

平成 29 年度採択

戦略的基盤技術高度化・連携支援事業

戦略的基盤技術高度化支援事業

「青色 LED を用いた高効率シキミ酸新規製法の開発と実用化技術の開発」

研究開発成果等報告書

令和 2 年 5 月

担当局 関東経済産業局

補助事業者 公益財団法人 長野県テクノ財団

目 次

第1章 研究開発の概要	2
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	3
1-2 研究体制（研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者）	5
1-3 成果概要	5
1-4 当該研究開発の連絡窓口	7
第2章 本論一（項目1）菌糸培養の高度化および効率化	8
○1-1 菌糸薄膜を用いた高効率・高純度シキミ酸の蓄積	8
○1-2 菌糸薄膜を用いたシキミ酸新規培養システムの開発	9
○1-3 新規培養システムを用いたプロトタイプ装置の開発	12
第3章 本論一（項目2）シキミ酸精製の高純度化	12
○2-1 不純物の除去	13
○2-2 シキミ酸結晶取り出し	14
第4章 本論一（項目3）シキミ酸の評価・分析およびサンプル出荷	14
○3-1 シキミ酸の評価・分析およびサンプル出荷	14
最終章 全体総括	16

第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

○本事業計画の要旨

シキミ酸は、新型インフルエンザ治療薬であるタミフル®の合成出発原料として、また化学品、化粧品の製造原料等に利用されている。しかしシキミ酸はトウシキミの実から抽出し製造されるため、収量が少なく安定的な確保ができない。そこで当提案では、キノコ菌糸への青色光刺激が飛躍的にシキミ酸蓄積を引き起こす特許技術を用いて、シキミ酸生産効率を高める培養方法と、高純度シキミ酸を単離する手法を確立する。

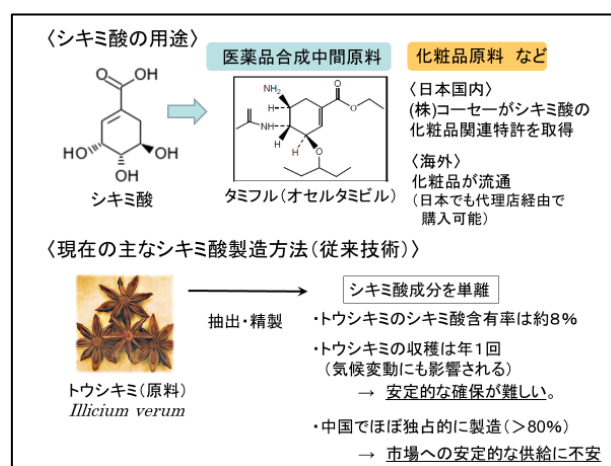
○＜研究開発の背景＞

シキミ酸は、医薬品合成中間原料として大変重要な物質であり、特にインフルエンザ治療薬であるタミフル®の製造原料として重要である。また、医薬品開発原料以外にも、化学品、化粧品の製造原料等に、幅広い用途が期待されている。欧米においては化粧品原料として既に使用されていることから、今後更なる需要が期待される。しかしながら、シキミ酸の製造は、常緑高木トウシキミ *Illicium verum* の実から抽出する製法により、約80%が中国で生産されている。トウシキミの栽培は気候の変動に影響されやすく、収穫は年1回、シキミ酸含有量は約8%である。他のシキミ酸製造法としては、かなり高額な出発原料を用いた多段階の発酵法や、多量の副生成物との分離が必要となるため、精製コストが高いことが問題となっている遺伝子組換え大腸菌を用いた製造法がある。従って、未だ、シキミ酸の製造は、トウシキミからの抽出製造法に変わる有用な代替製造法は確立されていない。

本申請提案では、信州大学で開発された研究シーズ「ヒラタケ菌糸と青色LEDを用いたシキミ酸の新規製造法」を基にした『青色LEDを用いた高効率シキミ酸新規製法の開発と実用化技術の開発』を実施する。本技術シーズは入手容易なキノコ類を出発原料としてシキミ酸を製造する方法に関するものであり、トウシキミに替わる方法として製造が短期間であること、工場生産が可能のため自然環境に影響されず安定に周年生産できるなど、他の製法より優れた技術である。

技術シーズ：糸状菌から有用代謝産物を生産する方法【特許第6095171号】

信州大学では、ヒラタケ菌糸の生育抑制とシキミ酸（タミフルの製造原料）の蓄積を特異的に引き起こす光刺激を解析した結果、①シキミ酸蓄積には青色光刺激のみが有効であること、②最適な光強度や光刺激時間が存在すること、③特定の合成経路に作用するため副産物が極めて少ない（高純度化が可能である）ことを明らかにしている。具体的には、ヒラタケ菌糸のシ



