

「健康長寿のためのサルコペニア治療創薬を通じた学際的な連携の必要性」



医療と技術

濱田 吉之輔*

The necessity of interdisciplinary collaboration through the drug discovery for sarcopenia for the sake of the healthy longevity

Key Words : sarcopenia, Regenerative medicine

個人と社会が望む健康長寿

日本の医療の特徴は高水準の医療内容を達成しています。そして日本は世界最高の平均寿命を有する国となり、2020年には、男性が81.64歳、女性が87.74歳となりました。

その成果として、わが国は人生100年時代を見据えた社会を迎えています。そして現在は、ただ単に長生きするのではなく、日常生活が制限されることなく生活できる期間、つまり健康寿命の延伸が国家的な重要課題となっています。

国民の健康向上という大切な観点だけでなく、国民が働ける期間が長くなれば、日本経済に与える影響も非常にポジティブです。

しかしながら、この健康寿命の延伸という課題を解決するために乗り越えなければならない1つの疾患があります。それはサルコペニアとよばれる疾患で、筋肉量が減少することによる筋力低下や、身体機能低下をきたした状態を指します。サルコペニアは日常の活動力の低下だけでなく、転倒や骨折、寝たきりなどにもつながり、お年寄りの生活の質(QOL)を著しく低下させることとなります。

市場の動向、規模、将来性

世界的にも高齢化が進展し、G7+Chinaの65歳以上人口は2020年で3.3億人、2050年には4.3億

人になると予想されています(1)。

世界のサルコペニア有病率は65歳以上の6~12%とされており(2)、サルコペニアの患者数は世界的にも年々増加し、2030年のサルコペニア患者数は3,500万人(G7+China)と推定されています。

日本においても、サルコペニア有病率は65歳以上の約8%程度と言われており(3-1, 3-2)、最近の調査では患者数は370万人とも推計されています(4)。また、施設入所高齢者の14~33%、回復期やリハビリテーション病棟高齢者の78%が該当するという報告もあります(5,6)。

なお、サルコペニア治療での栄養剤・サプリメントの世界市場規模は、2030年に4,700百万米ドルと予想されています(7)。

現市場の問題点

現在のサルコペニア治療は、アミノ酸摂取などの栄養療法や運動療法のみであり、サルコペニア診療ガイドラインにおいて、栄養療法や運動療法ともに推奨はするものの、エビデンスレベルは非常に低く、推奨レベルは弱いとされています(8)。有効な治療薬は発見されておらず医薬品のアンメット・メディカルニーズの極めて高い領域です。社会的に重要な60疾患について内科医等を対象に実施したアンケート調査では、サルコペニアに対する治療満足度(37.6%)と薬剤貢献度(24.7%)は低位でした(図:2019年度調査結果(治療満足度、薬剤貢献度))。サルコペニアに対する新規医薬品を新たな治療の選択肢として提供できれば、そのインパクトは大きいと言えます。

