

カイコをモデル動物とした 有効性・安全性試験

東京大学アントレプレナープラザ
(株)ゲノム創薬研究所

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-カイコをモデル動物に-

①病態モデル治療効果試験

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、ウイルスの各感染症をはじめ、糖尿病や肝障害、歯周病、花粉症などの病態モデルがあります。

②自然免疫活性化試験

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。

③安全性試験（病原性・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。

④体内動態試験

摘出した腸管で吸収性試験ができます。

(株)ゲノム創薬研究所は、東京大学薬学部の関水と久教授の研究成果を事業化する、東京大学本郷キャンパス（東京大学アントレプレナープラザ）にウェットラボを置く、産学連携のバイオベンチャーです。

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。

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当たります）（図1）。

⑤バイオハザードの心配がない

逃げ出さ（せ）ず、天然では生きられないため、生物災害を起こしません（特別な設備もいりません）。

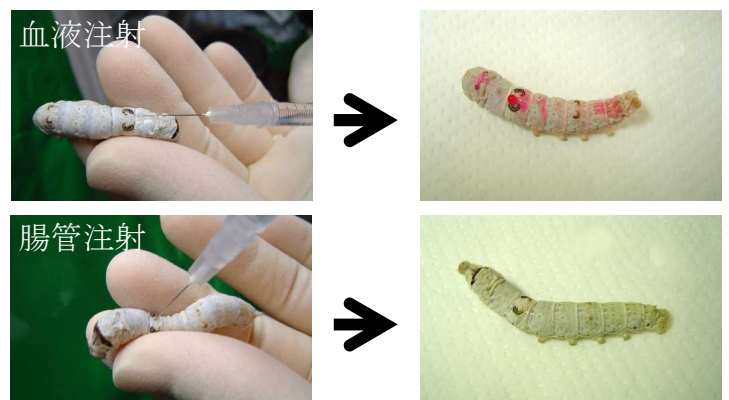


図1 カイコの血液注射と腸管注射

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病態モデル治療効果試験

(1) 細菌感染症モデル

カイコは、ヒトの病原性細菌によって殺傷されますが（垣内ら、2002年）、抗生剤の投与により延命します（図2）。抗生剤の有効量（ED₅₀）はカイコとヒトで良く一致します（浜本ら、2004年）（表1）。コレラ菌やサルモネラ菌、セラチア菌などもカイコを殺傷しますが、主に黄色ブドウ球菌と緑膿菌を用いています。



コントロール 黄色ブドウ球菌 黄色ブドウ球菌 + 抗生剤

図2 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1日で死滅しますが（中央）、同時にクロラムフェニコールを投与すると死滅しません（右）。

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
リネズリド	9	4

^a 投与した動物の半数が治療される薬剤の用量

抗生物質の探索は、試験管内で「抗菌活性」のある物質を見つけた後、哺乳動物に投与し、「治療効果」を確認するのが一般的ですが、その多くは体内で分解、排出されるため、必ずしも探索効率が高くありませんでした。その点、カイコを用いる方法は、言わば『逆転の発想』で、先に「治療効果」を試験し後で「抗菌活性」を確認するという、体内で安定な（体内動態が良い）物質のみを得る方法です。廉価で試験が迅速かつ簡便なカイコならではのようです。

現在、(株)ゲノム創薬研究所と東京大学大学院薬学系研究科関水研究室は（独）医薬基盤研究所の助成を受け、この方法を用いて抗生物質の探索を行っています。

●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そろい持っていることもあります、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が、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 ^a (mg/g・動物)	MIC ^b (mg/ml)
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

