

カイコをモデル動物とした 有効性・安全性試験

株式会社ゲノム創薬研究所

株式会社ゲノム創薬研究所は、
帝京大学教授（東京大学名誉教授）の
関水久の研究成果を事業化する、
産学連携のバイオベンチャーです。

カイコは見た目とは裏腹に生理的条件がヒトに近く、薬剤の効果や病原体に対する感受性がヒトと良く一致し、
低コストで倫理的な問題も少ないため、新しい実験動物として優れています。
哺乳動物を試す前に、また、哺乳動物の代わりに、カイコで試験してはいかがでしょうか。

I. 試験項目

1. 自然免疫活性化の評価

自然免疫が活性化するとカイコの筋肉が収縮するという発見に基づいています。

2. 疾患治療効果試験

カイコはヒトの臓器に相当する器官を持つので、ヒトの病態モデルを作ることができます。治療効果を指標に有効成分の精製も可能です。細菌、真菌の各感染症をはじめ、糖尿病モデルがあります。

3. 薬物の毒性試験

ヒトの病原菌は1日でカイコを殺傷するので、食中毒菌や院内感染菌を簡単に検出できます。
また、毒物の種類によらず、ヒト致死量の十万分の一量を検出します。

II. カイコの利点 –なぜカイコなのか？–

1. 低コスト

マウスに比べ、低コストで試験できます。

| | カイコ | マウス |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 飼育施設の可否 | 不要 逃げないため特別な 施設は必要なし | 必要 逃亡防止のための 飼育専用施設が必要 |
| 床面積 150mm×220mm あたりの飼育可能匹数 | 30匹 | 5匹 |
| 実験に使用出来る までの飼育期間 | 4週間 | 8週間 |

2. 倫理的な問題が少ない

動物愛護の観点から、年々、哺乳動物を用いることが
難しくなっています。

3. 試験が迅速かつ簡便

少量のサンプルで、すぐに結果が得られます。

4. バイオハザードの心配がない

逃げ出さず、天然では残存できないため、生物災害を
起こしません。

5. 注射ができる

動きが少なく、大きさも手ごろと注射しやすく、
針の刺し加減で血液と腸管を区別できます
（静脈注射と経口投与にあたります）（図1）。

図1 カイコの血液注射と腸管注射

針を浅く刺すと赤インクが血液に入りカイコが赤く染まりますが（上）、深く刺すと腸管に入り染まりません（下）。カイコは開放血管系なので簡単に血液注射ができます。腸管注射は経口で有効な物質の探索に最適です（検体を餌に混ぜることもできます）。



Ⅲ. 試験項目の内容 – 原理と実例 –

1. 自然免疫活性化の評価

自然免疫が活性化するとカイコの筋肉が収縮するという発見（石井ら、2008年）（図2、3）に基づき、カイコの筋収縮を指標として自然免疫を高める物質を探索できます（実例1）。

自然免疫とは獲得免疫によらない免疫を言い、抗体が産生されるよりも早く、ウイルスや細菌、癌細胞などの異物を排除します。実際、この方法で自然免疫活性化能が高いと評価された農産物や食品には抗ウイルス活性が検出されました（ウイルス感染症モデルを用いて評価）。

試験管内で培養細胞のサイトカイン産生を観察する従来の方法とは異なり、カイコの筋収縮は細菌の内毒素（LPS）には応答しないので、検体に付着している細菌によって偽陽性となる心配はありません。また、カイコは獲得免疫を持たないので、自然免疫の研究に最適です。

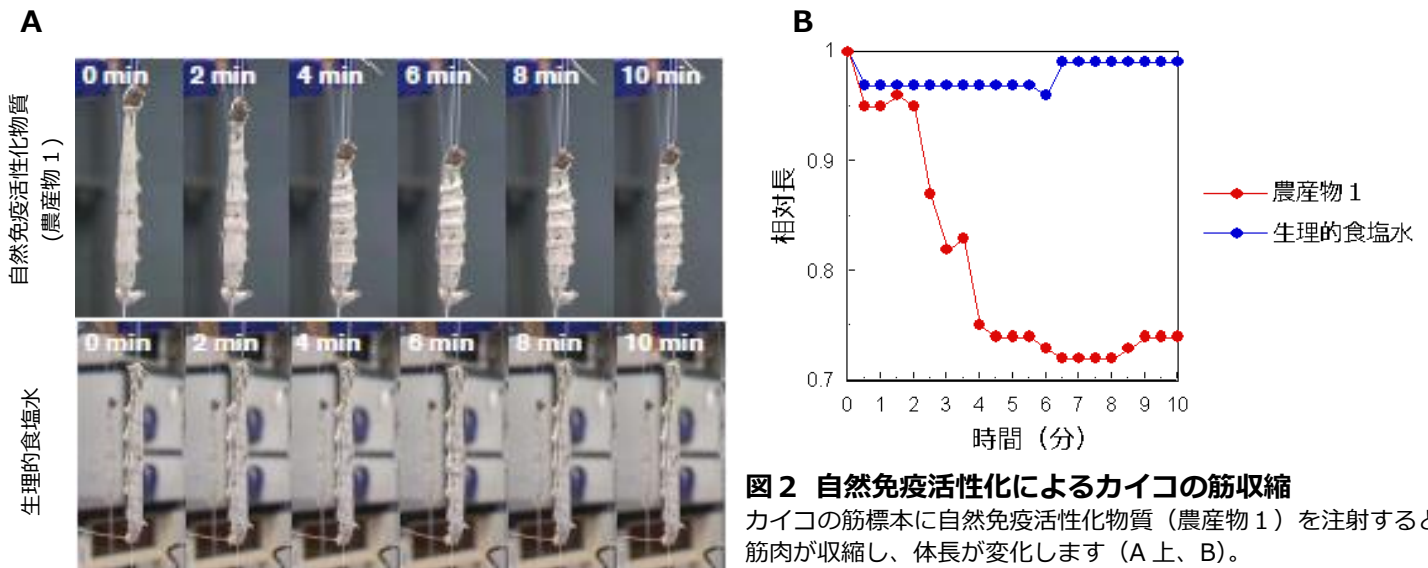
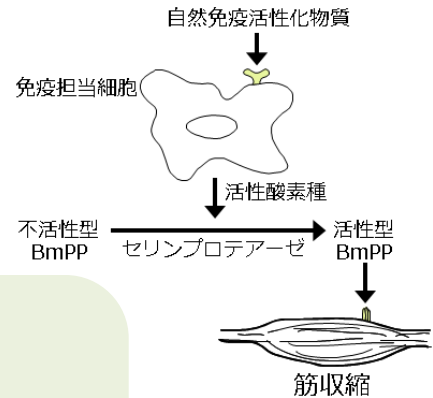


