

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

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 鳥取大学研究推進機構研究基盤センター准教授

#### 研究要旨

ライソゾーム病脳病態に有効性を示す新規治療法ケミカルシャペロン療法について、我々は、GM1-ガングリオシドーシスに対する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、および診断マーカー開発や遺伝子治療法などに関する動向について、調査研究を行った。

#### A．研究目的

ケミカルシャペロン（または薬理学シャペロン）療法とは、低分子酵素安定化活性を持つシャペロン化合物を用い、患者細胞内で欠損している酵素活性を復元することで効果を発揮する方法である。我々はこれまで、ライソゾーム加水分解酵素  $\beta$ -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 GM1-ガングリオシドーシスの脳病態に有効なシャペロン化合物の開発を行ってきた。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、疾患バイオマーカーの開発も必要となる。さらには、シャペロン療法の開発に有用な、遺伝子治療法など他の治療法に関する動態を調査し、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。また、疾患バイ

オマーカーの開発も行われている。そこで、それらの開発研究の現状に関する情報収集を行うとともに、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。家族会とは、我々のシャペロン療法の開発研究に関する情報を共有すると共に、スイス Dorphan 社などの海外のシャペロン療法開発研究や、疾患バイオマーカーの開発に関する情報を得た。また、第2回 Asia-Pacific Lysosomal Conference（オークランド，ニュージーランド）に出席し、欧米における遺伝子治療開発研究に関する情報の収集を行った。

#### 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。近年、次世代シーケンサーにより見つかった症例も複数報告されており、診断法に関する見直しも必要と思われる。

疾患バイオマーカー開発に関し、スイスDorphan社から報告があった。我々も今後このマーカーの検証を行うとともに、脳病態を反映する新規バイオマーカーの探索研究も必要と考えた。欧米で進められている遺伝子治療の臨床応用とともに、我々の開発しているシャペロン治療薬の併用療法など、今後、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る。また、国際共同治験などに関する情報に関しても引き続き情報を得る必要がある。

#### 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。シャペロン療法の開発、疾患バイオマーカー開発、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. Mena-Barragán T, García-Moreno MI, Sevsek A, Okazaki T, Nanba E, Higaki K, Martin MI, Pieters RJ, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Probing the inhibitor

versus chaperone properties of sp2-iminosugars towards human b-glucoocerebrosidase: a picomolar chaperone for Gaucher disease. *Molecules* 2018

#### 2. 学会発表

1. Higaki K. “Development of pharmacological chaperone therapy for lysosomal storage diseases.” 2<sup>nd</sup> Asia-Pacific Lysosomal Conference, Auckland, New Zealand, 2019.2.
2. 難波栄二, 檜垣克美. 「 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ欠損症に対する新規シャペロン化合物の開発」第 60 回日本小児神経学会, 千葉, 2018.6

#### 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

## 作成上の留意事項

### 1. 「A. 研究目的」について

- ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

### 2. 「B. 研究方法」について

- (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

- (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

### 3. 「C. 研究結果」について

- ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。

### 4. 「F. 健康危険情報」について

- ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。

### 5. その他

- (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。

- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。