

医薬品開発技術の 機能性食品開発への応用

東京大学アントレプレナープラザ
(株)ゲノム創薬研究所

□ イントロダクション

化合物が医薬品として治療効果を示すためには、その化合物の体内動態がよいことが必要です。抗菌治療薬を例にとると言いますと、たとえ試験管内で病原菌の増殖を抑える物質であっても、人体に投与された直後に分解したり、あるいは、急速に排泄されてしまうようでは、実際の治療には使えません。従来の医薬品開発においては、第一段階として天然物や化合物ライブラリーの中から、試験管内での探索系でポジティブな結果を示す候補を選別し、精製して構造を決定し、その後の第二段階で、マウスやラット等の哺乳動物での体内動態を検討する、という手法がとられてきました。しかしながら、第一段階でポジティブとされるほとんどの化合物は体内動態に問題があり、動物実験を通過する化合物の割合は非常に小さいというのが現実でありました。そのため、医薬品の開発にあたっては、多くの哺乳動物を犠牲にする必要がありました。しかしながら、後述するように、多数のマウスやラット等の哺乳動物を使うことには、コストばかりでなく、倫理的な問題があり、哺乳動物の代わりとなるモデル動物の開発が望まれていました。

モデル動物からモデルカイコへ

東京大学の関水久教授の研究室では、カイコを医薬品の治療効果を評価するための実験動物として利用する、という独創的な試みが行われています。カイコは長い養蚕業の歴史の中で飼育方法が検討されてきました。特に我が国においては、これまでに多くのカイコに関する研究がなされてきました。しかしながら、これまでのカイコの研究は、いかにしてよい絹を生産するか、という方向性に力点が置かれていました。また最近では、バキュロウイルスをベクターとした他種生物のタンパク質の多量生産系としてカイコが利用されています。しかしながら、カイコを用いて医薬品の治療効果を評価するという試みはほとんど行われてきませんでした。医薬品の効き方はカイコとヒトとは違うに決まっている、という見方が支配的であったわけです。関水研究室における最近の抗生物質の治療効果に関する研究は、カイコでの薬物の体内動態が哺乳動物とよく一致していること、並びに、カイコを用いて、薬物の治療効果について、哺乳動物での結果を予測できることを示しています。カイコは哺乳動物に比べコストが安いばかりでなく、血液内注射と腸管内注射を別々に実施することが可能です。後者は経口投与実験に相当します。薬物を注射して治療効果を判定できるという点は、他の無脊椎動物にはないカイコの特長です。ショウジョウバエや線虫が医薬品の作用を評価するための動物として提案されています。しかしながら、これらの小さな無脊椎動物では薬物の注射は顕微鏡下での操作となり、多数の検体を短時間で試験するには限界があります。この点、カイコは適当なサイズがあるため注射等の操作が容易であり、医薬品の治療効果を評価する実験動物としてきわめて優れた特長を有しています。解剖により腸や肝臓(カイコには脂肪体と呼ばれる哺乳動物の肝臓に相当する臓器があります)を摘出し、薬理実験に供することも可能です。したがって、カイコはこれからの医薬品評価において重要な実験動物となる可能性を秘めています。



弊社は、関水研究室との共同研究により得られた成果をもとに、お客様が興味を持たれている試料についてカイコを用いた試験を実施し、結果を報告させていただく、という受託研究業務を開始しました。得られた結果をもとにお客様とご相談し、創薬や健康食品の開発に向けた次の研究の展開にも対応させて頂いております。

1. 自然免疫活性化試験

□ 自然免疫活性効果の評価

ヒトを含めたほ乳類の免疫機構は、抗体による獲得免疫機構と、抗体によらない自然免疫機構に大別されます。後者は、無脊椎動物にも広く存在しており、ヒトと共通した分子機構であることが最近の研究により明らかにされています。自然免疫機構は、細菌やウイルス等の病原体に対して、抗体が出来る以前の早い段階での防御に重要な役割を果たしています。また、アレルギーなどのさまざまな疾患において、自然免疫機構が関与することも分かってきました。カイコのような昆虫は無脊椎動物であり、抗体をもっていません。そのため、自然免疫機構だけによって病原体からの侵入に対処しています。獲得免疫機構がないカイコは、自然免疫を研究する良い材料です。

漢方薬や自然食品は、滋養、強壮、精力増進、健康によいとされています。また、がんなどの不治の病に有効であるとされ、人々の期待を集めています。しかしながら、どのようなメカニズムで有効性を示すのかについては明らかでない場合がほとんどです。自然免疫機構は、これらの効果を示す物質の標的である可能性が十分に考えられます。従来自然免疫の活性化は、主に試験管内でのマクロファージ等の自然免疫担当細胞の活性化を指標に評価されてきました。しかしながら、細胞培養の設備や技術が必要であり、コストがかかるという問題がありました。さらに、多くの場合試料に混在していることが疑われる、細菌が生産する内毒素:LPS(リポポリサッカライド)が細胞評価系では自然免疫担当細胞が強く反応してしまうという問題がありました。LPSは土壌中、至る所に存在しており、せっかく有効成分であると期待したサンプルの活性がLPSによるものと判定される場合が少なくないとのことです。

