

ライソゾーム病

細胞は生きています。人が物を食べるように、細胞は細胞の外から栄養物を取り入れ、それを消化し、エネルギー源としています。消化された後の代謝産物（細胞のゴミです）は細胞の外に排出されるか、細胞の中で処理されます。細胞の中で代謝産物を処理するところ（ごみ処理工場）がライソゾームです。代謝産物を処理するためには、たくさんの酵素が必要です。その酵素のどれかが生まれつき欠けているのがライソゾーム病です。例えばグリコーゲンを分解してエネルギーにする酵素が欠けていれば、細胞の中にグリコーゲンが溜まり、細胞は元気がなくなります。その欠けた酵素を細胞内にうまく取り込むようにさせ、病気を治療する試みがなされています。その一つにケミカルシャペロン療法があります。シャペロンとは若い女性が社交界にデビューする際に付き添う年上の女性を意味しています。若い女性は酵素で、社交界はライソゾームです。年上の女性はシャペロンというわけです。

ライソゾーム病という病気

【研究課題】ライソゾーム病に対するケミカルシャペロン療法の確立

鈴木 義之

国際医療福祉大学大学院 特任教授

■ヒトのからだと細胞、そしてライソゾーム

われわれ人間のからだは、100兆とも1000兆ともいわれる膨大な数の細胞が臓器や組織を形成し、呼吸、消化、排泄、血液循環などの機能を分担しています。細胞自体もきわめて複雑な組織体で、多様な機能を持った細胞内小器官と呼ばれる構造体から成り立っています。ライソゾームもその一つです（図1）。

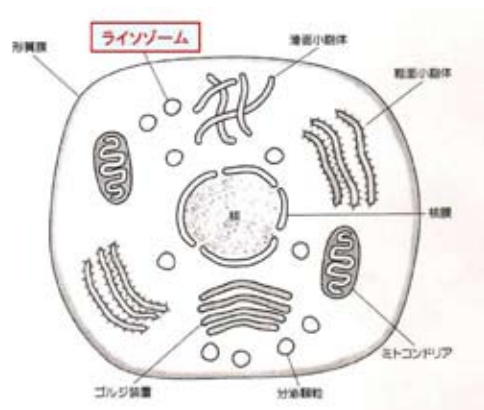


図1 細胞の構図模式図

多くの特殊な構造物があり、たんぱく質合成、呼吸、エネルギー供給、消化排泄などの機能を分担している。ライソゾームはそのひとつであり、酸性の環境で多くの加水分解酵素が順序良く働き、高分子化合物を分解してゆく。

ライソゾームは細胞外から取り込んだ異物、あるいは細胞内で不要になった代謝産物を段階的に分解し、細胞外に排泄するか細胞内で再利用しています。その分解過程には多くの酵素がかかっています。われわれの体内は、細胞内でも細胞外（たとえば血液）でも中性の環境ですが、ライソゾームのみ酸性の環境で、加水分解酵素が順序よく働き、化合物を消化しています。ライソゾームはいわば細胞内の消化器官です。

■ライソゾーム病とは

ライソゾームではたらく酵素（ライソゾーム酵素）はそれぞれ固有の遺伝子情報に基づいて合成されます。ある遺伝子の構造が変化すると（遺伝子変異）、対応する酵素たんぱく質の構造も変化し、機能障害を起こします（酵素欠損）。代謝産物（基質）の消化は途中で止まり、ライソゾームに蓄積し、細胞の機能が正常に働かなくなります。その結果、全身性の遺伝病としての症状が出現します。それがライソゾーム病です。ライソゾーム酵素は全身どこでも一様に働いているわけではなく、生理的狀態で活発に働く組織に強い病変が現れます。特に脳の症状が強い病気が多いのが特徴です（神経遺伝病）。

その中で G_{M1} ガングリオシドーシスというライソゾーム病が我々の治療法開発のターゲットです。大部分の患者さんは乳児期に発達の停滞、けいれん、視力障害などの症状で始まり、急速に進行します。重症心身障害児として医学的にも社会的にも多くの問題を抱えています。脳の神経細胞に特有な代謝化合物（ガングリオシド）が過剰に蓄積することにより、機能障害がおこります（図2）。この病気はすでに遺伝子レベルでの診断が可能です。

