

## Properties of the Silkworm (*Bombyx mori*) Dongchunghacho, a Newly Developed Korean Medicinal Insect-borne Mushroom: Mass-production and Pharmacological Actions

Sang Mong Lee<sup>1\*</sup>, Yong Gyun Kim<sup>1</sup>, Hyeon Cheal Park<sup>1</sup>, Keun Ki Kim<sup>1</sup>, Hong Joo Son<sup>1</sup>, Chang Oh Hong<sup>1</sup> and Nam Sook Park<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Life Science & Environmental Biochemistry, College of Natural Resources and Life Science, Pusan National University, Miryang 50463, Korea

<sup>2</sup>Life and Industry Convergence Research Institute, College of Natural Resources and Life Science, Pusan National University, Miryang 50463, Korea

Received February 17, 2017 / Revised February 22, 2017 / Accepted February 23, 2017

*Cordyceps* is a traditional Chinese medicinal herb well-known in China, Korea and Japan since B.C. 2,000. The original entomopathogenic fungus, *Cordyceps sinensis* belonging to the genus *Cordyceps* could not be found inside Korean peninsula due to the absence of the host insect for the corresponding entomogenous fungus. The development of artificial production methods of Korean type *Cordyceps* using the silkworm *Bombyx mori* as *in vivo* culture medium for the the entomopathogenic fungus *Paecilomyces tenuipes* is the first, and wonderful occasion in the research history of insect industry of this global world. The aim of this article is to review the historical research background, mass-production methods, and pharmacological effects of the silkworm-dongchunghacho (*Paecilomyces tenuipes*) which is a newly developed Korean medicinal insect-borne mushroom, and another non-insect-borne medicinal mushroom (*Cordyceps militaris* and *Cordyceps pruinosa*). Their biological actions include anti-tumor, immunostimulating, anti-fatigue, anti-stress, anti-oxidant, anti-aging, anti-diabetic, anti-inflammatory, anti-thrombosis, hypolipidaemic and insecticidal effects. The bioactive principles are protein-bound polysaccharides (hexose, hexosamin), cordycepin, D-manitol, acidic polysaccharide etc. Protein-bound polysaccharides and n-butanol fractions were demonstrated to show a significant anti-tumor activities but did not show a cytotoxicities. D-mannitol exhibited a significant prolongation of the life span in tumor bearing mice. Ergosterol did not show an efficient anti-tumor activity, but showed a significant phagocytosis enhancing activity. Anti-tumor activity of silkworm-dongchunghacho might be attributed to immuno-stimulating activities rather than cytotoxic effects [164]. Also this review comprises the breeding of Dongchunghacho varieties, optimization of culture conditions, improvement of learning and memory by Dongchunghacho, application of them as foods and chemical constituents.

**Key words** : *Cordyceps militaris*, insect-borne mushroom, *Paecilomyces tenuipes*, pharmacological action, silkworm-dongchunghacho

### 서 론

동충하초(冬蟲夏草)는 무엇인가? 동충하초라는 명칭은 중국으로부터 기원하며, 동충하초균(*Cordyceps sinensis*)이 겨울(冬)에 곤충과 같이 있다가 여름(夏)이 되면 풀로 변화한다는 발상에서 붙여진 이름이며 명칭의 본체가 된 중국산 동충하초

는 박쥐나방과(Hepialidae) 곤충인 편복아(蝙蝠蛾, *Hepialus armonicus* Obertur)의 유충에 기생하여 생기며, 이 균이 기생하는 숙주 곤충이 적어도 박쥐나방과에 30종이상 존재하며, 중국의 오지(奧地), 사천성, 운남성, 칭해성, 감숙성과 티베트 지역에서 히말라야의 고산지대, 그리고 해발 3,000-4,000 m의 고원 지대에 자생 분포하는 지역 특산 곤충 버섯이다. 이 동충하초는 특히 중국에서 인삼, 녹용과 함께 귀한 3대 한방 약재로 취급되어져 왔으며, 불노불사, 강정강장 효능이 있는 천연 비약으로 뿐 아니라 결핵, 황달, 천식, 유평, 마약(아편)의 해독약으로 사용하는 한편 최근에는 항암, 항당뇨, 항고지혈, 항피로, 항스트레스, 항돌연변이 효능등 여러가지의 약리효능이 밝혀져 한국 뿐 아니라 특히 중국, 일본, 미국의 관련 과학자들도 많은 관심을 가지고 연구하고 있다[164, 168, 182, 183].

오늘날 동충하초라는 명칭은 곤충이나 절지동물, 균류 또

#### \*Corresponding author

Tel : +82-55-350-5546, Fax : +82-55-350-5549

E-mail : serilsm@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

는 고등 식물의 종자에 기생하는 모든 균류를 총칭하며 지금까지 알려진 곤충을 기주로 하는 곰팡이균은 약 800여 종으로 이들 중 버섯을 형성하는 균은 대부분 자낭균류의 동충하초속에 속하는 균들로 약 300여 종이 보고 되었으며 한국에서도 80여 종이 채집, 연구되고 있다. 동충하초는 기주 곤충이 동일할지라도 발육시기별 기생하는 균종이 다를 수 있으며 동일 균주이지만 기주 곤충을 달리할 수 있고, 그 약리성도 균주에 따라, 그리고 사용하는 생산용 인공 배지의 성분에 따라 다를 수 있고, 기주배지가 곤충이나, 또는 그렇지 않느냐에 따라서도 달라질 수 있다. 또한 곤충 기주 특이성에 대한 연구도 많지 않고 산업화 가능성에 대해서도 균주마다 그 특성을 달리할 수 있는 등 연구할 테마가 많다. 또한 독성과 임상 연구 등에 대해서도 지금까지 한국에서는 그 예가 많지는 않다[150, 164, 182, 183].

#### 누에동충하초(*Paecilomyces tenuipes*) 개발의 연구 역사 및 배경

농업현장에서 실제적 사육기술이 완벽하게 개발되어 산업화되어 있는 누에나방(*Bombyx mori*)이라는 농업곤충을 활용하여 곤충유래 약용버섯인 누에동충하초를 인공적으로 생산할 수 있는 방법을 개발한 것은 한국농촌진흥청의 연구진과 관련대학의 과학자들의 큰 연구업적으로 곤충약용버섯인 동충하초의 학술적, 산업적 가치를 세계적으로 과시한 세계최초의 일이었다. 이것은 1995년~1997년까지의 3년간의 연구로 이루어진 동충하초산업화를 위한 기념비적인 쾌거였다[80, 164].

그러나 이 일이 있기 전에 농진청의 연구관 경력을 가진 강원대학의 교수인 성재모박사가 균학의 일부로서 동충하초 연구에 관심을 갖고 연구를 시작한 것이 한국의 동충하초 연구의 효시였고 그것을 간략히 소개하지 않을 수 없다. 그는 1984년 여름에 버섯 애호가들과 버섯채집모임을 하던 중 동충하초를 처음 보게 되어 놀라움과 신비로움을 느꼈으며 그 이후 다음과 같은 3가지 이유로 인해 동충하초연구에 열정을 쏟아 지금까지 이르고 있다고 한다. 동충하초연구는 첫째, 동충하초가 다른 버섯과는 달리 아주 작다는 특성 때문에 정성을 집중해야 야생의 자생균주를 찾아낼 수 있으므로 인내를 가지고 집중할 수 있는 작업인 점과, 둘째, 의학적으로나 상업적으로 그 가치가 인정되는 동충하초균주의 수집과 보존이 향후 이용 면에서 상당한 의의를 가질 것이라는 생각과, 셋째, 많은 사람들에게 우리 주변의 자연 속에 존재하는 상상할 수 없는 또 하나의 신비로운 자연현상을 알리고 자연보존의 필요성을 일깨워 주고 싶었기 때문에 열정을 가지고 하고 싶은 연구였다고 말한다[182].

그러면 균학으로서의 기반, 기초 연구 결과에 근거, 어떻게 하여 누에동충하초를 개발하게 되었는지를 간략히 알아보면, 그것은 한마디로 한국양잠산업의 쇠퇴 및 그에 따른 관련기관의 구조조정의 결과로 이루어진 새로운 출구개발 전략의 일환

이었다. 즉, 누에동충하초의 개발은 양잠산업의 흥망성쇠와 밀접한 관계를 가지고 있으며 양잠산업의 쇠퇴에 따른 새로운 형태의 양잠산업을 부흥시키고 정부기관의 구조조정에 대한 관련 공무원들이 생존을 위해 고심 끝에 선택한 출구 전략 중의 하나였다.

잠업의 흥망성쇠를 나타내는 지표는 뽕밭면적, 양잠 농가 수, 보급 잠종 생산량, 소잠량(누에 떠는 양), 고치생산량, 생실(실크제품의 원료인 비단실) 생산량, 생실의 소비 및 수출량 등이 있으나, 이들 중 가장 중요한 지표는 기본적으로 국가 시스템하에서 양잠농가에 보급하는 보급 잠종(蠶種)생산량이다. 이를 기준으로 일제강점기와 그 이후의 한국 양잠산업의 역사적 추이를 분석해 보는 것이 한국양잠업의 흥망성쇠를 이해하고, 세계 최초로 대량생산방법이 완벽하게 개발되어 양잠 농가 수준에서 산업화된 곤충의 하나인 누에를 이용, 누에 동충하초를 개발한 역사와 배경을 알아 보는데 가장 적합한 방법일 것으로 생각한다.

대한제국의 내각 총리 대신인 이완용과 제3대 한국통감인 일본의 데라우치 마사타케가 1910년 8월 22일에 조인하여 8월 29일부로 발효된 대한제국과 일본제국 사이에 일본의 일방적인 위력에 의해 이루어진 한일 병합조약에 의해 대한제국은 일본제국의 식민지가 되어 일제강점기가 시작된 것은 우리 모두가 잘 알고 있는 역사적 사실이다.

일제 강점기 동안(1910년~1945년 8월 15일 해방 전까지의 기간)의 농가보급 잠종 생산량 추이를 보면, 1913년 190,822장(장: 누에나방 28마리가 낳은 알의 총량을 말하는 단위로 지금의 B4 정도 크기의 산란대지(종이)에 낳은 누에 알 모두를 말함)이 일제강점기 동안에 해를 거듭함에 따라 점점 증가하여 1928년에는 100만장이 넘는 잠종이 생산되었으며 그 이후 1944년 해방되기 직전 년도까지도 100만장 수준을 계속 유지, 이 기간 동안에 잠업이 상당히 번성하였다. 이와 같이 일제 강점기하에서 양잠이 성행했던 것은 바로 우리나라를 강점한 일본의 식민정책 때문이었다. 즉 일본은 한반도를 강점하자마자 잠업 장려 4대 기본 방침을 시달하였는데 그 첫째 항목이 바로 우량 잠종 보급 정책이었던 것에 그 원인을 찾을 수 있다[80].

그 후, 한국 잠업의 흥망성쇠를 보면 1945년 8월 15일 일제 강점기로부터 해방된 이후 잠업 해빙기(1945~1970)에 이어 1971년~1979년까지의 잠업 번성기를 거쳐 1980년 이후 시작된 잠업 쇠퇴기가 1990년 초반기까지 계속됐으며 2,000년이 되자 잠업은 거의 몰락하는 수준까지 내려갔다. 이것을 통계 수치로 분석하여 보면 잠업 번성기 시작 년도인 1969년의 한국의 보급 잠종 생산량인 1,134,700 상자(상자: 누에씨 20,000립 정도가 들어있는 농가보급용의 누에씨를 담은 용기의 단위, 이전의 잠종 한 장과 거의 같은 의미임)를 기준했을 때 1980년은 747,259 상자로 66% 수준, 1990년은 311,522 상자로 27% 수준, 1999년은 58,056상자로 잠업 번성기의 약 5% 수준까지 떨어져 이 시기가 잠업몰락의 완료시점으로 판정되었다.

따라서 1990년 초반부터 거의 잠업몰락 수준으로 쇠퇴해가는 잠업을 다시 일으키기 위하여 잠업관련 연구자들은 누에 분말 혈당 강하제, 누에동충하초 등을 개발, 이로 인하여 실크를 입는 전통 양잠 산업 형태에서 양잠 산물을 먹는 소위 “먹는 양잠 산업”의 패러다임으로 전통 양잠 산업 형태의 탈바꿈을 주도한 것이었다[80].

특히 누에 동충하초의 개발에 큰 영향을 끼친 보다 실제적인 사건은 1970년대 시작된 국제적 석유 에너지 파동, 일본의 생사(실크) 수입 제한, 농촌노동력 감소 등에 영향 받아 진행된 잠업의 쇠퇴와 1994년 이후 잠업 쇠퇴에 따른 정부 조직 개편에 의한 관련 농업직 공무원의 생존적 몸부림이었던 것이었다[80]. 1994년 12월 27일 잠업의 쇠퇴에 따른 잠사기관 통합합문제가 구체화되기 시작, 원원누에씨 생산, 누에씨 병독검사, 생사검사 등의 업무를 하던 농림부 산하의 국립 잠사소가 해체되어, 생사검사업무는 국립농산물검사소로, 누에씨 생산 및 병독검사업무는 농촌진흥청의 잠업시험장으로 각각 이관되었다. 같은 날에 농진청 산하의 잠업시험장은 잠사곤충연구소로 개편되었다. 농촌진흥청 잠사곤충연구소로 넘어온 누에씨 생산 업무관련 및 검사담당 공무원들은 모두 잠사곤충 연구소의 잠종 관리소에 발령을 받았고 직렬은 농림직이었다. 그 이듬해인 1995년 새해부터는 농림부산하의 국립잠사소라는 행정기관에서 근무하다 연구기관인 잠사곤충연구소에 일하게 됨에 따라 이들은 농림직 공무원이지만 연구직 공무원으로서의 연구를 해야 할 상황이 되어 잠업부흥에 도움이 되는 연구 테마를 창출하기 위해 문헌 검색 등 고민 중에 중국의 자연산 동충하초가 곤충에 기생하는 버섯이며 고가이고 아직 인공생산기술이 개발되지 않았다는 사실을 인지, 누에가 곤충이니 누에를 이용하여 동충하초를 생산하면 되겠다는 생각으로 세계 최초로 누에동충하초 연구를 시작한 것이었다. 이후 마침내 3년간의 연구 끝에 누에 몸에 종균을 뿌려서 자실체를 발생시키는 기술을 개발하게 되었고 그 기술을 양잠농가에 보급, 1998년 봄누에 때부터 국내의 양잠농가가 직접 누에동충하초를 생산하기에 이르렀다. 따라서 어쩌면 누에동충하초의 개발은 정부조직개편의 결과적 산물이며 핵심적인 역할을 한 사람은 당시 잠사곤충연구소 소장이었던 임수호 박사와 직접 연구를 담당한 조세연 박사였다[80, 164].

연구경위를 알아보면, 1995년 잠사곤충연구소 잠종관리소 보전연구실에서는 누에를 이용한 동충하초를 대량으로 생산하는 기술을 개발하기 위하여 봄누에 때 부터 동충하초균을 살아있는 누에에 접종하는 실험을 하게 되었다. 다행히도 몇 가지 균이 누에에 감염력을 가지며 자실체(버섯)를 발생시킨다는 사실을 알게 되었다. 동년 12월 동충하초에 관련한 신규 연구 과제안을 농진청에 제출했을 때 “왜 잠사곤충연구소에서 버섯을 연구하려고 하느냐?” 등 많은 논란과 저항(?)이 있었지만 결국은 신규 산·학·관 공동연구과제로 채택이 되어서 본격적으로 동충하초에 관한 체계적인 연구를 할 수 있게

되었다. 농진청, 서울대학교, 강원대학교의 3개 기관이 공동으로 1996년부터 1998년까지 3년간 과제명: 누에동충하초 대량 생산 및 유용 물질 개발 하에 4개의 세부과제(제1세부과제: 누에 동충하초 우수 균주 수집 및 대량 생산 기술 개발, 세부과제책임자: 잠사곤충연구소 조세연; 제2세부과제: 누에동충하초 유용물질구명 및 약리효과검색, 세부과제책임자: 서울대학교 천연물과학연구소 신국현교수; 제3세부과제: 누에동충하초의 유용물질의 항HIV 활성검색, 세부과제책임자: 한동대학교 송성규교수; 제4세부과제: 동충하초균의 분류동정, 세부과제책임자: 강원대학교 성재모교수)로 나누어 연구를 수행하게 된 것이었다[80].

그래서 본 연구에서는 1990년대 후반기에 세계 최초로 누에를 이용한 누에 동충하초(*Paecilomyces japonica (tenuipes)*)를 개발한 후 20여년이 지난 지금 한·중·일 아시아 3국에서 상업적으로 유통되는 주요 3종의 동충하초 중 원조 동충하초인 중국의 자연산 및 군사체 동충하초(*Cordyceps sinensis*)를 제외한 누에 동충하초(*Paecilomyces tenuipes*) 및 “밀리타리스 동충하초”로 통용되는 번데기 동충하초인 *Cordyceps militaris*에 대하여, 그리고 그 외의 수종의 연구개발이 진행되는 주목 받는 동충하초에 대하여, 생산 방법 및 약리성에 대하여, 그동안의 연구 결과를 근거로 종합, 요약하고자 한다(Fig. 1).