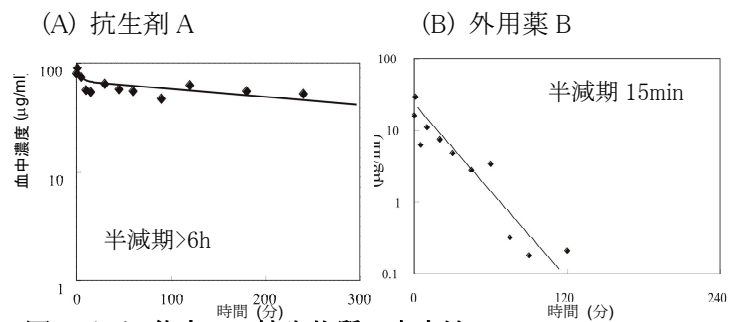


図1 カイコ体内での抗生物質の安定性

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）。

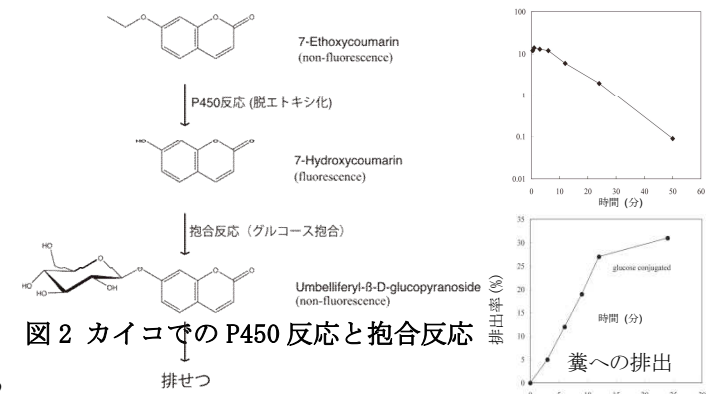


図2 カイコでのP450反応と抱合反応

(2) 真菌感染症モデル

同様に、カンジタ属やクリプトコッカス属、アスペルギルス属など、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。

いずれもヒトに感染する細菌や真菌を用いていますので、いくらカイコがバイオハザードの心配がないとは言え、試験に際しては、日本エアテック（株）と共同開発した恒温恒湿装置付き安全キャビネット内でカイコを飼育しています。

(3) ウイルス感染症モデル

ヒトの病原性細菌や真菌の他にも、カイコは昆虫の核多角体病ウイルス（バキュロウイルス）によって殺傷されますが、ヒトのヘルペスウイルスやサイトメガロウイルスに対する抗ウイルス薬（ガンシクロビルやホスカルネットなど）によって延命します（折原ら、2008年）（図3）。

これらの抗ウイルス薬はDNA合成酵素を標的としていますので、同じDNAウイルスであるバキュロウイルスに対して有効な訳です。このように、バキュロウイルスをモデル・ウイルスとしてヒトの抗ウイルス薬の探索が可能です（●実例1）。

ヒトに感染しない昆虫ウイルスを用いることにより、より安全に試験できます。

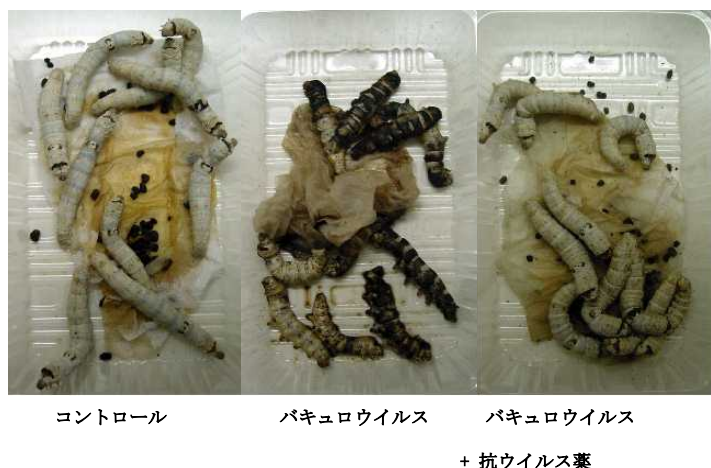


図2 抗ウイルス薬によるウイルス感染症モデルの治療

バキュロウイルスはカイコを殺傷しますが（中央）、ガンシクロビルやホスカルネットなど、ヒトの抗ウイルス薬によって延命します（右）。

●実例1-漢方薬の抗ウイルス活性-

ウイルス感染症モデルを用いて、色々な漢方薬を試験した処、麻黄湯に抗ウイルス活性が検出されました（図1）。そして治療効果を指標に活性の実体を精製したところ、（これまで抗ウイルス活性があるとは知られていなかった）シンゼラニン（Cinnzeylanine）（図2）という物質であることが分かりました（折原ら、2008年）。

動物個体の治療効果に基づいて有効成分が精製された例は、そう多くありません。生死という明瞭な指標、簡単な活性測定法、そして、たかだか1~2gのカイコに投与する分だけの、少なくとも済む出発材料の量（カイコ1頭あたり50・1程度の投与です）がこれを可能にしました。

