



平成30年7月27日

ムコ多糖症原因酵素 Iduronate 2-sulfatase の効果的な機能回復法を開発
～Ⅱ型ムコ多糖症治療へ新しい可能性～

【本研究成果のポイント】

- Ⅱ型ムコ多糖症は Iduronate 2-sulfatase (IDS) 酵素の遺伝子変異によって発症する希少難病です。原因となる変異 IDS がコードするタンパク質は、小胞体関連分解と呼ばれる異常なタンパク質を処理する機構で分解されることを解明しました。
- 小胞体関連分解による変異型 IDS タンパク質の分解を抑制すると、酵素としての働きが改善することを見出しました。
- 今回の結果は、根治が難しく対症療法のみが治療の選択肢であるⅡ型ムコ多糖症の根本的治療法確立に繋がることを期待されます。

【概要】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科ストレス分子動態学 齋藤 敦 准教授、同分子細胞情報学 今泉 和則 教授、広島大学病院腎臓内科 正木 崇生 教授、岐阜大学大学院医学系研究科 深尾 敏幸 教授、米国 Nemours/Alfred I. DuPont Hospital for Children 戸松 俊治 教授らの研究グループは、難治性疾患の一つであるⅡ型ムコ多糖症の発症原因となる変異型 IDS 酵素の分解システムと、変異型 IDS 酵素の新しい機能回復法を見出しました。この発見は、これまで治療の選択肢が対症療法のみで、根治が難しかったⅡ型ムコ多糖症の新しい治療戦略開発に発展することが期待されます。

本研究成果はロンドン時間の2018年7月24日「Cell Death & Disease」オンライン版に掲載されました。

＜発表論文＞

論文タイトル

Shutdown of ER-associated degradation pathway rescues functions of mutant iduronate 2-sulfatase linked to mucopolysaccharidosis type II

著者

Yosuke Osaki, Atsushi Saito*, Soshi Kanemoto, Masayuki Kaneko, Koji Matsuhisa, Rie Asada, Takao Masaki, Kenji Orii, Toshiyuki Fukao, Shunji Tomatsu, Kazunori Imaizumi* *: Corresponding Authors

掲載雑誌

Cell Death & Disease

DOI 番号

10.1038/s41419-018-0871-8

【背景】

生体内で不要になった物質は、細胞内のリソソームと呼ばれる場所で分解されます。ムコ多糖症は、リソソームの内部に存在する加水分解酵素が欠損もしくは機能を喪失することによって、本来なら分解されるべきグリコサミノグリカンが大量に蓄積する疾患です。この疾患は、日本では特定疾患に指定されており、Ⅰ型からⅨ型の病型に分けられています。このうちⅡ型はハンター病ともいわれ、日本における本疾患の約半分を占めています。Ⅱ型ムコ多糖症はリソソーム酵素である IDS の遺伝子変異を原因とする難治性疾患です。1～2歳ごろから特徴的な顔貌、骨格変化、関節の可動性低下や精神発達遅滞などが観察されはじめ、重症型の場合は成年前に達する前に死に

至ります。現状では骨髄移植か IDS タンパク質を身体に注入する酵素補充療法による対症療法のみが治療の選択肢ですが、これらの治療法は骨格変化や精神発達遅滞にはほとんど効果を示さず、新しい根本的治療法の開発が強く望まれています。

【研究成果の内容】

IDS タンパク質は小胞体で合成され、リソソームに運ばれてグリコサミノグリカン分解します。今回の研究で、変異遺伝子から翻訳された IDS タンパク質が、本来の IDS タンパク質とは異なり、小胞体関連分解と呼ばれる異常なタンパク質処理システムによって速やかに分解されることを見出しました。そのため変異型 IDS タンパク質は、本来存在しているリソソームにたどり着けないためにグリコサミノグリカンを分解できず、グリコサミノグリカンの大量蓄積を招き、Ⅱ型ムコ多糖症が引き起こされるという発症メカニズムが明らかになりました（図 1）。

さらに、小胞体関連分解による変異型 IDS タンパク質の分解を人為的に妨げると、変異型 IDS タンパク質がリソソームに到達するようになり、グリコサミノグリカンを分解するための酵素活性が回復することを突き止めました（図 2）。