### 한국의 동충하초의 분포 및 분류

현재까지 곤충체에 침입하여 기생하는 동충하초균은 전 세계적으로 100속 800여 종으로 알려져 있으며 이들 중 버섯을 형성하는 것으로 알려진 것은 대부분 자낭균류의 동충하초속(*Cordyceps*)에 속하는 균들로 약 300~400여 종이 보고되었다. 주요 국 별 자생 동충하초는 세계 최대의 균주 보유국인 일본이 약 300여 종 이상, 중국이 80여 종 이상, 한국이 80여 종 이상이며 기타 네팔 등의 나라도 상당수의 동충하초가 자생하고 있는 것으로 보인다. 한국의 동충하초 분포지역은 지금까지의 여러가지의 자료(논문 및 비 논문 자료 등)를 보아 제주도를 포함한 남한의 전 지역으로 볼 수 있으며 분류방법도 기존의 형태적 유사성에 주로 근거한 전통적 방법에 분자생물학적 방법을 적용하는 시도가 이루어지고 있다[47, 65, 87, 123, 129, 133, 164, 168, 181-184, 187, 190]. 동충하초와 같은 곤충기생성 균들은 생물적 해충방제, 약리적 및 산업적 활용을 위해서 미생물학적으로 그리고 곤충학적으로도 연구할 가치가 높고 특히 분자생물학적 방법을 응용한 계통분류법의 적용은 전통적인 동충하초분류에 매우 큰 보완적 방법이 된다[65]. *Cordyceps* 속의 동충하초와 이를 포함하는 맥각균과(*Clavicipitaceae fungi*) 균들에 대해 계통발생학적 상호관계 연구를 핵리보솜 소단위체(nuclear ribosomal small and large subunits : nrSSU and nrLSU) 등 5개의 유전자좌에 대해 연구된 예가 있으며 [181], 번데기동충하초 *C. militaris*의 경우 유전체 서열분석을 하여 이미 알려진 미생물 유래 인체독성물질에 대한 어떤 유

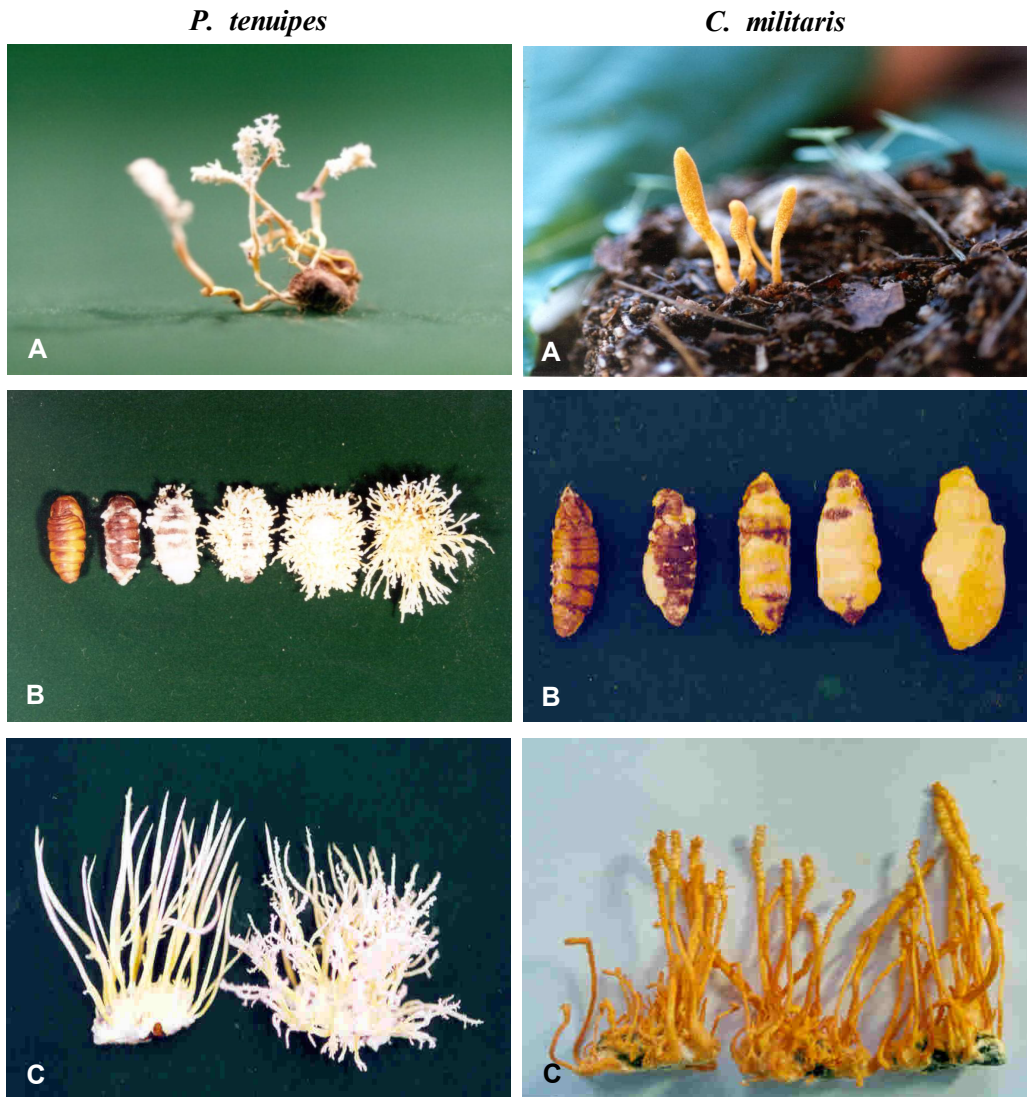


Fig. 1. Photos of the two representative *Cordyceps* industrialized in Korea. In *P. tenuipes* and *C. militaris*, A, B and C indicate natural form of the corresponding entomopathogenic fungi, formation of endosclerotium and fruiting bodies, and completion of fruiting bodies on the silkworm *Bombyx mori* pupae, respectively.

전자도 갖고 있지 않음을 실험적으로 보고하고 있다[209]. 동일한 종에 속하는 *C. militaris* 72균주에 대해 형태적으로는 별다른 차이가 없었으나 RAPD분석에 의한 특성분류를 행한 결과 2개의 그룹핑이 가능하였다[185]. 동충하초균주의 ITS (internal transcribed spacer) 영역의 PCR산물은 중간 또는 속간의 구분이 어려웠지만 PCR산물의 제한효소처리에 의해 밴드상을 관찰, 속간 구분이 가능하였다. 따라서 ribosomal DNA의 ITS영역을 이용한 동충하초균주의 유전적 유연관계분석 또는 특정유전자의 서열비교에 의한 상동유전자의 추정 및 단백질 영동패턴에 의한 유연관계분석 등은 상당히 바람직한 보완적 분류 방법으로 보인다[5, 21, 22, 76, 106, 125, 126, 128, 149, 155, 156, 179, 186]. 이외에도 동충하초의 진위 또는 품질의 구분을 위해서는 자실체의 구성성분 즉 수용성 당류, 아미

노산 조성, 지방산 함유량 등 물리화학적 성분 분석도 유효할 수 있음이 보고되고 있다[43, 135].

**살아있는 곤충인 누에를 생체 배지로 한 누에동충하초 생산 기술개발**

**재배기술 개발**

1995년부터 누에동충하초 개발에 착수한 조세연박사의 연구팀은 1997년 7월부터 1998년 12월까지 균주 수집에 나서서 해외에서는 일본에서 1점(*P. japonica*), 중국에서 2점(*C. militaris*, *C. sinensis*)을 공시재료 균주로 수집하였고 국내에서는 강원도 설악산등 전국의 유명산에서 균주 19점(*P. farinose* 등)을 채집 분리하였다. 수집 분리한 동충하초 균주 중 누에 접종에 필요한 분생포자를 대량으로 생산할 수 있는 균의 최적배양조

건을 구명하였다. 즉 pH 5.0~5.5에서 *C. militaris*는 20°C, *P. sp. J300*은 24°C, *P. japonica* 및 *P. farinosa*는 20°C, 24°C의 변온 조건에서 각각 포자의 발생이 가장 양호하였다. 누에로부터 동충하초를 재배하기 위하여 동충하초균을 누에에 감염시키고 감염된 번데기에서 자실체를 발생시키는 방법을 구명하였다. 즉 살아있는 누에에 균을 감염시키기 위하여 유충경과가 고른 5령 기잠 누에 표피에  $10^8$ /ml 농도의 균 포자를 스프레이한 후 26~30°C, 95% R.H.에 24시간 보호하였다. 보호가 끝난 누에는 5령기 표준 온습도에 두어 사육을 하고 상죽(누에를 고치 지을 섯(자리)에 올리는 것) 및 수건이 끝나면 고치를 절전하여 딱딱하게 굳어진 감염번데기를 버섯 재배상에 m<sup>2</sup>당 150개정도 올려놓고 온도 20~24°C, 습도 90% R.H. 조건에 약 20~45일간 보호하면 자실체가 번데기에서 형성되었다[80, 164]. 이 실험결과가 곤충인 누에를 동충하초의 생체배지로 활용하여 누에동충하초 인공재배법을 개발한 세계최초의 연구성과가 된 것이며 이의 산업화를 위한 가장 핵심적인 문제를 해결한 것이었다.

#### 누에동충하초 개발 후 행정적 조치사항

누에동충하초는 세계 최초로 개발된 농산물인 관계로 농가에서 생산된 동충하초를 식품으로서 유통시키고자 하였으나 근거법을 정비하지 않고서는 불가능하였다. 이때의 식품위생법 제7조 규정(식품의 기준 및 규격)에는 동충하초를 식품원료로 사용할 수 없도록 되어 있었다. 누에동충하초에 대한 안전성검사 결과 및 외국의 유사식품 사례 등 자료를 작성, 식품의약품안전청에 제출하여 관련법의 개정을 건의한바 1998년 7월에 동충하초중 안전성이 입증된 누에동충하초(*P. japonica*)만을 식품원료로 인정하는 것으로 개정되었다. 이와 같이 법이 개정됨으로서 1999년 누에동충하초를 원료로 한 음료(상품명: 위풍당당)가 개발, 시판되었고 2000년 5월에는 동충하초술(상품명: 불휘)이 탄생되었다. 종자산업법에 따라 동충하초 종균과 자실체를 생산하기 위해서 1998년 9월 농산물의 품종명칭을 “누에동충하초”로, 작물명을 “눈꽃동충하초”로 각각 등록을 마쳤다. 국립농산물품질관리원에서는 농림축산물 품질인증 대상품목 고시(농림부고시 제1999-88호) 제2항의 규정에 의거 누에동충하초를 품질인증 대상품목으로 승인하고 등급규격 및 포장규격을 정하여 품질인증을 실시토록 하였다. 1998년 봄누에 때부터 양잠농가가 직접 동충하초를 생산할 수 있도록 하기 위하여 농촌진흥청은 특허출원중인 누에동충하초 재배방법에 관한 연구개발성과를 1998년 2월에 대한잠사회에 이전하여 1998년 봄, 가을 2회와 1999년 봄에 동충하초를 생산토록 하였다. 1999년 1월에 특허가 등록됨에 따라 1999년 가을부터의 생산은 특허청과 대한잠사회 간에 체결(1999년 8월)한 특허 사용 계약에 의거 실시하였다. 대한잠사회는 누에동충하초의 생산, 수매, 가격 등에 관하여 매회 잠기 별로 양잠농가와 재배계약을 체결하고 생산하고 있었다. 특히 수매가격은 1998년에는 생버섯 kg당 1등 160,000원, 2등 128,000원,

1999년에는 1등 110,000원, 2등 78,000원으로 약정하여 시행하였다. 10 a 당 누에동충하초의 생산 예상량은 평균 50 kg으로서 정확한 소득 분석이 되어 있지 않지만 그 당시 조수입으로 보면 약 5,500 천원 정도가 된다. 년도 별 동충하초(생버섯)의 생산량은 1998년에는 400 농가가 참여하여 6,000 kg을 생산하였고, 1999년에는 500 농가가 약 25,000 kg을 생산하였다. 그 이후 생산 방법의 까다로움, 비 곤충 유래 동충하초의 출현 등으로 누에동충하초의 생산은 현재 극히 저조한 실정이다 [80, 164].

#### 연구성과의 특허출원 및 등록

누에동충하초 대량생산 및 유용물질개발 과제를 수행하면서 얻어지는 결과에 대하여는 연차적으로 특허를 출원하였다. 즉 1997년 12월 “가잠을 이용한 동충하초(*P. japonica*)의 인공재배방법”, “가잠을 이용한 동충하초(*P. sp. J300*)의 인공재배방법”에 대하여 국내특허를 출원하였고 1999년 1월 특허를 획득하였다. 또한 1998년 12월에 “가잠을 이용한 번데기 봉형 눈꽃동충하초(*P. farinosa*)의 인공재배방법”, “가잠을 이용한 번데기동충하초(*C. militaris*)의 인공재배방법”에 대하여 국내특허를 출원하였고, 미국, 일본, 중국에 “가잠을 이용한 동충하초(*P. sp.*)의 인공재배방법”에 대하여 국제특허를 출원하여 1999년 8월에 우선 미국으로부터 특허를 획득하였다[80].

#### *Paecilomyces tenuipes* 균을 이용한 다양한 누에동충하초 생산기술

이상에서 설명한 *P. tenuipes* 균을 이용한 누에동충하초 생산법은 누에의 5령 기잠(누에가 5령 중 령이 되기 위해 마지막 4면에서 탈피 완료한 누에를 지칭함)에 동충하초균을 분무, 접종한 후 접종된 그 상태로 24시간 동안 고온다습(26~30°C, 95% R.H.) 환경에서 보호하여 중균 포자가 발아하여 누에의 피부를 뚫고 체내로 감염되도록 한 후 정상적인 사육 온·습도(22~23°C, 65~70% R.H.)로 5령누에를 사육하는 방법이다. 유충 발육이 끝난 후에는 고치를 수건하여 절개, 번데기를 꺼내어 동충하초균이 감염된 것으로 보이는 번데기(번데기내부가 내생균핵으로 가득차 딱딱하게 굳은 미이라 상태의 번데기)만을 골라 24~25°C에서 자실체 형성을 유도한다. 그래서 이 방법에 의해 생산된 동충하초는 번데기에서 자실체가 나오므로 누에 번데기 상태의 동충하초가 되는 것이다. 이와 같이 동충하초를 생산하는 방법이 1998년부터 전국의 양잠농가에 보급되었으나 때로 재배에 실패하는 농가가 급증하는 경우도 있어 보다 안정적이고, 누에라는 곤충의 생리를 최대한으로 고려한 누에동충하초 생산기술의 개발이 필요하였다. 이상과 같이 기존의 누에동충하초 생산방법은 5령 기잠 10 시간째 포자농도  $10^8$ /ml로 누에 체표면에 분무한 후 26~30°C에서 비교적 장시간인 24시간 동안 단1회의 급상(뽕 먹이 주기)만으로 95% R.H. 다습 조건에서 누에 보호가 이루어지므로 고온으로 인해 누에의 생리를 급격히 해치기 쉽고 또 공기 중 또는 잠파

에 있는 또 다른 곰팡이균의 감염을 촉진할 수 있다. 그러므로 이러한 문제점은 정상적인 급상 조건(3회/1일)하에서 고온다습 노출시간을 최소화 함으로서 다소라도 극복 가능할 것이며, 또한 균집중 없이 정상적으로 누에유충을 사육하여 고치를 수확한 후 누에유충이 아닌 생번데기에 균집중을 시도하면 보다 안정적이고 간편한 누에동충하초 생산이 가능할 것으로 보인다. 따라서 동충하초균의 유충집중인 경우 5령 유충을 접종 후 보호 기간 동안 28℃, 95% R.H.의 고온 다습 하에서 3회의 정상급상을 한 후 18시간 보호하는 것이 좋았다. 또한 번데기시기는 용화 4~6일째 접종하는 것이 감염율이 좋았으며 누에 품종 별 동충하초의 감염 및 그 생산성은 근소한 차이만 인정되어 잠기 및 사육조건에 따라 품종선택이 이루어져야 할 것으로 보인다[118].

주사접종에 의한 누에 유충상태의 동충하초생산도 가능하나 해부학적인 관찰결과 체내 조직 중 증장과 실샘은 전혀 감염되지 않아 실용성이 많이 떨어졌다[154]. 동충하초의 종과 동일 종균의 계통에 따라서도 누에에 대한 감염양상이 다름도 확인되어 균주별 특이적 접종 및 동충하초 생산법이 필요함도 확인되었다[104, 105]. 5령 누에에 대한 동충하초균의 고온 다습 조건에서의 보호 시간별 감염율도 기존의 24시간보다 줄일 수 있음을 확인하였고[103], 누에번데기시기의 발육단계별 주사접종에 따른 연구결과 번데기 중기 이전에 접종함이 감염 성공율이 양호하며 누에 나방이 시기에도 주사접종에 의해 누에나방 동충하초도 생산 가능함이 확인 되었다[113].

*P. tenuipes* 종균을 이용, 야생 누에의 하나인 작잠(상수리 나무 잎을 먹고 자라는 야생 누에로 번데기 크기가 누에번데기의 수배에 달할 만큼 큼) 동충하초 생산도 종균의 주사 접종에 의해 가능하며[117], 동충하초 균사체 콩의 생산도 가능하였다. 즉 대두(*Glycine max*), 검은콩(*Glycine max*, black coated soybean), 밤콩(*Glycine max*, blown coated soybean), 녹두(*Phaeolus radiatus*), 팥(*Phaeolus angularis*) 등의 5종의 콩을 배지로 하여 3종의 동충하초균주(*C. militaris*, *P. tenuipes*, *P. sp.*)를 접종 동충하초 균사체콩을 생산한 바 콩 종류별 종균의 배지 특이성은 보이지 않았으며 온도 26℃, 습도90~95% R.H.의 조건에서 가장 우수한 동충하초 균사체콩이 발생되었다. 광조건도 동충하초의 발생에 영향을 미치는데, *C. militaris*는 24 L조건에서 *P. tenuipes* 및 *P. sp.* 관련 균주는 6 L 18 D의 암조건에서 가장 좋은 성장을 보여 균주별 광 감수성의 차이가 있음이 확인되었다[111]. 특히 *P. tenuipes*는 빛에 대해서 매우 민감한데 자실체 형성기 동안의 암조건(24 D)이 자실체 성장을 촉진하며 포자형성을 억제함도 확인되었다[64, 99]. 또한 누에동충하초 생산 시 재배상에 발생하는 오염균의 예방이 실제적으로 생산현장에서 매우 중요한데 그것에 대한 연구결과 기존에 사용하고 있는 잠좌재인 광목천 또는 솟가루를 첨가한 광목천 보다 시중의 폴리스티렌(polystyrene: Styrofoam<sup>®</sup>)을 동충하초 잠좌재로 사용할 경우 항균성이 뛰어나 동충하초

잠작안정에 크게 기여할 것으로 생각되나 그 독성에 대해서는 아직 확인되지 않았다[112]. 신선한 생 동충하초를 소규모의 용기에서 유통 재배할 수 있는 기술 개발 수요에 응하여 몸체는 투명한 PET, 뚜껑은 PP제질로 구성되며 용량은 350 ml되는 원통형의 밀폐형 용기에 동충 하초균 감염 번데기 15~20 개체를 넣어 자실체 생장기간 15일이며 배양온도 22℃에서 총 소요기간 53일의 미니키트 동충하초 생산기술도 개발되어 일반 소비자들도 생 동충하초를 가정에서 생산가능하며, 상시 식생활 재료로도 활용할 수 있다[132]. 계란을 활용한 계란동충하초도 생산 가능하며 실험쥐의 고지혈증 개선에도 양호한 효능이 있는 등[116], 간이 누에동충하초생산 미니키트도 개발되었고, 누에 대체배지 생산 동충하초도 지질대사 개선효과 등의 생리활성효과가 있음이 확인되었다[91, 145, 116]. 누에 이외의 곤충인 꿀벌부채명나방(*Galleria mellonella*, wax moth) 동충하초 생산도 가능하며 이는 눈꽃동충하초의 기주 특이성에 대한 실험이 필요함을 암시한다[33]. 눈꽃동충하초가 아닌 번데기 동충하초(*Cordyceps militaris*)를 활용하여 누에번데기 동충하초의 생산도 가능함이 확인되었다[115]. 또한 PDA 배지와 번데기분말을 혼합한 인공배지로도 상당한 수의 동충하초균주의 자실체 형성이 가능함이 보고되었다[183].

#### 누에동충하초(*P. tenuipes*)의 약리적 효능 항암효과

누에동충하초에는 단백질, 다종의 아미노산, 지방산, 다종의 단백질당체, 혈전분해효소, 대장균 성장억제물질, 곤충에 병원성을 일으키는 뷰베리신류 물질(beauvericin analogs), isariotin 등 많은 종류의 생리활성 물질들이 있으며 이것들을 기반으로 하여 생리 활성연구가 계속 진행되고 있다[46, 69, 98, 137, 196, 203]. 특히 최근 우리나라의 사망률 1위의 암에 대한 관심이 높는데 누에동충하초의 항암효능이 확인되었다. 누에눈꽃동충하초의 열수추출물 및 methanol 추출물에 대한 비 경구투여(복강 내 투여)시의 항암효과를 공시한 생쥐의 Sarcoma-180 복수암의 평균 생존율을 지표로 실험한 결과에서 복수암을 유발한 대조군의 평균생존일수는 17.5일이었으나 임상 항암제로 사용하고 있는 다당류인 Krestin은 20 mg/kg/day 의 15일간의 투여로 생존일수 22.9일로 증가하여 대조군에 비하여 약 28.7%의 수명연장효과를 보였고 이는 미국 국립암연구소의 기준치인 25%를 상회하는 항암효과임을 알 수 있다. 열수 추출물의 경우 50 mg/kg/day 투여군이 평균생존일수 36일로 대조군에 비해 102.6%의 수명연장효과를 보여 현저한 항암효과를 보였다[164]. 이상과 같이 시료의 비경구투여시 급성독성발현가능성이 있어 추출물의 경구투여시에도 Sarcoma-180 복수암에 대한 억제효과의 발현유무를 탐색한 결과 복수암을 유발시킨 mouse에 추출물 200 mg/kg/day로 1일 1회 20일간 경구 투여한 결과 수명연장효과는 대조군의 평균 수명시간 22.7일에 비해 krestin은 28.0일로 23.3%, 열수

추출물은 28.4일로 25.1%, methanol 추출물은 34.8일로 53.0%로 특히 methanol추출물은 대조약물인 krestin대비 약 2배의 강력한 항암효과를 보였는데, 비 경구투여 실험에서는 최강효과를 보인 것이 열수 추출물이었지만 경구투여 실험에서는 methanol 추출물이 가장 강력한 항암효과를 보였다. 이와 같은 효능 차이는 투여 경로에 따라 그 항암작용 성분군에 차이가 나타날 수 있음을 암시하고 있다[164]. 이와 같이 복수암에 대한 수명연장효과는 면역력 증강효과가 그 기전중의 하나로 추정된다[164, 172, 189]. 또한 Sarcoma-180 복수암을 mouse의 대퇴부 피하에 접종, 고형암을 유발시킨 후 열수 및 methanol 추출물을 투여한 결과 2종의 추출물 공히 유의성 있는 고형암 억제효과를 보였고 특히 methanol 추출물에서 58.6%의 강력한 고형암 억제를 보였다[164]. 또한 인간의 자궁 경부암 세포주인 HeLa 와 HeLa S3세포, 그리고 상피암세포인 A-431에 대해 누에번데기가 포함된 인공배지 눈꽃동충하초 자체 추출물도 공시한 암세포주에 대한 세포독성이 우수하였다[169]. 이와 같은 항암효과를 가지는 물질은 눈꽃동충하초의 계통분류학 및 성분의 분리 및 관련 실험 결과 protein-bound polysaccharide 및 D-mannitol 임이 확인되었다[164]. 이와 같은 주 항암 물질인 항암 단백질 다당체들은 암세포에 직접적인 세포독성을 나타내지 않고 면역세포들의 작용을 증가시키며 암으로 약화된 면역기능을 정상화 시키는 면역조절물질로서의 작용에 기인하는 것으로 보인다[164, 172, 189]. 하지만 분획의 종류에 따라 직접적인 세포독성을 나타내는 결과도 있다. 눈꽃동충하초의 에틸아세테이트 분획이 HeLa 세포 등에 낮은 농도에서 직접 세포독성을 나타낸 경우도 보고되었다[169]. 항암효과는 다른 약용 버섯류의 균사체에서도 확인되었는데 장수상항버섯의 경우 균사체를 이용한 고체 발효 한약재의 대장암 세포 성장 억제 활성이 보고되었으며 동충하초의 경우도 배지가 누에가 아닌 동충하초 균사체 콩의 대장암 억제효과도 보고되었다[141, 176].

### 면역증강효과

누에눈꽃동충하초의 추출물의 면역증강작용을 대식세포의 식균작용을 지표로 검토한 결과 전형적인 면역활성 증강물질인 대조 Zymosan 대비 methanol 추출물은 zymosan과 거의 동등한 phagocytosis 증강효과를 보였으며, 물 추출물 투여군은 zymosan보다도 약 2배의 강한 활성을 보였다[164, 172].

### 항 피로 효과

Mouse의 강제 수영법에 준하여 눈꽃동충하초의 열수 및 methanol 추출물의 항피로효과를 측정한 결과 용매만을 먹인 대조군 mouse의 평균수영시간은 10~20분의 분포를 보인 반면 methanol 및 열수 추출물 투여군 모두에서 현저한 수영시간 증가를 보여 매우 유의성 있는 항피로 효과를 나타낸 것을 알 수 있다. 특히 methanol 추출물의 경우(용량을 높인 처리군, 200 mg/kg 투여) 대조군(100 mg/kg)에 비하여 207%의

수영시간 연장효과를 보여 매우 강력한 항 피로 효과를 나타내었으며 대조약물인  $\alpha$ -tocopherol acetate와 동량 처리시에는 동등한 항피로 효과를 보였다. 이 같이 누에동충하초 추출물에 mouse의 강제수영에 대하여 견디는 힘을 증가시키는 효과가 있다는 것은 스트레스에 대한 억제효과도 있음을 암시하며 면역력의 증강효과와도 밀접한 관계가 있음이 인정된다[164].

### 항 스트레스 효과

일반적으로 스트레스를 받으면 부신피질 호르몬 분비에 변동이 초래되어 이로 인하여 여러 가지 장기 중 간장, 흉선세포, 신장, 뇌하수체, 호르몬 분비에 영향을 미쳐 부신, 흉선, 비장 및 갑상선 중량에 변동이 생긴다. 실험 결과, 스트레스를 받은 mouse의 비장, 흉선, 갑상선 등의 현저한 중량감소와 부신의 중량 증가가 관찰되었다. 동충하초의 열수 및 methanol 추출물을 5일간 경구투여하고 stress를 가했을 경우 각 장기에 미치는 영향을 추적한 결과 열수추출물 및 methanol 추출물 공히 부신 중량의 현저한 감소를 보여 정상수준까지 회복됨이 관찰되었고 비장, 흉선 및 갑상선의 중량에 대하여는 methanol 추출물 투여구에서 모두 유의성 있는 회복효과를 보였다. 이 같은 결과는 누에눈꽃동충하초 추출물이 stress에 대한 저항력이 매우 우수한 것으로 사료되며 이는 면역증강효과 및 항피로 효과에서 나타난 결과와 잘 부합됨을 알 수 있다[164].

### 항 산화 및 항 노화 효과

DPPH (1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl)의 분자 내 라디칼이 항산화능이 있는 물질과 만나면 라디칼이 소거되는 특성을 이용하여 번데기동충하초(*C. militaris*)의 항산화 능력을 측정 한 결과 추출물 농도 500  $\mu$ l/ml 농도에서 DPPH radical 소거효과는 48%로 영지버섯 56%, 차가버섯 78%, 상황버섯 90%보다 낮은 값을 보였고 식용버섯인 표고버섯의 9%, 아가리쿠스버섯의 11% 보다는 상당히 높았다. hydroxy radical은 활성산소종에서 화학적으로 반응성이 가장 크며 생체내에서 산화원인이 되어 DNA에 손상을 주거나 돌연변이를 유발하는 물질로 알려져 있다. 500  $\mu$ l/ml 농도에서 OH $\cdot$  소거 활성효과는 동충하초 36%, 영지버섯 40%, 차가버섯 47%, 상황버섯 58%로 약용버섯 중에서는 동충하초가 낮은 편이나 식용버섯인 표고버섯 18%, 아가리쿠스버섯 23%보다는 우수한 항산화 능을 보유하고 있었다[163]. carbon tetrachloride (CCl $_4$ )로 독성을 유발한 mouse의 간에서의 누에동충하초(*P. tenuipes*)의 항산화능을 탐색한 결과 glutathione peroxidase (GSH-px) 활성은 검출되지 않았으나 superoxide dismutase (SOD)와 catalase 활성은 확인되었다[63]. 동충하초 균사체 썬의 항산화 효과도 streptozotocin 유발 고혈당 쥐에서 또한 확인되었다[150]. 누에동충하초 분말을 400 mg/kg/day로 SD rat를 45일 동안 사육 후 항노화 효과를 평가한 실험에서 대조에 비해 뇌 세포막 유동성은 18% 증가, 기초 및 유도 산소 라디칼로서 BOR (basal oxygen radical) 및 IOR (induced oxygen radical)은

18%억제, 활성산소종의 하이드록시 라디칼(hydroxy radical, ·OH)의 생성량 10% 이상 억제효과가 인정되었으며 활성산소에 공격에 의해 생성되는 산화적 스트레스로서 과산화지질(LPO, lipid peroxide) 및 산화단백질(OP, oxidized protein)도 20%, 27% 억제하였다. 하지만 뇌의 마이크로솜에서는 유의성이 없었다. 또 다른 활성산소인 산화질소(NO, nitric oxide)의 생성량도 뇌의 미토콘드리아 및 마이크로솜에서 17% 및 11%의 억제효과가 인정되었다. 이와 같은 동충하초의 활성산소억제효과는 뇌의 노화를 효과적으로 억제할 수 있을 것으로 추찰된다[164]. 활성산소 제거효소인 SOD (superoxide dismutase)에 있어서 뇌 미토콘드리아의 Mn-SOD 활성은 35%, Cu,Zn-SOD의 활성은 10% 정도의 증가효과가 인정되었다. 또한 코린아세틸트랜스퍼라제(choline acetyltransferase)의 활성을 높여 뇌조직의 신경전달 물질인 아세틸콜린(acetylcholine) 합성을 12% 증가 시켰고, 시냅스말단에서 신경의 전달에 깊이 관여하는 아세틸콜린에스테라제(acetylcholinesterase)의 활성을 30% 증가시켜 뇌의 신경전달을 원활히 할 수 있을 것으로 추찰된다[164]. 또한 카테콜아민계 신경전달물질을 파괴하는 모노아민옥시다아제-B (monoamine oxidase: MAO-B)의 활성을 15% 억제하였다. 이상의 결과에서 누에동충하초의 투여는 뇌의 노화를 효과적으로 억제 할 수 있을 것으로 기대된다[164]. 또 다른 누에동충하초(*P. sp.* 인 J300)로부터는 항 HIV활성이 있음도 확인되어 이에 대한 보다 세밀한 후속 연구가 요구된다[164].

#### 항 당뇨 효과

누에동충하초의 항당뇨 효과도 실험적으로 검증되었는데 Streptozotocin으로 유발된 고혈당 mouse를 대상으로 검증하였다. 이 때의 동충하초는 건조된 누에유충에 동충하초균을 접종하여 생산된 건조 유충동충하초이다. 70% methanol 추출물을 100 또는 300 mg/kg의 농도로 투여했을 때 처리 후 3시간만에 혈중 glucose 농도가 유의하게 감소하였으며 epinephrine 0.6 mg/kg의 복강 내 처리 후 1시간만에 대조군의 혈당이 정상동물군에 비하여 약 152% 증가하여 매우 강한 고혈당이 유발된 것을 관찰하였으나 동충하초 추출물 100 mg/kg 및 300 mg/kg씩 단 1회 경구투여로 각각 혈당이 45.6% 및 52.3%씩 현저히 감소하여 강력한 혈당강하 효과가 관찰되었다. 대조약물 tolbutamide 100 mg/kg 투여군에 비해 우수한 혈당강하 효과를 보였다. 이와 같은 혈중 혈당강하 효과는 동충하초에 의한 간에서의 glycogen 분해 억제에 그 원인이 있는 것으로 추정되며 glyconeogenesis의 억제나 말초의 당이용 증가나 직접적으로 insulin 분비를 촉진하기 때문일 가능성도 추정된다. 일반적으로 포도당, 아미노산, 지방산등의 에너지원들은 췌장호르몬에 의해 조절되며, 이중 포도당은 insulin 분비의 주 signal이 됨으로 일정 기간 사이에 포도당은 대량 투여 시 내성 테스트에 의해서 insulin reserve의 유무를 검증할 수 있다. 실험 결과 1주야 절식시킨 정상쥐에서 동충하

초 100-300 mg/kg 경구 투여로 당 투여 후 2시간까지 경시적으로 현저한 내당 효과를 발현함을 알 수 있었다. 따라서 이상의 실험결과로 보아 눈꽃동충하초는 현저한 insulin 저항성을 일으키는 제 2형 당뇨에 유효하며 STZ유발 고혈당에 대한 억제효과도 나타나는 점으로 미루어 보아 insulin 분비와 관계가 있는 제 1형 당뇨에도 완만한 효과가 있는 것으로 추정된다[170]. 또한 *P. tenuipes*의 균사체 배양 또는 자실체로부터 분리되는 exo-biopolymer 또는 acetoxyscirpendiol과 같은 화학물질도 항 당뇨 효과가 인정되고 있다[60, 148, 191-193, 195]. *P. tenuipes*를 접종하여 생산한 동충하초 균사체 쌀의 경우도 역시 항당뇨 효과가 있음이 확인되었다[150].