図2 自然免疫活性化によるカイコの筋収縮
カイコの筋標本に自然免疫活性化物質（農産物1）を注射すると、筋肉が収縮し、体長が変化します（A上、B）。

図3 自然免疫活性化によるカイコ筋収縮の機構

免疫担当細胞の受容体に自然免疫活性化物質が結合すると、活性酸素種が放出され、セリンプロテアーゼに作用、麻痺ペプチド(BmPP)が活性化し、筋収縮が起こります。



実例1—農産物や食品の自然免疫活性化能—

カイコ筋収縮を指標として農産物や食品の自然免疫活性化能を試験したところ、従来知られているメカブフコイダンやアガリスクと同等か、それ以上の活性を示す農産物や食品を特定(図1、表1)しました。また、有効成分の分離精製にも成功し、これがヒト白血球のサイトカインを誘導することを確認しました。

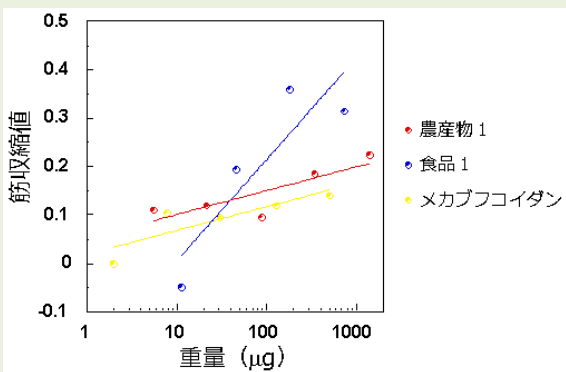


図1 農産物や食品の自然免疫促進活性

農産物や食品の抽出物の量に依存して、筋収縮が起こります。活性の定義は、筋収縮の割合が0.15のときを1活性(unit)とします。

表1 自然免疫促進活性と抗ウイルス活性

| 検体 | 比活性 ^a (units/mg) | 抗ウイルス活性 ^b |
|----------|--------------------------------|----------------------|
| 農産物 1 | 10 | ++ |
| 食品 1 | 20 | ++ |
| ニンジン | 0.6 | + |
| ホウレンソウ | < 0.3 | - |
| メカブフコイダン | 2 | + |

a 農産物や食品の抽出物の凍結乾燥品 1mg あたりの活性

b 6~12 時間(+), 12 時間以上(++)の延命効果

2. 疾患治療効果試験

(1) 細菌感染症モデル

従来、抗菌薬の開発において、感染症治療効果は試験管内での多段階の試験を経て選別した化合物に対し、治療効果の評価をマウスなどの哺乳動物に対して行っていました。哺乳動物による評価は多大なコストがかかるうえ、その多くは体内で分解、排出されるため効率が低いという問題がありました。

カイコはヒトの病原性細菌によって殺傷され（垣内ら、2002年）、抗生剤の投与により延命します（図4）。また、抗生剤の有効量（ED₅₀）はカイコとヒトでよく一致（浜本ら、2004年）（表1）することから、コストのかかる哺乳動物試験の前段階として、カイコを用いた治療効果試験は新たな抗生物質探索の効率化に有効であると考えます。



1st i.h. 生理的食塩水 黄色ブドウ球菌 黄色ブドウ球菌
2nd i.h. 生理的食塩水 生理的食塩水 バンコマイシン

図4 抗生剤による細菌感染症モデルの治療

黄色ブドウ球菌をカイコに接種すると2日で死滅しますが(中央)、同時にバンコマイシンを投与すると死滅しません。

表1 カイコとマウスの抗生剤の有効量

| 抗生剤 | ED ₅₀ (mg/g · animal) ^a | |
|---------|---|-----|
| | カイコ | マウス |
| テイコブラニン | 0.3 | 0.1 |
| バンコマイシン | 0.3 | 1 |
| ミノサイクリン | 4 | 1 |
| フロモキシセフ | 0.2 | 0.3 |
| リネゾリド | 9 | 4 |

a 投与した動物の半数が治療される薬剤の用量

(2) 真菌感染症モデル

同様に、カンジダ属やクリプトコッカス属、アスペルギルス属などの真菌（カビ）によってもカイコは殺傷され、フルコナゾールなどの抗真菌薬の投与により延命しますので、真菌感染症モデルの治療効果を指標に抗真菌薬の探索が可能です。