【今後の展開】

変異型 IDS タンパク質の分解を抑え、リソソームに輸送することができれば酵素機能が発揮されます。すでに知られている小胞体関連分解システムの働きを抑制するような化合物が、Ⅱ型ムコ多糖症の治療薬に適しているか検討を行う必要があります。また、変異型 IDS タンパク質を速やかにリソソームに送り届けるような薬を開発すれば、Ⅱ型ムコ多糖症の根本的治療薬に繋がる可能性が期待できます。

【参考資料】

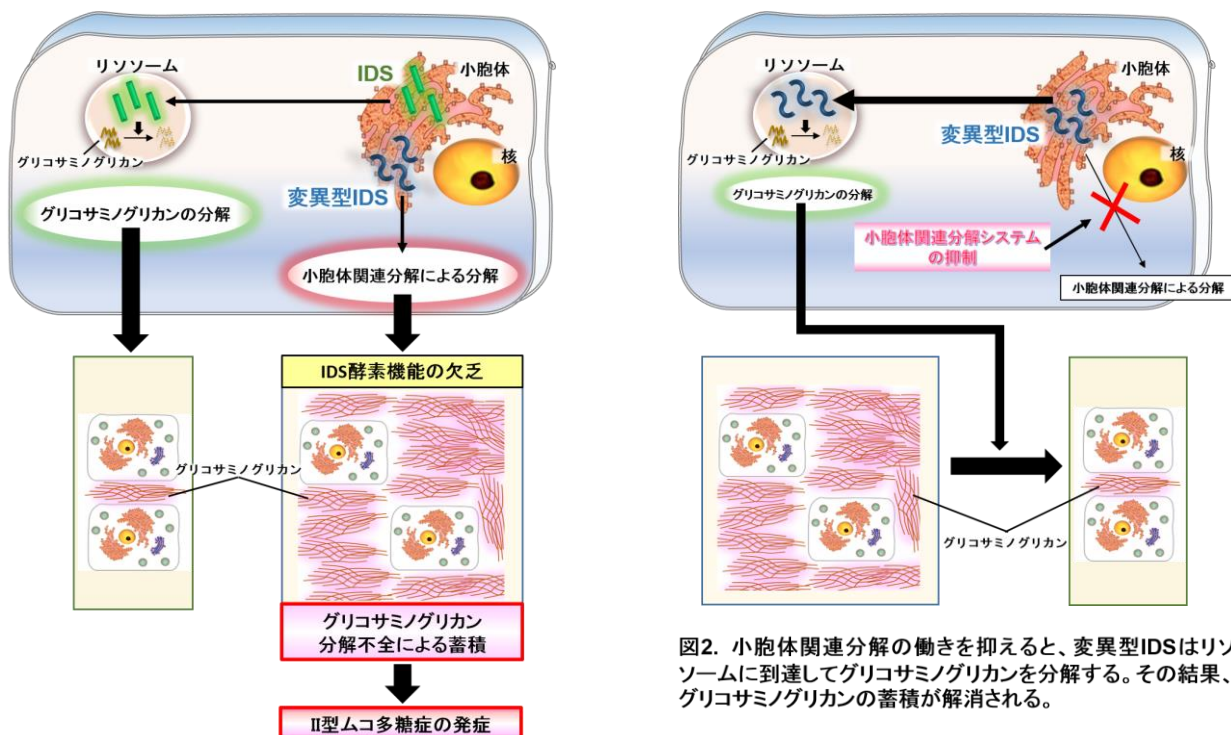


図1. 小胞体で合成されたIDSはリソソームに運ばれて、グリコサミノグリカンを分解する。変異型IDSはリソソームに運ばれず、小胞体関連分解で速やかに分解される。グリコサミノグリカンは分解不全に陥って蓄積し、Ⅱ型ムコ多糖症が発症する。

図2. 小胞体関連分解の働きを抑えると、変異型IDSはリソソームに到達してグリコサミノグリカンを分解する。その結果、グリコサミノグリカンの蓄積が解消される。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 齋藤 敦（さいとう あつし）
 Tel : 082-257-5131 FAX : 082-257-5134
 E-mail : saitoa@hiroshima-u.ac.jp
 発信枚数 : A4版 2枚（本票含む）