



สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากเชื้อรา *Cordyceps* ที่เก็บในประเทศไทย

Bioactive compounds from *Cordyceps* fungi collected in Thailand

นิลาวัลย์ สุระป๋อง^{1*} และ ประไพรัตน์ สีสกุลไกร¹

¹ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม 44150

*Corresponding Author, Email: Kaekung_414@hotmail.com

บทคัดย่อ

Cordyceps เป็นเชื้อราก่อโรคในแมลงที่มากกว่า 80 สายพันธุ์พบในประเทศไทย เชื้อราในสกุลนี้ที่รู้จักกันดีมากที่สุด คือ *Ophiocordyceps sinensis* (ก่อนหน้านี้ชื่อ *Cordyceps sinensis*) ที่เชื่อว่ามีสรรพคุณในการบำรุงรักษาสุขภาพและใช้เป็นยาอายุวัฒนะยาวนานนับศตวรรษทั้งในตำรายาจีนและทิเบต มีรายงานจำนวนมากที่ศึกษาเกี่ยวกับสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่แยกได้จากเชื้อรา *Cordyceps* และการค้นพบสารใหม่ๆ มีรายงานอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะเมื่อเทคโนโลยีการเพาะเลี้ยงเชื้อราได้ถูกพัฒนาดีขึ้นมาก ในบทความปริทัศน์นี้จะกล่าวถึงรายงานสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากเชื้อรา *Cordyceps* ที่เก็บในประเทศไทย โดยข้อมูลนี้น่าจะเป็นประโยชน์สำหรับการใช้ประโยชน์จากทรัพยากรธรรมชาติท้องถิ่นและการประยุกต์ใช้ในอนาคต

ABSTRACT

Cordyceps is an insect pathogenic fungus which more than 80 species have been found in Thailand. The most well-known species of the genus *Cordyceps* is *Ophiocordyceps sinensis* (formerly known as *Cordyceps sinensis*) which has been used for centuries in traditional Chinese and Tibetan medicines for the belief to promote wellbeing and health maintenance. There are numbers of report on the study of bioactive compounds isolated from the *Cordyceps* fungi and the discovery of new compounds has been documented continuously, especially when the fungi cultivation technology has been well developed. This literature review aims to report the study of bioactive compounds from the *Cordyceps* fungi collected in Thailand which could be useful information for utilization of local natural resources and applications in the future.

คำสำคัญ: *Cordyceps* ราก่อโรคในแมลง รา สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ

Keywords: *Cordyceps*, Insect pathogenic fungi, Fungi, Bioactive compound

1. บทนำ

เชื้อรา (fungi) เป็นสิ่งมีชีวิตในอาณาจักรเห็ดรา (fungi kingdom) ที่ก่อให้เกิดทั้งประโยชน์และโทษต่อสิ่งมีชีวิต ไม่ว่าจะเป็นมนุษย์ พืชหรือสัตว์ ตัวอย่างการใช้ประโยชน์จากเชื้อราที่เป็นหนึ่งในตำนานการค้นพบทางวิทยาศาสตร์คือ การค้นพบสาร

penicillin จากเชื้อรา *Penicillium notatum* โดยอะเล็กซานเดอร์ เฟลมมิง (Alexander Fleming) สารกลุ่ม penicillin นี้จะออกฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างโปรตีนที่จำเป็นในการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียบางชนิด เช่น เชื้อ *Staphylococcus* เชื้อ *Streptococcus* เชื้อ *Neisseria gonorrhoea* (ก่อให้เกิดโรคหนองใน) และเชื้อ *Corynebacterium diphtheria* (ก่อให้เกิด

โรคคอติบ) เป็นต้น การค้นพบครั้งนี้ถือเป็นจุดเริ่มต้นของการพัฒนาเพนิซิลินซึ่งใช้เป็นยาปฏิชีวนะ (antibiotic) ที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียในปัจจุบัน (พรหมทิพย์, 2557) นอกจากนี้เชื้อราที่ก่อให้เกิดประโยชน์แล้ว เชื้อราบางสายพันธุ์ก่อให้เกิดโรคต่อร่างกายมนุษย์ เช่น เชื้อรา *Aspergillus flavus* และ *Aspergillus paraciticus* ซึ่งเป็นราที่มีสีเขียวหรือสีเขียวแกมเหลืองที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า เชื้อราทั้งสองชนิดจะผลิตสารกลุ่ม aflatoxin ซึ่งเป็นสารพิษ (toxin) ที่พบได้ง่าย โดยเฉพาะในอาหารและผลผลิตทางการเกษตร เช่น ข้าว ข้าวโพด ถั่วลิสง กระเทียม พริกแห้ง กุ้งแห้ง สมุนไพรและอาหารที่ทำจากนม เป็นต้น ในร่างกายคนและสัตว์หากได้รับ aflatoxin B1 ซึ่งเป็นสารที่พบมากที่สุดในกลุ่มสาร aflatoxin สารนี้จะถูกรีดิวซ์เปลี่ยนเป็น aflatoxicol และเกิดการสะสมในเซลล์ต่างๆ โดยเฉพาะเซลล์ตับ จากนั้นสาร aflatoxicol นี้จะถูกเปลี่ยนไปเป็น aflatoxin B1 8-9 epoxide ในนิวเคลียส ซึ่งสารนี้จะมี ความไวมากในการจับกับดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอและโปรตีนจึงเป็นสาเหตุให้เกิดการเสียสภาพของดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ และโปรตีน โดยเฉพาะเมื่อสาร aflatoxin รวมตัวกับดีเอ็นเอจะทำให้การทำงานของดีเอ็นเอถูกเปลี่ยนแปลงไปซึ่งส่งผลให้การสังเคราะห์โปรตีนต่างๆ ในเซลล์ผิดปกติหรือหยุดชะงักลงและนำไปสู่โรคมะเร็งตับในที่สุด รวมทั้งยังอาจก่อให้เกิดโรคต่างๆ ได้ เช่น โรคตับอักเสบ โรคสมองอักเสบ โรคตับแข็ง เซลล์ปอดผิดปกติ และเซลล์หลอดลมผิดปกติ (วิชญ์ และคณะ, 2556) นอกจากนี้เชื้อราในกลุ่มที่สร้างสาร aflatoxin ที่กล่าวมาแล้ว “ราก่อโรคในแมลง (insect pathogenic fungi)” เป็นอีกหนึ่งตัวอย่างของเชื้อราที่ก่อให้เกิดโรค โดย เชื้อราในกลุ่มนี้จะอาศัยแมลงเป็นเจ้าบ้าน (host) ในการเจริญเติบโตและใช้แมลงเจ้าบ้านเป็นแหล่งอาหารจนกระทั่งแมลงเจ้าบ้านตาย เชื้อราจะขยายพันธุ์โดยการสร้างสปอร์แล้วแพร่กระจายไปเกาะกับเจ้าบ้านใหม่ต่อไป ถึงแม้ว่าเชื้อราในกลุ่มนี้ก่อให้เกิดโรคในแมลง แต่ในทางระบบนิเวศวิทยา ราก่อโรคในแมลงนี้มีประโยชน์อย่างมากในการควบคุมจำนวนและประชากรของแมลงในธรรมชาติให้อยู่ในภาวะสมดุล ตัวอย่างเชื้อราในกลุ่มนี้ เช่น เชื้อราในสกุล *Cordyceps* สกุล *Hypocrella* และสกุล *Torrubiella* ซึ่งพบว่ามีความจำเพาะเจาะจงในการก่อโรคในแมลงกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง (Hywel-Jones, 2001)

Cordyceps เป็นเชื้อราสกุลหนึ่งที่มีอยู่ทั่วโลกประมาณ 400 สายพันธุ์ ในประเทศไทยมีรายงานว่าพบเชื้อราสกุล

