

# 以蚕为模型动物的有效性安全性试验



蚕是一个非常理想的新试验生物。虽然看起来有点儿令人渗人，但它的生理条件跟人类相近，对药剂的效果和对病原体的感受性和人类基本一致，而且成本低，伦理方面的问题也小。作为一种新的试验动物非常有优势。在对哺乳动物进行试验前，试一试蚕试验，怎么样？

## I 试验项目 -以蚕为模型动物-

### ①病态模型治疗效果试验

因蚕具有相当于人类脏器的内脏器官，所以能做到跟人类相近的病态模型。以治疗效果为指标，也可能实现有效成分的精制。以细菌，真菌，病毒等的感染症为首，还有糖尿病，肝障碍，牙周病，花粉症等病态典型。

### ②自然免疫活性化试验

自然免疫活性化是基于蚕的筋肉会收缩的这一发现。

### ③安全性试验(病原性·毒性试验)

人体的病原菌一日就可杀伤蚕。所以，能简单的检出食物中毒菌和院内感染菌。还有，不按毒物的种类，就可以检出致死人体剂量的十万分之一。

### ④体内动态试验

用从蚕摘出的肠管能进行吸收性试验。

GENOME(染色体)创药研究所是，为了把东京大学药学部关水和久教授的研究成果事业化而成立的研究所。研究所坐落于东京大学本部校园内(Entrepreneurs Plaza:企业家广场)，从事产学合作的生物冒险事业。

## II 用蚕的优点 -为什么用蚕那? -

### ①成本低

比用老鼠的低成本作试验

### ②伦理方面的问题小

从爱护动物的观点来看，用哺乳动物做试验逐年变难

### ③试验迅速并且简便

用比较少的标本，能很快得到试验结果

### ④可注射

动作少并且大小适合，容易注射。根据针刺的程度能区别血液和肠管。(这相当于静脉打针和开口服药)

### ⑤没有生命危机的担心

因其不逃跑(或使其不逃跑)，并且在自然环境下生存不了。所以不会引发生物灾害(而且不需要特别的设备)

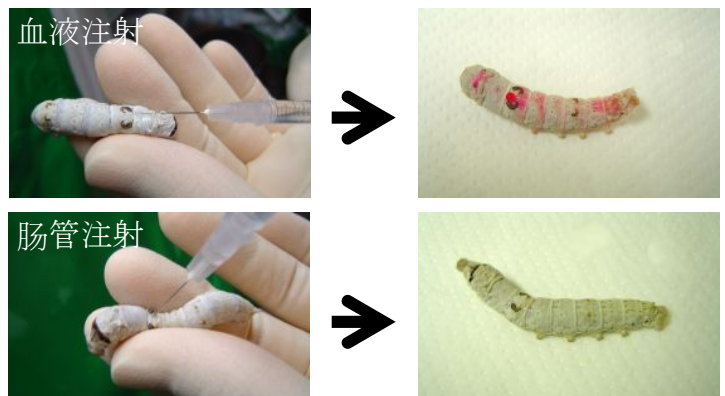


图1 对蚕的血液注射和肠管注射

注射浅的话红墨水进入血液中，蚕染成红色(上)，但注射太深的话肠管染不上色(下)。蚕是开放血管系的动物，所以比较容易进行血液注射。肠管注射是开口服药时进行有效物质探索的最合适的方法。(将检体掺进饵食也可)

### III 试验项目的内容 -原理和实例-

#### ①病态样品(模型)治疗效果试验

##### (1) 细菌感染症模型

蚕可被人体的病原性细菌杀伤(垣内等 2002 年)但给蚕服用抗生素后生命得到了延长(图 2)。抗生素的有效量(ED50)蚕和人类基本一致(滨本等 2004 年)(表 1)。霍乱菌,沙门菌,沙雷菌等对蚕虽有杀伤力,但多半使用黄色葡萄球菌和绿脓菌。



比较对照 黄色葡萄球菌 黄色葡萄球菌 + 抗生素

图 2 图 2 根据抗生素对患有细菌感染症模型的治疗一旦给蚕接种黄色葡萄球菌,一日内便会死亡(中央),但同时注射氯霉素就不会死亡(右)。

#### ● 由于蚕与人类相似—体内动态是关键—

抗生素的有效量(ED50)蚕与人类一致,即,两者的生理条件相似是什么原因呢。虽然蚕有着相当于人体脏器的成套器官。但最主要的理由是蚕的体内动态和人类很相似。例如即使是同样的抗生物质,和抗生素 A 不同,外用药 B 就没有治疗效果(ED50)(在试管内外用药 B 的抗菌活性虽然更高!)理由是外用药 B 在体内不安定,从血液中很快会消失。但事实是蚕也一样(表 1,图 1)。

表 1 利用蚕的抗生物质的有效量

抗生物质	ED <sub>50</sub> <sup>a</sup> (mg/g·動物)	MIC <sup>b</sup> (mg/ml)
抗生素 A	0.3	1.0
外用药 B	> 63	0.08

<sup>a</sup> 投药后动物的半数得到治疗,其药剂的用量

<sup>b</sup> 最小发育阻止浓度

表 1 蚕和老鼠的抗生素有效量

抗生素	ED <sub>50</sub> (mg/g·animal) <sup>2</sup>	
	蚕	老鼠
替考拉宁(Teicoplanin)	0.3	0.1
万古霉素(Vancomycin)	0.3	1
美满环素(minocycline)	4	1
氟氧头孢(flomoxef)	0.2	0.3
雷奈佐利(linezolid)	9	4

<sup>2</sup> 给药后的动物半数得到治疗的药剂用量

对抗生物质的探索,是在试管内发现有抗菌活性的物质后,向哺乳动物给药。以此确认治疗效果得到广泛确认。但由于药物大多在体内被分解,排出。探索效率并不高。在这一点上,采用蚕的方法,可以说是「逆转的设想」先对「治疗效果」进行试验,然后确认「抗菌活性」,在其体内单独获取安定(体内动态良好)的物质。只要采用蚕,价格也便宜,而且试验迅速,简便!

