

令和 7 年 11 月 27 日

報道機関 各位

国立大学法人 熊本大学

ザクロ葉・枝由来成分「PGG」が トランスサイレチン由来アミロイド線維を分解

— ATTR アミロイドーシスに対する新しい治療戦略の候補 —

【ポイント】

- ・ ザクロ (*Punica granatum* L.) の未利用部位である葉・枝から 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl- β -D-glucose (PGG) を同定しました。
- ・ ザクロ葉・枝抽出エキスを PGG は、ATTR アミロイドーシスの原因である TTR アミロイド線維を試験管内 (*in vitro*) で分解することを見出しました。
- ・ PGG のアミロイド線維の分解活性に必要な構造的特徴 (グルコースに結合するガロイル基の多点配置) が重要であることを証明しました。
- ・ 動物実験代替モデル生物 *C. elegans* (線虫) の ATTR 病態モデル (*in vivo*) で、PGG が TTR 凝集体を減少させ、その寿命・健康寿命を延ばすことを確認しました。
- ・ PGG は、ATTR アミロイドーシス患者組織由来のアミロイド線維 (*ex vivo*) も直接分解することを見出しました。

【概要】

熊本大学大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター(薬学系)の首藤 剛 准教授、大学院生命科学研究部脳神経内科学講座の植田 光晴 教授、大学院薬学教育部博士後期課程の鏡 明日香 氏らの研究チームは、ザクロ (*Punica granatum* L.) の未利用部位である葉・枝から得られる天然物 PGG が、ATTR アミロイドーシスの原因となる トランスサイレチン (TTR) アミロイド線維を直接標的として分解することを見いだしました。熊本大学独自の天然物バンクを用いた植物スクリーニングから研究を開始し、試験管内 (*in vitro*)-線虫内 (*in vivo*)-患者検体 (*ex vivo*) の複数の評価系で一貫した活性を確認しました。

本成果は、すでに沈着した TTR アミロイド線維そのものを狙う新しいタイプの治療戦略の可能性を示します。既存の治療法を補完し得る選択肢としての展開も期待できます。研究

成果は Cell Press のオープンアクセス誌 *iScience* に、本年 11 月 20 日(日本時間)にオンライン掲載されました。

【研究の背景】

人類は古来、植物・微生物・海洋生物・昆虫・鉱物などの天然資源を活用してアンメット・メディカル・ニーズの解決に取り組んできました。現在使用されている多くの医薬品が天然物に由来していることが知られており、国際的な調査では世界人口の多くが、何らかの形で天然資源を利用した伝統・補完・統合医療を利用しているとの報告もあります。天然物は、多様な構造骨格のバリエーション、特徴的な官能基を備え、合成化合物を上回る化学的多様性や生物活性を示す場合があります。そのため、創薬シーズとして非常に魅力的であり、いまだ発見に至っていない有望な物質が、天然資源の中に潜在している可能性が高いです。

こうした背景のもと、熊本大学グローバル天然物科学研究センターでは、文部科学省「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム(有用植物×創薬システムインテグレーション拠点推進事業: UpRod)」の一環として、世界各地の有用植物や天然物の成分分離・同定と薬理活性評価を推進しています。

ATTR アミロイドーシスは、TTR の異常凝集により心臓や末梢神経などにアミロイド線維が沈着し、臓器機能が徐々に損なわれる疾患です。既存の治療(TTR 産生抑制や四量体安定化)は多くの患者に有効で希望をもたらしていますが、主な標的は病気の早期段階であり、すでに線維が沈着した進行例では十分な効果が得られない場合があります。原因となる TTR アミロイド線維を直接分解できる手段を見いだすことができれば、新たな治療戦略を切り拓くことが可能になるとともに、既存治療の補助療法としても活用できる可能性があります。

【研究の内容】

1. 植物エキスクリーニングと TTR アミロイドブレイク活性本体の同定(図1)

