



特別インタビュー

シャペロン療法の生みの親

鈴木義之博士に聞く

シャペロン療法の生みの親 鈴木義之博士に聞く

私たちの体は、約200種類、60～100兆個もの細胞から構成されています。それぞれの細胞の中では、さまざまな酵素が働くことで、エネルギー、栄養素、細胞の材料などが絶えず作り出され、同時に、老廃物や不要になった物質の処理が行われています。なかでも、ライソゾームという小さな球形の構造体(細胞小器官)は、さまざまな種類の「水を利用して物質を酸性の条件で分解する酵素(加水分解酵素)」をもっており、タンパク質、糖、脂質などを分解しては再利用に回すリサイクル機能を果たしています。

ところが、「ライソゾームで働くべき酵素の遺伝子に異常(遺伝子変異)」があることが原因でおきる先天性の病気(ライソゾーム病)があります。このようなライソゾーム病では、「分解されるべき物質」がライソゾーム内に過剰にたまり、脳、神経、血管、臓器などの機能が障害されてしまいます。発症する年齢や症状は、「どの酵素の遺伝子のどこに、どのような異常があるのか」によって異なります。

ライソゾーム病の治療には、大きく二つのアプローチがあります。一つは、足りない酵素を体外から補充するという「酵素補充療法」で、遺伝子変異を持つすべての患者さんに使えます。もう一つは「シャペロン療法」とよばれるもので、遺伝子の構造に変化が生じているため、細胞の中で機能が発現できない患者さんが対象になります。このタイプの遺伝子変異をもつ患

者さんの細胞では酵素自体は作られるものの、「決められたかたち(立体構造)に折りたたまれる過程」が正しく行われないために、できた酵素がうまく働きません。シャペロン療法は、このような状態を薬で修復し、酵素を正常なかたちに戻すことで機能を果たせるようにします。

シャペロン療法の薬の開発には長い時間がかかりましたが、2016年、世界ではじめて「糖脂質の分解に関わる酵素(α -ガラクトシダーゼ)の折りたたみを正す内服薬」が欧州で発売されました。この薬には、遺伝子変異により折りたたみがうまく働かない酵素の

「特定の部位」に結びつくことで、正しいかたちに戻す作用があります。すると、酵素は機能を取り戻し、本来の存在部位であるライソゾームへと運ばれていきます。その

酵素の

「異常な折りたたみ」を正す、 シャペロン療法

後のライソゾーム内での反応についてはきちんと証明されていませんが、酸性の環境に反応して酵素が薬を手放し、かわりにライソゾーム内に異常にたまっていた糖脂質と結びついて分解していくことが理論的に予測されています。

このようなシャペロン療法の薬は、遺伝子変異の起き方によって、同じ種類のライソゾーム病に対しても効く場合と効かない場合とがあります。したがって、シャペロン療法の効果を最大限に引き出すには、患者さんの遺伝子情報をきちんと調べ、薬剤の有効性をあらかじめ予測することが重要になります。

脳の遺伝病を 飲み薬で治せるようにしたい！

—探究心がもたらしたシャペロン療法と小児科医としての思い

特別インタビュー シャペロン療法の生みの親、鈴木義之博士に聞く

「かたちに異常がある酵素を正して働くようにする」という
画期的なアプローチを見出し、薬に結びつけるための基礎研究を
長年にわたり続けてきた鈴木義之先生。

自ら「シャペロン療法」と名付けた、革新的な治療戦略を
どのようにして思いつかれたのでしょうか？

小児科医と研究者の二足のわらじを履いて歩まれた軌跡を伺いました。



お話

鈴木義之先生
東京都医学総合研究所 特別客員研究員

【略歴】

1961年 東京大学医学部卒
1966年 東京大学大学院医学系研究科修了、医学博士
1966-1967年 東京大学医学部
1967-1968年 東京女子医科大学
1968年 アルバート・アインシュタイン医科大学
1969-1971年 ベンジルベニア大学医学部
1971-1986年 東京大学医学部
1982-1988年 国立武蔵療養所神経センター／国立精神・神経センター神経研究所
1988-1999年 東京都臨床医学総合研究所
1994-1998年 国際小児神経学会理事長
1999-2013年 国際医療福祉大学臨床医学研究センター