现在(株)染色体创药研究所和东京大学院药学系研究科关水研究室接受医药基础研究所的扶助,采用此方法进行抗生物质的探索。

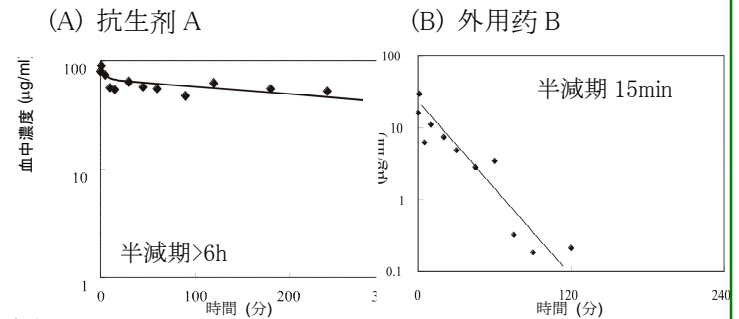


图 1 Stability of antibiotics in silkworm

蚕和人类一样存在代谢酵素 药剂被分解经过抱合反应(附加葡萄糖)由粪便排出(图 2)

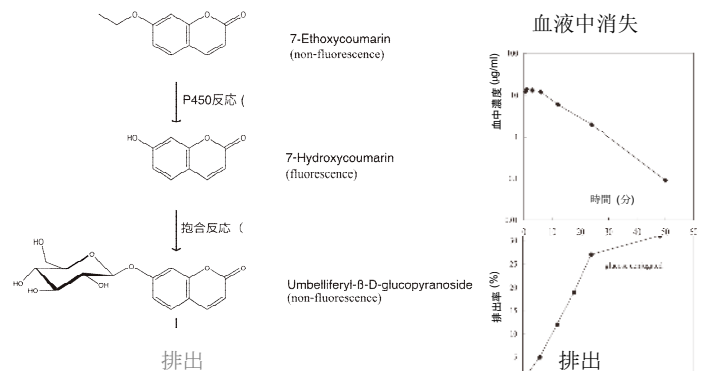


图 2 蚕的 P450 反应和抱合反应

## (2) 真菌感染性模型

样,假丝酵母属,隐球菌属,曲霉属等,由真菌对蚕的杀伤,给蚕服用氟康唑等的抗真菌药后,可延长生命。因此以取得真菌感染症模型的治疗效果为目标,对抗真菌药的探索是可能的。因为全都采用感染人体的细菌和真菌,尽管对蚕有生化危机的担心。但实验时是在装有和日本 A I R T E C H 共同开发的带药恒温恒湿的安全箱内养育蚕。

## (3) 病毒感染性模型

除了人体的病原性细菌和真菌,蚕也可被昆虫的核多角体病毒杀伤。对人类的疱疹病毒,巨细胞病毒采用抗病毒药(更昔洛韦,膦甲酸等)可延长生命(折原等 2008 年)(图 3)。

这些抗病毒药以 DNA 合成酶为目标,因此对同样 DNA 病毒的棒状病毒可起到有效作用。像这样把棒状病毒作为模型病毒对人类的抗病毒药进行探索是可能的。

### (●实例 1)。

可以安全地完成对人体不会引发感染的昆虫病毒的试验。



Control      baculovirus      baculovirus  
+antiviral agent

图 2 根据抗病毒药对病毒感染性模型的治疗

棒状病毒虽然可杀伤蚕(中央)但采用更昔洛韦,膦甲酸等人体抗病毒药可延长生命(右)。

## ●实例 1—汉方药的抗病毒活性—

利用病毒感染性模型,试验多种汉方药的结果,在麻黄汤中检出抗病毒活性。(图 1)然后以治疗效果为指标提炼活性实体的结果。一种叫做(到目前为止,并不知道具有抗病毒活性)乙酰桂二萜醇的物质被发现(折原等 2008 年)。

以动物个体的治疗效果为基本,进行有效成分提炼的例子并不多。生死为明确指标,简单的活性测定法。对充其量不到 1-2g 的蚕进行给药的分量是以很少的初始材料的量便可能完成的(相当于每只蚕 50.1 程度的给药)。

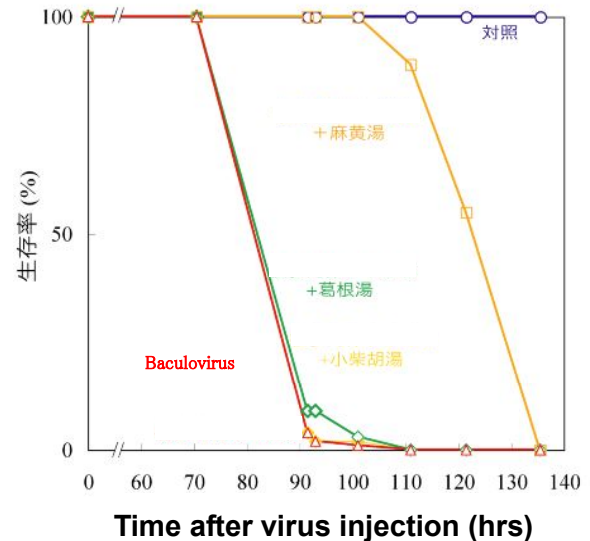


图 1 汉方药的抗病毒活性的评价

一旦注射核多角体病毒,蚕就会在 3-4 天内死亡(核多角体病毒)。但同时给蚕服用麻黄汤后,可见 1 日以上的延命效果(+麻黄汤)。

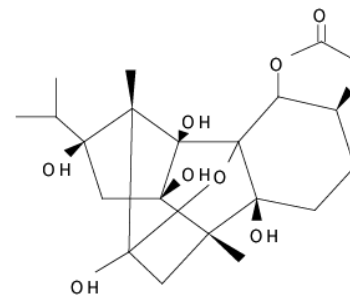


图 2 以病毒感染性模型治疗效果为指标,从麻黄汤中提炼抗病毒活性物质的构造。

乙酰桂二萜醇虽然是已知物质,但并没有其抗病毒活性的报告。已得知乙酰桂二萜醇实际上有抑止病毒的增殖作用。

#### (4) 糖尿病(高血糖)模型

把掺入葡萄糖的饵料喂蚕后，血糖值虽然上升，但服用人体胰岛素后，血糖值下降(图 3)。因此能探索到具有降血糖作用的物质(●实例 2)。此时虽然观察到蚕的生长障碍，但服用胰岛素后即可恢复。

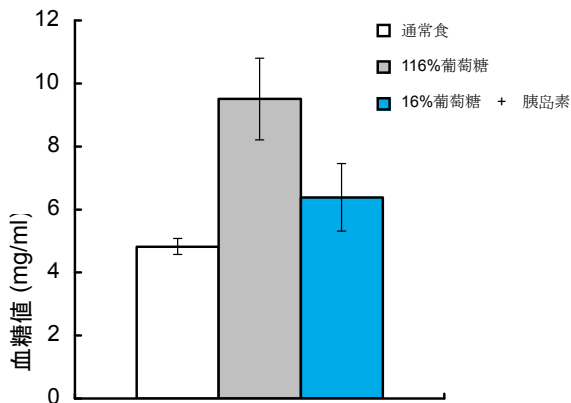


图 3 由摄取葡萄糖引起的血糖值上升和人体胰岛素的降血糖作用

喂蚕含有葡萄糖的饵料后，血糖值虽然上升(16%葡萄糖)，但服用人体胰岛素后，血糖值下降(16%葡萄糖 + 胰岛素)。



图 4 由摄取葡萄糖引起的蚕的成长障碍

根据饵料中含有葡萄糖的浓度，引起蚕的生长障碍。但此生长障碍在服用人体胰岛素后，得到恢复。

因此在蚕体内存在和人体胰岛素相同的激素(家蚕素)，所以考虑到在受容体内产生胰岛素结合。现在正在查找蚕和人体的分子结构的共同性。

再有，蚕的高血糖状态在服用不仅是胰岛素，还有治疗在日本人中多发的 II 型糖尿病(胰岛素分泌不全，胰岛素抵抗性为病因，和肥胖有关系)的药物二甲双胍后，也得到改善(图 5)。

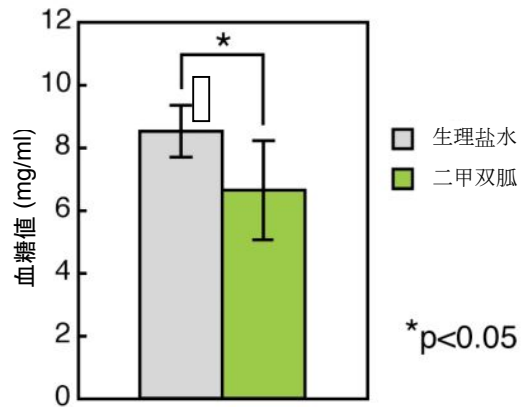


图 5 II 型糖尿病药物二甲双胍对高血糖状态的改善 (metformin)。

染色体创药研究所和东京大学院药理学系研究科关水研究室，采用蚕糖尿病模型，提炼分离具有降血糖作用的物质取得成功，在哺乳动物中验证了其有效性。

#### ●实例 2—食品的降血糖作用—

采用蚕为糖尿病模型，对农产品和食品进行试验。发现某加工食品(食品 B)具有降血糖作用(图 1)。考虑到作为原材料的农产品 A 本来没有效果，在其加工过程中，产生了有效成分，并且被精炼出来。

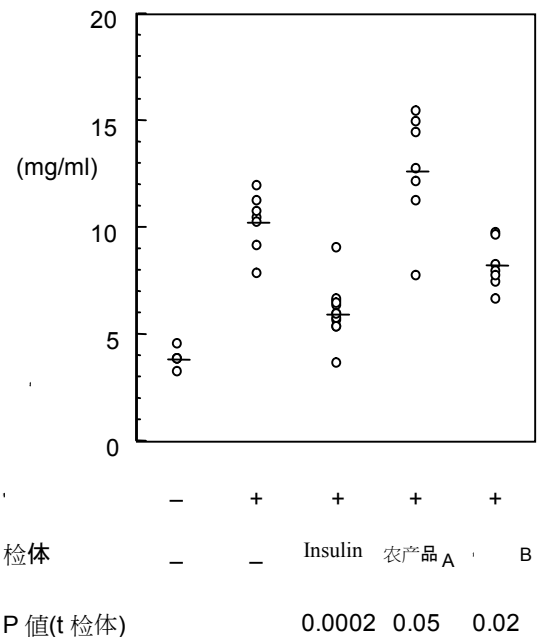


图 1 使用蚕糖尿病模型评价血糖下降的作用  
给蚕服用农产品 A 和食品 B 的抽出液后的每个个体的血糖值散布图。横向棒表示平均值。t 检体是对(葡萄糖(+), 胰岛素(-))进行的。

