

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」  
分担研究報告書

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）毎年複数種類の先天性大脳白質形成不全症の責任遺伝子とそれぞれの変異部位の同定が急速に進んでいる。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。しかし、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

飛躍的な次世代型核酸配列決定技術の進歩により、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（NCBI の OMIM ウェブサイトによる）は現在 26 種類以上明らかにされている。また、OMIM ウェブサイトに責任遺伝子として登録はされていないものの、文献的には 30 種類以上ある。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 22 型大脳白質形成不全症 (HLD22) 責任遺伝子産物である Cldn11 の変異と疾患原因に関する報告 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313762/>) を紹介し日本語で情報共有した。
- ② 25 型大脳白質形成不全症 (HLD25) 責任遺伝子産物である TMEM163 の変異と疾患原因に関する報告 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313762/>) を紹介し日本語で情報共有した。
- ③ 1 型大脳白質形成不全症 (HLD1) に関する研究の現状を述べるとともに、その原因となる小胞体ストレスの軽減に関する新たな RNA 創薬候補 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37248316/>) を紹介し日本語で情報共有し
- ④ 19 型大脳白質形成不全症 (HLD19) 責任遺伝子産物である TMEM63A の変異と疾患原因に関する内容とその低分子創薬候補に関

する 知 見  
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37543036/>) を紹介し日本語で情報共有した。

⑤ 13型大脳白質形成不全症 (HLD13) 責任遺伝子産物である Hikeshi の変異と疾患原因に関する内容と核膜輸送の効率化における 標 的 の 可 能 性  
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37965292/>) を紹介し日本語で情報共有した。

⑥ 現在までの大脳白質形成不全症責任遺伝子産物の変異と疾患原因に関する報告および創薬標的探索状況  
(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37755363/>) を紹介し日本語で情報共有した。

#### D. 考察

新たな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ものの、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) Investigating the Protective Effects of a Citrus Flavonoid on the Retardation Morphogenesis of the Oligodendroglia-like Cell Line by Rnd2 Knockdown. Fukatsu S, Miyamoto Y, Oka Y, Ishibashi M, Shirai R, Ishida Y, Endo S, Katoh H, Yamauchi J. *Neurol Int.* 2023 Dec 26;16(1):33-61

(2) RhoG-Binding Domain of Elmol Ameliorates Excessive Process Elongation Induced by Autism Spectrum

Disorder-Associated Sema5A. Okabe M, Miyamoto Y, Ikoma Y, Takahashi M, Shirai R, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Yamauchi J. *Pathophysiology.* 2023 Nov 27;30(4):548-566

(3) Defective oligodendrocyte differentiation by hypomyelinating leukodystrophy 13 (HLD13)-associated mutation of Hikeshi. Miyamoto Y, Hattori K, Yamauchi J. *Mol Genet Metab Rep.* 2023 Oct 27;37:101017

(4) Molecular Pathogenic Mechanisms of Hypomyelinating Leukodystrophies (HLDs). Torii T, Yamauchi J. *Neurol Int.* 2023 Sep 11;15(3):1155-1173

(5) Lethal adulthood myelin breakdown by oligodendrocyte-specific Ddx54 knockout. Oizumi H, Miyamoto Y, Seiwa C, Yamamoto M, Yoshioka N, Iizuka S, Torii T, Ohbuchi K, Mizoguchi K, Yamauchi J, Asou H. *iScience.* 2023 Jul 21;26(10):107448

(6) FTD/ALS Type 7-Associated Thr104Asn Mutation of CHMP2B Blunts Neuronal Process Elongation, and Is Recovered by Knockdown of Arf4, the Golgi Stress Regulator. Shirai R, Cho M, Isogai M, Fukatsu S, Okabe M, Okawa M, Miyamoto Y, Torii T, Yamauchi J. *Neurol Int.* 2023 Aug 11;15(3):980-993

(7) Knockdown of Rab7B, But Not of Rab7A, Which Antagonistically Regulates Oligodendroglial Cell Morphological Differentiation, Recovers Tunicamycin-Induced Defective Differentiation in FBD-102b Cells. Fukushima N, Shirai R, Sato T, Nakamura S, Ochiai A, Miyamoto Y, Yamauchi J. *J Mol Neurosci.* 2023 Jun;73(6):363-374

(8) Extracellular HSPA5 is autocrinally involved in the regulation of neuronal

process elongation. Fukawa M, Shirai R, Torii T, Nakata K, Fukatsu S, Sato T, Homma K, Miyamoto Y, Yamauchi J. Biochem Biophys Res Commun. 2023 Jul 5;664:50-58

(9) Hesperetin Ameliorates Inhibition of Neuronal and Oligodendroglial Cell Differentiation Phenotypes Induced by Knockdown of Rab2b, an Autism Spectrum Disorder-Associated Gene Product. Kato Y, Shirai R, Ohbuchi K, Oizumi H, Yamamoto M, Miyata W, Iguchi T, Mimaki Y, Miyamoto Y, Yamauchi J. Neurol Int. 2023 Mar 10;15(1):371-391

## 2. 学会発表（特別講演）

(1) 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可能性 2023 年 9 月・日本病態生理学会年会・新宿

## 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