Cordyceps มากถึง 80 สายพันธุ์ (สมศักดิ์, 2544) เชื้อราสกุลนี้จัดอยู่ในวงศ์ Clavicipitaceae และพบว่าก่อให้เกิดโรคในมด ผี ต่อ แตน แมงมุม เพลี้ย ตัว แมลงปอ ผีเสื้อและหนอน เป็นต้น (วารุณี, 2545) เมื่อแมลงได้รับสปอร์ของเชื้อรา *Cordyceps* สปอร์จะสร้างสาร lipolytic จะไปทำปฏิกิริยากับไขมันบนผิวลำตัวของแมลงเจ้าบ้านแล้วกระตุ้นให้เกิดการงอกของสปอร์ หลังจากนั้นจะเริ่มมีการสร้างเส้นใย (mycelium) และจะผลิตเอนไซม์โคตินเพื่อสลายโคตินที่ผิวของแมลงเจ้าบ้านทำให้เกิดช่องว่าง เส้นใยจะสร้าง germ tube เพื่อที่จะแทงทะลุผิวของแมลงเจ้าบ้านเข้าไป จากนั้นเส้นใยจะแตกกิ่งก้านผ่านกล้ามเนื้อชั้นเนื้อเยื่อไขมันและกระจายไปทั่วร่างของแมลงและใช้แมลงเจ้าบ้านเป็นแหล่งอาหารเพื่อการเจริญเติบโต เมื่อเส้นใยอัดแน่นมากขึ้นจะสร้าง stromata ทะลุผ่านลำตัวแมลงเจ้าบ้านเพื่อใช้ในการสืบพันธุ์ต่อไป (รัฐพล และคณะ, 2557) ในระหว่างการเจริญเติบโตนี้ เชื้อราจะผลิตทั้งสารปฐมภูมิ (primary metabolite) และสารทุติยภูมิ (secondary metabolite) เพื่อการดำรงชีพ ซึ่งสารทุติยภูมิบางสารที่เชื้อรา *Cordyceps* ผลิตพบว่าเป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ เช่น เชื้อรา *Cordyceps militaris* ผลิตสาร cordycepin (Cunningham et al., 1950) ซึ่งสารนี้ยับยั้งการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง รวมถึงด้านการอักเสบ (Jeong et al., 2010; Kodama et al., 2002; Nakamura et al., 2015) หรือ *Cordyceps sinensis* (ปัจจุบันเปลี่ยนชื่อมาเป็น *Ophiocordyceps sinensis*) ที่รู้จักกันดีในนาม “ถั่งเช่า” ซึ่งใช้เป็นสมุนไพรในตำรับยาจีนและทิเบตมาเป็นเวลานาน นับศตวรรษ (Halpern and Mililer, 2002) นอกจากนี้เชื้อรา *Cordyceps* ยังผลิตสารทุติยภูมิอื่นๆ อีกมากที่มีความน่าสนใจทั้งในด้านฤทธิ์ทางชีวภาพและโครงสร้างทางเคมี ในบทความปริทัศน์นี้จะได้กล่าวถึง การศึกษาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากเชื้อรา *Cordyceps* ที่เก็บในประเทศไทย โดยเฉพาะที่ได้จากการนำเชื้อรามาเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการเท่านั้น

2. การเพาะเลี้ยงเชื้อรา

ในการนำเชื้อรามาทำการศึกษาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพนั้นจำเป็นต้องพึ่งพาเทคโนโลยีเป็นอย่างมากเพราะเชื้อราที่ได้มาจากธรรมชาตินั้นมีปริมาณน้อย อีกทั้งยังอาจเจริญเติบโตร่วมกับเชื้อราหรือจุลินทรีย์อื่นๆ ดังนั้นจึงต้องมีการแยกเชื้อราให้

บริสุทธิ์เพื่อทำการระบุสายพันธุ์ มีการเพาะเลี้ยงเชื้อราเพื่อเพิ่มปริมาณก่อนนำเชื้อรามาสกัดและแยกบริสุทธิ์เพื่อหาโครงสร้างทางเคมีของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ในการเพาะเลี้ยงเชื้อรานั้นจะนำเชื้อราบริสุทธิ์มาเลี้ยงในอาหาร เลี้ยงเชื้อ (culture medium) ที่มีส่วนประกอบที่เอื้อให้เชื้อราเจริญเติบโต และเซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้น ซึ่งมีทั้งอาหารเลี้ยงเชื้อที่เป็นของแข็ง เช่น Potato dextrose agar (PDA ประกอบด้วย มันฝรั่ง 200 กรัม น้ำตาลเดกซ์โทรส 20 กรัม วุ้น 15 กรัม และน้ำกลั่น 1 ลิตร) และ Nutrient agar (NA ประกอบด้วย เปปโทน 10 กรัม สารสกัดจากเนื้อวัว 5 กรัม โซเดียมคลอไรด์ 5 กรัม วุ้น 15 กรัม และน้ำกลั่น 1 ลิตร) (Hoa and Wang, 2015; Singh et al., 2013) เพื่อทำการเพิ่มจำนวนของเชื้อราก่อนที่จะตัดแบ่งไปเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อที่เป็นของเหลว เช่น Potato dextrose broth (PDB ประกอบด้วย มันฝรั่ง 200 กรัม น้ำตาลเดกซ์โทรส 20 กรัม วุ้น 15 กรัม และน้ำกลั่น 1 ลิตร) Yeast extract sucrose (YES ประกอบด้วย สารสกัดจากยีสต์ 20 กรัม น้ำตาลซูโครส 150 กรัม และน้ำกลั่น 1 ลิตร) Minimum salt medium (MSM ประกอบด้วย ไดฟอสเฟตเซียมฟอสเฟต 7 กรัม โมโนโพแทสเซียมฟอสเฟต 2 กรัม โซเดียมซิเตรต 0.5 กรัม แอมโมเนียมซัลเฟต 1 กรัม แมกนีเซียมซัลเฟต 1 กรัม และน้ำกลั่น 1 ลิตร) และ Nutrient broth (NB ประกอบด้วย เปปโทน 5 กรัม สารสกัดจากเนื้อวัว 3 กรัม สารสกัดจากยีสต์ 2 กรัม โซเดียมคลอไรด์ 5 กรัม และน้ำกลั่น 1 ลิตร) (Jaturapat et al., 2001; Pradeep et al., 2013; Singh et al., 2013) ภายในอุณหภูมิ เวลาและสภาวะที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเชื้อรา เมื่อเชื้อราเจริญเติบโตจะมีการสร้างเส้นใยในอาหารเลี้ยงเชื้อ ในการศึกษาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากเชื้อราที่ได้จากการเพาะเลี้ยงนั้นมีการศึกษาที่สารออกฤทธิ์ที่สกัดและแยกได้จากส่วนของเส้นใย (mycelium) และส่วนของอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ (broth) ที่เกิดจากเชื้อราผลิตแล้วขับสารเหล่านั้นออกจากเซลล์

นอกจากการเลี้ยงเชื้อราในอาหารเลี้ยงเชื้อแล้ว ในบางครั้งอาจทำการเลี้ยงเชื้อราโดยเลียนแบบวิธีการทางธรรมชาติ เช่น ในการเพาะเลี้ยงเชื้อรา *Cordyceps militaris* หรือถึงเข้าสีทองซึ่งเป็นราก่อโรคในแมลงที่มีหนอนเป็นแมลงเจ้าบ้าน ในทางการค้าสามารถทำได้โดยทำการใส่เชื้อ *C. militaris* ลงไปในตัวหนอนที่ยังมีชีวิตอยู่ เมื่อได้รับเชื้อดังกล่าว หนอนจะค่อยๆ อ่อนแอและตายในที่สุด ในขณะที่เส้นใยของเชื้อราก็จะค่อยๆ

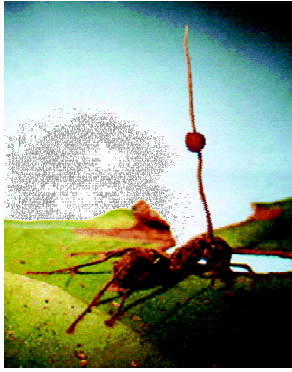
งอกออกมาจากตัวหนอนนั้น หนอนที่ใช้เพาะเชื้ออาจเก็บรังไหมมาจากธรรมชาติแล้วทำการผ่าเอาดักแด้ออกหรืออาจทำการเก็บไข่ผีเสื้อมาทำการเพาะจนได้ตัวหนอน การเพาะเชื้อรา *C. militaris* ด้วยตัวหนอนนี้ทำได้ทั้งในสภาพปลอดเชื้อโดยเลี้ยงในขวดแก้วหรืออาจเพาะในโรงเรือนที่สะอาดที่สามารถควบคุมสภาพแวดล้อมภายในได้ (ธัญญา, 2555)

3. สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพของเชื้อรา *Cordyceps*

จากการสืบค้นพบว่ามีรายงานการค้นพบสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่เป็นสารทุติยภูมิจากเชื้อราสกุล *Cordyceps* เป็นจำนวนไม่น้อย ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะรายงานสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากเชื้อรา *Cordyceps* ที่เก็บในประเทศไทยในระหว่างปี ค.ศ. 1999-2013 ซึ่งโดยส่วนใหญ่ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ (National Center for Genetic Engineering and Biotechnology) หรือ BIOTEC ได้เก็บรวบรวมไว้ใน Biotec Culture Collection (BCC) และนำเชื้อราเหล่านี้มาเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการก่อนนำมาทำการสกัดและแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ

3.1 เชื้อรา *C. unilateralis*

เชื้อรา *C. unilateralis* หรือเชื้อราระเบิดหัวมด (รูปที่ 1) เป็นเชื้อราที่ก่อโรคในมดโดยจะเข้าสู่สมิตทางระบบหายใจและดูดซึมอาหารจากเนื้อเยื่อภายในร่างกายมดอย่างช้าๆ เมื่อเชื้อราพร้อมจะขยายพันธุ์โดยสปอร์จะงอก เส้นใยปกคลุมปมประสาทสมองของมดและเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมกรรมการรับรู้สารฟีโรโมนบางชนิด มดจะป็นขึ้นไปบนยอดไม้สูงๆ เอากรามเกี่ยวไว้กับใบไม้เพื่อตรึงตัวเองอยู่อย่างนั้น เมื่อเชื้อราเจริญเติบโตมดจะค่อยๆ ตายไปโดยเชื้อราจะสร้างโครงสร้างที่คล้ายถุงสปอร์กับก้านชูขึ้นบนหัวของมด เรียกส่วนที่สร้างขึ้นจากเส้นใยจากตัวแมลงเจ้าบ้านนี้ว่า fruiting body จากนั้นถุงสปอร์จะระเบิดออกและปลดปล่อยสปอร์ลอยไปในอากาศเพื่อการแพร่พันธุ์ (Wongsa et al., 2005)



รูปที่ 1 เชื้อรา *C. unilateralis* ที่มีมดเป็นแมลงเจ้าบ้าน (Isaka et al., 2005)

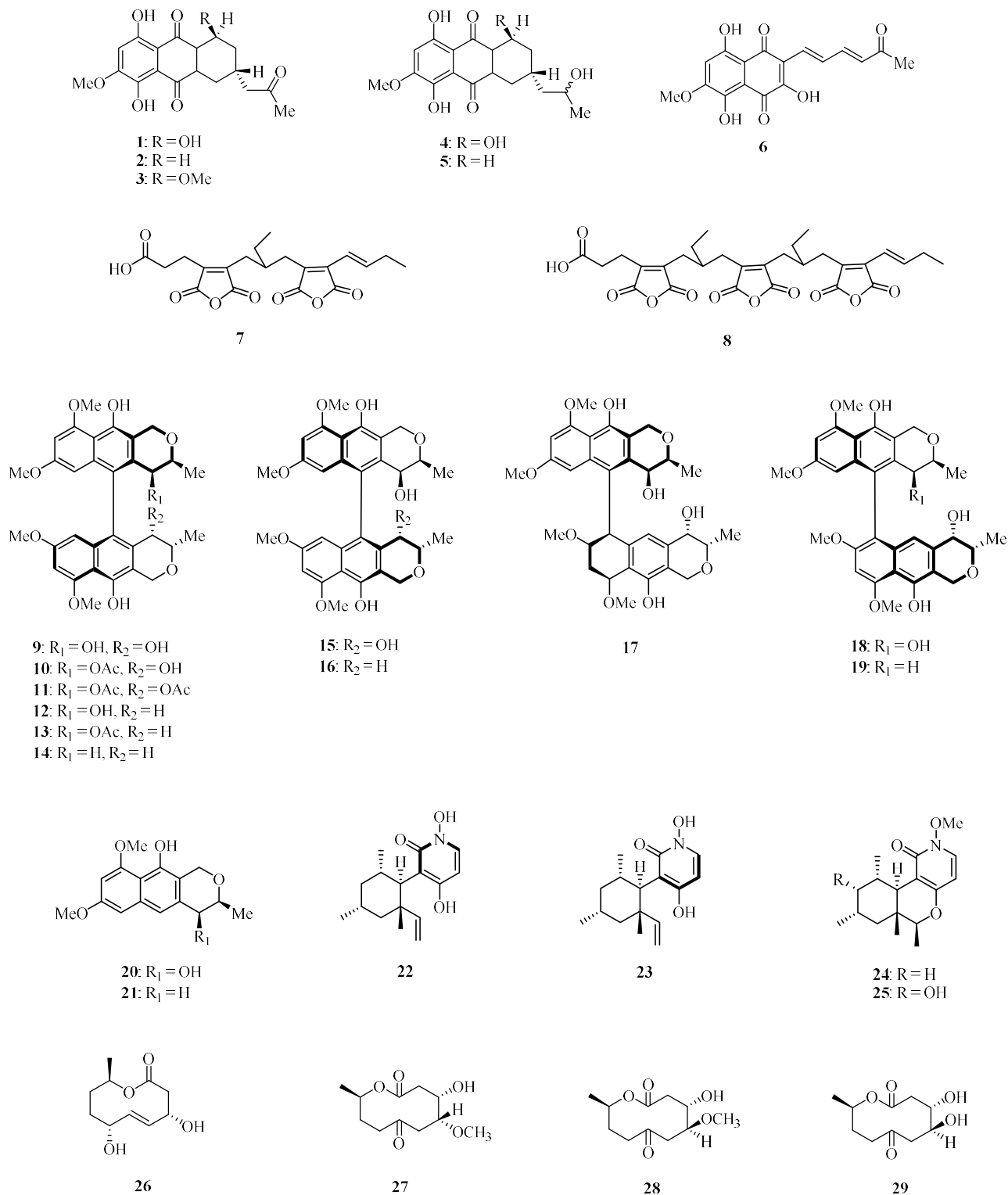
มีรายงานการนำเชื้อรา *C. unilateralis* (BCC 1896) ที่เก็บจากอุทยานแห่งชาติเขาหลวง จังหวัดนครศรีธรรมราช มาทำการเพาะเลี้ยงและแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่าสามารถแยกสารอนุพันธ์ของ naphthoquinone ทั้งหมด 6 สาร ได้แก่ สาร erythrostominone (1) สาร deoxyerythrostominone (2) สาร 4-O-methyl erythrostominone (3) สาร epierythrostominol (4) สาร deoxyerythrostominol (5) และสาร 3,5,8-trihydroxy-6-methoxy-2-(5-oxohexa-1,3-dienyl)-1,4-naphtho-quinone (6) (Kittakoop et al., 1999) จากส่วนอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ (รูปที่ 2) สาร 1 2 4 และ 5 มีรายงานการแยกก่อนหน้านี้จากเชื้อรา *Gnomonia erythrostoma* ในขณะที่สาร 3 และ 6 ยังไม่เคยมีรายงานการแยกจากธรรมชาติ แต่พบว่ามีรายงานการสังเคราะห์จากสาร 1 เท่านั้น (Cross et al., 1970; Cross et al., 1972; Cross and Zammitt, 1973) เมื่อนำสารที่แยกได้ทั้งหมดนี้ไปทำการทดสอบฤทธิ์พบว่าสาร 1-6 มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย *Plasmodium falciparum* (สายพันธุ์ K1 ที่ดื้อยา) ด้วยค่า EC_{50} ในช่วง 2.5-

10.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตร และสาร 1-5 ยังแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง 2 ชนิด ได้แก่ เซลล์มะเร็งเต้านม (breast cancer cell line) ด้วยค่า EC_{50} ในช่วง 4.2-10.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตร และเซลล์มะเร็งในช่องปาก (human epidermoid carcinoma in the mouth) ด้วยค่า EC_{50} ในช่วง 7.2-24.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตร (แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติหรือ vero cell line ด้วยค่า EC_{50} ในช่วง 7.5-30.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตร) โดยอนุพันธ์ของ naphthoquinone ที่กล่าวมาข้างต้นนั้นจะมีสีแดงเมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นกรดและมีสีม่วงในสภาวะที่เป็นเบส ซึ่งนับเป็นอีกหนึ่งทางเลือกเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมเมดิซีนต่อไป (Unagul et al., 2005)