## (5) 肝病模型(新)

给蚕服用四盐化碳素和哺乳动物相同, ALT(丙氨酸·氨基转移酶)别名(GPT)的血中农度就会上升(图 6)。哺乳动物的情况下, ALT 在肝脏内存在, 但在蚕的情况下(药物代谢的场合), ALT 存在于脂肪体, 肠管内, 以此考虑到这些组织, 器官受到了损伤。

在哺乳动物中, 四盐化碳素被肝脏的 P450 分解, 此时产生的三氯过氧自由基(CCL<sub>3</sub>)会对肝细胞产生损伤, ALT 在血液中被放出(图 7)。给蚕服用抗酸化剂 NALC(N-Acetyl-cysteine), ALT 就会降低(图 6)。因此, 考虑到由于蚕与人体有相同的构造而引发肝病。

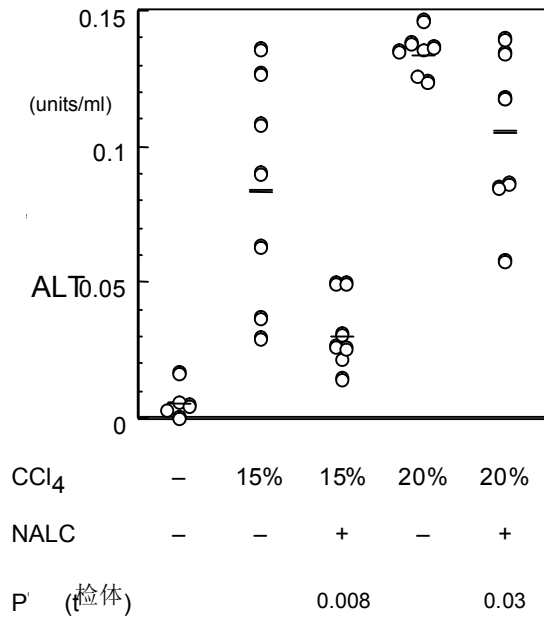


图 6 投入四盐化碳素 ALT(GPT)上升和投入抗酸化剂 ALT(GPT)下降

对蚕进行四盐化碳素(CCL<sub>4</sub>)血液注射, ALT(GPT)就会上升, 但注射抗酸化剂后就会下降。t 检体对(CCL<sub>4</sub> 15% / 20%, NALC(-))进行试验。

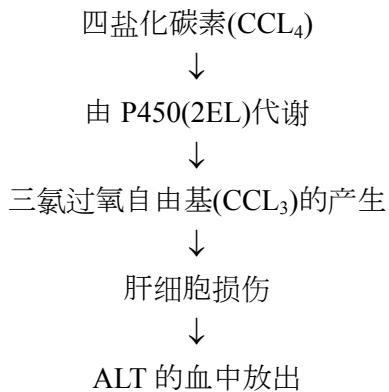


图 7 在哺乳动物中由四盐化碳素引发肝病的结构

这样, 在蚕体中查出「肝障碍(正确地说是脂肪体肠管的伤害)」并能治疗(预防), 因此进行医药品, 还有食品的肝毒性试验, 更进一步探索肝障碍治疗药可能实现(实列 3)。

现在, 肝障碍治疗药并不多, 而且肝障碍直到重症(黄疸)之前, 没有自觉症状。因此肝脏也被叫做「沉默的器官(silent organ)」。为了不延误病情, 迅速简便的肝毒性试验, 效果显著的根治性药, 日常预防药及机能食品是非常必要的。

染色体创药研究所和东京大学大学院药学系研究科关水研究室以实列 3 为例利用蚕肝障碍模型探索肝障碍治疗药的候补。

### 实列 3 植物的肝病治疗效果一

给蚕服用某植物(植物 A)的抽出液, 由四盐化碳素引起上升的 ALT 下降了(治疗)(图 1)。原来是这样, 那么给蚕吃掺有更多的植物 A 饵食后, 即使再给蚕服用四盐化碳素, 起初的 ALT 也没有上升(预防)(图 1)。

利用蚕糖尿病模型分离精炼具有降血糖作用的物质。同样地, 目前以取得蚕肝障碍治疗效果为指标, 精制提炼此种植物成分的试验正在进行中。

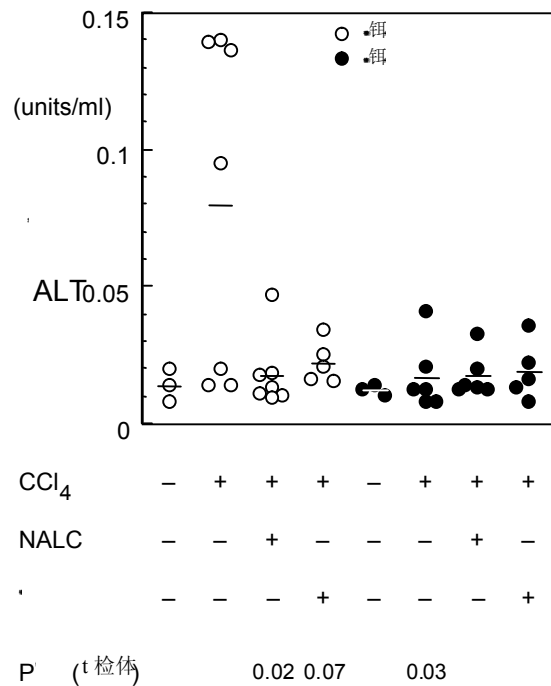


图 1 蚕肝病模型治疗(预防)效果的评价

吃不含植物 A 的饵食的蚕由四盐化碳素(10%)引起上升的 ALT, 除了抗酸化剂 NALC 以外, 植物 A 抽出液也会使其下降。饵食中含有植物 A 的场合(●), 即使服用四盐化碳素, 原来的 ALT 也不会上升。t 检定是对(CCL<sub>4</sub>(+), NALC, 植物 A 抽出液)进行的。

