

# 医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

## 平成 28 年度終了課題 事後評価報告書

|                       |   |
|-----------------------|---|
| プロジェクトリーダー<br>(企業責任者) | 武田薬品工業株式会社<br>医薬研究本部 循環代謝創薬ユニット 主席研究員 兎澤 隆一 |
| 研究責任者                 | 国立大学法人東北大学<br>大学院医工学研究科医工学専攻 准教授 神崎 展       |
| 支援タイプ                 | ハイリスク挑戦タイプ                                  |
| 研究開発実施期間              | 平成 25 年 12 月-平成 28 年 11 月                   |
| 研究開発課題                | 創薬ツールとしての「収縮型培養筋細胞系」の開発と応用                  |

### 1. 研究開発の目的

適度な運動刺激は、様々な生活習慣病（肥満、糖尿病など）や加齢性に激増する筋萎縮症（サルコペニアなど）に対して極めて効果的な予防・治療効果を発揮できるため、運動の生理生化学と運動刺激の起点となる骨格筋組織は上記疾患の治療標的として注目されている。運動刺激に注目した創薬標的の探索や効率的な評価には、生体機能、特に高度に発達した骨格筋機能を有した培養細胞系の活用が極めて重要となるが、活発な収縮活動を呈する培養筋細胞系が存在しないことから、細胞培養系のメリットを生かした効率的な創薬研究の実現が困難となっている。

本課題では、「運動できる培養筋細胞系」の汎用性拡大と質保障向上を目標とした研究開発を推進することで、骨格筋細胞の創薬プラットフォームの将来的な実現を目指すと共に、複合的な Omics 解析手法を用いて「骨格筋を治療中核とした新規創薬標的・創薬マーカー」を探索することを目的とした。

### 2. 研究開発の概要

#### ① 成果

東北大学・神崎らは、培養筋細胞に対して周期的な電気パルス刺激 (Electric Pulse Stimulation: EPS) を負荷することにより、筋細胞の収縮活動能力が飛躍的に発達した「収縮型培養筋細胞系」の構築に成功している。本研究開発では、本細胞系をさらに発展させることにより、生体筋に近似した骨格筋細胞系を構築し、「骨格筋細胞の創薬プラットフォーム」に応用することを将来的な最終目標の一つとした。すなわち、創薬ツールとしての価値を高めるため、インスリン抵抗性病態や筋萎縮状態を模倣した病態細胞モデルを確立するとともに、代謝能力に優れた病態治療的に意義深い遅筋タイプ細胞モデルの構築を行い、網羅的な遺伝子発現情報を取得した。また、運動負荷ヒトおよびマウス骨格筋から得た網羅的な遺伝子発現情報とも組み合わせることで、「骨格筋を治療中核とした新規創薬標的の探索」を推進し、複数の新規創薬標的や創薬マーカーを見出すことに成功した。これにより、未だ市場にない骨格筋を治療標的とした各種創薬の活路が初めて拓かれることになったと考えられる。さらには、我々の「収縮型培養筋細胞系」は、世界標準ともなる「骨格筋の創薬プラットフォーム」として不動の地位を築くことになると期待される。

| 研究開発目標                           | 達成度  |
|----------------------------------|--|
| ① 「運動できる培養筋細胞系」の汎用性拡大と質保障向上を目標とし | ① 改良 EPS 培養系で作製した高度遅筋化マウス C2C12 細胞が、「 <i>in vitro</i> 運動モデル」として創薬研究に |

|   |   |
|---|---|
| <p>た研究開発を推進し、<b>骨格筋細胞の創薬プラットフォームの将来的な実現</b>を目指す。</p> <p>② 複合的な Omics 解析手法を用いて、<b>「骨格筋を治療中核とした新規創薬標的・創薬マーカー」</b>を探索する。</p> | <p>有用であることを確認した。また、ヒト初代骨格筋細胞についても、種々の工夫により、EPS 刺激により収縮活動能とマイオカイン産生性が亢進することを見出した。さらに機能評価系として独自の GLUT4 アッセイ法を確立した。<b>(達成度 95%)</b></p> <p>② 運動負荷ヒトおよびマウスの骨格筋や高度遅筋化 C2C12 細胞における網羅的発現遺伝子解析により、新規創薬標的および創薬マーカー候補遺伝子として、インスリン反応性の新規核内因子や、マイオカイン発現調節性の転写因子、筋特異的蛋白キナーゼ、筋ミトコンドリア特異的キナーゼなどを選択した。<b>(達成度 75%)</b></p> |
|---|---|

## ② 今後の展開

本研究課題の達成により、高次筋機能特性を獲得/再現/評価できる「in vitro 運動モデル系」を構築し、それを基盤として創薬標的/創薬マーカー候補因子群を新たに見出した。本 in vitro 運動モデル系は生体筋に近似な生理特性（遅筋化）や病態特性を任意に再現（高い汎用性を実現）できるため、さまざまなニーズ（個別化した創薬評価ニーズ）に対しても容易に適応可能な試験系を構築することが可能であり、多様な創薬ニーズ（国内外の製薬企業）にも適応可能であると考えている。この創薬プラットフォームを実際に創薬企業などで稼働させるためには、EPS 培養デバイス/レポーター筋細胞株および各種評価キット系類の製造/管理/安定供給の基盤を構築する必要がある。今後は、東北大学が中核となり、これまで東北大が築いてきた企業連携網を活用しながら、本研究成果を最大限に活用した多角的な開発研究を推進していく。

具体的には、新規同定した創薬標的候補因子群の生理的/病理的役割について本培養細胞系のメリットを駆使した効率的な解析を推進する。また、創薬ツールとしての将来的な活用を鑑みた場合、ヒト由来筋細胞系の構築は不可欠であるため、マウス筋細胞株で得られた本研究成果をヒト由来筋細胞へとさらに応用展開していく。それによって、ハード面（実験技術基盤）のみならずソフト面（新規同定因子群）についても、「ヒト筋細胞の収縮型培養筋細胞系」へと移植適応ができれば、非常に効率的な研究展開が可能となる。さらに、ヒト筋細胞の運動応答性に惹起される高次生物反応（マイオカイン発現能力/インスリン反応性の亢進）の評価のみならず、各種筋疾患患者の疾患筋細胞の病理特性についても、培養系で評価可能な「筋細胞機能診断システム」へと応用展開していく予定である。

## 3. 総合所見

本研究開発課題において、運動する遅筋細胞モデルを安定化することに成功されたことは一定の成果として評価される。しかしながら、本成果を「創薬ツールのプラットフォーム技術」として実用化するには、ヒト遅筋細胞モデルの構築と共に、疾患とリンクしてどの様に活用出来るのかを示す必要がある。

武田薬品工業株式会社の研究開発継続断念は残念であるが、東北大学を中心とした今後の研究継続が強く期待される。

※記載の情報は平成29年2月時点の情報です。