

## SOD1 タンパク質が毒性の高い異常な構造を形成する新たなメカニズムを提唱 ー神経難病 ALS の発症機序解明に期待ー

慶應義塾大学理工学部の古川良明准教授、徳田栄一助教らは、慶應義塾大学薬学部の三澤日出巳教授、自然科学研究機構分子科学研究所の秋山修志教授らとの共同研究で、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症に関わる銅・亜鉛イオン結合タンパク質 SOD1 について、その立体構造が異常化する新たなメカニズムを提唱しました。SOD1 をコードする遺伝子に変異が生じると、異常な立体構造をした SOD1 が運動ニューロンに蓄積し、ALS を発症させることが提案されています。

SOD1 の構造がどのようなきっかけで異常化するかはまだ明確ではありませんが、酸化された SOD1 から銅・亜鉛イオンが解離すると、毒性を有した異常構造に変化することを見出しました。多くの ALS 患者では酸化ストレスの増大と金属イオン動態の異常化が報告されていることから、本研究における提案は、SOD1 が関与する ALS の発症メカニズムを考える上で重要です。

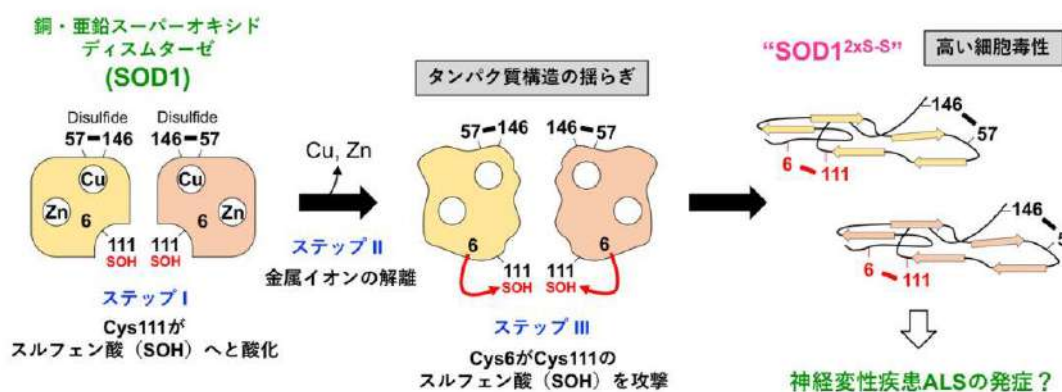


図1 本研究で提案する SOD1 の新たなミスフォールディングメカニズム

### 研究背景

銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ（SOD1）は、銅・亜鉛イオンを結合する金属タンパク質で、反応性の高い活性酸素であるスーパーオキシドを酸素分子と過酸化水素に変換する重要な役割を担っています。神経難病である筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者の一部では、SOD1 をコードする遺伝子に変異が認められ、異常な立体構造を持つ（ミスフォールドした）SOD1 が脊髄の運動神経に蓄積することが知られています。また、SOD1 をコードする遺伝子に変異が認められない原因不明の孤発性 ALS 患者においても、毒性の高いミスフォールドした SOD1 が脳脊髄液から検出されることを報告しています。つまり、SOD1 の構造異常化（ミスフォールディング）は ALS の発症に関与して

いる可能性が考えられますが、その引き金となる要因は明らかになっていません。

## 研究内容・成果

そこで、ALS 患者の脊髄やそれを取り巻く脳脊髄液では、酸化ストレスを示すマーカーの値が非常に高く、様々な生体分子が酸化されやすい状況にあることに着目しました。特に、SOD1 が産生する過酸化水素は酸化剤として機能することから、SOD1 は酸化されることでミスフォールドするのではないかと考えました。

タンパク質を構成するアミノ酸の中で、システインは最も酸化されやすいことが知られています。SOD1 には 4 つのシステインがありますが、正常な SOD1 では、そのうちの 2 つ (Cys57 と Cys146) が酸化されて「ジスルフィド (S-S) 結合」を形成し、立体構造の安定化に寄与しています。残りの 2 つのシステイン (Cys6 と Cys111) は酸化されずに存在するのが普通ですが、SOD1 が産生する過酸化水素によって、Cys111 はスルフェン酸と呼ばれる状態に酸化されることがわかりました (図 1)。さらに、結合していた銅イオン・亜鉛イオンが解離すると、タンパク質構造が大きく揺らぎ、通常は遠く離れた位置にある Cys6 が Cys111 のスルフェン酸を攻撃して、Cys6 と Cys111 の間で S-S 結合が形成しました (図 1)。つまり、酸化ストレスの増大と銅・亜鉛イオンの解離によって、2 つの S-S 結合を持った異常な SOD1 (SOD1<sub>2xS-S</sub>) が形成することを見出しました。

この SOD1<sub>2xS-S</sub> は、凝集して不溶性の沈殿になりやすく、運動ニューロン様の培養細胞である NSC-34 に添加すると毒性を示すことから、正常な SOD1 にはない性質を有することがわかりました。

## 論文情報

タイトル Oxidative misfolding of Cu/Zn-superoxide dismutase triggered by non-canonical intramolecular disulfide formation

雑誌 **Free Radical Biology and Medicine**

DOI 番号 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.017

日文发布全文 <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2019/12/26/191226-1.pdf>

文: JST 客观日本编辑部编译