

OS02-1 ライソゾーム病原因タンパク質β-ガラクトシターゼの構造基盤

○清水 敏之¹

¹東大院薬

GM1 ガングリオシドーシスとモルキオ症候群 **B** 型は神経変性疾患、矮小化・筋異常を伴う常染色体劣性のライソゾーム蓄積症である。

これらの病気はライソゾーム酵素であるβ-ガラクトシターゼ(β -GAL)の機能低下により、 β -GALの基質である **GM1** ガングリオシドやケラタン硫酸が蓄積することによって引き起こされる。 β -GALは β 結合でつながったガラクトースを切断するエキソグリコシターゼである。約100の変異が **GM1** ガングリオシドーシスやモルキオ症候群 **B** 型を引き起こすものとして報告されている。**GM1** ガングリオシドーシスは **type I, II, II** の3つの型に分類され、**type I** である乳児型はもっとも重篤であり、そこでは β -GALの活性はほとんど消失している。**type II, III** である幼児型、成人型においては β -GALの活性は残っているものの非常に弱い。モルキオ症候群 **B** 型においても β -GALの活性は極めて減弱している。我々はこのような変異と構造との関連や β -GALの構造的特徴、さらには触媒機構を明らかにするために立体構造解析に取り組んだ。

ヒト β -GALは触媒ドメインであるTIMバレルと2つの β ドメインから構成されていた。我々は病気を引き起こす変異を立体構造上にマッピングし、変異によって引き起こされる構造変化などについて考察した。