

# 筋肉タイプを変換し食肉と医療に応用可能な電気刺激装置の開発

井上雄介 [旭川医科大学/准教授]  
 都鳥真也 [キャピタルバードシステム/代表]  
 藤田裕明 [東海大学 札幌校/名誉教授]  
 三田村好矩 [北海道大学/名誉教授]  
 武輪能明 [旭川医科大学/教授]  
 寺澤武 [旭川医科大学/講師]  
 佐藤康史 [旭川医科大学/助教]  
 久保純 [大阪大学/特任助教]  
 山田昭博 [公立小松大学/准教授]  
 佐原玄太 [大崎市市民病院/医員]  
 斎藤逸郎 [iMed Japan株式会社/代表取締役社長]

## 背景・目的

【これまでの研究】筋肉には遅筋と速筋の2種類のタイプに大別できる。筋繊維を作る遺伝子によって筋タイプが決定されるため、トレーニングなどで遅筋と速筋の割合をある程度制御することが可能ではあるが、筋繊維のタイプを遺伝子操作せずに自由に変更することは非常に困難である。

【シーズの応用】電気刺激によって筋タイプが任意に変換することが可能になれば、鶏肉のような速筋の多い白身筋肉から、牛肉のような遅筋の赤身筋肉へ変えることも可能となり、培養肉の食感やジューシーさを任意に設計できる様になることが期待できる。また、加齢に伴う廃用性筋萎縮に対して、筋肉電気刺激装置を用いて、遺伝子を活性化させ筋肉

の活性化を行うことが可能となる。

【目的】食分野・医学分野に広く応用可能な筋肉のタイプ変換を可能とする電気刺激装置を上市可能なレベルに引き上げることが本研究の目的である。

## 内容・方法

【開発1:スマートフォンを利用したユーザーフレンドリーなインターフェースの開発】現在の電気刺激装置はあらゆる任意の電気刺激波形を駆動させることが可能であるが、コンピュータに接続して波形をプログラムする必要がある。そこで、スマートフォンと連携して、電気刺激装置の制御とモニタリングが可能となるユーザーフレンドリーなインターフェースを開発する。

【開発2:培養肉の食感・風味・ジューシーさを変える電気刺激の開発】食肉は部位によって味や食感が異なる。食品という用途では、分子生物学で汎用されるウイルスやゲノム編集等による遺伝子操作は安全性への配慮、消費者のイメージのために積極的な選択肢とはなりえない。遺伝子操作を用いずに、骨格筋のタイプをコントロールする方法論を確立することが必要である。そこで我々は運動時の神経の発火パターンに適応して、別の骨格筋タイプへと変化させる電気刺激を用いて消費者に受け入れられる骨格筋のタイプ変換技術を確立する。

【開発3:筋肉を増強する電気刺激の開発】筋肉を動かさない状態が長く続くと、Atrogenes(筋萎縮原因遺伝子群)と呼ばれる遺伝子群が活性化し、遺伝子レベルで筋萎縮を生じる。本シーズによる電気刺激によって、廃用性筋萎縮の進行を緩やかにすることを目的として実験を実施する。

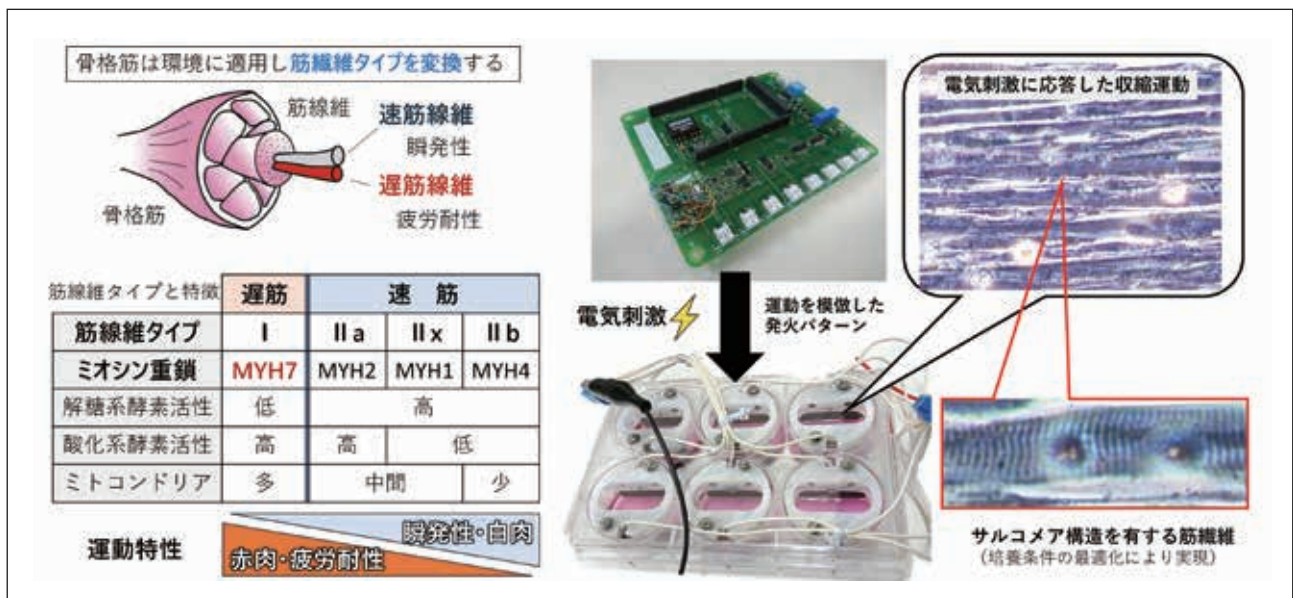


図1:筋繊維タイプ(左)と電気刺激装置を用いた筋細胞の収縮運動(右)