UpRod オリジナル天然物バンクを用いた植物エキスクリーニング(*in vitro* 評価)により、V30M 変異体 TTR アミロイド線維を分解(アミロイドブレイク)するザクロ葉・枝抽出物(PGL)を見出しました(図1A、B)。活性本体として、ユニークな構造を持つ 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl- β -D-glucose (PGG)を同定しました(図1C、D)。PGG は野生型 TTR 線維にも作用しましたが(図1E)、アルツハイマー病関連のアミロイド β (A β) 線維には作用を示しませんでしたので(図1F)、TTR に対する選択性が示唆されました。

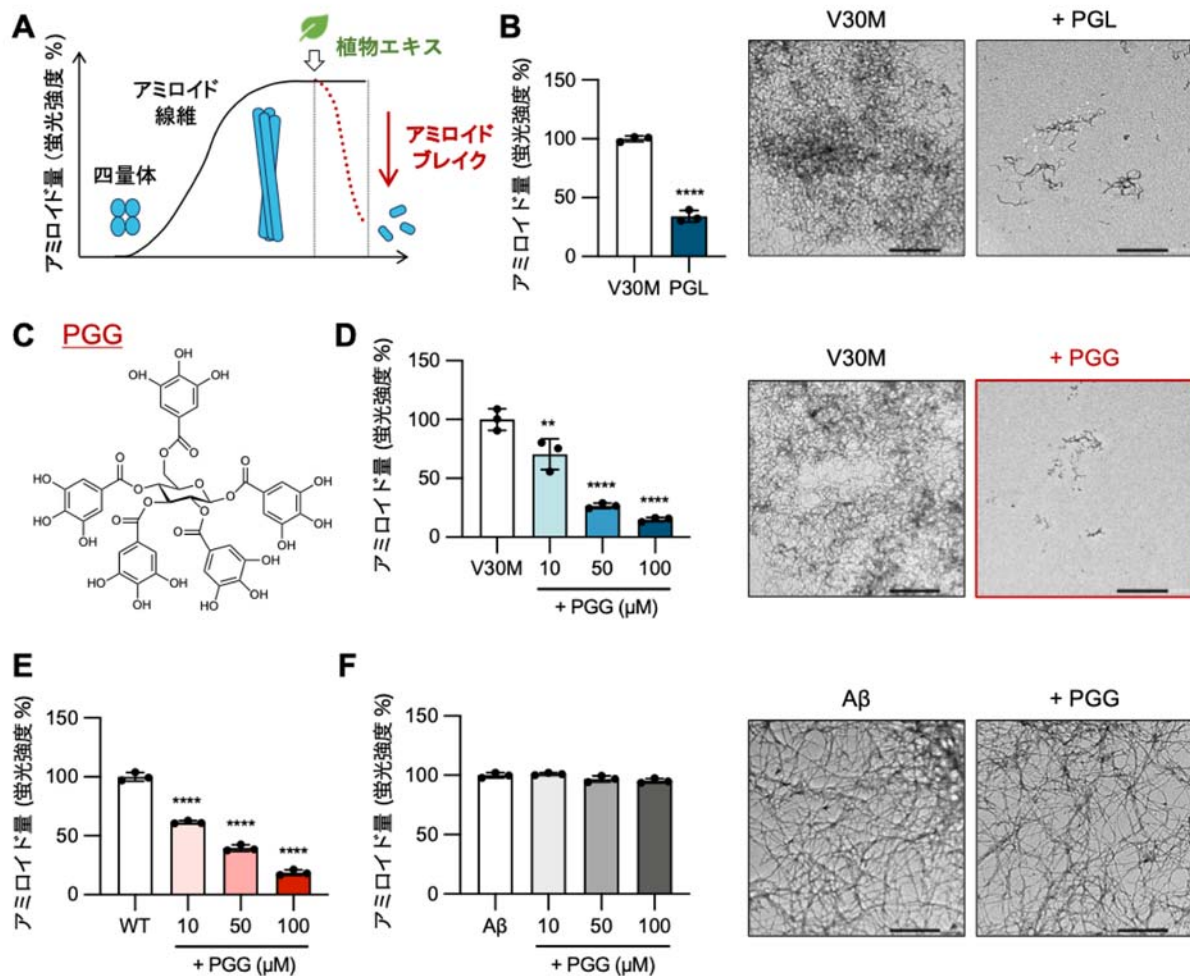


図 1: TTR アミロイドブレーカーPGG の同定

- A. 植物エキスクリーニングに用いた TTR アミロイドブレーク評価法(ThT 法)の概要
- B. ThT 法(左)および透過型電子顕微鏡(TEM)(右)による V30M 変異体 TTR アミロイド(*1)ブレーク評価
- C. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl-β-D-glucose (PGG) の化学構造
- D. PGG による V30M 変異体 TTR アミロイドブレーク活性評価(左: ThT 法; 右: TEM)
- E. PGG による野生型 TTR アミロイド(*2)ブレーク活性評価(ThT 法)
- F. PGG によるアミロイド β(Aβ) (*3)ブレーク活性評価(左: ThT 法; 右: TEM)

*1 V30M 変異体 TTR アミロイド: ATTRv アミロイドーシスの病態を促進する原因物質

*2 野生型 TTR アミロイド: ATTRv アミロイドーシスの病態を促進する原因物質

*3 アミロイド β(Aβ): アルツハイマー型認知症の病態を促進する原因物質

2. PGG の構造と活性の関係性の検証(図2)

PGG は、糖の一つであるグルコースに 5 つのガロイル基という官能基が結合した構造を持ちます(図2A)。ガロイル基の数が異なる類縁体(図2A)で活性を比較したところ、付加数が多いほど、V30M 変異体 TTR アミロイド分解活性が高まりました(図2B)。また、この作用は、野生型 TTR アミロイドに対しても同様に認められました(図2C)。

