

図7 高血糖カイコにおける空腹時血糖の上昇

A. 実験スケジュール。

B. 18時間餌を食べた後のカイコの血糖値を測定した。

C. 24時間絶食後のカイコの血糖値を測定した。

N.D.; 通常餌、G.D.; 高グルコース餌、

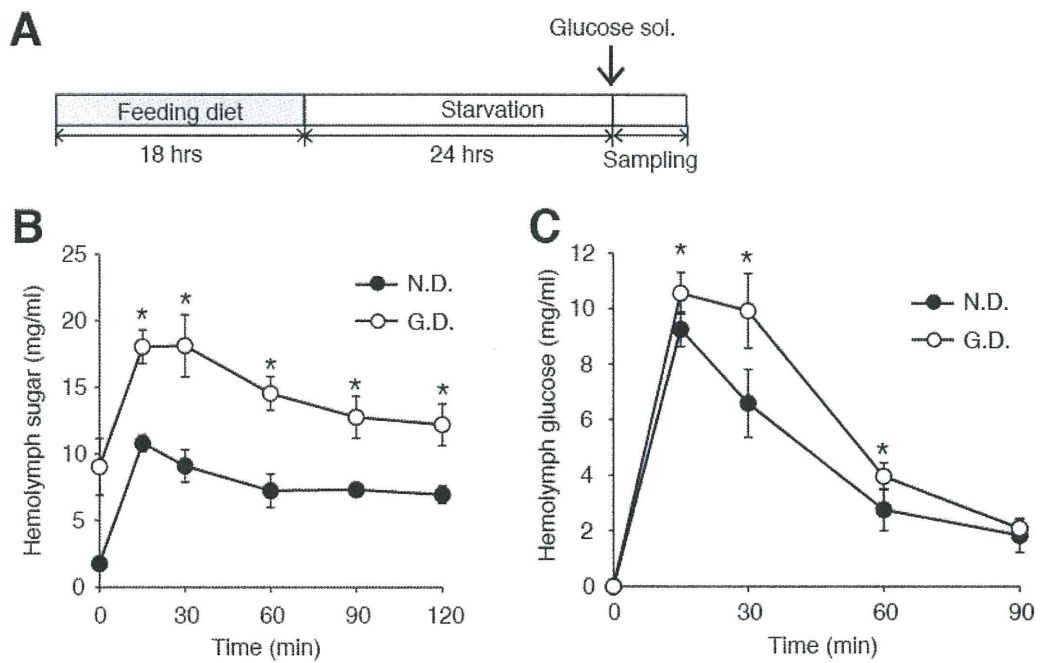


図 8 グルコース付加試験における高血糖カイコの耐糖能の低下

A. 実験スケジュール。

B. グルコース溶液を投与後、計時的にカイコの体液中の糖の総量を測定した。

C. グルコース溶液を投与後、計時的にカイコの体液中のグルコース濃度を測定した。

N.D.; 通常餌、G.D.; 高グルコース餌、

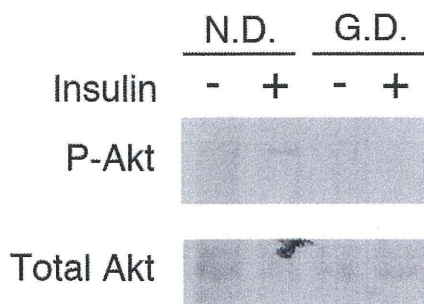


図9 高血糖カイコにおけるインスリン抵抗性

18時間餌を食べたカイコの脂肪体を摘出し、1時間ヒトインスリン処理を行った。脂肪体のタンパク質を抽出し、ウェスタンブロットを行った。

N.D.; 通常餌、G.D.; 高グルコース餌、