□この自然免疫活性化の評価系は、カイコの自然免疫系と筋肉収縮系がカップルしているという発見を用いて(特許*)、カイコの筋肉収縮を指標に自然免疫の活性化を評価することができます。また、カイコではLPSが反応しないという点は、培養細胞による方法での問題を解決すると思われます。

*米国特許 US 8,313,779
欧州特許 EU 2133693
特許(日本) 5394233

自然免疫活性化試験

目的: 試料の自然免疫活性化活性の有無を、カイコの筋肉収縮を指標として判定する。

利点: 天然物について、試料に混入するグラム陰性細菌由来のLPSの影響に左右されることなく、試料自体の自然免疫活性化活性を測定できる。本試験でポジティブな結果が得られれば、活性本体の精製、並びに構造決定への道が開かれる。

具体的試験内容:

提供された試料を生理食塩水に溶解し、0.05mLをカイコの筋肉標本に注射して、筋肉の収縮度を測定する。5つの異なる濃度について、それぞれ2個つの標本を用いて試験を実施する。生理食塩水を活性なしのネガティブコントロール、空気(活性酸素を遊離させると考えられる)を筋収縮のポジティブコントロールとする。

必要サンプル量:

試験に必要な量は特に制限はないが、精製された物質の場合には、1mg以下でも十分実施可能である

自然免疫活性化試験～原理～

□ 断頭カイコの自然免疫の利用

□ 東京大学の関水教授らは、カイコにおいて、自然免疫系と筋肉収縮系がカップルしている、ということを発見しました(図1)。すなわち、自然免疫活性化物質がカイコの体内に入ると、自然免疫系が活性化されてBmPP と呼ばれるサイトカインの活性化が起こり、それにより筋肉が収縮する、というものです(図2)。この系を使えば、カイコの筋肉収縮を指標に自然免疫の活性化を評価することができます。この系では、既に自然免疫活性化物質として知られている真菌の細胞壁成分である β グルカンや、細菌の細胞壁成分であるペプチドグリカンが検索されます。一方、この系では、従来の方法ではノイズとして問題となる細菌由来のLPS が全く反応しません。これは、カイコにLPS に対する受容体がないためではなく、体内に入ってきたLPS を除去してしまう機構が働くためであると考えられます。LPS が反応しない、という点は培養細胞ではなく、カイコ個体を用いていることによる利点であると思われます。



図1 自然免疫活性化の評価

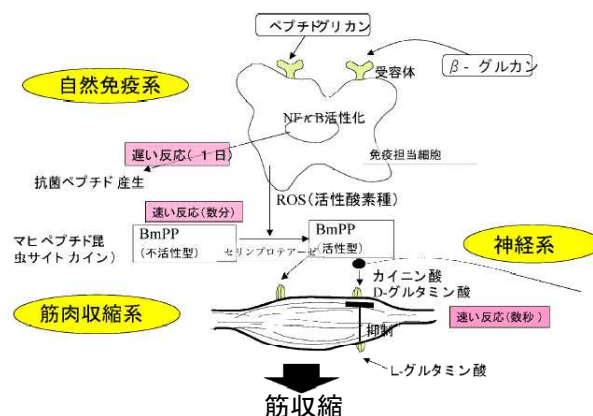


図2 自然免疫系とカップルしたカイコの筋収縮

□ また、カイコの系を用いて、自然免疫を抑制する物質の探索も可能です。 β グルカンやペプチドグリカンによる自然免疫系の活性化による筋肉収縮は、免疫担当細胞からの活性酸素種の分泌により引き起こされることが関水研究室での研究により明らかにされています。そのため、この経路は活性酸素を吸収するラジカルスカベンジャーと呼ばれる薬剤により阻害されます(図3)。このような化合物には、過度な自然免疫系の活性化を押さえるという薬効が期待されます。最近、アトピーや花粉症等のアレルギー疾患における自然免疫の関与が指摘されていますが、カイコの系で検索される物質がこれらの疾患に治療効果を示す可能性が期待されます。

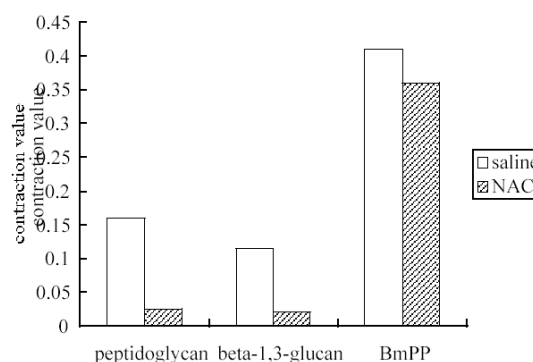


図3 ペプチドグリカン、 β グルカンにより誘導されるカイコ断頭標本の筋肉収縮はラジカルスカベンジャーにより制御される

*米国特許 US 8,313,779
欧州特許 EU 2133693
特許(日本) 5394233

*関連論文 論文5. 8.

2. 様々な疾病モデルでの治療効果試験

□カイコには、脳、心臓、肝臓、腎臓、胃腸、神経、筋肉、目、体毛等の器官があり、ヒトと共通した機能を発揮しています。したがって、カイコを用いてヒトの様々な病態モデルを作出することが可能なはずで、関水研究室では、疾患治療に有効な化合物を探索することが可能なカイコの疾患モデルの確立に関する研究を行っています。この研究成果を利用して、哺乳動物では考えられなかったほどの安い費用で効率よく、治療効果を示す化合物を探索することが可能であると期待されます。



カイコの器官

各種病態モデル 2007/7現在

- 黄色ブドウ球菌感染症モデル 抗生物質の治療効果・探索
- 緑膿菌感染症モデル 治療効果物質の探索
- 真菌感染モデル 新規の抗真菌薬の評価・探索
- ウイルス感染モデル 抗ウイルス薬の治療効果の評価・探索
- 糖尿病モデル 一型/二型糖尿病治療薬の評価系としても有効

黄色ブドウ球菌、緑膿菌、真菌感染症モデル

目的: 試料の黄色ブドウ球菌感染症に対する治療効果の有無を、カイコの黄色ブドウ球菌、緑膿菌、真菌感染モデルを用いて判定する。

利点: 天然物の粗画分(例えば菌の培養液)について、感染症に対する治療効果の有無を知ることができる。直接抗菌活性がなくとも、免疫系を活性化することなどの間接的效果により治療効果が発揮される場合も考えられる。また治療活性と同時に、カイコという動物個体に対する毒性の有無もおおまかに知ることができる。

具体的試験内容: 液体培地で培養した黄色ブドウ球菌、緑膿菌、真菌(*Candida albicans*及び*Candida tropicalis*)をカイコ幼虫の血液内に注射すると、数日後に死亡する。これに対して、生理食塩水に溶解した試料をカイコの血液内に注射し、治療効果を判定する。1群10匹のカイコを用いて、少なくとも5種類の異なる濃度に溶解した試料について試験を行い、50%のカイコを治療する量として、ED₅₀を求める。生理食塩水をネガティブコントロール、バンコマイシンをポジティブコントロールとして試験を実施する。試験に必要な量は特に制限はないが、精製された物質の場合には、1mg以下で十分可能である。

ウイルス感染モデル

目的: 試料中のDNAウイルス感染症に対する治療効果の有無を判定する。

利点: 天然物の粗画分(例えば生薬エキス)について、治療効果を判定できる。直接的な抗ウイルス効果ではなくとも、免疫活性化等の間接的なメカニズムにより治療を発揮する物質も評価できる。抗ウイルス効果と同時に、試料の動物個体に対するおおまかな毒性の有無も知ることができる。

具体的試験内容: 試料に核多角体病ウイルスによるカイコの感染死を防ぐ効果があるかを試験する。1群10匹のカイコを用いて、少なくとも5種類の異なる濃度に溶解した試料について、50%のカイコを治療する量として、ED₅₀を求める。生理食塩水をネガティブコントロール、ガンシクロビルをポジティブコントロールとして、試験を実施する。試験に必要な量は特に制限はないが、精製された物質の場合には1mg以下で十分可能である。

糖尿病モデル

目的: 試料がカイコの血糖値を降下させる作用があるか否かを判定する。

利点: 糖を投与したカイコの血糖値を測定する、という単純な系で判定することにより、血糖値降下作用を有する天然物を探索することが可能である。

具体的試験内容: 餌にブドウ糖を添加してカイコの血糖値が上昇する条件において、種々の濃度(少なくとも5種類の異なる濃度について、それぞれ2回の試験を実施する)の試料溶液を血液内注射し、血糖値降下作用の有無を見る。血糖値を50%降下させる量として、ED₅₀を求める。生理食塩水をネガティブコントロール、ヒトリコンビナントインシュリン及びメトフォルミンを治療有効性のポジティブコントロールとする。試験に必要な量は特に制限はないが、精製された物質の場合には、1mg以下で十分可能である。

2. 様々な疾病モデルでの治療効果試験

□ 黄色ブドウ球菌感染症モデル

カイコに黄色ブドウ球菌、腸球菌、A 群連鎖球菌などのグラム陽性の病原性細菌を注射すると、数日後に死亡します。この感染死に対して、ヒトの臨床で治療効果があるとされる抗生物質は、カイコの感染モデルにおいても例外なく治療効果を示します。さらに、カイコでの治療有効量(ED₅₀ 値)は、マウスやラットなどの哺乳動物での値とよく一致しています(表1)。すなわち、哺乳動物を用いずとも抗生物質のヒトでの治療効果をカイコを用いて推測することが可能です。

抗生物質	ED ₅₀ (μg/g · animal)	
	カイコ 幼虫	マウス
テイコプラニン	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