이상과 같이 누에동충하초는 동물실험결과 항암작용(고형암 억제효과 59%, 수명연장 효과 203%), 면역증강 작용(zymosan 대비 2배), 항 피로 작용(tocopherol 대비 1.5배), 항노화 작용(tocopherol 대비 지질과산화억제효과 2배)등이 뛰어나고 간 보호 작용과 항 스트레스 작용도 현저한 것으로 나타났다. 또한 누에동충하초에는 항암 및 면역증강 작용을 가지는 D-mannitol이란 물질이 약 7% 함유되어 있고, 항암, 항노화 및 항 피로 작용에 관여하는 활성물질 proteinbound-polysaccharide가 6.1% 정도 들어있으며, 면역증강 및 항 피로 작용을 가지는 ergosterol이 0.05% 들어있는 것으로 밝혀졌다[164].

#### 누에동충하초 균주의 보존, 균사체의 배양조건 및 생리 활성

지구상에 자생 분포하고 있는 곤충 병원성 곰팡이는 약 5,000여 종으로 추정되고 있으나 현재까지 문헌상 기록된 것은 800여 종으로 다른 종류의 곰팡이에 비해 상당히 연구가 미흡하다[59]. 이들 중 우리나라의 현재 상황에서 산업화된 대표적 동충하초 균주는 *P. tenuipes*와 *C. militaris*이다. 이들 균주를 활용하여 누에동충하초, 인공배지배양 변태기동충하초가 개발되어 시장에서 거래되고 있다. 아무리 누에동충하초가 약리성이 뛰어나고 식품으로서의 이용 가능성이 높아 산업적 상품으로서의 이용가치가 높을 지라도 그 원재료가 되는 균주의 곤충병원성(감염능력)에 문제가 생기거나 균주의 유지 보존상에 문제점이 생기면 산업화에 대한 기초가 무너지게 되는 것이다. 이 2개 균주의 병원력 유지조건에 대한 재미있는 연구 결과가 있다. 균주 보존 조건 중 온도가 가장 중요한 요인으로 보아 상기 2개의 해당 균주를 보급 종균 상태(액체종균)의 경우 4℃에서 10일간 보관 시 누에에 대한 감염율 및 자실체 형성율은 각각 88.0%, 96.2%로 대조군과 비슷한 높은 활성을 보였으나 25℃ 보관 시에는 감염율이 5%로 매우 저조하였다. 또한 모균주(PDA배지 또는 현미배지사용)의 보존기간별 조사(각 온도별 3, 6, 9, 12개월 보존)에서 4℃ 보존구가 -20℃, -70℃의 냉동보존 및 동결 건조 보존법에 비하여 감염율이 우수하였고 12개월 보존 시에도 감염율 90% 이상 이었다. 따라서 산업화된 대표적 동충하초 균주인 *P. tenuipes*와 *C. militaris*



의 냉장보존온도는 4°C가 적당한 것으로 생각된다[59, 134]. 단지 보존온도차리구내에서의 보존기간별 감염율의 차이는 미미하므로 보존기간보다는 보존온도의 차이가 감염율에 지대한 영향을 미친다고 사료된다. 따라서 감염율을 떨어뜨리는 주요인이 해당 균주에 대해 어떻게 작용하여 감염율이 저하되는지에 대한 연구가 절실하다고 생각된다. 또한 상기의 주요 산업화 균주의 배지 배양 특성 중 최적배지와 영양원에 대한 정보도 매우 중요하며 균사체를 배양하여 그 특성을 분석, 천연물질로서의 균사체도 산업화가 가능하다. 이에 대한 연구 결과를 보면 군사 생장 최적 배지는 *P. tenuipes*에는 YMA (yeast malt agar), *C. militaris* 에는 MCM (mushroom complete medium)이었다[108]. 2개 공시균주의 군사생육 최적온도는 공히 25°C였다. 적정 영양원은 두 균주 모두 탄소원으로서는 당당류의 fructose, 이당류의 maltose, 다당류의 dextrin이며 질소원은 유기태일 경우 두 균주 모두 ammonium sulfate의 생장량이 가장 우수하였으나 밀도 고려 시 *C. militaris*는 calcium nitrate, *P. tenuipes*는 sodium nitrate가 적합하였다. 무기태의 경우 ammonium tartrate와 urea 모두 우수하였으나 밀도 고려 시 ammonium tartrate가 우수하였다. 이러한 결과는 질소원의 선택은 균주의 특성에 맞게 선발해야 함을 암시하고 있다[108]. 동충하초의 배양액의 항균활성을 paper disc 법으로 조사한 바 두 균주의 항균활성은 일정한 경향이 나타나지 않았는데 균주 종류, 배양 조건, 접종 농도 등의 복합적 요인이 작용할 것으로 사료되므로 다양한 배양조건에 따른 항균 활성 등의 정밀 실험이 요구된다. 또한 상기 두 개 균주 등 여러 곤충기생균에 적합한 최적 배지는 고 단백질원인 누에분말을 첨가하면 배지성능이 개선되지만 균주의 특성에 따라 변이가 심하므로 산업화 필요성, 균주종, 기타의 조건에 맞는 조건특이적 배지개발이 요구된다[41, 108, 131, 146, 147]. 동충하초의 균사체도 다양한 약리성을 가지고 있으므로 이에 대한 균학적 차원의 기초연구와 응용을 위한 연구, 그리고 산업화를 위한 연구가 필요한 것으로 사료된다. 국내 자생 동충하초 20여 종에 대해 군사와 배양배지를 이용하여 항산화 및 항암 효능 실험을 한 바, DPPH 및 FRAP (ferric ion reducing antioxidant power) assay를 통해 검정 대상에 따라 다소 차이가 있지만 항산화 활성이 확인되었고 면역 및 염증반응과 관련 있는 NO (nitric oxide)의 활성억제 및 Cox-2 promoter의 활성도 동충하초종에 따라 차이가 있으나 그 효능이 확인되었고 항암효과 및 혈관 생성 억제 효과도 있는 것으로 나타났다[38]. 군사체의 기능성 화장품 재료로서의 가능성도 연구되었는데, 포도와 오이즙액에 *P. tenuipes* 군사체 배양액을 혼합하여 여러가지의 실험을 행한 바, 사람의 섬유아 세포에서 콜라겐 생성을 증가시켰으며, 0.01~1.0%농도에서 농도 의존적으로 SOD 활성을 증가시켜 superoxide radical 를 소거시키는 것으로 나타났으며, 항 혈액 응고제로 알려진 퀘르세틴(quer-  
cetin)의 함량 증가에도 영향을 주었고 피부에 자극도 주지 않

음이 확인되었다[120]. 따라서 포도와 오이즙 등의 화장품용 재료에 군사체의 배양액의 첨가는 피부에 대한 부작용이 없고 주름 개선 및 항산화 활성을 갖는 기능성 화장품재료로 이용 가치가 높을 것으로 사료된다[120]. 또한 뽕잎추출물에 *P. tenuipes* 군사체 배양액을 첨가하여 멜라닌 합성 저해 관련 실험을 행한 바, 피부에 대한 독성이 없고 멜라닌 저해작용이 우수하여 피부 미백용 화장품재료 조성물로서의 이용 가능성도 확인되었다[159]. 뽕잎 추출물을 배지로 눈꽃동충하초 군사체 배양상등액의 여드름균(*Propionibacterium acnes*)억제효과를 실험한 결과 여드름균 생육 억제 활성이 뛰어나며 열에 안정한 여드름 억제 화장품재료 조성물로서의 이용 가능성도 확인되었다[160]. 또한 해충의 생물적 방제물질로서 다른 곤충 병원성 곰팡이와 더불어 활용 가능성도 확인되었다[26, 203-205].

#### 누에동충하초의 식품 등의 상품개발에의 응용 가능성

누에동충하초(*P. tenuipes*)의 배양액, 군사체, 자실체를 일반 식품에의 활용에 대한 연구결과가 있다[4, 37, 61, 62, 94, 98, 100, 119]. 동충하초 추출물을 첨가, 발효한 동충하초 김치가 면역능력을 향상시키며[4], 2%정도의 함량으로 첨가한 식빵의 질, 즉 맛, 감촉, 기호도, 수분함량, 부피 등의 관능적 기계적 특성이 개선되었으며[61, 62], 0.1%의 첨가로 제조한 민속주의 기호성 등 관능성이 높고 동시에 술의 혈전 용해활성과 아질산염 제거효과도 높음이 확인되었다[98], 즉석죽에 대한 동충하초의 일정량의 첨가도 죽의 맛, 향, 조직감, 기호도 등 관능적 품질을 향상 시키며[100], 기존의 황국균만으로 제조한 고추장에 일정량 첨가 시 품질개선 시너지 효과도 확인되었다[94]. *P. tenuipes* 가 아닌 *C. sinensis* 첨가도 청주의 발효특성을 개선 하였다[119]. 따라서 누에동충하초가 기능성 식품소재로서의 가능성이 높음을 생각할 수 있다[37].

#### 한국에 있어서 비 곤충유래 인공배지에 의한 번데기 동충하초(*C. militaris*)의 생산 및 약리작용

*C. militaris*는 현재 한국시장에서 곤충생체배지가 아닌 인공배지에 의해 군사체 또는 자실체 생산기술이 개발되어 산업화 되어 있는 중요한 동충하초종이다. 이 동충하초의 생산법, 생산형태 및 약리성, 응용 가능성에 대해 간략히 알아본다.

현재 지구상에는 140,000여 종의 버섯이 존재하며 이중 약 10% 정도만 조사 연구 되어 알려져 있으며 전세계 85개국에서 먹는 버섯이 1,100~2,500여 종에 달하며 우리나라의 버섯생산량은 세계 10위권에 속한다[29, 34, 197]. 한국의 버섯재배는 1960년대 초에 정부에서 양송이등의 버섯 증산 계획을 세워 시작되었고 지금은 7000억원~1조원의 생산액에 달하는 농가소득 작목이다[199]. 버섯은 다양한 생리활성물질을 함유하고 있는데 그 중에서 특히 면역증강 및 항암효능에 관심이 집중될 것으로 기대된다[152]. 우리나라의 동충하초도 처음에 기능성 버섯으로 연구개발이 시작된 것으로 보인다[183]. 중국에

서 생산된 *C. militaris* (그 생산 형태가 대부분 군사체임)는 동충하초의 원조인 *C. sinensis* 못지 않게 다양한 생리활성을 갖고 있으며 그 생리 활성을 열거하자면, prosexual, anti-inflammatory, anti-oxidant/anti-aging, anti-tumor/anti-cancer/anti-leukemic, anti-proliferative, anti-metastatic, immunomodulatory, anti-microbial, anti-bacterial, anti-viral, anti-fungal, anti-protozoal, insecticidal, larvicidal, anti-fibrotic, steroidogenic, hypoglycaemic, hypolipidaemic, anti-angiogenic, anti-diabetic, anti-HIV, anti-malarial, anti-fatigue, neuro-protective, liver-protective, reno-protective, pneumo-protective 등 이다[29]. 하지만 이들은 대부분 중국에서 다양한 종류의 배지(쌀겨, 밀기울, 톱밥, 현미, 밀알, 다양한 곡물 사용)로 군사체 형태로 생산된 것이다[29]. 한국의 경우 군사체 형태도 있지만 인공배지에서 생산된 자실체가 더 많이 시장에서 거래된다. 물론 한국에서 누에라는 살아있는 곤충을 이용하여 누에 번데기 동충하초(*silkworm militaris dongchunghacho*) 생산법도 개발되어 있지만 그 생산의 까다로움 때문에 농가에서는 생산된 예가 극히 적다[115]. 이제 한국산 인공배지배양 *C. militaris* (CM으로 약칭함)에 대해 생산형태, 개발된 품종, 약리성 및 그 응용제품에 대해 간략히 알아본다.

### 품종개발

자생 CM보다 생리활성물질인 cordycepin의 함량이 높은 “예당”이라는 품종을 2006년 한국에서 개발, 배지 적응성에 대해 연구하였고 최적 생육 조건은 온도 20~25°C, pH 6~7, 적정배지는 MCM (mushroom complete medium), 탄소영양원은 fructose, mannitol, sucrose이고, 질소영양원은 tryptone과 peptone이다[96]. 또한 RAPD를 활용한 교잡 계통의 유전적 변이와 cordycepin 함량을 근거로 한 계통선발(예당 3호)도 연구되었다[25, 49]. 2013년에도 “도원홍초”라는 이름으로 농진청의 승인을 받아 품종으로 등록된 CM에 대해 품종특성을 분석한 결과 SDAY배지 및 10~25°C 온도조건에서 군사생장이 양호하였고, 곤봉형이며 주황색의 자실체, cordycepin 함량 0.34%, 자좌의 평균 길이 6.1 cm의 특성을 보였다[95]. 또 예당 3호보다 9% 증수되며 자실체의 경도가 우수하고 군사 성장적은 22~25°C, 버섯 발생 적은 18~22°C, 접종부터 자실체 형성까지의 기간 45일의 특성을 보였다[95].

### 배지, 군사체 및 자실체 생산

CM의 액체 준균 제조 적합 조건은 맥아추출배지 농도 0.7%, pH 5~5.5로 조정하였을 때 군사의 건중량은 3.9~4.1 mg/ml이었고 자실체 발생 최적 환경 조건은 습도 95% R.H., 온도 17°C, 조도 600 lx, 이산화탄소농도 500 ppm 이었다[201]. 생리활성물질인 cordycepin 생산증가를 위한 재배 조건도 연구한 결과 온도 24°C, pH 6.0~10.0, 탄소영양원은 glucose, 질소 영양원은 tryptone이며 질소원인 tryptone 1% 첨가 시 5일

간의 배양으로 39 mg/l의 cordycepin이 생산되었다[53]. Cordycepin 생산효율은 광조건과 관계가 높아 1,000 lx에서 YM배지에 120시간 배양으로 51.6 mg/l의 높은 생산성을 보였고 96시간까지는 증가, 그 후는 감소하였다[54]. 광원 중 pink light이 cordycepin 생산능을 증가시켰고 생산 목표 물질에 따라 광원을 선택해야 함도 확인되었다[31]. CM 동충하초 군사체 성분분석을 행한 바 핵산물질과 아미노산 함량이 높게 나타나 아미노산 함유 식품개발에 활용도가 기대된다[88]. OA (orotic acid)유발 지방간에 cordycepin 강화(시판의 7배) CM이 지방간의 정상수준까지의 회복효과가 확인되었고[11] 또한 cordycepin 강화 CM이 항 혈전 효과가 뛰어나며[3] 간 독성 개선에도 우수한 효능이 있음이 확인되었다[1-4]. 수벌번데기 배지로부터 생산된 CM이 혈중 testosterone의 농도를 증가시킴도 확인되어 생식능력 증가 용도의 제품개발에 응용 가능성이 높아 보인다[40]. CM 추출물로부터 분리한 APS (acidic polysaccharide)가 influenza A virus 감염에 치료 효과가 있음도 확인되었다[139]. CM자실체의 성분분석도 연구되었는데 불포화지방산이 총 지방산의 70%에 달하며 cordycepin의 함량도 0.97%에 달했다[45]. 특이한 것은 군사체의 비타민총량이 221.23 mg/100 g으로, 자실체의 비타민 총량 13.88 mg/100 g보다 무려 16배나 많음이 흥미롭다[13]. 인공배지에서의 계대 배양에 따른 자실체형성이 불안정함이 보고되었고[175], 명확한 결과는 얻지 못했으나 자실체 형성관련 유전자 찾기 시도도 행하여져 미확인 6개의 DNA PCR산물이 얻어졌다[202]. 군사체 배양조건은 배지 MMM (mushroom minimal media), pH 6~8, 온도 25°C가 양호하며, cordycepin 생산효율을 높으려면 온도 24°C, pH 6.0~10.0, YM배지에 탄소원 glucose와 질소원 tryptone을 각각 1% 첨가 시 양호한 결과를 얻었다[166]. CM추출물의 항균효과는 균주 특이적 경향을 보였다[142].

### 항암효능

CM으로부터 추출한 다당류의 복수암 및 고형암에 대한 억제율을 조사한 결과 복수암 20~40% 억제, 고형암 90% 억제효과를 보였다[6]. 9개의 생약성분 복합물질인 항암단의 구성 성분 중 동충하초의 항암 활성이 우수함을 확인하였고[97], 또한 CM의 열수추출물이 고형암 억제효과가 우수하며 이는 면역증강효과와 관련성이 있을 것임을 추론했고 이 효과 역시 cordycepin 단일물질보다 효과가 우수하였다[102]. CM 추출물이 대조군에 비해 IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 와 같은 Th1 cytokine의 분비를 증가 시켰고 IL-4, IL-10과 같은 Th2 cytokine의 분비에는 영향을 미치지 않았다. 그리고 NK세포의 세포활성을 현저히 증가시켜 세포성 면역력 강화에 의한 면역력이 증가되는 것으로 추찰된다[71]. 또 다른 실험에서도 CM이 대식세포와 NK세포활성등 면역 조절 능력을 증가시켜 항암 효과를 높이는 것으로 사료된다[35, 58]. NCI-H460 세포이식 nude mouse에 대해 CM 추출물 섭취는 수명 연장 효능, 중앙무게

및 크기 감소 등 항종양 효과가 있음이 확인되었다[157]. CM이 면역조절 능력향상으로 인해 항 종양 효능이 있음이 여러 논문에서 확인되고 있다[18, 35, 58, 101].

