

補助事業番号 2024M-369

補助事業名 2024年度 健康維持を目的とした機械刺激感知情報制御薬の探索と持続可能な人材育成プログラムの構築 補助事業

補助事業者名 沼田 朋大

1 研究の概要

本補助事業では、心臓に加わる機械刺激感知情報の異常が、心肥大や浮腫といった循環器疾患の進展に関与することに着目し、その調節を可能にする漢方薬の探索と評価を行った。具体的には、アンジオテンシンII誘導性心筋肥大モデルや腎由来細胞におけるクロライドイオン輸送異常モデルを用いて、機械刺激感受性イオンチャネルであるPiezo2やVSOR1に作用する漢方薬候補のスクリーニングとその有効性の分子基盤を解明した。

また、実験計画の立案から実施、データ解析、発表に至るまでを医学生・大学院生が主体的に研究の経験できる環境を整備し、研究と人材育成を両立する体制のもとで将来の医療人材育成を図った。これらの取り組みは、地域の医療水準の向上や健康寿命の延伸に貢献しうる基盤的成果であり、研究、教育(基礎と臨床)、社会貢献の側面から橋渡し融合研究としての意義を有する。

2 研究の目的と背景

秋田県を含む高齢化地域においては、心不全や高血圧に起因する健康寿命の短縮が社会的課題となっている。心臓に加わる機械的負荷や感覚異常は、早期病態変化としての心肥大や浮腫を引き起こす一因となることが知られている。本研究では、漢方薬を用いてそれらの機械感受性異常を分子レベルで制御することを目指し、研究の各段階において医学生や大学院生が積極的に参画し、研究の企画立案・実験遂行・成果発信に至るまでを体系的に経験できる教育体制を整備することで、地域の医療課題を担う研究志向型人材の育成も並行して行っている。これにより、本事業は「研究成果の社会実装」と「持続可能な地域医療人材の確保」の両立を図る取り組みとなる。

3 研究内容

(1) 機械刺激受容体制御型漢方薬の探索

(参考文献:

- Cureus誌掲載論文
<https://www.cureus.com/articles/316846-shakuyaku-kanzo-to-prevents-angiotensin--induced-cardiac-hypertrophy-in-neonatal-rat-ventricular-myocytes#!/metrics>
- Frontiers in Cell and Developmental Biology誌掲載論文
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2023.1264076/full>

本研究では、心筋の機械的刺激感知異常が関与する心肥大に着目し、漢方薬を用いた創薬的探索を行った。アンジオテンシンⅢによって誘導される新生ラット心室筋細胞の肥大モデルにおいて、約10種類の漢方薬をスクリーニングした結果、芍薬甘草湯および木防己湯が細胞肥大の抑制に顕著な効果を示した。

作用機序の解析として、ATP放出量、活性酸素種(ROS)の生成、ミトコンドリア形態と膜電位の維持状態、ならびに心肥大関連遺伝子(ANP、BNP)の発現レベルを定量的に評価し、これら漢方薬に細胞ストレスの抑制および代謝恒常性の維持に関与する可能性が示された。

さらに、アンジオテンシンⅢによる心不全モデルマウスに該当漢方薬を経口投与し、心機能(収縮力・拍出量)の超音波検査(心エコー)および心筋組織における肥大・線維化の評価(HE染色、マッソン染色)を通じて、組織レベルでの有効性を確認した。

これらの結果は、漢方薬が心臓の機械刺激感知異常を分子レベルで制御しうる機能性素材として応用可能であることを示すとともに、機械刺激応答を指標とした漢方創薬の有用性を裏付ける知見となった。

(2) 感覚制御に関与するPiezo2活性の評価

① Piezo2は皮膚・末梢神経に分布する機械刺激受容体であり、触覚・痛覚・再生応答など多様な生理機能の調節に関与する。本研究では、Piezo2の活性制御が末梢神経機能や皮膚の恒常性維持に与える影響を多角的に検討した。

