

# テーマ：筋萎縮性側索硬化症の原因タンパクを分解除去する抗体断片

## ■ 研究概要

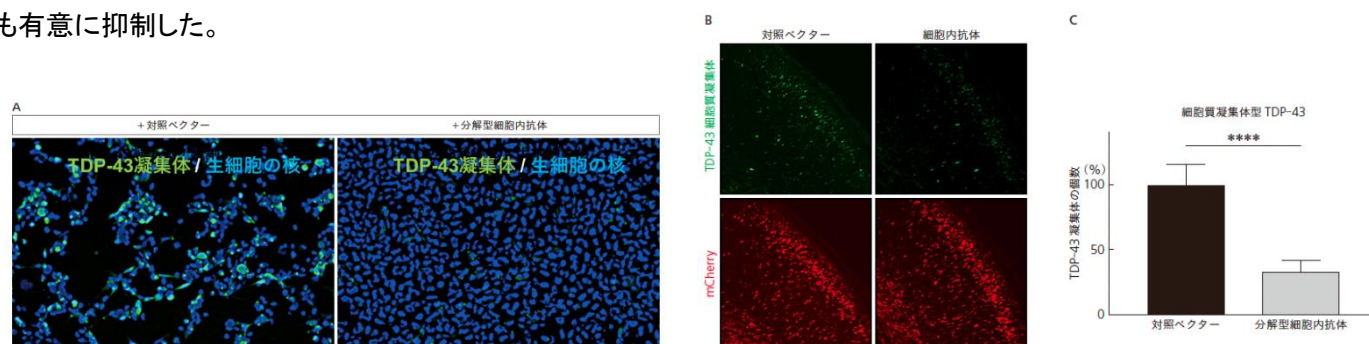
筋萎縮性側索硬化症(ALS)及び認知症の原因タンパク質としてTDP-43が同定されている。TDP-43は核から脱出し細胞質内で病的凝集体を形成するが、これによる機能異常がALS病態の本質とされている。

我々は凝集するTDP-43分子において外部に露出している配列を同定し、その配列を標的とする抗体を見出した。本発明は、相補鎖決定領域(CDR)を含む軽鎖及び重鎖可変領域を含む抗体断片、並びに抗体断片をコードする核酸を含む発現ベクターからなる遺伝子治療剤である。

## ■ 研究内容

TDP-43のミスフォールド状態を早期に認識する抗体を作出するため、凝集するTDP-43において外部に露出する領域に相当するペプチドを抗原としてマウスに免疫してハイブリドーマを作出し、ALS患者切片のTDP-43封入体を染色する抗体を選抜した結果、3B12Aクローンを得た。このハイブリドーマから軽鎖及び重鎖可変領域のcDNAをクローニングし、一本鎖抗体(scFv)を得た。さらに3B12A-scFvにシャペロン介在性のオートファジー(CMA)シグナルを付加し、プロテアソームとオートファジーの両システムでの分解を目指した3B12A-scFv-CMAを構築した。

下図に示すように、本抗体によりTDP-43凝集体(緑)の著減と生細胞数(青)の増加を認め、胎仔マウス脳内の凝集体も有意に抑制した。



A: HEK293A 細胞におけるTDP-43-EGFP 凝集体に3B12A-CMA 細胞内抗体(右)、ベクター(左)を加えて48 時間後の蛍光顕微鏡写真、 B, C: 子宮内電気穿孔法によってマウス胎児脳に発現させたTDP-43凝集体と3B12A-CMA細胞内抗体を発現させた蛍光顕微鏡写真とその解析結果

(Scientific Reports (2018) 8:6030; BRAIN and NERVE (2019) 71 (11) : 1289-1301)

## ■ アピールポイント

本発明の抗体は、ミスフォールドしたTDP-43を分解除去できるためTDP-43の凝集体が蓄積する疾患(ALSの他、前頭側頭型認知症、辺縁系優位型加齢性 TDP-43脳症(LATE)、Perry症候群、封入体筋炎等)の医療用医薬品の他、これら疾患の発症リスク予測が可能な体外診断用医薬品としての活用も期待できる。

## ■ 知的財産

名称：異常TDP-43を分解する抗体断片

出願人：国立大学法人滋賀医科大学

発明者：漆谷 真、玉木 良高

出願番号：PCT/JP2019/010771(特許第7320282号、US20210024621、EP3770262、CN112236523)

出願日：2019.3.15