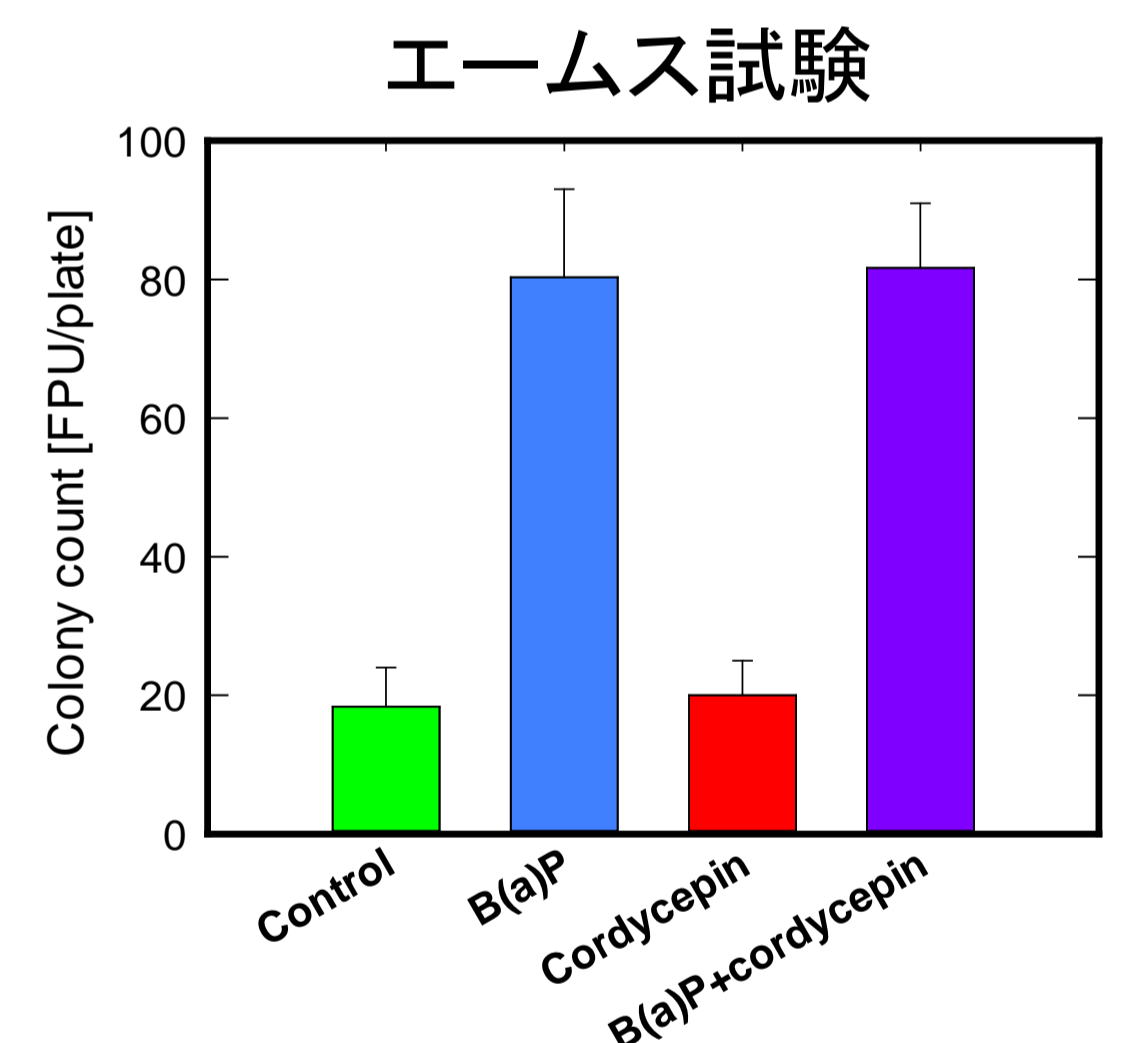
試作品の有害性評価



急性毒性試験 (マウス経口)

コルジセピン: $LD_{50} > 2000$ mg/kg
菌糸体: $LD_{50} > 2000$ mg/kg

急性毒性なし



変異原性なし
抗変異原性なし

製造原価

コルジセピン原材料費: 4,000円/g以下
参考価格 (Sigma 149,800円/100mg)

知的財産権

- 特許第5343264号 (2013) 冬虫夏草の突然変異体及びその変異体の培養法
- 特許第5850497号 (2015) コルジセピンの製造および精製方法