

# カバノアナタケを用いた 抗糖化物質の高效率生産



カバノアナタケ  
(地独) 北海道立総合研究機構提供

福井大学学術研究院工学系部門  
生物応用化学講座

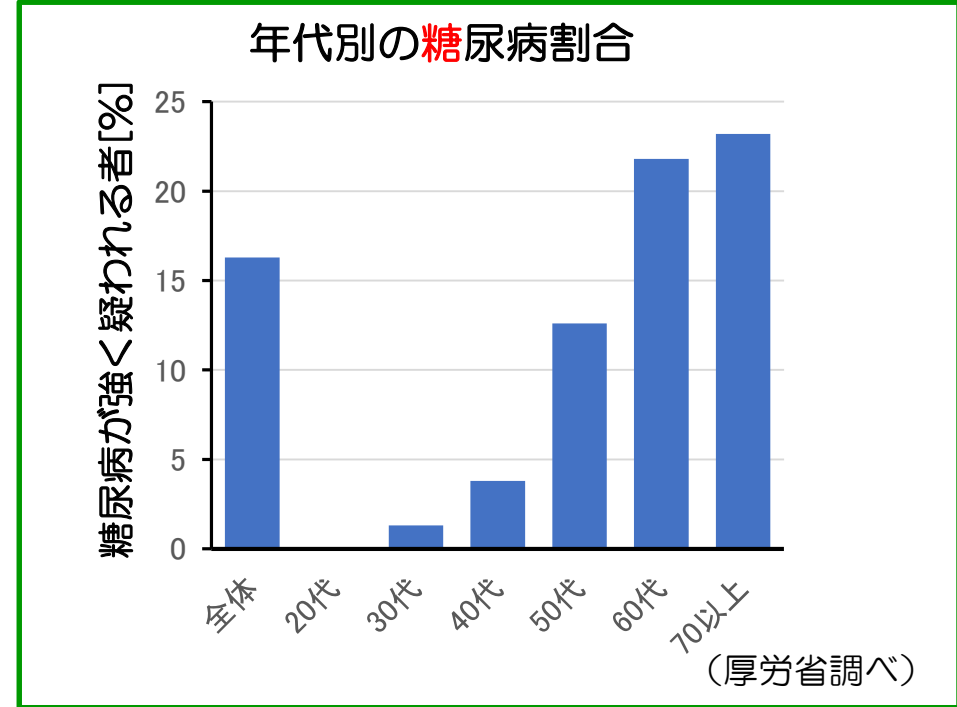
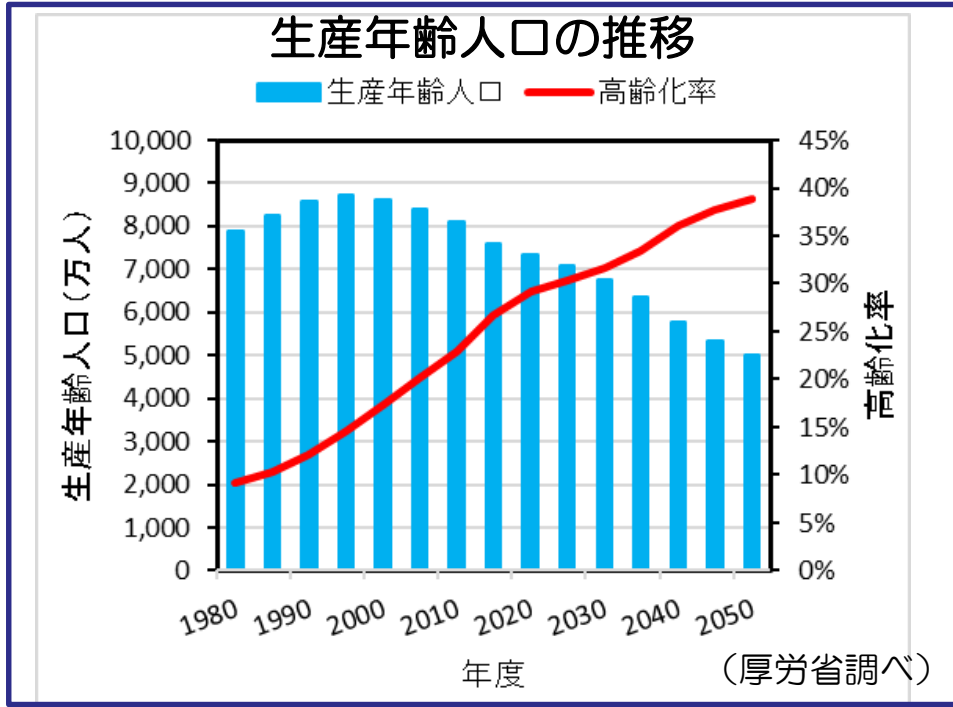
教授 櫻井明彦

2022年9月6日

# 発表内容

- ◆ 研究開発の背景
  - 高齢化と機能性食品
  - 糖化について
  - カバノアナタケについて
  
- ◆ 技術紹介
  - カバノアナタケ変異株の作出  
(特許1：抗糖化物質の生産法)
  - 抗糖化物質の構造と性質  
(特許2：抗糖化物質の発見と構造・性質解析)

# 研究開発の背景及び目的



## 機能性表示食品の市場

301億円 (2015年)

2,843億円 (2020年)

### 保健機能食品

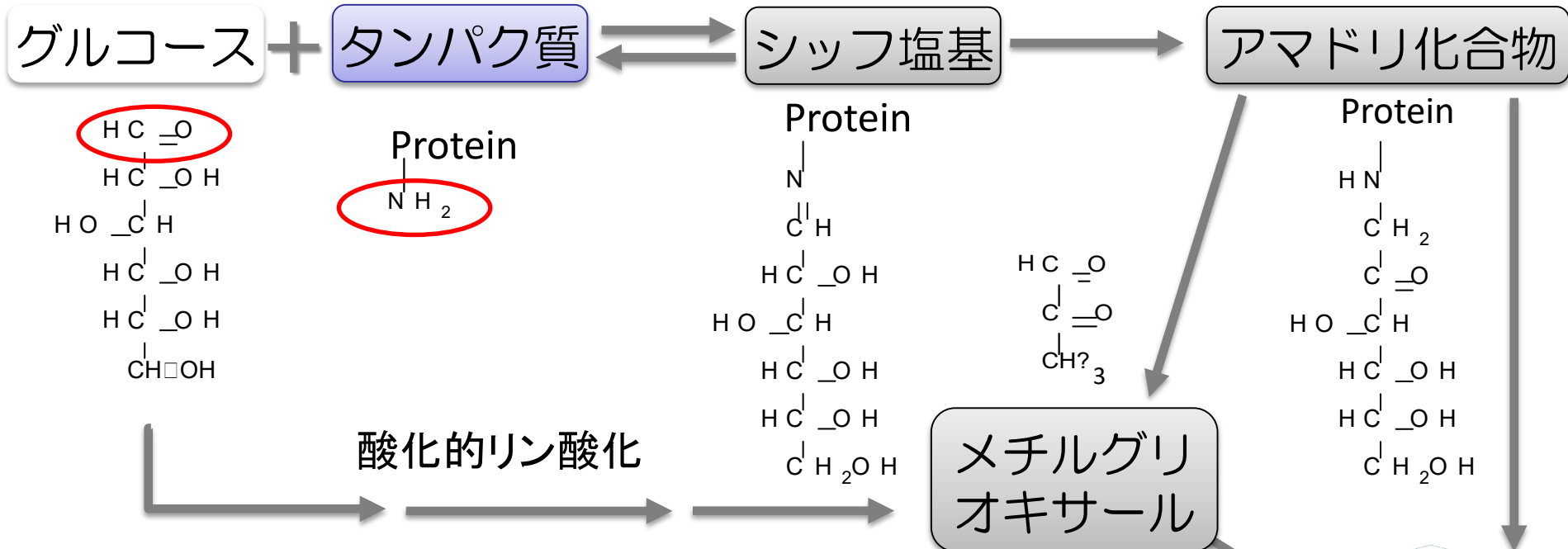
- 特定保健用食品
- 機能性表示食品
- 栄養機能食品

(矢野経済研究所)

