

様式9

論文審査結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 231 号	氏 名	月本 準
	主 査 篠原 康雄		篠原
審査委員	副 査 流口 久会		流口
	副 査 伊藤 孝司		伊藤

学位論文題目

ヒトノイラミニダーゼ 1 細胞内結晶化の阻止とリソソーム病治療への応用

審査結果の要旨

ヒトノイラミニダーゼ 1 (NEU1) は、糖鎖非還元末端シアル酸残基の切断活性を持つリソソーム酵素である。またその活性化とリソソームへの輸送にはカテプシン A (CTSA) との会合が必須である。月本準君は、NEU1 遺伝子を哺乳類細胞で過剰発現させると細胞内 NEU1 結晶を生じるという極めて特異的な性質に着目し、その分子機構を解析するとともに、複数の NEU1 のアミノ酸置換体をデザインし、ノイラミニダーゼ活性を持ちつつ結晶化しない modNEU1 の作製に成功した。またこれまでに治療法がない、二種の NEU1 欠損症、シアリドーシス (SiD, NEU1 変異) とガラクトシアリドーシス (GS, CTSA 変異) に対し、CTSA と modNEU1 を同時搭載するプラスミドベクター及びアデノ随伴ウイルスベクター (AAV)を作製した。NEU1 又は CTSA KO 細胞や SiD 及び GS 患者由来線維芽細胞に同時遺伝子導入し、NEU1 及び CTSA 活性の治療域までの回復と、蓄積シアリル糖鎖を減少させることに成功した。また Ctsa 欠損 GS モデルマウスに AAV9-modNEU1/CTSA ベクターを脳室内単回投与することにより、欠損していた両酵素活性が回復し、蓄積シアリル糖質の減少すること、さらに、GS マウスが 5 週齢頃から発症するミオクロニー発作が AAV 投与 3 週間後には抑制されること、オープンフィールド試験における行動異常も改善することを初めて明らかにした。以上の知見から、二種の NEU1 欠損症に対する、AAV9-modNEU1/CTSA ベクターを用いる新規同時遺伝子治療法の開発が期待された。

月本君の極めて独創的な研究成果を含む本研究論文は、博士学位論文として十分価値があると判断される。