その他、エラスムス大学・ライデン大学（オランダ）、シエナ大学（イタリア）、セビリア大学（スペイン）、北京医科大学（中国）などで共同研究、研究技術導入、診療、教育を行った。

主な研究業績：1971年 クラッペ病の欠損酵素同定
1983年 β -ガラクトシダーゼ分子の安定化・活性化
1988年 β -ガラクトシダーゼcDNAクローニング
1995年 変異 α -ガラクトシダーゼAの安定化・活性還元
1997年 GM1-ガングリオシドーシスモデルマウスの作成
1999年 ファブリー病シャペロン
2003, 2013年 GM1-ガングリオシドーシスシャペロン
2004, 2016年 ゴーシェ病シャペロン
2006, 2009年 シャペロン療法概念提示



聞き手

西村尚子
サイエンスライター

▶ 小児科医でありながら、脳について研究されるようになったきっかけとは？

脳の病気には、医学部学生時代から興味をもっていました。卒業後は内科にするか小児科にするか迷ったのですが、子どもが好きというのと、子どもには原因不明の進行性の脳の病気も多いと考えたことで、小児科医になりました。

その代表ともいえるのが、難病のテイ・サックス病でした。脳内にGM2という脂質がたまり、運動機能と知的機能の障害が進行する病気です。今では、私たちの細胞にある「ライソゾーム」という構造体の中で、化学反応を媒介する酵素が

遺伝子の異常によって機能の低下を起し、本来分解されるはずのGM2が過剰に蓄積するのだとわかっています。

医学部卒業後約7年間は、診療をしていたのですが、東京大学伝染病研究所(現 医科学研究所)に「テイ・サックス病の脂質を分析する専門家がいます」と聞き、患者さんからいただいた病理組織の分析をお願いしたところ、「分析するには大量の組織が必要」と、今思うと信じられない要求を受けて驚きましたが、これが契機となって、後に「ライソゾーム病」と総称されるようになる病気の研究を始めることになったのです。1960年代なかばの話です。

アメリカで始まった本格的な基礎研究生活

▶ その後は一貫して基礎研究を続けられたのですね。

1968年に米国ニューヨークのアルバート・アインシュタイン医大、続いて翌年フィラデルフィアのペンシルベニア大医学部に行く機会に恵まれました。東大医学部の先輩である鈴木邦彦先生の研究室です。ただし、半年でフィラデルフィアに移動することになっていたの、ニューヨークでは脂質分析の基礎を学んだだけでした。

ペンシルベニア大でも、最初の9か月は研究棟の完成を待ちながら文献を読み、細々と実験をしていました。以後、本格的に患者さんの臓器を分析し、酵素を測定することを始めました。

ある時小児病院の症例検討会で、原因不明で進行性の脳症状を示す乳児例の提示があり、クラッペ病という遺伝病の可能性を私が指摘したら、それが正解でした。これがきっかけで、鈴木邦彦先生のご指導を受けながらクラッペ病の酵素異常についての研究を行い、この病気がガラクトセブロシドという糖脂質を分解する酵素の欠損症であることを突き止めました。

帰国後は東京大学医学部、国立精神・神経センター神経研究所、東京都臨床医学総合研究所、国際医療福祉大学などで、一般小児科や小児神経科の診療を続けながら、分子レベルの実験や解析を進め、シャペロン療法という新たな治療概念を提唱することになりました。