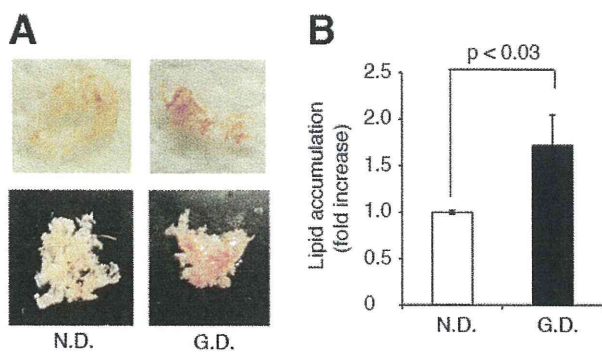


図10 高血糖カイコの脂肪体における脂質の蓄積量の増加

18時間餌を食べたカイコの脂肪体を摘出し、Oil Red O染色を行った。写真(A)、定量結果(B)。

N.D.; 通常餌、G.D.; 高グルコース餌、

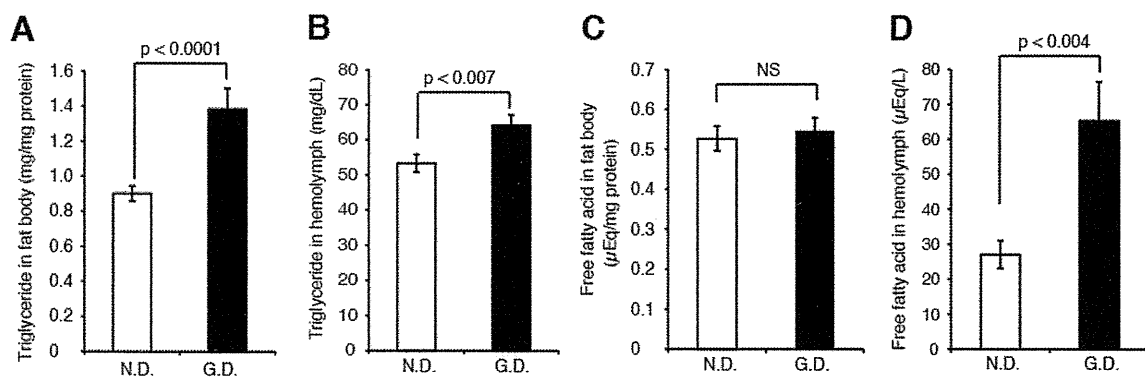


図 11 糖尿病カイコにおけるトリグリセリド、遊離脂肪酸量の増加  
 脂肪体(A)、体液中(B)のトリグリセリド量、及び脂肪体(C)、体液中(D)の遊離脂肪酸量を示す。  
 N.D.; 通常餌、G.D.; 高グルコース餌、

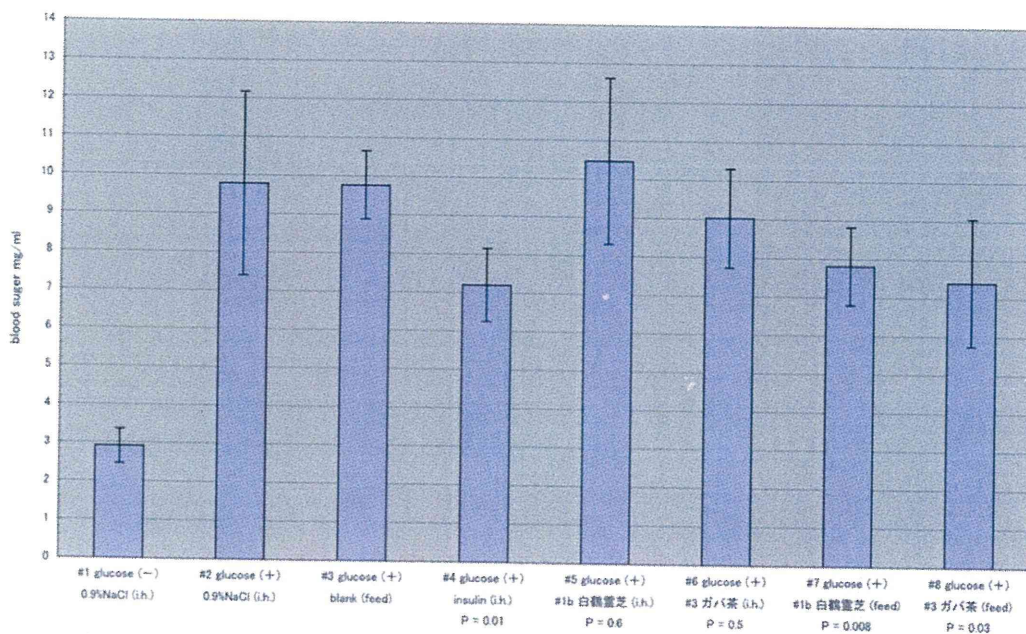


図 12 経口投与に依る糖の吸収を「穏やかに」する物質の探索

血液注射では効果が無くても ( $P > 0.05$ ) (#5、#6)、経口投与を行う事によって (#7、#8)、糖の吸収を「穏やかに」する物質 (ガバ茶や白鶴靈芝) を探索できる ( $P < 0.05$ )。