次の注目機能は、**抗糖化**  
(食品、医薬品、化粧品など)

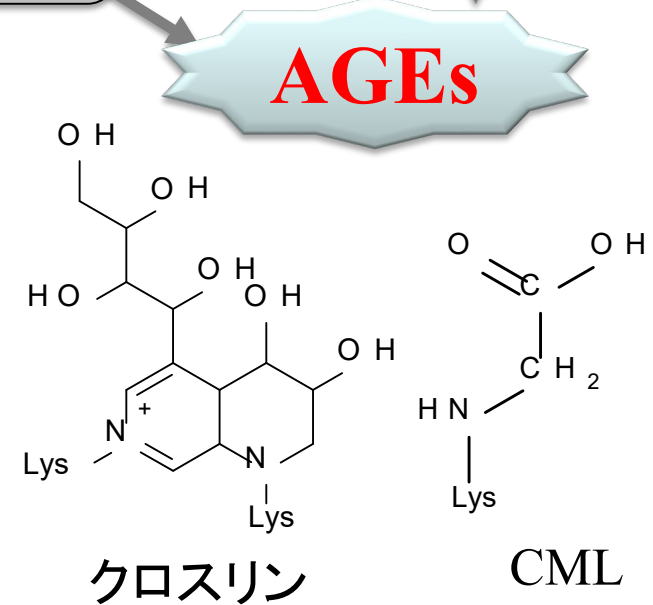
カバノアナタケ由来**抗糖化**物質の生産技術の開発

# 糖化について



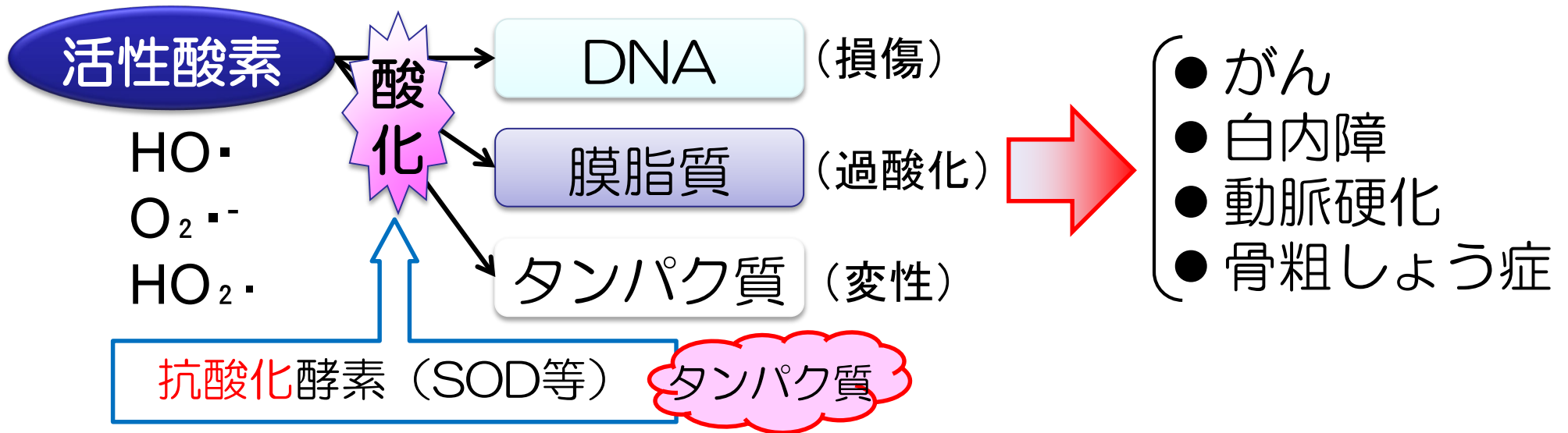
糖化とは、体内で糖がタンパク質と反応し、**タンパク質を変性**（劣化）させること。さらに最終糖化物質（**AGEs**）を生成すること。

**AGEs**の蓄積は、組織や細胞に障害を及ぼし糖尿病、動脈硬化、白内障などの疾病や肌のくすみや弾力低下などに関わる。

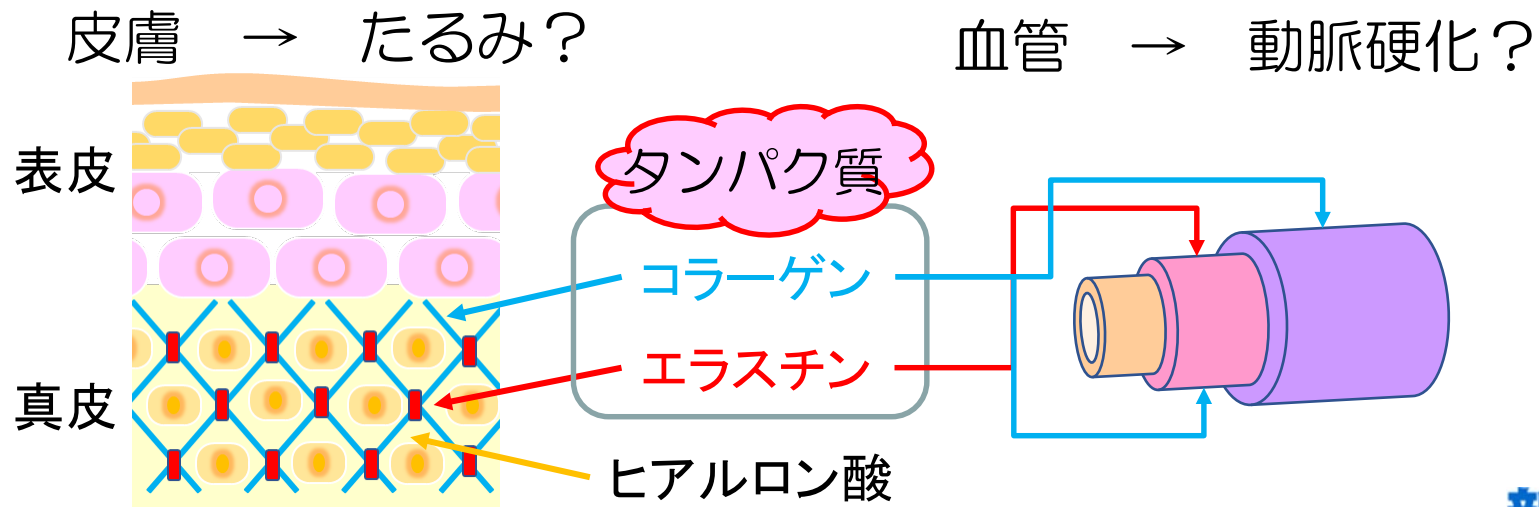


# 糖化すると、老化・病気に

- 抗酸化酵素が糖化すると、酸化を抑えにくくなる



- 皮膚や血管のタンパク質が糖化すると、弾力が低下する



# カバノアナタケについて



カバノアナタケ

(地独) 北海道立総合研究機構提供

学名：*Inonotus obliquus* (*Fuscoporia obliqua*)

