

## 280-am05

銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼの金属イオン結合状態を識別できる新規抗体の開発と筋萎縮性側索硬化症の病理解明への応用  
○徳田 栄一<sup>1</sup>, 森崎 佑太<sup>2</sup>, 三澤 日出巳<sup>2</sup>, 渡邊 征爾<sup>3</sup>, 山中 宏二<sup>3</sup>, 大原 慎司<sup>4</sup>, 古川 良明<sup>1</sup> (慶應大理工,<sup>2</sup>慶應大薬,<sup>3</sup>名大・環境医学,<sup>4</sup>まつもと医療センター・神経内科)

**【目的】**変異型 Cu,Zn-superoxide dismutase (SOD1) は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病因タンパク質の一つで、不溶性凝集体として運動ニューロン内に異常蓄積することが知られているものの、その病理機序は明らかでない。SOD1 は銅・亜鉛イオンを結合することで機能するが、病因性変異に伴って金属イオンとの親和性が低下し、凝集することを我々は報告してきた。本研究では、SOD1 への金属イオン結合が ALS 病理に果たす役割を明らかにするために、アポ型 SOD1 を特異的に認識できる抗体の作製に挑戦した。

**【方法】**SOD1 の金属イオン結合部位を含んだ 60 残基からなるペプチドを用いてウサギを免疫し、得られた抗血清をアフィニティー精製することで、抗体画分 (アポ抗体) を得た。また、精製した SOD1 タンパク質を用いて、金属イオン結合型・非結合型 (アポ型)、及び、凝集体を調製し、アポ抗体の認識能や認識部位を ELISA 法により評価した。さらに、変異型 SOD1 を発現した ALS モデルマウスを用いて、アポ抗体による免疫組織化学的な検討を行い、SOD1 のアポ化が ALS 病態の発現に果たす役割について議論した。

**【結果】**本研究で得られたアポ抗体は、野生型や金属イオン結合型の SOD1 を認識せず、アポ型の変異 SOD1 のみと結合する認識特異性を有することが分かった。また、ALS モデルマウスの脊髄運動ニューロンにおいて、アポ抗体による染色性が疾患早期には観察されたものの、その染色性は病態の進行とともに減少することが分かった。

**【結論】**アポ型の変異 SOD1 のみを認識する特異的抗体の作製に成功し、変異 SOD1 における金属イオン結合は、ALS の早期に異常となることが考えられた。