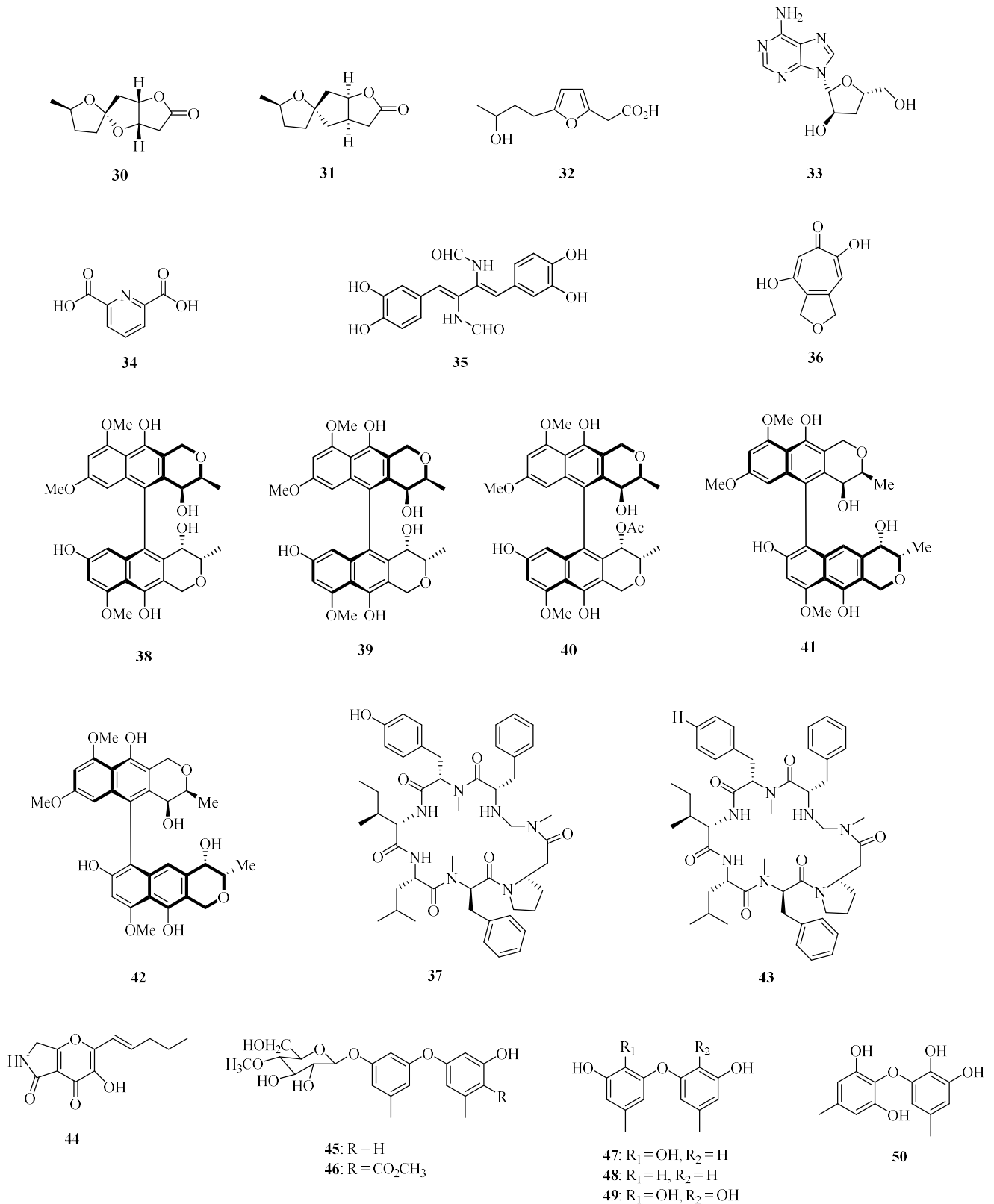
3.2 เชื้อรา *C. pseudomilitaris*

เชื้อรา *C. pseudomilitaris* เป็นเชื้อราก่อโรคในตัวอย่างของพืช ซึ่งศูนย์วิจัยไบโอเทคได้มีการค้นพบและมีการแยกเชื้อราสายพันธุ์นี้ (Hywel-Jones, 1994) ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของเชื้อรา *C. pseudomilitaris* มีความคล้ายคลึงกับ เชื้อรา *C. militaris* (Isaka et al., 2000) เชื้อราชนิดนี้จะพบได้เฉพาะบริเวณอุทยานแห่งชาติเขาสมหลัน จังหวัดสระบุรีเท่านั้น (Jaturapat et al., 2005)

มีรายงานการนำเชื้อรา *C. pseudomilitaris* (BCC 1620) ที่เก็บจากอุทยานแห่งชาติสามหลั่น จังหวัดสระบุรี (รูปที่ 3) มาเพาะเลี้ยงและแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าสามารถแยกสารใหม่ในกลุ่ม alkenoic acid 2 สาร ได้แก่ สาร cordyanhydride A (7) และสาร cordyanhydride B (8) จากส่วนของอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ (รูปที่ 2) แต่ทั้งนี้พบว่าไม่มีการรายงานฤทธิ์ทางชีวภาพของสาร cordyanhydride A และสาร cordyanhydride B (Isaka et al., 2000)



รูปที่ 2 โครงสร้างของสารที่แยกได้จากเชื้อรา *Cordyceps*



รูปที่ 2 โครงสร้างของสารที่แยกได้จากเชื้อรา *Cordyceps* (ต่อ)



รูปที่ 3 เชื้อรา *C. pseudomilitaris* ที่มีตัวอ่อนของผีเสื้อเป็นแมลงเจ้าบ้าน (Hywel-Jones, 1994)

ต่อมา มีรายงานการแยกสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจาก ส่วนของอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อและส่วนของเส้นใยของเชื้อรา *C. pseudomilitaris* (BCC 1620) ที่เพาะเลี้ยงโดยพบว่าสามารถ แยกสารในกลุ่ม bioanthracene ทั้งหมด 11 สาร (9-19) และ สารโมโนเมอร์ของ bioanthracene (20 และ 21) (รูปที่ 2) (Jaturapat et al., 2001) โดยสาร 9-14 และ 19 มีรายงานแยก ก่อนหน้านี้จากเชื้อรา *Verticillium* sp. (Toki et al., 1992a; Toki et al., 1992b) ในขณะที่สาร 15-18 20 และ 21 เป็นสาร ใหม่ที่เพิ่งมีค้นพบและแยกจากธรรมชาติเป็นครั้งแรก สาร 9-16 18 19 และ 21 แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* ด้วยค่า IC_{50} ในช่วง 1.1-6.4 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม และไม่แสดง ความเป็นพิษเซลล์มะเร็งเต้านม เซลล์มะเร็งในช่องปากและเซลล์ ปกติ นอกจากนั้นยังมีรายงานการวิเคราะห์การผลิตรายกลุ่ม bioanthracene และ cordyanhydride แต่ละไอโซเลท

(isolate; หมายถึงเชื้อราเดียวกันแต่เก็บและแยกมาจากแหล่งที่ ต่างกัน) ของ *C. pseudomilitaris* ทั้งหมด 7 ไอโซเลท ได้แก่ BCC 188 512 1472 1620 1784 1919 และ 1979 ที่เก็บจาก อุทยานแห่งชาติสามหลั่น จังหวัดสระบุรี โดยใช้ Thin layer chromatography (TLC) พบว่าไอโซเลท BCC 188 1472 1620 และ 1784 มีการผลิตสารกลุ่ม bioanthracene ในขณะที่ ไอโซเลทอื่นไม่มีการผลิต bioanthracene และทุกไอโซเลทที่ ทำการวิเคราะห์มีการผลิตสารกลุ่ม cordyanhydride ยกเว้น ไอโซเลท BCC 512

3.3 เชื้อรา *C. nipponica*

เชื้อรา *C. nipponica* (ซึ่งต่อมาภายหลังมีการเปลี่ยน ชื่อไปเป็น *Polychaphalomyces nipponicus*) เป็นเชื้อราที่ ก่อโรคในตัวอ่อนของจักจั่น (Sangdee et al., 2016)



รูปที่ 4 เชื้อรา *C. nipponica* ที่มีตัวอ่อนของจักจั่นเป็นแมลงเจ้าบ้าน (Isaka et al., 2005)

มีรายงานการนำเชื้อรา *C. nipponica* (BCC 1389) ที่ เก็บจากอุทยานแห่งชาติเขาใหญ่ (รูปที่ 4) มาทำการเพาะเลี้ยง และแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าสามารถแยกสาร ใน กลุ่ม *N*-hydroxy-2-pyridones และ *N*-methoxy-2-pyridones ทั้งหมด 4 สาร ได้แก่สาร cordypyridones A-D (22-25) (Isaka et al., 2001) จากส่วนของอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ

(รูปที่ 2) โดยสาร 22 และ 24 มีรายงานการแยกก่อนหน้านี้จาก เชื้อราที่ยังไม่สามารถระบุสายพันธุ์ได้คือ เชื้อรา OS-F61800 (Cai et al., 1999) และ *Fusarium* sp. (McBrien et al., 1996) สาร 22 และ สาร 23 แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 0.066 และ 0.037 ไมโครกรัม ต่อมิลลิกรัม ตามลำดับ และแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง

2 ชนิด ได้แก่ เซลล์มะเร็งเต้านม ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 3.9 และ 3.7 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม ตามลำดับ และเซลล์มะเร็งในช่องปาก ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 15.7 และ 8.4 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม ตามลำดับ (แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 6.3 และ 5.3 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม ตามลำดับ) ในขณะที่สาร 25 แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 7.8 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม

3.4 เชื้อรา *C. militaris*

เชื้อรา *C. militaris* หรือเห็ดถั่งเผือกเป็นเชื้อราที่ก่อโรคในหนอนของเห็ดเชื้อ โดยหนอนเห็ดเชื้อเหล่านี้จะฝังตัวในดิน และเมื่อหนอนเห็ดเชื้อตาย fruiting body ของเชื้อราจะโผล่ขึ้นมาเหนือดินและมีสีเหลืองหรือสีส้มคล้ายคลึงกับเชื้อรา *C. pseudomilitaris* (Chiu et al., 2016)



รูปที่ 5 เชื้อรา *C. militaris* ที่มีหนอนของเห็ดเชื้อเป็นแมลงเจ้าบ้าน (Das et al., 2010)

มีรายงานการนำเชื้อรา *C. militaris* (BCC 2861) (รูปที่ 5) (Das et al., 2010) มาเพาะเลี้ยงและนำมาแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่าสามารถแยกสารได้ทั้งหมด 9 สาร ได้แก่ สารกลุ่ม 10-membered macrolides (26-28) สาร cepharosporolide C (29) สาร cepharosporolides E (30) สาร cepharosporolides F (31) สาร 2-carboxymethyl-4-(3'-hydroxybutyl)furan (32) สาร cordycepin (33) และสาร pyridine-2,6-dicarboxylic acid (34) (Rukachaisirikul et al., 2004) จากส่วนของอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ (รูปที่ 2) สาร 26-28 นี้เป็นสารที่ค้นพบและแยกจากธรรมชาติเป็นครั้งแรก ส่วนสาร 29-34 เป็นสารที่มีรายงานการแยกก่อนหน้านี้ (Ackland et al., 1985; Suzuki et al., 1995) และเมื่อนำสาร 26-29 และ 33 มาทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียพบว่าสาร 33 แสดงฤทธิ์ต้าน

เชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 4.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม ในขณะที่สาร 26-29 ไม่แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย

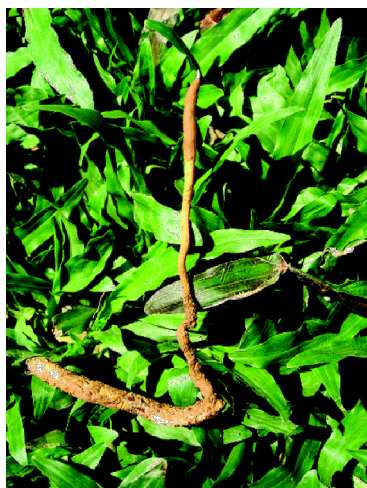
3.5 เชื้อรา *C. brunnearubra*

เชื้อรา *C. brunnearubra* เป็นเชื้อราที่ก่อโรคในปลวก โดยมีรายงานการนำเชื้อรา *C. brunnearubra* (BCC 1395) ที่เก็บจากอุทยานแห่งชาติสามหลั่น จังหวัดสระบุรี มาเพาะเลี้ยงและนำมาแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าสามารถแยกสารใหม่คือ สาร cordyformamide (35) จากส่วนของอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ (รูปที่ 2) สารนี้แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 18 ไมโครโมลาร์ และไม่แสดงความเป็นพิษกับเซลล์ปกติ (Isaka et al., 2007)

นอกจากรายงานการแยกหาสารออกฤทธิ์ที่กล่าวมาแล้ว ยังมีเชื้อราในสกุล *Cordyceps* ที่ยังไม่สามารถระบุสายพันธุ์ได้หลายตัวที่มีรายงานการศึกษาสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ ได้แก่

3.6 เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 1681)

เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 1681) เป็นเชื้อราที่ก่อโรคในด้วงดิด เก็บมาจากเขาสอยดาว จังหวัดจันทบุรี (รูปที่ 6) มีรายงานการนำเชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 1681) มาเพาะเลี้ยงและนำมาแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่าสามารถแยกสารใหม่คือ สาร cordytropolone (36) จากส่วนของอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ (รูปที่ 2) สาร 36 แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 2.2 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม และแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ 3 ชนิด ได้แก่ เซลล์มะเร็งเต้านม เซลล์มะเร็งในช่องปากและเซลล์ปกติ ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 17 2.2 และ 11 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม ตามลำดับ (Seephonkai et al., 2001)



รูปที่ 6 เชื้อรา *Cordyceps* sp. BCC 1681 ที่มีตัวงัดเป็นแมลงเจ้าบ้าน (Isaka et al., 2005)

3.7 เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 1788)

เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 1788) เป็นเชื้อรากล่อโรคในตัวของตัวงัด มีรายงานการนำเชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 1788) มาเพาะเลี้ยงและแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าสามารถแยกสารใหม่คือ สาร cycloheptapeptide A (37) และสารกลุ่ม bioanthracene ทั้งหมด 4 สาร ได้แก่ สาร 9 และสาร 11-13 (Rukachaisirikul et al., 2006) จากส่วนของอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ (รูปที่ 3) สาร 9 และ 11-13 เป็นสารที่มีรายงานการแยกก่อนหน้านี้ จากการทดสอบฤทธิ์ต้านมาลาเรียและความเป็นพิษต่อเซลล์ พบว่าสาร 37 แสดงฤทธิ์ต้านมาลาเรีย *P. falciparum* ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 5.35 ไมโครโมลาร์ และแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติด้วยค่า IC_{50} มากกว่า 56.88 ไมโครโมลาร์

3.8 เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 16173)

เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 16173) เป็นเชื้อรากล่อโรคในตัวของตัวงัด เก็บมาจากอุทยานแห่งชาติดอยอินทนนท์ จังหวัดเชียงใหม่ มีรายงานการนำเชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 16173) มาเพาะเลี้ยงและนำส่วนของเส้นใยมาแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่าสามารถแยกสารได้ทั้งหมด 14 สาร ได้แก่ สาร 9-13 15 และ 17-19 และสารใหม่ 38-42 (Isaka et al., 2007) (รูปที่ 3) เมื่อนำสารที่แยกได้นี้มาทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าสาร 9 11 18 และ 42 แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 8.1 3.3 12.0 และ 3.3 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ

3.9 เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 16176)

เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 16176) เป็นเชื้อรากล่อโรคในตัวของตัวงัด เก็บมาจากอุทยานแห่งชาติดอยอินทนนท์ จังหวัดเชียงใหม่ มีรายงานการนำเชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 16176) มาเพาะเลี้ยงและนำส่วนของเส้นใยมาแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่าสามารถแยกได้สาร cycloheptapeptide A (37) และสารใหม่ cycloheptapeptide B (43) (รูปที่ 2) (Isaka et al., 2007) และพบว่าสาร 37 แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย *P. falciparum* ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 3.8 ไมโครโมลาร์ และแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง 3 ชนิด ได้แก่ เซลล์มะเร็งเต้านม เซลล์มะเร็งในช่องปากและเซลล์มะเร็งปอด ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 0.78 0.20 และ 0.18 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ (แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 14.0 ไมโครโมลาร์) ในขณะที่สาร 43 แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง 3 ชนิด ได้แก่ เซลล์มะเร็งเต้านม เซลล์มะเร็งในช่องปากและมะเร็งปอด ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 2.0 0.66 และ 3.1 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ (แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 1.6 ไมโครโมลาร์)

3.10 เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 12671)

เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 12671) เป็นเชื้อรากล่อโรคในแมลงมด เก็บจากบริเวณอุทยานแห่งชาติเขาใหญ่ จังหวัดนครนายก มีรายงานการนำเชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 12671) มาเพาะเลี้ยง พบว่าสามารถแยกสารใหม่ในกลุ่มแอลคาลอยด์ คือ สาร cordylactam (44) จากส่วนของอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ (รูปที่ 2) (Isaka et al., 2013) แต่ทั้งนี้ไม่พบว่าการรายงานฤทธิ์ทางชีวภาพของสาร cordylactam

3.11 เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 1861)

เชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 1861) เป็นเชื้อรากล่อโรคในตัวของจักจั่น เก็บมาจากอุทยานแห่งชาติอุทยานแห่งชาติเขาแหลม จังหวัดกาญจนบุรี มีรายงานการนำเชื้อรา *Cordyceps* sp. (BCC 1861) มาเพาะเลี้ยงและนำมาแยกหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าสามารถแยกสารในกลุ่ม diphenyl ether glycoside คือ สาร cordyols A และ B (45 และ 46) สารในกลุ่ม diphenyl ether คือ สาร cordyol C (47) สาร ciocinol (48) สาร violaceool-I (49) และสาร violaceool-II (50) จากส่วนของอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ (รูปที่ 2) (Bunyapaiboonsri et al., 2007) โดยสาร 45-47 เป็นสารที่ค้นพบและแยกได้จาก

ธรรมชาติเป็นครั้งแรก ส่วนสาร 48-50 มีรายงานการแยกก่อนหน้านี้นี้ (Ballantine et al., 1968; Itabashi et al., 1993; Takenaka et al., 2003; Yamazaki and Meabayashi, 1982) จากการทดสอบฤทธิ์พบว่าสาร 45 แสดงฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Ra ด้วยค่า MIC เท่ากับ 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สาร 47 แสดงฤทธิ์ต้านโรคมะเร็ง (anti-herpes simplex virus type 1; HSV-1) ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 1.3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และยังคงแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเต้านมและมะเร็งปอด ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 8.65 และ 3.72 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ

จากรายงานการแยกหาสารออกฤทธิ์จากเชื้อรา *Cordyceps* ที่เก็บแหล่งต่างๆ ของประเทศไทยที่กล่าวมาแล้วทั้งหมดนั้น พบว่าเชื้อรา *Cordyceps* เป็นแหล่งของสารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ โครงสร้างทางเคมีของสารต่างๆ ที่แยกได้จากรายงานทั้งหมดที่กล่าวมา ดังแสดงใน รูปที่ 2 ชนิดของเชื้อราและพื้นที่การเก็บตัวอย่างภายในประเทศไทยจากรายงาน ดังแสดงใน ตารางที่ 1 สภาวะของการเพาะเลี้ยงเชื้อราและส่วนที่นำมาทำการสกัด ดังแสดงใน ตารางที่ 2 และฤทธิ์ทางชีวภาพต่างๆ ของสารที่แยกได้จากการรายงานทั้งหมด ดังสรุปใน ตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ชนิดของเชื้อรา *Cordyceps* แมลงเจ้าบ้าน สารออกฤทธิ์ที่ค้นพบเฉพาะพื้นที่การเก็บตัวอย่างเชื้อรา *Cordyceps* ที่มีรายงานในประเทศไทย

เชื้อรา	แมลงเจ้าบ้าน	สารที่แยกได้	พื้นที่	จังหวัด	อ้างอิง
<i>C. unilateralis</i>	มด	1-6	อุทยานแห่งชาติเขาหลวง	นครศรีธรรมราช	(Kittakoop et al., 1999)
<i>C. pseudomilitaris</i>	ผีเสื้อ	7-21	อุทยานแห่งชาติเขาสามหลัน	สระบุรี	(Isaka et al., 2000; Jaturapat et al., 2001)
<i>C. nipponica</i>	จักจั่น	22-25	อุทยานแห่งชาติเขาใหญ่	ไม่ระบุ	(Isaka et al., 2001)
<i>C. militaris</i>	ผีเสื้อ	26-34	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ	(Rukachaisirikul et al., 2004)
<i>C. brunnearubra</i>	ปลวก	35	อุทยานแห่งชาติสามหลัน	สระบุรี	(Isaka et al., 2007)
<i>Cordyceps</i> sp. (BCC 1681)	ด้วงคืด	36	เขาสอยดาว	จันทบุรี	(Seephonkai et al., 2001)
<i>Cordyceps</i> sp. (BCC 1788)	ด้วงคืด	9-13 และ 37	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ	(Rukachaisirikul et al., 2006)
<i>Cordyceps</i> sp. (BCC 16173)	ด้วง	9-13 15 17-19 และ 38-42	อุทยานแห่งชาติดอยอินทนนท์	เชียงใหม่	(Isaka et al., 2007)
<i>Cordyceps</i> sp. (BCC 16176)	ด้วง	37 และ 43	อุทยานแห่งชาติดอยอินทนนท์	เชียงใหม่	(Isaka et al., 2007)
<i>Cordyceps</i> sp. (BCC 12671)	แมงมุม	44	อุทยานแห่งชาติเขาใหญ่	นครนายก	(Isaka et al., 2013)
<i>Cordyceps</i> sp. (BCC 1861)	จักจั่น	45-50	อุทยานแห่งชาติอุทยานแห่งชาติเขาแหลม	กาญจนบุรี	(Bunyapaiboonsri et al., 2007)

ตารางที่ 2 สภาวะในการเพาะเลี้ยงเชื้อรา *Cordyceps* เพื่อนำมาสกัดหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ

เชื้อรา	ชนิดของอาหารเลี้ยงเชื้อ						ส่วนที่นำมาสกัด	อ้างอิง
	ของแข็ง			ของเหลว				
	อาหาร	เวลา (วัน)	อุณหภูมิ (°C)	อาหาร	เวลา (วัน)	อุณหภูมิ (°C)		
<i>C. unilateralis</i>	PDA	4	22	PDB	38	22	อาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ	(Kittakoop et al., 1999)
<i>C. pseudomilitaris</i>	PDA	14	22	PDB	28	22	อาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ	(Isaka et al., 2000)
<i>C. pseudomilitaris</i>	PDA	5	22	YES	14	22	เส้นใยและอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ	(Jaturapat et al., 2001)
<i>C. nipponica</i>	PDA	8	30	MSM	29	22	อาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ	(Isaka et al., 2001)
<i>C. militaris</i>	PDA	15	25	PDB	27	25	เส้นใยและอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ	(Rukachaisirikul et al., 2004)
<i>C. brunnearubra</i>	-	-	-	PDB	116	25	อาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ	(Isaka et al., 2007)
<i>Cordyceps</i> sp. BCC 1681	PDA	7	22	PDB	19	22	อาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ	(Seephonkai et al., 2001)
<i>Cordyceps</i> sp. BCC 1788	PDA	-	25	PDB	20	25	เส้นใย	(Rukachaisirikul et al., 2006)
<i>Cordyceps</i> sp. BCC 16173	PDA	-	25	PDB	24	25	เส้นใย	(Isaka et al., 2007)
<i>Cordyceps</i> sp. BCC 16176	PDA	-	25	PDB	24	25	เส้นใย	(Isaka et al., 2007)
<i>Cordyceps</i> sp. BCC 12671	PDA	-	25	PDB	12	25	อาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ	(Isaka et al., 2013)
<i>Cordyceps</i> sp. BCC 1861	-	-	-	PDB	55	25	เส้นใยและอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ	(Bunyapaiboosri et al., 2007)

PDA (potato dextrose agar), PDB (potato dextrose broth), YES (yeast extract sucrose), MSM (minimum salt medium)

ตารางที่ 3 ฤทธิ์ทางชีวภาพของสารที่แยกได้จากเชื้อรา *Cordyceps*

สาร	ฤทธิ์ทางชีวภาพ						
	ความเป็นพิษต่อเซลล์				ต้านมาลาเรีย	ต้านแบคทีเรีย	ต้านโรคมะเร็ง
	มะเร็งเต้านม	มะเร็งในช่องปาก	มะเร็งปอด	เซลล์ปกติ			
1	✓	✓	-	✓	✓	-	-
2	✓	✓	-	✓	✓	-	-
3*	✓	✓	-	✓	✓	-	-
4	✓	✓	-	✓	✓	-	-
5	✓	✓	-	✓	✓	-	-
6*	-	-	-	-	✓	-	-
7*	-	-	-	-	-	-	-
8*	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	✓	-	-
10	-	-	-	-	✓	-	-
11	-	-	-	-	✓	-	-
12	-	-	-	-	✓	-	-
13	-	-	-	-	✓	-	-

ตารางที่ 3 ฤทธิ์ทางชีวภาพของสารที่แยกได้จากเชื้อรา *Cordyceps* (ต่อ)