カイコがヒトに似ている訳 – 体内動態がカギ –

抗生剤の有効量(ED₅₀)がカイコとヒトで一致する、すなわち、両者の生理的条件が似ているのはなぜでしょう。カイコがヒトの臓器に相当する器官を一揃い持っていることでもあります。一番の理由は体内動態がカイコとヒトで似ていることです。

例えば、同じ抗生物質でも抗生剤Aと違い外用薬Bには治療効果(ED₅₀)はありません（試験管内では外用薬Bの方が抗菌活性(MIC)は高いのに！）。その理由は、外用薬Bが体内で不安定であって、血液からすぐに消失してしまうからです。事情はカイコでも同じなのです（表1、図1）。

表1 カイコでの抗生物質の有効量

| 抗生物質 | ED ₅₀ (mg/g · animal) ^a | MIC (mg/ml) ^b |
|------|--|-----------------------------|
| 抗生剤A | 0.3 | 1.0 |
| 外用薬B | > 63 | 0.08 |

a 投与した動物の半数が治療される薬剤の用量

b 最小発育阻止濃度

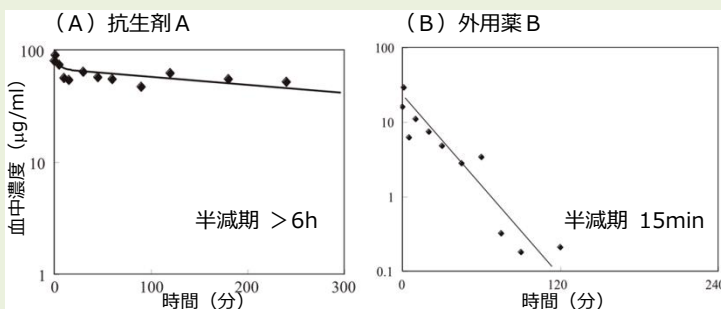


図1 カイコ体内での抗生物質の安定性

カイコにもヒトと同じ代謝酵素(P450)が存在し、薬剤は分解され、抱合反応（グルコースの付加）を経て、糞として排出されるのです（図2）。

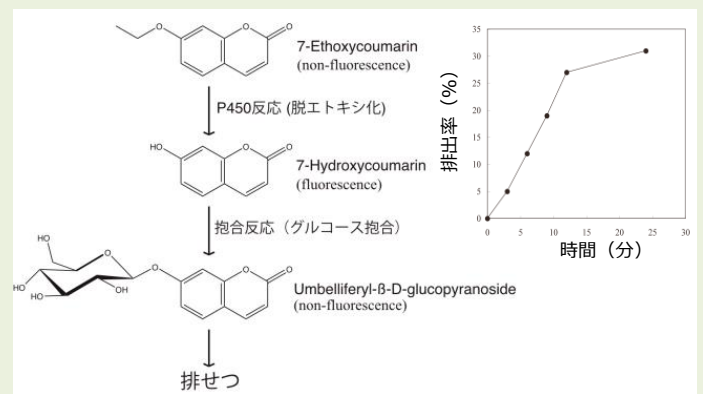


図2 カイコでのP450反応と抱合反応

(3) 糖尿病（高血糖）モデル

餌にグルコースを混ぜてカイコに与えると血糖値が上昇しますが、ヒトのインシュリンを投与することによって降下します（図5）。このカイコ糖尿病（高血糖）モデルを用いて、血糖降下作用物質の探索が可能です（実例2）。このとき、カイコの成長阻害（図6）も観察されますが、やはりインシュリンによって回復します。

なにしろカイコにもヒトのインシュリンと相同なホルモン（ボンビキシン）が存在しますので、その受容体にインシュリンが結合したと考えられます。現在、カイコとヒトの分子機構の共通性を調べています。

尚、カイコの高血糖状態は、インシュリンのみならず、日本人に多いⅡ型の糖尿病（インシュリン分泌不全やインシュリン抵抗性が原因で肥満と関係します）の薬であるメトホルミンによっても改善されます（図7）。