## 結果・成果

【開発1:スマートフォンを利用したユーザーフレンドリーなインターフェースの開発】

1-1:[電気刺激装置と外部機器の無線通信のためのハードウェア開発]

電気刺激装置のON/OFFやタイマー設定等を遠隔で行うための無線通信機能を付加する開発を行った。電気刺激装置は、培養肉であればインキュベーターや顕微鏡の付近で使用するため衛生状態・温度・湿度を一定にあることが求められるので、無線化機能を付加できればその状態の担保が格段に向上した。Wi-Fiまたは専用携帯通信網(LTE)を利用して外部サーバに情報をアップロード可能な通信機能も同時に付加することによってPCとの接続無しに機器の設定が可能となった。(図1)

1-2:[クラウド上からの制御およびモニタリングが可能となるソフトウェア開発]

サーバの情報をモニタリングするためのインターフェース

を開発した。これによって、どこからでも細胞や患者の状態を確認できるようになった。ブラウザベースとしたインターフェースを構築することで、専用のPC端末を用意することなく、スマートフォンや汎用PCを持っていれば、常にアクセスできるようになった。(図2)

【開発2:培養肉の食感・風味・ジューシーさを変える電気刺激の開発】

2-1:[電気刺激による骨格筋タイプ変換の検討]

電気刺激のパターンの違いによって骨格筋タイプ変換を効率的に誘導するためにマウス由来の筋芽細胞であるC2C12細胞株を培養皿上で筋分化させた。この培養筋肉は速筋型であり、電気刺激によって遅筋型の刺激パターンで刺激を行い、遅筋型のみオシン重鎖であるMyh7遺伝子の発現することを評価した。また培養筋肉内で起きている現象を調べるために、蛍光タンパク質 GFP を付加した転写因子を培養筋肉に発現させ、その局在変化を観察した。(図3)



図2:開発した電気刺激システム(左・中)と新たに組みこんだ無線通信のためのロジックボード(右)

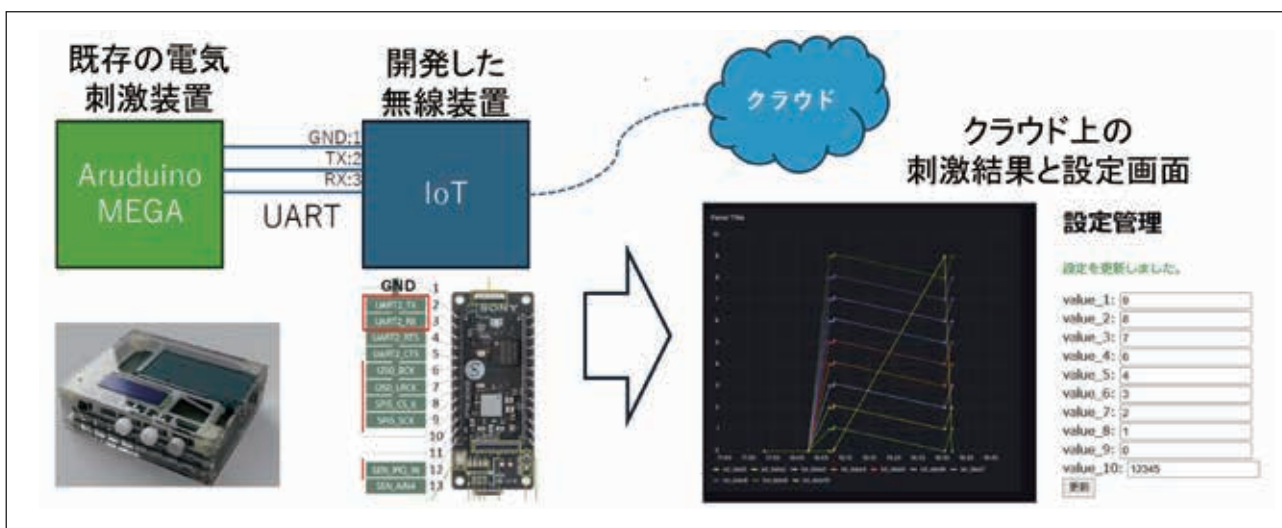


図3:電気刺激装置と無線装置の構成(左)・クラウドによる結果表示と設定画面(右)