▶ ライソゾームについて、少し詳しくご説明いただけますか？

ライソゾームは、私たちの細胞(図1)に存在する袋状の構造体です。その内部は酸性の環境で、細胞内で産生された老廃物を多くの酵素が消化・分解しリサイクルを行います。

この構造体が発見されたのは1956年ですが、「ライソゾーム」という名前が認知されるようになったのは、発見者のド・デュブらがノーベル生理学医学賞を受賞した1974年以後のことです。それまでは、テイ・サックス病はヘキサミンダーゼ、クラッペ病はガラクトセブロシダーゼという酵素異常の病気、といった理解だったのですが、以後まとめてライソゾーム病と認識・分類されるようになりました。

▶ ライソゾームにある酵素の異常による病気は、すべてライソゾーム病なのです。

はい、現在50種ほどのライソゾーム病が知られています。ただし同じ名前の病気でも、遺伝子にどのような変化があるのかは、患者さんごとに違います。ライソゾーム病の多くは脳神経系に異常がみられますが、肝臓、骨、眼球、腎臓などに障害があらわれるものもあります。大多数は乳幼児期に発症しますが、思春期以後、成人になってから発病する患者さんもいます。

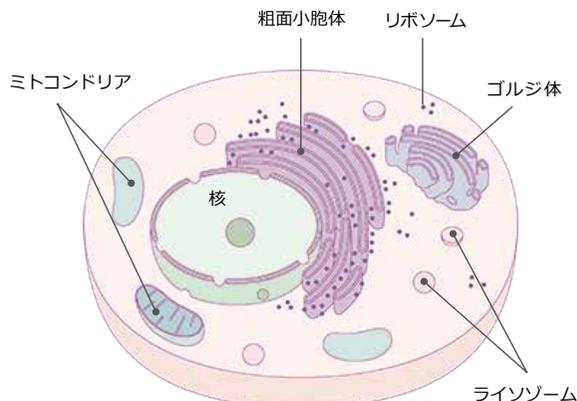


図1: ヒトの細胞

シャペロン療法に至るまでの分子の研究

▶ その後の研究はどう展開されたのでしょうか？

1970～1990年代に遺伝子(図2)やタンパク質などを分子レベルで扱えるようになりました。この時期、1978年から数年間にわたり、私はオランダのエラスムス大学(ロッテルダム)とライデン大学(ライデン)に何度か短期間滞在し、「連鎖解析」、「DNAの構造解析」、「相補的DNAのクローニング」、「一つの細胞の酵素活性の微量測定」などの手法を学びました。

これらの技術を使って2つのライソゾーム病の研究を始めました。ひとつはGM1-ガングリオドーシスで、 β 結合のガラクトース分解酵素の障害により、主に乳児期に症状が発現する進行性の脳の病気です。もうひとつはファブリー病で、 α 結合のガラクトース分解酵素の障害により全身の血管病が発生し、小学生の時期に手や足の末端に強い痛みが発生します。しかし成人になってから腎臓病、心筋梗塞、脳梗塞の徴候が出てから診断される例も少なくありません。

1990年代には、治療がらみの研究ではファブリー病が先行し、患者さん由来の「一見、酵素活性が失われている」培養細胞の環境を整えることにより、いわば「酵素が生き返る」という現象が見つかりました。最初はガラクトース、次に似た構造の化合物DGJ¹⁾(1-デオキシガラクトノジリマイシン)を

培養液に添加すると、失われたように見えた酵素のはたらきが回復したのです。

GM1-ガングリオドーシスについても同じ方向性の研究を行っていました。まず人工的に β -ガラクトシダーゼという酵素の遺伝子を破壊したマウス(ノックアウトマウス)を作り²⁾、その遺伝子をさらに作り変え、酵素の機能を少しだけ発現させることができました。そして、NOEVという化合物が、この疾患モデルマウスの脳で酵素活性を復元することを確認しました³⁾。さらに新しい化合物6S-NBI-DGJも見つかりました⁴⁾。