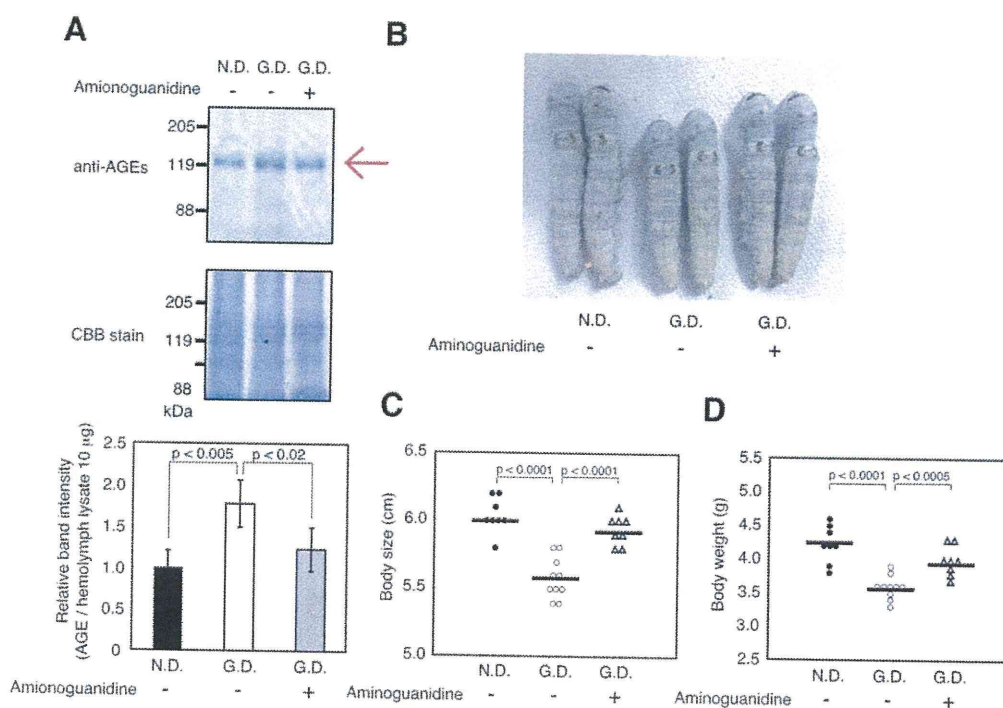


図 13 アミノグアニジンの繰り返し投与による高血糖カイコの血中のメイラード反応の生成物の低下、及び成長阻害の回復

A. アミノグアニジンによるメイラード反応の生成物 (AGEs) の蓄積量の低下

アミノグアニジンの繰り返し注射されたカイコの写真(B)、体長(C)、体重(D)を測定した。

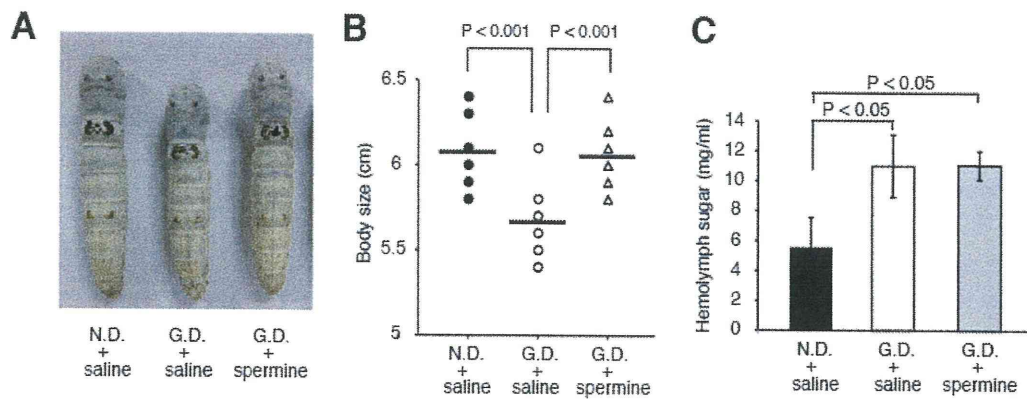


図 1 4 カイコの成長阻害を回復させる化合物のスクリーニングと同定  
 高血糖カイコにスペルミンを投与することにより、高血糖カイコの成長阻害が回復する。写真(A)、体長(B)。血糖値(C)。

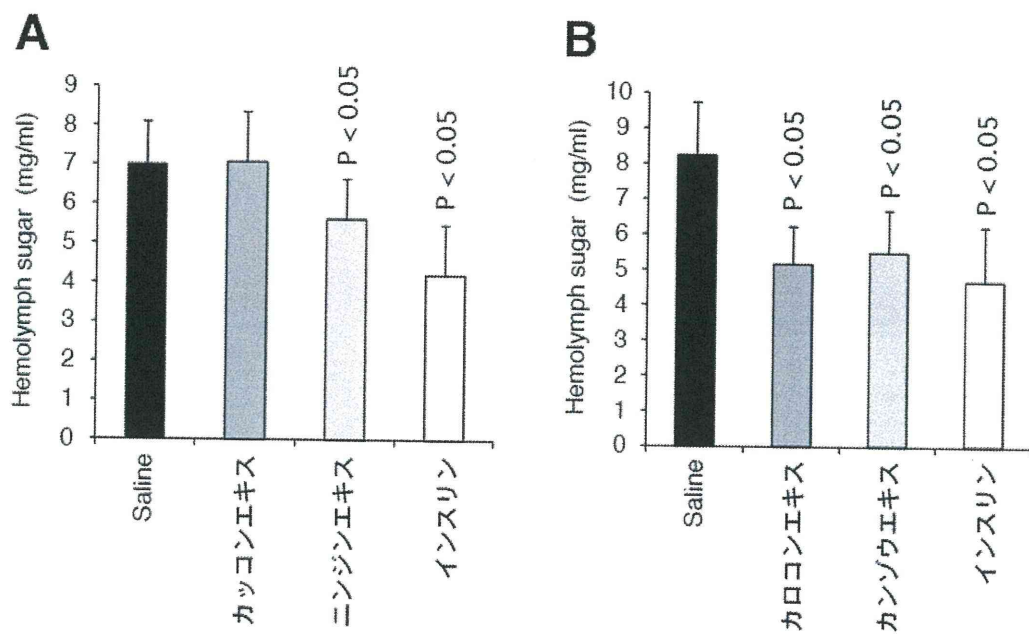


図 1 5 カイコの血糖値を低下させる生薬の探索

ニンジンエキス、カロコンエキス、カンゾウエキスに有意な血糖降下作用が検出された。



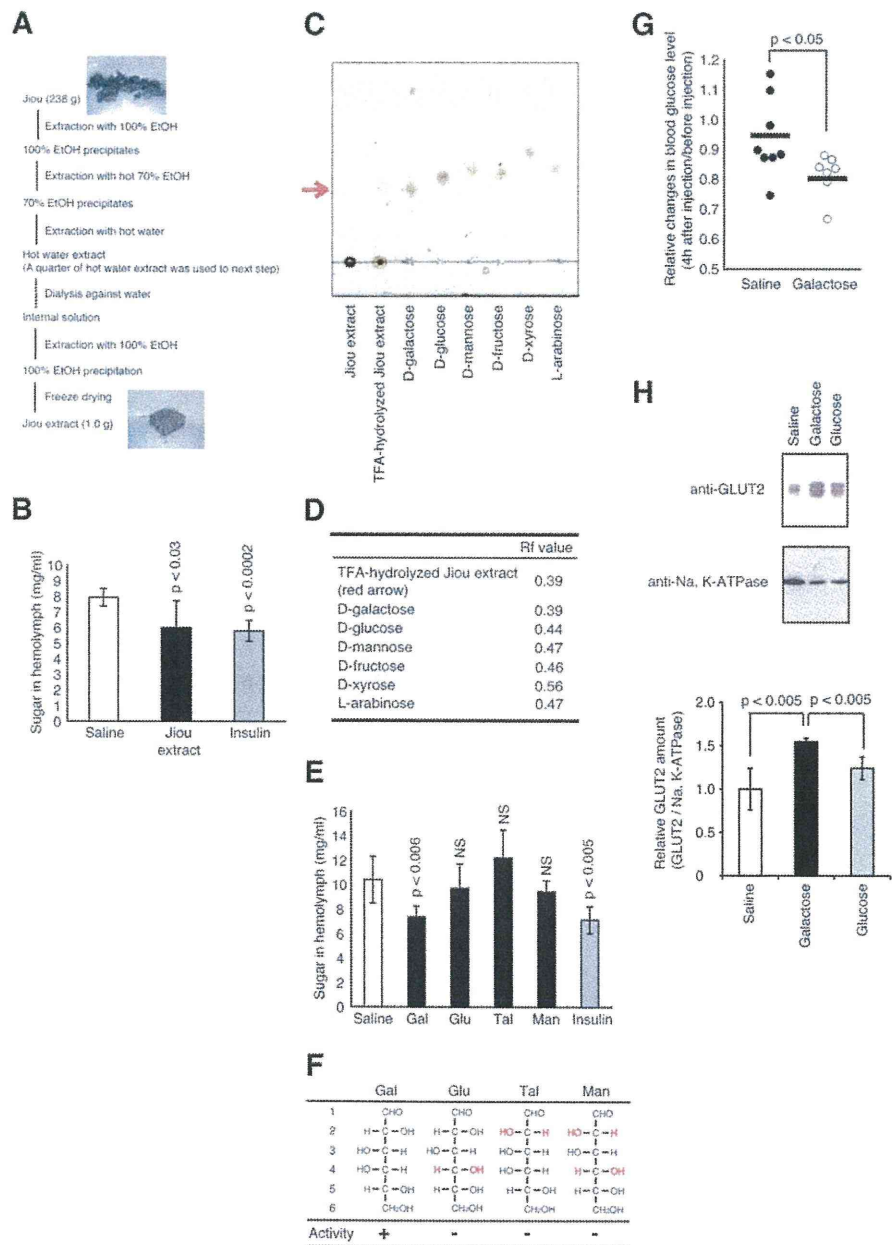


図 16 高血糖カイコを用いた生薬であるジオウからの血糖降下物質の同定

**A.** ジオウ熱水画分の調製、**B.** ジオウ熱水抽出画分の投与による高血糖カイコの血糖値の低下、**C, D.** ジオウ熱水抽出画分中に含まれる糖の同定、**E, F.** ガラクトースの投与による高血糖カイコの血糖値の低下、**G.** ガラクトースの投与による糖尿病マウスの血糖値の低下、**H.** ガラクトースの投与による糖尿病マウスの肝臓における GLUT2 の発現量の上昇

表 1 四塩化炭素以外の肝薬物に依るカイコ肝障害モデル（太文字は今回明らかにしたもの）

肝薬物	肝毒性
四塩化炭素	P450 2E1 によって代謝される際に生じる
アセトアミノフェン <sup>a</sup>	ラジカル
サリチル酸 <sup>a</sup>	
アスピリン <sup>a</sup>	
硫酸鉄 <sup>b</sup>	それ自体が生成するラジカル
バルプロ酸ナトリウム <sup>b</sup>	細胞小器官阻害
テトラサイクリン <sup>b</sup>	(ミトコンドリアやリソソーム)
アミオダロン塩酸塩 <sup>b</sup>	
メチルドパ錠 <sup>c</sup>	過剰免疫
ケトコナゾール <sup>c</sup>	
ベタナミン錠 <sup>c</sup>	
<b><i>N</i>-ニトロソフェンフルラミン<sup>d</sup></b>	P450 2B1、2E1 によって代謝される際に生じるアルキル化剤
<b>D-ガラクトサミン<sup>e</sup></b>	UDP-グルコサミンに代謝され、UTP を捕捉し、核酸や蛋白、脂質の代謝を阻害