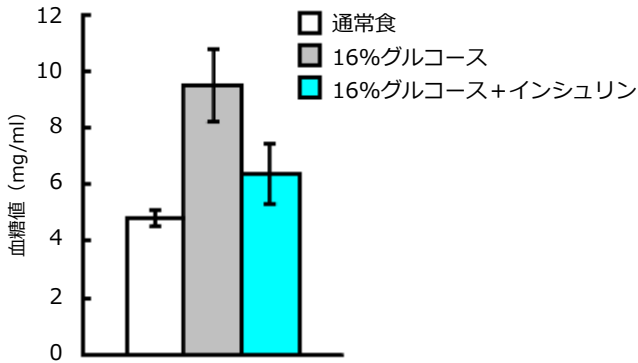


図5 グルコースの摂食による血糖値の上昇とヒト・インシュリンの血糖降下作用

グルコースを含む餌をカイコに与えると血糖値が上昇しますが（16%グルコース）、ヒトのインシュリンによって降下します（16%グルコース+インシュリン）。

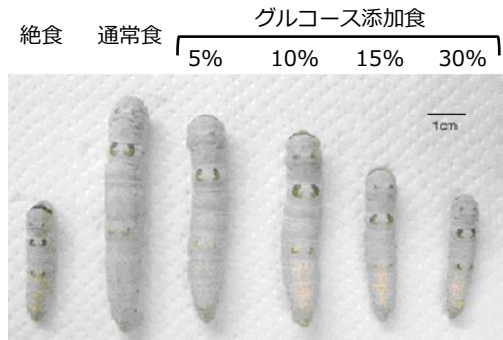


図6 グルコースの摂食によるカイコの成長阻害

餌に含まれるグルコースの濃度に依存してカイコの成長阻害が起こります。この成長阻害もヒトのインシュリンによって回復します。

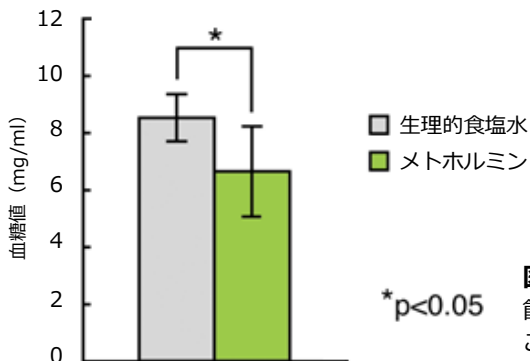


図7 グルコースの摂食によるカイコの成長阻害

餌に含まれるグルコースの濃度に依存してカイコの成長阻害が起こります。この成長阻害もヒトのインシュリンによって回復します。

実例2 - 食品の血糖降下作用 -

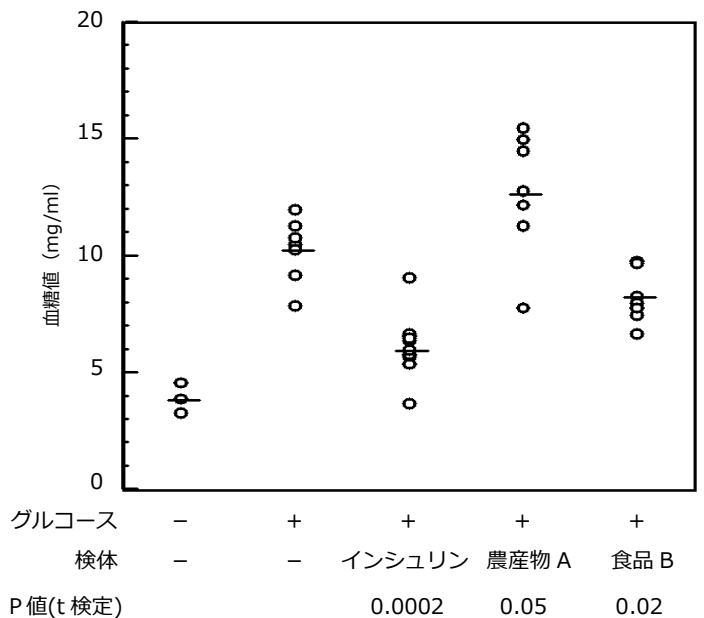
カイコ糖尿病モデルを用いて農産物や食品を試験したところ、ある加工食品(食品B)に血糖降下作用があることが分かりました(図1)。

原料である農産物Aでは効果がありませんので、加工によって有効成分が産生または精製されたことが考えられます。

図1 カイコ糖尿病モデルを用いた血糖降下作用の評価

農産物Aと食品Bの抽出液を投与後の個体ごとの血糖値の散布図。横棒は平均値を示します。

t検定は（グルコース(+)、インシュリン(-)）に対して行っています。



3. 薬物の毒性試験

抗生剤の有効量(ED₅₀)はカイコとヒトで一致しますが(表1)、体重当りの毒物の致死量(LD₅₀)も良く一致します(浜本ら、2008年)(表2)。カイコとヒトの体重差を考えれば、ヒト致死量の約10万分の1を検出できることとなります(実例3)。

一般に毒物の検出には、毒物の種類に応じた物理化学的な手法が用いられますが、一検体に対して全ての毒物検出法を施すことは、未知の毒物が存在する以上、原理的に不可能です。だからといって、生物個体、わけても哺乳動物を用いるにはコストが高くつく上、倫理的な問題も出てきます。私たちは、有毒ガスを察知するためにカナリアと一緒に入坑した故事にちなみ、カイコを食生活における「炭坑のカナリア」として用いることを提案しています。

