

DISCUSSION

This phase 2 open-label trial in patients of Japanese descent was conducted to evaluate whether ethnic differences exist in relation to safety and efficacy that could affect treatment of Fabry disease with agalsidase beta in this population. The study design, including the safety and efficacy end points, paralleled the design of the completed phase 3 double-blind study with agalsidase beta (Eng et al 2001b). The renal efficacy end point was the proportion of patients with clearance of GL-3 deposits from capillary endothelial cells at week 20 (11 infusions). Additional tissue efficacy end points included microvascular endothelial deposits of GL-3 in the heart, skin and other kidney cell types.

In the current study, the percentages of patients who achieved GL-3 clearance (zero score) from capillary endothelial cells after 20 weeks of agalsidase beta treatment were 92% ($p < 0.001$) for the kidney and 92% ($p < 0.001$) for skin. For those patients who received active drug during the double-blind portion of the completed phase 3 study, these percentages were 69% and 100%, respectively. After the 6-month open label extension portion of the phase 3 study, zero scores were reached in 98% and 96% of the patients, respectively. Clearance of GL-3 deposits (0 score) was observed for other cell types of the kidney as well, i.e. for all patients with glomerular endothelial cell GL-3 accumulation or noncapillary interstitial cell GL-3 accumulation. Although not assessed during the current study, variable responses to enzyme therapy may be observed for cell types such as podocytes and interstitial smooth-muscle cells. This may be due to either greater total GL-3 accumulation or/and relatively lower accessibility of enzyme therapy. Prolonged treatment may be necessary to remove a lifetime of accumulated GL-3. Clearance of GL-3 in heart tissue was not directly comparable to patients from the phase 3 study because a biopsy specimen was only obtained from one of the patients in the current study. This patient achieved clearance at 20 weeks.

Other efficacy end points, i.e. kidney, urine and plasma GL-3 measurements, creatinine clearance and quality of life measurements, also showed improvement and were comparable with findings from the phase 3 double-blind study. Median kidney, urinary and plasma GL-3 levels decreased by 51.9% ($p = 0.003$), 55.4% (not statistically significant) and 100% ($p < 0.001$), respectively, between baseline and week 20. For urinary GL-3, some outlier patients in our study may have shifted mean values for this category. Creatinine clearance and median serum creatinine levels also remained normal, suggesting maintenance of renal function. However, a longer duration of follow-up is needed to assess the change in renal function over time.

Patients had low baseline values for measurement of pain as determined by the McGill Pain Questionnaire but did show an overall improvement in all categories evaluated by the questionnaires. However, this study was not designed as a pain study and patients were not chosen on the basis of the presence of pain. In addition, there was no restriction on the use of pain medications. The statistically significant improvement in the General Health and Mental Component Scale scores of the SF-36 Health Status Survey are particularly encouraging since Fabry disease is a chronic disease and can have a significant impact on patients' quality of life. Long-term treatment is

needed to establish this particular effect more conclusively, as patients were allowed to continue on prophylactic pain medications while participating in the study.

The profile of adverse events considered in relation to treatment in the current phase 2 study is consistent when compared to the agalsidase beta treatment group in the phase 3 study and its extension. Infusion-associated events such as rigors, fever, dyspnoea and rhinitis coincided with the development of IgG antibodies, an expected response with the infusion of recombinant protein therapy. The proportion of patients who developed IgG antibodies was almost identical compared with patients in the phase 3 study, i.e. 85% and 83%, respectively. Seroconversion did not affect the patient's response to treatment. No patients developed IgE antibodies.

We conclude that the results of this phase 2 trial demonstrate that agalsidase beta is effective in the treatment of Fabry disease in Japanese patients and is well tolerated, as there were no safety issues. Because classical Fabry disease is progressive in nature, it often culminates in renal failure, cardiac failure and/or stroke resulting in death in the third to fifth decades of life. The long-term administration of agalsidase beta may significantly reduce the physical effects of Fabry disease and improve quality of life and possibly life expectancy. Results from the current study and the completed phase 3 study suggest that there are no ethnic differences between the Japanese and caucasian Fabry patient populations with regard to safety and efficacy of agalsidase beta treatment.