- カバノキ類に寄生するキノコの種類
- 非食用キノコ
- シベリヤや北海道などの寒冷地に生息
- 存在数が極少で収穫までに10年以上必要
- 民間療法で煎じて使用

(ロシアではチャーガと呼ばれる)

## キノコの種類

地球全体： 推定150万種  
日本： 約5000種  
食用キノコ： 約100種  
毒キノコ： 約40種



カワラタケ (非食用)



ヒラタケ (食用)

# 従来技術とその問題点

カバノアナタケには、抗腫瘍作用、抗酸化作用、血糖降下抑制作用等を示す生理活性物質が含まれているが、これらの有効成分は大量には生産されていない。

＜天然菌核の収穫では、大量生産は困難＞

- 天然のカバノアナタケの存在量は極小。
- 増殖が遅いため、菌核を採取するまでに10年以上必要。

＜人工培養による生産技術は未確立＞

- 菌糸体による大量生産技術は、未確立。

＜抗糖化成分については未報告＞

- 抗酸化については報告例が多数あるが、抗糖化については報告無し。



カバノアナタケ

(地独) 北海道立総合研究機構提供



カバノアナタケ  
(地独) 北海道立総合研究機構提供



液体表面培養法

- 2000年頃 キノコ類の調査（冬虫夏草など）カバノアナタケに注目
- 2002年頃 カバノアナタケの野生株採取（北海道名寄市郊外）
- 2003年 カバノアナタケの研究本格開始
- 2005年 培養法確立（液体表面培養法）
- 2007年 抗酸化物質の生産条件確立
- 2016年 **抗糖化**作用を発見
- 2018年 若狭湾エネルギー研究センター  
公募型共同研究に採択  
（～2020年 共同研究を実施）
- 2020年 **抗糖化**物質を特定  
変異株作出
- 2021年 特許出願（変異株、**抗糖化**物質）



カバノアナタケの菌糸体を液体表面培養することによって、著しく低いカバノアナタケの生理活性物質の生産性を向上させた。また、増殖速度の高い変異株を生産に用いることで生産速度の向上にも成功した。

	従来技術と、その問題点	本技術
製造法	<ul style="list-style-type: none"> <li>天然菌核を採取 (天然菌核の存在量が極小)</li> <li>菌糸体を通気攪拌培養 (有効成分の生産性が低い)</li> <li>菌核を固体培養 (長期間の培養が必要)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>菌核ではなく、<b>菌糸体を培養</b> (培養期間の短縮)</li> <li>通気攪拌培養ではなく、<b>液体表面培養</b>を採用 (有効成分の生産性向上)</li> <li>増殖速度の高い<b>変異株を作出</b> (生産速度の向上)</li> </ul>

# イオンビームを用いた変異導入

## イオンビーム(陽子線、重粒子線)

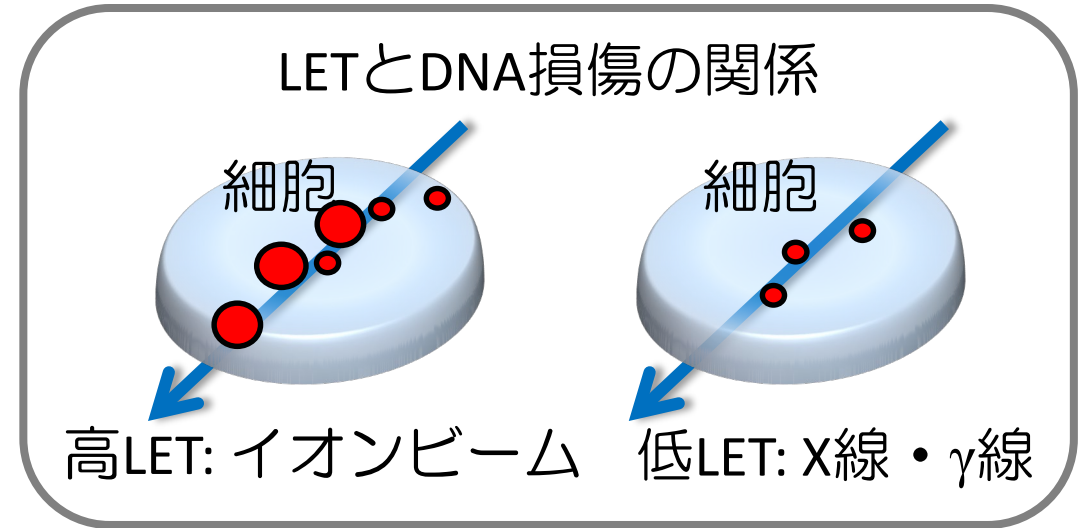
高LET放射線

(LET: Liner Energy Transfer)

→与えるエネルギーが大きい

変異誘発

細胞死 (DNA 修復が不可能)



