

平成28年1月

成田綾 学位論文審査要旨

主 査 島 田 美 樹

副主査 難 波 栄 二

同 前 垣 義 弘

主論文

pH-responsive pharmacological chaperones for rescuing mutant glycosidases

(変異グリコシダーゼ救済のためのpH感受性薬理的なシャペロン)

(著者：Teresa Mena-Barragán、成田綾、Dino Matias、Gustavo Tiscornia、難波栄二、
大野耕策、鈴木義之、檜垣克美、José Manuel Garcia Fernández、
Carmen Ortiz Mellet)

平成27年 Angewandte Chemie International Edition 54巻 11696頁～11700頁

参考論文

1. Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease

(電子瞳孔計によるゴーシェ病の対光反射異常)

(著者：成田綾、白井謙太郎、久保田智香、高山留美子、高橋幸利、小貫孝則、
沼倉周彦、加藤光広、濱田悠介、酒井規夫、大野敦子、浅見麻耶、松下翔子、
林安里、熊田知宏、藤井達哉、堀野朝子、井上岳司、九鬼一郎、浅川賢、
石川均、大野光洋、西村洋子、玉崎章子、前垣義弘、大野耕策)

平成26年 Annals of Clinical and Translational Neurology 1巻 135頁～140頁

審査結果の要旨

本研究はライソゾーム酸性環境下で活性型から不活型に変換する新規のpH感受性シャペロン化合物を合成し、そのシャペロン効果を検討したものである。ゴーシェ病変異酵素に対する新規化合物は試験管内中性条件下で特異的に酵素と結合し、酸性条件下で完全に失活型へ変換された。また、培養線維芽細胞にて、変異酵素のライソゾームへの輸送を促し、高濃度条件下で阻害活性を示さず酵素活性を上昇させた。同様のコンセプトでファブリー病変異酵素に対する新規化合物も合成し、*in vitro*にて阻害活性を示さずに酵素活性の上昇を認めた。本論文の内容は、*in vitro*で変異酵素に対する新規のpH感受性シャペロン化合物の有用性を検証したものであり、小児医学および先天代謝医学の分野におけるライソゾーム病の更なる治療法開発を推進するものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。