



岡山大学

産学連携新技術説明会 2013年1月11日

# 再生医療薬としての 心筋芽細胞分化誘導因子の開発

Development of the drug for regeneration therapy  
with cardiomyocyte differentiation factor

岡山大学大学院

自然科学研究科 化学生命工学専攻

教授 妹尾 昌治



岡山大学  
OKAYAMA UNIV.

厚生労働省の調査では、虚血性心疾患の国内総患者数は、86万3千人（平成17年度）とされている。今後、高齢化社会を向かえ患者数の増加が予想される。

なお、心筋梗塞治療剤の市場は、下記の通りである。本技術がこれらの治療剤、薬剤溶出型ステントなどとの併用した使用を考えると数千億円規模の市場が期待される。

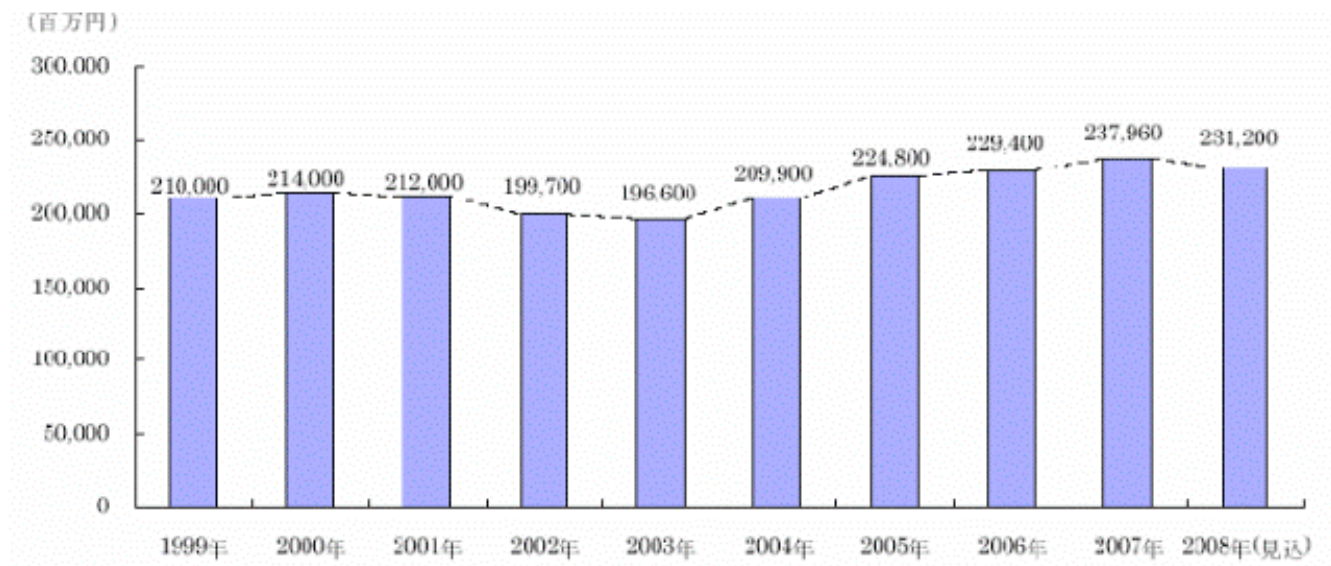


図 心筋梗塞治療剤の市場規模 (出典: 株式会社富士経済)



## 心臓病の治療薬

- 虚血性心疾患
- 心筋症(拡張型)

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬  
アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)



症状の進行を遅らせる  
効果があるものの実質  
的な治癒効果は無い

成熟した心筋は分裂増殖しない  
心筋は再生しない

幹細胞(心筋前駆細胞)の存在  
心筋への分化誘導は明確な方法論が無い



ヒト好酸球塩基性タンパク質が生理活性として心筋芽細胞を心筋細胞へ分化を促進する活性を有する事が見出された。この因子は胚性奇形腫由来細胞株P19細胞や仔ラット由来心筋芽細胞の心筋細胞への分化を促進する。

New physiological activity to enhance the differentiation of cardiomyocytes has been found in human eosinophil cationic protein. This factor efficiently induces differentiation of embryonic teratocarcinoma derived P19 cells and primary cardiomyocytes from new born rat into beating cardiac muscle cells.



心筋梗塞では、梗塞を起こして酸素欠乏に至った領域で心筋細胞が再生せず、繊維芽細胞が増殖して、心室形態の変化を引き起こす。これは、左室リモデリングと呼ばれており、心肥大から心不全となる原因である。本技術は、CmDFが持つ心筋芽細胞の分化促進機能により自立拍動する心筋細胞を生み出すことを見出し、さらにラットの心筋梗塞モデルにおいてこの機能を利用し、梗塞直後の心臓にCmDFを投与して左室リモデリングを抑制できることを見出したものである。

現在、心筋梗塞において、心肥大の進行を遅らせる治療はあるが、治癒を行うことはできない。本技術により、心臓内の心筋芽細胞を心筋へ分化誘導することによって心筋梗塞後の障害領域を縮小あるいは極小に止め、心肥大や心不全への進展を防ぐことが可能になると考えられる。

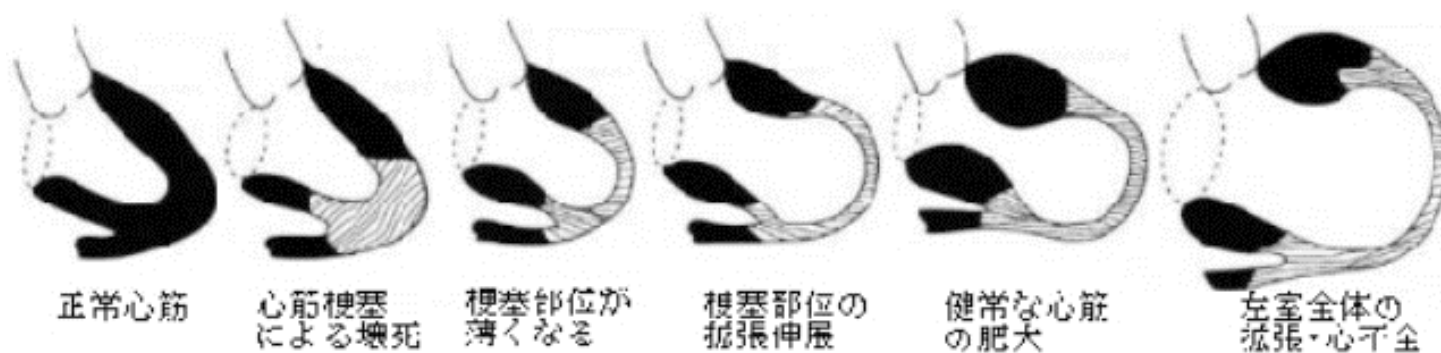
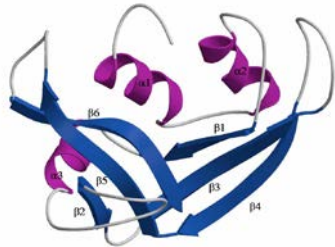