表2 カイコと哺乳動物との毒物の致死量の比較

| 毒物 | LD ₅₀ (mg/g・動物) ^a | |
|----------|---|---------|
| | カイコ | マウス/ラット |
| エタノール | 9500 | 10000 |
| メタノール | 2100 | 2130 |
| DMSO | 33000 | 12000 |
| DMF | 16000 | 2800 |
| フェノール | 310~3100 | 310 |
| クレゾール | 0.63 | 2 |
| 塩化ナトリウム | 9100 | 4000 |
| 硫酸鉄 | 220 | 1500 |
| 硫酸銅 | 310 | 960 |
| アジ化ナトリウム | 380 | 45 |
| 青酸カリウム | 115 | 8.7 |

a 投与した動物の半数が致死となる毒物の用量

実例3 -メタミドホスや残留農薬の検出-

中国製餃子中毒事件や事故米転売問題の原因であるメタミドホス(図1)や、ある農産物の残留農薬(図2)をカイコの致死性を指標として検出しました。

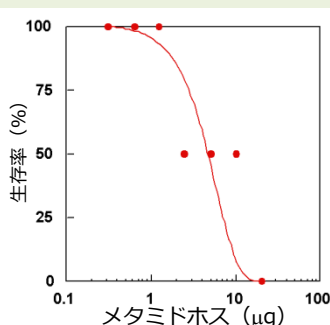


図1 メタミドホスの検出

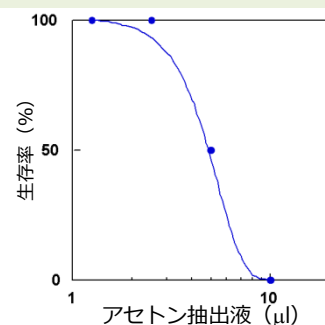


図2 ある農産物の残留農薬の検出

IV. 論文

- Advantages of the Silkworm As an Animal Model for Developing Novel Antimicrobial Agents. Panthee S, Paudel A, Hamamoto H, Sekimizu K. Front Microbiol. 2017 Mar 7;8:373. doi: 10.3389/fmicb.2017.00373. eCollection 2017. Review. 新規抗菌薬の開発のための実験動物としてのカイコの有用性について述べた論文。
- Development of Novel Antibiotic Lysocin E Identified by Silkworm Infection Model. Hamamoto H, Sekimizu K. Yakugaku Zasshi. 2017;137(4):389-392. doi: 10.1248/yakushi.16-00235-4. カイコの黄色ブドウ球菌感染モデルを用いて、新規抗生物質ライソシン E を発見した。
- Silkworm fungal infection model for identification of virulence genes in pathogenic fungus and screening of novel antifungal drugs. Ishii M, Matsumoto Y, Nakamura I, Sekimizu K. Drug Discov Ther. 2017 Mar 22;11(1):1-5. doi: 10.5582/ddt.2016.01080. Epub 2017 Feb 21. 抗真菌薬の治療活性をカイコの真菌感染モデルを用いて評価できることを示した論文。
- Lactic acid bacteria of the Leuconostoc genus with high innate immunity-stimulating activity. Ishii M, Nishida S, Kataoka K, Nishiyama Y, Abe S, Sekimizu K. Drug Discov Ther. 2017 Mar 22;11(1):25-29. doi: 10.5582/ddt.2016.01078. Epub 2017 Feb 14. ロイコノストック属乳酸菌が高い自然免疫促進活性を示すことを述べた。
- Evaluation of anti-diabetic drugs by using silkworm, Bombyx mori. Matsumoto Y, Sekimizu K. Drug Discov Ther. 2016 Feb;10(1):19-23. doi: 10.5582/ddt.2016.01017. Epub 2016 Feb 22. Review. カイコを用いて、抗糖尿病薬を評価できることを示した。
- Identification of lysocin E using a silkworm model of bacterial infection. Hamamoto H, Sekimizu K. Drug Discov Ther. 2016 Feb;10(1):24-9. doi: 10.5582/ddt.2016.01012. Epub 2016 Feb 25. Review. カイコの細菌感染モデルを用いて新規抗生物質ライソシン E を同定した。
- A hyperglycemic silkworm model for evaluating hypoglycemic activity of Rehmanniae Radix, an herbal medicine. Matsumoto Y, Sekimizu K. Drug Discov Ther. 2016 Feb;10(1):14-8. doi: 10.5582/ddt.2016.01016. Epub 2016 Feb 19. Review. 生薬の地黄を高血糖にしたカイコの血糖降下作用により評価することを提案した論文。
- An in vivo invertebrate evaluation system for identifying substances that suppress sucrose-induced postprandial hyperglycemia. Matsumoto Y, Ishii M, Sekimizu K. Sci Rep. 2016 May 19;6:26354. doi: 10.1038/srep26354. ショ糖摂取後の高血糖を抑制する物質を、カイコを用いて探索できることを示した。
- Acute oral toxicity test of chemical compounds in silkworms. Usui K, Nishida S, Sugita T, Ueki T, Matsumoto Y, Okumura H, Sekimizu K. Drug Discov Ther. 2016 Feb;10(1):57-61. doi: 10.5582/ddt.2016.01025. カイコを用いて化学物質の経口毒性を評価できることを示した。
- Lactic acid bacteria activating innate immunity improve survival in bacterial infection model of silkworm. Nishida S, Ono Y, Sekimizu K. Drug Discov Ther. 2016 Feb;10(1):49-56. doi: 10.5582/ddt.2016.01022. 薬剤により誘導される組織破壊を評価するための動物代替モデルとしてのカイコの有用性を示した。
- Using silkworms as a laboratory animal to evaluate medicines and foods. Sekimizu K, Hamamoto H. Drug Discov Ther. 2016 Feb;10(1):1-2. doi: 10.5582/ddt.2016.01018. 医薬品や食品の評価を行う上でのカイコの実験動物としての有用性を示した。
- Lysocin E is a new antibiotic that targets menaquinone in the bacterial membrane Hamamoto H, Urai M, Ishii K, Yasukawa J, Paudel A, Murai M, Kaji T, Kuranaga T, Hamase K, Katsu T, Su J, Adachi T, Uchida R, Tomoda H, Yamada M, Souma M, Kurihara H, Inoue M, and Sekimizu K Nat. Chem. Biol. 11,127-33 (2015) カイコの感染モデルを利用して新規抗生物質ライソシン E を発見したことを述べた論文。
- Total Synthesis and Biological Evaluation of the Antibiotic Lysocin E and Its Enantiomeric, Epimeric, and N-Demethylated Analogues Murai M, Kaji T, Kuranaga T, Hamamoto H, Sekimizu K, and Inoue M Angewandte Chemie International Edition DOI: 10.1002/anie.201410270 (2014) ライソシン E の全合成に関する論文。
- Paralytic peptide: an insect cytokine that mediates innate immunity. Ishii K, Hamamoto H, Sekimizu K. Arch Insect Biochem Physiol.88(1):18-30. doi: 10.1002/arch.21215. (2105)(Review article) カイコの麻痺ペプチドがサイトカインとして自然免疫系で果たす役割について述べた論文。