FUNDING

This study was supported by a grant from Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA.

REFERENCES

- Desnick RJ, Wasserstein MP (2001) Fabry disease: clinical features and recent advances in enzyme replacement therapy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 31: 317–339.
- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM (2001) α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edn. New York: McGraw-Hill, 3733–3774.
- Elleder M, Bradova V, Smid F, et al (1990) Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 417(5): 449–455.
- Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al (2001a) A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 68(3): 711–722.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al (2001b) Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345(1): 9–16.
- Kolodny EH, Pastores GM (2002) Anderson–Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol* 13(supplement 2): S150–153.
- Linhart A, Magage S, Palecek T, et al (2002) Cardiac involvement in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 91(439): 15–20.
- Lyon MF (2002) X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr Suppl* 91(439): 107–112.

- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281(3): 249-254.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al (2003) Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a 'renal variant' phenotype. *Kidney Int* 64(3): 801-807.
- von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al (1991) An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 324(6): 395-399.
- Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al (2000) Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(1): 365-370.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al (2001) Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 285(21): 2743-2749.

シンポジウム

酵素補充療法の現状と未来

井田博幸

東京慈恵会医科大学小児科学講座

酵素補充療法の歴史

酵素補充療法は主としてライソゾーム病の治療として開発され、現在も発展中である。歴史的にみるとライソゾーム病の概念は1963年にポンペ病においてその病因がライソゾーム酵素の α -グルコシダーゼ欠損であることが証明されたのが起源である。1970年代になりライソゾーム病の治療として酵素を補充して治療しようとする試みがゴーシェ病やファブリ病においてなされたが、その有効性は認められなかった。この要因は酵素の臓器移行性に関する概念が欠如していたためである。すなわち、酵素を静脈内投与しても罹患臓器にターゲットすることができなかったのである。1980年代にはいりライソゾーム酵素の生化学的な分析が行われ、臓器移行性には糖鎖末端が重要な働きをすることが明らかとなり、さらにグルコセレブロシダーゼの大量精製法が開発されたことにより、1990年にゴーシェ病に対する酵素補充療法製剤が開発された。本治療により著明な臨床効果が認められたため、ライソゾーム病における酵素補充療法の有効性が確立した。1990年代に入り、リコンビナント技術が発展し、各ライソゾーム病酵素の遺伝子がクローニングされ、ライソゾーム酵素が容易にしかも大量に生産されることが可能となり、その他のライソゾーム病に対しても酵素補充療法が開発され現在に至っている(表1)。

現在の酵素補充療法の現状

現在、ゴーシェ病、ファブリ病、ムコ多糖症I型(MPS I型)においてはその酵素製剤が医薬品として認可されている。このうち、ゴーシェ病の酵素製剤は全世界で認可されており、現在、約4,000名の患者が治療されている。ファブリ病の酵素製剤には2種類あるがヨーロッパでは二つの製剤が認可されているが、米国と日本では一つの製剤しか認可されていない(後述)。現在、約1,400名の患者が治療を受けている。ムコ多糖症I型(MPS I型)の酵素製剤はヨーロッパとアメリカで認可されているが日本では認可されていないし、臨床治験も行われていない。現在、約200名の患者が治療されている。ムコ多糖症II型(MPS II型)においては第3相臨床治験がほぼ終了しており、現在その有効性の確認中である。

ある。日本においては臨床治験は行われていないが、アメリカでの臨床治験に4名の日本人患者が参加している。ムコ多糖症VI型(MPS VI型)、ポンペ病においては第3相臨床治験が終了しており認可の手続き中である。日本においてはこの両疾患の臨床治験は行われていないが、イギリスで行われたポンペ病の臨床治験に1名の日本人患者が参加している。これら酵素補充療法の認可状況/治験状況を表2に示す。