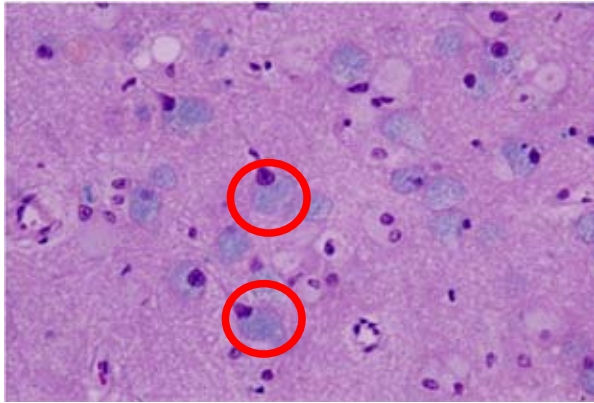


図2 G_{M1} ガングリオシドーシス患者脳の神経細胞
神経細胞はまるく膨らみ、細胞質への蓄積（青色）が著しい。

■ライソゾーム病治療の試み

ライソゾーム病の根本的な治療目標は遺伝子の正常化ですが、まだ実験室レベルの研究にとどまっています。ゴーシェ病はじめ、いくつかの病気に対する治療法として、正常な酵素を患者さんの血液に注入するという酵素補充療法が試みられています。肝臓や脾臓、骨髄などの病変に有効であることが確認され、世界中で治療が続けられています。しかし酵素という蛋白質を血液に注入し

ても、血液脳関門という、脳組織を保護する特殊な生体システムが存在するため、酵素は神経細胞に到達することができません。この難点を克服するための努力はなされていますが、現在のところ成功していません。

■ G_{M1} ガングリオシドーシスとケミカルシャペロン療法

そこで新しい試みとしてわれわれが開発の努力をしているのがケミカルシャペロン療法です。分解されずに細胞に蓄積している基質の構造に近い低分子化合物は、試験管内で酵素の阻害剤としてはたきません。ところが細胞内では、この分子は変異酵素を安定化し、変異酵素をライソゾームに輸送する機能を持ちます。そして、活性が失われたと思われた酵素たんぱく質がライソゾームで再び息を吹き返す、というパラドックスが成立します。これをシャペロン効果と呼んでいます（図3）。

この新しい分子治療の原理と細胞レベルでの有効性を20世紀末に全身血管病であるファブリー病について確認したあと、21世紀に入ってから脳障害の治療という目標を掲げて、 G_{M1} ガングリオシドーシス、ゴーシェ病について細胞実験、動物実験を進めてきました。 G_{M1} ガングリオシドーシスについては、NOEVというシャペロン化合物が遺伝子組換えモデルマウスに臨床的に有効であることを確認しました。NOEVは血液脳関門を通過します。

この成果をもとに、今後はこの新しい薬剤の実験動物に対する安全性を確かめ、さらに臨床試験に進む準備をしているところです。この方法でこれまで治療法がなかった脳の遺伝病に対する経口薬剤治療が確立すれば、その医学的社会的な意義は極めて大きいと考えます。

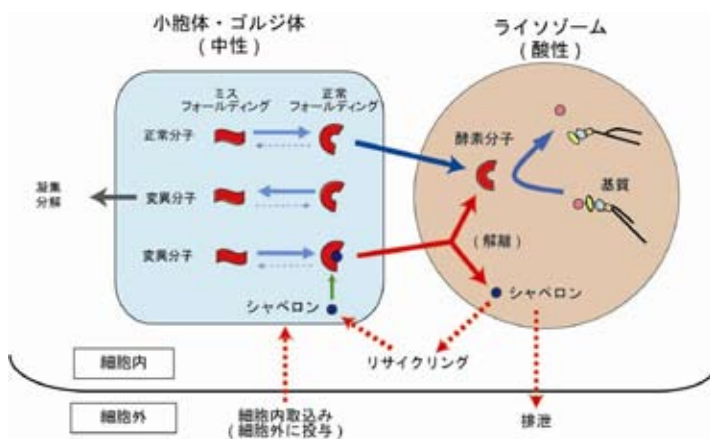


図3 細胞内シャペロン効果の理論的模式図

基質類似の構造を持つ低分子化合物を細胞外から投与すると、細胞内で不安定な構造を持つ変異酵素の正常な立体構造構築を助け、分子を安定化し、結合する。この分子複合体はライソゾームに無事に輸送され、ライソゾームの酸性環境で自動解離する。シャペロンは細胞外に排泄されるか、小胞体にリサイクリングされ、変異酵素に対する分子介助を繰り返す。

Suzuki et al: *Perspect Med Chem* 3: 7-19, 2009 を改変。