15. Evaluation of the hypoglycemic effects of the herbal medicine *Rehmanniae Radix* using a hyperglycemic silkworm model. Matsumoto Y and Sekimizu K. *Alternatives to Animal Testing and Experimentation (AATEX)*19(1):1-6. doi: N/A (2014) カイコを用いて、生薬である地黄の血糖降下作用を評価できることを示した論文。
16. Transgenic silkworms expressing human insulin receptors for evaluation of therapeutically active insulin receptor agonists. Matsumoto Y, Ishii M, Ishii K, Miyaguchi W, Horie R, Inagaki Y, Hamamoto H, Tatematsu K, Uchino K, Tamura T, Sezutsu H, Sekimizu K. *Biochem Biophys Res Commun.* 455, 159-164 (2014) ヒトのインスリン受容体を発現するトランスジェニックカイコがインスリン受容体アゴニストを評価できることを示した論文。
17. Miyashita A, Kizaki H, Kawasaki K, Sekimizu K, Kaito C. Primed immune responses to Gram-negative peptidoglycans confer infection resistance in silkworms. *J Biol Chem.* 289, 14412-21 (2014) グラム陰性細菌のペプチドグリカンが感染に対するカイコの耐性を導くことを示した論文。
18. Miyashita A, Iyoda S, Ishii K, Hamamoto H, Sekimizu K, Kaito C. Lipopolysaccharide O-antigen of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 is required for killing both insects and mammals. *FEMS Microbiol Lett.*333(1):59-68. (2012) カイコの大腸菌 O157 による感染モデルに関する論文。
19. Miyazaki S, Matsumoto Y, Sekimizu K, Kaito C. Evaluation of *Staphylococcus aureus* virulence factors using a silkworm model. *FEMS Microbiol Lett.*326(2):116-24. (2012) カイコ感染モデルを用いて、黄色ブドウ球菌の病原性因子について研究した論文。
20. Matsumoto Y, Miyazaki S, Fukunaga DH, Shimizu K, Kawamoto S, Sekimizu K. Quantitative evaluation of cryptococcal pathogenesis and antifungal drugs using a silkworm infection model with *Cryptococcus neoformans*. *J Appl Microbiol.*112(1):138-46.(2012) ヒトに対する病原性真菌であるクリプトコッカスのカイコでの病原性について述べた論文。
21. Sekimizu, N., Paudel, A., Hamamoto, H. (2012) Animal welfare and use of silkworm as a model animal. *Drug Discov Ther* 6, 226-229. 動物愛護と実験動物としてのカイコの利用についての研究である。
22. Fujiyuki, T., Hamamoto, H., Ishii, K., Urai, M., Kataoka, K., Takeda, T., Shibata, S., Sekimizu, K. (2012) Evaluation of innate immune stimulating activity of polysaccharides using a silkworm (*Bombyx mori*) muscle contraction assay. *Drug Discov Ther* 6, 88-93. 多糖類の自然免疫促進活性を、カイコの筋収縮を指標とした系を用いて評価した。
23. Dhital, S., Hamamoto, H., Urai, M., Ishii, K. & Sekimizu, K. (2011) Purification of innate immunostimulant from green tea using a silkworm muscle contraction assay. *Drug Discov Ther* 5, 18-25. カイコの筋収縮を指標とした自然免疫活性化物質の測定系を用いて、緑茶に含まれる自然免疫活性化物質を精製した。
24. Matsumoto Y, Sumiya E, Sugita T, Sekimizu K. An invertebrate hyperglycemic model for identification of anti-diabetic drugs. *PLoS ONE* 30;6(3):e18292 (2011) カイコに高グルコース餌を与えると、血糖値が上昇すること、また、インスリンなどの糖尿病治療薬がカイコの血糖値を下げることが分かった。さらに、ガラクトースが血糖値降下作用を示すことを初めて示した。本論文は、無脊椎動物による糖尿病モデルの初めての研究例である。
25. Kaito, C., Saito, Y., Nagano, G., Ikuo, M., Omae, Y., Hanada, Y., Han, X., Kuwahara-Arai, K., Hishinuma, T., Baba, T., Ito, T., Hiramatsu, K., Sekimizu, K. (2011) Transcription and translation products of the cytolysin gene *psm-mec* on the mobile genetic element *SCCmec* regulate *Staphylococcus aureus* virulence. *PLoS Pathog* 7, e1001267. 病院内感染で問題となっている MRSA が、*psm-mec* という病原性を抑える遺伝子を持っていることを明らかにした。本論文の内容は、朝日新聞等で取り上げられた。