ゴーシェ病に対する酵素補充療法¹⁾

ゴーシェ病は糖脂質であるグルコセレブロシドがマクロファージに蓄積するため肝脾腫、骨症状、汎血球減少症などを主徴とする疾患である。神経症状の有無及び重症度から1型(非神経型)、2型(急性神経型)、3型(亜急性神経型)に分類されている。同一病型であっても臨床表現型において異質性が強いのがゴーシェ病の特徴である。このため至適投与量において議論が多い(後述)。酵素製剤はChinese Hamster Ovary (CHO)細胞を用いたリコンビナント技術により生産されている(商品名:セラザイム)。60単位/kg/回を2週間毎に点滴静注するのが当初の治療法であったが、現在、いくつかの投与方法が提唱されている。本治療により通常、貧血は治療開始後6ヶ月程度で、肝脾腫、血小板減少は1~2年程度で改善する。骨症状の改善には時間がかかるので酵素量の減量はMRI所見を参考にして注意深く行うことが必要である。神経症状に対する効果は明確でなく、2型、3型に酵素補充療法の適応があるのは国際的に日

表1 酵素補充療法の歴史、特にゴーシェ病を中心に

ライソゾーム病の概念確立(1963年)
ポンペ病の病因がライソゾーム酵素である α -グルコシダーゼ欠損であることの証明
ゴーシェ病やファブリ病に対する予備的な酵素補充療法の開始(1970年代)
グルコセレブロシダーゼの胎盤からの大量精製成功(1977年)
マクロファージの表面にあるマンノース受容体が糖蛋白の取込みに重要であることの証明(1978年)
グルコセレブロシダーゼ遺伝子のクローニング成功(1984年)
ゴーシェ病に対する酵素補充療法の臨床治験(1972-1991年)
リコンビナント技術の発展(1990年代)
胎盤由来グルコセレブロシダーゼが医薬品として認可(1992年)
リコンビナントグルコセレブロシダーゼの産生開始(1993年)
種々のライソゾーム病に対する酵素補充療法の開発(2000年代)

表2 酵素補充療法の認可/治験の状況[#]

疾患名	前臨床試験	第1/2相 臨床試験	第3相 臨床試験	認可	臨床試験	
					海外	日本
ゴーシェ病	→	→	→	●	●	●
ファブリ病	→	→	→	● ^{*1}	●	●
MPS I型 ^{**}	→	→	→	● ^{*2}	●	×
MPS II型 ^{**}	→	→	○	×	○	×
MPS VI型 ^{**}	→	→	●	×	●	×
ポンペ病	→	→	●	×	●	×
ニーマンピック病 B型	○	×	×	×	×	×

●: 完了, ○: 進行中, ×: 未実施

*1: 欧州では2剤が認可されているが、日本と米国ではファブラザイムのみが認可されている。

*2: 欧米では認可されているが、日本では認可されていない。

*3: 4名の日本人が、米国での臨床試験に参加している。

*4: 1名の日本人が、英国での臨床試験に参加している。

2004年12月末現在のデータ

MPS: ムコ多糖症

本とスウェーデンのみである。骨と神経系への酵素療法の効果の改善が今後の課題と考えられる(後述)。副反応はほとんど認められず、欠損酵素であるグルコセラブレロシダーゼに対する抗体出現率も12%と低い。

ファブリ病に対する酵素補充療法^{2, 3)}

ファブリ病は糖脂質であるセラミドトリヘキシシド(GL-3)が血管内皮細胞、心筋、皮膚、自律神経に蓄積するため腎不全、脳卒中、虚血性心疾患、疼痛、心筋症、被角血管腫などの多彩な症状を呈する疾患である。古典型、心型、腎型の異なった臨床型が存在する。X連鎖劣性遺伝病のため原則として男性のみが発症する(ヘミ接合体)。しかし、正常X染色体の不活化が起こると女性でも症状を呈するがこれを症候性ヘテロ接合体と呼ぶ。CHO細胞を用いて産生される酵素製剤(商品名:ファブラザイム)と遺伝子学的に操作したヒト培養皮膚線維芽細胞を用いて産生される酵素製剤(商品名:リプラガル)の2種類がある。前者の投与量は1.0mg/kg/回、2週間毎、後者の投与量は0.2mg/kg/回、2週間毎である。無作為・二重盲験法による第3相の臨床試験データによれば酵素補充療法群においてのみ尿中、血漿中のGL-3濃度は有意に低下し、腎、心、皮膚の病理学的にみたGL-3沈着は改善した。ただし、疼痛に対する効果、腎機能、心機能などの臨床症状の改善については現在のところ明らかではなく今後の長期投与における検討課題と考えられる。第3相臨床試験における副反応については悪寒や発熱などのアレルギー反応が65%の患者に認められ、また本症の欠損酵素である α -ガラクトシダーゼに対する抗体が80%に出現した。しかしながら、点滴速度を遅くさせることや抗ヒスタミン薬の前投与により