シキミ酸とその用途および製造方法

キシミ酸蓄積は、キシミ酸生合成に関与する3つの律速反応酵素〔ホスホフルクトキナーゼ、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、3-デオキシ-D-アラビノヘプツロソン酸-7-リン酸合成酵素〕の発現が、青色光刺激により増幅されることに起因することを明らかにした。

〔Scientific Reports (2015 年)〕；特許名称「糸状菌から有用代謝産物を生産する方法」日本、アメリカ、カナダ、中国、欧州5ヶ国で権利成立。国際公開番号 WO2013/035473 (国際公開日：H25.3.14)

さらに本発見を実用化するための技術開発を進め、「①GPY 培養液で培養したヒラタケ菌糸を、直方体ガラス容器内で4日間暗所放置すると、菌糸体が培養液表面で平面状に凝集する。②平面型LED照射装置を用いて上下から2日間青色光を照射する。

③菌糸体からキシミ酸を抽出する」方法を提案した。



ヒラタケの菌糸に青色光刺激を照射することにより菌糸中のキシミ酸生合成を促進する方法

○本事業計画の目的

本事業の研究開発テーマは、キノコ類から効率的にインフルエンザ治療薬タミフル®の合成原料であるキシミ酸を、実用化レベルで製造するというものである。その製造原料として、バイオ資源として自然界に豊富に存在している「ヒラタケ」という食用キノコを用いて、キシミ酸製造プロセスの研究開発を進めるものである。ついてはヒラタケ菌糸の高効率光照射を実現するため菌糸薄膜培養法を開発し、高純度のキシミ酸製造法を確立して事業化を達成する事を目標として、『青色LEDを用いた高効率キシミ酸新規製法の開発と実用化技術の開発』を進めることを目的とするものである。

キシミ酸を生産する生成経路は、キシミ酸以外にも有用な医薬品合成のための中間体として有効活用が期待できる、多彩な物質群を含む経路である。本事業は工業的な化学薬品を用いないで製造を行う点、及びバイオ資源の有効活用するという点、ヒラタケという原材料の大量取得の容易なものを利用するという点において優れている。