表1 カイコ感染モデルを用いた抗生物質の治療効果の評価

□ 緑膿菌感染症モデル

緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* はヒトの日和見感染症の原因菌です。緑膿菌はもともと多くの抗生物質に耐性を示しますが、近年、多剤耐性量膿菌が院内感染症の原因菌として深刻な問題を引き起こしており、それに対する新規抗菌治療薬の開発は喫緊の課題となっています。カイコは、緑膿菌やコレラ菌などのグラム陰性の病原性細菌に対しても感受性を示し、感染死します(図4)。また、これらの病原性細菌による感染症は抗生物質による治療が可能です。この系を利用して、天然物からの治療効果を有する物質の探索が可能であると思われます。

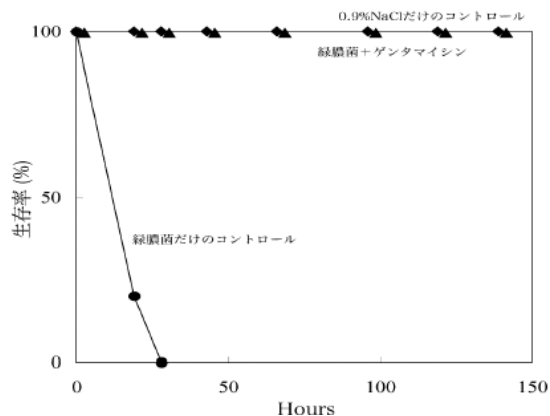


図4 カイコ緑膿菌感染モデルにおける抗生物質の治療効果

□ ウイルス感染モデル

最近、関水研究室では、カイコのバキュロウイルスに対する感染死に対して、ヒトのヘルペスウイルスやサイトメガロウイルス感染症の治療薬であるガンシクロビルやホスカルネットが治療効果を示すことが見いだされました(図5)。バキュロウイルスはDNAウイルスであり、同じDNAウイルスであるヘルペスウイルスやサイトメガロウイルスのDNAポリメラーゼを標的とするこれらの薬剤が治療効果を示したものと考えられます。さらにこの結果は、適当なモデルウイルスを用いれば、哺乳動物を用いることなくヒトに対する抗ウイルス薬の治療効果を評価できることを示しています。

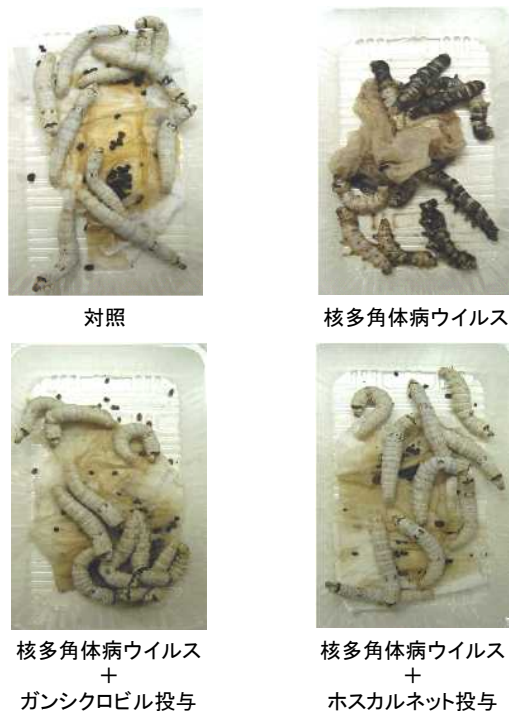


図5 カイコを用いた抗ウイルス薬の治療効果の評価

□ 真菌感染モデル

カイコは、ヒトに日和見感染症を引き起こす病原性真菌 *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigantes* に対し感受性を示し、これらの真菌を血液内注射することにより数日以内に死んでしまいます。さらに、ヒトの臨床で治療有効性を示す抗真菌薬が、カイコの感染モデルに於いても治療効果を示します。したがって、カイコを用いて、新規の抗真菌薬を治療効果を指標として探索することが可能であると考えられます。

2. 様々な疾病モデルでの治療効果試験

□ 糖尿病モデル

カイコにはヒトと同様、血液の糖濃度、すなわち血糖値を調節する機能が備わっています。カイコの餌にグルコースやショ糖を添加すると、直ぐに血糖値が上昇します(図6)。このような血糖値が上昇した状態が続くと、カイコの成長は阻害されます(図7)。すなわち、高血糖状態はヒトばかりでなく、カイコにおいても健康上問題であると考えられます。インシュリンの分泌能が低下すると糖尿病となりますが、これは一型糖尿病と呼ばれています。