酵素療法は継続可能であり、治療効果に対する影響も認められなかった。副反応の頻度は継続投与により治療開始36ヶ月後には14%にまで減少したと報告されている。

ムコ多糖症(MPS) I型に対する酵素補充療法⁴⁾

MPS I型はグリコサミノグリカン(GAG、ムコ多糖体)であるデルマトン硫酸とヘパラン硫酸が結合組織を中心に蓄積するため関節可動域制限、角膜混濁、粗な顔貌、水頭症、上気道狭窄、骨変形、心弁膜症、精神運動発達などを主徴とする疾患である。重症型をHurler症候群、軽症型をScheie症候群と呼んでいる。酵素製剤はCHO細胞を用いたりコンビナント技術により生産されている(商品名:ラロニダーゼ)。第1/2相の10例を対象とした臨床試験の成績では肩、肘関節の関節可動域が有意に改善しており、また心不全の程度も全例において改善した。ただし、5例で蕁麻疹を認め、この内、3例では血管性浮腫(咽頭絞扼感と舌腫脹)を伴う低酸素血症が出現しておりアレルギー反応としては重篤であった。しかし、このアレルギー反応は抗ヒスタミン剤やステロイド投与によりコントロール可能で治療を中断した患者は存在しなかった。また、CHO細胞に対する抗体は10例に、本症の欠損酵素である α -イズロニダーゼに対する抗体は4例に出現したが、治療効果に対する影響は認められなかった。第3相の臨床試験はプラセボ群と100単位(0.58mg)/kg/回を毎週投与した酵素補充療法群の計45例を対象として無作為・二重盲験法で行われた。結果は酵素補充療法群においてのみ6分間歩行試験、努力性肺活量、尿中GAG排泄量の改善が認められている。副反応は顔面紅潮、発熱、頭痛などが認められ

表3 酵素補充療法の現状

疾患名	欠損酵素	酵素製剤の由来*	投与量/ 投与方法	投与 患者数	効果
ゴーシェ病	β -グルコシダーゼ	CHO	①60単位/kg/回 2週間毎 ②2.3単位/kg/回 3回/週 ③1.15単位/kg/回 3回/週	約4000名	a) 肝脾腫の改善 b) 骨痛/骨密度の改善 c) 貧血の改善 d) 血小板の増加
ファブリ病	α -ガラクトシダーゼ	CHO ----- HSF	1mg/kg/回 2週間毎 0.2mg/kg/回 2週間毎	約1400名	a) 血漿中GL-3の減少 b) 腎に蓄積したGL-3減少
MPS I 型 [#]	α -L-イズロニダーゼ	CHO	100単位/kg/回 毎週	約200名	a) 心不全の改善 b) 関節可動域の改善 c) 6分間歩行テストの改善 d) 努力性肺活量の改善 e) 尿中GAGの減少
MPS II 型 [#]	イズロン酸 2-スルファターゼ	HSF	0.5mg/kg/回 毎週あるいは 2週間毎	90名(第3相 臨床治験)	a) 尿中GAGの減少 b) 関節可動域の改善
MPS VI 型 [#]	アリルスル ファターゼB	CHO	1mg/kg/回 毎週	39名 (第3相 臨床治験)	a) 尿中GAGの減少 b) 関節可動域の改善 c) 6分間歩行テストの改善
ボンベ病	α -グルコシダーゼ	CHO ----- TR	10-40mg/kg/回 毎週あるいは 2週間毎 15-40mg/kg/回 毎週	34名 (第3相 臨床治験) 4名(第1/2相 臨床治験)	a) 生命予後の改善 b) 運動発達への改善 c) 心筋肥厚の改善 d) 筋肉中グリコーゲンの減少