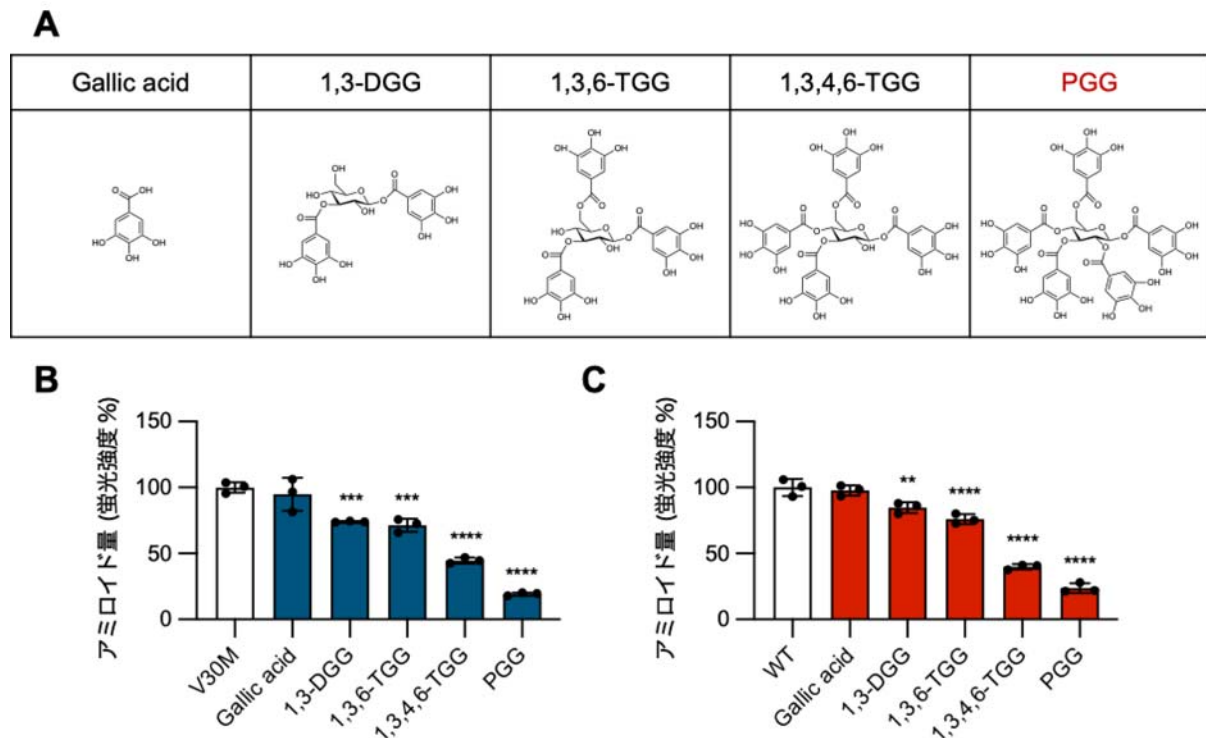


図 2: PGG を用いた構造活性相関

A. PGG とガロイル基の数が異なる類縁体の化学構造

B. PGG 類縁体による V30M 変異体 TTR アミロイドブレイク活性評価(ThT 法)

C. PGG 類縁体による野生型 TTR アミロイドブレイク活性評価(ThT 法)

3. PGG のアミロイドブレイク活性を生体内(in vivo)で検証(図3)

次に、生体内(in vivo)での薬効評価として、凝集しやすいヒト TTR₈₁₋₁₂₇ と緑色蛍光タンパク質(EGFP)の融合体を発現させた *C. elegans* (線虫)モデル(*4)を用い、ブレイク活性を検証しました。その結果、PGG は線虫体内に形成された TTR 凝集体を有意に減少させることが分かりました(図3A、B)。さらに、TTR 凝集体の減少が個体の状態に与える影響を調べるため、研究グループが独自に開発した自動測定システム C-HAS (*C. elegans* Health life span Auto-monitoring System) (*5)を用いて、寿命および健康寿命を評価しました。その結果、PGG は TTR モデル線虫の寿命と健康寿命のいずれも延伸させることを確認しました(図3C、D)。一方で、EGFP のみを発現する対照線虫では同様の効果は

見られず、本作用が TTR 凝集体のブレイク活性に依存することが示唆されました(図3E、F)。

*4 ヒト TTR₈₁₋₁₂₇-EGFP を発現する *C. elegans*(線虫)モデル: ヒト TTR 凝集体の沈着やその生体毒性を評価可能な線虫モデル。共同著者、熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学講座の植田光晴教授らと共に作成(Tsuda Y, et al., *Sci Rep.* 2018 8(1):17884. doi: 10.1038/s41598-018-36357-5.)。

*5 C-HAS(*C. elegans* Health life span Auto-monitoring System): 線虫の寿命や健康寿命を画像解析で定量評価可能な著者らが確立し特許取得した技術(Nakano Y, et al., *J Pharmacol Sci.* 2021 145(3):241-252. doi: 10.1016/j.jphs.2020.12.004.;特許第 7186457 号)。

