

「プリオン仮説」の最終証明に挑戦しませんか？

原 英之

プリオン病は、病原体「プリオン」の感染により発症する致死性・伝達性海綿状脳症の総称である。組織病理学的変化は中枢神経系のみに限局し、神経細胞死を伴う海綿状空胞変性などが認められる。

動物では、1980年代半ばから英国にて大量に発生が認められたウシ海綿状脳症（狂牛病；BSE）、ヒツジのスクレイピー（scrapie）、伝達性ミンク海綿状脳症（TME）、そしてシカの慢性消耗性疾患（CWD）などが知られている。また、ヒトのプリオン病には、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、ゲルストマン・ストロイスラー・シェインカー症候群（GSS）、クールー（Kuru）、および致死性家族性不眠症（FFI）がある。

プリオン（prion；proteinaceous infectious particle）は「タンパク質性の感染粒子」を意味し、ノーベル賞を受賞したPrusiner博士が、プリオン病の病原体を、これまでの病原微生物と異なる病原体の概念として提唱し、それを構成するタンパク質をプリオンタンパク質（PrP）と命名したり、これまで発見されている病原微生物（細菌、ウイルス、および真菌など）は、自己増殖のための遺伝情報として核酸を保持している。しかし、現在までプリオンに特異的な核酸は検出されていない。このことは、プリオンが増殖のために核酸を必要としない新規な病原体であることを意味している。実際、プリオンは核酸分解酵素や紫外線などに耐性を示す一方で、タンパク質変性剤に感受性を示す。つまりこれらの事実、プリオンが核酸を保持しないタンパク質を主成分とする病原体であることを示している。

Prusiner博士らは、プリオン感染ハムスター脳よりプリオンを高純度で精製することに成功し、この精製画分に特異的に認められるタンパク質として異常型PrPを同定した。さらに彼らは、異常型PrPとプリオン感染価の両者の挙動が一致することを示し、異常型PrPがプリオン病の病原体であるという「プリオン仮説」を提唱したり、PrPは宿主遺伝子にコードされた膜タンパク質であるが、アミノ酸組成はまったく同じでタンパク質の高次構造が異なる二つのアイソフォームが存在する。一つはさまざまな正常組織に発現している正常型PrPであり、もう一つは、プリオン病にて特異的に検出される異常型PrPである。プリオン仮説によると、プリオンは異常型PrPで構成され、プリオンが感染すると、宿主の正常型PrPの構造を変化させ、新たな異常型PrPを産生する。このようにして正常型PrPは順次構造変換を起こし、異常型PrPの複製が行われる。この仮説は大きな反響を呼び、一部の研究者からは激しく糾弾された²⁾。はたしてPrPによってプリオン病は引き起こされるのであろうか。異常型

PrPがプリオンに感染した動物の中枢神経系やリンパ系組織から検出されること、異常型PrPの消失と感染性の消失がある程度一致することなど、異常型PrPがプリオンの構成要素であることを示す事実は数多く存在する。しかし、プリオン仮説が一部の研究者から批判される理由は、感染性のない正常型PrPや、大腸菌で産生したりコンビナントPrPに何らかの刺激を加えることで異常型PrPを作出することができていないことにある。これは、PrPがプリオン病の原因物質ではない（プリオン仮説が間違っている）ことを意味するのか、または*in vitro*で作製したPrPに何かが欠けていて、本来感染力を持つはずのPrPの感染力が失われてしまったのか。つまり、現在までプリオン仮説は最終的に証明されていないのである。

プリオン仮説を証明するためには、プリオンの複製のメカニズムを知る必要がある。プリオンはどのように複製するのであろうか。つまり、正常型PrPはどのように異常型PrPへと構造変換するのであろうか。正常型PrPは、 α ヘリックスが多く β シートが極端に少ない構造を有している。一方、異常型PrPは、 α ヘリックスより β シートが多い構造となっている。したがって、 α ヘリックスから β シートへの構造の変化が、正常型PrPから異常型PrPへの変換に重要だと考えられている。最近、構造変換の鍵となるPrPのアミノ酸配列を探索し、100–104番目のアミノ酸が重要であることが報告された³⁾。この領域は異常型PrP構造モデルにおいて β シート間のループ部位に相当し、正常型PrPから異常型PrPへの構造変換の過程の解明への示唆に富むが、詳細なメカニズムは未知のままである。

多くの研究者らの努力の結果、プリオン病研究は飛躍的に進歩してきた。しかし、どのようにしたら感染性を有するPrPを*in vitro*で作製できるのか、どのようなメカニズムでそれが複製していくのか、ほとんどわかっていない。今後、これらが解明されプリオン仮説が最終証明されるとともに、プリオン病の有効な治療法開発への道がひらけることが期待できる。また、PrPの複製機構に関する研究は、タンパク質のミスフォールディングに関わる他の神経変性疾患研究の発展にも大きく貢献をしてきている。将来、プリオン仮説の最終証明者が、1976年のGajdusek博士、1997年のPrusiner博士に続く3人目のプリオン関係のノーベル賞受賞者となることを夢見ている。

- 1) Prusiner, S. B. *et al.*: *Science*, **216**, 136 (1982).
- 2) 福岡：プリオン説は本当か？, ブルーバックス (2005).
- 3) Hara, H. *et al.*: *J. Virol.*, **86**, 5626 (2012).