26. Fujiyuki, T., Imamura, K., Hamamoto, H., Sekimizu, K. (2010) Evaluation of therapeutic effects and pharmacokinetics of antibacterial chromogenic agents in a silkworm model of *Staphylococcus aureus* infection. *Drug Discov Ther* 4, 349-354. カイコを用いて、黄色ブドウ球菌の感染治療に有効な薬物の体内動態を評価できることを示した。
27. Ishii K, Hamamoto H, Imamura K, Adachi T, Shoji M, Nakayama K, Sekimizu K. (2010) *Porphyromonas gingivalis* peptidoglycans induce excessive activation of the innate immune in silkworm larvae. *J Biol Chem.*285, 33338-47 歯周病菌が自然免疫を過度に活性化することを示した。
28. Ishii K, Hamamoto H, Kamimura M, Nakamura Y, Noda H, Imamura K, Mita K, Sekimizu K. (2010) The insect cytokine paralytic peptide (PP) induces cellular and humoral immune responses in the silkworm *Bombyx mori*. *J Biol Chem.*285, 28635-42. カイコの麻痺ペプチドが、カイコの自然免疫に関与する様々な遺伝子の発現を導くことを明らかにした。
29. Hamamoto, H., Tonoike, A., Narushima, K., Horie, R., Sekimizu, K. (2009) Silkworm as a model animal to evaluate drug candidate toxicity and metabolism. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 149, 334-339. カイコと哺乳動物の薬物の代謝経路に共通性があること並びに、両者での毒物の致死量が一一致することを示した。
30. Ishii, K., Hamamoto, H., Kamimura, M., Sekimizu, K. (2008) Activation of the silkworm cytokine by bacterial and fungal cell wall components via a reactive oxygen species-triggered mechanism. *J. Biol. Chem.*, 283, 2185-2191. カイコの自然免疫活性化により、筋肉収縮が誘導されること、並びにその分子機構を示した。この現象を利用して、自然免疫活性化物質を簡便に探索することができる。弊社の自然免疫活性化物質探索法の特許の基礎となる研究である。
31. Orihara, Y., Hamamoto, H., Kasuga, H., Shimada, T., Kawaguchi, Y., Sekimizu, K. (2008) A silkworm-baculovirus model for assessing the therapeutic effects of anti-viral compounds: characterization and application to the isolation of anti-virals from traditional medicines. *J. Gen. Virol.*, 89, 188-194. カイコのバキュロウイルス感染モデルを用いて、ヒトのウイルス感染症に対する治療薬の評価が出来ることを示した。
32. Hamamoto, H., Kamura, K., Razanajatovo, I. M., Murakami, K., Santa, T., Sekimizu, K. (2005) Effects of molecular mass and hydrophobicity on transport rates through non-specific pathways of the silkworm larva midgut. *Int. J. Antimicrob. Agents* 26, 38-42. 化合物の分子量と疎水性が及ぼす、カイコの腸管壁透過性について論じた。カイコを用いて、薬物の経口投与での治療効果の有無を判定することができる。
33. Hamamoto, H., Sekimizu, K. (2005) Evaluation of therapeutic effects of antibiotics using silkworm as an animal model. *Res. Adv. Antimicrob. Agents Chemother*, 5, 1-23 カイコの感染モデルを用いて抗生物質の治療効果を評価することができることを述べた。
34. Hamamoto, H., Kurokawa, K., Kaito, C., Kamura, K., Manitra Razanajatovo, I., Kusahara, H., Santa, T., Sekimizu, K. (2004) Quantitative evaluation of the therapeutic effects of antibiotics using silkworms infected with human pathogenic microorganisms. *Antimicrob. Agents Chemother*, 48, 774-779. カイコ幼虫を使って、抗真菌剤・抗菌剤の治療効果を定量的に評価できることを述べた(この論文は、2004年3月のアメリカ細菌学会誌 11 誌の掲載論文の中からベスト 6 に選ばれた)。
35. Kaito, C., Akimitsu, N., Watanabe, H., Sekimizu, K. (2002) Silkworm larvae as an animal model of bacterial infection pathogenic to humans. *Microb. Pathog.*, 32, 183-190. カイコがヒトの病原性細菌により感染死すること、並びに、抗生物質が治療効果を示すことを明らかにした。

