

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03408

研究課題名(和文)天然医薬資源を基盤とした希少難病の革新的治療法の開発

研究課題名(英文)Development of innovative treatments for rare and intractable diseases based on natural pharmaceutical resources

研究代表者

原 太一 (Hara, Taichi)

早稲田大学・人間科学学術院・教授

研究者番号：00392374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性変異により変異膜タンパク質が小胞体に過剰に蓄積し、重篤な疾患を発症する稀な難治性疾患が数多く報告されている。これらの疾患の多くにおいて、小胞体への変異膜タンパク質の過剰蓄積による細胞傷害の誘発が発症原因の一つであると考えられている。そこで本研究では以下の研究を行い、変異膜タンパク質の関連する疾患の治療シーズを開発することを目的とした。得られた結果は以下となる。(1)CMT疾患関連変異膜タンパク質の小胞体蓄積を抑制する生薬の選別および機能性成分候補を同定した。(2)オートファジーを活性化させる生薬を選別した。(3)新規の神経変性疾患モデルマウスを作製した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変異膜タンパク質の小胞体蓄積が原因で発症する同様の希少難病は、患者数の少なさから製薬企業などが創薬研究開発を控える社会要因があり、有効な治療法の開発が遅れていることが大きな問題となっている。一方、それぞれの疾患の原因遺伝子は異なるものの、疾患関連変異膜タンパク質の小胞体への過剰蓄積という共通の原因が存在する。そのため、これまでの疾患単位での個別研究を変異膜タンパク質の小胞体蓄積という共通項から俯瞰的な解析を行うことで、その小胞体局在を軽減する薬剤や関連分子を標的とした治療法を開発することができれば、多くの希少難病の治療への応用が見込まれる。それ故、本研究の社会的意義は非常に大きいと言える。

研究成果の概要(英文)：A number of rare and intractable diseases have been reported in which inherited mutations cause excessive accumulation of mutant membrane proteins in the endoplasmic reticulum, resulting in severe disease. In many of these diseases, the induction of cellular damage by excessive accumulation of mutant membrane proteins in the endoplasmic reticulum is thought to be one of the causes of disease. Therefore, the aim of this study was to develop therapeutic seeds for diseases associated with mutant membrane proteins by conducting the following studies. The following results were obtained. (1) Selection of herbal medicines that inhibit the accumulation of CMT disease-related mutant membrane proteins in the endoplasmic reticulum and identification of candidate functional ingredients. (2) Selection of herbal drugs that activate autophagy. (3) Generation of a novel mouse model of neurodegenerative disease.

研究分野：応用細胞生物学

キーワード：変異膜タンパク質 生薬 CMT病 PMP22 神経変性疾患 オートファジー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

シャルコー・マリー・トゥース (CMT) 病は下腿と足の筋萎縮と感覚障害を特徴とする遺伝性の神経難病であり、根本的な治療法は未だ確立されていない。CMT 病のうち患者数が多いタイプは CMT1 で、CMT1 の原因遺伝子として Peripheral Myelin Protein 22 (PMP22) が知られている。正常な PMP22 は小胞体で合成後、細胞膜へと輸送されミエリン形成に関与するが、変異 PMP22 は小胞体に蓄積することにより細胞毒性を示し、細胞を変性させる。そのため、変異 PMP22 を分解もしくは小胞体外へ移送することが出来れば、症状が緩和できると期待されている。本研究では、CMT 病治療薬シーズ開発を目標として、約 130 種の生薬エキスをライブラリーのスクリーニングを行い、小胞体型変異 PMP22 を抑制する生薬エキスとその活性成分の探索同定を行った。また、オートファジーの異常が CMT 病の発症と関連することが報告されたことから、オートファジーを活性化する生薬のスクリーニングも実施することとした。さらに、同定した生薬の疾患への有効性を *in vivo* において検証するための有用な神経変性疾患モデルマウスが少ないことから、新たな疾患モデルの作製を試みた。