### 【開発3:筋肉を増強する電気刺激の開発】

培養筋肉へ任意の周波数で電気刺激を与えるシステムを用いて、電気パルスを付加して培養筋肉を収縮・弛緩（運動模倣）を繰り返すことを確認した。実際の筋肉を駆動させる神経信号は、インパルスの多寡、持続時間の長短、周波数の高低のバリエーションが存在する。そこで、すでに製作済みの電気刺激システムを洗練し、速筋（2A型、2X型、2B型）・遅筋（1型）で代表的な神経活動パターン（Nature. 1985 Mar14-20;314(6007):164-6.）を模倣できるように電気刺激装置に改良した。変換した筋繊維タイプを評価するために、免疫染色や遺伝子発現解析を行う。筋繊維タイプ変換を制御する遺伝子を同定し、その遺伝子組み換えマウスを用いて、生体での筋繊維タイプへの影響を調査した。先天性遺伝子疾患モデルとなる培養骨格筋をゲノム編集技術により作製し、電気刺激と運動刺激の影響を明らかにした。（図4）

### 今後の展望

既存の医療に応用されている電気刺激装置は電気刺激によって筋肉を動作させるものであり、神経が行う筋肉への作動スイッチをオンにしているに過ぎない。一方で我々が目標としている電気刺激の作用は、電気刺激によって筋肉のタイプを変換し、筋肉自体を増強させることである。刺激条件と装置の最適化によってその可能性を上記の結果のように明らかにしてきた。今後は速筋にも遅筋にもどちらにも自由に変更可能な刺激条件の模索と、個体レベルでの筋肉タイプ変換への検証を行い、廃用性筋萎縮やサルコペニアなどの疾病に対する応用のほか、アスリートへのヘルスケア分野への応用を目指して研究を進めていく予定である。

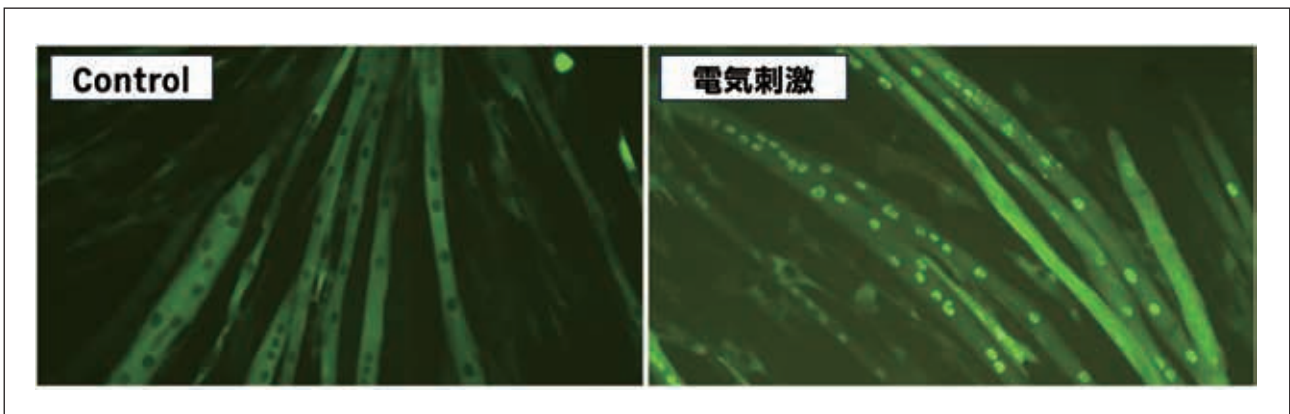


図4:電気刺激によって筋細胞が収縮し転写因子が筋繊維の核に移動＝運動によって活性化する遺伝子

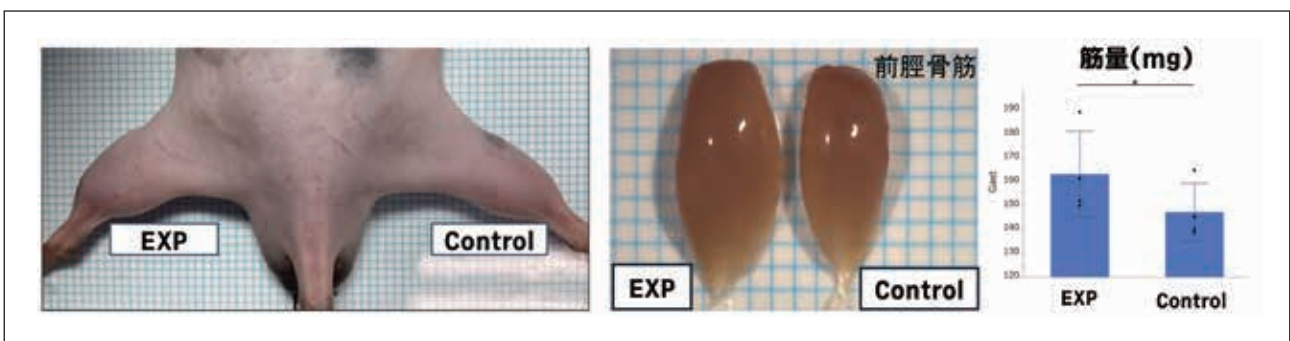


図5:電気刺激によって同定した遺伝子を操作して骨格筋の肥大を誘導した例