V. 特許

1. (株)ゲノム創薬研究所「獲得免疫機構を有する生物に感染するウイルスに対し抗ウイルス活性を有する試料を自然免疫機構のみを有する生物個体 またはその培養細胞を利用してスクリーニングする方法、および該抗ウイルス活性を自然免疫機構のみを有する生物個体またはその培養細胞を利用して評価する方法 (ウイルス感染症モデル)」特許 4668900 号 (登録日 平成 23 年 1 月 21 日)
2. (株)ゲノム創薬研究所「獲得免疫機構を有する生物に感染する病原微生物に対し抗菌活性を有する化合物を自然免疫機構のみを有する生物を利用してスクリーニングする方法、および該抗菌活性を自然免疫機構のみを有する生物を利用して評価する方法 (細菌・真菌感染症モデル)」特許 4733080 号 (登録日 平成 23 年 4 月 28 日)、特許 5103491 号 (登録日 平成 24 年 10 月 5 日)

3. (株)ゲノム創薬研究所、東京大学「滑走能を有する病原性細菌の病原性を低下させる作用を有する物質の効率的な評価方法及びスクリーニング方法；前期病原性に起因する感染症の予防又は治療のための効果的な薬剤及びその製法方法；並びに、効率的な前記病原性細菌の病原性の評価方法及び前記病原性細菌に起因する感染症の検査方法」特許 4914200 号（登録日 平成 24 年 1 月 27 日）
4. (株)ゲノム創薬研究所、東京大学「新規環状ペプチド化合物とその製法方法及び感染症治療薬」特許番号調査中(出願日 平成 22 年 5 月 25 日)
5. (株)ゲノム創薬研究所、東京大学、他「自然免疫機構を活性化／抑制する作用を有する物質の評価方法及びスクリーニング方法、並びに、自然免疫機構を活性化／抑制するための薬剤、食品及びそれらの製造方法(自然免疫活性化試験)」米国特許 US 8,313,779 (登録日 平成 24 年 11 月 20 日) 欧州特許 EU 2133693 特許 5394233 号 (登録日 平成 25 年 10 月 25 日)
6. (株)ゲノム創薬研究所、東京大学「肝障害モデル動物、及びそれを用いた肝障害を改善又は予防する、薬剤若しくは食品素材のスクリーニング方法 (肝障害モデル)」特許 5161718 号 (登録日 平成 24 年 12 月 21 日)
7. (株)ゲノム創薬研究所、東京大学、他「薬剤の副作用を緩和する活性を有する物質の評価方法及びそのスクリーニング方法、並びに、これらの方法により同定された物質を有効成分とする副作用緩和剤」特許 5219013 号 (登録日 平成 25 年 3 月 15 日)
8. (株)ゲノム創薬研究所「毒性試験方法」特許 5260915 号 (登録日 平成 25 年 5 月 2 日)
9. (株)ゲノム創薬研究所「血糖値を低下させる物質の評価方法、スクリーニング方法及び製法方法 (糖尿病モデル)」特許 5303209 号 (登録日 平成 25 年 5 月 2 日)
10. (株)ゲノム創薬研究所、東京大学、他「自然免疫過剰活性化抑制剤のスクリーニング方法」特許 5468750 号 (登録日 平成 26 年 1 月 22 日)
11. (株)ゲノム創薬研究所、東京大学、他「自然免疫機能活性化組成物の製法方法及び自然免疫機能活性化組成物」特許 5491082 号 (登録日 平成 26 年 3 月 7 日)
12. (株)ゲノム創薬研究所「被検対象物の病原性微生物による汚染度を評価する方法(病原性試験)特許 5529389 号(登録日 平成 26 年 4 月 25 日)
13. (株)ゲノム創薬研究所、他「細菌の増殖抑制剤のスクリーニング方法」特許 4468299 号 (登録日 平成 22 年 3 月 5 日)
14. (株)ゲノム創薬研究所、他「標的タンパク質の発現量の温度による調節方法」特許 4716376 号 (登録日 平成 23 年 4 月 8 日)
15. (株)ゲノム創薬研究所、東京大学、他「植物性由来の自然免疫活性化作用が増強された自然免疫活性化組織物」特許 5714329 号 (登録日 平成 27 年 2 月 12 日)

株式会社ゲノム創薬研究所のご紹介

当研究所は常時、共同研究相手先や受託研究元、協同支援者を広く募集しております。

株式会社ゲノム創薬研究所は、帝京大学教授（東京大学名誉教授）の関水和久の研究成果を事業化することを目的に設立された、産学連携のバイオベンチャーです。



図1 サンプルを採取する関水和久顧問

当研究所は、カイコをモデル動物として、医薬品や機能性食品の開発、並びに製薬企業や食品メーカー、化粧品会社などからの受託研究を行っています。カイコは、見た目とは裏腹にヒトに似て、ヒトの主たる臓器に相当する器官組織を備えており、医薬品の効果や毒物・病原体に対する感受性がヒトに近く、試験も迅速簡便、低コストかつ倫理的な問題も少ないため、新しい実験動物として優れています。

現在、当研究所は、新規抗生物質の探索を行うと共に、複数の食品メーカーなどと共同で「エビデンス(証拠)のある健康食品」の開発を行っています。特に最近は、「自然免疫が活性化するとカイコの筋収縮が起こる」という発見 (Ishii et al. (2008) J. Biol.

Chem. (生化学国際学術誌)) に基づき、農産物や食品から自然免疫を高める物質を探索しています。

また、農産物や食品を口にする前にカイコを用いて安全性を確認するという様に、カイコを食生活における「炭坑のカナリア」として用いることを提案しています。

[社名] 株式会社ゲノム創薬研究所

[設立] 平成 12 年 12 月 21 日

[主要メンバー] 代表取締役・安川喜久夫

常務取締役総務部長・外山繁勝

取締役・中村毅夫、松山幸弘

顧問・関水和久(帝京大学教授との兼業)

監査役・鳥海哲郎 弁護士

[住所・連絡先] 〒113-0033

東京都文京区本郷 3-4-5 ハイムお茶の水 2 階 D 室

Tel. : 03-5684-8570

Fax. : 03-6240-0747

URL: <http://www.genome-pharm.jp/>



図2 4令眠カイコ