

令和 5 年 6 月 23 日

報道機関 各位

希少疾患・ポンペ病治療薬開発の鍵となる化合物の創製に成功

■ 概要

富山大学 附属病院薬剤部 加藤敦 教授、工学部生体機能性分子工学 豊岡尚樹 教授、岡田卓哉 助教および北里大学 薬学部の田中信忠教授らの研究グループは、国指定難病^{*1}であるリソソーム病^{*2}の一種であるポンペ病^{*3}治療薬開発の鍵となる極めて有望な化合物の創製に成功しました。本研究では、ポンペ病の原因酵素に対し親和性を示すイミノ糖の窒素原子に化学修飾を施すことで、活性中心近傍の脂溶性ポケットに対して強固な相互作用を新たに形成できること、さらにその親和性が劇的に向上することを明らかにしました。

本研究成果は、多様な変異を持ち治療が難しいとされてきたポンペ病に対して、より汎用性の高く実用的な候補化合物の創製に繋がるものと期待されます。

本研究成果は、令和5年（2023年）6月14日（水）に医薬品化学分野の権威ある米国化学会誌「Journal of Medicinal Chemistry」にオンライン掲載されました。

■ 研究内容

リソソーム病の一種であるポンペ病は、糖加水分解酵素（以下、グリコシダーゼ）のひとつであるリソソーム酸性 α -グルコシダーゼ^{*4}が欠損することで細胞内にグリコーゲンが異常に蓄積する病気です。本疾患に対する有効な低分子医薬品としては、現在臨床試験中の1-デオキシノジリマイシン（DNJ）^{*5}が挙げられ、DNJはグルコースと極めて類似した構造をしています。このように本疾患の低分子医薬品の化合物デザインとしては「糖との相同性」、すなわち糖の構造を模倣することが有効な手段であると考えられてきました（図1）。

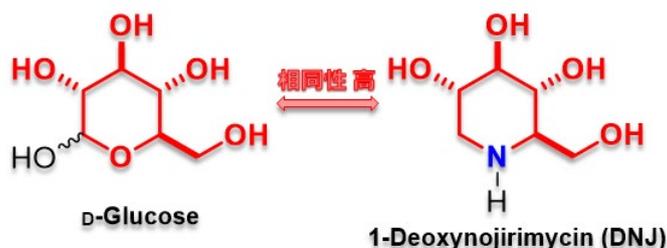


図1 D-グルコースとDNJの構造式

今回の研究では天然に存在する糖類似化合物の中でも、マメ科植物 *Angylocalyx boutiqueanus* に含まれる 1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール (DAB) ^{※6} に着目しました。DAB は D-フルクトース^{※7} に類似した構造を有することから、さまざまなグリコシダーゼに対して阻害活性を発揮する一方、その選択性が課題であり、また阻害の強さも中程度であることから、医薬品としての応用は全く期待されていませんでした。

しかし、DAB の窒素原子上にさまざまな置換基、特にフェニルブチル基^{※8} を導入すると、糖との相同性は低くなるものの、活性が劇的に向上し、また選択性も改善されることを明らかにしました (図2)。特に DAB の窒素原子上に (*p*-トリフルオロメチル) フェニルブチル基を導入した化合物 **5g** にはポンペ病患者のリソソーム酸性 α -グルコシダーゼの活性を増加させる可能性が示唆され、その効果は現在臨床試験中の 1-デオキシノジリマイシン (DNJ) と同等でした (図3)。