○研究開発項目

【項目1 菌糸培養の高度化及び効率化】

【項目1-1 菌糸薄膜を用いた高効率・高純度キシミ酸の蓄積】

キシミ酸を高含有するヒラタケ菌糸薄膜培養方法の確立

【項目1-2 菌糸薄膜を用いたキシミ酸の新規培養システムの開発】

キシミ酸を高含有する菌糸薄膜の新規大量培養システムの開発

【項目 1-3 新規培養システムを用いたプロトタイプ装置の開発】

効率的で大量生産可能なプロトタイプ装置の開発

【項目 2 シキミ酸精製の高純度化】

【項目 2-1 不純物の除去】

不純物処理および精製による高純度シキミ酸の単離・精製

【項目 2-2 シキミ酸結晶の取り出し】

シキミ酸結晶の単離

【項目 3 シキミ酸の評価・分析およびサンプル出荷】

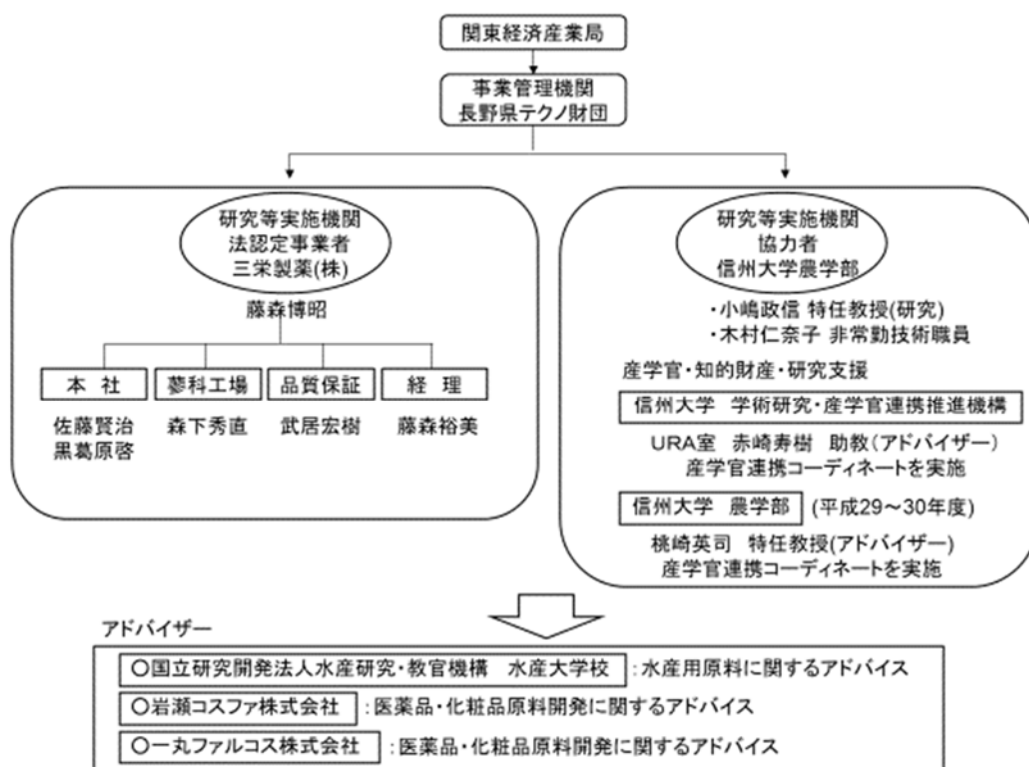
【項目 3-1 シキミ酸の評価・分析およびサンプル出荷】

シキミ酸結晶の純度評価・分析

川下企業へのサンプル出荷

1-2 研究体制

事業管理機関は長野県テクノ財団が担当し、研究開発は三栄製薬(株) 蓼科工場が主体となっていく。信州大学は研究等実施機関協力者として、技術的なアドバイス、研究手法・結果等への助言、考察を与え、並行して検証・比較実験などを行う。信州大学 学術研究・産学官連携推進機構は、本事業の推進等に関して調整的な役割を果たし、研究実施者と信州大学との間の連携を円滑に推進させる。



研究組織体制図

1-3 成果概要

○成果要旨

キノコ菌糸への青色光刺激が飛躍的にシキミ酸蓄積を引き起こす特許技術を用いて、シキミ酸生産効率を高める培養方法と、高純度シキミ酸を単離する手法を確立し、『青色LEDを用いた高効率シキミ酸新規製法の開発と実用化技術の開発』に成功した。

○成果内容

【シキミ酸を高含有するヒラタケ菌糸薄膜の培養方法を確立】

- 液体培地を用いて暗所培養することで、ヒラタケ菌糸薄膜（厚さ 4mm 以下）の培養を達成
- 得られた菌糸薄膜は青色 LED 光刺激により、高濃度のシキミ酸を生産

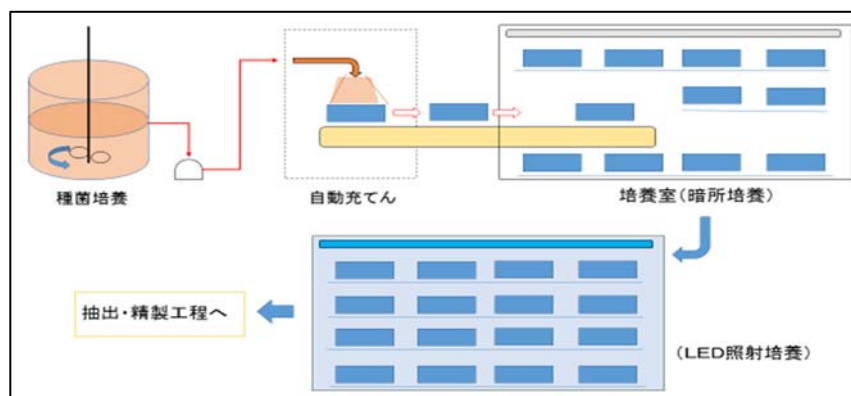
【ヒラタケ菌糸薄膜の大量培養システムを構築】

① 種菌培養方法および植菌方法の確立

- 菌糸薄膜の大量培養を可能とする液状種菌の培養に成功し、その種菌の植菌方法を確立した。

② シキミ酸製造過程の実用化に向けた培養システムの開発

- 菌糸薄膜を大量培養するための培養システムを開発した
- 本事業の菌糸培養目標値である、菌糸湿重量 100kg/月が達成可能な大量培養システム（大量生産に向けた生産体制のプロトタイプ）を構築した。



ヒラタケ菌糸薄膜培養用の新規培養システムの概要図

【シキミ酸の精製工程を確立】

- シキミ酸抽出から精製までの一貫方法を確立した
- 再結晶法を確立し、最終的に純度 97%のシキミ酸結晶取り出しに成功した

【シキミ酸結晶の純度および安全性確認】

- 人体に有害なアニサチン（天然で得られるシキミ酸が含有する危険性があるとされる有害物質）の含有は認められず、安全性を確認した
- 得られたシキミ酸結晶の同定と純度を確定した

1－4 当該研究開発の連絡窓口

三栄製薬株式会社

代表取締役社長 藤森 博昭（ふじもり ひろあき）

会社住所：東京都世田谷区北烏山 8-13-23

電話：03-5313-3333 FAX：03-3326-8888

E-mail：h-fujimori@aaa-s.jp

第2章 本論一（項目1）菌糸培養の高度化および効率化

○1－1 菌糸薄膜を用いた高効率・高純度シキミ酸の蓄積

高濃度のシキミ酸を含んだ菌糸を得るため、新規開発の液体培地を含ませた吸水性の固体培地上に、液状の種菌を薄く均一に噴霧又は散布する手法により菌糸薄膜の作成を試みる。菌糸の薄膜を作成した後、暗所で数日間生長培養し、活性化した菌糸薄膜（厚さ～4mm）が得られた時点で青色光を照射する。この方法により内部まで LED 光が届くため、効率よくシキミ酸が蓄積される。この方法は、①暗所培養期間を短縮できること、②製造サイクルを速めることができる、③従来の培養容器と比較して数分の一に減容化できるためコスト削減と廃棄物処理費用の削減が可能となるなどの優位点を持つ。