## (6) 牙周病模型

人体的牙周病菌 (*P. gingivalis*) 也会杀伤蚕, 但跟黄色葡萄球菌不同, 抗生素 (四环素) 没有疗效 (表 3)。虽然在试管内就可杀死牙周病。

事实上是由于牙周病菌, 过剩地促进蚕的自然免疫力, 而导致蚕的死亡。

恰好和因感染而使人类致死的死因与因细胞因子过剩产生而引起的死因有些相似 (②自然免疫活性化试验 (p7) 参照)。

## (7) 花粉症模型

和牙周病菌相同, 杉花粉也会过度地促进蚕的自然免疫, 杀伤蚕 (图 8)。因此, 考虑到能够抑制过剩的自然免疫活性化的物质可作为牙周病, 花粉症的治疗药。

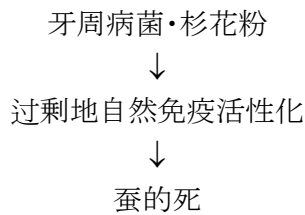


图 8 由牙周病菌, 杉花粉杀伤蚕的结构

杉花粉在通常情况下披着坚硬的外壳, 但在重曹水等碱溶液里浸泡后, 外壳会破裂, 膨胀 (石井等 2008 年) (图 9)。这个膨胀后的膜杀死蚕 (图 10)。

因为外壳破裂后的花粉起初不会扩散在空中, 所以将 (对人体无害的) 重曹水喷涂到杉树上可防止杉花粉的飞散 (特许出愿 2006-197474)。近年来, 由于酸雨的原因, 可能使杉花粉变得不容易破裂。

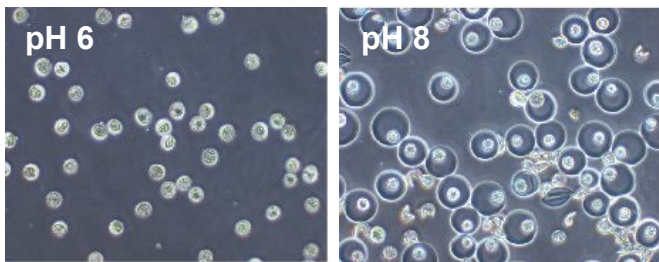


图 9 由碱引起的花粉的形态变化

将花粉由蒸馏水 (pH6) 中移到碱溶液 (50mM Tris-HCl) (pH8) 中后, 外壳就会破损膨胀。



图 10 由杉花粉膜导致蚕的杀伤

将杉花粉碱处理, 给蚕膨胀的膜画分, 蚕就会被杀伤 (右)。这时, 蚕发生黑色素化。用杉花粉杀伤的蚕的体色变黑, 这是因为引起了血液的黑色素化说明自然免疫过剩地增进。

### ● 实例 4 — 药剂的花粉症治疗效果 —

给蚕某药剂 (药剂 A), 就不会使蚕被杉花粉杀伤 (图 1)。

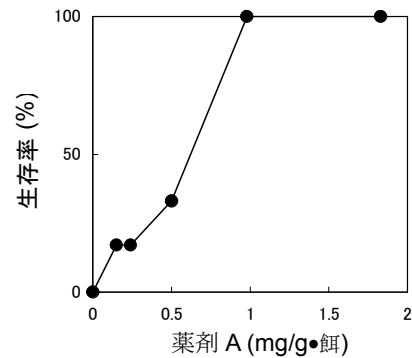


图 1 由药剂 A 对蚕花粉症模型的治疗

## (8) 其他的病态模型

现在, 染色体创药研究所和东京大学大学院药理学系研究科关水研究室, 正在研发其他的生活习惯病及其他的新病态模型。在此研究上, 有时也会为响应共同研究者的要求, 进行研发的挑战。

到目前为止, 已说过蚕体和人体极其相近, 但存在差异, 如果向蚕体导入人类的遗传基因应能消除差异吧。我们已经成功作出人类型转基因的蚕。

## ②自然免疫活性化试验

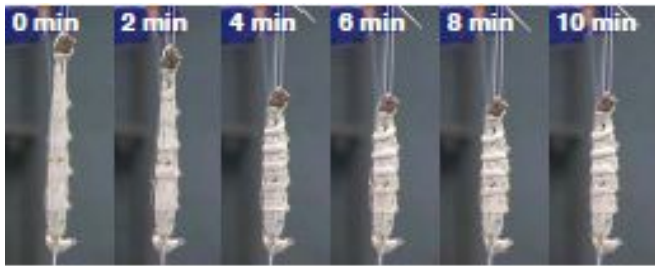
发现自然免疫一旦活性化，蚕的肌肉会收缩(石井等 2008 年) (图 12, 13)，以使蚕的肌肉收缩为指标，可探索能够增强自然免疫的物质。(实列 5)。

自然免疫叫做不依赖获得免疫的免疫，比生成抗体更早一些排除病毒，细菌，癌细胞等异物。实际上，用此种方法已在被评价为自然免疫活性化能很高的农产品，食品中检测出抗病毒物质(利用病毒感染模型评价)。

