

“改変型NAGA”

免疫反応を回避できるファブリー病治療用酵素

【 概要 】

目的：

生体内で安定で、かつ、免疫反応を誘導しない新規のファブリー病治療薬“改変型 α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ”(改変型NAGA、Mod. NAGA)の開発を行った。

開発酵素：

ホモロジーモデリングの手法を用いて、 α -ガラクトシダーゼ(GLA)様の基質特性を有する改変型NAGAを作製した。[Fig.1] 本酵素は全体の構造は、 α -NAGAの構造を保ったまま、GLA活性を有する酵素である。

改変型NAGAの特長と効果：

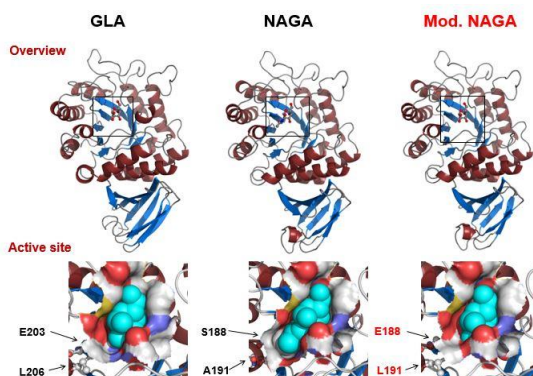
- 1) 天然の α -NAGAがGLAよりも安定であることと同様に、改変型NAGAもより安定であった。また、血流中から細胞内への取り込みに関与しているマンノース 6-リン酸残基を末端に有するN結合型糖鎖をより多く有していた。
- 2) ファブリー病の既存薬であるGLA製剤の繰り返し投与を受けたファブリー病患者の血清に対して、改変型NAGAは免疫反応を起さなかった。[Fig.2] これは、ファブリー病患者も天然の α -NAGAを有しているためであると考えられる。したがって、改変 α -NAGAは、GLAが欠損しているファブリー病患者に対しても、安全に使用できると期待される。
- 3) ヒト α -NAGA-Tg ファブリー病マウスを作成し、改変型NAGAの繰り返し投与を行ったが、改変型NAGAに対する抗体の産生は検出されなかった。
- 4) ヒト α -NAGA-Tg ファブリー病マウスに改変型NAGAの繰り返し投与を行い、ターゲット組織でのファブリー病のバイオマーカーであるGb3とLyso-Gb3の蓄積を調べたところ、**対照群と比較し、いずれの組織においても、Gb3とLyso-Gb3の蓄積を抑えることができた。**[Fig.3] 加えて、免疫電顕において、Gb3の蓄積の減少も確認した。

【 結論 】

改変型NAGAは、安全性の高い新たなファブリー病酵素補充療法薬となる可能性を示した。また、改変型NAGA遺伝子は、遺伝子治療や細胞治療(再生医療)への応用も可能である。

【 改変型NAGAの特長と効果 】

Fig. 1 改変型NAGAの分子モデリング



改変型NAGAはGLAと立体構造、及び、酵素活性部位が類似している。この類似性を活用し、分子表面は α -NAGAで、かつ、GLA活性を有する酵素を開発した。

Fig. 2 改変型NAGAは、既存薬GLAを投与されたファブリー病患者の血清には反応しない。

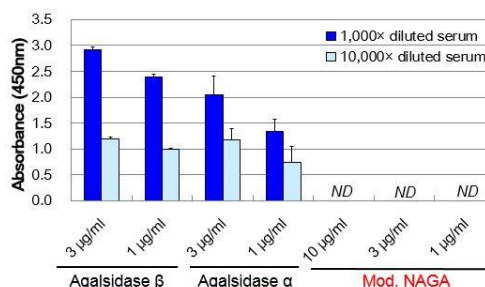
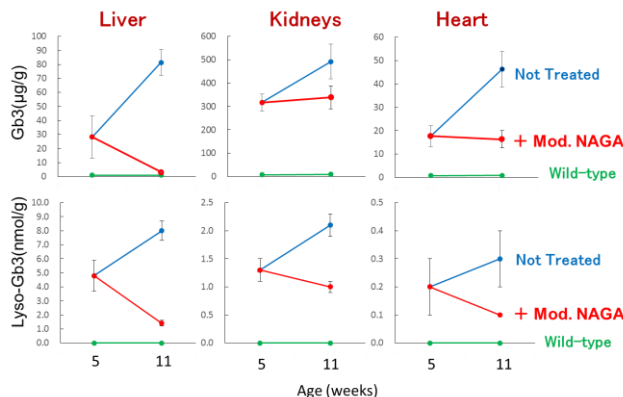


Fig. 3 改変型NAGAは、ヒト α -NAGA-Tg ファブリー病マウスの心臓・腎臓・肝臓においてGb3とLyso-Gb3の蓄積を抑制する



“ 改变型NAGA ”

免疫反応を回避できるファブリー病治療用酵素

【 引用文献 】

Use of a Modified α -N-Acetylgalactosaminidase in the Development of Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease, Youichi Tajima, Hitoshi Sakuraba, et.al., Am J Hum Genet, 85, 569–580, 2009

【 特許 】

1. 基質特異性を変換した新規高機能酵素, PCT/JP2006/323509, 特許取得国 JP, US, DE, GB, FR, ES, IT, IL, TW
2. 酵素補充療法用医薬組成物, PCT/JP2008/059604, 特許取得国 at JP, US, DE, GB, FR, ES, IT

【 適用領域・応用領域 】

ファブリー病の新規治療薬としての改变型NAGAの開発を目指していただける企業の方を求めています。ご興味を持っていただきました企業には、秘密保持契約のもとで**最新の情報も提供いたします。**酵素補充療法へ適用のみでなく、**遺伝子治療や細胞治療(再生医療)**への応用も可能ですので、是非ご検討ください。

【 お問合せ先 】

公益財団法人東京都医学総合研究所(都医学研)
知的財産活用センター (TLO)
シニアマネジャー、副センター長 青木 一正
シニア アソシエイト 塚原 涼子
E-mail: chizai@igakuken.or.jp