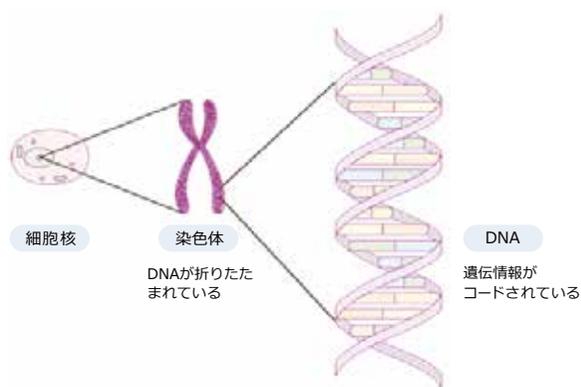


図2：遺伝情報と染色体

かたちの異常を正せばよい、という斬新な発想

▶ 「酵素の折りたたみ異常を正す」というシャペロン療法を思いつかれましたが、その経緯とは？

これまでのいくつかの研究結果も踏まえ、私は「酵素分子が細胞の中で合成されていても、その最終的な立体構造が不安定なために、すぐに分解されてしまうのではないかと予測しました。そして最終的に「遺伝子の異常により、酵素が欠損しているように見える現象」には、次の3つの可能性がある」と結論づけました⁵⁾。

1. 酵素分子そのものが作られない
2. 酵素分子の立体構造に大きな変化があり、酵素としての活性がない
3. 酵素分子自体に活性はあるが、その立体構造が不安定なため速やかに分解され、活性が発現しない

酵素分子の治療を考える場合、タイプ1と2は、酵素を体外から補充するしかないでしょう。ただしタイプ2では、酵素分子を何らかの新しい方法で(現在は無理でしょうが)正常又は正常に近いかたちに修正できれば、活性を回復させること

ができるかもしれません。

これに対しタイプ3では、不安定な立体構造、つまり「酵素タンパク質の折りたたみ」を何らかの方法で正すことができれば、活性を蘇らせることができると予想されます。そこで、病的な変異酵素を取り出してかたちの異常をくわしく調べ、「どうやったら不安定な立体構造を安定化できるか」を検討しました。その結果、NOEVや類似の化合物が分子のかたちを安定化させることを理論的に突き止めました。このとき私は、「このアプローチはライソゾーム病治療に広く使えるのではないかと予想しました。

ところで、近世ヨーロッパでは社交界にデビューした若い貴婦人を介添えする女性を「シャペロン」と呼んでいましたが、生物学では1980年ごろから、「細胞内で合成されたタンパク質の折りたたみを補佐する別のタンパク質」が分子シャペロンと総称されるようになりました。同様に、この新しい分子治療のアプローチも「タンパク質の正しい折りたたみを補佐する治療」であることから、シャペロン療法(図3)という用語を使い始めました。

酵素のポケットと酸性条件が鍵

▶ どのようなしくみで、折りたたみが正されるのでしょうか？

少し難しい話になります。「患者さんの細胞で異常に溜まる物質」とは、元来酵素というタンパク質のポケットに結びついて分解される物質なのです。これを「基質」といいます。稀に遺伝子の変化によって酵素のかたちに大きな変化がおこると、ポケットが変形し、「基質」が結びつくことができず、酵素そのものが速やかに分解されてしまいます。そこで、「基質」のかわりに形の似た小さな化合物「シャペロン」を用意すると、「シャペロン」がポケットに入り、酵素を正常か正常に近いかたちに戻すのです。この結合体は、そのまま速やかにライソゾームに運ばれ、酸性の環境にさらされるとシャペロンを手放し、構造も機能も保たれ、ポケットで「基質」と結びついて、分解を始めます。そしてさらに他の酵素が順序良く分解を進めます。

このしくみは理論的な仮説ですが、私たちは、マウスの細胞、生きたマウス、患者さんの細胞（線維芽細胞）を使って実験を繰り返し、仮説が正しく、治療としても十分に使えることを示しました。

私たちがファブリー病について報告したDGJ¹⁾の研究は、

米国アミカス社が引き継いで薬（ミガーラスタット塩酸塩）の開発を手がけ、2016年に欧州で発売にこぎつきました。短期間の経験ですのでまだ断定できませんが、私はタイプ3のファブリー病患者さんの半分から3分の2に有効なのではないかと考えています。薬に反応する遺伝子を持つ患者さんの数によります。ちなみに、シャペロン療法では、酵素のはたらき（活性）を健康な人と同じレベルまで上げる必要はなく、GM1-ガングリオシドーシスの臨床データからは、健康な人の10%程度の活性を達成できれば十分だと予想しています⁶⁾。