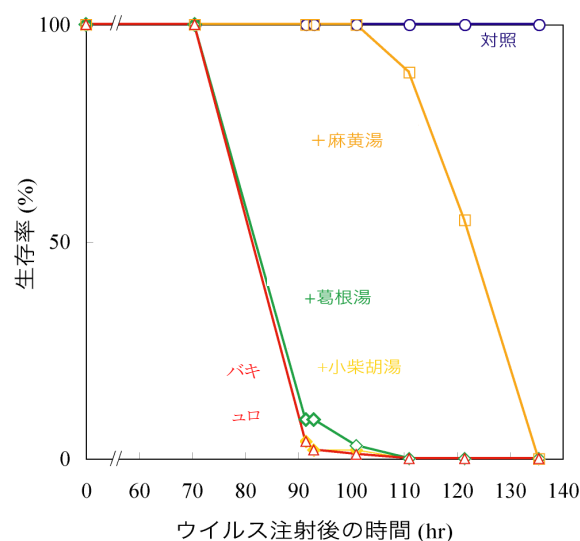


図1 漢方薬の抗ウイルス活性の評価

核多角体病ウイルスを注射すると3~4日でカイコは死滅しますが（核多角体病ウイルス）、同時に麻黄湯を投与しておくとも1日以上延命効果が見られます（+麻黄湯）。

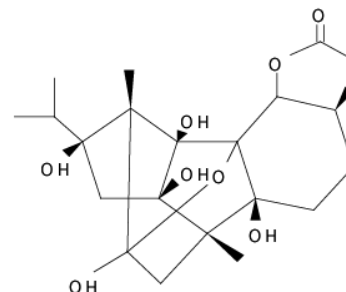


図2 ウイルス感染症モデル治療効果を指標に麻黄湯から精製された抗ウイルス活性物質の構造

シンゼラニンそのものは既知物質でしたが、抗ウイルス活性があるとは報告されていませんでした。シンゼラニンは実際にウイルスの増殖を抑えることが分かりました。

(4) 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低下しますので（図3）、血糖降下作用物質を探索することができます（●**実例2**）。このとき、カイコの成長阻害（図4）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。

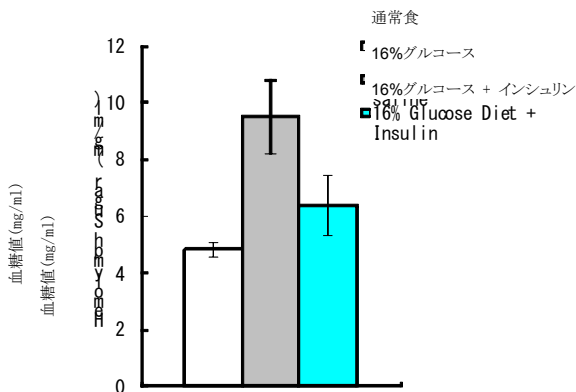


図3 グルコースの摂食による血糖値の上昇とヒト・インシュリンの血糖降下作用

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低下します（16%グルコース + インシュリン）。

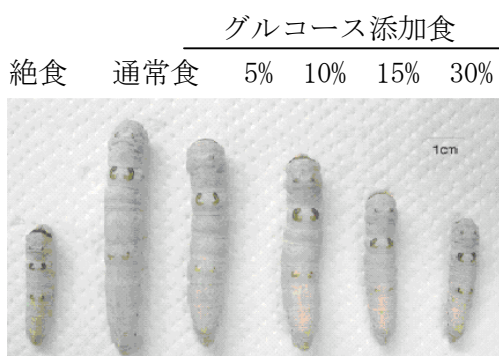


図4 グルコースの摂食によるカイコの成長阻害

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。

何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ことが考えられます。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5）。

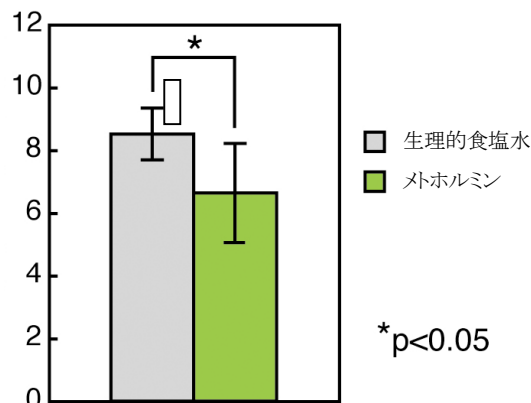


図5 II型糖尿病薬メトホルミンによる高血糖状態の改善

カイコの高血糖状態は日本人に多いII型の糖尿病の薬であるメトホルミンによって改善されます（metformin）。

（株）ゲノム創薬研究所と東京大学大学院薬学系研究科関水研究室は、カイコ糖尿病モデルを用いて血糖降下作用物質の分離精製に成功し、哺乳動物での有効性を検証しています。

