

平成30年11月20日
(公財) 東京都医学総合研究所
(学) 明治薬科大学
(株) アルティフ・ラボラトリーズ

ファブリー病治療のための新規酵素（改変型 NAGA）の遺伝子治療薬開発に関する
uniQure 社とのライセンス契約締結、及び、開発開始についてのお知らせ

公益財団法人東京都医学総合研究所（理事長：田中啓二、東京都）、学校法人明治薬科大学（理事長：奥山徹、東京都）、株式会社アルティフ・ラボラトリーズ（代表取締役社長：相川聖一、東京都）は、共同で開発したファブリー病（*1）治療のための新規酵素（改変型 α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ、改変型 NAGA（*2））のアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター（*3）による遺伝子治療薬開発のためのライセンス契約を、欧州の遺伝子治療薬開発企業 uniQure biopharma B.V.（*4）（最高経営責任者：Matt Kapust、オランダ・アムステルダム）と本年5月に締結しました。その後、uniQure 社では基礎的な検討を行っていましたが、良好な結果が得られたとのことで本格的な開発に着手することとなりましたので、お知らせします。

ファブリー病は、ライソゾームの中にある α -ガラクトシダーゼ A（GLA）が欠損あるいは機能不全になり、グロボトリアオシルセラミド（Globotriaosylceramide、Gb3）などの糖脂質が体内に蓄積することにより発症する遺伝病です。ファブリー病の治療法としては、組換えヒト GLA の酵素補充療法（*5）等があり一定の治療効果を示していますが、酵素に対する抗体産生により免疫反応などの有害副反応や治療効果の減弱を起すことも報告されています。改変型 NAGA は、酵素補充療法に使用される GLA 酵素製剤の課題を解決するために、東京都臨床医学総合研究所（現在の東京都医学総合研究所）に所属していた櫻庭均（現 明治薬科大学）、田島陽一、川島育夫らが開発し、明治薬科大学で櫻庭、兎川忠靖、月村考宏らが発展させた改良酵素であり、 α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ（NAGA）に GLA 活性を持たせた酵素です。改変型 NAGA は、GLA の活性を有しているので、ファブリー病で蓄積する Gb3 などの糖脂質を分解することができます。一方で、タンパク質としての構造は NAGA の構造とほぼ変わりがないため、GLA が欠損しているファブリー病患者に投与しても、ファブリー病患者は出生時から天然の NAGA を有しているため、免疫反応を生じ難いと考えられます。遺伝子治療は、酵素補充療法のように定期的に点滴静注をする必要がないなどのメリットがあります。しかし、一度、治療を開始すると容易にはその遺伝子の発現を止めることができません。そのため、酵素補充療法に用いる酵素製剤よりも安全性が高い酵素（その酵素の遺伝子）を用いる必要があります。今回、uniQure が改変型 NAGA をファブリー病の遺伝子治療薬のターゲット酵素にしたのは、その予想される安全性に着目したためです。

今後も、東京都医学総合研究所と明治薬科大学は、uniQure の開発の支援を行い、少しでも早くファブリー病患者の皆様へ本治療薬をお届けし、ファブリー病患者の皆様の回復と QOL の向上のために貢献して参ります。

【問合せ先】

（東京都医学総合研究所）知的財産活用センター：青木、電話：03-5316-3114
（明治薬科大学）産学連携・研究支援室：市川、電話：042-495-8624
（アルティフ・ラボラトリーズ）R&D センター：松澤、電話：03-6721-8514

【用語説明】

*1 ファブリー病

ファブリー病は、ライソゾームの中にある α -ガラクトシダーゼ A (GLA) が欠損あるいは機能不全になり、グロボトリアオシルセラミド (Gb3) などの糖脂質が体内に異常に蓄積することにより発症する遺伝病で、厚生労働省による指定難病のひとつです。X 染色体連鎖性遺伝形式をとり、日本における正確な発生頻度は不明ですが、これまでに行われた新生児ハイリスクスクリーニングの結果から 8,000-9,000 人に 1 人程度と推測されています。症状としては、四肢の痛み、低汗症、被角血管腫、角膜混濁、消化器障害、難聴、腎障害、心障害や脳血管障害などを引き起こします。

*2 改変型 NAGA (α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ)

GLA と類似の構造を有する α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ (NAGA) の活性部位の 2 アミノ酸を置換することにより、NAGA に GLA 活性を持たせた改変酵素です。その分子構造は NAGA とほぼ変わらないため、GLA が欠損しても NAGA を有するファブリー病患者さんに投与した場合、免疫反応を起し難いと期待されます。

改変型 NAGA の物質特許 (遺伝子特許も含む) は、東京都医学総合研究所とアルティフ・ラボラトリーズが有しています。

*3 アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター

AAV は、分裂細胞及び非分裂細胞のいずれにも感染できる能力があり、遺伝子を様々な細胞に運ぶことができます。また、導入された目的の遺伝子が長期にわたり発現されます。近年、これらの特徴を生かし、AAV ベクターは遺伝子治療用のベクター (遺伝子の運搬体) として用いられることが増えています。

*4 uniQure

オランダ・アムステルダムに本社を置く遺伝子治療薬のメーカーで、欧州ではじめて遺伝子治療薬の製造販売承認を受けました。AAV 由来のベクターを用いた遺伝子治療法の開発を行っていて、業界をリードする生産能力も有しています。現在、血友病 B 型やハンチントン病などの遺伝子治療薬の開発も進めています。

*5 酵素補充療法

特定の酵素が先天的に欠損あるいは機能不全となっている遺伝病患者に対して、正常な組換え酵素を体外から投与して、症状を改善する治療法です。酵素を欠損している遺伝病患者さんに当該酵素を投与すると、異物として認識され、免疫反応を起す場合があります。現在、ゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病、ムコ多糖症 I 型・II 型・IVA 型・VI 型およびライソゾーム性酸性リパーゼ欠損症に対する組換え酵素製剤が認可されています。