[#]MPS: ムコ多糖症
* CHO: Chinese Hamster Ovary細胞
HSF: 遺伝子改変を加えたヒト培養皮膚線維芽細胞 (Human Skin Fibroblast)
TR: トランスジェニックラビット

たが治療群とプラセボ群の間ではその出現頻度に有意差は認められなかった。治療群の91%に α -イズロニダーゼに対する抗体が出現したが、その抗体価は徐々に低下した。第3相における副反応は第1/2相に比較して軽度であった。

ムコ多糖症 (MPS) II 型に対する酵素補充療法⁵⁾

MPS II 型はGAGであるデルマタン硫酸とヘパラン硫酸が結合組織を中心に蓄積するため、MPS I 型のHurler 症候群に類似した臨床症状を呈する疾患である。X連鎖劣性遺伝形式をとり、軽症型と重症型が存在する。しかしながら、Hurler 症候群に比較すると発症が遅く、経過も緩徐である。現在、遺伝子学的に操作したヒト培養皮膚線維芽細胞を用いて産生された酵素製剤を用いて第3相の臨床治験が欧米で90名の患者を対象に行われている段階である。プラセボ群と0.5mg/kg/回を1週間毎あるいは2週間毎に投与する酵素補充群の無作為・二重盲験法で行われ2005年3月に終了予定で効果や副反応に関する結果は現在、公表されていない。24名を対象とした第1/2相臨床治験の結果によれば尿中GAGは減少し、関節可動域も改善している。副反応は発熱、蕁麻疹などの軽度から中等度のアレルギー反応が認められ、本症の欠損酵素であるイズロン酸-スルファターゼに対する抗体は50%に出現している。

ムコ多糖症 (MPS) VI 型に対する酵素補充療法⁶⁾

ムコ多糖症 (MPS) VI 型はGAGであるデルマタン硫酸が結合組織を中心に蓄積するため粗な顔貌、低身長、強い骨変化・関節拘縮を示す疾患であるが知能障害は認

められない。CHO細胞を用いて産生された酵素製剤による第3相臨床治験が39名の患者に行われている段階である。プラセボ群と1.0mg/kg/回を1週間毎に投与する酵素補充療法群の無作為・二重盲験法で行われ2004年3月に終了しているが、効果や副反応に関するデータは現在のところ公表されていない。6名を対象とした第1/2相臨床治験の結果によれば尿中GAGの減少、肩関節可動域の改善、6分間歩行試験の改善が認められている。本症の欠損酵素であるアリルスルファターゼBに対する抗体は全例に出現したが、蕁麻疹などのアレルギー反応は出現せず、治療効果に対する影響も認められていない。

ボンベ病に対する酵素補充療法^{7, 8)}

ボンベ病はグリコーゲン(糖原)が骨格筋、心筋に蓄積するため筋力低下や肥大型心筋症を呈し、生後6~8ヶ月に死亡する予後不良の疾患である。いわゆる糖原病II型の乳児型であり、若年期発症、青年期発症の糖原病II型も存在する。CHO細胞及びトランスジェニックウサギの乳汁を用いて産生された2種類の酵素製剤を用いて第1/2相臨床治験が7名の患者に対して行われた。CHO細胞を用いて産生された酵素製剤の無作為・投与量変域(①10mg/kg/回、毎週投与②20mg/kg/回、隔週投与③20mg/kg/回、毎週投与④40mg/kg/回、隔週投与)の第3相臨床治験が34名の患者に対して欧米で行われ2004年末に終了している段階である。第3相臨床治験のデータは現在公表されていない。第1/2相の臨床治験の結果によれば効果のあった患者においては筋肉中のグリコーゲンの生化学的及び病理学的減少、心肥大

