

## 28S-am10

ミトコンドリア DNA の酸化損傷は筋萎縮性側索硬化症の運動麻痺発症に関与する

○徳田 栄一<sup>1</sup>, 小野 真一<sup>1,2</sup>, 石毛 久美子<sup>1</sup>, 伊藤 芳久<sup>1</sup>, 鈴木 孝<sup>1,3</sup> (<sup>1</sup>日本大薬,  
<sup>2</sup>公立阿伎留医療センター, <sup>3</sup>日本大医)

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は原因不明で予後不良な運動ニューロン疾患である。家族性の約 10% については、*SOD1* に変異があり、これにコードされた変異 *SOD1* が新たに獲得した細胞毒性に原因を求める動きがある。我々は ALS モデル動物の 1 つである G93A *SOD1* トランスジェニックマウス (Tg) を用い、脊髄 (本疾患の責任病巣) で、酸化ストレスが早期より増加していることを見出している。そこで今回、酸化ストレスによる運動ニューロン死の詳細なメカニズムを検討するため、DNA 酸化損傷の指標のひとつである 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の挙動を検討した。

【方法】運動麻痺発症以前 (8 週齢) ないしは発症後 (16 週齢) の Tg およびその野生型 (WT) を 3 匹ずつ使用した。常法に従い、脊髄組織をミトコンドリアと細胞質に分画した。各画分に対して、8-OHdG 発現量を Western blot 法で検討した。

【結果】8-OHdG は、運動麻痺発症以前の Tg では、ミトコンドリア画分にのみ発現し、発症後では細胞質画分にのみ発現していた。一方、WT では、いずれの週齢においてもミトコンドリア、細胞質画分ともに 8-OHdG の発現を認めなかった。

【考察】変異 *SOD1* による運動ニューロン死の背景には、ミトコンドリア DNA の酸化損傷が存在する。運動麻痺発症後は細胞質の 8-OHdG が増加したことから、運動ニューロン死の進行には、DNA 修復異常の関与も示唆される。