【得られた成果】

シキミ酸を高含有する菌糸薄膜の培養方法の開発に成功した。

- 液体培地を保持する固体担体を用いて暗所培養することで、目的とした菌糸薄膜（厚さ 4mm 以下）の培養を達成した。
- 得られた菌糸薄膜は青色 LED 光刺激により、高濃度のシキミ酸を生産した。

【研究内容と結果】

• 菌糸薄膜の評価

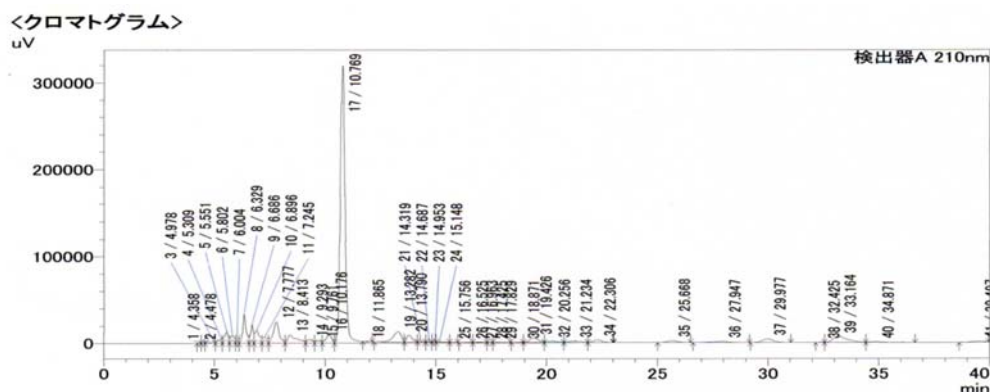
薄膜菌糸からのシキミ酸産生効率の向上を目指し、菌糸の培養時間とシキミ酸産生量の関係性についての研究を試みた。暗所培養時間とシキミ酸産生量との関係性について実験を行った。結果として、薄膜菌糸が培地面の全面に成長した直後（培養時間 5 日間～1 週間）に暗所培養を終了し、LED 照射培養に移行した時が、暗所培養をそれ以上行った場合と比して、シキミ酸産生量が飛躍的に高かったことが確認された。

【実験成果】

LED 照射培養（2 日間）後の薄膜菌糸中のシキミ酸産生量を、その抽出液の HPLC 分析によって算出した

- 暗所培養 7 日間の数値が、暗所培養 14 日間のものの 10 倍を示した。
- 暗所培養 7 日間の菌糸の抽出液を HPLC 測定した結果、そのクロマトグラムにおいて夾雑物がほとんど確認されなかった。

⇒ 暗所培養期間が短い菌糸は、生長のための活性が高く、その時点で LED 照射培養に移行することで、夾雑物が少ない状態でシキミ酸を高濃度に産生されることが判明した



暗所培養 7 日間の寒天培養菌糸抽出液の HPLC クロマトグラム

○1-2 菌糸薄膜を用いたシキミ酸新規培養システムの開発

菌層の薄く広がったヒラタケ菌糸の培養方法として、まず液体培地の中でキノコ菌糸を通気攪拌培養し種菌を得る。この種菌を、液体培地を含ませた固体培地上に噴霧する。これを暗所培養し、薄く広がりながら生長した菌糸に青色 LED 光を照射する。これら一連のシステムを開発する。

【得られた成果】

① 種菌培養方法および植菌方法を確立した。

菌糸薄膜を大量培養するための培養システムを開発。目標値である、菌糸培養量 30 kg/月を実現した。

- ・ファーマンターを用いた通気攪拌培養により、植菌に最適な液状種菌の培養に成功

② シキミ酸製造過程の実用化に向けた培養システムを開発した。

- ・大量培養を可能とするために、種菌の自動植菌機を自社で開発し導入。
- ・大量培養を可能とするために、薄膜菌糸の LED 光照射装置を自社で開発し導入。

この培養システムにより、最終的に菌糸薄膜培養量 30kg/月を達成

【研究内容と結果】

①-1 ジャーファーマンターによる液状種菌培養方法の検討。

菌糸の大量培養に向けた新規培養システムの開発には、植菌方法の改良と、それを可能とする種菌の新規培養方法の検討が必要である。その種菌の新規培養方法として、通気攪拌培養による液状種菌の培養方法を開発した。ジャーファーマンターを使用し、種菌培養条件を検討した。