สาร	ฤทธิ์ทางชีวภาพ						
	ความเป็นพิษต่อเซลล์				ต้านมาลาเรีย	ต้านแบคทีเรีย	ต้านโรครีม
	มะเร็งเต้านม	มะเร็งในช่องปาก	มะเร็งปอด	เซลล์ปกติ			
14	-	-	-	-	✓	-	-
15*	-	-	-	✓	✓	-	-
16*	-	-	-	-	✓	-	-
17*	-	-	-	-	-	-	-
18*	-	-	-	-	✓	-	-
19	-	-	-	-	✓	-	-
20*	-	-	-	-	-	-	-
21*	-	-	-	-	✓	-	-
22	✓	✓	-	✓	✓	-	-
23*	✓	✓	-	✓	✓	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-
25*	-	-	-	-	✓	-	-
26*	-	-	-	-	-	-	-
27*	-	-	-	-	-	-	-
28*	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	✓	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-
35*	-	-	-	-	✓	-	-
36*	✓	✓	-	✓	✓	-	-
37*	✓	✓	✓	✓	✓	-	-
38*	-	-	-	-	-	-	-
39*	-	-	-	-	-	-	-
40*	-	-	-	-	-	-	-
41*	-	-	-	-	-	-	-
42*	-	-	-	-	✓	-	-
43*	✓	✓	✓	✓	-	-	-
44*	-	-	-	-	-	-	-
45*	-	-	-	-	-	✓	-
46*	-	-	-	-	-	-	-
47*	✓	-	✓	-	-	-	✓
48	-	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-

หมายเหตุ * คือ สารใหม่ที่ยังไม่มีการค้นพบ และ ✓ คือ มีรายงานฤทธิ์ทางชีวภาพ

4. บทสรุปและข้อเสนอแนะ

ประเทศไทยเป็นแหล่งที่มีความอุดมสมบูรณ์ของทรัพยากรธรรมชาติและมีความหลากหลายทางชีวภาพสูง โดยเฉพาะทรัพยากรเชื้อรา ในอดีตการศึกษาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพของเชื้อรายังไม่เป็นที่แพร่หลายมากนักเมื่อเทียบกับการศึกษาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากพืชเนื่องจากมีข้อจำกัดอยู่หลายด้าน แต่จากเทคโนโลยีการเพาะเลี้ยงเชื้อราในปัจจุบันและการเป็นแหล่งของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ทำให้เริ่มมีการศึกษาวิจัยสารออกฤทธิ์จากเชื้อรามากขึ้นในช่วงสิบกว่าปีที่ผ่านมา เชื้อราในสกุล *Cordyceps* เป็นที่รู้จักกันมานาน โดยเฉพาะในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และเชื่อว่าบางสายมีสรรพคุณในการรักษาโรคและช่วยส่งเสริมสุขภาพ จากรายงานการศึกษาเชื้อราสกุล *Cordyceps* ซึ่งจัดเป็นเชื้อราก่อโรคในแมลงที่นักวิจัยเก็บจากพื้นที่ต่างๆ ในประเทศไทยแล้วนำมาทำการเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการเพื่อทำการสกัดหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่าเชื้อราสกุลนี้เป็นแหล่งของสารทุติยภูมิที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจมาก โดยเฉพาะฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง อีกทั้งสารหลายตัวที่แยกได้จากเชื้อรา *Cordyceps* นี้ยังเป็นสารใหม่ที่เพิ่มมีการค้นพบเป็นครั้งแรก ซึ่งจากฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจนี้ยิ่งทำให้เชื้อราในสกุล *Cordyceps* เป็นที่ต้องการของตลาดในกลุ่มของคนที่รักสุขภาพเป็นอย่างมาก ส่งผลให้เชื้อราสกุลนี้มีคุณค่าทางเศรษฐกิจมากมายมหาศาล ดังนั้นการศึกษาวินิจฉัยสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพตลอดจนการเพาะเลี้ยงของเชื้อรา *Cordyceps* ในระดับอุตสาหกรรมจึงมีความสำคัญอย่างมากที่จะเป็นพื้นฐานในการใช้ประโยชน์จากเชื้อราในท้องถิ่นและนำไปสู่การประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์ส่งเสริมสุขภาพ ยาและทางการแพทย์ต่อไป

5. กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณโครงการพัฒนากำลังคนด้านวิทยาศาสตร์ (ทุนเรียนดีวิทยาศาสตร์แห่งประเทศไทย) ที่ให้การสนับสนุนทุนการศึกษา และขอขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

6. เอกสารอ้างอิง

- ัญญา ทะพิงค์แก. (2555) การเพาะเห็ดถั่งเช่าเป็นอาชีพ. กรุงเทพฯ: ฟูโพร่ ฟรันด์.
- พรรณทิพย์ เพ็ชรวิจิตร. (2557). เพนนิซิลิน: ความบังเอิญกับความก้าวหน้าทางการแพทย์ท่ามกลางบริบทสงคราม. แหล่งข้อมูล: [http://www.stou.ac.th/study/sumrit/5-58\(500\)/page4-5-58\(500\).html](http://www.stou.ac.th/study/sumrit/5-58(500)/page4-5-58(500).html). ค้นเมื่อวันที่ 6 พฤษภาคม 2560.
- รัฐพล ศรประเสริฐ, สยาม อรุณศรีมรกต และอนงค์ หัมพานนท์. (2557). การเพาะเห็ดถั่งเช่าสีทอง (*Cordyceps militaris* (L.) Link) ด้วยเมล็ดพืชและแมลง. ใน: รายงานการวิจัยของสถาบันวิจัยและพัฒนา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏจันทรเกษม, กรุงเทพฯ. 7-8.
- วารุณี บรรทัดโตภาค. (2545). การรวบรวมและเพาะเลี้ยง *Cordyceps* sp. จากอุทยานแห่งชาติดอยสุเทพ-ปุย จังหวัดเชียงใหม่. วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต, มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. เชียงใหม่. 88 หน้า
- วิษณุ ศรีลา, กุณชลิ รุ่งน้อย และ มณฑารพ ยมาภัย. (2556). ภัยเงียบจากอะฟลาทอกซินและสารพิษจากเชื้อราที่ปนเปื้อนในผลผลิตทางการเกษตร. แหล่งข้อมูล: http://personal.sut.ac.th/montarop/2013%20WBSITE/School_of_Biotech/Blog/Entries/2013/9/14_ภัยเงียบจาก_อะฟลาทอกซิน_และ_สารพิษจากเชื้อราที่ปนเปื้อนในผลผลิตทางการเกษตร.html. ค้นเมื่อวันที่ 6 พฤษภาคม 2560.
- สมศักดิ์ ศิวชัย. (2544). เชื้อราทำลายแมลง. ชีวปริทรรศน์ 3(3): 9-12.
- Ackland, M.J., Hanson, J.R., Hitchcock, P.B. and Ratcliffe, A.H. (1985). Structures of the cephalosporolides B-F, a group of C₁₀lactones from *Cephalosporium aphidicola*. J Chem Soc Perkin Trans. 1: 843-847.
- Ballantine, J.A., Hassall C.H. and Jones B.D. (1968). The biosynthesis of phenols-XVII: Some phenolic metabolites of mutant strains of *Aspergillus regulosus*. Phytochemistry 7: 1529-1534.
- Bunyapaboonsri, T., Yoiprommarat, S., Intereya, K. and Kocharin, K. (2007). New diphenyl ethers from the insect pathogenic fungus *Cordyceps* sp. BCC 1861. Chem Pharm Bull. 55(2): 304-307.
- Cai, P., Smith, D., Cunningham, B., Brown-Shimer, S., Katz, B., Pearce, C., Venables, D. and Houck, D. (1999). 8-methyl-pyridoxatin: A novel N-hydroxy pyridone from fungus OS-F61800 that induces erythropoietin in human cells. J Nat Prod. 62: 397-399.
- Chiu, C.P., Hwang, T.L., Chan, Y. El-Shazly, M., Wu, T.Y., Lo, I.W., Hsu, Y.H., Lai, K.H., Hou, M.F., Yuan, S.S., Chang, F.R.