●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。

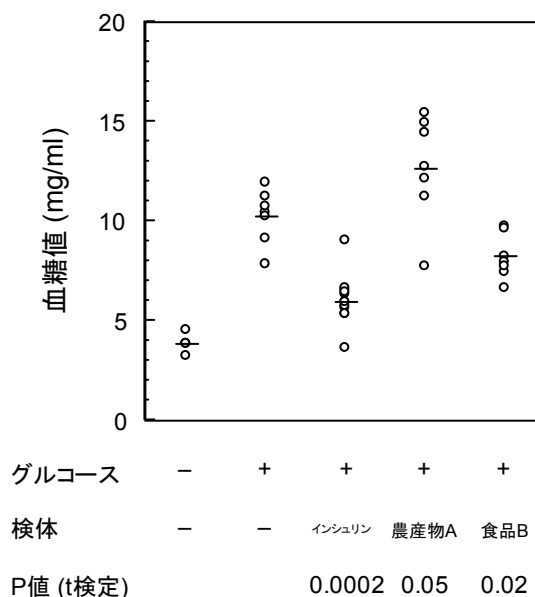


図1 カイコ糖尿病モデルを用いた血糖降下作用の評価
農産物Aと食品Bの抽出液を投与後の個体ごとの血糖値の散布図。横棒は平均値を示します。t検定は（グルコース(+), インシュリン(-)) に対して行っています。

(5) 肝障害（肝臓病）モデル（新規）

四塩化炭素をカイコに投与すると、哺乳動物と同じく、ALT（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）（別名 GPT）の血中濃度が上昇します（図 6）。哺乳動物の場合、ALT は肝臓に存在しますが、カイコでは、（薬物代謝の場である）脂肪体や腸管に存在しますので、これらの組織や器官が損傷を受けたことが考えられます。

哺乳動物では、四塩化炭素は肝臓の P450 によって分解され、その際に産生されるトリクロロメチルラジカル (CCl₃・) が肝細胞に損傷を与え、ALT が血中に放出されます（図 7）。カイコに抗酸化剤 NALC (N-Acetyl L-cysteine) を投与すると ALT が低下しますので（図 6）、カイコでもヒトと同じ機構で肝障害が起こることが考えられます。

この様に、カイコでも「肝障害（精確には脂肪体や腸管の傷害）」を検出、治療（予防）できますので、医薬品や食品の肝毒性試験、さらには、肝障害治療薬の探索が可能です（**実例 3**）。

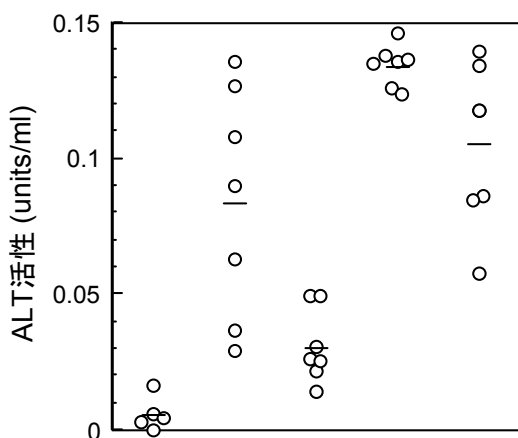
現状、肝障害治療薬は決して多くなく、また、肝障害は重篤（黄疸）になるまで自覚症状がありませんので（「沈黙の臓器 (silent organ)」と呼ばれる所以（ゆえん）です）、手遅れにならぬ様、迅速簡便な肝毒性試験、効果著明で根治的な治療薬、普段からの予防薬や機能性食品が必要でしょう。

(株) ゲノム創薬研究所と東京大学大学院薬学系研究科関水研究室は、**実例 3** の様に、カイコ肝障害モデルを用いて肝障害治療薬の候補を探索しています。

実例 3—植物の肝障害治療効果—

ある植物（植物 A）の抽出液をカイコに投与すると、四塩化炭素によって上昇した ALT が低下します（治療）（図 1）。そうかと思つて、植物 A を多く含む餌をカイコに与えたところ、四塩化炭素を投与しても、最早 ALT は上昇しませんでした（予防）（図 1）。

カイコ糖尿病モデルを用いた血糖降下作用物質の分離精製と同様に、目下、カイコ肝障害治療効果を指標として、この植物成分の精製を試みています。



CCl ₄	-	15%	15%	20%	20%
NALC	-	-	+	-	+
P値 (t検定)			0.008		0.03

図 6 四塩化炭素の投与による ALT (GPT) の上昇と抗酸化剤による低下

四塩化炭素 (CCl₄) をカイコに血液注射すると ALT (GPT) が上昇しますが、抗酸化剤 NALC によって低下します。t 検定は (CCl₄ 15% / 20%, NALC (-)) に対して行っています。