植物：キクの育種

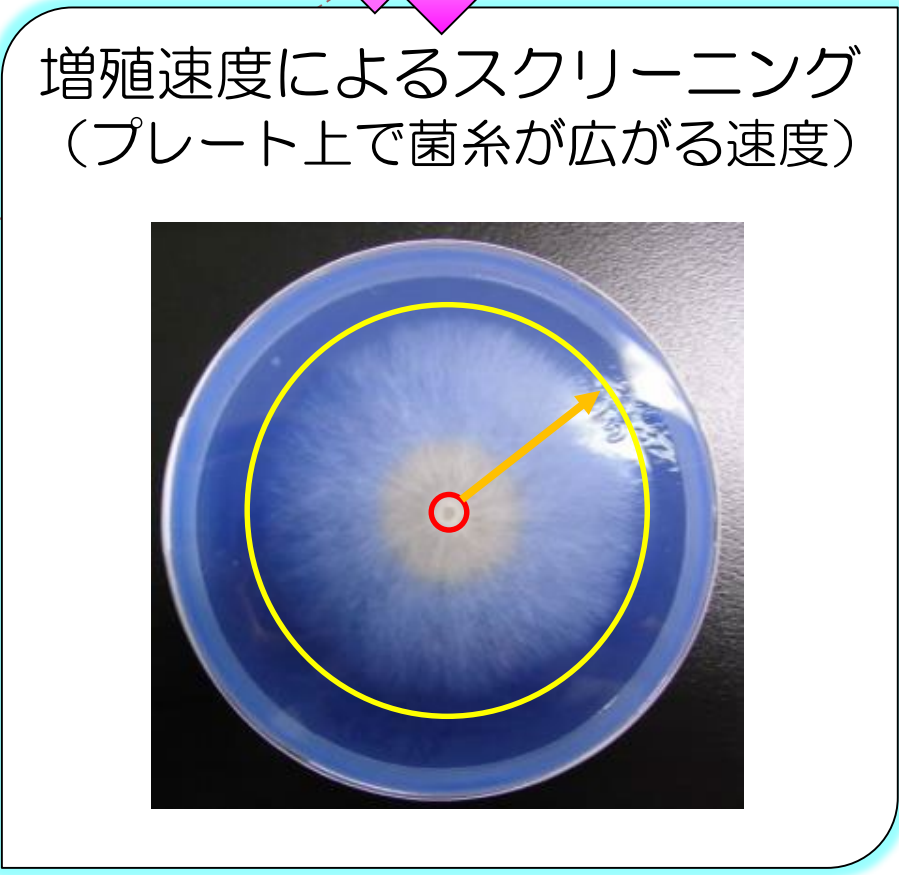
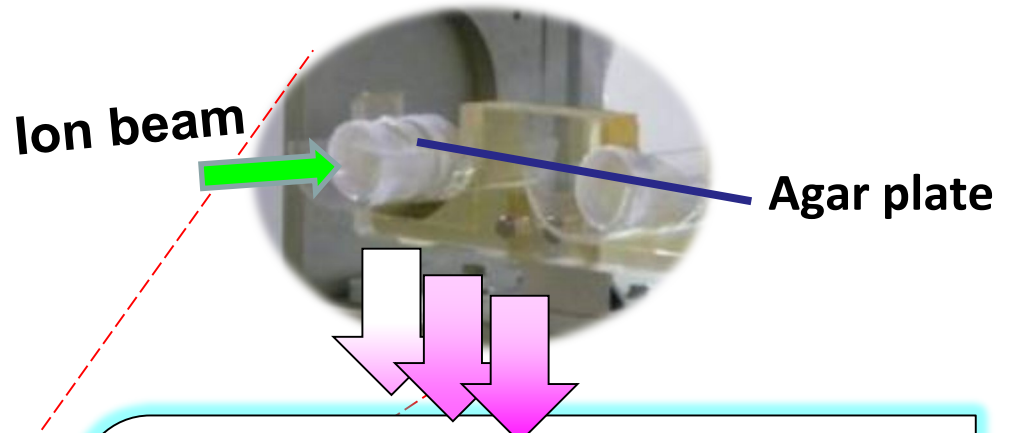
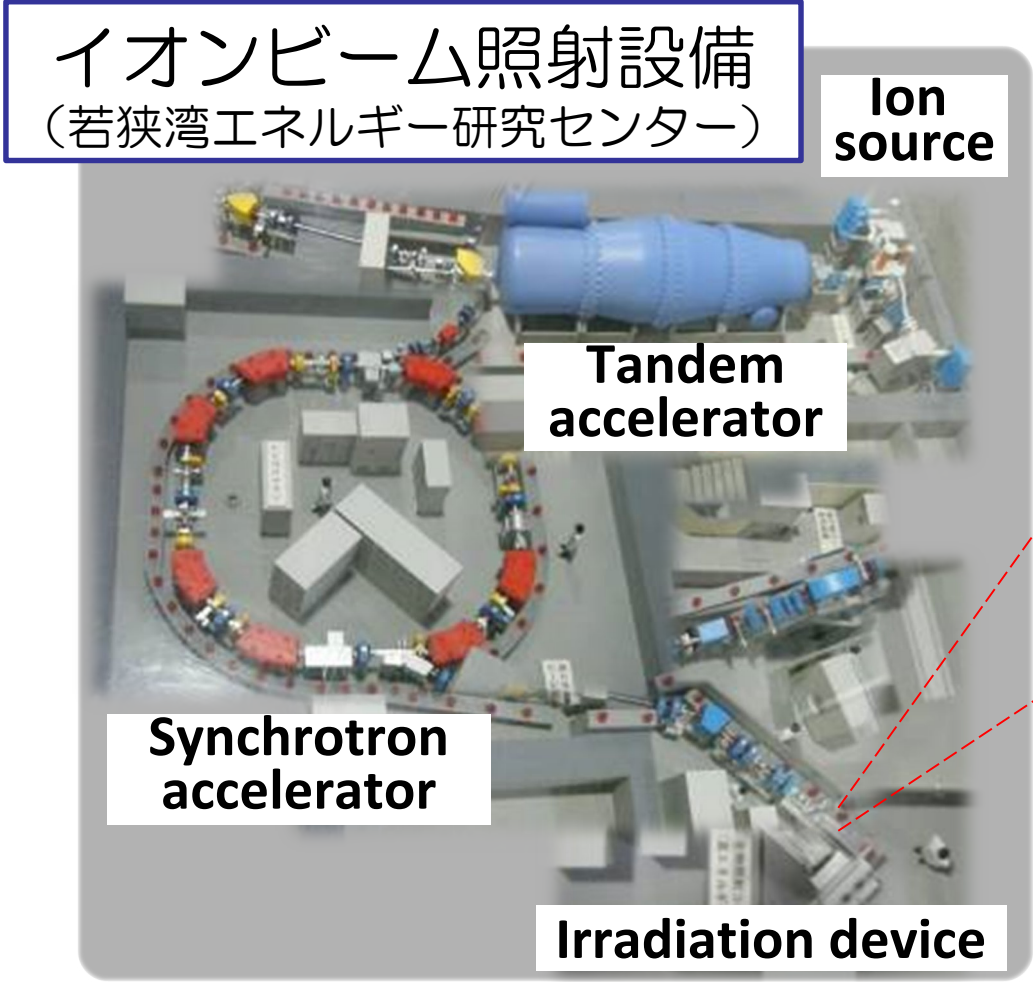


原研高崎研、農水省生物研データ

## イオンビーム変異の特徴

- 低LET放射線よりも、変異率が高い
- 大きな変異が導入されやすい

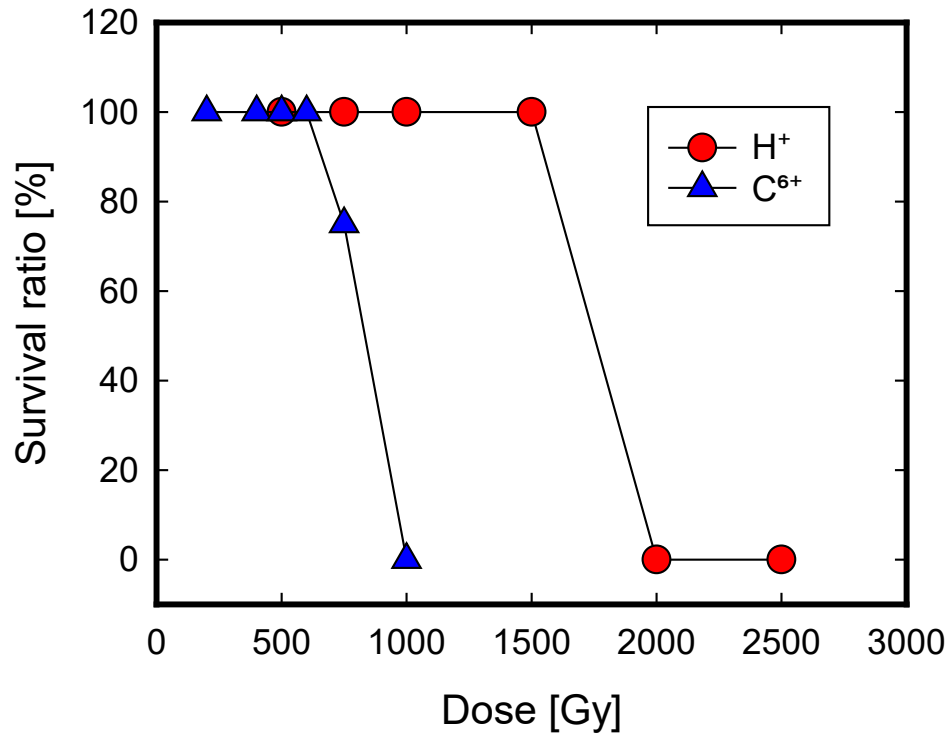
# 高性能変異株の作出-1



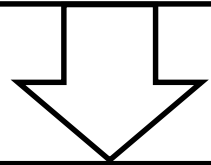
Ion	Beam energy (MeV)	LET (keV/μm)	Dose (Gy)
炭素 C <sup>6+</sup>	450	60	200 - 1000
水素 H <sup>+</sup>	200	0.5	500 - 2500