図1 左室リモデリング



CmDFを利用する  
再生医療薬の開発



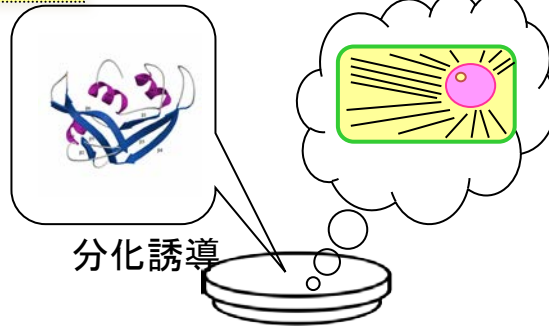
大腸菌で生産する  
組換え型ヒトCmDF

ラット心筋梗塞モデル



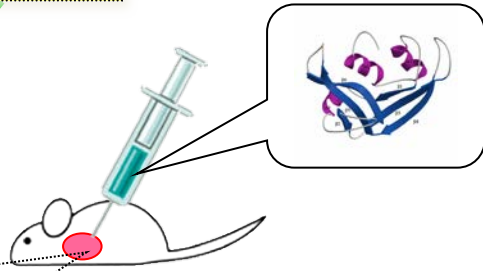
培養上清に添加して生理活性を解析

*in vitro*



株化細胞、初代培養細胞を用いる検討

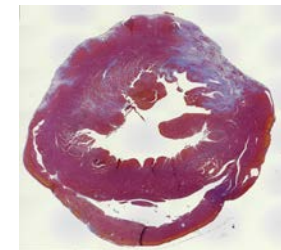
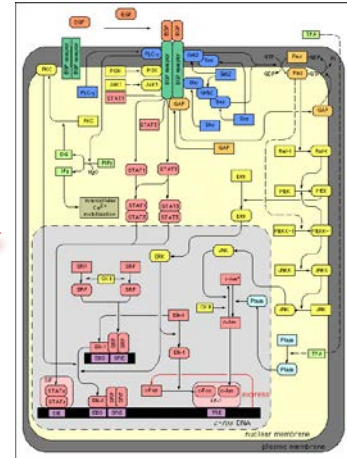
*in vivo*



投与時期、投与量の検討  
FGF-2の協同効果の検討

心筋組織再生効果を解析

細胞内シグナル伝達



病理的組織などによる評価

# 想定される用途

- 虚血性心疾患は、狭心症及び心筋梗塞の2種類がよく知られており、その治療法の代表的なものは下記の通りである。

1. 薬物療法
2. 冠動脈バイパス術
3. 経皮的冠動脈形成術(PCI)
  - a.バルーン
  - b.冠動脈ステント
  - c.方向性冠動脈粥腫切除術(DCA)
  - d.高速回転式冠動脈粥腫切除術

本技術は、これらの治療法と併用することにより心筋梗塞後の予後を飛躍的に改善できる可能性があり、期待される技術である。

- 最近の再生医療技術への応用として下記のようなものも考えられる。

1. 再生医療用心筋細胞シート作成の効率化
2. 心筋分化誘導因子としての心筋梗塞治療
3. 心筋再生を促す医薬



- 医薬製薬業
- 研究用試薬製造業





# 実用化に向けた課題

- 幹細胞、iPS細胞を用いた分化誘導条件の検討

ヒト好酸球塩基性タンパク質は分化の方向が心筋へデフォルトとなっている細胞の分化を効率的に誘導する。このため、幹細胞を心筋前駆状態（cardiomyocyte）へ誘導する条件の検討が必要である。

- iCM細胞を用いた高効率分化誘導の検討

人工的な心筋前駆細胞であるiCM細胞を利用する検討も重要である。



- **研究用試薬開発の場合**
  - 大腸菌での遺伝子組換え生産
  
- **医薬開発の場合**
  - GMP生産
  - 安全性試験
  - ADME(吸収、分布、代謝)
  - 臨床試験



● 特許第4408615号(2009.11.20)

発明者 妹尾 昌治、黒田 俊一、谷澤 克行、北添翠、岩田美紀、  
藤田敏次、朴井伸行

特許出願人 科学技術振興事業団

発明の名称 好酸球カチオン性タンパク質を含有する組成物

## 参考文献

Jin et al. (2013) Eosinophil cationic protein enhances stabilization of  $\beta$ -catenin during cardiomyocyte differentiation in P19CL6 embryonal carcinoma cells. *Mol Biol Rep in press*.

Jin et al. (2012) Eosinophil cationic protein enhances cardiomyocyte differentiation of P19CL6 embryonal carcinoma cells by stimulating the FGF receptor signaling pathway. *Growth Factors* 30(5):344-355.

Fukuda et al. (2009) Human eosinophil cationic protein enhances stress fiber formation in Balb/c 3T3 fibroblasts and differentiation of rat neonatal cardiomyocytes. *Growth Factors* 27(4):228-236.



岡山大学 知財マネージャー  
今井 俊夫

TEL 086-251-8417

FAX 086-251-8961

e-mail [imai-t@adm.okayama-u.ac.jp](mailto:imai-t@adm.okayama-u.ac.jp)

