

幹細胞を増強するプリオン

Prions give boost to stem cells

二面性をもつプリオンタンパク質の、隠れた役割が明らかになってきた。

doi:10.1038/news060130-1/30 January 2006

Helen Pearson

脳疾患を引き起こさない、正常型のプリオンタンパク質の役割を示す手がかりが得られた。プリオンタンパク質は、どうやら、一部の幹細胞の増殖を促しているようだ。プリオンタンパク質は、正常型と、異常に折り畳まれた型の2つの形状をとる。異常型のプリオンは、狂牛病として知られるウシ海綿状脳症(BSE)や、ヒトの変異型クロイツフェルト-ヤコブ病(vCJD)など、一連の消耗性脳疾患の原因と考えられている。

一方で研究者たちはこれまで、正常型プリオンの働きに頭を悩ませてきた。正常型プリオンは哺乳類の体全体にみられることから、その重要性は明らかである。だが、プリオンタンパク質を欠くように遺伝子操作を施したマウスも、一見したところ健康なままなのだ。

そうしたなか、ホワイトヘッド研究所(マサチューセッツ州ケンブリッジ)のHarvey Lodishたちが、分裂して新たな血液細胞を作り出すマウス幹細胞を研究する過程で、ある答えにめぐり合わせた。観察した多くの幹細胞の表面全体にプリオンタンパク質が付着していたのだ。そして研究グループは、正常型プリオンが、骨髄由来の幹細胞による新しい血液細胞の産生を促していることを明らかにした。

幹細胞に異常あり

このことを明らかにするためLodishたちは、マウスの骨髄の幹細胞を、貧血であったり大量の血液を失ったりしたヒトと同程度に枯渇させる実験を行った。まず、放射線の照射を受けて骨髄が失われたマウスに骨髄の幹細胞を移植する。そうすると、移植された細胞が骨髄およ

び血液を分裂させ、それを補充していく。次に、こうして作られた新しい骨髄細胞を回収し、別のマウスへ移植するというプロセスを繰り返していった。

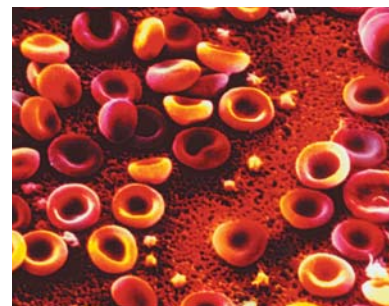
その結果、プリオンタンパク質を欠く幹細胞は、正常型プリオンをもつ幹細胞と比較して寿命が短く、また、新しい細胞を作ることができなかった。「この結果は、正常型プリオンの役割を示す初めての手がかりだ」とLodishは語る。研究結果は、*National Academy of Sciences*に報告された¹。

保護者プリオン

プリオンがどうやって幹細胞の増殖を促すのか、その正確なところはまだわからない、とLodishは語る。正常型プリオンは、幹細胞を骨髄内部に留まらせることで、または幹細胞にホルモンを作用させることで、その分裂を間接的に促しているのかもしれない。プリオンは脳細胞でも同様の役割を果たしている可能性がある、とLodishはいう。

別の考え方もある。ワシントン大学(セントルイス)でプリオンを研究するHeather True-Krobは、プリオンは幹細胞を損傷から保護しているのだと考えている。この仮説は、プリオンが脳内で神経細胞をストレスや細胞死から保護していることを示す、過去のいくつかの研究結果に見合うものだ。

プリオンタンパク質をもたないマウスが概して健康にみえるのはおそらく、その機能を補うバックアップシステムを備えているからで、Lodishの実験のように、細胞が過度のストレスにさらされたときのみ、問題が現れるものと考えられる。



正常型プリオンが、骨髄由来の幹細胞による新しい血液細胞の産生を促していることが判明した。

研究の展開

この仮説が正しければ、vCJDなどの疾患でプリオンが異常をきたした場合に、そこで何が起きているかがわかってくるだろう。脳細胞の保護が失われて、死滅し始めることに問題があるのかもしれない。異常なプリオンが増加して、有害なタンパク質の塊として蓄積するという事実も疾患の発症と関連していると思われる。

正常型プリオンの役割が明らかになれば、最終的には、プリオン異常を原因とする疾患の解明にもつながるだろうとTrue-Krobは語る。たとえば、正常型プリオンに代わる、脳細胞保護分子が見つかる可能性もある。

いずれもホットな研究分野であるプリオン研究と幹細胞研究がこのように交差したことに驚いたとLodishは語る。「だからこそ科学はおもしろい。ある分野を研究していたら突然、別の研究をしているなんていうことがあるのだから」。

1. Zhang C.C., et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0510577103> (2006).