# 変異株の作出-2

イオンビーム照射線量と生存率

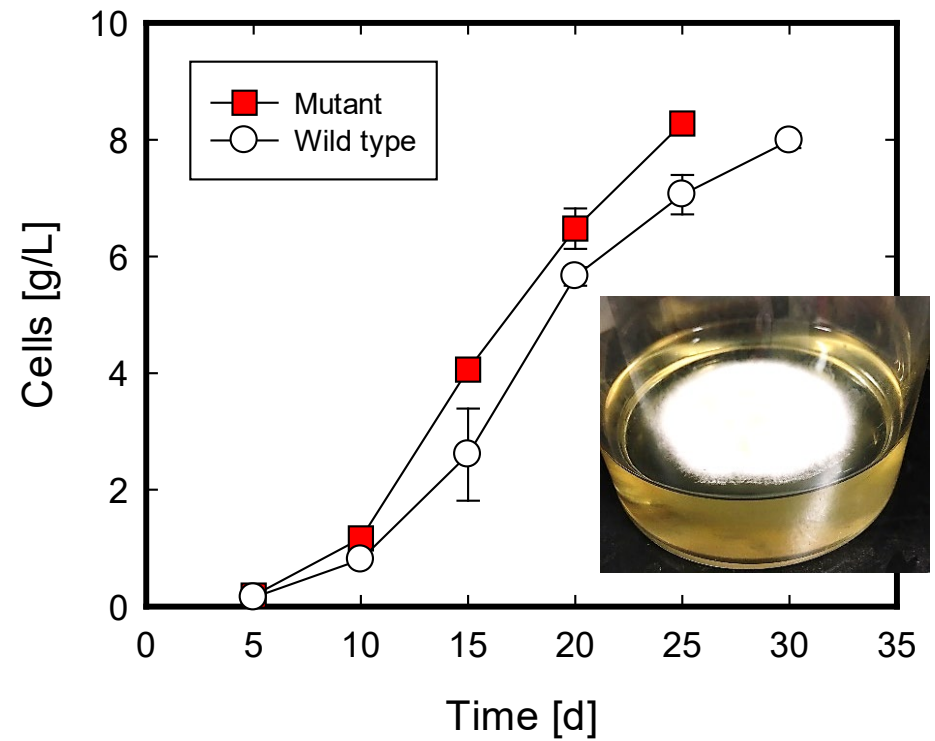


生存率を基に最適な照射線量を決定

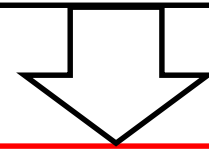


変異株の作出とスクリーニング

野生株と変異株の増殖曲線



増殖速度の高い**変異株**の作出に成功  
(約1.3倍の増殖速度)



