二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月20日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]

名城大学・薬学部

[職・氏名]

准教授・水本秀二

[課題番号]

JPJSBP 120191004

1. 事業名 相手国: ニュージーランド (振興会対応機関: RSNZ)との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 遺伝性骨異形成症におけるコンドロイチン硫酸とフィラミンのクロストーク

(英文) Crosstalk of chondroitin sulfate and filamin in hereditary bone dyaplasias

3. 共同研究全実施期間 平成31年4月1日～令和4年3月31日 (3年 0ヶ月)

4. 相手国代表者(所属機関・職・氏名【全て英文】)

University of Otago・Professor・Stephen P. Robertson

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額	4,132,920 円
内訳	
1年度目執行経費	1,757,920 円
2年度目執行経費	2,375,000 円
3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究全実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	3名
相手国側参加者等	4名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	1	0	1 (0)
2年度目	0	0	0 (0)
3年度目	0	0	0 (0)
4年度目	-	-	- (-)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:本委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は本委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流実績の概要・成果等

(1)研究交流実績概要(全期間を通じた研究交流の目的・研究交流計画の実施状況等)

本研究の目的は細胞表面に存在するコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) または細胞内タンパク質であるフィラミン (FLN) の変異による遺伝性の骨系統疾患が非常に類似していることに着目し、両遺伝性の骨系統疾患に関わる CS-PG と FLN が細胞内外でクロストークしているのではないかと考え、FLN の専門家である Robertson 博士との共同研究に至った。交流計画の実施状況としては、水本が 2019 年 8 月にオタゴ大学(ニュージーランド)を訪問し、Robertson 博士および Wade 博士と研究打ち合わせを行った。さらに、両博士と共にニュージーランドで開催された The 43rd Human Genetics Society of Australasia (HGSA) Annual Scientific Meeting に参加し、水本はポスター発表を行った。また、Robertson 博士が 2019 年 11 月に名城大学を訪問し、研究打ち合わせに加えて学生および教員に対してセミナーを開催した。学生からの質問が多数あり盛況であった。さらに、Robertson 博士と水本が東京で開催された Ehlers-Danlos Syndrome の国際会議に参加し、口頭発表およびエーラス・ダンロス病に関する議論をした。一方、2020 年度および 2021 年度は昨今の新型コロナウイルス感染症のため、双方の訪問による直接的な交流は叶わなかった。しかし、電子メールや Zoom 等を介して交流は続き、2022 年 3 月に開催された日本薬学会第142年会 (Web) に Robertson 博士が特別講演 (1 時間) を行い、参加者は174名で討議も活発であった。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

Robertson 博士からフィラミン B (FLNB) に変異をもつ患者の線維芽細胞と健常人由来の細胞 (合計 8 種類) を名城大に提供してもらい、FLNA 変異患者由来の細胞を用いてグリコサミノグリカン (GAG) 糖鎖の二糖組成と定量解析を実施した。その結果、各糖鎖の二糖組成および二糖量では有意差はなかったが、二糖量については患者由来の細胞で増加傾向を示した。その結果を名城大学総合学術研究所・紀要に発表した (Shuji Mizumoto, Emma M. Wade, Shuhei Yamada, Stephen P. Robertson, “Quantification of glycosaminoglycans in fibroblasts from patients of Larsen syndrome with mutation in *Filamin B*”, Bulletin of Research Institute of Meijo University, No. 25, 173-176, 2020)。さらに、Robertson 博士から FLNA、TAB1、TAK1 遺伝子に変異を有する前頭・耳口蓋指症候群患者、前頭骨幹端異形成症患者、粘液腫性心臓弁膜ジストロフィー患者由来 (合計 29 種類) の線維芽細胞を提供していただき、GAG の定量解析を行ったところ、健常人由来の細胞と比較して増加傾向を示した (未発表データ)。以上の知見から、FLNA、FLNB、TAB1、TAK1 の変異による遺伝性の骨系統疾患患者では、GAG の生合成が亢進していることが示唆され、GAG 合成阻害剤が創薬の開発の標的になることが示唆された。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

臨床遺伝学者である Robertson 博士は遺伝性の骨系統疾患患者由来の検体を多数保持し、フィラミンの変異による遺伝病研究の第一人者である。一方、水本は GAG の変異に起因する骨系統疾患について糖鎖生物学的観点から研究を遂行しており、お互いの研究領域を補完し合うこと、両者が互いの分野で世界をリードしている。本交流事業で得られた患者由来検体の糖鎖解析の結果は、これまで報告のない新規な知見で、FLNA、FLNB、TAB1、TAK1 の変異による遺伝性の骨系統疾患の病態解明ならびに創薬の開発に繋がることが期待される。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

本交流事業の遂行によって、完治が困難な遺伝性疾患の病態の一端が解明され、将来的に治療法の開発に繋がると予想され、社会的貢献に寄与している。さらに、プロテオグリカンとフィラミンタンパク質との関連が明らかとなり、基礎生物学の発展にも寄与できたと考えられる。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取り組み、成果)

Robertson 博士の研究室訪問や薬学会での特別講演、代表者の大学院講義（Robertson 博士との共同研究に関する内容）を通して、大学院生がニュージーランドへの留学や、遺伝病および糖鎖生物学に興味を示し、将来的な研究者の養成に貢献できたと考えられる。

(6)将来発展可能性(本研究交流事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本交流事業で得られた患者由来検体の糖鎖解析の結果から、遺伝性骨系統疾患の病態解明ならびに創薬の開発に繋がることが期待される。さらに、今後は iPS 細胞やノックアウトマウスを用いた解析によって、細胞レベルならびに個体レベルでの病態解明が進むと予想される。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記述してください)

例: 大学間協定の締結、他事業への展開、受賞、産業財産権の出願・取得など

本事業の分担者である山田修平博士が名城大学・総合学術研究所内に、FLNA を含めた遺伝性疾患の発症メカニズムの解明を目指した「難治性疾患発症メカニズム研究センター」(5年間、分担者:水本)を立ち上げることができた。