

小分子・中分子医薬開発状況アップデート TR 推進・TR 会議

研究分担者 山内 淳司 東京薬科大学教授

研究要旨

先天性大脳白質形成不全症の責任遺伝子が毎年複数種類明らかにされ、それらの責任遺伝子の変異部位の同定も急速に進んでいる。これらは次世代型の著しい遺伝子解析技術の進歩によるものであるが、多くの責任遺伝子とそれらの変異がどのように薄層髄鞘を呈するような細胞病態を引き起こすのかについての研究が進んでいない。これらの原因のひとつは、病態モデルの作出や治療標的分子および治療薬の開発の研究が遺伝子解析に追従できないためである。そこで当該分担研究においては、小分子および中分子医薬開発状況の情報を整理し、それらの開発研究の現状をアップデートする。それらの情報をインターネット上の高い頻度で更新および公開することで、一般および研究者間共有し、診断から治療、そして研究システムネットワークの構築の基礎をつくることに貢献する。

A. 研究目的

次世代型核酸配列決定技術の飛躍的な進歩により、ペリチェウス・メルツバッヘル病 (Pelizaeus-Merzbacher disease [PMD]) のを第一の責任遺伝子 (Hypomyelinating leukodystrophy 1 [HLD1]) とした先天性大脳白質形成不全症 (Hypomyelinating leukodystrophies [HLDs]) の責任遺伝子は現在 25 種類以上明らかにされるに至った。しかしながら、これらの治療に関する研究はモデル細胞を用いたインビトロにおける研究ですら、遺伝子探索研究に追従できていない。

当該分担研究においては小分子および中分子医薬開発状況の情報を整理し、それらの開発研究の現状をアップデートすることで、一般および研究者間共有し、診断から治療、そして研究システムネットワークの構築に貢献することを目的としている。

B. 研究方法

公開されている文献情報を PubMed やそれぞれの学術誌のウェブサイトなどの公的統合情報から、最近の小分子および中分子医薬開発および研究状況を取得し整理する。そのなかで治療標的候補分子および治療薬候補分子のなかで有力な情報をアップデートする。また当該研究室で行っている研究についても情報を公開する。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換えおよび動物実験に関しては東

京薬科大学遺伝子組換えおよび動物実験委員会で審査および承認を得ている。

C. 研究結果

① HLD13 (C110RF73 の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) におけるオリゴデンドロサイトの細胞病態モデルを作成し、その原因が細胞骨格の異常による形態分化不全を原因としたものであるということが報告され  
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33535532/>) これを日本語で情報共有した。

② HLD17 (AIMP2 の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全が特異的 siRNA によるゴルジ体ストレスの軽減で改善されるという報告があり  
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34523057/>) これを日本語で情報共有した。

③ HLD7 (POLR3A の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全がイブプロフェンによるリソソームストレスの軽減で改善されるという報告があり  
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076634/>) これを日本語で情報共有した。

④ HLD8 (POLR3B の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全

がイブプロフェンによるリソソームストレスの軽減で改善されるという報告があり (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35225888/) これを日本語で情報共有した。

⑤ HLD15 (EPRS1 の点変異を原因とする先天性大脳白質形成不全症) の細胞病態モデルにおけるオリゴデンドロサイトの形態分化不全が Rab7 関連遺伝子によるエンドリソソームストレスの軽減で改善されるという報告があり (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35225888/) これを日本語で情報共有した。

#### D. 考察

最新の小分子および中分子医薬開発状況に関する情報を提供することはできている。しかしながら、どの研究内容も緒についたばかりであるため、さらなる医学基礎研究の進展を促すための情報発信が求められる。

#### E. 結論

小分子および中分子医薬開発状況の最新情報を提供し、日本語のインターネット上で公開した。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 (原著査読有り)

(1) Tomohiro Torii, Remina Shirai, Risa Kiminami., Satoshi Nishino, Takanari Sato, Sui Sawaguchi, Nana Fukushima, Yoichi Seki, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) Hypomyelinating leukodystrophy 10 (HLD10)-associated mutations of PYCR2 form large size mitochondria, inhibiting oligodendroglial cell morphological differentiation. *Neurol. Int.* 14, 1062-1080: \*Corresponding author

(2) Shiori Memezawa, Takanari Sato, Arisa Ochiai, Miku Fukawa, Sui Sawaguchi, Kazunori Sango, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) The antiepileptic valproic acid ameliorates Charcot-Marie-Tooth 2W (CMT2W)

disease-associated HARS1 mutation-induced inhibition of neuronal cell morphological differentiation through c-Jun N-terminal kinase. *Neurochem. Res.* 47, 2684-2702: \*Corresponding author

(3) Takanari Sato, Remina Shirai, Mikinori Isogai, Masahiro Yamamoto, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) Hyaluronic acid and its receptor CD44, acting through TMEM2, inhibit morphological differentiation in oligodendroglial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 624, 102-111: \*Corresponding author

(4) Satoshi Nishino, Yoko Fujiki, Takanari Sato, Yukino Kato, Remina Shirai, Hiroaki Oizumi, Masahiro Yamamoto, Katsuya Ohbuchi, Yuki Miyamoto, Kazushige Mizoguchi, and Junji Yamauchi\* (2022) Hesperetin, a citrus flavonoid, ameliorates inflammatory cytokine-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Neurol. Int.* 14:471-487: \*Corresponding author

(5) Yukino Kato, Kenji Tago, Shoya Fukatsu, Miyu Okabe, Remina Shirai, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) CRISPR/CasRx-mediated RNA knockdown reveals that ACE2 is involved in the regulation of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Non-coding RNA* 8, 42: \*Corresponding author

(6) Arisa Ochiai, Sui Sawaguchi, Shiori Memezawa, Yoichi Seki, Takako Morimoto, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) Knockdown of Golgi stress-responsive caspase-2 ameliorates HLD17-associated AIMP2 mutant-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Neurochem. Res.* 47, 2617-2631: \*Corresponding author

(7) Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Keiichi Homma, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Shou Takashima, and Junji Yamauchi\* (2022) The adaptor SH2B1 and the phosphatase PTP4A1 regulate the phosphorylation of cytohesin-2 in myelinating Schwann cells in mice. *Sci. Signal.* (サイエンス姉妹誌) 15, eabi5276: \*Corresponding author

(8) Sui Sawaguchi, Rimi Suzuki, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) Hypomyelinating leukodystrophy 8 (HLD8)-associated mutation of POLR3B leads to defective oligodendroglial morphological differentiation whose effect is reversed by ibuprofen. *Neurol. Int.* 14, 212-244: \*Corresponding author

(9) Sui Sawaguchi, Kenji Tago, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi\* (2022) Hypomyelinating leukodystrophy 7 (HLD7)-associated mutation of POLR3A is

related to defective oligodendroglial cell differentiation, which is ameliorated by ibuprofen. *Neurol. Int.* 14, 11-33: \*Corresponding author

## 2. 学会発表 (シンポジウム)

- (1) 宮本 幸、山内淳司 サイトヘジン 2 (Arf6 交換因子) -SH2B1 (アダプター) -PTP4A1 (ホスファターゼ) からなるシグナル複合体による末梢神経系の有髄神経発生とその関係疾患の治療標的分子としての基礎的な役割 (企画/座長 三五一憲、山内淳司) 2022 年 10 月・日本生化学会年会・名古屋
- (2) 山内淳司 ヘスペリジンは炎症性サイトカインによるオリゴデンドログリア細胞の分化阻害を改善する 2022 年 11 月・日本ヘスペリジン研究会・お茶の水

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし