

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名：(日本語) Duchenne 型筋ジストロフィーに対するカルパイン1阻害治療法の開発
(英語) Calpain 1 inhibition therapy for Duchenne muscular dystrophy

研究開発担当者 (日本語) 総合リハビリテーション学部 教授 松尾 雅文

所属 役職 氏名：(英語) Faculty of Rehabilitation, Professor Masafumi Matsuo

実施期間：平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 尿タイチン分解断片の測定法の確立と治療の客観的指標としての確立など
に関する研究

開発課題名：(英語) Establishment of urinary titin measurement

研究開発分担者 (日本語) 先端医療振興財団 先端医療センター センター長 鍋島陽一
神戸学院大学 薬学部 教授 福島昭二
神戸大学 大学院医学研究科 助教 栗野宏之

所属 役職 氏名：(英語) Institute of Biomecfical Research and Innovation,
Director Yoichi Nabeshima
Kobe Gakuin University, Professor Shoji Fukushima
Kobe University, Assistant Professor Hiroyuki Awano

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

（公財）先端医療振興財団先端医療センターの鍋島陽一は、カルパイン1阻害による Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）治療の効果を実証するため、ジストロフィン遺伝子とカルパイン遺伝子のダブルノックアウトマウスの作製をはかった。現在、少数ながらダブルノックアウトマウスの出生をみている。今後例数を増やし、ジストロフィン遺伝子の単独異常マウスとの表現型の差について検討してゆく。

神戸学院大学の福島昭二は、カルパイン阻害による DMD 治療効果を明らかにするためカルパイン阻害剤を筋ジスマウスに投与することにより、その筋力改善効果などの評価を行った。その結果、カルパイン1阻害剤の投与により、筋力改善効果を示唆する結果を得つつある。今後、解析例数の増加をはかり、改善効果を確固たるものにする予定である。

神戸学院大学の松尾雅文、神戸大学の栗野宏之は、DMD の新規のバイオマーカーを同定するため鍋島陽一と共同して尿中タイチン測定する ELISA キットの確立に成功した。そして、DMD 患者では尿中タイチンが極めて高いことを明らかにし、その成果を国際一流誌に発表した。さらに、尿中タイチンの病態的意義を明らかにするべく、多数の DMD 患者の尿を収集し、そのタイチン値を解析した。現在、多様サンプルについての解析を進めており、近々論文発表する予定である。

Prof Nabeshima is trying to obtain an evidence that blocking of calpain 1 is effective to modulate clinical phenotype of Duchenne muscular dystrophy (DMD). To achieve this goal, creation of double knock out mouse having defect in both the DMD and calpain 1 genes has been carried out. Currently, a limited number of dk mouse was born, but its phenotype analysis is not complete. Prof Fukusima did an animal study to obtain an evidence that calpain inhibitor is effective to treat DMD. A calpain 1 inhibitor was injected into mdx mice. Results suggesting effectiveness of a calpain 1 inhibitor were obtained. The result would be consolidated by continuing an animal study.

Prof Matsuo and Assistant Professor Awano aim to establish a new biomarker of DMD, Urinary titin is supposed be a good biomarker of DMD. Then, an ELISA kit to measure urinary titin has successfully established collaborating with Prof Nabeshima. Urinary titin was shown strongly elevated in DMD. The result was published in Scientific Reports. In order to clarify pathological meaning of urinary titin, urines of DMD patients were collected. Currently, urinary titin is under analysis for its role in DMD pathology.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 件、国際誌 1 件)

1. Maruyama N, Asai T, Abe C, Inada A, Kawauchi T, Miyashita K, Maeda M, Matsuo M, Nabeshima Y. Establishment of a highly sensitive sandwich ELISA for the N-terminal fragment of titin in urine. *Sci Rep.* 2016, 6:39375

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 神戸大学における Duchenne 型筋ジストロフィーに対する治験の取り組み, 口頭, 山崎純子, 粟野宏之, 松本真明, 李知子, 八木麻里子, 竹島泰弘, 松尾雅文, 飯島一誠, 第119回日本小児科学会学術集会, 2016/5/13~15, 国内
2. Duchenne 型筋ジストロフィーの尿中タイチン濃度は健常人より 100 倍以上高値である, 口頭, 粟野宏之, 松本真明, 永井正志, 白川卓, 高崎輝恒, 丸山順裕, 鍋島陽一, 松尾雅文, 「筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究と体制整備」班会議, 2016/11/26, 国内
3. 筋ジストロフィー治療薬の開発-トレッドミル試験によるカルパイン阻害剤の効果判定-, 口頭, 柗大揮, 高野谷千恵, 寺田彩, 岸本修一, 松尾雅文, 鍋島陽一, 福島昭二, 第66回日本薬学会近畿支部大会, 2016/10/15, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし