DNW-21008 の概要

課題名　　：ムコ多糖症 II 型脳病態に有効な新規低分子アロステリックシャペロン薬の開発

主任研究者（Principal Investigator）：
檜垣 克美（国立大学法人鳥取大学染色体工学研究センター）

ステージ： 最適化

【標的疾患】

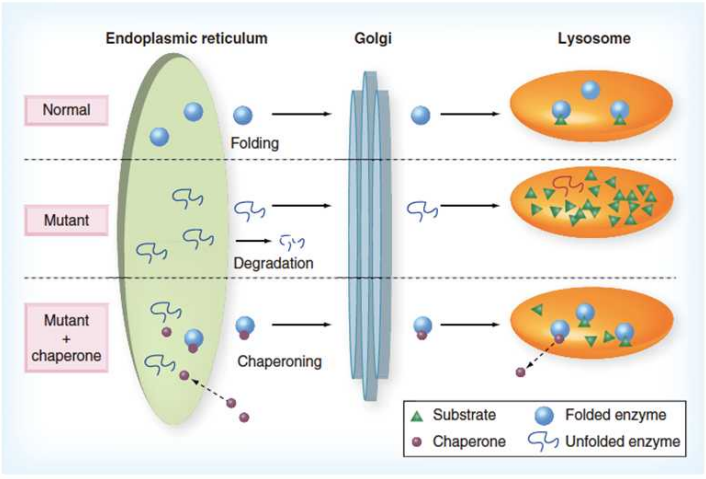
ムコ多糖症 II 型

【創薬標的】

ライソゾーム加水分解酵素（イズロン酸-2-スルファターゼ）

【創薬コンセプト】

ムコ多糖症 II 型の患者では、ライソゾーム酵素のイズロン酸-2-スルファターゼに変異がみられ、折りたたみ構造の異常により小胞体で酵素が合成された後、速やかに分解されるため、酵素活性が著しく低下又は消失する。その結果、基質であるヘパラン硫酸とデルマタン硫酸が全身に蓄積し、特異顔貌、関節拘縮、骨変形、角膜混濁、精神発達遅滞などの臨床症状が発症する。そこで、変異型酵素に対して、アロステリックシャペロン化合物を結合させ、構造異常を補正し、小胞体での分解を逃れ、ライソゾームへの輸送を促進することで酵素活性を上昇させる。これにより、基質の蓄積を抑制し、中枢神経症状をはじめとした症状の改善を目指す。（下図）



ライソゾーム病に対するシャペロン療法の原理

【ターゲットプロダクトプロファイル】

中枢移行性を保持し、経口投与可能な、ムコ多糖症 II 型脳病態（中枢神経症状）を改

善する薬剤

【モダリティの設定】

低分子化合物

【創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス】

以下のことが PI らにより明らかにされている。

1) ヒトイズロン酸-2-スルファターゼに対する高効率な試験管内化合物スクリーニング系を独自に確立し、培養細胞試験系も一部の変異に関して構築した。
2) これらを用いて予備的なスクリーニングを実施し、酵素活性上昇効果を有する化合物を複数確認している。

また、スクリーニングステージにおいて、以下のことを明らかにした。

1) ハイスループットスクリーニング及び二次評価により、変異型酵素に対する酵素活性上昇（シャペロン効果）を示す複数の低分子化合物を得た。また、これらの化合物は、薬物動態試験により中枢移行性を有していることを確認した。

【科学的、技術的な優位性】

1) 血液脳関門を通過する低分子化合物は、従来の酵素補充療法が効果を示さない中枢神経症状に対し有効性が期待できる。また、全身の広範な組織にも分布するため、酵素補充療法で効果が得られにくい部位での有効性も期待できる。
2) シャペロン治療薬は、経口投与が可能であることから、酵素補充療法と比べて患者の負担軽減に寄与する。正常酵素蛋白質に対しても安定化活性を示すため、他の治療法（酵素補充療法や遺伝子治療法）との併用による相乗効果が期待されることから、幅広い応用が可能な画期的な治療薬となる可能性がある。
3) GM1-ガングリオシドーシスに対するシャペロン薬の開発実績から、化合物の探索系、培養細胞試験及びマウス投与試験に至るまで、独自のノウハウの蓄積がある。

【支援ステージにおける目標】

スクリーニングにより見出したシャペロン活性を示す低分子化合物を、ヒト変異酵素を発現させた病態モデル動物に投与し、薬効を評価する。

【関連特許】

無し

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。