

## 2-2. 中枢神経症状を伴うライソゾーム病 に対する新しい治療

開発本部 開発企画部 係長 エグゼクティブフェロー 常務取締役・研究本部長  
川島 聡, 佐藤 裕史, 藺田 啓之  
JCR ファーマ株式会社

### ▼ Summary

ライソゾームは50種類以上の加水分解酵素を含む細胞小器官であり、これらの酵素の遺伝的欠損または機能異常により基質がライソゾーム内に蓄積しライソゾーム病が発症する。ライソゾーム病は進行性の難病であり、全身のさまざまな組織や臓器に基質が蓄積して多様な機能障害を生じる。欠損酵素の補充によって身体症状の治療が進んできた一方で、中枢神経症状に対しては有効な治療手段に乏しく、この課題を克服するために新たな治療法の研究や新薬開発が進められている。

本稿では、ライソゾーム病における中枢神経症状の発生機序と、現在試みられている治療法とを概説し、中枢神経症状への効果が期待される最新の治療薬についても紹介する。

### ▼ Key Words

ライソゾーム病, 神経変性, 中枢神経症状, 酵素補充療法, 血液脳関門

### ○ はじめに

ライソゾームは細胞小器官の1つで、生体膜で覆われた球状の構造を有している。その内部に含まれる50種類以上の加水分解酵素は、タンパク質、ムコ多糖、脂質などの基質を分解する。これらの酵素に遺伝的欠損や機能異常が生じると、基質が分解されないままライソゾーム内に蓄積して、細胞や組織に機能障害を生じる。このようにライソゾーム酵素の遺伝子異常により生じる疾患群をライソゾーム病と総称する。

疾患により異なるが、粗な顔貌、骨変形や関節拘縮、肝脾腫、筋緊張低下、皮膚症状、心機能障害、精神運動発達遅滞や知的障害をはじめとした中枢神経症状など、ライソゾーム病では末梢から中枢まで多岐にわたる症状

を呈する<sup>1)</sup>。

ライソゾーム病の代表的な治療法は酵素補充療法であり、先天的に欠損している酵素を体外から補充して治療効果を発揮する<sup>2)</sup>。ライソゾーム酵素の多くは、マンノース6リン酸(mannose-6-phosphate ; M6P)という糖鎖をもつ糖タンパク質である。静脈内投与された酵素は、ヒト細胞表面のM6P受容体に結合したのち、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれ、その後ライソゾーム内に輸送されて、過剰に蓄積した基質を分解する。酵素補充療法は、ライソゾーム病における多様な全身症状の改善に大きく貢献してきたが、骨や関節、目、筋肉などの組織には酵素が移行しないため、これらの組織における症状には奏効しない。とりわけ、血液脳関門により、酵素のような分子量の大きなタンパク質は脳実