

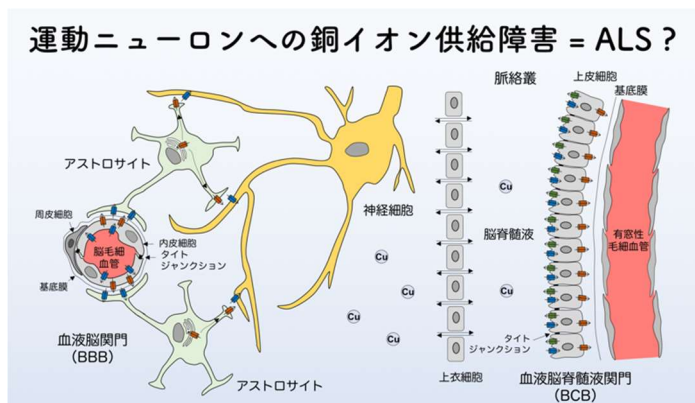
# A1-04 生命金属動態の破綻がもたらす神経変性疾患の発症

古川 良明(慶應義塾大・理工)

様々な生命現象の実現には、生命金属の生体内動態が適切に維持される必要があり、その動態を制御するシステムが破綻すると、疾患が発症し死に至る。本新学術領域では、神経変性疾患・感染症・がん・非アルコール性脂肪肝炎・ダウン症などの疾患における生命金属動態の破綻について、そのメカニズム解明が進められている。私のグループでは、神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) について、主要な生命金属である銅の生体内動態に焦点をあて、その発症機序の理解を目指している。

ALS は運動ニューロンが選択的に変性することで重篤な筋萎縮が進行する遅発性の神経変性疾患で、原因不明の孤発例が全症例のおよそ 8 割を占める。一方で、家族歴の見られる症例のなかには、銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ (SOD1) をコードする遺伝子に変異が確認され、構造異常を呈した (ミスフォールドした) 変異型 SOD1 タンパク質が運動ニューロンに蓄積していることがある。疾患発症との因果関係については未だ明確でないものの、ミスフォールドした SOD1 が運動ニューロンを変性させる毒性を発揮しているのではないかと提案されている。SOD1 は、その名の通り、銅イオンと亜鉛イオンを結合して機能し、90°C 以上に加熱してもその活性を失わない非常に安定なタンパク質であるものの、金属イオンの解離によってその安定性は劇的に低下し、体温 (37°C) 付近では天然構造を維持できずに、アミロイドと呼ばれる線維状の凝集体や異常なオリゴマーにミスフォールドすることを示してきた。近年には、変異型 SOD1 を発現する ALS モデルマウスにおいて、銅イオンを欠乏した SOD1 が発症前から脊髄に蓄積しており、病期の進行とともに異常なオリゴマーを形成することを見出した<sup>1)</sup>。また、孤発例の ALS 患者の脳脊髄液にも、銅イオンを欠乏した極めて毒性の高い異常な SOD1 を検出することにも成功した<sup>2)</sup>。よって、中枢神経系における SOD1 への銅イオン供給プロセスは、ALS の予防・治療を開発する上でのターゲットになりうると考えられる。

銅は小腸の腸上皮細胞に発現した銅トランスポーターから体内に吸収されるが、中枢神経系へのアクセスは血液脳関門や血液脳脊髄液関門によって制限されていることもあり、神経細胞 (特に運動ニューロン) への銅イオン供給プロセスは明らかとなっていない部分が多い。ALS という疾患を、神経細胞への銅イオン供給プロセスの破綻として捉え、その病理解明に貢献したいと考えている。



- 1) *Mol Neurodegener* 12, Article 2, 2017: *Biochim Biophys Acta*, 1864, 2119-2130, 2018
- 2) *Mol Neurodegener* 14, Article 42, 2019

## PROFILE

古川 良明(慶應義塾大学・理工学部)

①2002 年 京都大学大学院工学研究科分子工学専攻博士課程修了 博士 (工学)、2002 年 米国ノースウェスタン大学 JSPS 特別研究員・海外特別研究員、2005 年 理化学研究所 脳科学総合研究センター 基礎科学特別研究員、2010 年 慶應義塾大学理工学部 准教授、2020 年 慶應義塾大理工学部 教授、②生物無機化学 (SOD1 タンパク質が関与する各種生命現象の制御メカニズムや銅イオンの生体内動態に関する研究)、③2005 年 日本生物物理学会 第 1 回若手招待講演者、2009 年 日本生物物理学会 第 5 回若手奨励賞、④生化学 2018 Vol.90 311、⑤タンパク質の物理化学的解析から神経病理まで幅広い分野に興味があります。研究室ウェブサイト (<https://furukawa-lab.org>) もご覧ください。