

## ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

分担研究者： 難波 栄二<sup>1)2)3)</sup>

<sup>1)</sup>鳥取大学生命機能研究支援センター <sup>2)</sup>鳥取大学医学部附属病院 遺伝子診療科

<sup>3)</sup>鳥取大学医学部附属病院 次世代高度医療推進センター

### 研究要旨

ライソゾーム病の一つである GM1-ガングリオシドーシスは、現在臨床的に応用できる治療法はない。我々は、世界に先駆けて本疾患に対するシャペロン療法を開発しているが、臨床研究を推進するためには、診断基準を策定し、より多くの患者を診断する必要がある。そこで、本年度は GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）のブラッシュアップを行った。

研究協力者： 足立 香織  
鳥取大学生命機能研究支援センター、助教

### A．研究目的

GM1-ガングリオシドーシスは、ライソゾーム酵素  $\beta$ -ガラクトシダーゼ（*GLB1* 遺伝子）の欠損により、脳をはじめとして全身臓器に糖脂質、オリゴ糖、ムコ多糖などが蓄積し、進行性の神経障害を発症する疾患である。発症頻度は1/10万～20万人とされる。本疾患の酵素は血中などでは不安定であり、酵素補充療法の開発は困難で、臨床に応用できる治療法はない。

我々は、世界に先駆けてシャペロン療法を開発している。これまでに、NOEVなどの薬剤を開発してきており、さらに独自で効果の高いシャペロン薬の開発も進めている。このシャペロン薬を臨床に応用するためには、非臨床さらに臨床研究を推進することが重要となる。現在、日本ではGM1-ガングリオシドーシスの患者は10名以下しか見つかっておらず、さらに多くの患者の診断が重要となり、そのためには、広く利用できる診断基準の策定が必要となる。

そこで本年度は、平成26年度に作成した診断基準（案）のブラッシュアップを行

った。

### B．研究方法

GM1-ガングリオシドーシスの疾患概要、臨床病型、診断基準、鑑別診断の各項目について、情報の取りまとめと検討を行った。また、日本医療機能評価機構が開催した第9回診療ガイドライン作成ワークショップ「基礎コース」（2015年6月14日）ならびに第10回診療ガイドライン作成ワークショップ「SRコース」（2015年8月15日）に参加し、診療ガイドライン作成のための技術を習得した。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題はないと判断した。

### C．研究結果

以下に、GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）を示す。

#### 1．疾患概要

GM1-ガングリオシドーシスは、3番染色体に位置する  $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子（*GLB1*）

遺伝子の変異により、ライソゾームにおける  $\beta$ -ガラクトシダーゼ酵素が欠損し発症する常染色体劣性遺伝形式の疾患である。脳をはじめとして全身臓器に GM1 ガングリオシドなどの糖脂質、オリゴ糖、ムコ多糖（ケラタン硫酸）などが蓄積し、中枢神経症状を中心とする症状を呈する。

臨床症状の違いから、I 型または乳児型（OMIM 230500）、II 型または若年型（OMIM 230600）、III 型または成人型（OMIM 230650）に分類される。また、中枢神経障害を伴わない全身骨系統疾患であるモルキオ B 病（OMIM 253010）も同じ原因遺伝子（*GLB1*）の変異により発症する。モルキオ B 病の日本人の患者は見つかっておらず、世界的にも極めてまれである。

治療としては、まだ臨床的に応用はできていないがシャペロン療法が期待されている。

## 2. 臨床病型

GM1-ガングリオシドーシスの発症頻度は 1/10 万～20 万人と推定されている。

### 【乳児型】

生後 3～6 カ月までに発達の遅れがみられ、初期は筋緊張低下、音に対する過敏症を呈する。さらに腱反射の亢進、全身痙攣などの中枢症状や肝脾腫、全身の骨異常などが進行する。眼底黄斑部のチェリーレッド斑は比較的特徴的な症状である。

### 【若年型】

1 歳前後から発症し、臨床症状は乳児型に類似するが、やや軽度である。チェリーレッド斑はないことが多く、肝脾腫や骨異常もないか軽度である。

### 【成人型】

発達は正常で知的障害はないか軽度の場合が

多い。錐体外路の障害による構音障害や歩行障害が初期に出現し、その後ジストニアなどの症状が進行する。

## 3. 主要症状および臨床所見

患者は進行性の神経症状を呈する。乳児型の眼底黄斑部のチェリーレッド斑は比較的特徴的である。また、成人型は幼少期より構音障害や歩行障害が出現することがある。臨床所見は、臨床病型の記載を参照されたい。

## 4. 診断の根拠となる検査

末梢血リンパ球または皮膚線維芽細胞の  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性測定により確定診断が可能である。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性は、蛍光人工基質により比較的簡便に測定することが可能である。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性が低下する別の疾患として、ガラクトシアリドーシスがある。ガラクトシアリドーシスは、カテプシン A/保護蛋白の異常で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性と同時にシアリダーゼ活性も低下する。そのために、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性と同時にシアリダーゼ活性を測定することが望ましい。

また、遺伝子診断も有用で、特に保因者診断や出生前診断などには必要となる。現在、160 を超える種類の遺伝子変異が報告されている。日本では、R201C 遺伝子変異をもつ若年型の患者と I51T 遺伝子変異をもつ患者が比較的多い。

