

2018/09/15

文献セミナー質問回答

Q1. 遺伝子療法の欠点は？

A1. 遺伝子療法では現在、動物実験中で、まだ、ヒトには達していませんでした。遺伝子療法は通常の治療では問題ありませんが、容量が多すぎると障害につながる可能性があり、その安全性の懸念があります。

Q2. 糖鎖以外でもライソゾーム移行させる取り組みは？

A2. モルホリンを使ってライソゾームターゲティングさせる例があります。(Ma, H. *et al. Angew. Chem.* **2014**, *53*, 10916.)

Q3. 化学シャペロンの投与量は過剰量？

A3. In-vitro の実験では 0.2mg/mL の蛋白質に対して 1M の TMAO が最もシャペロン活性を示す、というデータがあり、過剰に投与することが必要と考えられます。(Chuang, D. T. *et al. J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 40241.)

Q4. 糖鎖を細胞内に導入する手法はある？

A4. 単糖や糖蛋白質についてはトランスポーターや受容体を介した細胞内取り込みはよく知られていますが、糖鎖や保護された糖鎖がどのように取り込まれるのかについては知られていないようです。

Q5. 蓄積物を分解したり、代謝させたりする手法はある？

A5. TFEB の過剰発現により、Ca²⁺依存的にライソゾーム蓄積物をエキソサイトーシスさせる手法が知られており、AAV を使って遺伝子を導入することで vivo での実験も行われています。(Ballabio, A. *et al. Dev. Cell.* **2011**, *21*, 421.)

Q6. マンノース 6 リン酸糖鎖の構造をどれだけ簡単にできるか。

A6. マンノース 6 リン酸受容体はマンノース 6 リン酸部位のみを認識しているようなので、おそらく糖鎖は簡単な構造に置換できると考えられます。ただし、uncovering enzyme は酵素もあわせて認識するので、GlcNAc を細胞内で加水分解させるためには糖鎖の位置関係が重要になってくると考えられます。

Q7. チオエステルをどのように細胞に入れるのか？

A7. 糖鎖をどれだけ単純な構造にできるかにもよりますが、膜透過性ペプチドの応用やトランスポーターの利用が手法として考えられます。