特願2021-90571

# 培養菌糸体の抗酸化活性

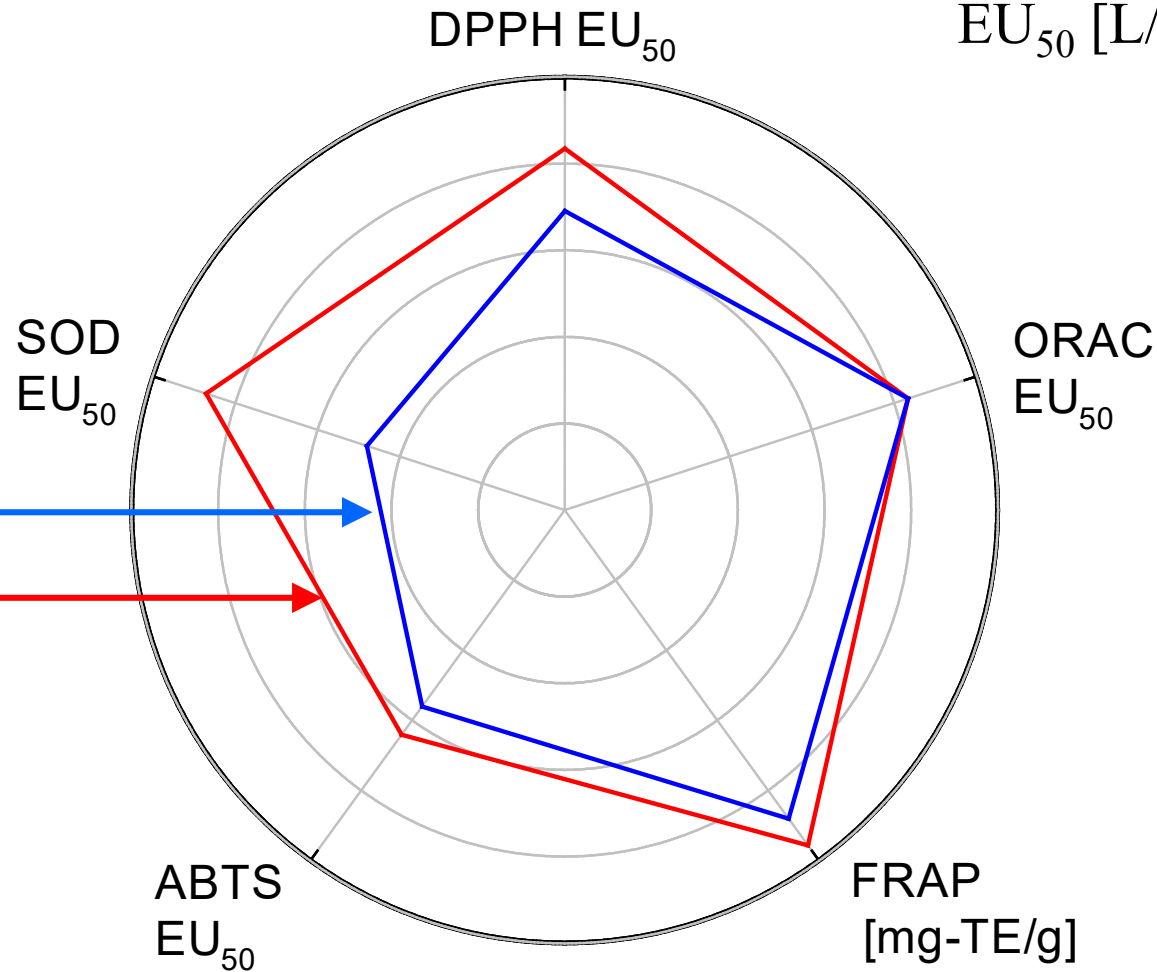


天然菌核



培養菌糸体

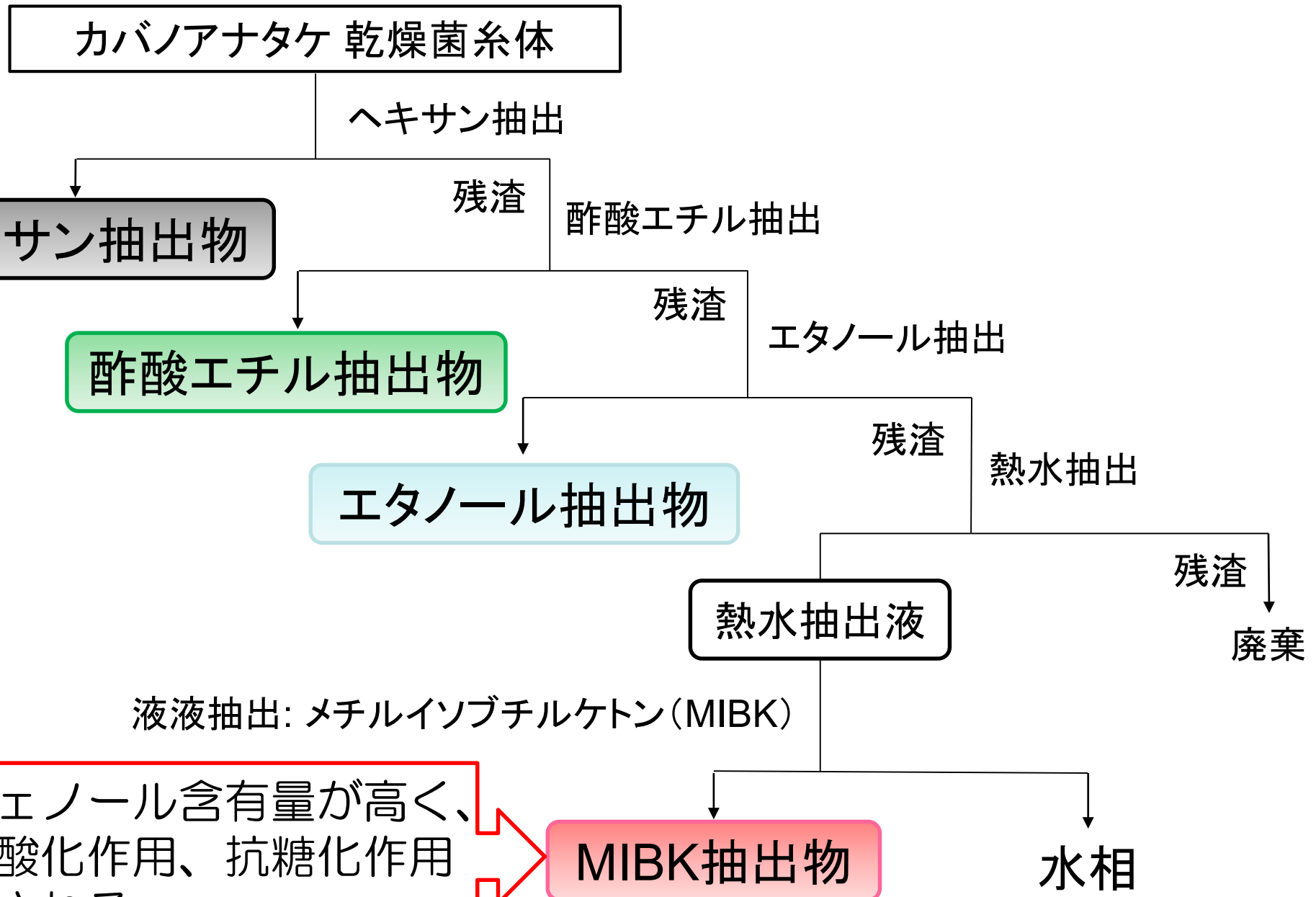
$$EU_{50} [L/g] = \frac{1}{EC_{50}}$$



変異株の培養菌糸体は、天然菌核と同等以上の抗酸化活性を示す。  
(人工培養で、カバノアナタケの有効成分を生産可能)

カバノアナタケの抗糖化作用は、これまで報告例なし。  
本研究により、培養菌糸体が高い抗糖化作用を示すことを見  
いだし、その主成分を3,4-dihydroxybenzalacetone (DBL)と特定  
した。

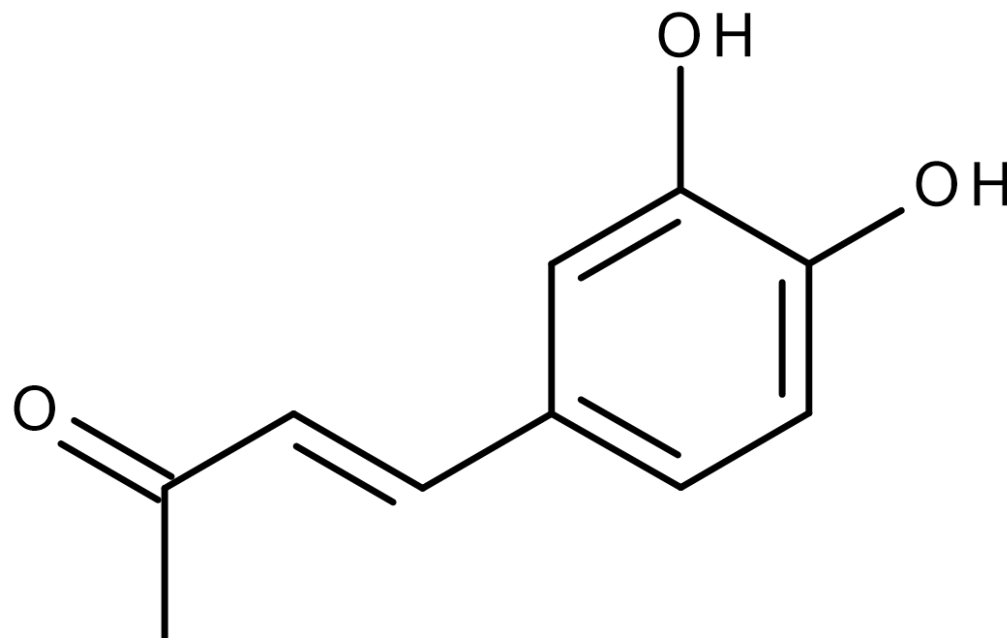
	従来技術と、その問題点	本技術
有効成分	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗糖化成分 (報告例無し)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>天然菌核と同等以上の抗酸化活性を確認</li> <li>抗糖化作用を確認、その分子構造を特定 (抗糖化作用の発見)</li> </ul>



ポリフェノール含有量が高く、  
高い抗酸化作用、抗糖化作用  
が期待される

MIBK抽出物

# 発見した抗糖化成分の構造



3,4-Dihydroxybenzalacetone (DBL)

✓ 炎症抑制効果

(W. Chao et al., Int. Immunopharmacol., 50, 77-86, (2017) )