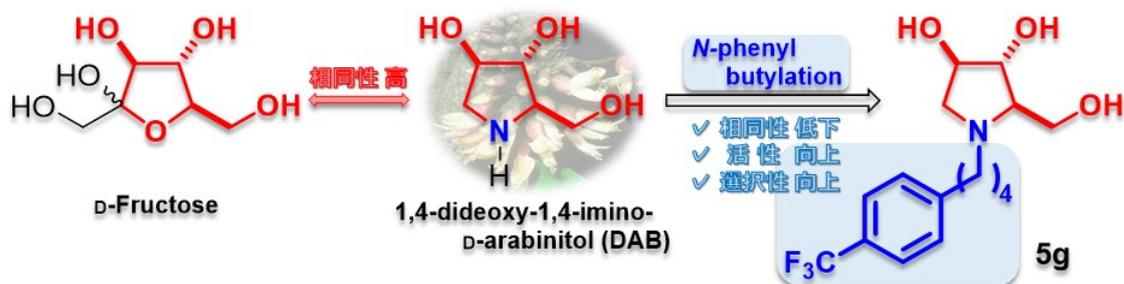


図2 D-フルクトースと DAB の構造式と化合物 **5g** のデザイン

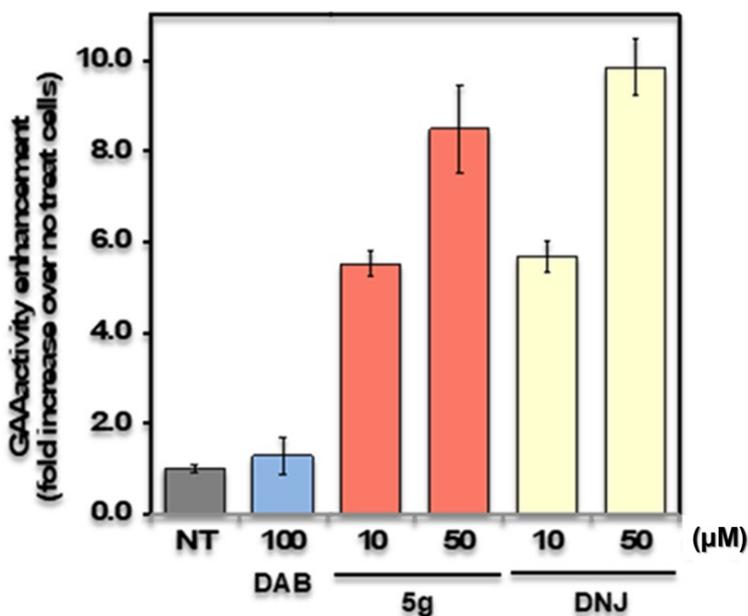


図3 ポンペ病患者線維芽細胞を用いた DAB、DNJ および化合物 **5g** の効果

■今後の展開

ポンペ病を始めとする希少疾患は、患者数が少ない故に製薬メーカーによる治療薬開発が立ち後れています。現在、ポンペ病の治療法としては、欠損した酵素を外部から補充する酵素補充療法が実用化されていますが、酵素製剤を2週間に1回、点滴より静脈注射を行う必要があり、更に治療が一生続くため治療費が高額となり、患者の負担が大きくなってしまいます。また継続的に高濃度の酵素を点滴するため、効果が徐々に失われてしまうという欠点があります。

本研究により見出された化合物 **5g** は、「低分子化合物」であり、経口投与が可能であると考えられ、患者の負担軽減や酵素製剤との併用により相乗的な治療効果が期待されます。今後は化合物 **5g** のポンペ病治療薬としての有効性について臨床研究を通して検証していきます。

また本研究のもう1つのポイントは、ドッキングシミュレーションと試験管レベルでの構造—活性相関、更に患者由来細胞を用いた検証実験を繰り返すことにより、従来見過ごされてきた酵素に存在する化合物の結合ポケットを発見した点にあります。本発見をもとに、今後、より強力な候補化合物が見いだされる可能性が高いと考えられます。

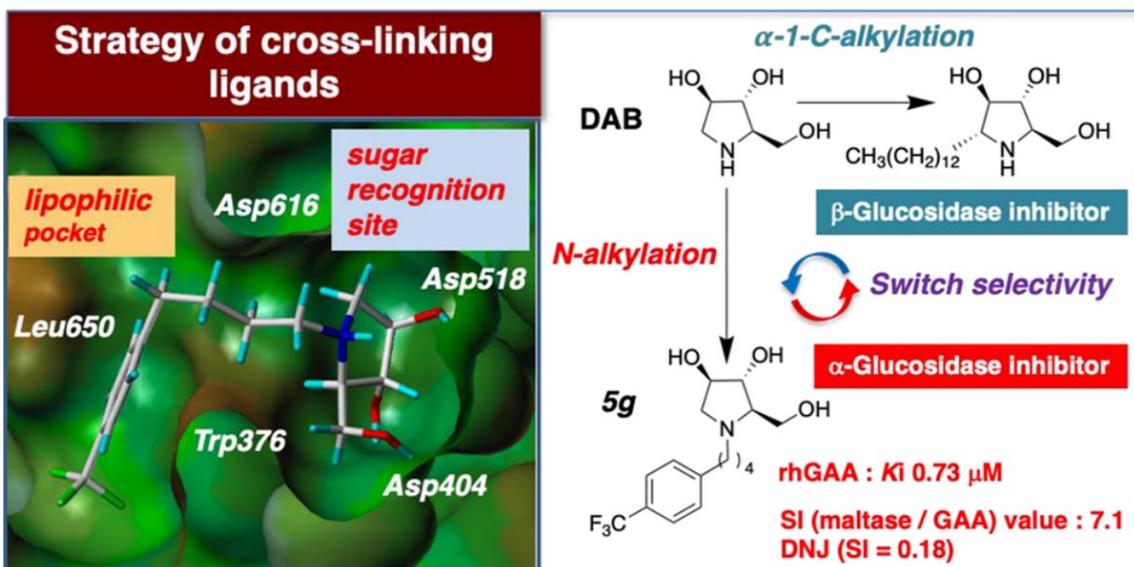


図4 研究概要図

【用語解説】

※1 難病

難病とは、発病の原因が明確でないために治療方法が確立しておらず、長期の療養を必要とする疾患である。2015年施行の「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」では、以下の4つの要素を全て満たす疾患を難病であると定義している。