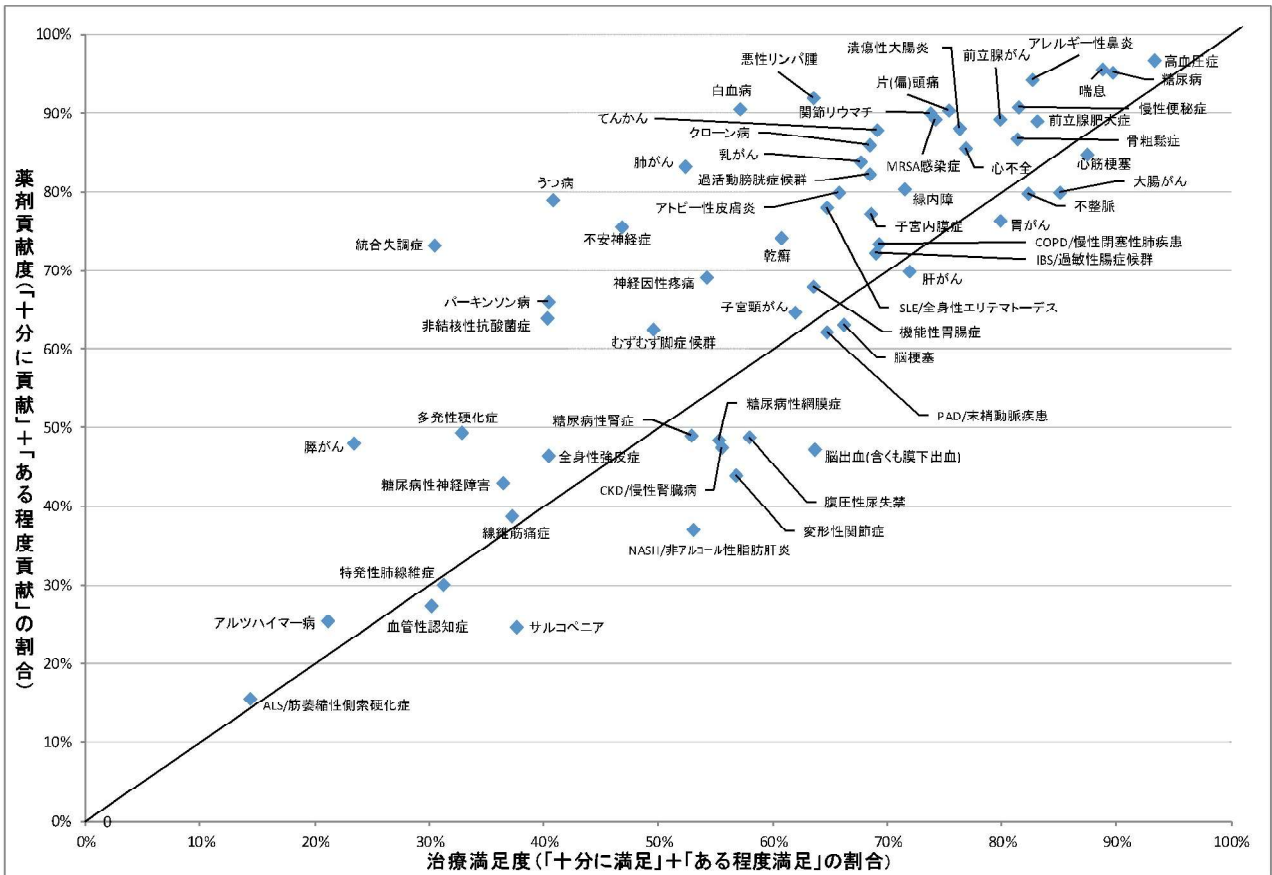
SVペプチドを応用したバイオベンチャー企業

我々は、このサルコペニアという課題の解決に向けて、「SVペプチド」(以下「本化合物」)という

* Yoshinosuke HAMADA

1969年4月生まれ
大阪大学大学院歯学研究科博士課程修了(2002年)
現在、大阪大学 医学系研究科 医療経済経営学講座 特任教授 博士
専門/筋機能再生医療・医療経済経営学
TEL : 06-6879-2610
FAX : 06-6879-2610
E-mail : y-hamada@sahs.med.osaka-u.ac.jp





図：2019 年度調査結果 (治療満足度、薬剤貢献度)

化合物でチャレンジしています。

人間の骨格筋は損傷しても、自然に回復するのですが、老化にともない著しく再生能力が低下する人が出てきます。そして、それが原因でサルコペニア等の疾患となります。

本化合物は全く新しいメカニズムで、この人間の元来有している骨格筋の再生能力を元気にする可能性を持っています。

この研究は、大きなインパクトが期待される社会課題に挑戦する、言わばムーンショット型の研究ですが、創薬を進めるには、大学だけでは難しく、事業化して企業が持つスピードやノウハウ、そしてネットワークを活用することが重要と考えました。

そこで、2020年にサルコペニア治療薬の研究開発を進めるバイオベンチャー企業として Elixir Pharma (エリクサーファーマ) 社を立ち上げました。

Elixir Pharma 社は 100 歳まで健康不安なく人生を楽しめる社会の実現をビジョンとして、人阪人学との共同研究と開発を推進しています。同社は、本化合物の人での安全性と有効性を明らかにすること、