2. 研究の目的

本研究では、変異膜タンパク質が小胞体に蓄積することで発症する希少難病の革新的治療を開発することを目的とした。また、標的タンパク質に関連した作用機構を明らかにするとともに、候補となる生薬から活性成分を単離同定することを目指した。そして、それら活性成分をリード化合物として疾患モデル動物を用いた非臨床試験を行い、研究成果を臨床応用に繋げることを目標とした。

3. 研究の方法

本研究は、変異膜タンパク質が小胞体に蓄積することで発症する希少難病の革新的な治療法を開発することを目的とする。そのために、申請者の変異 PMP22 の小胞体蓄積を緩和する生薬の発見に基づき、変異膜タンパク質の小胞体蓄積を緩和する活性成分の単離同定、変異タンパク質の小胞体蓄積を緩和する生薬及び活性成分の作用機序の解明、臨床応用を見据えた疾患関連変異を導入した新たな神経変性疾患モデルマウスを作出した。

4. 研究成果

遺伝性の変異により変異膜タンパク質が過剰に小胞体に蓄積してしまい、重篤な疾患を発症する希少難病が数多く報告されている。申請者は、シャルコー・マリー・トゥース (CMT) 病の発症と関連する変異膜タンパク質の小胞体蓄積を軽減する生薬候補の選別に成功した。本研究では、CMT 病関連変異膜タンパク質の小胞体蓄積を軽減する生薬の発見に基づき、その作用機序の解明と動物個体における薬効を検討した。その結果、以下の成果を得た。変異膜タンパク質の小胞体蓄積を緩和する活性成分の単離同定 CMT 病モデル細胞において変異 PMP22 の小胞体蓄積を緩和する生薬候補の選別に成功し、各溶媒の液層分離による分画や HPLC を用いて生薬中の活性成分の分析により関与成分を同定した。本研究成果については現在論文投稿準備中である。また、選別した生薬の作用機序の解析を進めている。変異 PMP22 のフォールディングを促進する化合物の解析については、候補化合物を同定し、現在論文発表の準備を進めている。変異膜タンパク質の小胞体蓄積を原因とする疾患モデルマウスの作製 CRISPR-Cas 法のゲノム編集技術を用いて新規の CMT 病関連変異を有する CMT 病モデルマウスおよび希少神経難病の発症原因となる変異を有する神経変性疾患モデルマウスの作製し、病態解析を行った。新規 CMT 病モデルマウスに関しては変異アレルのホモ個体が出生までに高致死率を示すことが明らかになった。同様の表現型が遺伝子欠損マウスにおいても認められることから、同定した CMT 関連遺伝子の変異の病態発症の原因は当該遺伝子の機能損失による可能性が示唆された。神経変性疾患モデルは網羅的行動解析にいくつかの異常を認めた。現在、病理解析と老化マウスにおける行動解析、病理解析を完了し、論文投稿中である。

