

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号	2023C - 16						
研究開発課題名	陳皮は大脳白質形成不全症の髄鞘形成不全を改善するか？						
分類*	<input type="checkbox"/> ①	<input type="checkbox"/> ②	<input checked="" type="checkbox"/> ③	<input type="checkbox"/> ④	<input type="checkbox"/> ⑤	<input type="checkbox"/> ⑥	<input type="checkbox"/> ⑦
区分	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input checked="" type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S		
主任研究者	所属	薬剤治療研究部					
	役職	上級研究員					
	氏名	宮本幸					
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日						

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

成果の概要

ペリツェウス・メルツバツヘル病 (HLD1) の原因遺伝子である *proteolipid protein (plp)* *1* は中枢のミエリン構造を形成する主要な蛋白質の一つで、四回膜貫通構造を有する。*Plp1* の重複、点変異、または欠損により、ミエリン構造の変性が引き起こされ、変性や脱髄部位によって、てんかんや運動異常、精神遅滞など様々な症状が現れる。本研究で用いる *plp1* トランスジェニックマウスは、HLD1の病態モデルとして汎用されている。一方、申請者はごく最近、炎症性サイトカインによるミエリン変性が、漢方薬の主成分である陳皮により改善する結果を得た (西野ら、*Neurol. Int.* (2022))。本研究では、*plp1* トランスジェニックマウスで観察されるミエリン変性、またそれを起因とする運動異常に対して、陳皮がどのような効果を及ぼすか、検証を行った。

これまでの検討結果により、陳皮の投薬開始時期 (=3ヶ月齢)、投薬量 (=0.5% 陳皮溶液) および投薬期間 (=6週間) を決定することができた。これらの条件下で、*plp1* トランスジェニックマウス (通常水投与) 群では、コントロール (通常水投与) 群と比較し、ローターロッド試験による走行時間の低下が観察されたのに対し、*plp1* トランスジェニックマウス (陳皮水投与) 群では、走行時間の低下が改善される傾向となった。同時に、それらのマウス的大脑、脳梁、および小脳を採取し、タンパク質レベルでミエリンマーカーの発現量変化を検出したところ、*plp1* トランスジェニック (通常水投与) マウスで見られるマーカー蛋白質量

の低下が、陳皮投与により一部リバーサされることが明らかとなった。今後は、結果の再現性を確認することと並行し、マウス運動能力試験項目を増やし、plp1 トランスジェニックマウスで起きる脱髄現象に対して、陳皮が効果を発揮するか否か、エビデンスを重ねていく予定である。

一方、陳皮に含まれるフラボノイド類の機能とその作用機序を探るため、in vitroにおいてオリゴデンドログリアFBD-102b細胞を用いた検討を行った。FBD-102b細胞の形態変化を司る中核分子の一つである低分子量GTP結合蛋白質Rnd2をCRISPR/CasRxシステムを用いてノックダウンした結果、1) 分化異常が引き起こされること、2) またその形態異常がフラボノイドの添加によって改善されること、3) さらにRnd2がPragmin1とFynキナーゼを介して細胞の形態変化を司ること、を見出した。これらの結果より、陳皮に含まれるフラボノイド類の機能の一端が明らかとなった。