### 항산화 및 항염증 효과

CM 추출물의 체내 염증반응을 유도하는 peroxinitrite, NO (nitric oxide) 억제 및 염증유전자 COX-2의 발현억제[23], 균사체 합성 법제유황의 실험에서의 항산화효능 확인[17], 동충하초와 부추의 적절한 혼합추출물에서의 항산화 및 항암효능도 확인되었다[44]. 전자공여능과 아질산염 소거능에서 균사체가 자실체보다 우수하며 용매 별로는 에탄올 추출물이 물 추출물보다 우수하였다[143]. 또 동충하초 영지 상항 버섯 등의 버섯 복합물의 항산화 효과가 농도 의존적으로 우수함이 확인되었다[57]. CCL<sub>4</sub> 유도 간에서의 동충하초 독성 실험 결과 동충하초가 직접적인 free radical의 강한 소거작용을 지니고 있으며, 생체내에서는 free radical의 생성을 억제시키고 동시에 superoxide dismutase 활성을 증가시켜 해독을 촉진함으로써 free radical에 의해 생길 수 있는 간 장애를 해소 가능한 것으로 추찰된다[127]. CM이 간의 대사효소인 ADH (alcohol dehydrogenase), ALDH (acetaldehyde dehydrogenase)의 활성을 증가시켜 알코올의 분해 대사를 촉진시키고 사염화탄소 유도 간 독성을 해독하는 능력이 우수하였다[55, 110]. 곰팡이 유래 CM 추출물도 CCL<sub>4</sub> 유도 간에서의 간 조직의 보호와 간세포의 기능유지에 유효함이 확인되었다[56]. CM이 간의 총지질, 콜레스테롤 농도, 간과 혈청의 중성 지질 농도를 낮추고, HDL-콜레스테롤 비율은 증가시키고 동맥경화지수는 감소시켰다[27, 89, 90, 114].

### 항 당뇨 효과

CM이 간세포와 췌장의 β-세포에만 존재하며 간의 당 대사를 조절하고 췌장에서의 인슐린분비를 조절하는 glukokinase 활성을 현저히 증가시켜 혈중포도당의 급격한 상승을 억제하며[75], II형 당뇨병 모델 mouse (db/db mouse)로 실험한 바 추출물의 농도 의존적인 혈당 감소효과가 크게 나타났다[30]. CM 추출물이 당 대사 관련효소인 GCK (glukokinase), PDH (pyruvate dehydrogenase), ACC (acetyl CoA carboxylase)의 mRNA 발현에 미치는 영향을 검토한 결과 공시한 다른 소재(자소엽, 단삼, 전칠, 명월초의 물추출물)에 비해 현저히 발현을 증가시킴으로 혈당 강하 작용을 보인 것으로 판단된다[74].

### 혈전용해관련 효소의 분리, 특성분석 및 다당체 생산

혈전용해와 관련 피브린 분해 효소들이 CM으로부터 분리되어 생화학적 특성들이 연구되었다. 분자량 34 kDa의 피브린 분해효소[20], 고온에서도 안정한 열안정성 피브린 분해효소[85], 분자량 52 kDa의 피브린 분해효소들이 CM으로부터 분리되어 보고되었다[78]. 또한 CM의 균사체 배양으로부터 다

양한 생리활성효과를 지닌 다당체 생산을 위한 배양조건들이 보고되었다[72, 85, 86, 151].

### 학습 인지 기억 능력 향상 기능

비록 농도 의존적이지만 건강한 쥐와 허혈성 뇌졸중 쥐의 학습과 기억향상에 CM의 생리활성물질인 cordycepin이 영향을 한다는 매우 재미있는 연구결과도 보고되었다[10].

### CM균사체배양에 의한 유기게르마늄의 생산

세포내 산소 공급 증진, 혈액의 정화, 체내 중금속의 배출, NK세포와 대식세포활성화, 인터페론 분비 유도, T림파구의 생산 조절 등 다양한 기능을 가진 유기게르마늄의 생산이 CM 동충하초 균사체 배양으로 가능하게 되었다[84]. 이와 같은 결과는 무기 게르마늄의 배지 첨가 배양에 의해 가능하며 기능성 식품, 기능성 화장품 및 관련약품의 개발에 응용될 수 있으리라 추찰된다[84].

### Cordycepin의 생물농약으로서의 가능성

CM의 자실체의 methanol 추출물이 해충인 배추좀나방 (*Plutella xylostella*)의 유충을 치사시키는 기능을 가지고 있음이 밝혀졌다[77]. 치사 주성분이 바로 cordycepin이라는 것이다. 작용기작도 흥미롭다. Cordycepin이 해충 피부의 chitin 합성을 방해하는 것이 아니라 해충의 위에 독성을 가함으로 치사시킨다는 점이다[77]. 이의 생물농약으로서의 응용은 추후 세밀한 연구추진에 의해 달성 가능한 것으로 추찰된다.

### CM 추출물에 의한 멜라닌 생합성 유전자 제어 가능성

검은 피부로의 변화에 관련성이 큰 멜라닌 생합성과 관련된 수종의 효소 중 특히 티로시나제(tyrosinase)효소는 멜라닌 색소 생합성의 초기 반응 조절 주 효소이다. CM추출물이 티로시나제 프로모터가 삽입되어 형질전환된 B16 mouse melanoma cell의 해당 프로모터의 발현유무 및 세포독성에 미치는 영향을 실험한 바, 눈꽃동충하초, 밀리타리스 동충하초, 복령, 상항, 영지 등 공시 5종의 버섯추출물 모두 티로시나제 프로모터의 발현억제 효과가 있었지만 이들 중 가장 우수한 것은 눈꽃동충하초와 상항버섯이었다[16]. CM은 중 정도의 프로모터 억제 효과를 보였다. 이 같은 억제효과는 세포독성과 깊은 관련성이 있는 것으로 사료된다[16].

### 동충하초의 원조인 *C. sinensis*에 대한 소고

동충하초라 하면 *Cordyceps sinensis*를 떠올리는데 이 동충하초는 중국에서 오랜 역사를 가지고 의약품과 거의 동일시한다. 우리나라에서는 자생되지 않고 산업화도 미약하지만 중국과 해외의 과학자들은 이 동충하초에 대한 흥미가 높다. 수많은 연구논문이 있고 review도 많으니 참고 바란다[7, 8, 12, 14, 15, 24, 39, 48, 52, 66, 67, 83, 92, 98, 107, 121, 136, 140,

161, 162, 167, 173, 177, 178, 180, 188, 194, 200, 207, 208, 210-212].

#### 붉은자루 동충하초(*C. pruinosa*)의 생산형태 및 약리성

우리나라에서 누에눈꽃동충하초(*P. tenuipes*), 밀리타리스 동충하초(*C. militaris*) 다음으로 연구가 진척된 동충하초는 붉은자루 동충하초(*C. pruinosa*)로 보인다. 붉은자루동충하초의 배양조건은 균주에 따라 상당히 달라 균주 특이적 배양조건이 확립되어야 할 것이다[36, 79, 171]. 적합배지는 균주에 따라 다르나 고체배지로는 PDA 및 MMMA (mushroom minimal medium agar), 액체배지는 SDYM (Sabourand's dextrose yeast extract medium)로 보이며 pH 범위는 다소 넓은 pH 4.0~9.5이다[79, 171]. 붉은자루 누에동충하초생산을 위한 자실체발생온도는 21~25℃, 습도 91% R.H. 이상, 광 1,500 lx 이상에서 양호하며 누에 접종시기는 5령 유충보다는 번데기 시기가 좋고 이때의 접종방법은 포자액의 분무가 아닌 주사 접종법이 매우 좋았다[42]. 염증성 장염(IBM: inflammatory bowel disease)은 장의 면역시스템에 문제가 있고 그 중심에 nuclear transcription factor kappa B (NF-κB)의 활성증가가 원인으로 보이는데 이 전사인자의 활성을 억제하여 면역기능을 증가시키는 기능을 하는 것이 바로 붉은자루 동충하초이다[28, 81]. 또한 붉은자루 동충하초의 부탄올 추출물이 자궁경부암 세포주의 세포사 촉진에 효과가 있음이 보고되었다[70, 158]. 이와 같이 붉은자루 동충하초의 항암효과가 보다 광범위하게 나타날 것으로 기대되는 바 이것에 대한 추가적 연구가 필요하고 붉은자루 누에동충하초 생산가능성도 충분히 존재함이 실험적으로 확인되었으므로 이에 대한 후속연구도 필요하다고 사료된다. 또한 붉은자루 동충하초의 압출성형에 의한 용해도 증대가 가능하고 압출성형 미 분쇄시료가 건조 미 분쇄시료보다 산화억제력도 우수함이 인정되어 추가적 보완 실험으로 더 좋은 재료로의 가공이 가능할 것으로 보인다[68].

#### 기타 연구 보고된 동충하초

매미동충하초(*Paecilomyces sinclairii*)는 신장에의 독성이 있음이 보고되었고[19, 50, 51, 68], 노린재동충하초(*Cordyceps nutan*)의 배양조건과 독성 및 항산화능에 대해[109], 벌동충하초(*Cordyceps sphecocephala*)의 다당단백 복합체 생산에 대해[138], 기타 *Cordyceps hepialidicola* [124], *Cordyceps gumii* 의 신변종과 무성세대에 대하여[122], *Paecilomyces fumosoroseus* [32], *Metacordyceps chlamydosporia* [73] 등에 대해서도 연구 보고가 있다.

#### 감사의 글

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

#### References

- Ahn, H. Y., Cha, J. Y., Heo, S. J., Kang, M. J., Lee, J. H., Park, S. H. and Cho, Y. S. 2011. Effect of Cordycepin-enriched *Cordyceps militaris* powder on tissues lipid peroxidation and antioxidative activity in orotic acid-induced fatty liver model rats. *J. Life Sci.* **21**, 1407-1414.
- Ahn, H. Y., Cha, J. Y., Jeong, Y. K. and Cho, Y. S. 2013. Antioxidative activity and chemical characteristics of cordycepin-enriched *Cordyceps militaris* JLM0636 powder. *J. Life Sci.* **23**, 249-258.
- Ahn, H. Y., Lee, J. H., Kang, M. J., Cha, J. Y. and Cho, Y. S. 2012. Fibrinolytic activity and chemical properties of cordycepin-Enriched *Cordyceps militaris* JLM 0636. *J. Life Sci.* **22**, 226-231.
- Ahn, T. W., Lim, S. R. and Wang, S. K. 2002. Effect of Kimchi containing *Cordyceps sinensis* extract on the immune function of Balb/c mice. *Kor. J. Oriental Preventive Medical Society* **6**, 156-167.
- Bae, J. S., Park, N. S., Jin, B. R., Lee, H. O., Park, E. J., Tolgor, B., Li, Y. and Lee, S. M. 2002. Determination of the ribosomal DNA internal transcribed spacers and 5.8S rDNA sequences of *Cordyceps* species. *Int. J. Indust. Entomol.* **5**, 85-91.
- Ban, K. W. 1999. Artificial culture of some entomopathogenic fungi and their biological activity. Ms. dissertation. Dongguk University, Seoul, Korea.
- Buenz, E. J., Bauer, B. A., Osmundson, T. W. and Motley, T. J. 2005. The traditional Chinese *Cordyceps sinensis* and its effects on apoptotic homeostasis. *J. Ethnopharmacol.* **96**, 19-29.
- Buenz, E. J., Weaver, J. G., Bauer, B. A., Chalpin, S. D. and Badley, A. D. 2004. *Cordyceps sinensis* extracts do not prevent Fas-receptor and hydrogen peroxide-induced T-cell apoptosis. *J. Ethnopharmacol.* **90**, 57-62.
- Bunyapaiboonsri, T., Yoiprommarat, S., Srisano, U., Choo-wong W., Tasanathai K., Hywel-Jones N. L., Luangsa-ard, J. J. and Isaka, M. 2011. Isriotins G-J from cultures of the *Lepidoptera* pathogenic fungus *Isaria tenuipes*. *Tetrahedron Lett.* **4**, 283-286.
- Cai, Z. L., Wang, C. Y., Jiang, Z. J., Li, H. H., Liu, W. X., Gong, L. W., Xiao, P. and Li, C. H. 2013. Effects of cordycepin on Y-maze learning task in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **714**, 24-253.
- Cha, J. Y., Ahn, H. Y., Heo, S. J., Park, S. H., Jeong, Y. K. and Cho, Y. S. 2011. Improvement effect of cordycepin-enriched *Cordyceps militaris* JLM0636 powder against orotic acid-induced fatty liver in rats. *J. Life Sci.* **21**, 1274-1280.
- Cha, S. H., Kim, J. C., Lim, J. S., Yoon, C. S., Koh, J. H., Chang, H. I. and Kim, S. W. 2006. Morphological characteristics of *Cordyceps sinensis* 16 and production of mycelia and exo-biopolymer from molasses in submerged culture. *J. Ind. Eng. Chem.* **12**, 115-120.
- Cha, W. S., Cho, B. S. and Park, S. Y. 2004. A study on the composition of *Cordyceps militaris* extract and mycelium. *J. Life Sci.* **14**, 727-731.
- Chen, P. X., Wang, S., Nie, S. and Marcone, M. 2013.

- Properties of *Cordyceps sinensis*. *J. Funct. Foods* **5**, 550-569.
15. Chen, Y. Q., Wang, N., Qu, L. H., Li, T. H. and Zhang, W. M. 2001. Determination of the anamorph of *Cordyceps sinensis* inferred from the analysis of the ribosomal DNA internal transcribed spacers and 5.8S rDNA. *Biochem. Syst. Ecol.* **29**, 597-607.
  16. Chin, J. E., Lee, H. S. and Kim, K. C. 2006. Effect of mushroom extracts on tyrosinase promoter. *Kor. J. Sanitation* **21**, 1-8.
  17. Cho, H. E., Kim, H. J., Choi, Y. H., Lee, K. N. and Chong, M. S. 2009. Study on the anti-oxidative activity and anti-inflammatory effects of processed sulfur with *Cordyceps militaris* mycelium. *Kor. J. Ori. Physiol. Pathol.* **23**, 360-367.
  18. Cho, M. A. Lee, D. S., Kim, M. J. Sung, J. M. and Ham, S. S. 2003. Antimutagenicity and cytotoxicity of cordycepin isolated from *Cordyceps militaris*. *Food Sci. Biotechnol.* **12**, 472-475.
  19. Cho, Y. J., Park, J. P., Hwang, H. J., Kim, S. W., Choi, J. W. and Yun, J. W. 2002. Production of red pigment by submerged culture of *Paecilomyces sinclairii*. *Lett. Appl. Microbiol.* **35**, 195-202.
  20. Choi, D. B., Cha, W. S., Park, N., Kim, H. W., Lee, J. H., Park, J. S. and Park, S. S. 2011. Purification and characterization of a novel fibrinolytic enzyme from fruiting bodies of Korean *Cordyceps militaris*. *Bioresour. Technol.* **102**, 3279-3285.
  21. Choi, I. Y., Choi, J. S., Yu, Y. J. and Lee, W. H. 2001. Analysis of genetic relationship of entomogenous fungi in Korea by morphological characteristics and RAPD. *Kor. J. Mycol.* **29**, 34-40.
  22. Choi, I. Y., You, Y. J., Choi, J. S. and Lee, W. H. 2000. Genetic relationships of internal transcribed spacer (ITS) regions on entomopathogenic fungi by RFLP. *Kor. J. Mycol.* **28**, 112-117.
  23. Choi, J. H., Kim, G. S., Lee, S. E., Cho, J. E., Sung, G. H., Lee, D. Y., Kim, S. Y., Lee, T. H. and Noh, H. J. 2012. Anti-inflammatory effects of *Cordyceps militaris* extracts. *J. Mushrooms* **10**, 249-253.
  24. Choi, J. W. 2011. Anti-diabetic effect of the exopolysaccharides (EPS) produced from *Cordyceps sinensis* on *ob/ob* mice. *Kor. Soc. Biotech. Bioeng. J.* **26**, 33-40.
  25. Choi, Y. S., Kim, H. K., Lee, B. J. and Kim, Y. G. 2009. Characteristics and breeding of a new variety *Cordyceps militaris* 「Yedang 3」. *J. Mushrooms* **7**, 182-186.
  26. Choi, K. S. and Jung, H. Y. 2015. Mosquito control using entomopathogenic fungi. *Kor. J. Mycol.* **43**, 77-87.
  27. Chung, E. J., Kim, S. Y., Nam, Y. J., Park, J. H., Hwang, H. J. and Lee, Y. C. 2005. Effects of kale juice powder on serum lipids, folate and plasma homocystein levels in growing rats. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **34**, 1175-1181.
  28. Cui, D. 2009. *Cordyceps pruinosa* for the treatment of inflammatory bowel disease. *Irr. J. Med. Hypotheses Ideas* **3**, 1-4.
  29. Das, S. K., Masuda, M., Sakurai, A. and Sakakibara, M. 2010. Medicinal uses of the mushroom *Cordyceps militaris* : current state and prospect. *Fitoterapia* **81**, 961-968.
  30. Davaa, V., Han, J. T., Park, J. K. and Choi, S. Y. 2010. Effects of *Cordyceps militaris* on blood glucose level in *db/db* mouse. *Bull. Anim. Biotechnol.* **3**, 15-23.
  31. Dong, J. Z., Lei, C., Zheng, X. J., Al, X. R., Wang, Y. and Wang, Q. 2012. Light wavelengths regulate growth and active components of *Cordyceps militaris* fruit bodies. *J. Food Biochem.* **37**, 578-584.
  32. Dunlap, C. A., Biresaw, G. and Jackson, M. A. 2005. Hydrophobic and electrostatic cell surface properties of blastospores of the entomopathogenic fungus *Paecilomyces fumosoroseus*. *Colloids Surf B Biointerfaces* **46**, 261-266.
  33. Fukatsu, T., Sato, H. and Kuriyama, H. 1997. Isolation, inoculation to insect host, and molecular phylogeny of entomogenous fungus *Paecilomyces tenuipes*. *J. Invertebr. Pathol.* **70**, 203-208.
  34. Guillamon, E., Garcia-Lafuente, A. Lozano, M., D'arrigo, M., Rostagno, M. A., Villares, A. and Martinez, J. A. 2010. Edible mushrooms: role in the prevention of cardiovascular diseases. *Fitoterapia* **81**, 715-723.
  35. Ha, J. W., Yoo, H. S., Shin, J. W., Cho, J. H., Lee, N. H., Yoon, D. H., Lee, Y. W., Son, C. G. and Cho, C. K. 2006. Effect of *Cordyceps militaris* extract on tumor immunity. *Kor. J. Orient. Med.* **27**, 12-29.
  36. Ham, E. J. 2008. Characteristics of cultural conditions for fruiting body formation of *Cordyceps pruinosa*. Ms. dissertation. Kangwon National University, Kangwon, Korea.
  37. Han, D. S., Song, H. N. and Kim, S. H. 1999. Dongchunghacho: New functional Food. *Food Sci. Ind.* **32**, 56-63.
  38. Heo, J. C., Nam, S. H., Kang, S. W., Hong, I. P., Lee, K. K., Park, J. Y., Kim, K. H., Han, S. Y. and Lee, S. H. 2007. Comparison of antioxidant, anticancer and immunomodulation activities of extracts from *DongChongXiaCao*. *Kor. J. Food Preserv.* **14**, 681-687.
  39. Holliday, J. C., Cleaver, P., Loomis-Powers, M. and Patel, D. 2004. Analysis of quality and techniques for hybridization of medicinal fungus *Cordyceps sinensis*(Berk.)Sacc. (Ascomycetes). *Int. J. Med. Mushrooms* **6**, 151-164.
  40. Hong, I. P., Choi, Y. S., Woo, S. O., Han, S. M., Kim, H. K., Lee, M. R., Nam, S. H., and Ha, N. G. 2011. Stimulatory effect of *Cordyceps militaris* on testosterone production in male mouse. *Kor. J. Mycol.* **39**, 148-150.
  41. Hong, I. P., Nam, S. H., Jung, I. Y., Sung, G. B., Nam, H. W., Kang, S. W., Hur, H., Lee, M. W. and Guo, S. X. 2004. Optimization of mycelial growth of entomogenous fungi of the genus *Cordyceps*. *J. Mushrooms* **2**, 149-156.
  42. Hong, I. P., Nam, S. H., Jung, I. Y., Sung, K. B., Kim, H. B., Jung, I. M., Cho, S. M. and Lee, M. W. 2005. Biological activities and artificial cultivation of *Cordyceps pruinosa* Petch. *J. Mushrooms* **3**, 133-139.
  43. Hong, I. P., Nam, S. H., Sung, G. B., Lee, K. G., Cho, S. M., Seok, S. J., Hur, H., Lee, M. W. and Guo, S. X. 2009. Chemical composition of main *Cordyceps* species in Korea. *Int. J. Indust. Entomol.* **18**, 13-17.
  44. Hong, S. M., Cho, H. D., Kim, J. H., Lee, J. Y., Park, J. M. and Seo, K. I. 2016. Anti-oxidant and anti-proliferative effects of water extract mixture of *Cordyceps militaris* and *Allium tuberosum*. *J. Life Sci.* **26**, 805-811.