- 1) 発病の機構（原因）が明らかでない
- 2) 治療方法が確立していない
- 3) 希少な疾患である長期の療養を必要とする
- 4) 長期の療養を必要とする

※2 リソソーム病（指定難病19）

細胞内にある小器官であるリソソームには、体内の不要となった物質（タンパク質・脂質・糖質など）を分解するさまざまな酵素が存在する。リソソーム病は酵素が欠損しているために、分解されるべき物質が体内に蓄積する疾患の総称である。欠損する酵素の種類により約60種の疾患が知られており、日本では約1,500人の患者が存在すると推定されている。代表的な疾患としてゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病、ムコ多糖症などが含まれている。

※3 ポンペ病

酸性 α -グルコシダーゼという酵素が欠損、あるいはそのはたらきが低下することでグリコーゲンが筋肉の細胞に蓄積する疾患である。徐々に筋力が低下し、心臓機能の低下、呼吸困難などの症状が現れる。日本では約300人の患者が存在すると推定されている。現在の治療法としては、欠損した酵素を外部から補充する酵素補充療法が実用化されている。具体的には酵素製剤を2週間に1回、点滴より静脈注射を行う必要がある。治療費が高額であり、治療が一生続くため、患者の負担が大きい。

※4 酸性 α -グルコシダーゼ

リソソームに局在する酸性加水分解酵素であり、体内でブドウ糖の集合体であるグリコーゲンなどの分解を担う酵素である。ポンペ病の原因酵素である。

※5 1-デオキシノジリマイシン（DNJ）

イミノ糖と称される糖類似アルカロイドであり、桑の葉やツユクサに含まれる化合物の一種である。DNJは α -グルコシダーゼ阻害剤として、抗高血糖、抗肥満、抗ウイルス活性など多彩な薬理学的性質を示す。

※6 1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール (DAB)

アフリカ等に生息するマメ科植物 *Angylocalyx boutiqueanus* に含まれる化学式 $C_5H_{11}NO_3$ で表される化合物である。古くから α -グルコシダーゼ阻害剤として、糖尿病治療薬や抗ウイルス薬としての応用が期待されていた。

※7 D-フルクトース

化学式 $C_6H_{12}O_6$ で表される糖の一種である。白色の結晶であり、全ての糖類の中で最も水に溶け、ハチミツ、メロンなどに多く含まれている。

※8 フェニルブチル基

化学式 $-(CH_2)_4C_6H_5$ で表される原子団。

【論文詳細】

論文名：

Design and pharmacological chaperone effects of *N*-(4'-phenylbutyl)-DAB derivatives targeting the lipophilic pocket of lysosomal acid α -glucosidase

著者：

Atsushi Kato^{1,*}, Izumi Nakagome², Maki Kise¹, Kousuke Yoshimura¹, Nobutada Tanaka^{2,*}, Robert J. Nash³, George W. J. Fleet⁴, Yota Kobayashi⁵, Hayato Ikeda⁶, Takuya Okada^{5,6,*}, Naoki Toyooka^{5,6}

¹ Department of Hospital Pharmacy, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan.

² School of Pharmacy, Kitasato University, Tokyo 108-8641, Japan.

³ Institute of Biological, Environmental and Rural Sciences / Phytoquest Limited, Plas Gogerddan, Aberystwyth, Ceredigion, SY23 3EB, United Kingdom.

⁴ Chemistry Research Laboratory, Department of Chemistry, University of Oxford, Oxford, OX1 3TA, United Kingdom

⁵ Graduate School of Pharma-Medical Sciences, University of Toyama, Toyama 930-8555, Japan.

⁶ Faculty of Engineering, University of Toyama, Toyama 930-8555, Japan.

掲載誌：

Journal of Medicinal Chemistry

DOI: [org/10.1021/acs.jmedchem.3c00637](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00637)

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学 附属病院薬剤部

TEL: 076-434-7860 (直通)

教授 加藤 敦

Email: kato@med.u-toyama.ac.jp

富山大学 工学部生体機能性分子工学

TEL: 076-445-6859 (直通)

助教 岡田 卓哉

Email: tokada@eng.u-toyama.ac.jp

北里大学 薬学部創薬物理化学

TEL: 03-3443-7780 (直通)

教授 田中 信忠

Email: tanakan@pharm.kitasato-u.ac.jp