

于一 学位論文審査要旨

主 査 前 垣 義 弘
副主査 難 波 栄 二
同 久 留 一 郎

主論文

Molecular basis of 1-deoxygalactonojirimycin arylthiourea binding to human α -galactosidase A: pharmacological chaperoning efficacy on Fabry disease mutants

(1-デオキシガラクトノジリマイシン アリルチオウレアとヒト α -ガラクトシダーゼAの結合の分子基盤に関する検討:ファブリー病変異に対する薬理的シャペロンの効果について)

(著者:于一、Teresa Mena-Barragán、檜垣克美、Jennifer L. Johnson、Jason E. Drury、Raquel L. Lieberman、仲宗根眞恵、二宮治明、月村考宏、櫻庭均、鈴木義之、難波栄二、Carmen Ortiz Mellet、José M. García Fernández、大野耕策)

平成26年 ACS Chemical Biology 9巻 1460頁～1469頁

参考論文

1. Tuning glycosidase inhibition through aglycone interactions: pharmacological chaperones for Fabry disease and GM₁ gangliosidosis

(アグリコン結合を介したグリコシダーゼ阻害剤の最適化:ファブリー病とGM₁ガングリオシドーシスに対する薬理的シャペロンについて)

(著者:M. Aguilar-Moncayo、高井知子、檜垣克美、T. Mena-Barragán、平野友紀、由良敬、李林静、于一、二宮治明、M. I. García-Moreno、石井聡、榊原康文、大野耕策、難波栄二、C. Ortiz Mellet、J. M. García Fernández、鈴木義之)

平成24年 Chemical Communications 48巻 6514頁～6516頁

審査結果の要旨

本研究は、遺伝性ライソゾーム病のファブリー病に対し、既存のシャペロン化合物から新規の誘導体を化学設計・合成し、酵素蛋白質に対する効果を結晶構造解析、試験管内および培養細胞を用いた実験により検討したものである。その結果、新規化合物はファブリー病の変異酵素蛋白質を安定化し、酵素活性上昇効果を示し、基質蓄積の軽減とオートファジー異常の改善効果を示した。また、既存薬化合物4-PBAと新規化合物は相乗的に変異酵素活性の上昇効果を示すことが分かった。本論文の内容は、遺伝性ライソゾーム病に対する新規治療法の開発において非常に重要であり、今後の臨床応用へ発展する可能性を示唆するものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。