<sup>a</sup> 図 17。

<sup>b</sup> 図 18。

<sup>c</sup> 図 19。

<sup>d</sup> 図 20。平成 14 年の中国製健康食品に因る重篤な健康被害（肝障害）の原因物質。

<sup>e</sup> 図 21。かつてはウイルス性肝炎の病態モデル動物の作出に用いられていた。

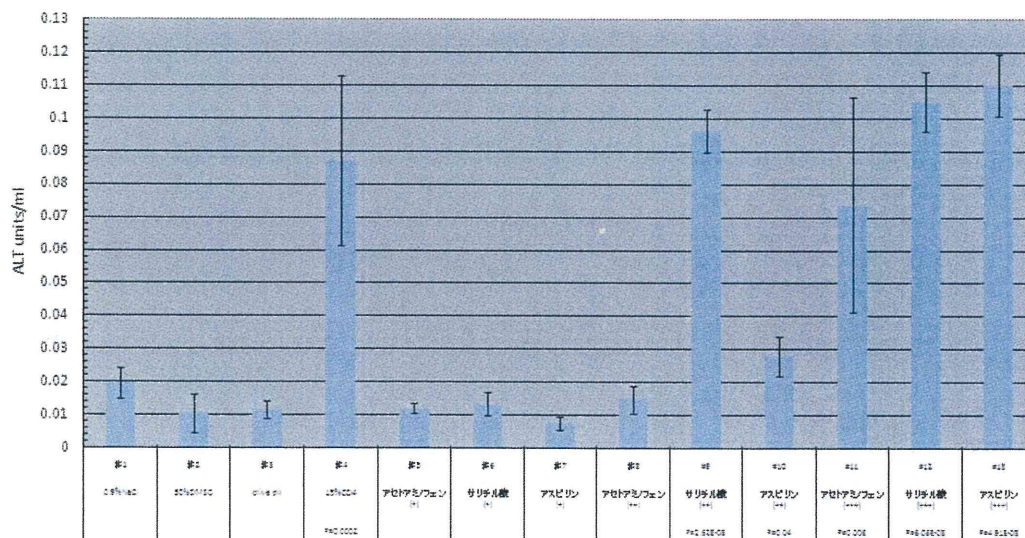


図 17 カイコ血中 ALT 活性に対するアセトアミノフェン、サリチル酸、及びアスピリンの投与の効果

#9～13 に有意な肝毒性が検出された。

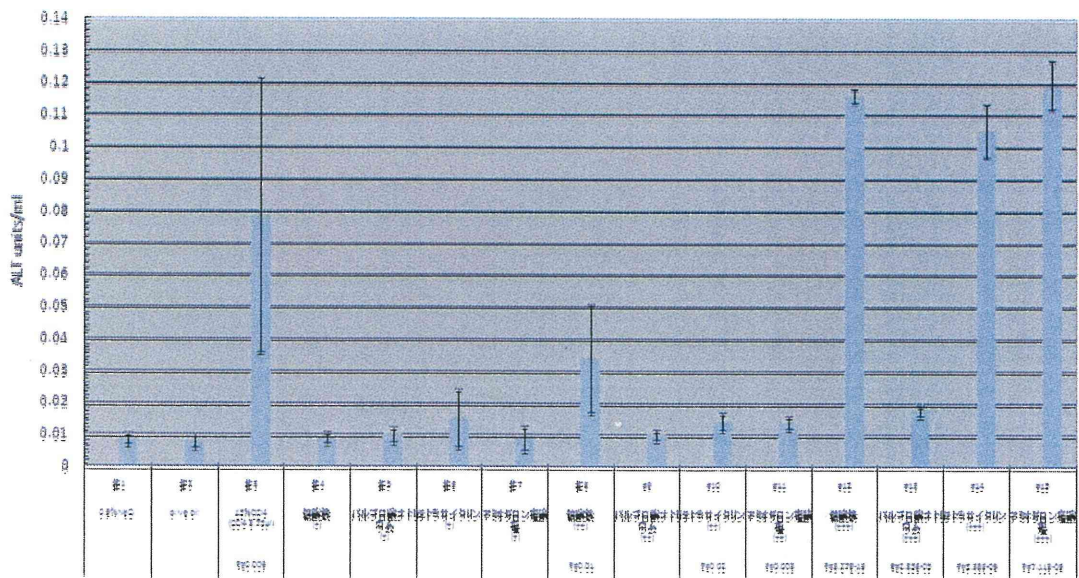


図 18 カイコ血中 ALT 活性に対する硫酸鉄、バルプロ酸ナトリウム、テトラサイクリン、及びアミオダロン塩酸塩の投与の効果

#8、#10～15 に有意な肝毒性が検出された。



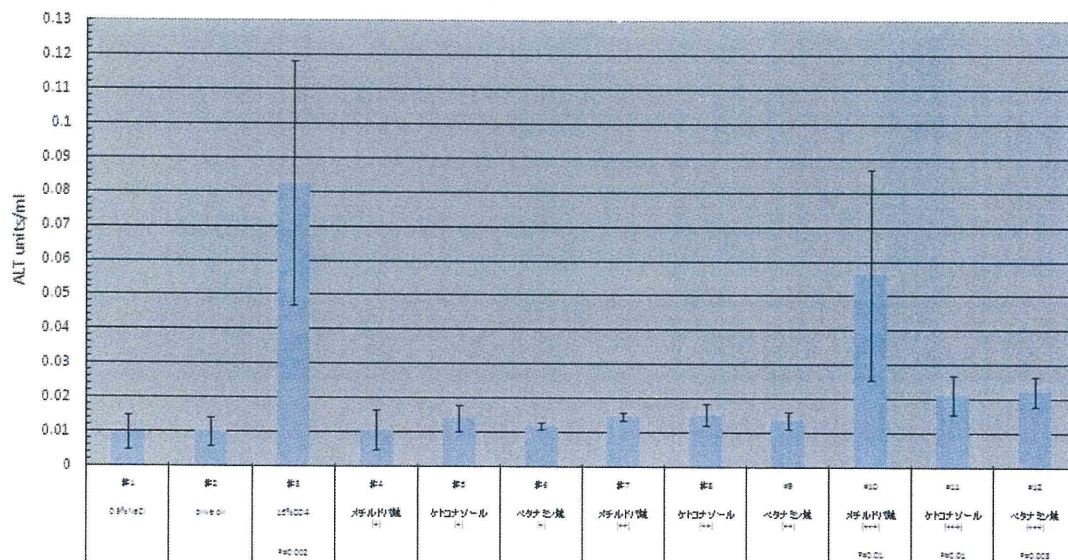


図 19 カイコ血中 ALT 活性に対するメチルドパ錠、ケトコナゾール、及びベタナミン錠の投与の効果

#10~12 に有意な肝毒性が検出された。

