

平成28年1月

## 成田綾 学位論文審査要旨

主 査 島 田 美 樹

副主査 難 波 栄 二

同 前 垣 義 弘

### 主論文

pH-responsive pharmacological chaperones for rescuing mutant glycosidases

(変異グリコシダーゼ救済のためのpH感受性薬理的なシャペロン)

(著者：Teresa Mena-Barragán、成田綾、Dino Matias、Gustavo Tiscornia、難波栄二、  
大野耕策、鈴木義之、檜垣克美、José Manuel Garcia Fernández、  
Carmen Ortiz Mellet)

平成27年 Angewandte Chemie International Edition 54巻 11696頁～11700頁

### 参考論文

1. Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease

(電子瞳孔計によるゴーシェ病の対光反射異常)

(著者：成田綾、白井謙太郎、久保田智香、高山留美子、高橋幸利、小貫孝則、  
沼倉周彦、加藤光広、濱田悠介、酒井規夫、大野敦子、浅見麻耶、松下翔子、  
林安里、熊田知宏、藤井達哉、堀野朝子、井上岳司、九鬼一郎、浅川賢、  
石川均、大野光洋、西村洋子、玉崎章子、前垣義弘、大野耕策)

平成26年 Annals of Clinical and Translational Neurology 1巻 135頁～140頁

# 学位論文要旨

## pH-responsive pharmacological chaperones for rescuing mutant glycosidases (変異グリコシダーゼ救済のためのpH感受性薬理的なシャペロン)

ゴーシェ病はライソゾーム酵素である酸性 $\beta$ -グルコシダーゼ (GCase, EC3.2.1.45) の遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。臨床的には、神経症状の有無と進行速度により非神経型と神経型に分類され、本邦では神経型が多い。

現在、標準治療としてヒト組み換え酵素製剤を利用した酵素補充療法が開発されているが、酵素製剤は血液脳関門の通過が十分でないことから神経症状への効果は乏しい。そこで、血液脳関門を通過しうる低分子化合物を用いて変異酵素蛋白質の構造を安定化し、残存酵素活性を上昇させるシャペロン療法の開発が行われている。現在報告されているシャペロン化合物の多くは対応するライソゾームグリコシダーゼに対する基質競合阻害剤ないしは共有結合同型失活剤であり、高濃度投与で平衡状態になった後は阻害活性を示し、その有効性が失われてしまうことが問題である。そこで本研究は、ライソゾーム酸性環境下で活性型から不活型に変換することで、シャペロン効果を最大限に発揮しうる新規のpH感受性シャペロン化合物を合成し、その有用性をゴーシェ病とファブリー病で検討した。

### 方法

GCaseに対するシャペロン化合物として、従来GCaseに対する強力な活性中心結合同型競合阻害剤として知られるイミノ糖の一つであるデオキシノジリマイシンに、酸感受性官能基の一つであるオルトエステル基を結合させた新規ノジリマイシン誘導体3化合物 (6a-c) とその不活性型化合物 (7) を合成し、酵素蛋白質に対する特異的試験管内阻害活性、酸性環境下での加水分解性を測定した。シャペロン効果の検討は、患者由来培養皮膚線維芽細胞を用い、化合物添加後の変異GCase酵素活性上昇効果を測定した。ファブリー病 (欠損酵素  $\alpha$  ガラクトシダーゼ:  $\alpha$ -gal) に関しても同コンセプトで合成した新規化合物 (13) と不活性型化合物 (14) を合成し、同様の検討を行った。

### 結果

GCaseに対する3化合物 (6a-c) は試験管内において、中性条件下でヒトGCaseに対する特

異的阻害活性を示し、酸性条件下では阻害活性を示さなかった。酸水解性をHPLCで検討した結果、37 °Cの中性条件下では3日後も失活型への変換は10%以下と安定していたが、酸性条件下では90分で完全に失活型へ変換された。ヒト患者線維芽細胞にて、変異酵素のライソゾームへの輸送を促し、酵素活性を上昇させ、高濃度投与時の阻害活性を示さなかった。 $\alpha$ -galに対する化合物も同様に濃度依存的なシャペロン効果を認めた。

## 考 察

以上の結果は、今回合成したpH感受性シャペロン化合物は変異グリコシダーゼに対する競合阻害作用を示さない新規化合物である可能性を示した。今後、pH感受性シャペロン化合物は他のライソゾーム病に広く応用可能な手法となり得ると考える。

## 結 論

オルトエステル結合型pH感受性化合物は幅広いライソゾーム病に対する有望な新規シャペロン化合物である。