本研究の成果は現在特許出願中および特許出願予定中であるため、一部の研究成果を報告する。すべての研究成果については、特許取得後速やかに公開する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Maejima I, Hara T, Tsukamoto S, Koizumi H, Kawauchi T, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Isobe I, Emoto K, Kosako H, Sato K.	4. 巻 6(1)
2. 論文標題 RAB35 is required for murine hippocampal development and functions by regulating neuronal cell distribution.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 440
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-023-04826-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yano S, Suzuki K, Hara T.	4. 巻 49(2)
2. 論文標題 Proteomic profiling of intestinal epithelial-like cell-derived exosomes regulated by epigallocatechin gallate.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biofactors.	6. 最初と最後の頁 390-404
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/biof.1918.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang J, Yano S, Xie K, Ohata Y, Hara T.	4. 巻 13(6)
2. 論文標題 Genome-Wide RNA Sequencing Analysis in Human Dermal Fibroblasts Exposed to Low-Dose Ultraviolet A Radiation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes (Basel).	6. 最初と最後の頁 974
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/genes13060974.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 関根結夏子, 塩田皐希, 矢野敏史, 原 太一	4. 巻 50(4)
2. 論文標題 シダ植物イワヒバ由来成分の表皮角化細胞に対する細胞増殖と紫外線ストレス保護作用の検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 527-533
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okumura F, Oki N, Fujiki Y, Ikuta R, Osaki K, Hamada S, Nakatsukasa K, Hisamoto N, Hara T, Kamura T.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 ZSWIM8 is a myogenic protein that partly prevents C2C12 differentiation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 20880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00306-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yano S, Wang J, Kabayama S, Hara T.	4. 巻 10(5)
2. 論文標題 Electrolyzed Hydrogen Water Protects against Ethanol-Induced Cytotoxicity by Regulating Aldehyde Metabolism-Associated Enzymes in the Hepatic Cell Line HepG2.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxidants (Basel).	6. 最初と最後の頁 801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox10050801.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohnishi K, Yano S, Fujimoto M, Sakai M, Harumoto E, Furuichi A, Masuda M, Ohminami H, Yamanaka-Okumura H, Hara T, Taketani Y.	4. 巻 9(12)
2. 論文標題 Identification of Dietary Phytochemicals Capable of Enhancing the Autophagy Flux in HeLa and Caco-2 Human Cell Lines.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 1193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox9121193.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakano H, Wu S, Sakao K, Hara T, He J, Garcia S, Shetty K, Hou DX.	4. 巻 12(11)
2. 論文標題 Bilberry Anthocyanins Ameliorate NAFLD by Improving Dyslipidemia and Gut Microbiome Dysbiosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 3252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12113252.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshizaki K, Asai M, Hara T.	4. 巻 12(7)
2. 論文標題 High-Fat Diet Enhances Working Memory in the Y-Maze Test in Male C57BL/6J Mice with Less Anxiety in the Elevated Plus Maze Test.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 2036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12072036.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satoshi Yano, Jinyun Wang, Taichi Hara	4. 巻 6(6)
2. 論文標題 Autophagy in Health and Food Science	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Pharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 335-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40495-020-00237-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 矢野敏史, 及川哲志, 大畑佳久, 本藤和彦, 山下慎一郎, 鈴木直子, 原太一	4. 巻 48(7)
