




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 15 号	氏 名	北風 圭介
審査委員	主 査	篠 原 康 雄	
	副 査	伊 藤 孝 司	
	副 査	山 崎 尚 志	

学位論文題目

プロテアーゼ抵抗性を持つ改変型ヒト β -ヘキソサミニダーゼの作製と GM2 ガングリオシドーシスモデルに対する治療効果

審査結果の要旨

北風圭介君は、リソソーム酵素の一種である β -ヘキソサミニダーゼ A (HexA) の遺伝的欠損により、脳内 GM2 ガングリオシド (GM2) の過剰蓄積と中枢神経症状を伴って発症する GM2 ガングリオシドーシス (テイ・サックス病やザンドホッフ病) の病態解明と治療法開発を目指す研究を実施した。本研究では、特にテイ・サックス病患者に対する新規脳室内酵素補充療法を開発する目的で、ヒト HexA ($\alpha\beta$ 二量体) を構成する β 鎖の一部のアミノ酸残基を α 鎖型に置換した改変型 β 鎖遺伝子を構築し、哺乳類 (CHO) 細胞に導入し改変型 HexB 恒常高発現 (0.1g 酵素/L 培養上清に分泌) 株を樹立した。また北風君は、この培養上清から改変型 HexB (mod2B) の精製法を確立するとともに、精製 mod2B を、サンドホッフ病モデルマウスの脳室内に投与 (1~2 mg/kgBW, 1~2 回) することにより、脳実質内の GM2 分解活性を回復させ、蓄積 GM2 を減少させることに成功した。さらにこの投与方法により、同疾患モデルマウスにおける運動機能低下を有意に遅延できるとともに、寿命 (16 週) を 1 ヶ月以上延長させることを示した。これらの研究成果は、*J. Clin. Invest.* 126 (5)1691-1703 にも掲載され、GM2 ガングリオシドーシスの治療法開発における貢献度は高いと考えられる。以上から、本論文は、学位論文として十分に価値があると判断された。