45. Hur, H. 2008. Chemical ingredients of *Cordyceps militaris*. *Mycobiology* **36**, 233-235.
46. Hur, H., Lee, M. W. and Hong, I. P. 2005. Biological activities of an entomogenous fungus, *Paecilomyces tenuipes* grown on silkworm. *J. Mushrooms* **3**, 90-94.
47. Jang, Y. S. and Hong, S. W., 1986. Notes on unrecorded fleshy fungi of *Cordyceps* in Korea. *Kor. J. Mycol.* **14**, 85-88.
48. Jeong, H. S., Lee, J. R. and Kim, S. C. 2006. Effects of *Cordyceps sinensis* water extract on the cytokine in ovalbumin-induced asthma mouse. *Kor. J. Ori. Physiol. Pathol.* **20**, 973-979.
49. Jeong, J. W., Jin, C. Y., Kim, M. O., Lee, J. Y., Choi, Y. H. and Lee, J. D. 2009. RAPD analysis and cordycepin concentration of hybridized *Cordyceps militaris* strains by mating. *Kor. J. Mycol.* **37**, 86-90.
50. Jeong, M. H., Kim, Y. W., Min, J. R., Kwon, M., Han, B. S., Kim, J. G. and Jeong, S. H. 2013. Change in kidney damage biomarkers after 13 weeks of exposing rats to the complex of *Paecilomyces sinclairii* and its host *Bombyx mori* larvae. *Food Chem. Toxicol.* **59**, 177-186.
51. Jeong, M. H., Kim, Y. W., Min, J. R., Kwon, M., Han, B. S., Kim, J. G. and Jeong, S. H. 2013. Kidney toxicity induced by 13 weeks exposure to the fruiting body of *Paecilomyces sinclairii* in rats. *Toxicol. Res.* **28**, 179-185.
52. Ji, D. B., Ye, J., Li, C. L., Wang, Y. H., Zhao, J. and Cai, S. Q. 2009. Antiaging effect of *Cordyceps sinensis* extract. *Phytother. Res.* **23**, 116-122.
53. Jo, S. J., Lee, T. H., Chae, D. H. and Han, Y. H. 2004. Optimization of culture condition and media composition on the production of cordycepin by *Cordyceps militaris*. *Kor. J. Microbiol.* **40**, 217-220.
54. Jo, S. J., Lee, T. H., Chae, D. H. and Han, Y. H. 2005. Effect of light conditions on production of cordycepin of *Cordyceps militaris*. *Kor. J. Microbiol.* **41**, 236-238.
55. Jo, S. J., Lee, T. H., Kim, J. M. and Han, Y. H. 2009. Effect of culture broth of *Cordyceps militaris* on recovery of mice hepatic damage caused by benzo(a)pyrene-treatment. *Kor. J. Microbiol.* **45**, 416-418.
56. Jo, W. S., Nam, B. H., Oh, S. J., Choi, Y. J., Kang, E. Y., Hong, S. H., Lee, S. H. and Jeong, M. H. 2008. Hepatic protective effect and single-dose toxicity study of water extract of *Cordyceps militaris* grown upon *Protactia dreujtarsis*. *Kor. J. Food Sci. Technol.* **40**, 106-110.
57. Jun, D. H., Kim, H. Y., Han, S. I., Kim, Y. H., Kim, S. G. and Lee, J. T. 2013. Studies on antioxidant effect of mushroom complex. *J. Life Sci.* **23**, 377-382.
58. Jung, H. S., Kwon, J., Lee, T. G., Lee, K. G. and Oh, C. H. 2002. Immuno-modulatory and anti-carcinogenic property of *Cordyceps militaris* and *Paecilomyces japonicus*. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* **16**, 327-331.
59. Jung, I. Y., Nam, S. H., Hong, I. P. and Yu, S. H. 2003. Study of optimal pathogenicity condition on *Cordyceps*. *Kor. J. Seric. Sci.* **45**, 31-33.
60. Jung, K. H. and Jeong, C. S. 2002. Antidiabetic effect of *Cordyceps militaris* and *Paecilomyces japonicus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Fd Hyg. Safety* **17**, 210-215.
61. Jung, M. H. and Park, G. S. 2002. Comparison of sensory and mechanical properties of breads with *Paecilomyces japonica* and *Cordyceps militaris* powder by storage time and temperature. *Kor. J. Soc. Food. Cookery Sci.* **18**, 280-289.
62. Jung, M. H. and Park, G. S. 2002. Effect of *Paecilomyces japonica* and *Cordyceps militaris* powder on quality characteristics of bread. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **31**, 743-748.
63. Jung, S. H., Lee, Y. S., Lim, S. S., Kim, Y. S., Lee, S. H. and Shin, K. H. 2009. Hepatoprotective and antioxidant capacities of *Paecilomyces japonica* and *Cordyceps sinensis* in rats with CCL4-induced hepatic injury. *Kor. J. Hort. Sci. Technol.* **27**, 668-672.
64. Kana-uchi, A. and Fukatsu, T. 1999. Light-induced fruit body formation of an entomogenous fungus *Paecilomyces tenuipes*. *Mycoscience* **40**, 349-351.
65. Khachatourians, G. G. and Uribe, D. 2004. *Applied Mycology & Biotechnology* (Genomics of entomopathogenic fungi in fungal genomics of volume 4), pp. 353-378, Elsevier B.V.
66. Khan, M. A., Tania, M., Zhang, D. Z. and Chen, H. C. 2010. *Cordyceps* mushroom: A potent anticancer nutraceutical. *The Open Nutraceutical Journal* **3**, 179-183.
67. Kim, C. K., Roh, S. S. and Seo, Y. B. 2007. Research on effects of *Cordyceps sinensis* in arthritis synovial cells. *Kor. J. Herbology* **22**, 67-76.
68. Kim, D. E., Sung, J. M. and Kang, W. S. 2005. Extrusion-cooking Using Twin-screw Extruder on *Cordyceps Pruinosa*. *J. Biosystems Eng.* **30**, 8-16.
69. Kim, H. C., Choi, B. S., Sapkota, K., Kim, S. U., Lee, H. J., Yoo, J. C. and Kim, S. J. 2011. Purification and characterization of a novel, highly potent fibrinolytic enzyme from *Paecilomyces tenuipes*. *Process Biochemistry* **46**, 1545-1553.
70. Kim, H. G., Son, H. S., Yoon, D. H., Son, B. W., Park, S. M., Sung, G. H., Cho, J. Y., Park, H. Y., Choi, S. J., Song, W. O., Hwang, K. C. and Kim, T. W. 2010. *Cordyceps pruinosa* extracts induce apoptosis of HeLa cells by a caspase dependent pathway. *J. Ethnopharmacol.* **128**, 342-351.
71. Kim, H. J., Lee, T. H., Kwon, Y. S., Son, M. W. and Kim, C. K. 2012. Immunomodulatory activities of ethanol extract of *Cordyceps militaris* in immunocompromised mice. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **41**, 494-500.
72. Kim, H. O. and Yun, J. W. 2005. A comparative study on the production of exopolysaccharides between two entomopathogenic fungi *Cordyceps militaris* and *Cordyceps sinensis* in submerged mycelial cultures. *J. Appl. Microbiol.* **99**, 728-738.
73. Kim, H. S., Adhikari, M., Yadav, D. R., Kim, S. W., Um, Y. H., Lee, H. B. and Lee, Y. S. 2016. First report of *Metacordyceps chlamydosporia* (*Cordyceps chlamydosporia*) isolated from soil in Korea. *Kor. J. Mycol.* **44**, 48-50.
74. Kim, H. S., Kim, T. W., Kim, D. J., Kim, K. K. and Choe, M. 2013. Effects of medicinal plant water extracts on expression of anti-diabetic enzymes mRNA. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **42**, 1008-1014.
75. Kim, H. S., Rho, Y. J. and Choe, M. 2005. *Cordyceps militaris* increases hepatic glukokinase activities. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **34**, 158-161.

76. Kim, J. K. and Kang, H. W. 2011. Genetic diversity of *Paecilomyces japonica* and *Cordyceps militaris* strains by URP-PCR fingerprint. *Kor. J. Mycol.* **39**, 180-184.
77. Kim, J. R. Yeon, S. H., Kim, H. S. and Ahn, Y. J. 2002. Larvicidal activity against *Plutella xylostella* of cordycepin from the fruiting body of *Cordyceps militaris*. *Pest Manag. Sci.* **58**, 713-717.
78. Kim, J. S., Sapkota, K., Park, S. E., Choi, B. S., Kim, S., Hiep, N. T., Kim, C. S., Cho, H. S., Kim, M. K., Chun, H. S., Park, Y. and Kim, S. J. 2006. A fibrinolytic enzyme from the medicinal mushroom *Cordyceps militaris*. *J. Microbiol.* **44**, 622-631.
79. Kim, J. Y., Kwon, H. W., Sung, G. H., Choi, H. K. Sung, J. M. and Kim, S. H. 2013. Reassessment of the growth properties of mycelium among *Cordyceps pruinosa* isolates according to cultivation conditions. *Kor. J. Mycol.* **41**, 231-235.
80. Kim, K. M., Kim, K. Y., Kim, S. E., Kim, Y. D., Kim, J. C., Nam, J. H., Ryu, K. S., Moon, J. Y., Park, J. M., Bae, D. K., Shin, B. S., Yang, S. Y., Woo, K. W., Yun, J. S., Lee, S. M., Lee, Y. K., Lee, W. J., Lee, Y. W., Lim, S. H., Cho, S. Y., Chae, D. S., Han, M. S. 2000. *Centennial Anniversary Report in the Development of Sericultural Science and Technology*, pp. 113-389, Korean Society of Sericultural Science and National Institute of Agricultural Science, Han Lim Won Publishing Co., Seoul, Korea.
81. Kim, K. M., Kwon, Y. G., Chung, H. T., Yun, Y. G., Pae, H. O., Han, J. A., Ha, K. S., Kim, T. W. and Kim, Y. M. 2003. Methanol extract of *Cordyceps pruinosa* inhibits *in vitro* and *in vivo* inflammatory mediators by suppressing NF- $\kappa$ B activation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **190**, 1-8.
82. Kim, S. A., Son, H. J., Kim, K. K., Park, H. C., Lee, S. M., Cho, B. W. and Kim, Y. G. 2011. Characterization and production of thermostable and acid stable extracellular fibrinolytic enzymes from *Cordyceps militaris*. *Int. J. Indust. Entomol.* **22**, 83-93.
83. Kim, S. D. 2010. Isolation, structure and cholesterol esterase inhibitory activity of a polysaccharide, PS-A, from *Cordyceps sinensis*. *J. Kor. Soc. Appl. Biol. Chem.* **53**, 784-789.
84. Kim, S., Kim, J. S., Sapkota, K., Choi, B. S., Park, S. E., Park, Y., Chun, H. S., Yoo, J. C., Choi, H. S., Kim, M. K. and Kim, S. J. 2006. Biosynthesis of organic germanium using *Cordyceps militaris*. *Kor. J. Mycol.* **34**, 84-87.
85. Kim, S. W., Hwang, H. J., Xu, C. P., Sung, J. M., Choi, J. W. and Yun, J. W. 2003. Optimization of submerged culture process for the production of mycelial biomass and exopolysaccharides by C738. *J. Appl. Microbiol.* **94**, 120-126.
86. Kim, S. W., Xu, C. P., Hwang, H. J., Choi, J. W., Kim, C. W. and Yun, J. W. 2003. Production and characterization of exopolysaccharides from an entomopathogenic fungus *Cordyceps militaris* NG3. *Biotechnol. Prog.* **19**, 428-435.
87. Kim, W. G., Seok, S. J., Weon, H. Y., Lee, K. H., Lee, C. J. and Kim, Y. S. 2010. Isolation and identification of entomopathogenic fungi collected from mountains and islands in Korea. *Kor. J. Mycol.* **38**, 99-104.
88. Kim, Y. D., Kwak, S. H., Kim, K. J., Seo, K. S., Park, T. Y., Yu, K. Y. and Jin, S. W. 2014. The analysis of useful components in *Flammulina velutipes* fruit body, *Flammulina velutipes* mycelium and *Cordyceps militaris* mycelium. *J. Mushrooms* **12**, 193-200.
89. Koh, J. B. 2001. Effect of fruiting body of *Cordyceps militaris* on growth, lipid and protein metabolism, and enzyme activities in male rats. *J. Nutr. Health* **34**, 741-747.
90. Koh, J. B. 2002. The Effects of *Cordyceps militaris* on lipid metabolism, protein levels and enzyme activities in rat fed a high fat diet. *J. Nutr. Health* **35**, 414-420.
91. Koh, J. B. and Choi, M. A. 2003. Effect of *Paecilomyces japonica* on lipid metabolism in rats fed high fat diet. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **32**, 238-243.
92. Koh, J. H., Kim, J. M., Chang, U. J. and Suh, H. J. 2003. Hypocholesterolemic effect of hot-water extract from mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Biol. Pharm. Bull.* **26**, 84-87.
93. Kwack, S. J. and Lee, B. M. 2009. Subacute oral toxicity study of a new type of *Cordyceps*, *Paecilomyces sinclairii*, in Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Res.* **25**, 101-106.
94. Kwon, D. J. 2004. Quality improvement of *Kochujang* using *Cordyceps* sp. *Kor. J. Food Sci. Technol.* **36**, 81-85.
95. Lee, B. J., Lee, M. A., Kim, Y. G., Lee, K. W., Choi, Y. S. and Lee, B. E. 2015. Varietal characteristics of cross-bred *Cordyceps militaris* 'Downhonghco'. *J. Mushrooms* **13**, 151-156.
96. Lee, B. J., Lee M. A., Kim, Y. G., Lee, K. W., Choi, Y. S., Lee, B. E. and Song, H. Y. 2013. Cultural characteristics of *Cordyceps militaris* strain 'Yedang 3' on various media and nutritional conditions. *J. Mushrooms* **11**, 124-130.
97. Lee, D. E., Lee, S. Y., Kim, J. S., Cho, C. K., Yoo, H. S. and Choi, S. J. 2009. Antitumor effect of Hang-Am-Dan(HAD) and its ingredients on Calu6 and MCF-7 human cancer cell lines. *Kor. J. Orient. Med.* **30**, 50-60.
98. Lee, D. H., Kim, J. H., Kim, N. M., Park, J. S. and Lee, J. S. 2002. Manufacture and Physiological Functionality of Korean Traditional Liquors by using *Paecilomyces japonica*. *Kor. J. Mycol.* **30**, 142-146.
99. Lee, E. H., Park, N. S., Park, S. B., Lee, H. O., Jang, C. S., Jin, B. R. and Lee, S. M. 2001. Effects of photoperiods on the growth of the entomopathogenic fungi, *Paecilomyces japonica*, during the production of the silkworm-dongchunghacho, silkworm vegetable wasp and plant worm. *Int. J. Indust. Entomol.* **2**, 83-86.
100. Lee, G. D., Kim, S. K., Jeong, Y. J., Youn, K. S., Shin, S. R. and Ku, J. K. 2001. Optimization on the preparation conditions of instant rice gruel using *Paecilomyces japonica* mycelia. *J. Kor. Soc. Food. Sci. Nutr.* **30**, 870-876.
101. Lee, H. H., Jeong, J. W. and Choi, Y. H. 2016. Induction of apoptotic cell death by cordycepin, an active component of the fungus *Cordyceps militaris*, in AGS human gastric cancer cells. *J. Life Sci.* **26**, 847-854.
102. Lee, H. M., Lee, Y. J. and Park, T. S. 2004. Tumor growth inhibitory and immunomodulatory activities of *Cordyceps militaris* water extracts in ICR mice bearing Sarcoma-180 solid tumor. *J. Kor. Soc. Food. Sci. Nutr.* **33**, 59-65.
103. Lee, H. O., Lee, K. Y., Gu, K. H. and An, Y. M. 1999. Changes of infection ratio on different incubation time after

- inoculation of *Paecilomyces japonica* on the 5<sup>th</sup> larvae in the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Agri. Tech. Dev. Inst.* **3**, 143-146.
104. Lee, H. O., Park, N. S., Baek, J. S. and Cho, G. J. 2000. Characteristics of infection on the host according to the strains of entomopathogenic fungi and inoculation methods in the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Agri. Tech. Dev. Inst.* **4**, 177-181.
105. Lee, H. O., Park, N. S., Baek, J. S. and Cho, G. J. 2000. Characteristics of infection on the host according to the strains of entomopathogenic fungi and inoculation methods in the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Agri. Tech. Dev. Inst.* **4**, 177-181.
106. Lee, J. W. and Lee, K. H. 1991. Classification of isolate of *Ganoderma lucidum*, *Schizophyllum commune* and *Cordyceps* spp. by electrophoretic patterns of isozymes. *Kor. J. Mycol.* **19**, 101-108.
107. Lee, J. Y., Roh, S. S. and Seo, Y. B. 2007. Research on effects of *Cordyceps sinensis* in spleen cells of mouse. *Kor. J. Herbology* **22**, 47-55.
108. Lee, K. M., Hong, I. P., Nam, S. H. and Bae, Y. H. 2008. The cultural characteristics and antibacterial activities of *Cordyceps militaris* and *Paecilomyces tenuipes*. *Kor. J. Appl. Entomol.* **47**, 479-486.
109. Lee, K. M., Lee, G. S., Nam, S. H., Lim, S. C. and Kang, T. J. 2011. Optimization for mycelial growth and inhibitory effect on nitric oxide production of *Cordyceps nutans* Pat. *Kor. J. Appl. Entomol.* **50**, 307-314.
110. Lee, K. W., Nam, B. H., Jo, W. S., Oh, S. J., Kang, E. Y., Cui, Y., Lee, J. Y., Cheon, S. C., Jeong, M. H. and Lee, J. D. 2006. Collection, identification and hepatic effect of native *Cordyceps militaris*. *Kor. J. Mycol.* **34**, 7-14.
111. Lee, S. M. 2005. Artificial production of myceria of entomopathogenic fungi species by using soybeans as host medium. *J. Bior. Dev. Inst.* **8**, 83-89.
112. Lee, S. M. 2005. Section of anti-fungal seat paper for stable cultivation of silkworm-dongchunghacho, *Paecilomyces tenuipes*. *J. Bior. Dev. Inst.* **8**, 123-126.
113. Lee, S. M. and Park, N. S. 1998. Changes of infection ratio of *Paecilomyces japonica* injected on the pupae or adult of the corresponding developmental stages in the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Agri. Tech. Dev. Inst.* **2**, 79-83.
114. Lee, S. M., Park, N. S. and Park, E. J. 2006. Effects of *Cordyceps militaris* cultivated on rice on lipid metabolism in rats fed high fat-cholesterol diet. *J. Food Sci. Nutr.* **11**, 36-41.
115. Lee, S. M., Park, N. S., Cho, S. Y., Hwang, J. S. and Jin, B. R. 2001. Production of the wild entomopathogenic fungi, *Cordyceps militaris*, in the silkworm, *Bombyx mori*. *Int. J. Indust. Entomol.* **3**, 105-108.
116. Lee, S. M., Park, N. S., Jin, B. R., Kang, H. S., Jung, J. H. and Park, E. J. 2006. Effects of *Paecilomyces tenuipes* cultivated in egg yolk on lipid metabolism in rats on a high fat-cholesterol diet. *J. Med. Food* **9**, 214-222.
117. Lee, S. M., Park, N. S., Lee, H. O., Cho, S. Y., Seong, S. I., Moon, J. Y. and Kim, D. H. 1988. Production of vegetable wasp and plant worm by injection of *Paecilomyces japonica* to pupae in the Chinese oak silkworm, *Antheraea pernyi*. *Kor. J. Seric. Sci.* **40**, 176-179.
118. Lee, S. M., Park, S. B., Lee, H. O., Jang, C. S. and Park, N. S. 2000. Development of simple and stable production of silkworm vegetable wasp and plant worm (*Dongchunghacho*) using silkworm larvae and pupae reared with mulberry leaves. *Daesan Nonchong* **8**, 63-70.
119. Lee, W. Y., Rhee, C. H. and Woo, C. J. 2004. Changes of quality characteristics in brewing of *Chungju*(*Sambaekju*) supplemented with dried persimmon and *Cordyceps sinensis*. *Kor. J. Food Preserv.* **11**, 240-245.
120. Lee, Y. H., Choi, W. S., Park, K. H., Choi, Y. J. and Gal, S. W. 2006. Anti-wrinkle effect of mycelial culture broth of *Paecilomyces japonica* in the mixture of cucumber and grape extracts. *J. Life Sci.* **16**, 516-521.
121. Li, S. P., Li, P., Dong, T. T. X. and Tsim, K. W. K. 2001. Determination of nucleosides in natural *Cordyceps sinensis* and cultured *Cordyceps mycelia* by capillary electrophoresis. *J. Pharm. Anal.* **22**, 114-150.
122. Li, Z. Z., Li, C. R., Fan, M. and Lee, M. W. 1999. New variety of *Cordyceps gunnii* (Berk.) Berk. and its *Paecilomyces* anamorph. *Kor. J. Mycol.* **27**, 231-233.
123. Lim, J. H. and Kim B. K. 1973. Taxonomic investigations on Korean higher fungi (II) Two unrecorded species of the genus *Cordyceps* in Korea. *Kor. J. Mycol.* **1**, 13-16.
124. Lim, J. S., Kim, S. H., Choi, J. Y., Park, J. S., Park, S. J. and Shin, K. S. 2001. Cytokine-inducing and T cell mitogenic effects of *Cordyceps hepialidicola*. *J. Microbiol.* **39**, 181-185.
125. Liu, Y. Q., Park, N. S., Kim, Y. K., Kim, K. K., Park, H. C., Son, H. J. and Lee, S. M. 2012. Comparison of the genomic structure of the heat shock protein-88(Hsp88) genes in the four entomopathogenic fungal strains, *Paecilomyces tenuipes* Jocheon-1, *P. tenuipes*, *Cordyceps militaris*, and *C. pruinosa*. *Int. J. Indust. Entomol.* **25**, 99-110.
126. Min, B. R. 1995. Comparison of polypeptide patterns by 2-D PAGE in *Fusarium* species. *Kor. J. Mycol.* **23**, 359-368.
127. Min, G. W., Park, J. H., Shin, S. G., Yoon, C. H., Seo, W. G., Jeong, J. C., Han, Y. H. and Shin, U. S. 2001. Effects of *Cordyceps sinensis* and *Cordyceps militaris* on antioxidation in liver of CCL4-treated rats. *Kor. J. Orient. Med.* **22**, 31-41.
128. Nam, S. H., Hwang, J. S., Cho, S. Y. and Goo, T. W. 1999. Genetic relationship of *Cordyceps* spp. based on transcribed spacer sequences of ribosomal DNA. *Kor. J. Seric. Sci.* **41**, 174-179.
129. Nam, S. H., Jung, I. Y., Hong, I. P., Ji, S. D., Hwang, J. S., Nguyen, M. T. and Han, M. S. 2005. Report on the genus *Cordyceps* and its anamorphs collected in Korea. *Kor. J. Seric. Sci.* **47**, 18-30.
130. Nam, S. H., Jung, I. Y., Hong, I. P., Ji, S. D., Park, H. C., Lee, J. K., Lee, M. R. and Jang, S. J. 2004. Study on the efficient utilization of entomopathogenic fungi, *Cordyceps* species. *Kor. J. Seric. Sci.* **46**, 18-22.
131. Nam, S. H., Jung, I. Y., Ji, S. D. and Cho, S. Y. 2001. The medium development for entomopathogenic fungi by us-



- ing silkworm powder. *Kor. J. Seric. Sci.* **43**, 83-87.
132. Nam, S. H., Lee, K. G., Yeo, J. H., Lee, H. S., Hwang, J. S., Choi, Y. C. and Park, K. H. 2012. Cultivation of *Paecilomyces tenuipes* using mini-kit, small culture container. *Kor. J. Seric. Sci.* **50**, 116-121.
  133. Nam, S. H., Lee, S. J. and Cho, S. Y. 2002. Nomenclatural studies on *Paecilomyces tenuipes* in Korea. *Kor. J. Seric. Sci.* **44**, 28-31.
  134. Nam, S. H., Li, C. R., Li, Z. Z., Fan, M. Z., Kang, S. W., Lee, K. G., Yeo, J. H., Hwang, J. S., Choi, J. Y., Han, S. M. and Lee, K. M. 2011. Long-term preservation, regeneration, and cultivation of *Paecilomyces tenuipes* (Peck) Samson (Ascomycetes), an entomopathogenic fungus inoculated into the silkworm larva of *Bombyx mori*. *Int. J. Med. Mushrooms* **13**, 83-91.
  135. Nam, S. H., Yeo, J. H., Hwang, J. S., Hong, I. P., Han, S. M., Cho, Y. Y., Choi, J. Y., Lee, K. G., Yoon, C. S. and Lee, S. H. 2010. Comparison of physicochemical properties and analysis of sequence structure relationships of commercial *Dongchongxiacao* of three species in Korean market. *Int. J. Indust. Entomol.* **20**, 29-35.
  136. Ng, T. B. and Wang, H. X. 2005. Pharmacological action of *Cordyceps*, a prized folk medicine. *J. Pharm. Pharmacol.* **57**, 1509-1519.
  137. Nilanonta, C., Isaka, M., Kittakoop, P., Trakulnaleamsai, S., Tanticharoen, M. and Thebtaranonth, Y. 2002. Precursor-directed biosynthesis of beauvericin analogs by the insect pathogenic fungus *Paecilomyces tenuipes* BCC 1614. *Tetrahedron* **58**, 3355-3360.
  138. Oh, J. Y., Cho, E. J., Nam, S. H., Choi, J. W. and Yun, J. W. 2007. Production of polysaccharide-peptide complexes by submerged mycelia culture of an entomopathogenic fungus *Cordyceps sphaerocephala*. *Process Biochemistry* **45**, 352-362.
  139. Ohta Y., Lee, J. B., Hayashi, K., Fujita, A., Park, D. K. and Hayashi, T. 2007. *In vivo* anti-influenza virus activity of an immunomodulatory acidic polysaccharide isolated from *Cordyceps militaris* grown on germinated soybeans. *J. Agric. Food Chem.* **55**, 10194-10199.
  140. Pan M. M., Zhang, M. H., Ni, H. F., Chen, J. F., Xu M, Phillips, A. O. and Liu, B. C. 2013. Inhibition of TGF- $\beta$  1/Smad signal pathway is involved in the effect of *Cordyceps sinensis* against renal fibrosis in 5/6 nephrectomy rats. *Food Chem. Toxicol.* **58**, 487-494.
  141. Park E. J., Jeon, G. I., Park, N. S., Jin, B. R. and Lee, S. M. 2007. Antigenotoxic effect of *Paecilomyces tenuipes* cultivated on soybeans in a rat model of 1, 2- dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. *Food Sci. Biotechnol.* **16**, 1064-1068.
  142. Park, C. S., Kwon, C. J., Choi, M. A., Park, G. S., and Choi, K. H. 2002. Antibacterial activity of *Cordyceps* spp. mugwort and pine needle extracts. *Kor. J. Food Preserv.* **9**, 102-108.
  143. Park, C. S., Kwon, C. J., Choi, M. A., Park, G. S., and Choi, K. H. 2002. Antioxidative and nitrite scavenging activities of *Cordyceps militaris* extracts. *Kor. J. Food Preserv.* **9**, 109-113.
  144. Park, E. J., Jeon, G. I., Park, N. S., Jin, B. R. and Lee, S. M. 2007. Antigenotoxic effect of *Paecilomyces tenuipes* cultivated on soybeans in a rat model of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. *Food Sci. Biotechnol.* **16**, 1064-1068.
  145. Park, E. J., Park, N. S., Park, H. R. Jin, B. R. and Lee, S. M. 2006. Fruiting body extracts of *Paecilomyces tenuipes* ameliorate lipid and antioxidant metabolism in rats fed a high fat-cholesterol diet. *Food Sci. Biotechnol.* **15**, 710-714.
  146. Park, G. B., Park, G. B., Shrestha, B. and Sung, J. M. 2004. Investigation on favorable conditions for mycelial growth of *Paecilomyces tenuipes*. *J. Mushrooms* **2**, 21-27.
  147. Park, G. B., Park, G. B., Shrestha, B. and Sung, J. M. 2004. Optimal medium and cultural conditions for synnemata formation of *Paecilomyces tenuipes*. *J. Mushrooms* **2**, 60-68.
  148. Park, I. W., Hwang, G. S., Kim, H. W. and Lee, D. H. 2004. Characterization of acetoxyscirpenol of *Paecilomyces tenuipes* as inhibitor of sodium glucose co-transporters expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *J. Appl. Pharmacol.* **12**, 250-256.
  149. Park, J. E., Kim, G. Y., Park, H. S., Nam, B. H., An, W. G., Cha, J. H., Lee, T. H. and Lee, J. D. 2001. Phylogenetic analysis of caterpillar fungi by comparing ITS 1-5.8S-ITS 2 ribosomal DNA sequences. *Mycobiology* **29**, 121-131.
  150. Park, J. H., Park, N. S., Lee, S. M. and Park, E. J. 2011. Effect of *Dongchunghacho* rice on blood glucose level, lipid profile, and antioxidant metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food. Sci. Biotechnol.* **20**, 933-940.
  151. Park, J. P., Kim, S. W., Hwang, H. J. and Yun, J. W. 2001. Optimization of submerged culture conditions for the mycelial growth and exo-biopolymer production by *Cordyceps militaris*. *Lett. Appl. Microbiol.* **33**, 76-81.
  152. Park, K. M. 2008. Industrialization of mushroom functional substances. *J. Mushrooms* **6**, 1-12.
  153. Park, N. S., Kim, B. Y., Kim, M. A., Lee, H. O., Park, E. J. and Lee, S. M. 2003. Distribution of wild entomopathogenic fungi in mountainous areas of Miryang and Changryung located in the southern part of Korea. *J. Bior. Dev. Inst.* **7**, 81-83.
  154. Park, N. S., Lee, H. O., Park, E. J. and Lee, S. M. 2003. Production of silkworm larval vegetable wasp and plant worm (silkworm larvae *dongchunghacho*) by injection inoculation of *Paecilomyces tenuipes* against the 5<sup>th</sup> instar larvae in the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Bior. Dev. Inst.* **7**, 91-97.
  155. Park, N. S., Lee, K. S., Lee, S. M., Je, Y. H., Park, E. J., Sohn, H. D. and Jin, B. R. 2005. Genomic structure of the Cu, Zn superoxide dismutase (SOD1) gene of *Paecilomyces tenuipes* and *Paecilomyces* sp. *Int. J. Indust. Entomol.* **10**, 35-43.
  156. Park, N. S., Lee, K. S., Sohn, H. D., Kim, D. H., Lee, S. M., Park, E. J., Kim, I. S., Je, Y. H. and Jin, B. R. 2005. Molecular cloning, expression, and characterization of the Cu,Zn superoxide dismutase(SOD1) gene from the entomopathogenic fungus *Cordyceps militaris*. *Mycologia* **97**, 130-138.
  157. Park, S. E., Kim, J. S., Lee, Y. W., Yoo, H. S. and Cho, C. K. 2009. Antitumor activity of water extracts from *Cordyceps militaris* in NCL-H460 cell xenografted nude

