

平成28年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 創薬支援推進事業 創薬総合支援事業
(英語) Drug discovery and development support project “The iD3 Booster”
- 実験調査課題名： (日本語) 筋萎縮症の治療法開発に係る創薬基盤バイオマーカーの探索
(英語) Exploration of biomarkers for innovative drug development targeting muscular atrophy
- 実験調査担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 教授 山梨 裕司
所属 役職 氏名： (英語) Yuji Yamanashi (Professor, The institute of Medical Science, The University of Tokyo)
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担実験 (日本語) 筋萎縮症の治療法開発に係る創薬基盤バイオマーカーの探索－分担1
調査課題名： (英語) Exploration of biomarkers for innovative drug development targeting muscular atrophy (Project #1)
- 実験調査分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 助教 植田 亮
所属 役職 氏名： (英語) Ryo Ueta (Assistant professor, The institute of Medical Science, The University of Tokyo)

II. 成果の概要

- バイオマーカー探索：筋萎縮症の病態を適切に評価できるバイオマーカーの同定を目指し、疾患モデルマウスを用いたメタボローム解析と、当該マウスの病理解析を並行して進めた。その上で、筋萎縮症病態の進行を高感度に評価し得る分子、並びに代謝経路の候補を絞り込んだ。
- ハイスループットスクリーニング（HTS）：ライブラリーの選定に関して協議中。
- Exploration of biomarkers: To identify appropriate biomarkers, metabolomic analysis with mouse models of muscular atrophy were performed at various stages of pathology. In this fiscal year, we obtained several candidate metabolites and metabolic pathways, whose quantity and/or activity apparently correlated with disease progression.
- High-throughput screening (HTS): We are in discussion about compound libraries for HTS.

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 件）
なし
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし
- (4) 特許出願
なし

平成 28年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 創薬支援推進事業 創薬総合支援事業
(英語) Department of Clinical Research and Trials,
Office of Regulatory Science and Clinical Research Support
- 実験調査課題名 : (日本語) 筋萎縮症の治療法開発に係る創薬基盤バイオマーカーの探索
(英語) Exploration of biomarkers for innovative drug development targeting
muscular atrophy
- 実験調査担当者 (日本語) 日本医科大学 大学院医学研究科 分子遺伝医学分野
大学院教授 岡田 尚巳
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School,
Prof. Takashi Okada
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担実験
調査課題名 : (日本語) 筋萎縮症の新規治療法開発とバイオマーカー探索
(英語) Exploration of biomarkers for innovative drug development targeting
muscular atrophy
- 実験調査分担者 (日本語) 日本医科大学 生化学・分子生物学 (分子遺伝学) 助教 笠原 優子
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School,
Assistant Prof. Yuko Kasahara

II. 成果の概要

- ・ 重篤な筋萎縮状態でも測定可能なバイオマーカーを獲得するため、血漿などの体液や骨格筋組織に含まれるメタボロームバイオマーカーの探索を行うことを目的として、Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) モデルである *mdx* マウスを用いた解析を行なった。
 - ✓ 血漿、尿、骨格筋試料を用いたメタボローム解析を行い、正常マウスと比較して *mdx* マウスにおいて代謝経路に変化があることが明らかとなった。
 - ✓ 量に変化のある代謝物質に関しては、バイオマーカー候補として精査し、絞り込み作業を行うと同時に、*mdx* 治療群を用いた比較解析を実施し、有用性を評価する予定である。
- ・ バイオマーカー探索の一環として、呼吸機能を治療評価の項目とし、モデルマウスでの呼吸機能評価系の検討も平行して実施した。
 - ✓ プレチスモグラフィーを用いた無拘束状態での呼吸機能解析を行い、呼吸数や換気量の経時的な推移(30~120 日齢)を同日齢正常マウスと比較したが、*mdx* マウスの病態進行に伴った顕著な機能低下は検出できなかった。
- ・ To identify novel biomarkers for Duchenne muscular dystrophy (DMD), we focused on metabolomics approach using *mdx* mice in early stage and middle stage of dystrophic pathology.
 - ✓ Comparison of the wild-type and *mdx* groups revealed metabolic alteration with statistically significant changes in abundance of which showed an increase and decrease in *mdx* group.
 - ✓ Many of these changes were age-specific, disease-specific altered substances, which were across the lifespan of mouse, will lead candidates for protein biomarker.
 - ✓ We are planning further investigation involving *mdx* mice treated with properly validated therapy to confirm the effectiveness of biomarkers.
- ・ To investigate whether the progression of respiratory dysfunction in middle stage of *mdx* mice, we monitored sensitive respiratory parameters by using whole-body plethysmography, which provides extensive pulmonary analysis.
 - ✓ A nearly identical respiratory rate and the tidal volume were observed between the wild-type and *mdx* groups of mice, although significantly decreased tidal volume was detected in the aged *mdx* mice compared with age-matched wild-type mice.

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 0 件、国際誌 0 件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし