

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：糖鎖機能を利用した組換えリソソーム酵素の脳内補充療法の開発

2. 研究代表者名：伊藤 孝司（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授）

3. 研究概要

中枢神経障害を伴うリソソーム病の組換え酵素脳内補充療法を開発する目的で、 β -ヘキソサミニダーゼ A (HexA) の遺伝的欠損が原因で、GM2 ガングリオシドの脳内過剰蓄積を伴って発症する Sandhoff 病のモデルマウスを対象に、メタノール資化酵母変異株を用いたヒト型様糖鎖含有組換え HexA の大量発現・精製、結晶構造情報に基づく高機能化 HexA のデザイン、モデルマウス由来神経系構成細胞における糖鎖レセプターの発現解析と酵素補充効果および末梢血液から脳実質内への酵素補充技術の開発と評価を行う。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

論文や特許は比較的良くでており、努力の跡が見える。しかし本研究プロジェクトの最も重要なテーマである脳移行の研究は端緒を捕らえているものの、ほとんど進展していない。また国内外を問わず、中枢神経障害を伴うリソソーム病の酵素補充療法の有効性についてはコンセンサスが得られていない。研究費は初年度を除けば、研究代表者および共同研究者に、ほぼ均等に配分されている。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

バイオインフォーマティクスを用いた組換えヒト Hex-A の改変や、メタノール資化酵母変異株 (*O. Minuta*) による Hex-A の発現・精製、その酵素の培養細胞への取り込みと GM2 ガングリオシドの分解の確認等、研究成果はでている。しかし、最大の成果といえる酵母変異株による Hex-A 発現に関して、基本技術は本 CREST 研究開始前に既に確立しており、本 CREST ではその技術を応用・発展させた。

4-3. 今後の研究に向けて

最も重要なテーマである脳内移行技術の開発は共同研究者の名大グループとの連携を強化し、精力的かつ集中的に推進すべきである。Sandhoff 病のモデルマウスの匹数が少ない為、脳内移行の研究進展に支障がでるなら、通常のマウスでのアッセイを併用して効率的に進められたい。Hex α 、 β サブユニットについては、マンノース6リン酸をより効率的に付加するためのプロテインエンジニアリング的な改変を考慮してはどうか。

4-4. 戦略目標に向けての展望

努力の跡は認められるが、実用化への目途は立っていない。酵素の脳内移行という大変難しいテーマに取り組んでいるが、これが解決できないと末梢血液から脳実質内への酵素補充技術の開発ができない。

4-5. 総合的評価

高分子タンパク質が血液脳関門を通過できる技術が開発されれば、そのインパクトは極めて大きい。基盤的に何も分かっていないのが現状である。研究代表者はリーダーとして中心的にこの課題に取り組むべきである。