✓ 細胞内の活性酸素種の生成抑制効果

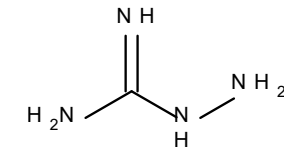
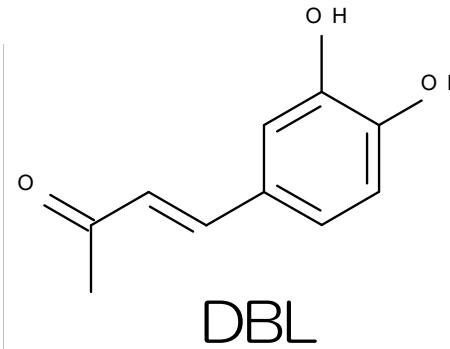
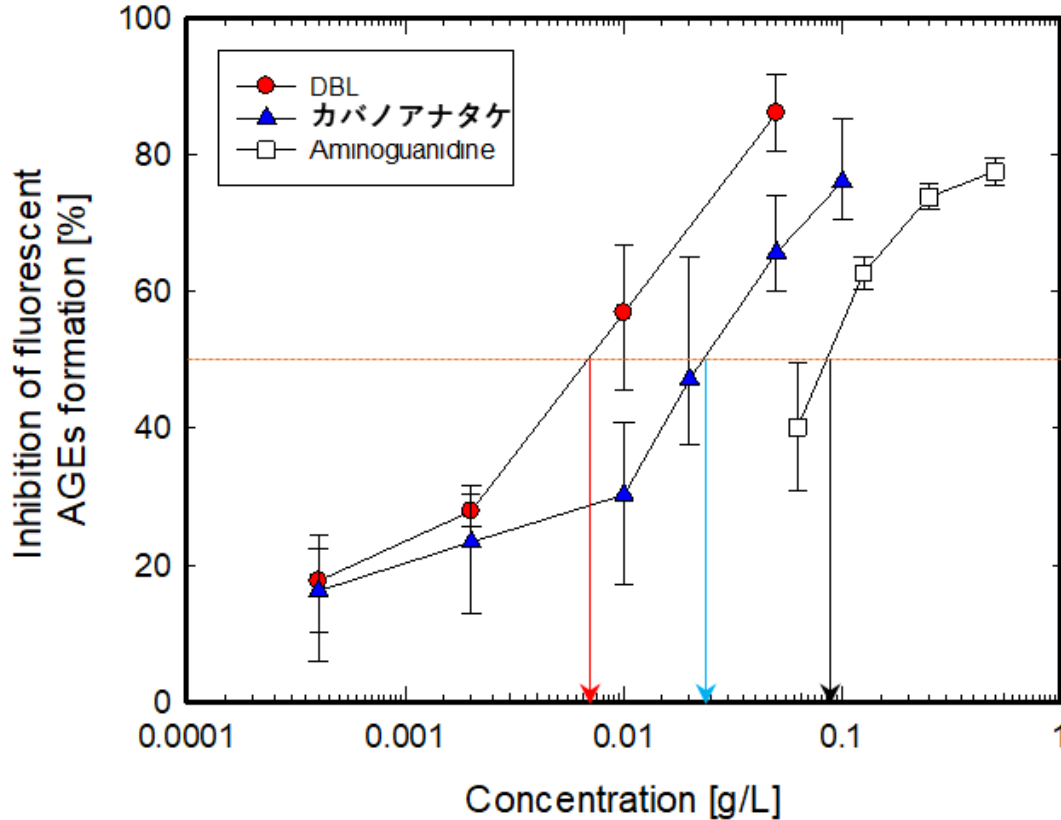
(Y. Nakajima et al., : Free Radic. Biol. Med., 47, 1154-1161 (2009))

✓ 抗糖化作用の報告例なし



# DBLの抗糖化活性-1

フルクトース-アルブミン系

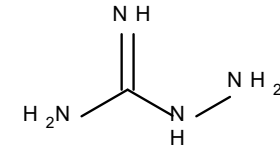
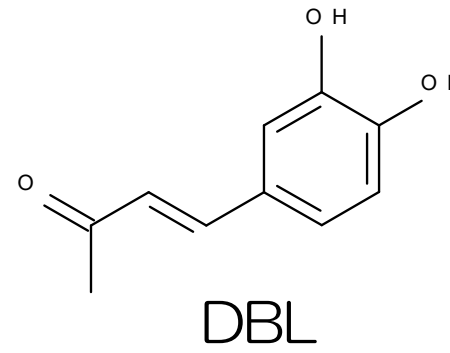
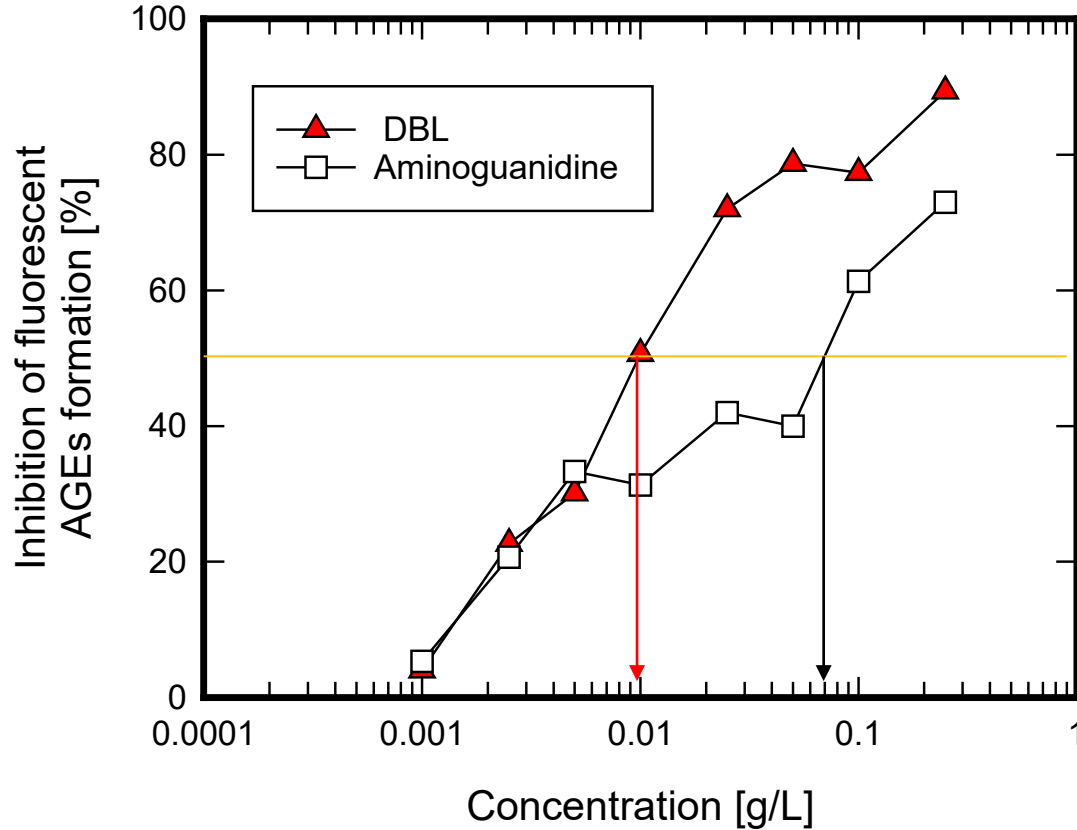


アミノグアニジン  
(抗糖化基準物質)

EC <sub>50</sub> [mg/L]	
DBL	7
カバノアナタケ	23
アミノグアニジン	90

- カバノアナタケの抽出物は、フルクトースによる糖化に対してアミノグアニジンの4~5倍の抗糖化活性
- DBLはアミノグアニジンの約13倍の抗糖化活性  
(DBLの抗糖化作用を確認 (世界初)) → 特願2021-90572