2. 論文標題 ヒト線維芽細胞の酸化ストレス障害およびコラーゲン遺伝子発現に及ぼす植物発酵液SWの影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 1159 - 1165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 及川哲志, 原太一	4. 巻 48(7)
2. 論文標題 植物発酵液SWのメラニン産生抑制効果に関する研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 1151 - 1158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉崎嘉一, 矢野敏史, 諸富勝成, 久保田拓海, 原太一	4. 巻 48(7)
2. 論文標題 酵母発酵にんじくのマウスの受精と初期胚発生に及ぼす影響の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 1145 - 1150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 本藤和彦, 山下慎一郎, 鈴木直子, 原太一, 和泉達也	4. 巻 62(5)
2. 論文標題 植物発酵液SW (低分子コラーゲン含有) の摂取が女性の美白・美肌に及ぼす影響と安全性の検証: 非盲検試験	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 311 - 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 本藤和彦, 馬場亜沙美, 原太一, 和泉達也, 吉田雄介	4. 巻 63(2)
2. 論文標題 植物由来微生物およびヒノキ樽に生息する微生物がもたらす自然発酵による食品の機能性とその実態	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 New Food Industry	6. 最初と最後の頁 93 - 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 ワン ジンユン, シャ クン, 原太一
2. 発表標題 4,4'-ジメトキシカルコンによる mTORC1 非依存的な食成分依存性オートファジーの分子機構の解明
3. 学会等名 第27回日本フードファクター学会 学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩田 昂希, 関根結夏子, 矢野敏史, 原太一
2. 発表標題 皮膚の抗老化と UV 障害保護に関するイワヒバの機能性評価
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田龍, 矢野敏史, 山越正汰, 菊地晴久, 久保原禪, 原太一
2. 発表標題 細胞性粘菌由来の生物活性物質DIF-1とその誘導体によるタンパク質代謝制御機構の解析
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xie Kun, 矢野敏史, 山越正汰, 太田智絵, 宇都拓洋, 坂井麻衣子, 大西康太, 久保田拓海, 原太一
2. 発表標題 スベルミンとスベルミジンバランスによるオートファジー制御機構の解析と機能性食品の開発
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王縉雲, Xie Kun, 矢野敏史, 原太一
2. 発表標題 明日葉カルコンによるオートファジー制御機構の解析
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Wang Jinyun、山越正汰、Xie Kun、矢野敏史、原太一
2. 発表標題 D アミノ酸によるタンパク質代謝制御機構の解明
3. 学会等名 第 26 回 日本フードファクター学会 学術集会 JSoFF2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 謝涼晶、Wang Jinyun、廣川隆彦、宮内勇樹、原園枝、矢野敏史、原太一
2. 発表標題 毛乳頭細胞の増殖と育毛関連遺伝子発現に対する海老名イチゴの機能性
3. 学会等名 第 26 回 日本フードファクター学会 学術集会 JSoFF2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野敏史、Wang Jinyun、樺山繁、原太一
2. 発表標題 アルコール性肝傷害における電解水素水による軽減作用のメカニズム解析
3. 学会等名 第 26 回 日本フードファクター学会 学術集会 JSoFF2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩田皐希、関根結夏子、矢野敏史、原太一
2. 発表標題 イワヒバの美容効果に関する機能性評価
3. 学会等名 日本農芸化学会 2022年度京都大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田龍、矢野敏史、山越正汰、菊地晴久、久保原禪、原太一
2. 発表標題 オートファジー制御における細胞性粘菌由来の生物活性物質DIFの機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会 2022年度京都大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yaguchi H, Wakita M, Otuski M, Tanikawa S, Miki Y, Uwatoko H, Kudo A, Nagai A, Mito Y, Yoshizaki K, Hara T, Ikeuchi T, Tanaka S, Wakabayashi K, Yabe I.
2. 発表標題 Pathological study of progressive supranuclear palsy-like syndrome cases with mutations in Bassoon (BSN) and generation of BSN knock-in mice.
3. 学会等名 第64回日本神経学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 矢口裕章, 脇田雅大, 長井梓, 三木康生, 若林孝一, 原太一, 吉崎嘉一, 高橋秀尚, 矢部一郎
2. 発表標題 BSN遺伝子変異によるPSP-like例におけるタンパク質品質管理の病理学的検討とモデルマウスの作製
3. 学会等名 第63回日本神経学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本怜奈, 永松愛美, 牛之濱早紀, 太田智絵, 原太一, 宇都拓洋
2. 発表標題 シャルコー・マリー・トゥース病治療薬を志向したベルベリン類縁化合物の構造活性相関研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 牛之濱早紀, 山脇知実, 太田智絵, 原太一, 宇都拓洋
2. 発表標題 シャルコー・マリー・トゥース病治療薬を志向した生薬成分の探索
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 加瀬裕子, 大須理英子, 加藤麻樹, 倉片憲治, 榊原伸一, 千葉卓哉, 永島計, 原太一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 株式会社 ワールドプランニング	5. 総ページ数 122
3. 書名 人間科学で読み解く幸せな認知症 認知症の人は「恍惚の人」ではない	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉崎 嘉一 (Yoshizaki Kaichi) (50393161)	神戸大学・医学研究科・特命講師 (14501)	
研究分担者	宇都 拓洋 (Uto Takuhiro) (90469396)	長崎国際大学・薬学部・教授 (37303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------