の改善、運動発達の正常化、生命的予後の改善が認められた。副反応として発疹や発熱が軽度に出現したのみであったが、抗体が86%の患者に認められた。CHO細胞を用いて作成された酵素製剤の酵素補充療法の最大の問題点は抗体の出現による臨床効果の減弱である(後述)。3名の患者のうち、2名に抗体が出現し、この抗体価の上昇に伴い運動発達が退行した。この抗体を産生した2名の患者においては培養皮膚線維芽細胞を用いた本症の欠損酵素である α -グルコシダーゼに対するWestern blotによる解析では酵素蛋白が同定できなかった。いわゆる交叉免疫物質(cross reacting immunomaterial:CRIM)陰性の患者であったのに対して、抗体産生が認められず順調な経過を示した1名の患者ではCRIM陽性であった。これに対してトランスジェニックウサギの乳汁を用いて作成された酵素製剤の酵素補充療法においては4名の患者におけるCRIMの有無と抗体産生との間には相関はなく、さらに抗体陽性の有無と臨床効果との相関も認められず、全員4歳まで生存した。以上、現在、認可あるいは臨床治験が行われている酵素製剤のまとめを表3に示す。

酵素補充療法の臨床的課題

1) 至適投与量

ライソゾーム病においては同一疾患でありながら臨床表現型に差異があることが臨床上的特徴である。また、酵素製剤が極めて高価であるためその至適投与量については議論の多いところである。原則的には重症度により投与量を決定するのが合理的と思われる。ゴーシェ病においては120単位/kg/月(60単位/kg/回を隔週投与=高用量低頻度投与法)、30単位/kg/月(2.3単位/kg/回を週3回投与=少用量頻回投与法)、15単位/kg/月(1.15単位/kg/回を週3回投与=極少用量頻回投与法)の三種類の投与方法が国際的に提案されている。投与量に関する論文は多く存在するがここでは日本人に関する

データを示す。日本人ゴーシェ病1型は重症型が多い事が知られているが、この場合、120単位/kg/月(60単位/kg/回を隔週投与)投与を早期に減量すると貧血、血小板などの臨床検査値の十分な改善が得られないばかりか、症例によっては骨合併症を併発すると報告されている。この初期投与量をいつ減量して維持投与量にするか、あるいは維持投与量をどの程度に設定したら良いかという問題は酵素補充療法に共通する課題である。また、ファブリ病においては症候性ヘテロ接合体における初期投与量及び維持投与量も今後検討されるべき重要課題である。

2) 免疫反応

前述したように酵素補充療法は酵素という蛋白製剤を経静脈的に投与するため免疫反応が避けられない問題となる。前述したように疾患によって欠損酵素に対する抗体出現率や副反応の頻度及び重篤度は異なる。そのマトメを表4に示す。概して言えば、ゴーシェ病を除いては50%以上の抗体出現率であり、抗体陽性者と副作用の出現率の相関はなく、抗体はポンベ病を除いては治療効果に影響を及ぼさない。そして、IgE抗体出現を伴うアナフィラキシー反応は認めず、IgG抗体価は酵素補充療

表4 酵素補充療法における免疫反応

疾患名	酵素特異的IgGの出現頻度	アレルギー反応 [*] の重篤度	臨床効果に及ぼす影響	
ゴーシェ病	12% (n=1,112)	(-)	なし	
ファブリ病(第3相)	80% (n=58)	(+)~(++)	なし	
MPS I型	第1/2相	40% (n=10)	(++)~(+++)	なし
	第3相	91% (n=22)	(+)	なし
MPS II型(第1/2相) [*]	50% (n=12)	(+)~(++)	なし	
MPS VI型(第1/2相) [*]	100% (n=6)	(-)	なし	
ポンベ病(第1/2相)	67% (n=3)	(+)	あり	