- and Wu, Y.C. (2016). Research and development of *Cordyceps* in Taiwan. Food Science and Human Wellness. 5: 177-185.
- Cross, B. E., Edinberry, M.N. and Turner, W.B. (1970). Three pyranonaphthazarin pigments from *Gnomonia erythrostoma*. J Chem Soc. 4: 209.
- Cross, B. E., Edinberry, M.N. and Turner, W.E. (1972). Pigments of *Gnomonia erythrostoma*. part I. the structures of erythrostominone, deoxyerythrostominone, and deoxyerythrostominol. J Chem Soc, Perkin Trans 1. 3: 380-390.
- Cross, B.E. and Zammitt, L.J. (1973). Pigments of *Gnomonia erythrostoma*. part II. Epierythrostominol and epideoxyerythrostominol. J Chem Soc, Perkin Trans 1. 23: 2975-2976.
- Cunningham, K.G., Manson, W., Spring, F.S. and Hutchinson, S.A. (1950). Cordycepin, a metabolic product isolated from cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. Nature 166: 949.
- Das, S.K., Masuda, M., Sakurai, A. and Sakakibara, M. (2010). Medicinal uses of the mushroom *Cordyceps militaris*: current state and prospects. Fitoterapia 81(8): 961-968.
- Halpern, G.M. And Mililer, A.H. (2002). Medicinal Mushrooms. New York: M. Evans and Company, Inc. pp. 64-65.
- Hoa, H.T. and Wang, C.L. (2015). The effects of temperature and nutritional conditions on mycelium growth of two oyster mushrooms (*Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus cystidiosus*). Mycobiology 43(1): 14-23.
- Hywel-Jones, N. L. (1994). *Cordyceps khaoyaiensis* and *C. pseudomilitaris*, two new pathogens of lepidopteran larvae from Thailand. Mycol Res. 98: 939-942.
- Hywel-Jones, N.L. (2001). A review of invertebrate pathogenic Clavicipitaceae of Thailand. In: Visut, B. and K. Rungsima (eds.) BRT Research reports 2001. Jirawat Express Co., Bangkok. 34-41.
- Isaka, M., Boonkhao, B., Rachtawee, P. and Auncharoen, P. (2007). A Xanthocillin-like alkaloid from the insect pathogenic fungus *Cordyceps brunnearubra* BCC 1395. J Nat Prod. 70: 656-658.
- Isaka, M., Chinthanom, P., Rachtawee, P., Somyong, W., Luangsard, J.J. and Hywel-Jones, N.L. (2013). Cordylactam, a new alkaloid from the spider pathogenic fungus *Cordyceps* sp. BCC 12671. Phytochemistry 6: 162-164.
- Isaka, M., Kittakoop, P., Kirtikara, K. Hywel-Jones, N.L. and Thebtaranonth, Y. (2005). Bioactive substances from insect pathogenic fungi. Acc Chem Res. 38: 813-823.
- Isaka, M., Srisanoh, U., Lartpornmatulee, N. and Boonruangprapa, T. (2007). ES-242 Derivatives and cycloheptapeptides from *Cordyceps* sp. strains BCC 16173 and BCC 16176. J Nat Prod. 70: 601-1604.
- Isaka, M., Tanticharoen, M., Kongsaree, P. and Thebtaranonth, Y. (2001). Structures of cordypyridones A-D, antimalarial *N*-hydroxy and *N*-methoxy-2-pyridones from the insect pathogenic fungus *Cordyceps nipponica*. J Org Chem. 66: 4803-4808.
- Isaka, M., Tanticharoen, M. and Thebtaranonth, Y. (2000). Cordyanhydrides A and B. Two unique anhydrides from the insect pathogenic fungus *Cordyceps pseudomilitaris* BCC 1620 Tetrahedron Lett. 41: 1657-1660.
- Itabashi, T., Nozawa, K., Nakaima, S. and Kawai, K.I. (1993). A new azaphilone, falconensin H, from *Emericella falconensis*. Chem Pharm Bull. 41: 2040-2041.
- Jaturapat, A., Isaka, M., Hywel-Jones, N.L., Lertwerawat, Y., Kamchonwongpaisan, S., Kirtikara, K., Tanticharoen, M. and Thebtaranonth, Y. (2001). Bioanthracenes from the Insect pathogenic fungus *Cordyceps pseudomilitaris* BCC 1620. I. taxonomy, fermentation, isolation, and antimalarial activity. J Antibiot (Tokyo). 54: 29-35.
- Jeong, J.W., Jin, C.Y., Kim, G.Y., Lee, J.D., Park, C., Kim, G.D., Kim, W.J., Jung, W.K., Seo, S.K, Choi, I.W. and Choi, Y.H. (2010). Anti-inflammatory effects of cordycepin via suppression of inflammatory mediators in BV2 microglial cells. Int Immunopharmacol. 10: 1580-1586.
- Kittakoop, P., Punya, J., Lertwerawat, Y., Tanticharoen, M., and Thebtaranonth, Y. (1999). Bioactive naphthoquinones from *Cordyceps unilateralis*. Phytochemistry 52: 453-457.
- Kodama, E.N., McCaffrey, R.P., Yusa, K. and Mitsuya, H. (2002). Antileukemic activity and mechanism of action of cordycepin against terminal deoxynucleotidyl transferase-positive (TdT⁺) leukemic cells. Biochem Pharmacol. 59: 273-281.

- McBrien, K.D., Gao, Q., Huang, S., Kloor, S.E., Wang, R.R., Pirnik, D.M., Neddermann, K.M., Bursuker, I., Kadow, K.F. and Leet, J.E. (1996). Fusaricide, a new cytotoxic *N*-hydroxypyridone from *Fusarium* sp. *J Nat Prod.* 59: 1151-1153.
- Nakamura, K., Shinozuka, K. and Yoshikawa, N. (2015). Anticancer and antimetastatic effects of cordycepin, an active component of *Cordyceps sinensis*. *J Pharmacol Sci.* 127: 53-56.
- Pradeep, F.S., Begam, M.S., Palaniswamy, M. and Pradeep, B.V. (2013). Influence of culture media on growth and pigment production by *Fusarium moniliforme* KUMBF1201 Isolated from Paddy field soil. *World Appl Sci J.* 22: 70-77.
- Rukachaisirikul, V., Chantaruk, S., Tansakul, C., Saithong, S., Chaicharnwimonkoon, L., Pakawatchai, C., Isaka, M. and Intereya, K. (2006). A cyclopeptide from the insect pathogenic fungus *Cordyceps* sp. BCC 1788. *J Nat Prod.* 69: 305-307.
- Rukachaisirikul, V., Pramjit, S., Pakawatchai, C., Isaka, M. and Supothina, S. (2004). 10-Membered macrolides from the insect pathogenic fungus *Cordyceps militaris* BCC 2816. *J Nat Prod.* 67: 1953-1955.
- Sangdee, K., Seephonkai, P., Buranrat, B., Surapong, N. and Sangdee, A. (2016). Effects of Ethyl Acetate Extracts from the *Polycephalomyces nipponicus* Isolate Cod-MK1201 (Ascomycetes) against Human Pathogenic Bacteria and a Breast Cancer Cell Line. *Int J Med Mushrooms.* 18(8): 733-743.
- Seephonkai, P., Isaka, M., Kittakoop, P., Trakulnaleamsai, S., Rattanajak, R., Tanticharoen, M. and Thebtaranonth, Y. (2001). A new tropolone from the insect pathogenic fungus *Cordyceps* sp. BCC 1621. *J Antibiot (Tokyo).* 54(9): 751-752.
- Singh, S.N., Kumari, B., Upadhyay, S.K., Mishra, S. and Kumar, D. (2013). Bacterial degradation of pyrene in minimal salt medium mediated by catechol dioxygenases: enzyme purification and molecular size determination. *Bioresour Technol.* 133: 293-300.
- Suzuki, K., Tago, H. and Hiramitsu, T. (1995). *Jpn KoKai Tokkyo Koho.* JP7224053.
- Takenaka, Y., Tanahashi, T., Nagakura, N. and Hamada, N. (2003). Phenyl ethers from cultured lichen mycobionts of *Graphi scripta* var. *Serpentine* and *G. rikuzensis*. *Chem Pharm Bull.* 51: 794-797.
- Toki, S., Ando, K., Kawamoto, I., Sano, H., Yoshida, M. and Matsuda, Y. (1992b). ES-242-2, -3, -4, -5, -6, -7, and -8, novel bioanthracenes produced by *Verticillium* sp., which act on the Af-methyl-D-aspartate receptor. *J Antibiot (Tokyo).* 45: 1047-1054.
- Toki, S., Ando, K., Yoshida, M., Kawamoto, I., Sano, H. and Matsuda, Y. (1992a). A novel compound from *Verticillium* sp., binds to a site on TV-methyl-D-aspartate receptor that is coupled to the channel domain. *J Antibiot (Tokyo).* 45: 88-93.
- Unagul, P., Wongsap, P., Kittakoop, P., Intamas, S., Srikitikulchai, P. and Tanticharoen, M. (2005). Production of red pigments by insect pathogenic fungus *Cordyceps unilateralis* BCC 1869. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 32: 135-140.
- Wongsap, P., Tasanatai, K., Watts, P. and Hywel-Jones, N.L. (2005). Isolation and *in vitro* cultivation of the insect pathogenic fungus *Cordyceps unilateralis*. *Mycol Res.* 109(8): 936-940.
- Yamazaki, M. and Meabayashi, Y. (1982). Structure determination of violaceol-I and -II, new fungal metabolites from a strain of *Emericella violacea*. *Chem Pharm Bull.* 30: 514-518.

