

29【P2】Ⅱ-340

ファブリー病に対する新規治療法の開発:活性部位特異的シヤペロンによる変異酵素の正常化

○石井 達^{1,2}, 樊 建強²(¹帯広畜大,²マウントサイナイ医大)

【目的】ファブリー病は α -ガラクトシダーゼ A の遺伝的活性低下に起因する糖脂質蓄積症である。我々は活性部位特異的に作用するケミカルシヤペロンを用いて変異酵素を正常化し、酵素活性の上昇による新規治療法の開発を目的としてその作用機構と有効性を検討した。【方法】ファブリー病患者由来変異酵素(R301Q)をCOS7細胞で発現し、ケミカルシヤペロン 1-deoxyl-galactonojirimycin (DGJ)添加の影響を細胞内酵素量及び局在性について検討した。また、変異酵素を発現するトランスジェニックマウスに DGJ を投与し、各臓器での酵素活性の変化を検討し、特に標的臓器の一つである心臓について酵素量の変化を調べた。

【結果及び考察】R301Q を COS7 細胞で発現させると正常酵素の 10%以下の活性と低く、正常酵素が 46kDa の成熟体として認められたのに対し、R301Q は主に 50kDa の前駆体として認められ、酵素量も著しく少なく、細胞内での速やかな分解が考えられる。DGJ の添加により酵素活性は正常の約 40%まで回復し、成熟体酵素量の顕著な増加が認められた。また非添加では R301Q は ER マーカーである Bip と一致した局在が認められたが、DGJ 添加によりリソソームマーカーである LAMP2 と一致するようになり、ER からリソソームへの速やかな移行において DGJ が関与することが明らかとなった。DGJ 3 mg/kg/day、2 週間の経口投与により各臓器の酵素活性は顕著に増加し、心臓では 13.8 倍に活性上昇した。また、容量依存的に成熟体酵素量の増加が認められた。また免疫組織学検討から心筋細胞での酵素量の増加が認められ、有効性が期待できる結果が得られた。また、140 日間の長期投与でも体重に変化はなく、DGJ は臨床応用可能な薬剤であると考えられる。