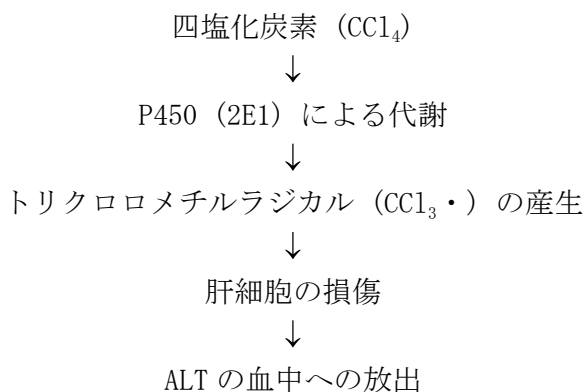
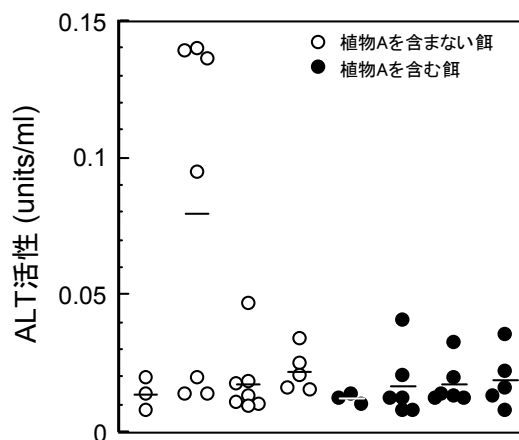


図 7 哺乳動物での四塩化炭素による肝障害の機構



CCl ₄	-	+	+	+	-	+	+	+
NALC	-	-	+	-	-	-	+	-
植物A抽出液	-	-	-	+	-	-	-	+
P値 (t検定)			0.02	0.07			0.03	

図 1 カイコ肝障害モデル治療（予防）効果の評価

植物 A を含まない餌を摂ったカイコ (○) では、四塩化炭素 (10%) によって上昇した ALT は、抗酸化剤 NALC の他、植物 A 抽出液によっても低下します。植物 A を含む餌の場合 (●)、四塩化炭素を投与しても、そもそも ALT は上昇しません。t 検定は (CCl₄ (+), NALC (-), 植物 A 抽出液 (-)) に対して行っています。

(6) 歯周病モデル

ヒトの歯周病菌 (*P. gingivalis*) もカイコを殺傷しますが、黄色ブドウ球菌と違って抗生剤 (テトラサイクリン) に効き目がありません (表 3)。試験管内では歯周病菌を殺すのに、です。

実は歯周病菌は、カイコの自然免疫を過剰に促進させることによって、カイコを死に至らしめているのです。

ちょうど、感染症でのヒトの死が、サイトカインの過剰産生 (「サイトカイン・ストーム」) によるのと似ています (②自然免疫活性化試験 (p7) 参照)。

(7) 花粉症モデル

歯周病菌と同じく、杉花粉もカイコの自然免疫を過剰に促進させ、カイコを殺傷します (図 8)。したがって、過剰な自然免疫の活性化を抑制する物質は、歯周病や花粉症の治療薬となることが考えられます。

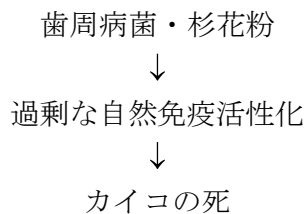


図 8 歯周病菌や杉花粉によるカイコ殺傷の機構

杉の花粉は普段、堅い殻に被われていますが、重曹水など、アルカリ溶液に浸けると、殻が壊れ、膨らみます (石井ら、2008 年) (図 9)。

この膨潤した膜がカイコを殺すのです (図 10)。

殻が壊れた花粉は最早、空中を飛散できないので、(ヒトに無害な) 重曹水を杉の木に吹き付け、杉花粉の飛散を防止することが考えられます (特願 2006-197474)。近年は、酸性雨のため、杉花粉が壊れにくくなっていると思われます。