実施可能な施設は、日本先天代謝異常学会ホームページ [http://jsimd.net/iof/iof\\_01.html](http://jsimd.net/iof/iof_01.html) を参照されたい。

## 5. 診断基準

### (1) 臨床症状

以下の症状がある場合に疑う

### 【乳児型】

生後半年頃からの退行（乳児型）  
発達障害

全身痙攣  
黄斑部のチェリーレッド斑

#### 【若年型】

1歳以降からの退行  
痙性麻痺（進行性）

#### 【成人型】

構音障害（成人型）  
歩行障害（成人型）

#### （2）検査

酵素活性測定検査：リンパ球または皮膚線維芽細胞の $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性が10%以下に低下する。同時にシアリダーゼ活性を測定し低下していないことを確認するのが望ましい。保因者の酵素活性はやや低下していることがあるが、正常と区別することは困難である。

遺伝子検査：GLB1遺伝子の変異を解析する。複合ヘテロ接合の変異が多い。保因者診断や出生前診断には有用である。

#### 6. 鑑別疾患

ガラクトシアリドーシス  
GM2-ガングリオシドーシス  
シアリドーシス  
ニーマン・ピック病  
ゴーシェ病  
異染性白質変性症  
神経変性疾患（錐体路症状）

乳児型に比較的特徴的な眼底黄斑部のチェリーレッド斑は、GM1-ガングリオシドーシス、異染性脳白質変性症、ニーマン・ピック(Niemann-Pick)病、シアリドーシス、ガラクトシアリドーシスなどでも認められることから、これらを鑑別する必要がある。

成人型では、初期の構音障害が比較的特徴的

であり、錐体外路症状を呈する他の神経変性疾患との鑑別が困難である。

#### 7. 治療について

現在、対症療法以外に有効な治療法はない。造血幹細胞移植の有効性は認められていない。

現在、本疾患に対する治療法としてシャペロン療法（またはケミカルシャペロン療法）が日本を中心に開発され、モデルマウスでは有効性が示されている。早期に臨床応用されることが期待される。

#### D. 考察

ライソゾーム病の治療としては、酵素補充療法や造血幹細胞移植、基質阻害剤などが臨床応用されているが、GM1-ガングリオシドーシスでは臨床応用できる治療法がない。このため、我々は経口投与で中枢神経障害に効果のあるシャペロン療法の開発を進めている。現在までに、NOEVなど数種類のシャペロン薬を開発しており、最近新たにコンデュラミン構造をもつ新たなシャペロン薬も開発している。このシャペロン薬は、従来よりも酵素抑制作用が少なく、効果のある変異の範囲も広い。現在、本化合物の開発を進めている。

今後、シャペロン療法の開発のためには臨床研究が重要であり、患者の診断のための診断基準の作成が必要となる。そのために、診断基準（案）のブラッシュアップを行った。今後、さらに治療法なども含めた診療ガイドラインの策定を進める予定である。これらの研究により、日本発のGM1-ガングリオシドーシスのシャペロン療法の臨床応用を目指す。

#### E. 結論

GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）をブラッシュアップしたことにより、今後、稀少疾患の診断及び治療が推進されることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. de la Fuente A, Rísquez-Cuadro R, Verdaguer X, García Fernández JM, Nanba E, Higaki K, Ortiz Mellet C, Riera A. Efficient stereoselective synthesis of 2-acetamido-1,2-dideoxyallonojirimycin (DAJNAc) and sp(2)-iminosugar conjugates: Novel hexosaminidase inhibitors with discrimination capabilities between the mature and precursor forms of the enzyme. *Eur J Med Chem.* (in press)
  2. Mena-Barragán T, García-Moreno MI, Nanba E, Higaki K, Concia AL, Clapés P, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Inhibitor versus chaperone behaviour of d-fagomine, DAB and LAB sp(2)-iminosugar conjugates against glycosidases: A structure-activity relationship study in Gaucher fibroblasts. *Eur J Med Chem.* (in press)
  3. Navo CD, Corzana F, Sánchez-Fernández EM, Busto JH, Avenoza A, Zurbano MM, Nanba E, Higaki K, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Peregrina JM. Conformationally-locked C-glycosides: tuning aglycone interactions for optimal chaperone behaviour in Gaucher fibroblasts. *Org Biomol Chem.* 2016;14(4):1473-84.
  4. Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N. Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on  $\beta$ -galactosidase activities in fibroblasts. *Brain Dev.* 2016;38(2):175-80.
  5. Higaki K, Nanba E. [Chemical chaperone therapy for lysosomal storage diseases]. *Seikagaku.* 2015;87(5):597-600.
  6. Mena-Barragán T, Narita A, Matias D, Tiscornia G, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Higaki K, Garcia Fernández JM, Ortiz Mellet C. pH-Responsive Pharmacological Chaperones for Rescuing Mutant Glycosidases. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015;54(40):11696-700.
  7. Castilla J, Rísquez R, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Díaz Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Castillón S. Conformationally-locked N-glycosides: exploiting long-range non-glycone interactions in the design of pharmacological chaperones for Gaucher disease. *Eur J Med Chem.* 2015;90:258-66.
2. 学会発表  
なし
- G . 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし