

テーマ：様々な変異型SOD1へ結合可能な新規抗SOD1抗体

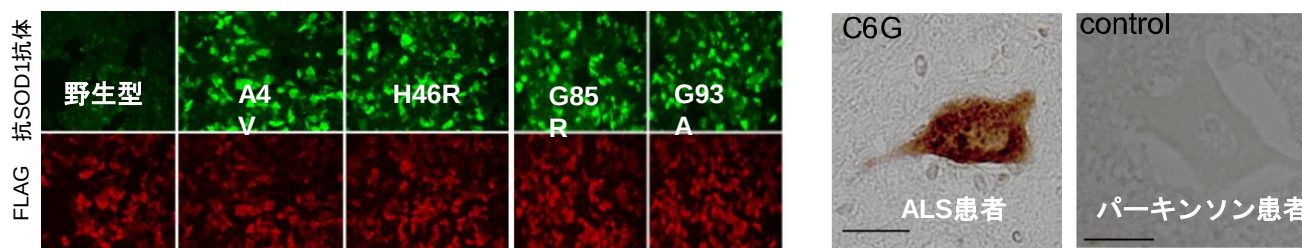
■ 背景

筋萎縮性軸索硬化症(ALS)は、全身の筋萎縮と筋力低下を主症状とする神経変性疾患であり、発症後4年以内に致死性の嚥下障害や呼吸不全を呈する。ALS患者の10%は家族性で、そのうち30%はSOD1遺伝子に突然変異を有し、その突然変異は200種類にも及ぶ。ALSでは変異型SOD1が、異常蓄積し神経細胞壊死をもたらすことが知られている。近年SOD1に対する核酸医薬(トフェルセン)が臨床効果を示すことが報告され、令和5年4月末米国で承認された。

これまで数種のSOD1抗体が特許や論文報告されているが、未だ実用化には至っていない。

■ 新規SOD1抗体の作成方法と結合選択性

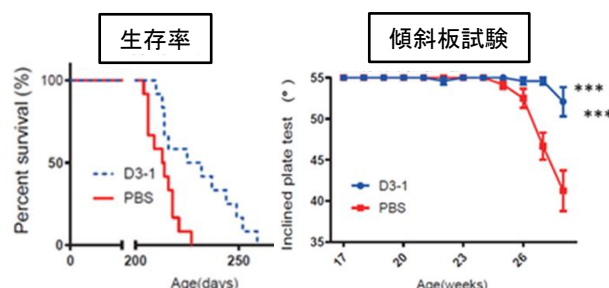
ハイブリドーマ法で様々な種類の抗SOD1抗体を作成し、変異型SOD1には結合するが野生型SOD1に結合しない新規抗体を見出した。①HeLa細胞に野生型あるいは変異型SOD1(A4V、H46R、G85R、G93A)を発現させ、我々が見出した新規抗体の結合能を検討した。下左図に示す様に変異型SOD1のみに結合することが示された。②SOD1遺伝子に突然変異を有する家族性ALS患者の脊髄組織に対する新規抗体の結合能を検討した。下右図に示す様にALS患者組織には反応するが、パーキンソン病患者の組織へは反応しない。



■ 新規抗SOD1抗体のALSモデルマウスに対する有効性

H46R変異型SOD1トランスジェニックラットに対して浸透圧ポンプを用いて新規抗SOD1抗体を生後19週目から4週間持続投与した。

右図に示す様に我々の抗体は生存率の延長傾向を示し、運動能力の低下を有意に遅延させた(傾斜板試験)。この他体重減少も有意に抑制し、in vivoでの有効性が示された。



■ 共同研究

我々が見出した新規SOD1抗体は診断薬としてSOD1変異を伴うALSの確定診断に有用である他、SOD1変異を伴うALS治療薬としての可能性もある。これを患者セグメンテーションに活用することで臨床成功確度の向上を図ることが可能である。我々と協働してこの新規抗体の研究開発に取り組んでくださる企業を求めています。なお、特許(特願2021-143179)はPCT移行済である。

■ 内科学講座神経内科ホームページ

<https://shiga-neurology.com/>