

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 第 号
------	-------

氏 名 石川 潔

論 文 題 目

ナトリウム利尿ペプチドの

骨格筋機能亢進薬としての可能性

論 文 審 査 担 当 者

主 査	名古屋大学准教授	加 藤	竜 司
委 員	名古屋大学教授	饗 場	浩 文
委 員	名古屋大学教授	人 見	清 隆
委 員	名古屋大学准教授	小 坂 田	文 隆

## 論文審査の結果の要旨

石川潔氏の提出論文「ナトリウム利尿ペプチドの骨格筋機能亢進薬としての可能性」は、unmet medical needs の高い疾患領域である運動器疾患の治療薬開発において、生体内ホルモンの一つであるナトリウム利尿ペプチドおよびその作用機序メカニズムが大きな可能性を秘めていることを検証するため、その作用機序メカニズムの解明を行い、その評価・探索技術までを開発した創薬融合研究の成果である。

運動器疾患には、神経の異常を発端とする筋萎縮性側索硬化症、脊髄性進行性筋萎縮症、筋肉の異常を発端とする加齢性筋萎縮（サルコペニア）、癌カヘキシア、筋ジストロフィー、筋炎などが存在するが、未だに有効な治療薬は上市されていない。この大きな原因は、骨格筋の機能の理解が科学的に不十分なことと、その研究を推進するための細胞アッセイ方法がまだ成熟していないことが挙げられる。本研究では、そのような課題の解決に向けて、新薬開発の標的メカニズムとしてナトリウム利尿ペプチドにおける骨格筋との関与とそのメカニズムの理解を進めると共に、新しい *In vitro* の細胞アッセイ系の構築を行うことで、ナトリウム利尿ペプチドの骨格筋機能亢進薬としての可能性を切り開いた研究だと言える。

ナトリウム利尿ペプチドは、心房で生産されるペプチドホルモンとして発見された分子であるが、その後心臓から離れた様々な生体機能（血管収縮作用・利尿作用など）を調整するホルモンとして知られるようになっており、近年様々な生体内機能を広く調整するパラクライン因子として注目されていた。近年は、骨格筋から産生されるサイトカイン（マイオカイン）の一種であるオステオクリンというタンパク質がナトリウム利尿ペプチド受容体のリガンドであることが発見されたことから、筋肉とナトリウム利尿ペプチドとの関係性が注目を集めつつあるが、そのメカニズムはまだ解明されていなかった。本論文ではそのような研究背景および研究の動機・新規性・計画について第1章について解説している。

第2章では、筋細胞におけるナトリウム利尿ペプチドの機能解明に向けて、C2C12筋細胞を用いた検討を行い、マウスの筋モデル細胞を用いてナトリウム利尿ペプチドのシグナル応答を詳細に解明した。結果として本研究では、分化した筋細胞～骨格筋において、ナトリウム利尿ペプチドがその受容体を介したシグナル伝達を通じ、パラクライン因子として関与している経路の一端を解明するに至った。さらに、そのようなナトリウム利尿ペプチドの制御カスケードが、筋分化期間における小胞体ストレスに対する恒常性維持機能である可能性を発見した。即ち、本研究によりナトリウム利尿ペプチドが骨格筋制御に果たす役割の一端を解明し、サルコペニアまたは重症筋無力症のような小胞体ストレスが原因の一つとして考えられている運動器疾患の新規治療薬開発につながることを示されている。

第3章では、ナトリウム利尿ペプチドの骨格筋における機能のさらなる検討のため、ナトリウム利尿ペプチド受容体の欠損マウスを作出し、固体としてのナトリウム利尿

ペプチドの制御カスケードの影響を評価した。結果として本研究では、マウスモデルにおいて、ナトリウム利尿ペプチド受容体の欠損が肥満抵抗性につながることを、および、特定の筋肉において代謝関連遺伝子の発現を亢進させることを確認し、ナトリウム利尿ペプチドと固体レベルでの筋組織との関連性を解明している。

第4章では、従来評価技術として課題が多かった筋管細胞を用いた薬剤候補スクリーニング技術に対し、筋芽細胞の分化培養系と細胞の画像情報解析を融合することで非破壊的かつ早期予測の可能な効率的薬剤候補技術の開発に成功した。結果、培養中の筋芽細胞の分化継時状態を網羅的に画像解析することで、従来は長期間かつ安定性の低く、恣意性が高かった評価系の安定化と早期の薬剤効果の予測が行えることを示し、これまでのスクリーニングにおける評価の安定性と時間的コストを大幅に向上できることを示唆した。そして実際に構築した細胞評価系を用いて、ナトリウム利尿ペプチドの下流シグナルの筋管形成への影響を定量的に評価できることを確認し、スクリーニング技術としての可能性を示している。

第5章では、第2章から第4章を通じて得られた結果・考察を再度考察すると共に、今後の運動器疾患治療のための医薬品の開発の可能性と、本研究を通じて得られた生体メカニズムおよび薬剤候補探索技術がどのように発展できる可能性があるかを論じている。

近年、新薬創出の確率は低下する一方であり、創薬開発の多くは深いメカニズム解明や基盤的独自技術の開発をじっくり行うよりも、どこかで解明・開発されたものを買収することで加速しようとする流れが加速している。このような状況は、創薬科学研究において革新的に新しい薬剤の開発につながる分子メカニズムやコア技術の芽が育たない環境を生みだしている。この現状は長期的視野において我が国の創薬基盤力の低下であり、発見を追求する訴求力とそのための技術が育つ土壌の育成を放棄している。このような潮流の中において、本研究は一つの大膽な仮説に基づき、機能未知の分子のメカニズム解明、および、それをさらに今後発展させるための技術開発までを総合的かつ深く追求した研究であり、分野融合的基盤研究として高度な研究内容と達成実績であると評価した。また、本研究は今後の高齢化社会においてより深刻化が増す運動器疾患領域に一石を投じる新しい分子メカニズムの発見を実現したものであり、創薬研究として大きな成果であると評価した。さらに、本研究では、積極的に分野を超えた創薬研究技術の構築についても研究を広げており、細胞評価テクノロジーという分野においても先進的な技術開発を成し遂げていると評価した。

結果、本論文の提出者である石川潔氏は、博士（創薬科学）の学位を受けるのに十分な資格があると判断した。