そして、その成果を早期に製薬企業へ導出することを考えています。そうして、世界初のサルコペニア治療薬の実現を目指しています。

SV ペプチドの発見と歴史

細胞の周りの環境を構成する基質の一つであるオステオポンチン (OPN) というタンパク質は、骨・腎臓・血管壁・白血球・血清・母乳など様々な組織に存在しており、組織損傷や炎症を契機にトロンピン (蛋白質分解酵素) による切断を受けて、創傷 (ケガ) 治癒に関与することが知られています (9-11)。

このトロンピンに切断されて表面に出てくる SVVYGLR (serine-valine-valine-tyrosine-glycine-leucine-arginine) の 7 つのアミノ酸配列が、いわゆる SV ペプチドです。我々は、この化合物が血管を新たに造ったり、心筋の周りがあるごく一般的な細胞である線維芽細胞を伸縮できる細胞へ変えたり、さらには、Ⅲ型コラーゲンを分泌したりして、ラット虚血性心筋症モデルの心機能を有意に改善させることを報告してきました (12-17)。

SV ペプチドは強力な心機能再生能力を有していましたが、投与方法は心臓へ直接投与する注射になります。一方、心臓は、そもそも直接針を刺すと不整脈が起きやすい臓器です。心筋の機能再生能力が高い新規ペプチドを発見したにもかかわらず、「不整脈を起こす」ということが実際に患者さんに使用する臨床応用への壁となりました。

この時点でSV ペプチドの研究は頓挫しかかったのですが、次に、我々はSV ペプチドが骨格筋(全身に分布)にも効果があるのではと考えました。筋肉組織の分類では、骨格筋は心筋と同じ横紋筋というグループに属していたからです。そこで、本化合物が骨格筋組織再生過程に何らかの効果を及ぼす可能性があるとの仮説を立て検証しました。

その結果、SV ペプチドは1) 骨格筋前駆細胞(骨格筋細胞に成長する前の段階細胞)の細胞遊走能(細胞が再生現場に集まってくる機能)を上昇させ、筋管細胞(成熟した筋細胞)への分化を促進すること、2) 骨格筋損傷モデルに局所投与することで、損傷後の骨格筋再生修復を促進し、癒痕形成(しこりの様な歪な組織治癒)を抑制すること、3) 骨格筋前駆細胞における本化合物の作用発現にTGF- β /Smadシグナル伝達経路と言うスイッチが関与していることが明らかになりました(18-22)。

筋組織は再生能力が強い上皮組織(体の外装を覆う組織)などと比較して再生能力は弱い組織です。筋組織の再生機序は、始めに筋衛星細胞(赤ん坊の筋細胞)が筋損傷等により活性化し、筋芽細胞(成熟した筋細胞になる前の中学生のような筋細胞)へ分化します。次に筋芽細胞は多核の筋管細胞(大人の筋細胞)へ分化し、成熟した筋組織を形成します。サルコペニアの機序は未だ明らかではありませんが加齢により筋衛星細胞の細胞数が減少し、細胞増殖機能(細胞が増える能力)が低下することが公知となっています。本化合物は筋組織再生における筋衛星細胞の細胞遊走能を促進し、筋芽細胞への分化を加速し、成熟した多核の筋細胞を形成させることが可能な機能性ペプチドです。

他の開発中治療法の現状との比較

骨格筋再生に有効とされる従来技術として、細胞治療や成長因子療法、マイクロRNA(miRNA)を用いた遺伝子治療の有用性が報告されています。しか

しながら、幹細胞(全ての種類の細胞に分化する能力を持つ細胞)の自発的な悪性形質転換や投与方法の制限、生体内での有効濃度の不安定性、免疫反応、治療用miRNAによるオフターゲット効果、製造・品質管理面での高コストなどの問題点があり、臨床適用には至っていないのが現状です。