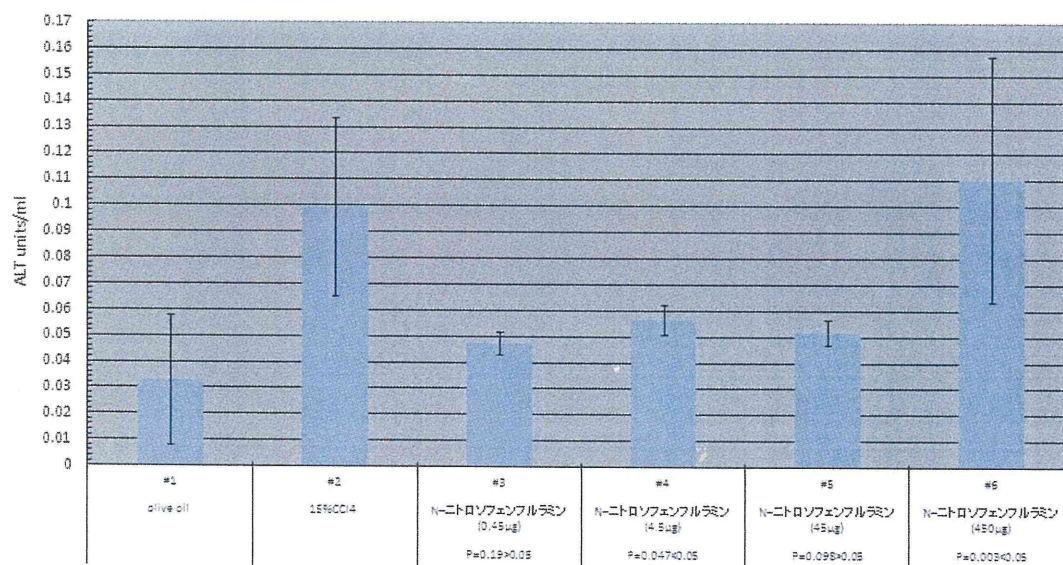


図 20 カイコ血中 ALT 活性に対する N-ニトロソフェンフルラミンの効果

#6 に有意な肝毒性が検出された。

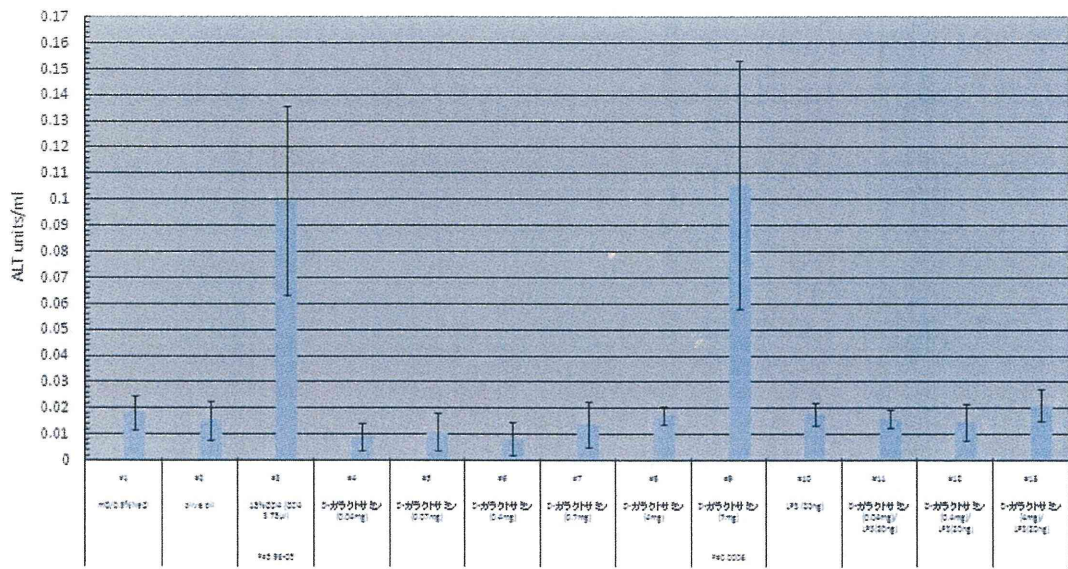


図 2 1 カイコ血中 ALT 活性に対する D-ガラクトサミン、及びリポポリサッカライド (LPS) の効果

#9 に有意な肝毒性が検出された。

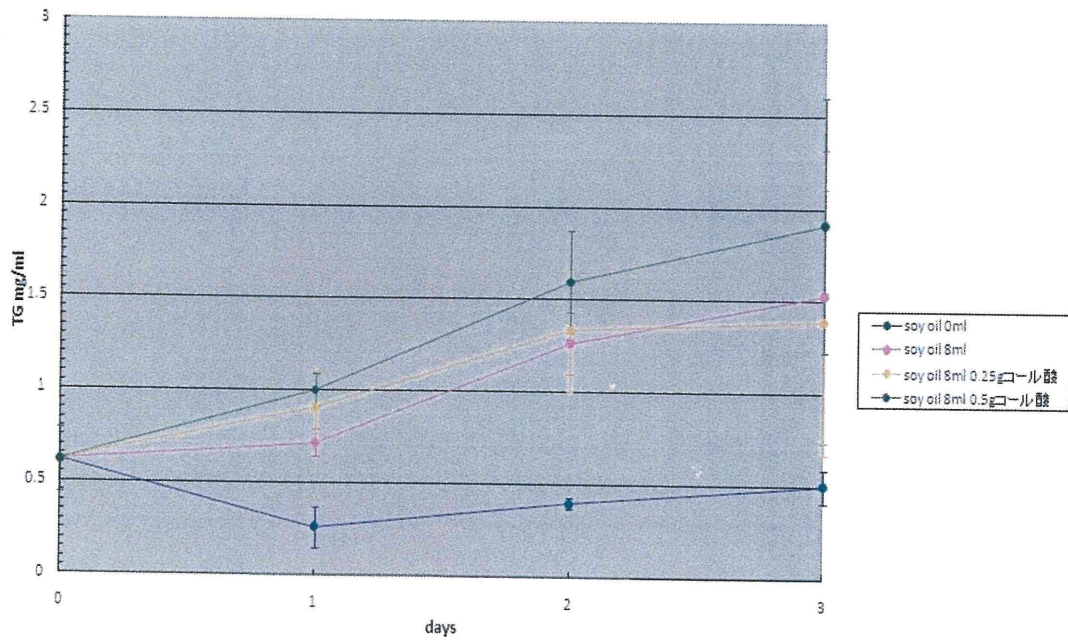


図 2 2 大豆油摂食に依るカイコ血中トリグリセリド上昇に対するコール酸の効果

1日後 (day1) に於いて、大豆油非投与群 (青)、大豆油投与群 (赤)、及び大豆油、5% (5g コール酸/100g 飼料) コール酸投与群 (緑) 間で有意な差が観られる。





東大・関水氏ら

# カイコで高血糖毛デル

## 糖尿病治療薬開発に応用へ

東京大学大学院薬学系附属生薬学研究所の関水知久教授らのグループは、カイコの高血糖毛デル産製、この毛デル、ヒトインスリンや血糖降下作用がある化合物を産生する、血糖が低下する毛デルを産生した。この成果は、この毛デルが糖尿病治療薬生産毛デルを産生する毛デル、開口毛デルは、ペプチド、小分子である。ノム糖質研究共同、糖尿病治療薬開発の探求への道を拓く。いく、一日に産生した化合物を明らかにした。

糖尿病治療薬の効果を評「ラット」で、哺乳動物「上」産生で相対する産製、また産製のために、マウスから糖尿病の病態モデルを用「は糖尿病ラット」に「カイコ」を飼育して産製することを「カイコ」を用いて、糖尿病治療薬の開発があるが、哺乳動物の産製・飼育を必要とした動物は飼育コストが高いため、カイコを用いて、産製毛デルを産生する毛デル、開口毛デルは、ペプチド、小分子である。ノム糖質研究共同、糖尿病治療薬開発の探求への道を拓く。いく、一日に産生した化合物を明らかにした。

関水知久教授らのグループは、哺乳動物「上」産生で相対する産製、また産製のために、マウスから糖尿病の病態モデルを用「は糖尿病ラット」に「カイコ」を飼育して産製することを「カイコ」を用いて、糖尿病治療薬の開発があるが、哺乳動物の産製・飼育を必要とした動物は飼育コストが高いため、カイコを用いて、産製毛デルを産生する毛デル、開口毛デルは、ペプチド、小分子である。ノム糖質研究共同、糖尿病治療薬開発の探求への道を拓く。いく、一日に産生した化合物を明らかにした。