他方、カナダの研究者が、風邪薬として使う去痰剤アンブロキシソール（商品名ムコソルバン）が、ゴーシェ病のシャペロン療法に使えるようなことを発見しました。ゴーシェ病は肝臓や脾臓が大きくなり、骨がもろくなるなどの全身症状が強く出ることが多いのですが、遺伝子変異の形によっては不随意運動やけいれんなどの脳症状が出てきます。これらの患者さんに、アンブロキシソールを大量に（通常量の10倍以上）投与したところ、神経症状が著しく軽快することがわかったのです。重大な副作用もありませんでした⁷⁾。この薬も近い将来、臨床の現場で使えるようになるかと期待しています。

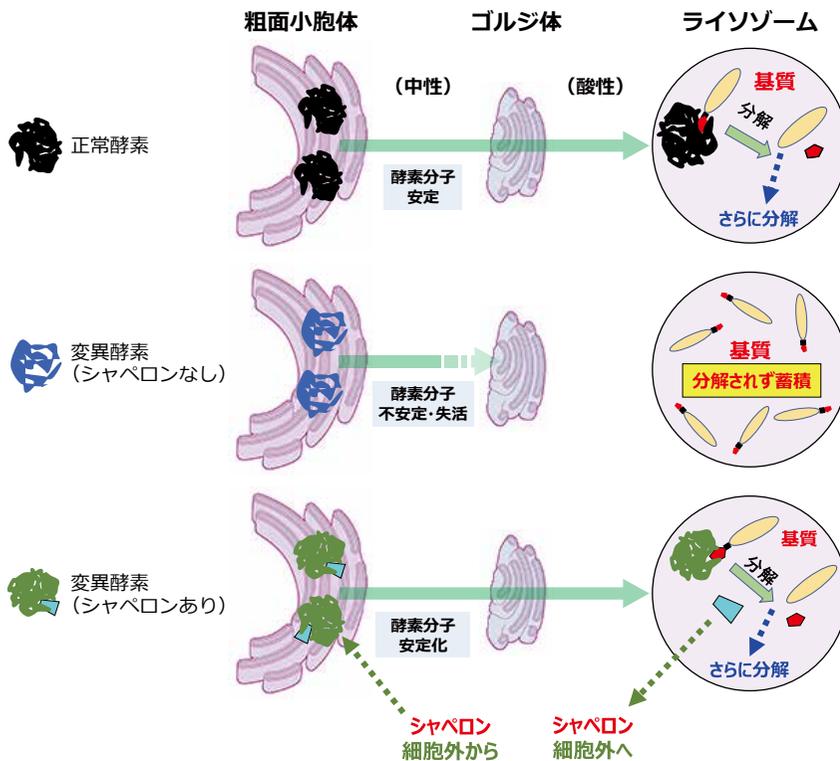


図3：シャペロン療法

モチベーションは旺盛な知的好奇心

▶ シャペロン療法のような革新的な発想はどこから生まれてくるのでしょうか？

一番は、知的好奇心だと思います。私は幼少の頃からいろいろなものに興味を持ち、当時は天文学者が言語学者になるのが夢でした。今思いかえすと、戦中戦後の物のない小学生時代にたまたま手元にあったのが、子供向けの天文学入門書と初心者用の英和辞書でした。英和辞書は文字通り読み、言語というものの面白さを知りました。

大学は漠然と理系と思っていたのですが、自分は数物系には向いていないと感じ、医学部に進みました。以後昼は診療、夕方から夜中まで化学実験という生活を、米国から帰ったあとも大学で何年も続けていました。頭を切り替える訓練になったかもしれません。