【実験成果】

- ・25℃、暗所、常時攪拌・通気実施の条件でヒラタケ菌糸を培養
- ・培地は GPY 培地（オートクレーブで滅菌済み）を使用

- 直径 1～5mm 程度の種菌となる菌糸コロニーが、培地液内に無数成長しているのが確認された。
- この種菌を含んだ培養液を植菌することで、菌糸が新たに成長することを確認した。
- ⇒ 液体培地内に攪拌分散する方法で、種菌の培養に成功した



ジャーファーマンターによる培養



ジャーファーマンターによる
種菌の培養状態



ジャーファーマンターで培養した種菌
を含む培地液を植菌した寒天培地シャーレ

①-2 ファーマンターによる液状種菌培養方法の検討

菌糸の大量培養用の種菌の新規培養方法として、通気攪拌培養による液状種菌の培養方法をジャーファーマンターを用いて開発した。菌糸薄膜の大量培養に向けて、種菌の培養規模をさらにスケールアップさせる必要があるため、90L容量の液体培養が可能なファーマンターによる種菌培養を実施し、結果としてその培養に成功した。更に、従来の静置培養による種菌よりも明らかに安定した薄膜菌糸培養に適した種菌を得ることに成功した。この液状種菌を使用することにより、新規培養システムの開発に向けた種菌の播種方法の検討が可能となった。

[実験成果]

- 培養条件
培地 50L
静置培養した菌糸を接種
暗所・通気攪拌条件で培養
培養温度 25℃



ファーマンターによる培養

②-1 自動植菌機の開発

弊社が持つ医薬・化粧品製造技術を応用することにより、市販にはない本事業に適した植菌機の独自開発の実現を目指した。

[実験成果]

- ・自動植菌機を弊社のノウハウで独自開発に成功
- ・植菌のオートメーション化により、菌糸薄膜の大量生産システムの開発が可能となった。



自動植菌機

②-2 LED 照射装置の開発

弊社の細菌培養実績に基づいた照射光コントロール技術を応用することにより、市販にはない本事業に適した LED 照射装置を独自に製造した。

[実験成果]

- ・LED 照射装置を独自に製造したことで、菌糸薄膜の大量生産システムの開発が可能となった。

②-3 大型装置の導入による培養システムの構築

①～③で開発された技術、装置をフルに稼働させ、その結果の検証を重ねることで、新規大量培養システムを完成させるための新設備、培養等に関わるスケールアップおよび植菌の自動化等による全体のオートメーション化に必要な知見を得た後に、設備を導入した。

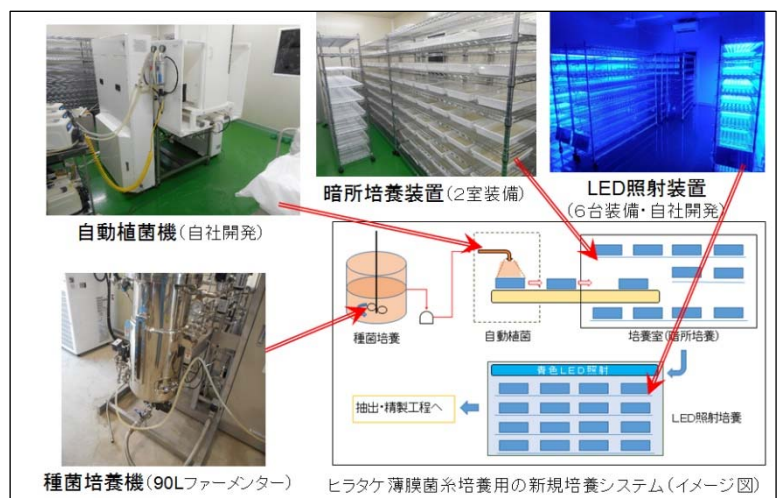
[実験成果]

- ・1日で500バットの大量培養が可能

・植菌条件

種菌はファーマンターで培養したものを使用
週1回植菌が可能
1週間で500バット分の種菌が培養可能
使用培地：

GPY標準培地



ヒラタケ菌糸薄膜の大量培養システム

○1-3 新規培養システムを用いたプロトタイプ装置の開発

試験的培養システムを確立した後、本事業最終年度において、さらに機械化・自動化による高度化を進める。メインラインにはそれぞれ大型化した通気攪拌培養機、自動植菌機、暗所培養装置、青色LED光照射装置、成分抽出装置を揃え、全体をシステム化してコントロールする。サブラインには、機器滅菌機、容器洗浄・殺菌乾燥設備、廃棄物処理設備などを整える。このような大量生産に向けた生産体制のプロトタイプを構築することにより、更なるスケールアップと効率化が可能になる。