## グリセルアルデヒド-コラーゲン系

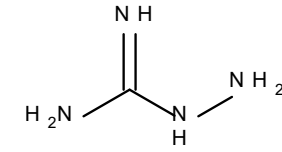
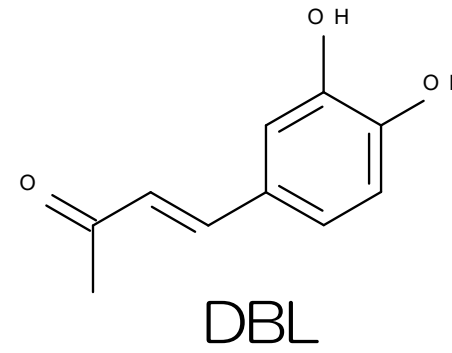
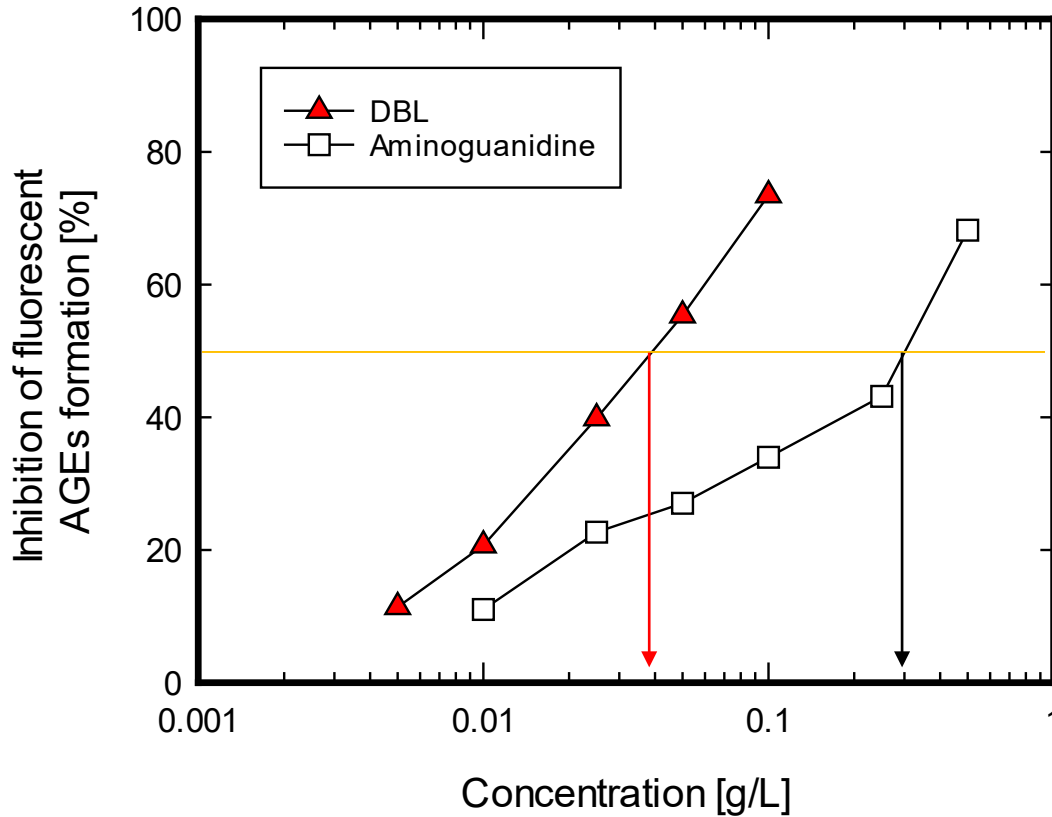


アミノグアニジン  
(抗糖化基準物質)

EC <sub>50</sub> [mg/L]	
DBL	10
アミノグアニジン	60-70

- DBLのコラーゲンの糖化に対する抗糖化活性は、アミノグアニジンの6~7倍

## グリセルアルデヒド-エラスチン系



アミノグアニジン  
(抗糖化基準物質)

EC <sub>50</sub> [mg/L]	
DBL	40
アミノグアニジン	≒ 300

- DBLのエラスチンの糖化に対する抗糖化活性は、アミノグアニジンの7~8倍

## <高性能変異株について>

- 野生株の約1.3倍の増殖速度を示すカバノアナタケ変異株を作出した。
- 変異株は、天然菌核と同等以上の抗酸化活性を示した。

## <抗糖化物質について>

- 新奇の抗糖化物質DBLをカバノアナタケ菌糸体から見出した。
- DBLは、基準物質であるアミノグアニジンの6~13倍の高い抗糖化活性を示した。

# 本技術に関する知的財産権

## <特許-1>

- 発明の名称 : 新規カバノアナタケ変異株、およびその利用  
出願番号 : 特願2021-090571  
出願人 : 福井大学、若狭湾エネルギー研究センター  
発明者 : 櫻井明彦、藤あかね、畑下昌範

## <特許-2>

- 発明の名称 : 抗糖化剤、およびその利用  
出願番号 : 特願2021-090572 (特願2022-79704)  
出願人 : 福井大学、若狭湾エネルギー研究センター  
発明者 : 櫻井明彦、藤あかね、畑下昌範

- 糖尿病に関連する医薬品など

精製したカバノアナタケの抗糖化成分により、高濃度の血糖によるタンパク質の変性を抑制

- 糖化や酸化を抑える保健機能食品など

粗精製のカバノアナタケの抗糖化成分や抗酸化成分を配合することで、体内成分の糖化および酸化を抑制

- 肌の張りを維持するような化粧品など

粗精製の抗糖化成分を配合したクリーム等を、皮膚に塗布し浸透させることで、皮膚真皮の張りを維持

# 実用化に向けた課題

- 動物などでの抗糖化成分の有効性についての確認

in vitroでは、高い抗糖化作用が確認されているが、動物の体内での実験は実施していない。

実用化に向けては、モデル生物を使ってタンパク質に対する糖化抑制効果や寿命延長効果などを確認する必要がある。

- 抗糖化成分の生産・精製の最適化

液体表面培養したカバノアナタケの菌糸体から抗糖化成分や抗酸化成分を回収する基本条件は明らかにしたが、回収条件は最適化していない。

不純物の含有率と抗糖化活性の観点からの回収条件の最適化が必要である。また、生産条件の最適化も必要と考えている。

# 企業への期待

---

- 本研究の課題について、企業の視点からのコメントを期待。
- 生体内での抗糖化作用を確認する技術を持つ企業との共同研究を希望。
- 医薬品、保険機能食品、化粧品などを開発中の企業、あるいはこれらの分野への展開を考えている企業との共同研究を希望。



# 産学連携の経歴

- 2004-2006 自動車関連企業と共同研究
- 2006-2008 化学系企業と共同研究
- 2008-2010 都市エリア事業参加
- 2011-2012 JST A-step (FS探索) に採択
- 2011- 生理活性物質のサンプルワーク開始
- 2014-2015 化学系企業と共同研究
- 2014-2015 JST A-step (FS探索) に採択
- 2019-2020 化学系企業と共同研究
- 2022- AMED (橋渡しシーズA) に採択

# 問い合わせ先

---

福井大学 産学官連携本部  
コーディネータ 小林 靖典

TEL : 0776-27-8956

FAX : 0776-27-8955

E-mail : [office@hisac.u-fukui.ac.jp](mailto:office@hisac.u-fukui.ac.jp)