まず、マウス末梢神経損傷モデルを用い、Piezo2の発現制御が軸索再生の速度や再生過程におけるシュワン細胞の遊走・形態変化に与える影響を詳細に解析した。その結果、Piezo2活性の抑制によって神経再生が促進される可能性が示唆され、再生医療や末梢神経障害治療における新たな分子標的としての有望性が確認された。

参考文献: Cellular Physiology and Biochemistry 掲載論文

<https://www.cellphysiolbiochem.com/Articles/000713/>

(3) むくみ改善作用のある漢方薬の水分排出メカニズムを解明

本研究では、伝統漢方薬「防己黄耆湯」が持つむくみ(浮腫)改善作用の分子メカニズムを、腎臓由来の細胞モデルを用いて解明した。

実験では、防己黄耆湯を腎上皮系の細胞に作用させた結果、細胞外へのクロライドイオンの流出が顕著に促進されることを初めて実証した。この際に活性化される輸送経路は、細胞容積調節に関与するVSOR(volume-sensitive outwardly rectifying)アニオンチャネルであり、防己黄耆湯の投与によって、その構成分子であるLRRC8Aが細胞質から形質膜へ移行し、LRRC8A/C複合体を形成してクロライドの排出を担っていることが明らかとなった。

このクロライド排出は細胞外への浸透圧勾配を形成し、細胞外への水分移動を誘導するメカニズムと連動しており、細胞レベルでのイオン・水分バランス調節を介して、防己黄耆湯がむくみを軽減するという作用機序が分子レベルで明確に示されたものである。

本成果は、これまで経験的・民間伝承的に用いられてきた漢方薬の「むくみ改善効果」に対し、科学的裏付けを与える初の報告であり、VSORチャネルを標的とする新たな浮腫治療戦略や、低侵襲な利尿補助療法の確立に向けた基礎的知見として高く評価された。

参考文献： The FASEB Journal 掲載論文

<https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202403278R>

4 本研究が実社会にどう活かされるか-展望

本事業で得られた成果は、従来の対症療法に依存してきた循環器疾患や神経障害に対し、機械刺激感知の異常を標的とする非侵襲的・分子レベルの介入法を提示するものであり、予防・早期介入型の新たな治療戦略としての展開が期待される。特に、防己黄耆湯や芍薬甘草湯などの伝統漢方薬に対し、イオンチャネル調節を介した明確な作用機序を与えた点は、漢方の近代医療への統合という観点からも極めて重要である。

さらに、Piezo2に代表される機械刺激受容体の制御技術は、再生医療（末梢神経再生や皮膚修復）、慢性疼痛緩和、さらにはスキンケア素材の高機能化など、医療・福祉・化粧品産業にまたがる応用展開が可能である。実際にナノ素材や機械刺激を活用した皮膚感覚調整技術の開発が進行しており、QOL（生活の質）の向上や高齢者ケアへの寄与が期待される。

また、研究プロセスにおける学生の積極的参画により、研究成果の地域還元と同時に、医療課題を自ら探究し解決へと導ける次世代人材の育成が実現されつつある。これにより、地域の健康寿命延伸、医療経済の効率化、教育と研究の持続的な好循環の創出が見込まれ、本研究は基礎から社会実装までを視野に入れた橋渡し研究のモデルケースとして波及効果が期待される。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

本研究は、これまでに展開してきた細胞容積調節機構の解明、イオンチャネル（特にVSORやPiezo2）に関する生理学的研究、ならびに漢方薬成分の作用機序解析、また漢方薬をツールとして利用した生理機構の解明といった一連の基礎研究の延長線上に位置づけられるものである。これまで明らかにしてきた分子・細胞レベルでの知見を、循環器疾患の病態修飾、感覚機能異常の制御、皮膚再生の促進など、疾患モデルや臨床応用を志向した応用研究へと発展させた点に独自性がある。

また本研究は、秋田大学医学部が掲げる「地域密着型医学教育」の理念にも深く関わっており、医学生・大学院生が基礎研究の設計から実験、臨床応用への橋渡し、さらには学会発表や論文執筆に至る一連のプロセスを経験できる教育モデルとして機能している。こうした体験を通じて、地域の医療課題を自らの手で掘り起こし、科学的に解決できる人材の育成が可能となり、本学における教育・研究・地域貢献の統合的モデル構築にも寄与している。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

学術論文（査読付き）：

- ① Boi-Ogi-To, a Traditional Japanese Kampo Medicine, Promotes Cellular Excretion of Chloride and Water by Activating Volume-Sensitive Outwardly Rectifying Anion Channels, Kaori Sato-Numata, Taro Suzuki, Haruna Saito, Shotaro Kato, Ayako Sakai, Shuntaro Mori, Hajime Nakae, Hitoshi Hasegawa, Yasunobu Okada, Tomohiro Numata, FASEB J, 39, 9, 2025, e70573
- ② Shakuyaku-Kanzo-To Prevents Angiotensin II-Induced Cardiac Hypertrophy in Neonatal Rat Ventricular Myocytes, Hideaki Tagashira, Fumiha Abe, Ayako Sakai, Tomohiro Numata, Cureus, 16(11): e74064
- ③ Role of Piezo2 in Schwann Cell Volume Regulation and its Impact on Neurotrophic Release Regulation, Chawapun Suttinont, Katsuyuki Maeno, Mamiko Yano, Kaori Sato-Numata, Tomohiro Numata, Moe Tsutsumi, Cellular Physiology and Biochemistry, 2024

発表学会:

日本生理学会、東北生理談話会、日本東洋医学会、日本薬理学会、日本解剖学会、日本薬学会
上記を含む国内外の学会にて、医学生・大学院生との連名で10演題以上の発表を実施し、若手
研究者育成と成果の社会発信の両立を達成した。

7 補助事業に係る成果物

(1) 補助事業により作成したもの

(1) 補助事業により作成したもの(査読付き学術論文)

- Sato-Numata K., Suzuki T., Saito H., Kato S., Sakai A., Mori S., Nakae H., Hasegawa H., Okada Y., Numata T. "Boi-Ogi-To, a Traditional Japanese Kampo Medicine, Promotes Cellular Excretion of Chloride and Water by Activating Volume-Sensitive Outwardly Rectifying Anion Channels." The FASEB Journal, 39(9): e70573, 2025
<https://doi.org/10.1096/fj.202403278R>
→ VSOR活性化による浮腫改善機構の分子実証
- Tagashira H., Abe F., Sakai A., Numata T. "Shakuyaku-Kanzo-To Prevents Angiotensin II-Induced Cardiac Hypertrophy in Neonatal Rat Ventricular Myocytes." Cureus, 16(11): e74064, 2024 <https://doi.org/10.7759/cureus.74064>
→ 心肥大モデルにおける漢方薬の心筋保護作用の検証
- Suttinont C., Maeno K., Yano M., Sato-Numata K., Numata T., Tsutsumi M. "Role of Piezo2 in Schwann Cell Volume Regulation and its Impact on Neurotrophic Release Regulation." Cellular Physiology and Biochemistry, 2024
<https://www.cellphysiolbiochem.com/Articles/000713/>
→ Piezo2を介したシュワン細胞機能と神経再生調節機構の解明

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名：秋田大学大学院医学系研究科

(アキタダイガク ダイガクインイガクケイケンキュウカ)

住 所：〒010-8543

秋田県秋田市本道一丁目1-1

担 当 者：教授 沼田 朋大(ヌマタ トモヒロ)

担 当 部 署：器官・統合生理学講座(キカン・トウゴウセイリガクコウザ)

E - m a i l: numata@med.akita-u.ac.jp

U R L: <https://www.med.akita-u.ac.jp/~seiri2/>