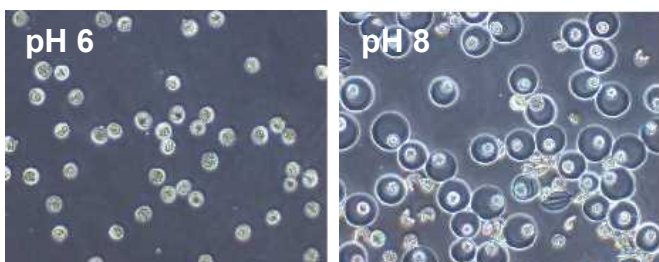


図 9 アルカリによる杉花粉の形態変化

杉花粉を蒸留水 (pH 6) からアルカリ溶液 (50mM Tris-HCl) (pH 8) に移すと、殻が壊れ、膨潤します。



図 10 杉花粉膜によるカイコの殺傷

杉花粉をアルカリ処理し、膨潤させた膜画分を投与するとカイコは殺傷されます (右)。このとき、カイコはメラニン化が起こっています。

杉花粉で殺傷されたカイコの体色は黒ずんでいますが、これは血液がメラニン化を起こしているからで、自然免疫が過剰に促進していることを物語っています。

●実例 4-薬剤の花粉症治療効果-

ある薬剤 (薬剤 A) を投与すると、杉花粉によってカイコが殺傷されなくなります (図 1)。

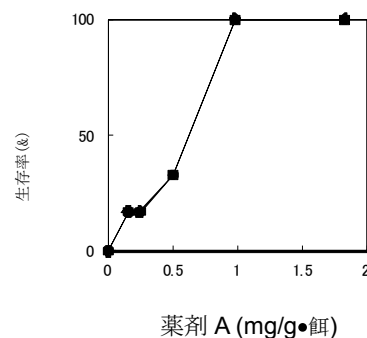


図 1 薬剤 A によるカイコ花粉症モデルの治療

(8) その他の病態モデル

現在、(株) ゲノム創薬研究所と東京大学大学院薬学系研究科関水研究室は、他の生活習慣病など、新たな病態モデルを開発しています。その際、共同研究相手先からの要望に応え、開発に挑戦することもあります。

これまで、カイコとヒトが良く似ていることを示して来ましたが、それでも残る差異は、ヒトの遺伝子をカイコに導入することによって解消することが出来るでしょう。既に私達は、ヒト型トランスジェニック・カイコの作出に成功しています。

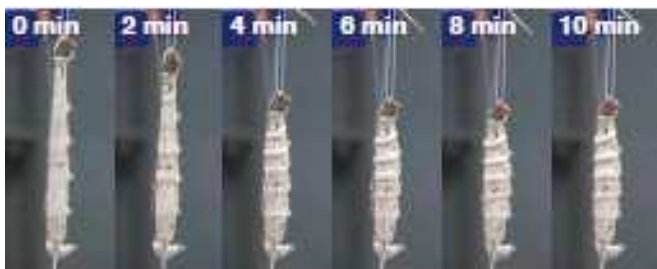
②自然免疫活性化試験

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12、13）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5）。

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、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。

(A) (i) 自然免疫活性化物質



(ii) 生理的食塩水

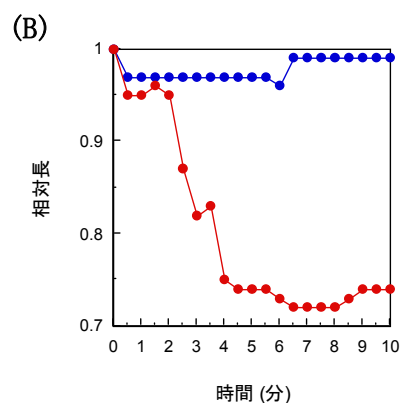
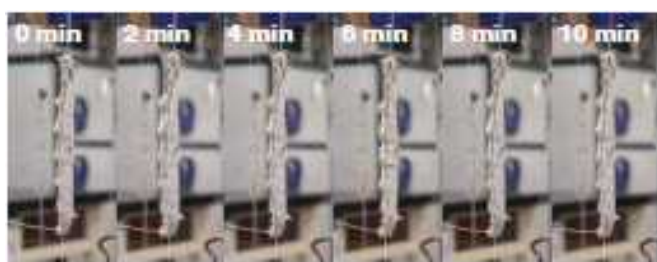


図12 自然免疫活性化によるカイコの筋収縮

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。

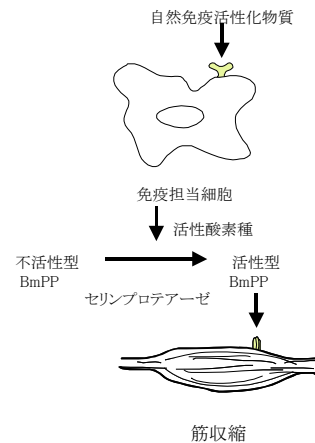


図13 自然免疫活性化によるカイコ筋収縮の機構

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5-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クスと同等か、それ以上の活性を示す農産物や食品を特定（図1、表1）、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。