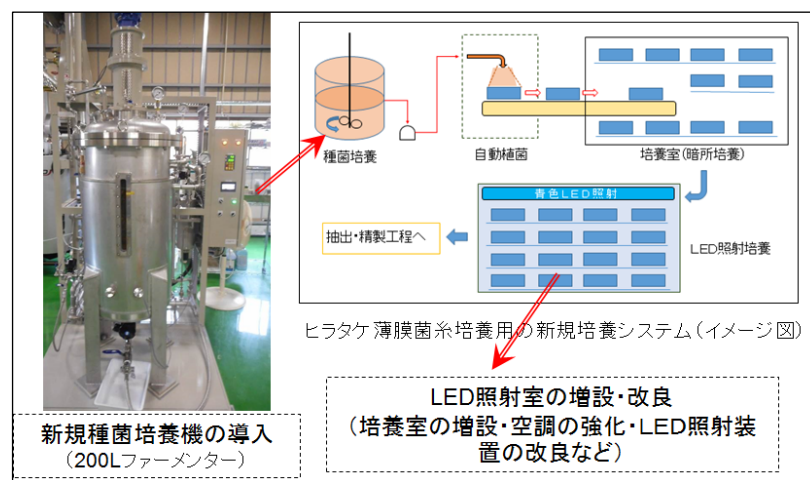
【得られた成果】

- ・本事業最終年度の菌糸培養量の目標値である、シキミ酸を高含有する菌糸湿重量100kg/月の生産を可能にする大量培養システムの構築に成功した。

【研究内容と結果】

湿重量100kg/月の菌糸大量生産体制の実現に向けた大量培養システムの検証

本事業で開発された菌糸薄膜の大量培養に向けた培養システムにより、湿重量30kg/月のヒラタケ菌糸薄膜の大量培養が可能となった。

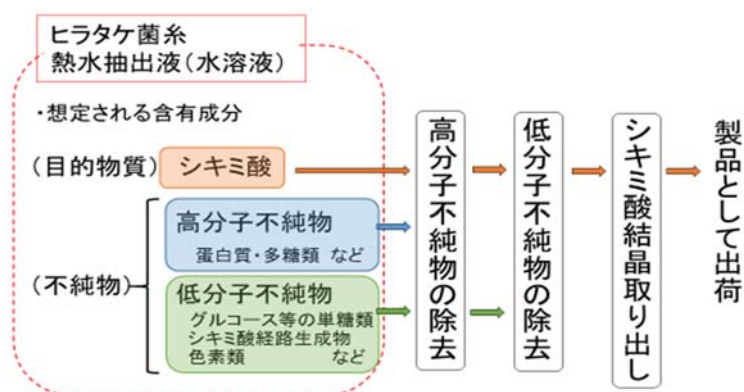


プロトタイププラント

第3章 本論一（項目2）シキミ酸精製の高純度化

従来のシキミ酸製造方法で適用されているイオン交換樹脂を用いた精製方法によって抽出液の精製を試みた結果、HPLC法で確認した精製後のクロマトグラムにはシキミ酸以外のピークが混在し、また精製液の濃縮残渣は粘性の高い茶褐色を呈していたことなどから、低分子成分に加え高分子物質等の混在が推定される。

よって、本事業では、抽出液からのシキミ酸成分の単離および精製技術の確立を行う。一定量の不純物の存在が推察され、その不純物の除去を行う。なお、抽出液からのシキミ酸単離、精製を実施するには、3つのステップが必要と考えられる。



ヒラタケ菌系抽出液からのシキミ酸製品化工程スキーム

○ 2-1 不純物の除去

◎高分子不純物の除去

ヒラタケ菌系抽出液からシキミ酸を単離・精製する前処理として、多糖類・蛋白質等の高分子不純物をヒラタケ菌系抽出液から除去する技術を確認する。

◎低分子不純物の除去

高分子不純物を除去した処理後のヒラタケ菌系抽出液から低分子不純物を除去する技術を確認する。

【得られた成果】

① 高分子不純物の除去方法

ヒラタケ菌系抽出液から高分子不純物を除去する方法として、「限外ろ過法」による高分子成分の分画が有効であることが確認された。

② 低分子不純物の除去方法

高分子不純物が除かれたヒラタケ菌系抽出液から、さらに低分子不純物を除去する方法としてシキミ酸の液-液抽出操作が有効であることが確認された。

【研究内容と結果】

① -1 限外ろ過法による不純物除去

抽出液中には、シキミ酸以外の様々な不純物を多く含んでおり、その除去技術の確立がシキミ酸生産・製品化に必須となる。本研究ではその方法として限外ろ過装置を用いた抽出液の粗精製を試みた。限外ろ過とは、1 μm 以下の粒子を濾別する技術であり、高分子量の分子と低分子量の分子を、分子レベルで分離することが可能である。

