

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 栄二¹⁾²⁾

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

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、臨床応用のハードルは高い。本疾患の患者さんのためには、さらに多面的なアプローチが必要となる。本年度は、GM1-ガングリオシドーシスの遺伝子治療に関する世界的な動向を検討するとともに、患者さんのリクルートのための家族会の充実を図った。

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 β -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、GM1-ガングリオシドーシスのみならずファブリー病、ポンペ病など様々なライソゾーム病のシャペロン療法を世界に先駆けて開発している。GM1-ガングリオシドーシスに対しては、これまでにNOEVさらに6S-NBI-DGJなどのシャペロン候補薬を開発してきており、さらに日本発で酵素抑制が少なく副作用が少ないと見込まれるシャペロン候補薬（HB253）の開発も進めている。しかし、臨床応用はハードルが高く、遺伝子治療など他の治療法についても調査してゆく必要があると考えられる。また、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る。

そこで、本年度は患者のリクルートならびに登録を推進するために家族会の体制を充実させた。さらに最近注目されてきているGM1-ガングリオシドーシスに対する遺伝子治療の情報を収集し検討したので報告する。

B．研究方法

1) 家族会の体制について

ライソゾーム病の家族会の中では、体制が充実している「日本ムコ多糖症患者家族の会」との連携を行った。

2) 遺伝子治療の情報について

上記の患者家族の会、ならびに米国のGM1-ガングリオシドーシスの家族会であるCureGM1 (<https://curegm1foundation.org/>)、Lysogene社 (<http://www.lysogene.com/>) などから情報を得た。

(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の
で、倫理面での問題はないと判断した。

C．研究結果

1) 家族会の体制について

「GM1-/GM2-ガングリオシドーシスの患者家族の会」は、患者家族同士の日常生活や福祉などに関する情報交換を目的として、2012年に設立されたが、参加できる患者家族が少なく、交流会など活発な活動はできない状況にあった。

一方、「日本ムコ多糖症患者家族の会」(ムコ多糖症の会)はムコ多糖症の患者家族の方が中心となり、1986年に設立された。本会は、患者及びその家族同士の情報交換等を通じて、疾患に関する知識を深め、会員相互の親睦を図り、また、当該疾患の原因解明、治療法の確立を目指すとともに、社会に対して当該疾患に関する認識を広め、もって患者及びその家族の福祉の向上を図ることを目的としている(「日本ムコ多糖症家族の会」ホームページより)。本会では、交流会を毎年開催しており、国際シンポジウムへの参加、さらに行政への要望書を多数提出するなど活発な活動が行われており、ムコ多糖症などに対する治療法の情報なども積極的に提供している。

この「日本ムコ多糖症患者家族の会」からの呼びかけがあり、打合せ会を行い検討した結果、GM1-ガングリオシドーシスとGM2-ガングリオシドーシスの患者会は、2016年度からはムコ多糖症の会に合流し活動することになった。これにより、交流会等で患者家族同士のつながりが深まり、さらに多くの患者家族も参加して活動できる基盤が構築された。また、本会では治療に対する情報が積極的に提供され、下記に記載するGM1-ガングリオシドーシスの遺伝子治療に関する情報の患者家族への提供も開始されている。

2) 遺伝子治療の情報について

ライソゾーム病を含む遺伝性疾患に対して、近年アデノ随伴ベクターによる遺伝子治療の研究が進み、臨床研究などが開始されている。日

本でもAADC欠損症に対する遺伝子治療の臨床研究が自治医科大学ではじまっている。フランスのLYSOGENE社が2015年からGM1-ガングリオシドーシスに対する遺伝子治療の非臨床研究を開始したとの情報がホームページに掲載されている(<http://www.lysogene.com/about/our-history/>)。また、CureGM1にもAAVベクターによる遺伝子治療の研究を行っているとの情報がある。現在、これらの会社などへのアプローチを検討している。

D. 考察

GM1-ガングリオシドーシスはライソゾーム病の中でも頻度が低く、日本で数十家系程度と考えられる。現在、10例以下の患者さんの情報しか得られない状況である。今後、日本の患者さんのさらなるリクルート、患者登録体制を構築するためには、患者家族会の活動の強化も課題の1つであった。今回、ムコ多糖症の会への参加により、この体制が強化され患者さんのリクルートにつながると考えられる。さらに、治療に対する情報などが提供されなど大きな効果が期待できる。

我々はGM1-ガングリオシドーシスのシャペロンに取り組んでいるが、臨床応用のハードルが高いため、他の方法の検討も必要であり、今回遺伝子治療の情報を収集した。近年、遺伝性疾患に対してアデノ随伴ベクターによる遺伝子治療が注目され、臨床応用が開始されている。GM1-ガングリオシドーシスに対しても、LYSOGENE社で非臨床試験が開始されているとの情報がある。さらに情報を収集するとともに、これらの会社などへアプローチを行い、国際共同試験などへの参加を目指してゆく。

E. 結論

「日本ムコ多糖症患者家族の会」へGM1-ガングリオシドーシスなどの患者家族も参加することにより、患者家族間の交流も活発になり、臨床研究のための患者登録の体制強

化にもつながった。さらに、シャペロン療法だけではなく、遺伝子治療の開発がはじめているとの情報も得られた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Shibazaki T, Hirabayashi K, Saito S, Shigemura T, Nakazawa Y, Sakashita K, Takagi M, Shiohara M, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Koike K. Clinical and laboratory outcomes after umbilical cord blood transplantation in a patient with mucopolidosis II alpha/beta. *Am J Med Genet A*. 2016;170A(5):1278-82.
2. 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*. 2016;121:926-38.
3. 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*. 2016 ;121:880-91.
4. 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.

5. Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N. Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on β -galactosidase activities in fibroblasts. *Brain Dev*. 2016;38(2):175-80.

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