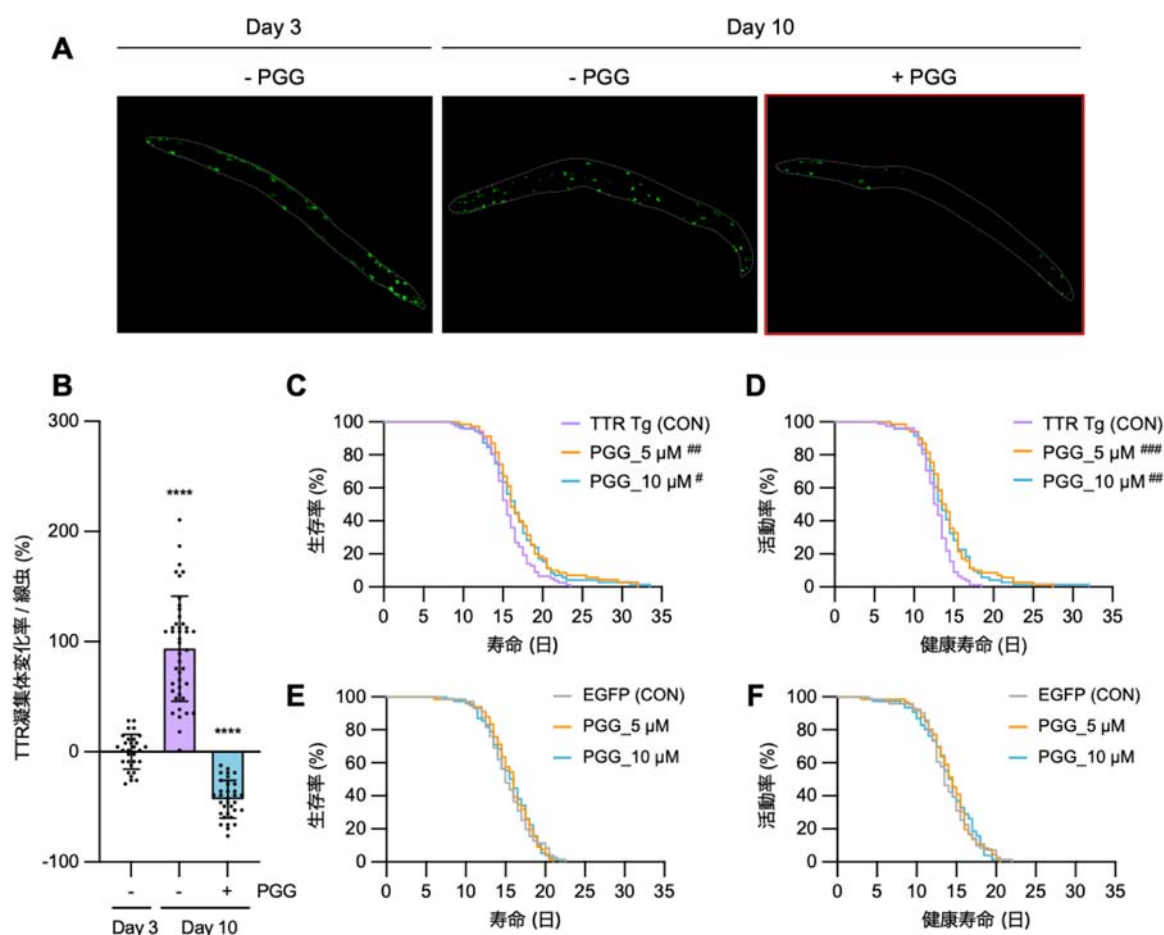


図 3: TTR モデル線虫を用いた薬効・安全性評価

A. 緑色蛍光タンパク質(EGFP)で標識したヒト TTR₈₁₋₁₂₇ を発現する *C. elegans*(線虫)モデルにおける TTR アミロイド凝集体の評価(蛍光顕微鏡観察)

B. 蛍光顕微鏡観察(A)の定量データ解析(各線虫個体内の TTR 凝集体の変化率)

- C. 各濃度 PGG 処置による EGFP 標識 TTR₈₁₋₁₂₇ を発現する線虫の寿命曲線
- D. 各濃度 PGG 処置による EGFP 標識 TTR₈₁₋₁₂₇ を発現する線虫の健康寿命曲線
- E. 各濃度 PGG 処置による EGFP のみを発現する線虫の寿命曲線
- F. 各濃度 PGG 処置による EGFP のみを発現する線虫の健康寿命曲線

4. ヒト患者由来の TTR アミロイド沈着物に対する PGG のアミロイドブレイク効果

最後に、ATTRv アミロイドーシス患者の心筋由来剖検検体に含まれるアミロイド沈着物を用い、患者組織を対象とした *ex vivo* 評価を行いました。PGG はこれらのアミロイド線維を断片化し、患者組織由来線維に対しても直接作用することを裏づけました。

以上より、本研究では植物由来成分のスクリーニングを通じ、ザクロ葉・枝由来の PGG が TTR アミロイド線維をブレイクする物質であることを同定し、試験管内 (*in vitro*)・線虫 (*in vivo*)・患者検体 (*ex vivo*) の多様な評価系で一貫した活性を示すことを明らかにしました (図 4)。

ATTR アミロイドーシスは、遺伝性の ATTRv と加齢性の ATTRwt に大別されます。ATTRv に対しては肝移植、siRNA 製剤、四量体安定化薬などにより予後の改善が進んでいる一方、ATTRwt では治療選択肢が限られ、四量体安定化薬の臨床応用が始まった段階にあります。多くの患者は診断時点で既に高度なアミロイド沈着を呈しており、早期発見は依然として難しいのが現状です。こうした背景のもと、アミロイド線維そのものに直接作用する「アミロイドブレーカー」は、既存治療を補完しうる新たな戦略として期待されます。

さらに、未利用資源であるザクロの葉・枝から PGG を見いだした点は、持続可能な資源活用の観点からも意義があります。PGG は、ATTR アミロイドーシスに対する新しい治療戦略の候補として、今後の展開が期待されます。

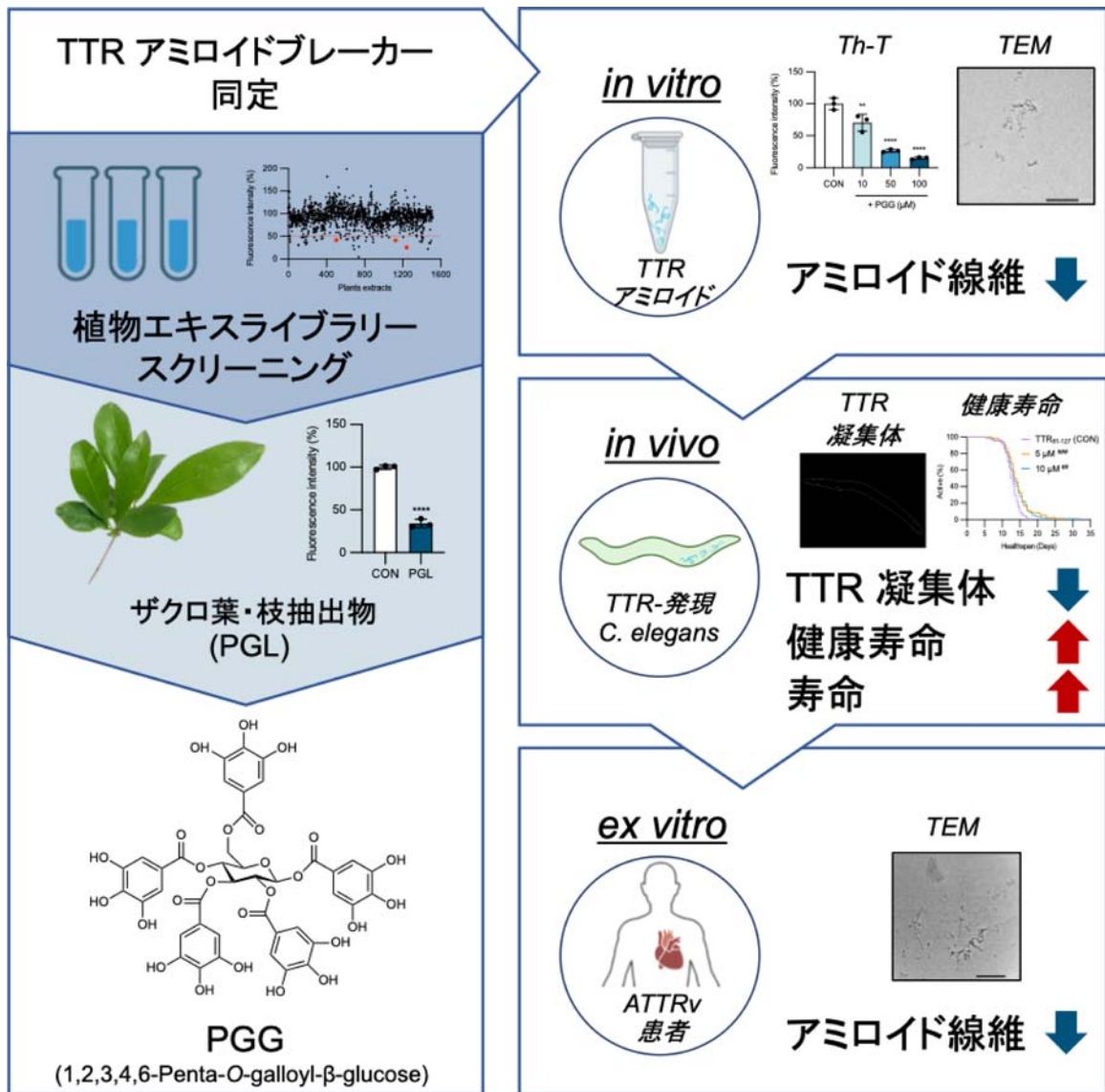


図 4: 概略図 (PGG による TTR アミロイド線維ブレイクとその効果)

本研究は、文部科学省「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム(有用植物×創薬システムインテグレーション拠点推進事業:UpRod)」、文部科学省「科学技術イノベーション創出に向けた大学フェローシップ創設事業(S-HIGO プログラム)」、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)「次世代研究者挑戦的研究プログラム(Better Co-being 社会を切り拓く異分野共創型博士イノベーター育成プログラム、JPMJSP2127)」の支援を受けて実施しました。

【論文名】

Glycosidic scaffold bearing multiple galloyl moieties from pomegranate disrupts transthyretin amyloids

【著者名・所属】

Asuka Kagami^{1,2}, Nami Hashimoto¹, Ryoko Sasaki¹, Yutaro Fukushima^{1,3}, Hari Prasad Devkota^{4,5}, Shoya Tanaka⁴, Mikiyo Wada⁴, Kunitoshi Yamanaka⁶, Shiori Yamakawa⁷, Shogo Misumi^{8,9}, Takeshi Yokoyama¹⁰, Mineyuki Mizuguchi¹⁰, Takashi Sato¹¹, Teruya Nakamura¹², Shunsuke Kotani⁴, Mary Ann Suico^{1,9}, Hirofumi Kai^{1,9}, Mitsuharu Ueda⁷, Tsuyoshi Shuto^{1,9,13*} (*責任著者)

¹ 熊本大学大学院薬学教育部遺伝子機能応用学分野

² 熊本大学次世代研究者挑戦の研究プログラム「Better Co-being 社会を切り拓く異分野共創型博士イノベーター育成プログラム」

³ 熊本大学「健康生命科学 S-HIGO プロフェッショナル養成フェローシッププログラム」

⁴ 熊本大学大学院薬学教育部機器分析学

⁵ 熊本大学大学院人文社会科学研究部

⁶ 熊本大学発生医学研究所分子細胞制御分野

⁷ 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学講座

⁸ 熊本大学大学院薬学教育部環境分子保健学分野

⁹ 熊本大学生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター

¹⁰ 富山大学大学院総合医薬学研究科

¹¹ 熊本大学大学院薬学教育部生命分析化学分野

¹² 熊本大学大学院薬学教育部機能分子構造解析学分野

【掲載雑誌】

iScience

【doi】

doi: 10.1016/j.isci.2025.114170

【URL】

[https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(25\)02431-9](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(25)02431-9)

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部附属
グローバル天然物科学研究センター
大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学研究室
担当: 首藤剛 (准教授)
電話: 096-371-4407
e-mail: tshuto@gpo.kumamoto-u.ac.jp