*1:(-)なし、(+)軽度、(++)中等度、(+++)重度
*MPS:ムコ多糖症

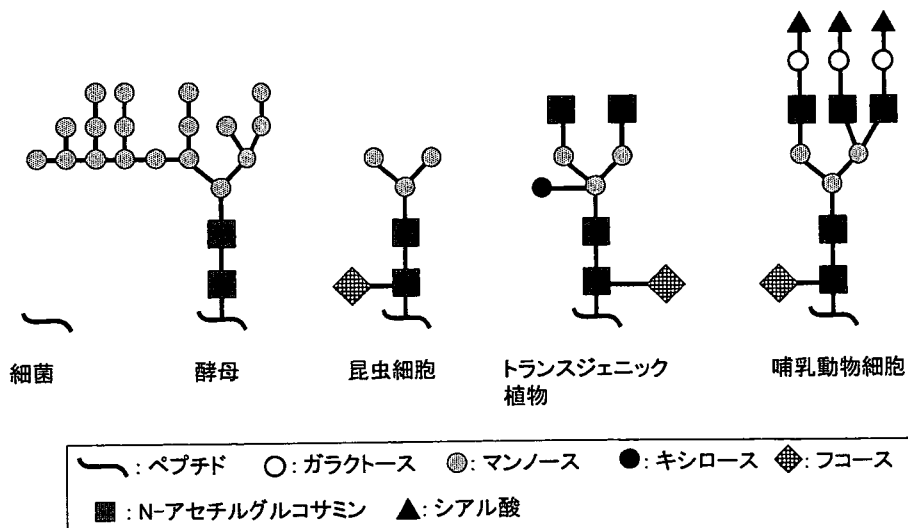


図1 蛋白発現システムによる糖鎖末端の相違

法の経過に伴い低下していき、抗ヒスタミン剤の投与や点滴速度を落とすことにより治療は継続できている。以上のように免疫反応は酵素補充療法における問題点ではあるが安全性という観点からすると概ね許容できる副反応である。ただし、ポンペ病において認められた治療効果に影響を及ぼす場合は問題である。今後、アレルギー反応を発症しやすい患者の同定法、アレルギー反応に対する対処法のガイドラインの作成、抗体出現のため治療効果が認められなくなった患者の治療法は今後の重要な課題である。

3) 臓器移行性

前述したように酵素製剤は骨、肺、脳への効果は他の臓器に比較して芳しくない。この要因として臓器移行性の問題がある。この臓器移行性に重要な役割を果たすのがペプチドに付着する糖鎖末端である。図1に異なった発現システムを用いて蛋白質を発現させた時の糖鎖末端の相違を示す。糖鎖末端を高マンノースにするとマクロファージへの取り込みが改善する。この原理を応用して製品化したのがゴーシェ病の治療薬であるセラザイムである。糖鎖末端を高シアル酸化すると血管内皮細胞への取り込みが改善する。この原理を用いたのがファブラザイムである。また、糖鎖末端を完全にシアル酸化すると生体内での蛋白質の半減期が延長する。この糖鎖末端を修飾することにより臓器移行性を改善させ、酵素補充療法の効果をより改善することは今後の重要な課題である。そして、Drug Delivery System (DDS)を用いて蛋白質製剤を目的臓器に効率よく移行させ、臨床効果を上げようという実験的試みもなされている。癌細胞に特異的に発現する蛋白質に対するモノクローナル抗体を用いる標的治療が有名である。その他、脳を標的とするにはトランスフェリンが、骨を標的とするにはビスホスフォネートがDDSにおける担体蛋白として有望視されている。

まとめ

酵素補充療法はライソゾーム病患者に多くの福音をもたらしているが前述したような問題も存在する。酵素補充療法以外にも骨髄移植、基質合成抑制療法は臨床上行われており、分子シャペロンや遺伝子治療などの治療法も実験レベルで行われている。今後は表現型や遺伝子型を基礎においた適切なライソゾーム病の治療戦略の確立が重要となるであろう。

文 献

- 1) Ida, H., et al : Effects of enzyme replacement therapy in thirteen Japanese paediatric patients with Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 160:21-25,2001.
- 2) Wilcox, WR., et al : Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 75:65-74,2004.
- 3) Schiffman, R., et al : Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *JAMA* 285:2743-2749,2001.
- 4) Wraith, JE., et al : Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis :A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (Laronidase). *J Pediatr* 144:581-588,2004.
- 5) Muenzer, J., et al : Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome); A preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 439:98-99,2002.
- 6) Harmatz, P., et al : Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 144:574-580,2004.
- 7) Amalfitano, A., et al : Recombinant human acid α -glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I / II clinical trial. *Genetics in Medicine* 3:132-138,2001.
- 8) Johanna, MP., et al : Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human α -glucosidase from milk. *Pediatrics* 113:448-457,2004.