▶ ご苦労されたことはないのでしょうか？

たくさんありました。たとえば言語学者になりたかったのに、外国語、特に英語で苦労をしました。中でも翻訳は難しい。日本語の論文の英文サマリーを添削する仕事を4年くらいやりましたが、時間効率が悪く、翻訳者のお仕事の大変さが身に沁み

ました。他方、国内外の国際会議などで同時通訳のブースに入ってお手伝いをしたこともあります。特殊な医学用語は同時通訳者がとっさに単語を出すことができなくなる。日本語でも英語でも。その瞬間に横から助け舟を出す（紙にメモを書いて差し出す）という補助係をやりました。これも大変でしたが、「今日の会議の同時通訳は素晴らしかった」とお褒めの言葉をいただいたこともありました。

本業の診療とともに研究を長年続けることができて幸せでした。アメリカやオランダで研究の基礎的な考え方や手技を学び、それを自分の研究室で発展させることができました。アメリカ滞在の前半は苦労の連続でしたが、後半はおもしろいように研究が進み、滞在中に論文を20本ほど出すことができました。

ただし、東大に帰ってからは何度か「小児科医が、一生に一回出会うかどうか、という稀な病気を研究してどういう意味があるのか」と揶揄されたこともありました。基礎研究は臨床医学とは異なる世界なので、臨床の先生方に理解してもらうのは無理な話なのだと思います。私は黙って聞いていました。

基礎研究は患者さんに返す、という意気込み

▶ 先生にとって、研究とはどのような存在なのでしょう？

私は、基礎科学と臨床医学の橋渡しという意識でやってきました。基礎研究を専門とする科学者からすれば、私の研究の厳密性は低いかもしれません。分析データの精度が多少低くても医学生物学的に確実に結論が出せるデータであればいいと思っています。医師としては、治療法の開発に結びついて患者さんのためになれば、それでいいのです。常に、「基礎研究の成果を患者さんに返す」という考えのもとで研究を進めています。

▶ ファブリー病のシャペロン療法が実現した率直なご感想は？

よかったと思います。シャペロン療法の概念について発信した21世紀初めの数年間は、臨床医の方々から「面白そうだけど、難しくてよくわからない」と言われていました。例えば2005年、オーストラリアで世界神経学会という会議があったとき、呼ばれてシャペロンの話を始めると、最初は「ホントかね？」という表情をするのです。それでも、データに基づいた私の説明が進むにつれて「そうなのかもしれない」という真剣な顔つきに変わっていったことを覚えています。少しでもわかりやすくしようと、シャペロン療法の概念図を漫画風に自作したりしました。

今では、シャペロンという言葉がなじみのある医学用語に

なっています。私は現在、複数の国際的な論文データベースを用いて、10種以上のキーワードから、新しい論文を検索しています。しばらく前から「シャペロン」というキーワードの論文が多いと感じはじめたので、調べてみると1980年には12編だったのが、1990年には600以上、2000年には2300以上、2010年には4300以上と急上昇していました。また1985年に「シャペロン療法」というキーワードの論文がすでにいくつか存在していましたが、2000年には270以上、2010年には800以上になっていました。

▶ 今後のシャペロン療法の展望をお聞かせください

2016年に世界で初めて発売になったファブリー病の経口剤ミガースタット塩酸塩は、次のシャペロン治療薬開発の足がかりになると思っています。薬にするというのは、理論だけではすみません。工業化にあたっては、いろんな技術的問題が出てきます。近いうちに他の類縁疾患の薬も出てくることを期待しています（表1）。私が直接関係しているのは、いずれもグルコースやガラクトースなどの糖質の構造が標的になる病気です。小さい分子で、腸から吸収されて血液に入り、脳に運ばれます。飲み薬として脳神経系の症状を改善できると期待しています。脳への入り口には血液脳関門というバリアがあり、大きな分子の薬はこの関門を通過することが