その他の開発中治療法の1つとして、筋組織再生メカニズムに基づいた、抗ミオスタチン抗体によるミオスタチン阻害薬(筋肉の成長を止めているミオスタチンを阻害してサルコペニアを治療すること)を目標に研究されている薬剤があります。ミオスタチンには、筋芽細胞の分裂・増殖抑制作用があり、このミオスタチンを抑制することで筋肉の増殖を図る方法です。しかし、ミオスタチン阻害薬の開発はまだ成功していません。

SV ペプチドはミオスタチンと同様、筋芽細胞への作用も有しますが、ストロングポイントは骨格筋再生プロセスの最も上流である筋衛星細胞の細胞遊走能の亢進作用を有することにあります。従って、加齢により筋衛星細胞の細胞数が減少するサルコペニア患者の治療に対してより有効性が高いと考えます。

また本化合物は、体内に存在する蛋白質の1つであるオステオポンチン内に存在する7個のアミノ酸からなるペプチドであり、分子量は小さく、抗原性が低く、安全性が高いといった特徴を有します。更に本化合物は、既に高効率な合成法が確立されており、経時的活性低下を示さず物性的に安定しており、大量に生成できる特徴も有しています。

日本政府の考える未来

日本の未来のために、「健康・医療」の分野では、特に、先端的な研究開発を進めることと、新産業を創出することが重要とされています。その実現に向けて「健康・医療戦略」が策定され、さらには健康・医療戦略推進会議も設置されています。

「健康医療戦略」の目的は健康長寿社会の形成であり、基本理念には世界最高水準の医療の提供への寄与が謳われており、我が国の現状は本コラム木記(*)の様にまとめられています。本化合物を利用したサルコペニア治療薬の開発は、この「健康・医療戦略」にも沿ったものでもあると考えています。

また、健康医療戦略では、「2040年までに健康寿

命を男女とも3年以上延伸し、75歳以上とすることを目指し、2024年度末までに1年以上延伸する。」ことが全体のアウトカム目標として定められています。そして、この重要業績評価指標（KPI）の達成のため、要介護度を用いて「日常生活動作が自立している期間の平均」を補完的に用いていくことが決定されています。本化合物の社会導出は、健康医療戦略では、全体戦略KPIと、その補完的KPIの延長に大いに貢献できると考えています。

医療界と産業界の協力

SVペプチドの開発が成功すれば、医療提供サイドではサルコペニアの治療が本格的に活性化し、国民にもサルコペニアという疾患啓発が進むでしょう。

その結果、サルコペニアに関する研究が拡大・加速し、さらには、サルコペニアの一次予防活動の展開、サルコペニアの早期発見技術の進歩、歩行機能維持/改善に関するリハビリ手技の発展なども期待できます。

サルコペニアは急性期医療から慢性期、回復期、さらに日常生活まで関わる疾患ですので、これまでの医療側における薬剤投与とリハビリテーションのみの治療ではなく、日常的な活動をサポートする装着器具の開発等を考える必要もあります。この領域では工学・産業界の協力も不可欠なものです。

次のステップでは、Elixir Pharma社を活用して、オール大阪大学での医工連携を深めることにより、サルコペニアの二次予防、二次予防にも貢献する阪大発の新たな医薬品やサービスの創出にも貢献しようと考えています。

医療経済的な視点からは

SVペプチドは、過剰な老化に伴う疾患への対応として、サルコペニア患者の歩行機能の維持改善を効果として狙っており、高齢者の日常生活動作の低下、転倒・骨折、入院・施設入所を抑制し、医療や介護需要を低下させることが可能です。

また、医療介護の提供システムには、確実視されている医療介護分野の担い手不足という重要課題があります。本化合物は、担い手不足を解消することにも貢献できると考えています。

そして、高齢者が活動的に過ごせる期間を増加させれば、多くの高齢者が労働を続けることができる

ようになり、わが国の国民の生産性の向上が図れます。

さらに、本化合物の開発が進むことで、様々なシナジーが生み出されることとされます。つまり、高齢者の歩行機能の改善に資する様々なサービスや製品などが続出して市場を形成すること。そして、それが刺激となり、より新しいサービスや製品開発が進むという良循環が生まれ、新たな産業の創出につながることを期待しています。

このアンチエイジング市場は、超高齢社会である我が国の大規模な成長マーケットであり、経済成長に大きく貢献できるとされます。世界的にも高齢化は進んでおり、サルコペニア市場、あるいは抗加齢市場は成長します。日本発のサルコペニア治療薬がその市場を創出し、牽引できることを願っています。

まとめ

これからの日本で多くなる病気はおそらくサルコペニアを含めた「過度の老化」による疾患になるでしょう。医学の目覚ましい進歩により、かつては不治の病とされた疾病の治療法や新薬が開発されるようになりましたが、過剰な老化に伴う病気には現在のところ特効薬が存在しません。

現実を直視すると、人は亡くなる前の最後の10年は医療や介護にかかりっきりで、健康に人生を楽しんでいるとは言えないのではないのでしょうか？サルコペニアに代表される老化領域疾患への研究をすすめ、新たな治療薬、治療法、予防法を開拓して、高齢者が活動的に過ごせる社会期間を増加させる事が重要です。

これにあたっては、医療界のみで解決するのではなく、医学・工学・薬学・歯学など広く学際的に研究を進める必要があります。そして同時に、企業を活用した事業化が重要です。

日本が医療産業分野において世界をリードできるチャンスがこの領域にあります。チャンスという見方よりも、高齢化先進国の我が国には、この分野では世界をリードすべき責任があり、高齢化が進んでくる世界の医療の質の向上に大きく寄与せねばとも考えています。

※「健康・医療戦略推進法」の概要

我が国では、2040年に100歳以上の人口が30万人以上になると予想され、「2007年に生まれた子供の半数が107歳より長く生きる」とも言われるなど、人生100年時代の到来が世界に先駆けて間近に迫っている。平均寿命は年々延び、高齢化が進展している。総人口が減少する中での高齢化率の上昇が今後も見込まれるとともに、現役世代の減少が加速し、2040年には現役世代1.5人で65歳以上の者1人を支えることとなる。一方で、現在の70歳代前半の高齢者の体力・運動能力は14年前の60歳代後半と同程度であり、高齢者の若返りが観られ、70歳以降の就業を望む者の割合は8割にのぼり、「高齢者」像が変化しつつある。加えて、健康寿命も順調に延び、第1期の目標である1歳以上の延伸(2010年比)を達成し、2016年には男性72.14歳、女性74.79歳となった。健康寿命と平均寿命との差、すなわち不健康期間は、2010年から2016年の間に男女ともに約0.3年短縮されたものの、依然として10年近くの期間を占めており、更なる短縮に向けた取組が望まれる。

我が国の疾病構造は、がん、糖尿病、高血圧疾患などの生活習慣病が全体の3分の1を占め、筋骨格系、骨折、眼科などの運動器系・感覚器系、老化に伴う疾患、認知症などの精神・神経疾患が続いている。健康寿命を延伸し、平均寿命との差を短縮するためにはこうした疾患への対応が課題となる中、診断・治療に加えて予防の重要性が増すと同時に、罹患しても日常生活に出来るだけ制限を受けずに生活していく、すなわち、疾病と共生していくための取組を両輪として講じていくことが望まれる。予防については、二次予防(疾病の早期発見、早期治療)、三次予防(疾病が発症した後、必要な治療を受け、機能の維持・回復を図るとともに再発・合併症を予防すること)に留まらず、一次予防(生活習慣を改善して健康を増進し、生活習慣病等を予防すること)も併せて取り組むべきだと指摘されている。