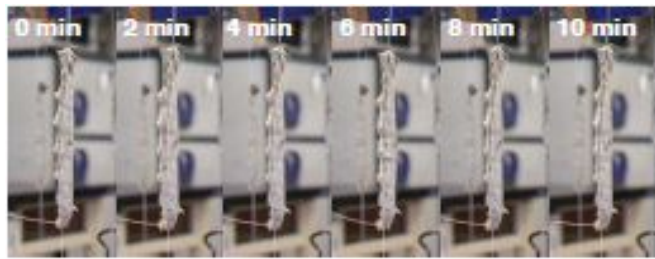
和试管内观察培养细胞的一种细胞因子产生的古老的方法不同，由于蚕的肌肉收缩对细菌的内毒素(LPS)不应答，所以没有对附着在检体上的细菌会引起伤阳性的担心。还有蚕没有获得免疫，所以最适合于自然免疫的研究。

(A)

(i) 自然免疫活性化物质



(ii) 生理的食盐水



(B)

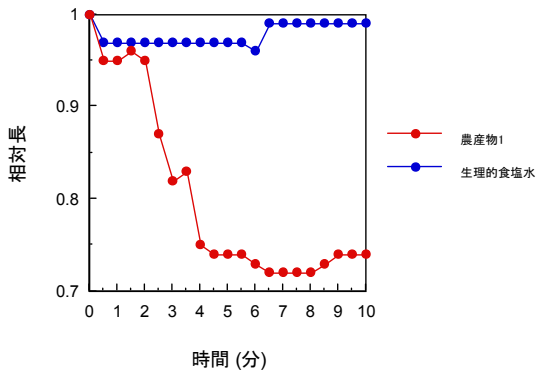


图 12 由自然免疫活性化而引起的蚕肌肉收缩

向蚕的肌肉标本注射自然免疫活性化物质(农产物 1)后，肌肉就会收缩，体长也有变化。

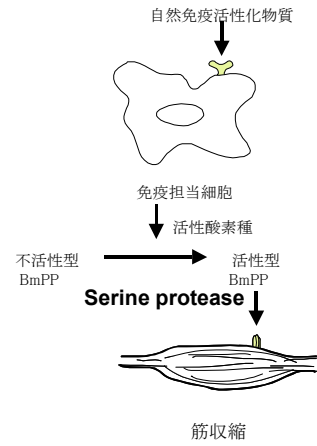


图 13 由自然免疫活性化而引起的蚕肌肉收缩的结构

免疫担当细胞的受容体与自然免疫活性化结合后，活性酶种就被放出，对丝氨酸蛋白酶产生作用，麻痹 (Bmpp) 会活性化，引起肌肉收缩。

## ●实列 5—农产品，食品的自然免疫活性化—

以蚕肌肉收缩为指标，对农产品，食品的自然免疫活性化进行试验后，特定到目前已知的和布蕪褐藻素，伞草属等相等或超出其活性的农产品，食品(图 1，表 1)，并成功分离精炼出有效成分，已确认此对人白血球的细胞因子产生诱导作用。

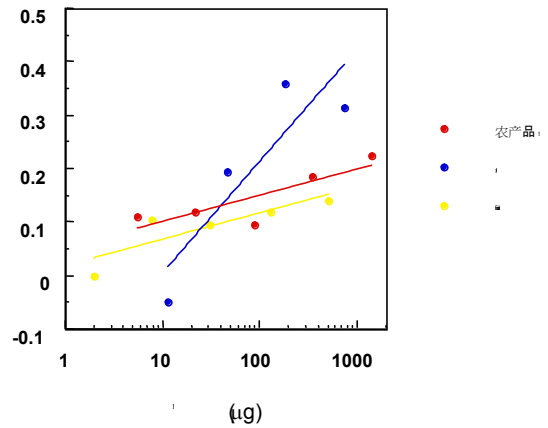


图 1 农产品，食品的自然免疫促进活性

Table 1. Natural immunity stimulation and antiviral activities of an agricultural product and a food

Sample	Specific activity <sup>a</sup> (units/mg)	Antiviral activity <sup>b</sup>
Agricultural product 1	10	++
Food 1	20	++
Fucoidan	2	+

<sup>a</sup> Activity of the freeze-dried extract from the sample

<sup>b</sup> Survival for 6–12hours (+) or > 12hours (++) compared to control

### ③安全性试验

#### (1) 病原性试验

黄色葡萄球菌，绿脓菌，霍乱菌，沙门菌，沙雷菌等人体的病原菌都会杀伤蚕(图 2)，但没有病原性的大肠菌不会杀伤蚕(垣内等 2002 年)，因此，可从农产品，食品，水，土壤等环境中检测出人体的病原菌(实例 6)。

由于病原菌在一日之内便会杀伤蚕，因此可简单地检测出食中毒菌，院内感染菌等。

#### ●实例 6—从环境中检出的病原菌—

在石油坑井水中被分离出的细菌当中，对蚕杀伤能力高的细菌，也能杀伤老鼠(表 1，图 1)。表中 # 8 的细菌是在海产物中被发现的菌，过去没有调查其病原性。

原来是这样的状态，在多种海产物中分离出细菌后，发现了几种到目前为止还未知的病原菌。在过去的食中毒事件中，也许原因就是这些病原菌。

表 1 从石油坑井水中分离的病原性细菌

菌株 <sup>a</sup>	能杀伤	
	蚕 <sup>b</sup>	老鼠 <sup>c</sup>
#1	+	-
#2	+	-
#3	+	-
#5	+	++
#6	++	+++
#7	+++	+
#8 <sup>d</sup>	++++	+++
#10	+	-
#13	+	-
黄色葡萄球菌	+	+++
大肠菌	-	-

<sup>a</sup> r 根据 rRNA 基因的盐基序列决定其属

<sup>b</sup> 菌液 1/1 量(+), 1/10 量(++), 1/100 量(+++), 1/1000 量(++++)杀伤

<sup>c</sup> 菌液 1/1 量接种时, 生存率 2/3 匹(+), 1/3 匹(++), 0/3 匹(+++)

<sup>d</sup> 最近, 从海产物中发现的菌, 没有调查病原性

(A) 蚕

(B) 老鼠



比较对照 病原菌 比较对照 病原菌

图 1 能杀伤蚕，杀伤力高的菌，老鼠也能杀伤。

### (2) 毒性试验

抗生素的有效量(ED<sub>50</sub>)是蚕和人体大体一致(表 1)，但相当于体重的毒物的致死量(LD<sub>50</sub>)也非常地一致(滨本等 2008 年)(表 5)。考虑到蚕和人体的体重差，能够检测出人体致死量的 10 万分之 1 (实例 7)。

表 5 蚕和哺乳动物的毒物致死量比较

毒物	LD <sub>50</sub> (μg/g·动物) <sup>a</sup>	
	蚕	老鼠/大鼠
乙醇	9500	10000
甲醇	2100	2130
DMSO	33000	12000
DMF	16000	2800
苯酚	310~3100	310
甲酚	0.63	2
氯化钠	9100	4000
硫酸铁	220	1500
硫酸铜	310	960
叠氮化钠	380	45
青酸钾	115	8.7

<sup>a</sup> 给动物投药后，导致半数的动物致死的毒物量

一般对毒物的检出会按照毒物的种类而采用物理化学的方法，但对一检体实施所有的毒物检法，因为未知毒物还存在，在原理上是不可能的。可是生物个体，特别是使用哺乳动物，成本会很高而且还会出现伦理方面的问题。我们为了查明有毒天然气，由和金丝鸟一起入坑的故事而得到启发，建议关于饮食生活可使用蚕作为「矿井里的金丝鸟」。

#### ●实例 7—甲胺磷，残留农药的检出—

以蚕的致死性为指标，检测出了中国制毒饺子事件，倒卖事故米问题原因的甲胺磷及某农产品的残留农药。

(A) 甲胺磷 (B) 农产品 A 的残留农药

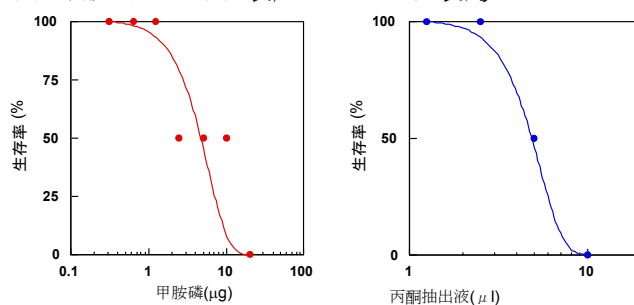


图 1 甲胺磷(A)，残留农药(B)的检出

#### ④体内动态试验(肠管吸收性试验)

抗生素的有效量(ED<sub>50</sub>) (表 1), 毒物的致死量(LD<sub>50</sub>) (表 5), 蚕和人类非常一致, 是因为蚕的体内动态和人类相似的原故。以此为理由, 虽然先列举出蚕和人类都存在同样的代谢酶(●由于蚕与人类相似一体内动态是关键— (p2) 参照)、, 但是, 另外也列举出蚕的肠管吸收性和人体相似。

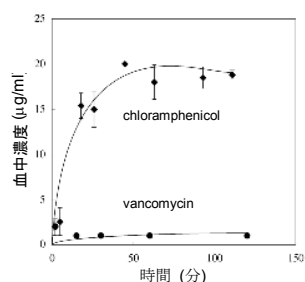
实际上, 由于人体肠管吸收性差, 口服没有疗效的抗生素(万古霉素等)对蚕也没有疗效。果然, 在肠管中不被吸收。(滨本等 2004 年) (表 6, 图 13)。

表 6 关于适于蚕抗生素有效量的投药法的影响

抗生素	ED <sub>50</sub> (mg/g·动物) <sup>a</sup>		
	血液注射	肠管注射	口服投与
氯霉素	9	11	40
四环素	0.4	1	8
万古霉素	0.3	> 700	> 400
卡纳霉素 3	> 700	> 500	