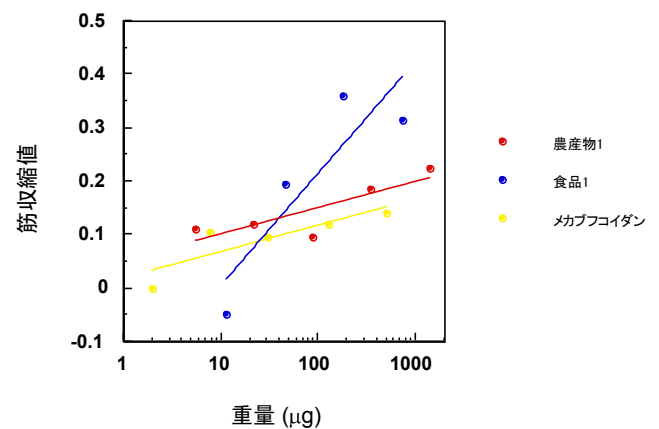


図1 農産物や食品の自然免疫促進活性

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	+
ハウレンソウ	< 0.3	-
メカブフコイダン	2	+

^a 農産物や食品の抽出液の凍結乾燥品1mg当りの活性

^b 6~12時間 (+)、12時間以上 (++) の延命効果

③安全性試験

(1) 病原性試験

黄色ブドウ球菌や緑膿菌、コレラ菌、サルモネラ菌、セラチア菌など、ヒトの病原菌はカイコを殺傷しますが（図2）、病原性を持たない大腸菌などは殺傷しませんので（垣内ら、2002年）、農産物や食品、水や土壌などの環境からヒトの病原菌を検出できません（実例6）。

病原菌は、たった1日でカイコを殺傷しますので、食中毒菌や院内感染菌なども簡単に検出できます。

●実例6-環境からの病原菌の検出-

石油坑井水から分離された細菌のうち、カイコ殺傷能の高い菌はマウスをも殺傷することが分かりました（表1、図1）。表中#8の菌は、海産物から発見された菌で、病原性は調べられていませんでした。

そうかと思い、いろいろな海産物から細菌を分離したところ、これまで知られていなかった病原菌がいくつか見つかりました。過去の食中毒事件には、こうした菌が原因であったものがあるかも知れません。

表1 石油坑井水から分離された細菌の病原性

菌株 ^a	殺傷能	
	カイコ ^b	マウス ^c
#1	+	-
#2	+	-
#3	+	-
#5	+	++
#6	++	+++
#7	+++	+
#8 ^d	++++	+++
#10	+	-
#13	+	-
黄色ブドウ球菌	+	+++
大腸菌	-	-

^a rRNA 遺伝子の塩基配列より属を決定

^b 菌液 1/1 量 (+)、1/10 量 (++)、1/100 量 (+++)、1/1000 量 (++++) で殺傷

^c 菌液 1/1 量を接種した時の生存数 2 匹/3 匹 (+)、1 匹/3 匹 (++)、0 匹/3 匹 (+++)

^d 最近、海産物から発見された菌で、病原性は調べられていなかった。

(A) カイコ

(B) マウス



図1 カイコ殺傷能の高い菌はマウスをも殺傷する。

(2) 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5）。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7）。

表5 カイコと哺乳動物との毒物の致死量の比較

毒物	LD ₅₀ (・g/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

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。だからと言って、生物個体、わけても哺乳動物を用いるにはコストが高く付く上、倫理的な問題も出て来ます。私達は、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。

●実例7-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や、ある農産物の残留農薬（図1B）をカイコの致死性を指標として検出しました。

(A) メタミドホス

(B) 農産物 A の残留農薬

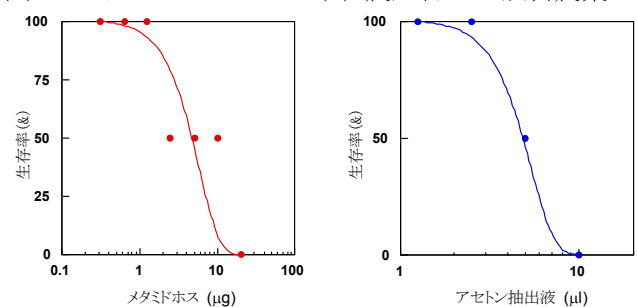


図1 メタミドホス (A) や残留農薬 (B) の検出

④体内動態試験（腸管吸収性試験）

抗生剤の有効量（ED₅₀）（表 1）や毒物の致死量（LD₅₀）（表 5）がカイコとヒトで良く一致するのは、カイコの体内動態がヒトと似ているためです。その理由として、先に、カイコにもヒトと同じ代謝酵素が存在していることを挙げましたが（●**カイコがヒトに似ている訳—体内動態がカギ**—（p2）参照）、もう一つ、カイコの腸管吸収性がヒトに近いことも挙げられます。