健康・医療関連産業の状況を概観すると、我が国は、医薬品、医療機器ともに貿易収支は輸入超過であるものの、高い技術力を有している医薬品については、数少ない新薬創出国であり、大手新薬メーカーの中には海外売上高比率が50%を超えている企業があるなど、グローバルな企業活動が展開されている。また、医療機器については、治療機器は欧米企業の後塵を拝しているものの、診断機器については画像診断装置を中心に、日本企業が世界市場において一定のシェアを有している。その一方で、欧米企業が、自前主義からオープン・イノベーションへと転換し、ベンチャー企業発の革新的な医薬品や医療機器を事業化する中、我が国では、ライフ系ベンチャー企業が十分に育っていない状況にある。そのほか、バーコード等を活用した製品のトレーサビリティに関するデータ蓄積及び標準化に向けた取組が企業・関係団体により進められている。

ヘルスケア産業に関しては、公的保険を支える公的保険外サービスの産業群の国内市場規模が2016年には約25兆円であったが、2025年には約33兆円になると推計されている。市場規模の拡大とともに、デジタルヘルスやゲノム解析など新たな技術を活用したヘルスケアサービスの多様化が見込まれている。加えて、世界はまさに第4次産業革命のただ中にあり、人工知能(以下「AI」という。)、ロボット、ビッグデータなどのデジタル技術とデータの利活用が、産業構造や経済社会システム全

体に大きな影響を及ぼしつつある中、我が国においては目指すべき未来社会の姿の一つとして「Society5.0」を提唱し、その実現に向けた取組を進めている。とりわけ、健康・医療分野は、これらの技術を活かし得る分野の一つとして期待されており、異分野からの企業の参入やスタートアップ企業等による投資が進みつつある。政府においても、健康・医療・介護データ基盤の整備などデータヘルス改革を進めており、AIやビッグデータ等の利活用による創薬等の研究開発の進展や、新たなヘルスケアサービスの創出等が見込まれている。その際には、健康か病気かという二分論ではなく健康と病気を連続的に捉える「木病」の考え方やその取組を進めるための指標の構築等が重要になると考えられる。

世界的にも高齢化の進展は不可避の状況にあり、世界の高齢化率は1950年の5.1%から2015年には8.3%に上昇し、さらに、2060年には17.8%にまで上昇すると見込まれている。先進地域はもとより、開発途上地域においても、2015年に6.4%であった高齢化率は、2060年に16.3%にまで上昇し、急速に高齢化が進むことが見込まれている。その中でも、我が国は世界に先駆けて超高齢社会を迎え、今後も最も高い水準の高齢化率を維持していくと予想される。また、国際社会が目指す「持続可能な開発目標(SDGs)」の一つとして、ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ(UHC)の実現が掲げられており、我が国としても引き続きこの達成への貢献も視野に入れることが重要である。

参考文献

- 1) データブック国際労働比較2019.
- 2) 荒井秀典. 世界のサルコペニア研究の最新知見. 日本食生活学会誌第29巻第2号, 81-84. 2018.
- 3-1) 7.5% (n=4,811) の出典: Yoshida D, Suzuki T, Shimada H, et al. Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int.* 14: 46-51. 2014.
- 3-2) ~ 8.2% (n=1,099) の出典: Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int.* 28: 189-99. 2017.
- 4) 吉村典子. わが国における運動器疾患の疫学研究 大規模コホートROAD STUDYより, 化学と生物 Vol. 57, No. 11, 2019.
- 5) Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). 43: 748-59. 2014.
- 6) Rubio-Maicas C, Duarte-Alfonso E,