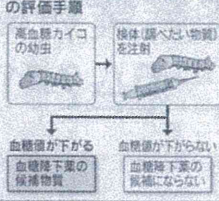
関水知久教授らのグループは、哺乳動物「上」産生で相対する産製、また産製のために、マウスから糖尿病の病態モデルを用「は糖尿病ラット」に「カイコ」を飼育して産製することを「カイコ」を用いて、糖尿病治療薬の開発があるが、哺乳動物の産製・飼育を必要とした動物は飼育コストが高いため、カイコを用いて、産製毛デルを産生する毛デル、開口毛デルは、ペプチド、小分子である。ノム糖質研究共同、糖尿病治療薬開発の探求への道を拓く。いく、一日に産生した化合物を明らかにした。



## 東大とゲノム創薬研

# カイコの血糖値制御

**カイコの幼虫を使った候補物質の評価手順**



高血糖カイコの幼虫 + 候補物質(調べたい物質)を注射

↓

血糖値が下がる → 血糖降下薬の候補物質  
血糖値が下がらない → 血糖降下薬の候補物質にならない

東大工学部バイオベンチャーのゲノム創薬研究所(東京・文京、興津雄博社長)はカイコの幼虫の血糖値を制御することに初めて成功し、高脂肪食を与える高血糖になり、インスリンを投与すると血糖値が下がった。ヒトなど哺乳類と同じ挙動をするため、糖尿病治療のモデル動物にできるという。一般的な動物実験で使うマウスに比べて価格が100分の1と安いため、新たな治療薬開発への応用が期待される。ため、新たな治療薬開発への応用が期待される。

**価格、マウスの100分の1  
糖尿病の実験動物に**

東大の関水利久教授と松本理彦助教らとゲノム創薬研の共同研究成果

カイコにケルコースを多めに配合した人工飼料を与えて、体液1が、あたりの血糖値に、なるように調整した。通常のカイコの幼虫より4倍程度高いという。このカイコの幼虫にヒトのインスリンを注射したところ、血糖値が2割程度下がった。カイコの幼虫の体内で血糖を下げるメカニズムを調べたところ、ヒトと同じように、インスリンによって活性化されて血糖値が下がることわかった。

この高血糖カイコの幼虫を動物モデル動物として使うかどうか確認

した。哺乳類で血糖値の低下作用があると思われる「生薬(地黄)」の主要成分であるフラクトリスを投与したところ、生食塩水を注射した場合に比べて明らかに血糖値を下げた。フラクトリスはマウスでも同様に血糖値を下げる。

松本助教は「高血糖カイコの幼虫で血糖降下薬の候補物質を絞り込める。哺乳類でも同じ効果は、哺乳類でも同じ効果が認められる」と話す。カイコの幼虫の価格100分の1程度、飼育スペースは狭くて済み、飼育の問題がないと考えられる。実験用のマウスに比べて、コストも安い。哺乳類の血糖値を制御する。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
関水 和久・垣内 力・浜本 洋・松本 靖彦	カイコの新たな実験動物としての利用	杉山 雄一・柴崎 正勝・長野 哲雄・松木 則夫	創薬科学の魅力 - 東京大学大学院薬学系研究科からの発信 -	廣川書店	東京	H22(2010)年	263-274

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumoto Y, Sugita E, Sekimizu K.	An invertebrate hyperglycemic model for the identification of anti-diabetic drugs.	<i>PLoS One</i>	6	e18292	2011

HIROKAWA PUBLISHING CO.

# 創薬科学の魅力

—東京大学大学院薬学系研究科からの発信—

編集

杉山雄一・柴崎正勝

長野哲雄・松木則夫

廣川書店

# D-3

## カイコの新たな実験動物としての利用

関水 和久 (微生物薬品化学教室)

垣内 力 (微生物薬品化学教室)

浜本 洋 (微生物薬品化学教室)

松本 靖彦 (微生物薬品化学教室)

### 要 約

カイコにおける薬物の体内動態や毒性は、ほ乳動物と共通した結果を示す。また私たちは、カイコを用いて、黄色ブドウ球菌の3つの病原性遺伝子を発見した。さらに、カイコの感染モデルを用いて新規抗生物質の探索に成功している。また、カイコの高血糖モデルを用いて、血糖降下作用物質を発見することができた。これらの結果は、カイコがマウスなどのほ乳動物の代替動物として、医薬品の治療効果を評価する上に有用であることを示唆している。

**キーワード** カイコ, 抗生物質, 高血糖モデル

### 語句説明

#### 細菌の病原性遺伝子

病原性細菌は、溶血毒素などの病原性因子を放出し、宿主に障害を与える。このプロセスは、遺伝子発現の調節機構により、転写や翻訳の段階で制御されている。一般に病原性遺伝子は、これらのプロセスに必要な全ての遺伝子を含めて呼ぶ。毒素をコードする遺伝子はその一部である。最近では、毒素をコードする遺伝子の発現を調節する遺伝子の存在が明らかにされている。そのような遺伝子の産物は、細菌の増殖には必要でないが、病原性の発現に必要である。したがって、それらは、「菌にやさしい」新たな抗菌治療薬のターゲットとして期待される。

#### 日和見感染症

老人や癌の治療を受けている患者さんは、免疫力が低下しているので、健常人では問題になら