- mice. *J. Acupunct. Meridian Stud.* **2**, 294-300.
158. Park, S. M. 2006. *Cordyceps pruinosus* butanol fraction induces apoptosis of Hela by caspase dependent and independent apoptotic pathways. Ms. dissertation. Kangwon National University, Kangwon, Korea.
  159. Park, S. S., Ryu, R. B., Lee, Y. H., Cho, Y. U., Cho, S. J., Choi, Y. J., Park, K. H. and Gal, S. W. 2007. Inhibition of melanine synthesis by mycelial culture broth of *Paecilomyces japonica* in the mulberry leaf extracts. *J. Life Sci.* **17**, 816-821.
  160. Park, S. S., Sung, S. H., Ryu, Y. B., Cho, Y. U., Choi, Y. J., Park, K. H. and Gal, S. W. 2008. Growth inhibition of *Propionibacterium acnes* by mycelial culture broth of *Paecilomyces japonica* in the mulberry leaf extract. *J. Mushrooms* **6**, 32-37.
  161. Paterson, R. Russell, M. 2008. *Cordyceps*-A traditional Chinese medicine and another fungal therapeutic bio-factory. *Phytochemistry* **69**, 1469-1495.
  162. Pedirini, N., Crespo, R. and Juarez, M. P. 2007. Biochemistry of insect epicuticle degradation by entomopathogenic fungi. *Comp. Biochem. Physiol. Part C* **146**, 124-137.
  163. Qi, y., Zhao, X., Lim, Y. L. and Park, K. Y. 2013. Antioxidant and anticancer effects of edible and medicinal mushrooms. *J. Kor. Soc. Food Sci. Nutr.* **42**, 655-662.
  164. Samson, R. A., Shin, K. H., Lin, Y., Choi, J. H., Shimazu, M. A., Cho, S. Y. and Song, S. K. 1999. Immunostimulating, anti-tumor and antifatigue Effects of Silkworm-dongchunhhacho(*Paecilomyces japonica*). *Proceedings of the First International Symposium on Cordyceps*. Seoul, Korea.
  165. Sanchez-pena, S. R., Lara, J. S. and Medina, R. F. 2010. Occurrence of entomopathogenic fungi from agricultural and natural ecosystems in Saltillo, Mexico, and their virulence towards thrips and whiteflies. *J. Insect Sci.* **11**, 1-10.
  166. Seo, I. H. 2005. Optimization of media and cultivation condition for mycelium production of *Cordyceps militaris*. Ms. dissertation. Chungnam National University, Daejeon, Korea.
  167. Shashidhar, M. G., Giridhar, P., Sankar, K. U. and Manohar, B. 2013. Bioactive principles from *Cordyceps sinensis*: a potent food supplement. *J. Funct. Foods* **5**, 1013-1030.
  168. Shimizu, D. S. 1997. *Illustrated Vegetable Wasps and Plant Worms in Colour*, 1-437, IeNoHikari Association, Tokyo, Japan.
  169. Shim, J. S., Min, E. G., Chang, H. R., Lee, C. Y., Kim, S. S. and Han, Y. H. 2000. Cytotoxicity against human cancer cell lines by *Paecilomyces tenuipes* DUGM 32001. *Kor. J. Mycol.* **36**, 312-315
  170. Shim, J. Y., Lee, Y. S., Lim, S. S., Shin, K. H., Hyun, J. E., Kim, S. Y. and Lee, E. B. 2000. Pharmacological activities of *Paecilomyces japonica*, a new type *Cordyceps* sp. *Kor. J. Pharmacogn.* **31**, 163-167.
  171. Shin, J. C., Shrestha, B., Lee, W. H., Park, Y. J., Kim, S. Y., Jeong, G. R., Kim, H. K., Kim, T. W. and Sung, J. M. 2004. Distribution and favorable conditions for mycelial growth of *Cordyceps pruinosus* in Korea. *Kor. J. Mycol.* **32**, 79-88.
  172. Shin, K. H., Lim, S. S., Lee, S. H., Lee, Y. S., Jung, S. H. and Cho, S. Y. 2003. Anti-tumor and immune-stimulating activities of the fruiting bodies of *Paecilomyces japonica*, a new type of *Cordyceps* spp. *Phytother. Res.* **17**, 830-833.
  173. Shin, M. K., Roh, S. S. and Seo, Y. B. 2007. Research on effects of *Cordyceps sinensis* in collagen induced arthritis mouse-model. *Kor. J. Herbology* **22**, 57-65.
  174. Shrestha, B. and Sung, J. M. 2005. Notes on *Cordyceps* species collected from the central region of Nepal. *Mycobiology* **33**, 235-239.
  175. Shrestha, B., Park, Y. J., Han, S. K., Choi, S. K. and Sung, J. M. 2004. Instability in *in vitro* fruiting of *Cordyceps militaris*. *J. Mushrooms* **2**, 140-144.
  176. Sohn, H. Y., Shin, Y. K. and Kim, J. S. 2010. Anti-proliferative activities of solid-state fermented medicinal herbs using *Phellinus baumii* against human colorectal HCT116 Cell. *J. Life Sci.* **20**, 1268-1275.
  177. Song, J. H., Park, B. H., Ryu, D. G. and Kwon, K. B. 2008. Protective effect of *Cordyceps sinensis* extract on cytokine-induced cytotoxicity of pancreatic  $\beta$ -cells. *Kor. J. Ori. Physiol. Pathol.* **22**, 791-795.
  178. Song, K. Y. 2003. Induction of cytokines and tyrosine hydroxylase gene by extracts of *Cordyceps sinensis* and *Paecilomyces tenuipes*. Ph. D. dissertation. Chosun University, Gwangju, Korea.
  179. Stensrud, O., Hywel-Jones, N. L. and Schumacher, T. 2005. Towards a phylogenetic classification of *Cordyceps* : ITS nrDNA sequence data confirm divergent lineages and paraphyly. *Mycol. Res.* **109**, 41-56.
  180. Suh, H. J. and Choi, J. W. 2010. Morphological changes by submerged culture conditions for the mycelial optimal growth of *Cordyceps sinensis* and immunological properties of hot water extract of mycelium. *Kor. Soc. Biotech. Bioeng. J.* **25**, 47-54.
  181. Sung, G. H., Hywel-Jones, N. L., Sung, J. M., Luangsa-ard, J. J., Shrestha, B. and Spatobora, J. W. 2007. Phylogenetic classification of *Cordyceps* and the clavicipitaceous fungi. *Stud. Mycol.* **57**, 5-59.
  182. Sung, J. M. 1996. The insect-born fungus of Korea in color, pp. 1-299, Kyohak Publishing Co., LTD. Seoul, Korea.
  183. Sung, J. M., Yoo, Y. B. and Cha, D. Y. 1998. *Mushroom Science*, pp. 556-614, Kyo-Hak Publishing Co. Seoul, Korea.
  184. Sung, J. M., Kim, C. H., Yang, K. J., Lee, H. K. and Kim, Y. S. 1993. Studies on distribution and utilization of *Cordyceps militaris* and *C. nutans*. *Kor. J. Mycol.* **21**, 94-105.
  185. Sung, J. M., Kim, S. H., Yoon, C. S., Sung, G. H. and Kim, Y. W. 1999. Analysis of genetic relationship of *Cordyceps militaris* in Korea by random amplified polymorphic DNA. *Kor. J. Mycol.* **27**, 256-273.
  186. Sung, J. M., Lee, H. K. and Yang, K. J. 1995. Classification of *Cordyceps* spp. by morphological characteristics and protein banding pattern. *Kor. J. Mycol.* **23**, 92-104.
  187. Sung, J. M., Lee, H. K., Choi, Y. S., Kim, Y. Y., Kim, S. H. and Sung, G. H. 1997. Distribution and taxonomy of entomopathogenic fungal species from Korea. *Kor. J. Mycol.* **25**, 239-252.
  188. Wang, Y., Yin, H., Lv, X., Wang, Y., Gao, H. and Wang,

- M. 2010. Protection of chronic renal failure by a polysaccharide from *Cordyceps sinensis*. *Fitoterapia* **81**, 397-402.
189. Wasser, S. P. 2002. Medical mushrooms as a source of anti-tumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **60**, 258-274.
190. Winkler, D. 2010. *Cordyceps sinensis*-A precious parasitic fungus infecting Tibet. *Field Mycol.* **11**, 60-67.
191. Xu, C. P. and Yun, J. W. 2004. Influence of aeration on the production and the quality of the exopolysaccharides from *Paecilomyces tenuipes* C240 in a stirred-tank fermenter. *Enzyme Microb. Technol.* **35**, 33-39.
192. Xu, C. P., Kim, S. W., Hwang, H. J. and Yun, J. W. 2006. Production of exopolysaccharides by submerged culture of an entomopathogenic fungus, *Paecilomyces tenuipes* C240 in stirred-tank and airlift reactors. *Bioresour. Technol.* **97**, 770-777.
193. Xu, C. P., Kim, S. W., Hwang, H. J., Choi, J. W. and Yun, J. W. 2003. Optimization of submerged culture conditions for mycelia growth and exo-biopolymer production by *Paecilomyces tenuipes* C240. *Process Biochemistry* **38**, 1025-1030.
194. Yamaguchi, Y., Kagota, S., Nakamura, K., Shinozuka, K. and Kunitomo, M. 2000. Antioxidant activity of the extracts from fruiting bodies of cultured *Cordyceps sinensis*. *Phytother. Res.* **14**, 647-649.
195. Yang, B. K., Kim, K. N., Jeong, Y. T., Jeong, H., Mehta, P. and Song, C. H. 2008. Hypoglycemic effects of exo-biopolymers produced by five different medicinal mushrooms in STZ-induced diabetic rats. *Mycobiology* **36**, 45-49.
196. Yeon, S. H., Kim, J. R. and Ahn, Y. J. 2007. Comparison of growth-inhibiting activities of *Cordyceps militaris* and *Paecilomyces japonica* cultured on *Bombyx mori* pupae towards human gastrointestinal bacteria. *J. Sci. Food Agric.* **87**, 54-59.
197. Yoo, Y. B., Kong, W. S., Oh, S. J., Cheong, J. C., Jang, K. Y. and Jhune, C. S. 2005. Trends of mushroom science and mushroom industry. *J. Mushrooms* **3**, 1-23.
198. Yoon, T. J., Yu, K. W., Shin, K. S. and Suh, H. J. 2008. Innate immune stimulation of exo-polymers prepared from *Cordyceps sinensis* by submerged culture. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **80**, 1087-1093.
199. You, C. H. 2003. History of mushroom industry in Korea. *J. Mushrooms* **1**, 1-8.
200. Yue, K., Ye, M., Zhou, Z., Sun, W. and Lin, X. 2012. The genus *Cordyceps*: a chemical and pharmacological review. *J. Pharm. Pharmacol.* **65**, 474-493.
201. Yu, Y. J., Seo, K. W., Lee, K. J., Choi, D. C., Choi, J. S., Park, J. S. and Sung, J. M. 2007. Establishment of artificial cultivation technique of *Cordyceps militaris* using a grain media. *J. Mushrooms* **5**, 81-85.
202. Yun, B. U. and Chung, K. C. 2004. Screening of fruiting body formation-specific genes from the medicinal mushroom *Cordyceps militaris* MET7903. *J. Mushrooms* **2**, 145-148.
203. Yun, J. S. 2005. Effect of *Cordyceps*, *Paecilomyces* sp., *Cordyceps pruinosa* and *Paecilomyces japonica*, on the development of domestic silkworm, *Bombyx mori*. *Entomol. Res.* **35**, 199-205.
204. Yun, J. S. 2009. Pathomorphological peculiarity of domestic silkworm, *Bombyx mori* infected with *Cordyceps*, *Paecilomyces tenuipes*. *Kor. J. Pesticide Sci.* **13**, 177-184.
205. Yun, J. S. 2003. Studies on entomopathogenic fungi isolated from dead pine caterpillars, *Dendrolimus spectabilis*. *Kor. J. Entomol.* **33**, 247-252.
206. Yun, J. S. 2001. The effect of *Cordyceps*, *Paecilomyces japonica*, on the cocoon quality of silkworm, *Bombyx mori*. *Kor. J. Entomol.* **31**, 135-138.
207. Zhang, Z. Lei, Z., Lu, Y., Lu, Z. and Chen, Y. 2008. Composition and bioactivity changes in stale rice after fermentation with *Cordyceps sinensis*. *J. Biosci. Bioeng.* **106**, 1-6.
208. Zhao, J., Xie, J., Wang, L. Y. and Li, S. P. 2014. Advanced development in chemical analysis of *Cordyceps*. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **87**, 271-289.
209. Zheng, P., Xia, Y., Xiao, G., Xiong, C., Hu, X., Zhang, S., Zheng, H., Huang, Y., Zhou, Y., Wang, S., Zhao, G., Liu, X., Leger, R. J. and Wang, C. 2011. Genome sequence of the insect pathogenic fungus *Cordyceps militaris*, a valued traditional Chinese medicine. *Genome Biol.* **12**, 1-21.
210. Zhou, X., Gong, Z., Su, Y., Lin, J. and Tang, K. 2009. *Cordyceps* fungi: natural products, pharmacological functions and developmental products. *J. Pharm. Pharmacol.* **61**, 279-291.
211. Zhu, J. S., Halpern, G. M. and Jones, K. 1998. The scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine: *Cordyceps sinensis* Part I. *J. Altern. Complement. Med.* **4**, 289-303.
212. Zhu, J. S., Halpern, G. M. and Jones, K. 1998. The scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine: *Cordyceps sinensis* Part I. *J. Altern. Complement. Med.* **4**, 429-457.

## 초록 : 한국에서 개발된 곤충유래 약용버섯인 누에동충하초의 생산기술개발 및 약리학적 특성

이상몽<sup>1\*</sup> · 김용균<sup>1</sup> · 박현철<sup>1</sup> · 김근기<sup>1</sup> · 손흥주<sup>1</sup> · 홍창오<sup>1</sup> · 박남숙<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>부산대학교 생명자원과학대학 생명환경화학과, <sup>2</sup>부산대학교 생명자원과학대학 생명산업융합연구원)

동충하초(*Cordyceps*)는 B.C. 2,000년 이후로부터 지금까지 중국, 한국, 일본 등 아시아 국가에서 잘 알려진 전통적인 불로장생의 비약으로 사용되어져 왔다. 곤충기생 곰팡이균으로서 원조 동충하초로 불리는 *Cordyceps*속에 속하는 *Cordyceps sinensis*는 우리나라 한반도에서는 발견되지 않고 있다. 그 이유는 해당 곰팡이균에 특정한 기주 곤충인 박쥐나방(*Hepialus armonicus*)이 우리나라에는 존재하지 않기 때문으로 보인다. 따라서 차선책으로서 한국형의 동충하초, 즉 *Paecilomyces tenuipes* 동충하초균에 대한 곤충생체배지로서 누에(Silkworm, *Bombyx mori*)를 기주곤충으로 사용하는 누에동충하초의 인공적인 생산방법을 세계 최초로 개발하게 된 것이다. 따라서 본 총설은 누에동충하초를 개발하게 된 역사적 배경과 생산방법 및 약리학적 효능과, 비곤충유래 동충하초인 인공배지 배양 동충하초(밀리타리스동충하초: *Cordyceps militaris*, 붉은자루동충하초: *Cordyceps pruinosa* 등)의 배양조건과 동충하초 품종육성, 배지배양조건, 동충하초의 식품에의 응용 가능성, 화학적 구성성분 및 약리적 효능 등에 대해 고찰하였다. 곤충유래의 누에동충하초 및 비곤충유래동충하초균사체 및 자실체동충하초의 주요 약리작용은 항종양, 면역증강, 항피로, 항스트레스, 항산화, 항노화, 항당뇨, 항염증, 항혈전, 항지질 및 해충방제 효능으로 요약된다. 동충하초의 주요 생리활성물질들은 단백질(핵소스, 핵소사민), 코디세핀, 만니톨, 산성다당체 등이다. 단백질과 부타놀 추출물은 매우 강한 항종양 효과를 보이나 세포독성은 나타내지 않았다. 만니톨은 종양유발쥐의 수명을 유의성 있게 연장하였다. 에르고스테롤은 항종양 활성은 보이지 않았으나 왕성한 식세포활성을 보였다. 따라서 우리가 높은 관심을 가지고 있는 누에동충하초의 항종양 활성은 세포독성효과보다는 면역력증강효과에 기인하는 것으로 사료된다[164].