できません。その意味で、飲み薬で脳神経系の症状を治療できるとするのは画期的だといえます。

▶ 最後に患者さんへのメッセージをいただけますか？

私は1972年に、小児科医として、たぶん日本ではじめてファブリー病の子どもの症例に出会いました。手足の痛みがひどく、とくに風呂に入ると「手が痛い、足が痛い」と言って手足を湯船から出しているというのです。学校へも行けない。当時は家庭でも学校でも「怠けている、たるんでいる」などと誤解されご本人は辛かったと思います。その後、私はファブリー病の痛みにてんかんの薬を使いましたが、あくまで対症療法でした。痛みが軽減されても、20歳を過ぎると腎臓障害が出て、中高年以降には脳梗塞や心筋梗塞などのリスクも高まります。

1990年代に入ると、酵素補充療法という、足りない酵素を外から補充する治療がまずゴーシェ病で可能になり、21世紀になってからファブリー病の治療も可能になりました。細胞への障害を食いとめるという点で素晴らしい治療法だと思います。

ますが、一生、定期的に静脈内点滴を受け、一定時間安静にしていなくてはなりません。アレルギー反応の問題などもあります。

これに対してシャペロン療法は飲み薬を使います。治療の現場では患者さんの負担が軽くなります。ただし原因となる遺伝子によって、同じ病気でもシャペロン療法による効果が期待できない患者さんがいることも事実です。今後の課題として残されます。

私の最終目標は、脳の遺伝病を飲み薬で治すことです。もちろん、すべての感染症に効く抗生物質がないように、一つの薬ですべての脳の遺伝病を治すことは期待できません。より多くの患者さんを救えるように、薬のバリエーションを増やしたり、複数の薬を併用したりする努力を続け、近い将来、脳の遺伝病を飲み薬で治せるようにしたいと考えています。

▶ 貴重なお話をありがとうございました。

表1：シャペロン療法が可能と報告された疾患⁸⁾

病態	疾患名
ライソゾーム	ファブリー病、シンドラー神崎病、GM1-ガングリオシドーシス、モルキオB病、クラブ病、ゴーシェ病、ポンペ病、GM2-ガングリオシドーシス、異染性白質ジストロフィー、ニーマンピック病A型・B型、ニーマンピック病C型、後期乳児型セロイドリポフスチノーシス、若年型セロイドリポフスチノーシス、ムコ多糖症3型、ムコリビドーシス4型
ペルオキシゾーム	副腎白質ジストロフィー、ゼルヴェーガー (Zellweger) 病
ミトコンドリア	好銀性穀物病 (argyrophilic grain disease)
アミノ酸・有機酸	フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メチルマロン酸尿症、高シュウ酸尿症
糖	ガラクトース血症1型、高インスリン型低血糖症、MAN1B1糖タンパク質合成障害
脳変性疾患	脳変性疾患一般、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、L-DOPA反応性ジストニア、プリオン病、クワイツフェルドヤコブ病
先天性ミオパチー	ミオシノパチー
その他の遺伝病	嚢胞性線維症、ウィルソン病、家族性肝内胆汁鬱滞、腎性尿崩症、網膜色素変性、眼ケラチン病、単純性表皮水疱症、Gタンパク質関連レセプター病、甲状腺ホルモン活性化2型脱ヨード酵素欠損症、低ゴナドトロピン性機能低下症、メラノコルチン4レセプター変異による早期肥満、デスミン関連心筋症
感染症	HIV感染症、コレラ
悪性腫瘍	多発性骨髄腫
老化	臓器老化

【引用文献】

- 1) Nat Med 5: 112, 1999
- 2) Glycoconjugate J 14: 729, 1997
- 3) PNAS 100: 15912, 2003
- 4) Mol Ther 21: 526, 2013
- 5) J Inherit Metab Dis 29: 471, 2006
- 6) Perspect Med Chem 3: 7, 2009
- 7) Ann Clin Transl Neurol 3: 200, 2016
- 8) Curr Bioinform 11: 421, 2016



アミカス・セラピューティクス株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目6番2号 新丸の内センタービルディング19階

NP-GA-JP-00030819