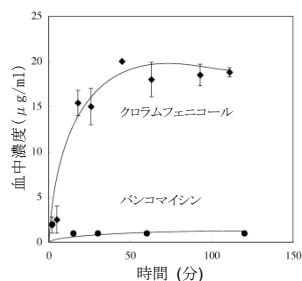
実際、ヒトで腸管吸収性が低いため、経口では効かない抗生剤（バンコマイシンなど）は、カイコでも効きませんし、案の定、腸管からは吸収されません（浜本ら、2004年）（表 6、図 13）。

表 6 カイコにおける抗生剤の有効量に対する投与方法の違いの影響

抗生剤	ED ₅₀ (mg/g・動物) ^a		
	血液注射	腸管注射	経口投与
クロラムフェニコール	9	11	40
テトラサイクリン	0.4	1	8
バンコマイシン	0.3	> 700	> 400
カナマイシン	3	> 700	> 500

^a 投与した動物の半数が治療される薬剤の用量

(A) 生体腸管



(B) 摘出腸管

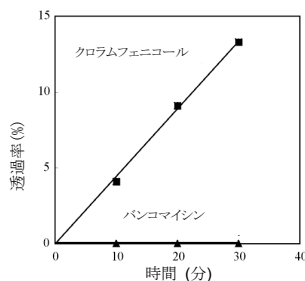


図 13 カイコにおける腸管吸収性

カイコ生体の腸管 (A) でも、摘出腸管 (B) でも、クロラムフェニコールは吸収性が高いのに、バンコマイシンは低いという、ヒトと同じ結果が得られました。

カイコの摘出腸管を用いて試験管内で迅速かつ簡便に腸管吸収性試験ができます（図 14）。



図 14 カイコ摘出腸管を用いた腸管吸収性試験

摘出腸管（左）に溶液を注入し（中央）、外液への浸透（右）を観察します。

IV 論文

1. 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。

2. 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。

3. 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。

4. 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のが分かった。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。

5. 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。

6. 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。

7. 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。

8. 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。

9. 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致することを示した。

10. 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。

11. 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。

12. 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。

13. 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。

14. Hamamoto, H., Kurokawa, K., Kaito, C., Kamura, K., Manitra Razanajatovo, I., Kusuhara, 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）。

15. 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

取得済特許

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」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、(株) イマジン・グローバル・ケア「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 5161718 号（登録日 平成 25 年 10 月 25 日）

5. (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）

6. (株) ゲノム創薬研究所、(株) ノーベルファーマ、東京大学「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）

7. (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）

8. (株) ゲノム創薬研究所「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）」特許 5303209 号（登録日 平成 25 年 5 月 2 日）.

9. (株) ゲノム創薬研究所、東京大学、イマジン・グローバル・ケア (株)「自然免疫過剰活性化抑制剤のスクリーニング方法」5468750 号（登録日 平成 26 年 1 月 22 日）

10. (株) ゲノム創薬研究所、東京大学「自然免疫機能活性化組成物の製造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）

11. 塩野義製薬株式会社、(株)ゲノム創薬研究所「細菌の増殖剤抑制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）

12. 塩野義製薬株式会社、(株)ゲノム創薬研究所「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）

主な出願中特許

1. (株)ゲノム創薬研究所、東京大学「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」特願 2011-124011（出願日 平成 23 年 6 月 2 日）

2. (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造方法及び感染症治療薬」特願 2010-119138（登録日 平成 22 年 5 月 25 日）

3. (株)ゲノム創薬研究所、東京大学「血糖降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」特願 2010-519750（出願日 平成 20 年 7 月 8 日）

4. (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）」特願 2008-063817（出願日 平成 20 年 3 月 13 日）

5. (株)ゲノム創薬研究所「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」特願 2013-092830（出願日 平成 20 年 3 月 13 日）

第 4 版 平成 26 年 3 月

●(株) 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) 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 (JST) 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、「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・竹内一之 薬学博士 三浦研二 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 (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

Tel.: 03-5684-8570

Fax.: 03-5809-1801

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

