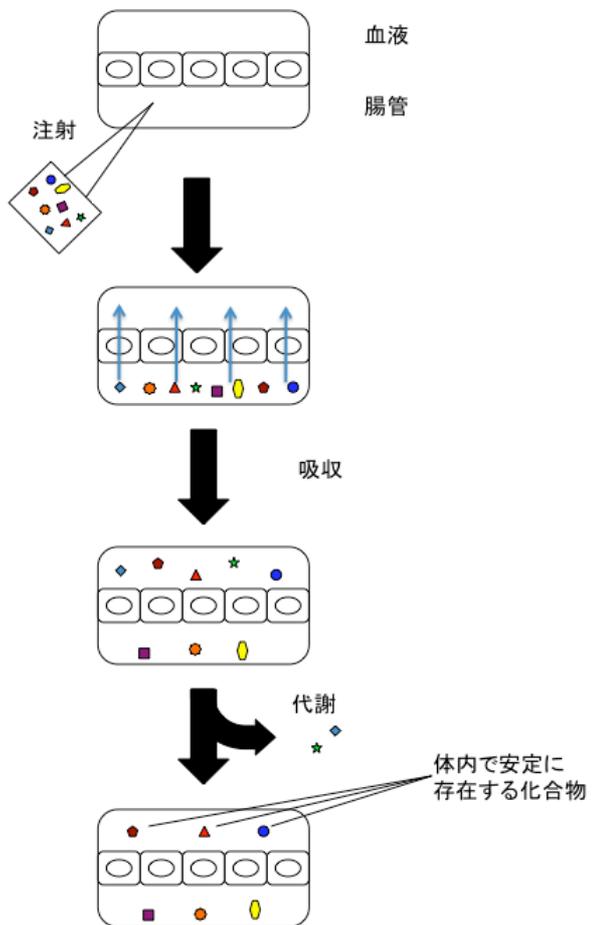


カイコを用いた医薬品候補化合物の探索

東京大学薬学系研究科博士課程 2年 堀江 亮

試験管内で活性を持つ化合物の大部分は、哺乳類を用いた病態モデルにおいて体内動態や毒性の問題から治療効果を示さない。この問題は個体での治療効果を指標にして候補化合物の探索を行うことで解決できる。しかし、哺乳類を多数実験に用いることはコスト等の観点から困難であり、哺乳類に代わるモデル動物を使用する必要がある。我々はそのモデル動物としてカイコに着目している。カイコはマウス等の哺乳類のモデル動物に比べ飼育に必要なコストが小さい。また、他の無脊椎動物のモデル動物であるショウジョウバエや線虫に比べ個体サイズが大きく、動きも緩慢であり扱いやすい。このような利点を生かし、これまでに我々はカイコをモデル動物として用いて、様々な病態モデルを確立している。カイコを化合物の治療効果評価系として用いる上で、治療効果の有無を大きく左右する薬物の体内動態について研究することは重要である。そこで、私はカイコにおける化合物の体内動態の研究に着手した。その結果、化合物の血中濃度推移や代謝反応についてカイコと哺乳類には共通する点があることを見出した。そこで、カイコと哺乳類における化合物の体内動態に共通性が見られるのであれば、カイコの体内で安定な化合物は哺乳類の体内でも安定であると予想される。我々はこの仮説のもとに、カイコ体内での安定性を指標にすることにより哺乳類の体内でも安定に存在する化合物のライブラリーが作製できるのではないかと考えた。このようなライブラリーが存在すれば、試験管内での活性を調べるだけで治療効果が期待できる化合物が得られることから、医薬品開発に要する時間やコストの削減が可能となると考えられる。

私は上記の仮説の検証のために、天然物の抽出物をカイコの腸管に注射し、天然物由来の物質の中に投与後数時間においても血中に存在する化合物が存在するかについて検討した。この方法で得られる化合物は腸管から吸収された後、代謝されにくく消失しない化合物であると考えられる(右図)。HPLCによる分析の結果、天然物由来と予想される3つのピークが検出された。これらのピークを形成する



化合物をそれぞれ精製し、構造を決定したところ、いずれもフラボノイド骨格を有する化合物（ノビレチン、ヘパトメトキシフラボン、タンジェレチン）であった。これらの精製した化合物をそれぞれカイコ血液中に注射した場合のカイコ血中での半減期はいずれも18時間以上であり、安定に存在することが分かった。また、これらの化合物は哺乳類の体内でも安定であることが報告されていた。以上の結果は、カイコ体内での安定性を指標にして哺乳類の体内においても安定な化合物を探索できることを示唆している。

また、当研究室ではカイコの黄色ブドウ球菌感染モデルにおける治療効果を指標に土壌細菌の培養上清から新規の抗生物質を得ることに成功している。これらのことから、カイコは医薬品の開発において有用なモデル動物であると考えられる。

Hamamoto H, Tonoike A, Narushima K, Horie R, Sekimizu K.

Silkworm as a model animal to evaluate drug candidate toxicity and metabolism. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2009 Apr;149(3):334-9.

Asami Y, Horie R, Hamamoto H, Sekimizu K.

Use of silkworms for identification of drug candidates having appropriate pharmacokinetics from plant sources. *BMC pharmacology* 2010 Jun 11;10:7.