

【目的】 先天性糖鎖合成異常症 (CDG) は、不完全な糖鎖構造形成が原因となって精神・運動発達遅延、肝や消化管機能異常を起こす遺伝病である。殆どの CDG は治療法がない難病であるが、CDG タイプ 1b (CDG1b) は唯一治療が可能である。CDG1b はフルクトース 6-リン酸をマンノース 6-リン酸 (Man-6-P) に変換する酵素 PMI の遺伝子異常が原因となって、糖タンパク質糖鎖の生合成に必須な Man-6-P レベルが激減することによって発症する。それに対してマンノース (Man) を補充すると正常化されるため、Man 補充療法が治療法として利用されている。しかし、Man 療法では、長期間の大量 Man の摂取が患者負担となること、大量 Man 投与の毒性、進行性肝障害、下痢や激しい腹痛症状が報告されていることから改善が期待されている。本研究ではその改善を目的としている。

【方法】 KDN は代謝的に Man とピルビン酸から形成されるシアル酸の一種であり、細胞内で分解されて Man を与える。また、細胞毒性が低く、細胞への取り込み効率も高いメリットがあり、Man の代替薬になる可能性がある。そこで、KDN の取り込みから代謝さらに CDG 症状の緩和について、細胞レベル、個体レベルで解析した。

【結果】 種々の試行にも関わらず CDG1b 細胞である PMI ノックダウン安定株の樹立ができず、大幅に計画が遅れている。現在、PMI ノックアウトマウスの線維芽細胞を入手しており、今後、その細胞を用いて KDN 療法の有効性を検証する予定である。一方、Man と KDN の代謝物を正確に微量定量する方法など周辺技術の確立は完了した。また、KDN の細胞への取り込み機構が他のシアル酸と異なるという驚きの発見をすることができ、KDN 療法の機構解明における有用な知見になると考えている。

先天性糖鎖異常症 CDG1b の代替治療法の可能性