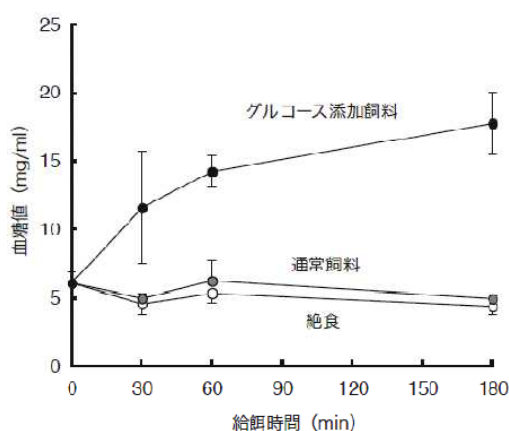


図6 グルコース添加飼料を給餌したカイコ幼虫の血糖値の推移

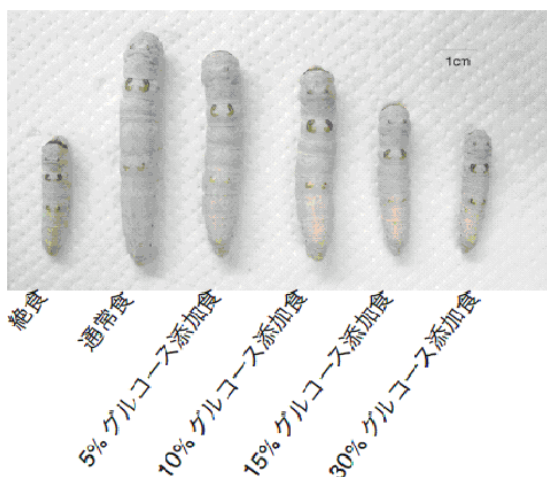


図7 グルコース添加飼料を与えるとカイコ幼虫の成長が阻害される

日本人でみられる糖尿病の多くは、体細胞のインシュリンに対する感受性低下による二型糖尿病です。インシュリンは二型糖尿病に対しては効果がありません。メトホルミンは二型糖尿病に有効と治療薬として知られている化合物です。この化合物がカイコの血糖値を下げるのが分かりました(図8)。したがって、カイコの系は、一型ばかりでなく、二型糖尿病に対する治療薬の評価系としても有効であると考えられます。

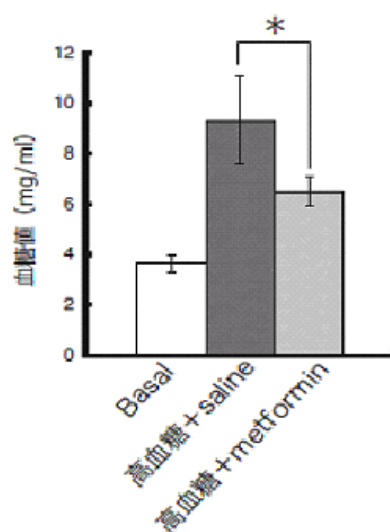


図8 メトホルミン投与によるカイコ幼虫の血糖降下

*特許番号 特許4733080

特許4668900

特願2010-519750

*関連論文 論文1. 2. 3. 7. 9. 11.12.13.

3. 薬物の毒性・体内動態試験

□一般に細胞障害性物質が体内に入ると、解毒機構が作用し、体外へ排除しようとします。カイコに於いてもヒトと共通した薬物の解毒機構が存在しています。最近の関水研究室の研究により、カイコに於いても、哺乳動物でみられる薬物のP450による反応とそれに続く縫合反応を経て、薬物が対外に排泄することが明らかになりました。驚くべきことに、多くの薬物の動物体重あたりの致死量は、カイコと哺乳動物でよく一致しています(表2)。このことを利用して、カイコに血管内注射、摘出中腸(もしくは腸管内注射)を行い、薬物の体内動態を解析します。

細胞毒

Reagent	LD50 in silkworm	LD50 in mammal
Ethyl alcohol	9500 i.m.	10000 Mouse p.o.
Methyl alcohol	2100 i.h.	2130 Rat i.v. ⁽⁵⁾
DMSO	33000 i.h.	11530 Rat i.p. ⁽²⁾
DMF	16000 i.h.	2800 Rat p.o. ⁽⁵⁾
phenol	310~3100 i.h.	310 Mouse i.p. ⁽¹⁾
m-cresol	0.63 i.m.	2 Rat p.o. ⁽⁴⁾
Sodium chloride	9100 i.h.	4000 Mouse i.p.
ferrous sulfate	220 i.m.	1500 Rat p.o.
copper sulfate	310 i.m.	960 Rat p.o. ⁽⁴⁾
sodium azide	380 i.m.	45 Rat p.o. ⁽⁴⁾
potassium cyanide	115 i.h.	8.7 Mouse s.c. ⁽³⁾

($\mu\text{g/g animal}$)

($\mu\text{g/g animal}$)

i.m. : intra midgut (腸管内投与)

p.o. : per oral (経口投与)

i.h. : intra hemolymph (血液内投与)

i.v. : intra vessel (静脈内投与)

s.c. : Subcutaneous (皮下投与)

表2 細胞毒性を示す化合物のカイコ幼虫におけるLD₅₀

血管内注射



腸管内注射



毒性試験

目的: 試料のカイコに対するLD₅₀を求める。

利点: 哺乳動物を殺傷することなく、カイコを使って、試料の毒性の定量的評価ができる。

具体的試験内容: 1群10匹のカイコに対して、少なくとも5種類以上の濃度の試料溶液を血液内に0.05mL注射し24時間後に生存する個体数を数え、LD₅₀を求める。

注意点: モルヒネ等の神経系に作用する物質については、カイコに受容体が存在しない場合があり、カイコと哺乳動物での結果が異なるにご留意ください。

消化管透過性試験

目的: 試料のカイコ中腸における透過性の有無を知る。

利点: カイコを使って、薬物の消化管透過性を判定することが可能である。

具体的試験内容: 構造又は生物活性が分かっている試料について、カイコでの消化管透過性を*in vitro*及び*in vivo*で実施する。バンコマイシン、及び、クロラムフェニコールを、それぞれ透過しない、及び、透過する薬物のコントロールとする。腸管を透過した試料の濃度を吸光度測定や放射性アイソトープ量の測定、あるいは生物試験法(抗菌活性測定を含む)により測定する方法が確立されていることが必要である。試験に必要な量は特に制限はないが、精製された物質の場合には、1mg以下で十分可能である。

(1) *in vitro*試験。カイコから摘出した中腸を使って、内側から外側への薬物の透過速度を測定する。実験は少なくとも5種類の濃度の試料について、各々2回づつ実施する。

(2) *in vivo*試験。生きたカイコの中腸内に試料を注射し、経時的に血液をサンプリングし、血液中の濃度の変化を測定する。

3. 薬物の毒性・体内動態試験

□ 実施例：抗菌治療薬の体内動態

抗菌治療薬としてヒト臨床で使われるカナマイシンやバンコマイシンは、ヒトにおいて腸管吸収性が低く、経口投与による治療が無効です。これら二つの抗生物質は、カイコに於いても血液内注射では有効ですが、経口投与では治療効果を示さないこと(表3)、腸管内注射した場合、血中への移行性が低いこと(図9)、並びに、摘出した腸管における膜透過性が低いこと(図10)が明らかになっています。すなわち、これらの抗生物質のカイコでの腸管透過性の有無はヒトとよく一致していることが分かりました。従来、薬物の消化管吸収性については、Caco2細胞を使う方法や、化合物の分子量及び油水分配係数からの推定方法が提案されていますが、必ずしも生きた個体での結果と一致しない、という問題がありました。カイコの摘出腸管を用いる方法は、簡便でコストがかからない、という点で従来の方法にはない特長があります。

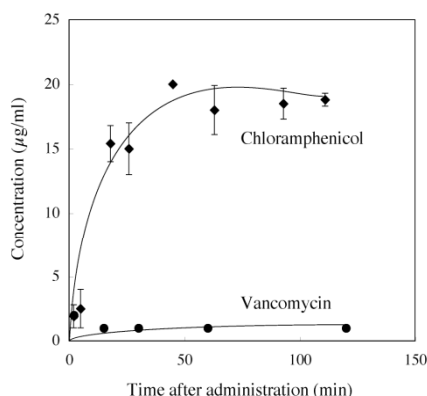


図9 生きたカイコにおける抗生物質の腸管から血液への輸送

	ED ₅₀ (µg antibiotics / g-larva)		
	<i>i.v.</i>	<i>i.m.</i>	<i>p.o.</i>
Chloramphenicol	9	11	40
Tetracycline	0.4	1	8
Vancomycin	0.3	>700	>400
Kanamycin	3	>700	>500

表3 各種抗生物質の各投与方法におけるED₅₀

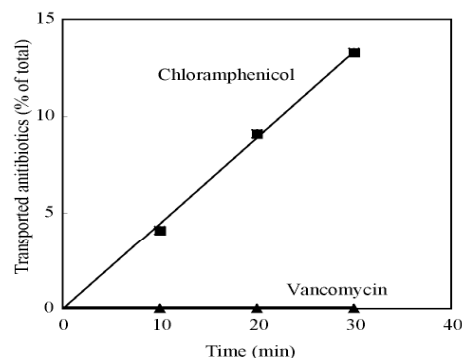


図10 摘出腸管における抗生物質の透過性

*特許番号 特願2006-209972、特願2007-214006

□ 発展例：プロドラッグの評価

上記の結果を利用して、経口吸収性の向上をはかるために考案されたプロドラッグの評価をカイコを用いて行うことが可能です。セフカペンプロピキシルは、セフカペンというセフェム系抗生物質に疎水性残基をエステル結合させたプロドラッグです。腸管から吸収され、エステラーゼで分解され、セフカペンが活性体として抗菌作用を発揮します(図11)。カイコにおけるこのセフカペンプロピキシルの、腸管内投与と血液内投与での黄色ブドウ球菌感染致死に対する治療効果を比較したところ、前者の方が少ない容量で治療効果がみられることが分かりました(図11)。すなわち、カイコを用いて、プロドラッグの治療効果を調べることが可能です。