<sup>a</sup> 给动物投药后, 导致半数的动物得到治疗的药物量

#### (A) 生体肠管



#### (B) 摘出肠管

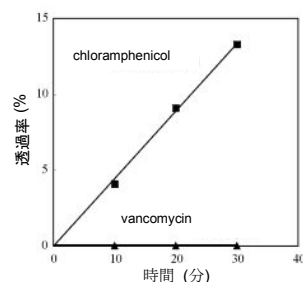


图 13 对于蚕的肠管吸收性

虽然无论在蚕活体中的肠管, 还是在摘出的肠管中, 氯霉素的吸收性都是很高的, 但万古霉素的吸收性却很低, 得到了和人体相似的结果。

利用蚕的摘出的肠管在试管内能迅速, 简便地进行试验(图 14)。



图 14 利用蚕的摘出肠管进行肠管吸收性试验

在摘出肠管(左)中注入溶液(中央), 观察向外液的浸透(右)。

#### IV 论文

- 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)
- 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)
- Ishii K, Hamamoto H, Imamura K, Adachi T, Shoji M, Nakayama K, Sekimizu K. Porphyromonas gingivalis peptidoglycans induce excessive activation of the innate immune system in silkworm larvae. J Biol Chem.285(43): 33338-47, (2010)
- Ishii K, Hamamoto H, Kamimura M, Nakamura Y, Noda H, Imamura K, Mita K, Sekimizu K. The insect cytokine paralytic peptide (PP) induces cellular and humoral immune responses in the silkworm Bombyx mori. J Biol Chem.285(37): 28635-42, (2010)
- Hamamoto, H. et al. (2008) CBP, in press. 表示蚕和哺乳动物的毒物致死量
- Ishii, K., Hamamoto, H., Kamimura, M. and 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. 根据蚕的自然免疫活性化, 诱导肌肉收缩, 并表示其分子结构。
- Orihara, Y., Hamamoto, H., Kasuga, H., Shimada, T., Kawaguchi, Y. and 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. 采用蚕的棒状病毒感染模型, 得出对人类病毒感染治疗药的评价。
- Hamamoto, H., Kamura, K., Razanajatovo, I. M., Murakami, K., Santa, T. and 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. 由化合物的分子量和疏水性带来的影响, 论述了关于蚕的肠管壁透过性。
- Hamamoto, H. and Sekimizu, K. (2005) Evaluation of the therapeutic effects of antibiotics using silkworm as an animal model. Res. Adv. Antimicrob. Agents Chemother, **5**, 1-23. 利用蚕幼虫的感染模型, 论述了能评价抗生物物质的治疗效果。

10. Hamamoto, H., Kurokawa, K., Kaito, C., Kamura, K., Manitra Razanajatovo, I., Kusahara, H., Santa, T. and Sekimizu, K. (2004) Quantitative evaluation of the therapeutic effects of antibiotics using silkworms infected with human pathogenic microorganisms. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 774-779. 使用蚕幼虫, 论述了得出抗真菌剂·抗菌剂治疗效果的定量性的评价(此这个论文选自 2004 年 3 月的美国细菌学会志 11 志的登载论文第 6 位)。

11. Kaito, C., Akimitsu, N., Watanabe, H. and Sekimizu, K. (2002) Silkworm larvae as an animal model of bacterial infection pathogenic to humans. *Microb. Pathog.*, **32**, 183-190. 把蚕作为人体的病态模型进行试验的最初的论文。

## V 特许

1. 染色体创药研究所, 东京大学改善并预防肝病模型动物的肝障碍特愿2008-246986 (平成20年9月25日)
2. 染色体创药研究所「根据被检对象动物的病理性微生物评价污染度的方法(病原性试验)」特愿(2008-063817) (平成20年4月7)
3. 染色体创药研究所「利用蚕幼虫进行化合物的毒性评价, 药物代谢特许(毒性试验)」特愿(2007-214006) (平成19年8月20日)
4. (染色体创药研究所「降血糖物质的评价方法, 筛选方法及制造方法(糖尿病模型)」特愿(2007-204800) (平成19年8月6日)
5. 染色体创药研究所, 东京大学, Imagine Global Care(株)「有抑制/活性化自然免疫组织作用物质的评价方法及筛选方法, 并抑制/活性化自然免疫组织的药剂, 食品及它们的制造方法(自然活性化试验)」特愿(2007-102916) (平成19年4月10日)
6. 染色体创药研究所, 东京大学「对花粉症有预防和治疗作用物质的评价方法及筛选方法, 并预防, 治疗花粉症的药剂及制造方法(花粉症模型)」特愿(2006-314247) (平成18年11月21日)
7. 染色体创药研究所「对感染有获得免疫机构生物的病毒, 利用把有抗病毒活性试料只有自然免疫机构的生物个体, 或利用它的培养细胞的筛选方法, 及把有抗病毒活性只有自然免疫机构的生物个体, 或利用它的培养细胞, 评价方法(病毒感染症模型)」特愿2004-155989 (再) 2006-513824 (平成16年5月26日) (国际)PCT/JP2005/07382
8. 染色体创药研究所「对感染有获得免疫机构生物病原微生物, 利用把有抗菌活性的化合物只有自然免疫机构的生物, 筛选方法及利用把抗菌活性只有自然免疫机构的生物, 评价方法(细菌·真菌感染症模型)」特愿2000-177565 (再) 2001-583180 (平成12年5月11日)

第2版 2011 年 6 月

## ●(株)染色体创药研究所的简介

本研究所时常广泛招募共同研究共事者,受托研究者,协同支援者。

染色体创药研究所是以东京大学药学部关水和久教授的研究成果事业化为目的建立起来,且研究室位于东京大学本乡校园内的起业家楼(Entrepreneur plaza),是产学合作的生物企业。

本研究所以蚕为动物模型,进行医药品,机能性食品的开发,并且做制药业,食品厂商,化妆品公司的受托研究。

蚕与其外表相反,和人体相似,拥有相当于人体的主要脏器的器官组织,而且对医药品的效果,毒物,病原体的感受性与人体相近,所以试验也迅速,简便,成本低,并且伦理方面的问题很少,作为新的试验动物非常有优势。

现在,本研究所得得到医药基础研究所的帮助,共同探索新规抗生物质,还有和几家食品厂商等共同开发「有证据的健康食品」。特别是,最近以「自然免疫活性化后」的这一发现(Ishii et al(2008) J. Biol. Chem(生化学国际学术志))为基础,在农产品,食品中探索能够提高自然免疫的物质。还有,农产物等食用前,在食生活中,可以把蚕作为「矿井里的金丝鸟」(最近,接受科学技术振兴机构(JST)的帮助,已进行了和安全性试验受托机关的共同研究)。

[社名] 株式会社染色体创药研究所

[创立]平成12年12月21日(2000年12月21日)

[主要干部]

总经理 奥津维信

经理 竹内一之 药学博士

经理兼研究本部长 关水和久(东京大学教授兼职)

监察役 鸟海哲郎

创业者 关水信和 博士(政策研究)

主任研究员 片冈启子 博士(学术)

[地址·联络]

邮政编码 113-0033

日本国东京都文京区本乡 7-3-1

东京大学 Entrepreneur 楼 401

Tel.: 03-5684-8570

Fax.: 03-5809-1801

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