- Beseler-Soto MR, et al. Prevalence of sarcopenia in a media and long stay Unit. *Rev Clin Esp.* 214: 303-8. 2014.
- 7) Sarcopenia treatment market size, share & trends analysis- Global opportunity analysis and industry forecast 2030, report Ocean 社 Report, 2021.10.14 プレスリリース
 - 8) 「サルコペニア診療ガイドライン 2019 年版一部改訂」サルコペニア診療ガイドライン作成委員会
 - 9) Uaesoontrachoon K, Wijesinghe D. K. W, Mackie E. J, Pagel C. N. Osteopontin deficiency delays inflammatory infiltration and the onset of muscle regeneration in a mouse model of muscle injury. *Dis Model Mech.* 6(1): 197-205. 2013.
 - 10) Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Commun Signal.* 3: 311-322. 2009.
 - 11) Wang W, Li P, Li W, Jiang J, Cui Y, Li S, Wang Z. Osteopontin activates mesenchymal stem cells to repair skin wound. *PLoS One.* 12(9): e0185346. 2017.
 - 12) Hamada Y, Norihara Y, Okazaki M, Fujitani W, Matsumoto T, Matsuura N, Takahashi J. Angiogenic activity of osteopontin-derived peptide SVVYGLR. *Biochem Biophys Res Commun.* 310: 153-160. 2003.
 - 13) Hamada Y, Egusa H, Kaneda Y, Hirata I, Kawaguchi N, Hirao T, Matsumoto T, Yao M, Daito K, Suzuki M, Yatani H, Daito M, Okazaki M, Matsuura N. Synthetic osteopontin-derived peptide SVVYGLR can induce neovascularization in artificial bone marrow scaffold biomaterials. *Dental Materials Journal.* 26(4): 487-492. 2007.
 - 14) Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, Mori S, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Matsuura N. Transplantation of myoblast sheets that secrete the novel peptide SVVYGLR improves cardiac function in failing hearts. *Cardiovasc Res.* 99: 102-110. 2013.
 - 15) Uchinaka A, Hamada Y, Mori S, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Matsuura N, Yamamoto H & Kawaguchi N. SVVYGLR motif of the thrombin-cleaved N-terminal osteopontin fragment enhances the synthesis of collagen type III in myocardial fibrosis. *Mol Cell Biochem.* 408: 191-203. 2015.
 - 16) Uchinaka A, Kawaguchi N, Ban T, Hamada Y, Mori S, Maeno Y, Sawa Y, Nagata K, Yamamoto H. Evaluation of dermal wound healing activity of synthetic peptide SVVYGLR. *Biochem Biophys Res Commun.* 491(3): 714-720. 2017.
 - 17) Uchinaka A, Yoshida M, Tanaka K, Hamada Y, Mori S, Maeno Y, Miyagawa S, Sawa Y, Nagata K, Yamamoto II, Kawaguchi N. Overexpression of collagen type III in injured myocardium prevents cardiac systolic dysfunction by changing the balance of collagen distribution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 156(1): 217-226. 2018.
 - 18) Tanaka S, Matsushita Y, Hamada Y, Kawaguchi N, Usuki T, Yokoyama Y, Tsuji T, Yamamoto H, Kogo M. Osteopontin-derived synthetic peptide SVVYGLR has potent utility in the functional regeneration of oral and maxillofacial skeletal muscles. *Peptides.* 116: 3-15. 2019.
 - 19) Tanaka S, Yasuda T, Hamada Y, Kawaguchi N, Fujishita Y, Mori S, Yokoyama Y, Yamamoto H, Kogo M. Synthetic peptide SVVYGLR upregulates cell motility and facilitates oral mucosal wound healing. *Peptides.* 134: 170405. 2020.
 - 20) Tanaka S, Fujishita Y, Kawaguchi N, Usuki T, Yokoyama Y, Wu X, Mori S, Yamamoto H, Kogo M. The synthetic peptide SVVYGLR promotes cell motility of myogenic cells and facilitates differentiation in skeletal muscle regeneration. *Dent Mater J.* a; 40(3): 766-771. 2021.
 - 21) Tanaka S, Hamada Y, Yokoyama Y, Yamamoto H, Kogo M. Osteopontin-derived synthetic peptide SVVYGLR upregulates functional regeneration of oral and maxillofacial soft-tissue injury. *Japanese Dental Science Review.* b; 57: 174-181.

2021.

- 22) Hamada Y, Tanaka S, Fujishita Y, Cho J, Usuki T, Yokoyama Y, Wu X, Mori S, Yamamoto H, Kogo M. The synthetic peptide SVVYGLR promotes myogenic cell motility via

the TGF- β 1/Smad signaling pathway and facilitates skeletal myogenic differentiation in vitro. *Dental Materials Journal*. 40(4): 957-963. 2021.