【実験成果】

- ・限外ろ過装置により、抽出液を高分子量成分溶液と低分子量成分溶液に分離した。
- ・低分子量成分溶液中にシキミ酸が含まれていることを確認。

⇒ 抽出液中の高分子不純物、分子量 5000~2 万以上の除去に成功した。



10k フィルターによる限外ろ過後の
高分子量



100k フィルターによる限外ろ過後の
高分子量成分溶液

① -2 シキミ酸抽出から精製までの一貫方法の確立

乾燥菌糸からの抽出方法として、その抽出液中の高分子不純物の除去方法として、限外ろ過器の使用が有効であることを確認した。また、低分子不純物の除去方法として、液-液抽出が有効であることを確認した。これらの結果を改良し、乾燥菌糸から抽出・精製の一貫した工程を確立することを検討した結果、一貫方法の確立に成功した。

限外ろ過、液-液抽出等の操作を実施し、これを再結晶操作（技術課題 2-2 で詳細報告）を行うことで、無色或いは淡黄色の固体の取出しに成功した。この固体のシキミ酸純度は97%であった。

○2-2 シキミ酸結晶取り出し

ヒラタケ菌糸熱水抽出液から単離精製されたシキミ酸水溶液より、再結晶法によってシキミ酸の高純度結晶を生成させ固体として取り出す事を試行した

【得られた成果】

- ・再結晶法を確立し、最終的に純度97%のシキミ酸結晶取り出しに成功した。

【研究内容と結果】

I. 再結晶法によるシキミ酸結晶の取り出し方法確立

純度向上と結晶取り出しの両方を望める方法として、再結晶法の適用を検討し、その操作法を確立し高純度シキミ酸結晶の取出しに成功した。最終的な結晶純度は97%まで向上した。

第4章 本論一（項目3）シキミ酸の評価・分析およびサンプル出荷

○3-1 シキミ酸の評価・分析およびサンプル出荷

抽出されたシキミ酸については、日本食品分析センターなど外部の機関を通じて純度を評価する。また、自社や信州大学にある分析装置を利用して、製品の安全性を確認するための評価・分析試験を実施する。良好な評価が得られた後に、川下企業などにサンプルを提供し評価を得る。

【得られた成果】

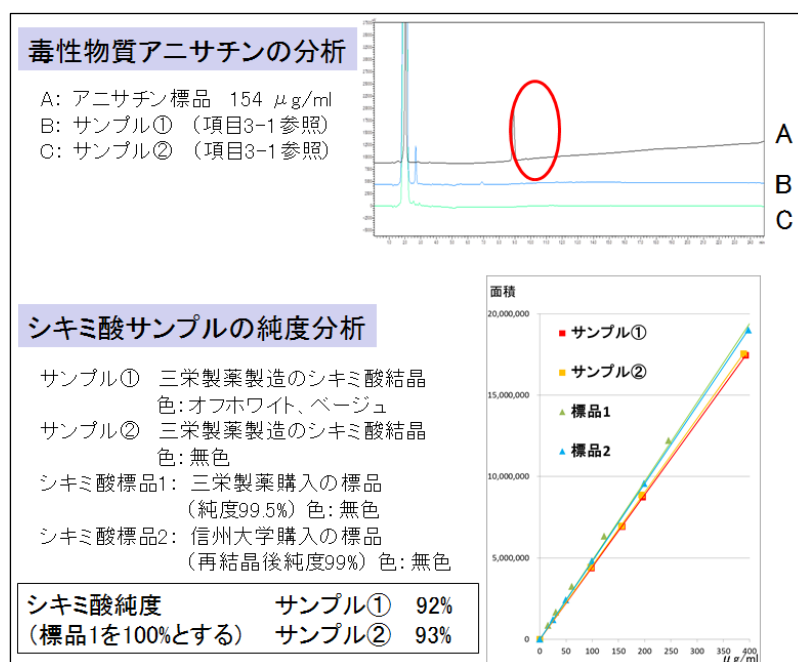
- 人体に有害なアニサチンの含有は認められず、安全性を確認した。天然で得られるシキミ酸に含有している危険性があるとされる有害物質の一つ、アニサチンの分析技術を本事業の中で信州大学農学部が開発しており、同学部が実施した。

- シキミ酸結晶の正確な純度測定法を確立した。

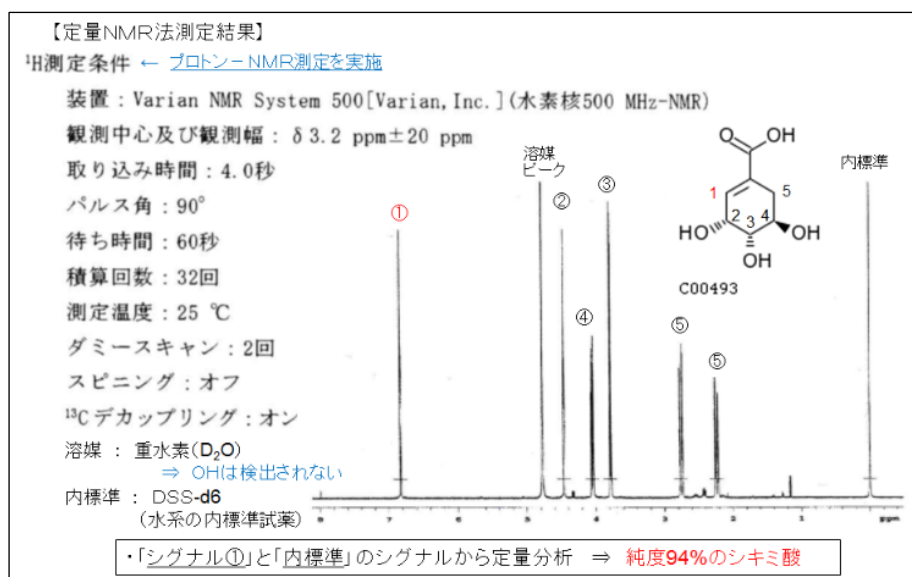
純度分析については外部委託を実施した。測定法は定量NMR（核磁気共鳴）法が適用されており、弊社および信州大学の測定法であるHPLC分析法とは異なる方法であるため、シキミ酸の構造解析（物質同定）も可能であり、解析の結果本事業で得られた製品がシキミ酸であることを同定した。

【実験成果】

- 本事業で製造したシキミ酸結晶サンプルの分析を信州大学農学部が実施
- 有害物質アニサチンの含有は認められず ⇒ 本製品の安全性を確認
- HPLC分析の精度を上げた結果、シキミ酸結晶の正確な純度測定が可能となった
- 定量NMR法により純度分析。（一財）日本食品分析センターに分析を依頼



信州大学実施のシキミ酸分析結果



定量NMR分析で得たデータと解析結果

最終章 全体総括

○ 複数年の研究開発成果

本事業を通じて、薄膜菌糸大量培養法を開発し、更にその培養法から得られた乾燥菌糸より、シキミ酸の抽出・精製・単離までの一貫した行程を確立した。また、それらの工程の大型化、機械化（プロトタイプ）を実現する事で『青色LEDを用いた高効率シキミ酸新規製法の開発と実用化技術の開発』を達成することができた。

○ 研究開発後の課題・事業化展開

研究開発後の課題としては、シキミ酸の製造量をより増大させ、事業化に向けた製造量を今後確保できるか、又シキミ酸の純度を現在の97%から更に98%まで上げる単離・精製工程が課題として残った。シキミ酸は、医薬品合成中間原料として大変重要な物質であり、特にインフルエンザ治療薬であるタミフル®の製造原料として重要である。また、医薬品開発原料以外にも、化学品、化粧品、ヘルスケア製品の開発原料等に幅広い用途が期待されている化合物である。今後の事業化に向けて、現在達成しているシキミ酸純度95%～97%の原料サンプルを化粧品・化学品業界に向けて提供し、評価を得た後原料としての製品化を進めていく予定である。又、平行して自社製品に配合した製品の開発をすすめ、事業化を目指す。その間、シキミ酸純度がより高純度な98%～99%の原料サンプルが提供可能となり次第、医薬品業界向けに原料サンプルの提供を実施し、製品化に向けた活動を進める予定である。販促活動及び流通については、三栄製薬㈱は医薬品業界、化粧品業界で長年の実績があり、製造技術及び販売ルート等を既に有していることから、各医薬品ディーラーや化粧品ディーラー等を通じて原料及び配合製品のプロモーション活動を行い事業化を目指していく。

三栄製薬(株)が新たに開発した「ヒラタケ菌系由来高純度シキミ酸」は、品質が一貫して保持され、長期にわたるトレーサビリティが可能であることなどにより、川下ユーザーは高品質なシキミ酸原料及び配合製品を、安定的且つ安全に入手できるという、品質保証をする上で大きなメリットが得られる。

○ 知的財産権の取得

本補助事業内容のシーズとなる知的財産権の取得については、研究開発の実施を行った研究機関側補助事業者である信州大学が取り組んでいる。シキミ酸製造法に関わる本基本技術は、日本、アメリカ、カナダ、中国、欧州5ヶ国で権利が成立。主要国での知的財産権は既に確保されている。

特許の名称	・出願番号（出願日）および ・公開あるいは公告の最新の特許番号
糸状菌から有用代謝産物を生産する方法	国際公開番号WO2013/035473 (国際公開日:H25.3.14) (日・米・加・中・欧州5ヶ国で権利取得)

○ 本技術に関わる学術論文

2015年にNature 姉妹誌・Scientific Reports に発表。

- Kojima, M., Kimura, N. & Miura, R. Regulation of Primary Metabolic Pathways in Oyster Mushroom Mycelia Induced by Blue Light Stimulation: Accumulation of Shikimic Acid. Sci. Rep. 5, 8630; DOI:10.1038/srep08630 (2015).