

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

新しい治療法の開発（ケミカルシャペロン法）調査研究  
研究分担者 檜垣 克美 鳥取大学生命機能研究支援センター准教授

研究要旨

ケミカルシャペロン療法は、ライソゾーム病脳病態に有効性を示す新規治療法として開発が進められている。我々は、現在臨床的に応用できる治療法の存在しないライソゾーム病の一つ、GM1-ガングリオシドーシスについて、開発研究を行ってきた。この療法の臨床応用のため、本年度は、患者会の情報、および遺伝子治療法や他の治療法に関する動向について、調査研究を行った。

A．研究目的

GM1-ガングリオシドーシスは常染色体性劣性遺伝形質を伴うライソゾーム病の一つで、ライソゾーム加水分解酵素 -ガラクトシダーゼをコードする *GLB1* 遺伝子変異により引き起こされる。酵素活性の低下・欠損は、脳を含む全身臓器において糖脂質やオリゴ糖、ムコ多糖の蓄積を引き起こし、進行性の中樞神経症状を主症状として発症する。発症頻度は10~20万人に1人程度とされている。一方で、脳病態に対する臨床的に応用可能な治療法は現時点で存在しない。我々は、これまで、GM1-ガングリオシドーシスに対する有効なシャペロン薬候補化合物として、NOEVや6S-NBI-DGJなどを開発し、モデル動物試験における効果を報告してきた。しかし、本治療法を臨床応用するためには、治療薬の開発とともに、患者さんのリクルートのため、家族会の情報の調査が必要である。また、遺伝子治療法など他の治療法の開発に関する動態を調査し、シャペロン療法の開発に有用な情報を入手することを目的とした。

B．研究方法

1) 家族会の調査

「日本ムコ多糖症患者家族の会」との連携を行った。

2) 新規治療法に関する情報収集

GM1-ガングリオシドーシスに対するシャペロン薬の開発は、我々の他、スイス

Dorphan社、スペインMinoryx社などが開発を進めている。そこで、それらの開発研究の現状に関する情報収集を行った。また、遺伝子治療法など、他の治療法に関する情報についても、情報の収集を行った。

（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

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年度からムコ多糖症の会に合流し活動を行っている。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ている。また、治療法に関する情報が提供され、我々のシャペロン療法とともに、遺伝子治療開発に関する情報も提供されていた。

GM1-ガングリオシドーシスに対するシャペロン治療薬の開発は、我々の他に、スイスDorphan社、スペインMinoryx社などの開発を進めている。この両社と我々は、共同研究を進めている。特に、Minoryx社が進めて居る化合物は、従来の基質競合阻害剤と異なり、アロステリックに作用する新規化合物の開発を目指しており、新しいコンセプトである。一方、フランスLYSPGENE社が進めている、アデノ随

伴ベクターによるGM1-ガングリオシドーシスに対する遺伝子治療は、当社Web Site上、およびアメリカのGM1-ガングリオシドーシス患者会CureGM1のWeb Siteにおいて情報が提示されていたが、詳細な現状についての情報は入手出来なかった。今後は、これらと直接連絡をとり、情報収集に努める必要があると考えられた。

#### D . 考察

日本人GM1-ガングリオシドーシス患者は推定で数十家系が存在することが推測されているが、現在情報があるのは10例以下である。今後は家族会との連絡を通し、患者登録体制を構築する必要があると考えられた。また、次世代シーケンサーにより見つかった症例も報告されており、診断法に関する見直しも必要と思われる。

一方、我々の開発しているシャペロン治療薬は、原理的には遺伝子治療法などの他の治療法との併用による相乗効果が期待されている。今後、これら新規治療法の開発に関し、さらなる情報収集を行ってゆく必要があり、また、国際共同治験などに関する情報にも注目する必要がある。

#### E . 結論

GM1-ガングリオシドーシス患者家族会に関する情報収集を行った。シャペロン療法や遺伝子治療法などの新規治療法に関する最新動向の情報を得た。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Front S, Biela-Banaś A, Burda P, Ballhausen D, Higaki K, Caciotti A, Morrone A, Charollais-Thoenig J, Gallienne E, Demotz S, Martin OR. (5aR)-5a-C-Pentyl-4-epi- isofagomine: A powerful inhibitor of lysosomal

-galactosidase and a remarkable chaperone for mutations associated with GM1-gangliosidosis and Morquio disease type B. Eur J Med Chem. 2017; 126:160-170.

2. García-Moreno MI, de la Mata M, Sánchez-Fernández EM, Benito JM, Díaz-Quintana A, Fustero S, Nanba E, Higaki K, Sánchez-Alcázar JA, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Fluorinated Chaperone- $\alpha$ -Cyclodextrin Formulations for  $\alpha$ -Glucocerebrosidase Activity Enhancement in Neuronopathic Gaucher Disease. J Med Chem. 2017; 60(5):1829-1842.
3. Okada Y, Ueda E, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Higashi T, Motoyama K, Arima H, Matuso M, Higaki K, Ohno K, Nishikawa J, Ichikawa A. Role of 6-O- $\alpha$ -maltosyl- $\alpha$ -cyclodextrin in lysosomal cholesterol deprivation in Npc1-deficient Chinese hamster ovary cells. Carbohydr Res. 2018; 455:54-61.

#### 2. 学会発表

1. 檜垣 克美 シャペロン療法の最新状況. 第 22 回日本ライソゾーム病研究会. 2017 年 10 月 28 日, 東京

#### H . 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