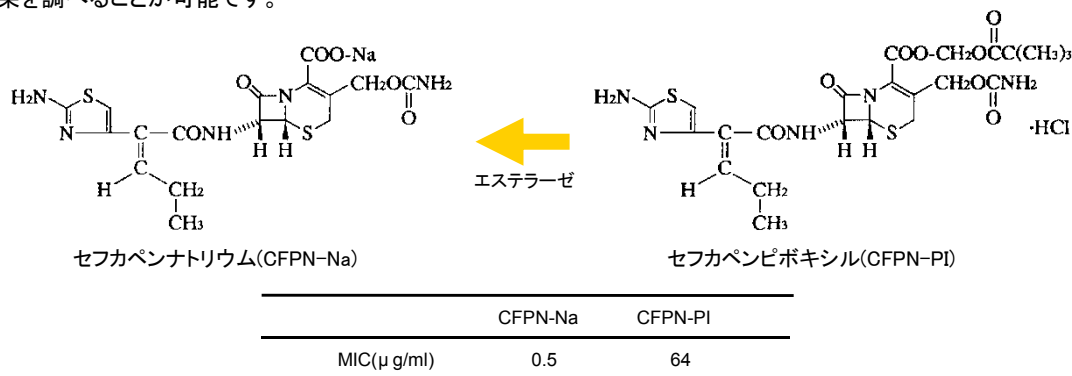


図11 セフカペンピボキシルとセフカペンナトリウムの構造と最小発育阻止濃度

さらなる開発へ向けて

カイコにおける有効性のさらなる検証

□ 有効性を示す化合物の精製

お客様から提供される検体の多くは、有効性を示す化合物が同定されていないと思われます。特に天然物由来の検体の場合には、有効成分を精製し、その構造を決定することが大切です。

弊社には、タンパク質、並びに、抗生物質のような低分子有機化合物の精製に関する実績があります。また、タンパク質や抗生物質の構造を決定する技術も備えています。お客様のご要望に応じて、カイコの系での有効性を示す物質を精製し、構造決定する受託研究を引き受けさせていただきたいと思っております。

□ マウスでの有効性の検証

弊社は、カイコの評価系は、ほ乳動物による評価の前段階として有効であると考えています。カイコの評価系で有効であるものについて、哺乳動物、さらにはヒトでの有効性が確かめられなくてはなりません。

弊社は、東京大学の関水教室との共同研究により、マウスを用いた研究の実績があります。お客様のニーズに応じて、抗菌薬の治療効果等の試験を実施させていただきます。さらに、関水研究室では、遺伝子ノックアウト作出技術が確立されています。遺伝子ノックアウトマウスは、新しい疾患治療薬、あるいは健康食品の効果を判定する上に有用であると期待されます。

□ ヒトでの有効性の検証

ヒトでの有効性を検証することは、弊社のプロジェクトの最終ゴールです。幸い弊社は、医薬品の治験に関して実績のある関野臨床薬理クリニックと協力関係を確立し、健康食品成分の有効性を確認する系の確立を目指しています。カイコの評価系で見つけた物質について、マウス等の動物実験を経て、ヒトでの有効性を実証することは、実際に人々の健康増進に役立つことであり、最も期待されるべき成果です。



解析項目、価格例

□ 解析項目

	解析項目	
機能性試験	自然免疫活性化試験	
	感染症 治療効果試験	黄色ブドウ球菌感染症モデル
		緑膿菌感染症モデル
		真菌感染症モデル
		ウイルス感染モデル
	血糖降下試験	
	血中中性脂肪降下試験	
	肝障害治療効果試験	
物性試験	急性毒性試験	

□ 価格例（詳細はお見積りします）

自然免疫活性化評価 1検体12万円～、3検体30万円

□ 解析納期 約1ヶ月/試験項目



特許

取得済特許

1. 特許 4668900号「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）」

(株) ゲノム創薬研究所 (登録日 平成23年1月21日)

2. 特許 4733080号、特許 5103491号「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）」

(株) ゲノム創薬研究所 (登録日 平成23年4月28日)、(登録日 平成24年10月5日)

3. 特許 4914200号「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造方法；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」

(株) ゲノム創薬研究所、東京大学 (登録日 平成24年1月27日)

4. 特許 5394233号 米国特許 US 8,313,779 欧州特許 EU 2133693「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）」

(株) ゲノム創薬研究所、(株) イマジン・グローバル・ケア、東京大学 (登録日 平成24年11月20日)

5. 特許 5161718号「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)」

(株) ゲノム創薬研究所、東京大学 (登録日 平成24年12月21日)

6. 特許 5219013号「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」

(株) ゲノム創薬研究所、(株) ノーベルファーマ、東京大学 (登録日 平成25年3月15日)

7. 特許 5260915号「毒性試験方法」

(株) ゲノム創薬研究所 (登録日 平成25年5月2日)

8. 特許 5303209号「血糖値を降下させる物質の評価方法、スクリーニング方法及び製造方法(糖尿病モデル)」

(株) ゲノム創薬研究所 (登録日 平成25年6月28日)

9. 特許 4468299号「細菌の増殖抑制剤のスクリーニング方法」

塩野義製薬株式会社、(株) ゲノム創薬研究所 (登録日 平成22年3月5日)

10. 特許 4716376号「標的タンパク質の発現量の温度による調節方法」

塩野義製薬株式会社、(株) ゲノム創薬研究所 (登録日 平成23年4月8日)

特許

主な出願中特許

1. 特願 2012-249567「薬剤耐性かつ温度感受性変異株の解析に基づく、抗菌活性を有する薬剤の標的たんぱく質の同定方法」
(株)ゲノム創薬研究所、東京大学(出願日 平成23年6月12日)
2. 特願 2011-124011「抗菌活性を有する薬剤の標的たんぱく質の同定方法」
(株)ゲノム創薬研究所、東京大学(出願日 平成23年6月2日)
3. 特願 2010-119138「新規環状ペプチド化合物とその製造方法及び感染症治療薬」
(株)ゲノム創薬研究所、東京大学(出願日 平成22年5月25日)
4. 特願 2010-519750「血糖低下剤及びそれを添加してなる糖尿病の予防又は症状改善のための飲食品」
(株)ゲノム創薬研究所、東京大学(出願日 平成20年7月8日)
5. 特願 2008-063817「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)」
(株)ゲノム創薬研究所(出願日 平成20年3月13日)
6. 特願 2013-092830「代謝状況を測定することによって行うことを特徴とする毒性試験方法」
(株)ゲノム創薬研究所(出願日 平成25年4月25日)

1. 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)
2. Chikara Kaito, Yuki Saito, Gentaro Nagano, Mariko Ikuo, Yosuke Omae, Yuichi Hanada, Xiao Han, Kyoko Kuwahara-Arai, Tomomi Hishinuma, Tadashi Baba, Teruyo Ito, Keiichi Hiramatsu, Kazuhisa Sekimizu. Transcription and translation products of the cytolysin gene *psm-mec* on the mobile genetic element *SCCmec* regulate *Staphylococcus aureus* Virulence., *PLoS pathog.* 7(2): e1001267 (2011)
3. Kurokawa K., Kaito C., Sekimizu, K., Two-component signaling in virulence of *S. aureus*: Silkworm larvae-pathogenic agents infection model for virulence *Methods Enzymol.* 422, 233 (2007)
4. Hossain M. S., Hamamoto H., Matsumoto Y., Razanajatovo I. M., Larranaga J., Kaito C., Kasuga H., Sekimizu K. Use of silkworm larvae to study pathogenic bacterial toxins *J Biochem (Tokyo)*. 140, 439 (2006)
5. Hamamoto H., Larranaga J., Sekine M., Furuchi T., Katane M., Homma H., Matsuki N., Sekimizu K. D-glutamic acid induced muscle contraction in silkworm larva *In: D-amino acids: A new frontier in amino acid and protein research* 249 (2006)
6. Hamamoto H., Kamura K., Razanajatovo I. M., Murakami K., Santa T., Sekimizu K. Effects of molecular mass and hydrophobicity on transport rates through non-specific pathways of the silkworm larva midgut *Int J Antimicrob Agents* 26, 38 (2005)
7. Kaito C., Kurokawa K., Matsumoto Y., Terao Y., Kawabata S., Hamada S., Sekimizu K. Silkworm-pathogenic bacteria infection model for identification of novel virulence genes *Mol Microbiol* 56, 34 (2005)
8. Sekimizu K., Larranaga J., Hamamoto H., Sekine M., Furuchi T., Katane M., Homma H., Matsuki N. D-glutamic acid-induced muscle contraction in the silkworm, *Bombyx mori* *J Biochem (Tokyo)* 137, 199 (2005)
9. Hamamoto H., Sekimizu K. Evaluation of the therapeutic effects of antibiotics using silkworm as an animal model *Res Adv Antimicrob Agents Chemother* 5, 1 (2005)
10. Saito M., Santa T., Tsunoda M., Hamamoto H., Usui N. An automated analyzer for vancomycin in plasma samples by column-switching high-performance liquid chromatography with UV detection *Biomed Chromatogr* 18, 735 (2004)
11. Hamamoto H., Kurokawa K., Kaito C., Kamura K., Razanajatovo M. I., Kusuhaara H., Santa T., Sekimizu K. Quantitative evaluation of the therapeutic effects of antibiotics using silkworms infected with human pathogenic microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 48, 774 (2004)
12. 浜本洋、関水久、カイコ幼虫をモデル動物とした抗生物質の治療効果の評価, *医学のあゆみ* 210, 1011 (2004)
13. Kaito, C., Akimitsu, N., Watanabe, H., and Sekimizu, K. Silkworm larvae as an animal model of infection with pathogenic bacteria against humans. *Microbial Pathogenesis* 32, 183 (2002)

会社概要

- (株) ゲノム創薬研究所は、東京大学薬学部の関水和久教授の研究成果を事業化することを目的に設立された、東京大学本郷キャンパスのアントレプレナープラザにウェットラボ（実験室）を置く、産学連携のバイオベンチャーです。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、(独) 科学技術振興機構からの助成を得て、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・小林憲郎

取締役・興津維信 竹内一之 薬学博士

顧問兼研究本部長・関水和久（東京大学教授との兼業）

監査役・鳥海哲郎 弁護士

財務本部長・関水信和 博士（政策研究）

主任研究員・西田智 博士（薬学）

- [住所・連絡先]

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学アントレプレナープラザ401号室

Tel.: 03-5684-8570

Fax.: 03-5809-1801

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