



プリオンの謎、謎、謎

西村尚子（サイエンスライター）

Robert Dall / Photographer Showcase / NEWS.COM

いまだに謎の多い感染性タンパク質様病原体、プリオン。BSE 由来の変異型クロイツフェルトヤコブ病をはじめとする、プリオン病解明への糸口と感染阻止の手だてを探る。

BSE（牛海綿状脳症）の危険部位とされる背骨の混入発覚以後、揺れに揺れたアメリカ産牛肉の輸入再停止問題。この6月、日米両政府が輸入を再開することで合意し、一応の決着をみた。問題がなければ早々に輸入が解禁される運びだ。一方で、研究者たちは別の角度からプリオン病の動向を探っている。

発端はイギリスの BSE

プリオン病問題の発端は、1985年のイギリスにさかのぼる。立てない、ふるえが止まらないといった神経症状を示す畜産牛が相次いで発生し、その奇病（狂牛病：現在の BSE）の原因因子が、異常化したプリオン（異常型プリオン）であることがわかったのだ（コラム「BSE とプリオン病」参照）。約 10 年後、同じイギリス国内で、狂牛病と同様の異常を示

す患者が続発した。いずれも、20 歳前後のハンバーガーなどのジャンクフードを好んで食べる若者だった。イギリス政府は BSE との関連を否定しつづけたが、1996 年、感染牛肉を食べたことでヒトにも感染したことを公式に発表した。

「感染性がある」といっても、プリオンはウイルスや細菌のような病原微生物ではない。哺乳類に広くみられる、ありふれたタンパク質の 1 つである。ただし、際だって特異な性質をもつ。その立体構造が異常になると感染性を獲得し、近接する正常プリオンを次々に異常化させてしまうのである。

実は、BSE が問題になるずっと以前から、「クロイツフェルトヤコブ病 (CJD)」というヒトのプリオン病が知られていた。CJD には、遺伝性のもので、自然に発症する孤発性のもので、患者の

硬膜等を移植されたことで感染するものなどがある。いずれも、高齢になってから発症し、痴呆症状や異常な行動がみられる。一方、イギリスで発生した BSE 由来のプリオン病の場合は、発症年齢が約 30 歳と若く、痴呆症状よりも精神異常が強い、感覚の異常があるなどの特徴がみられた。このため、従来の CJD と区別して「変異型クロイツフェルトヤコブ病 (vCJD)」とよばれるようになった。

今後危ないのは牛肉よりも輸血？

「牛肉の安全性の確保も重要だが、輸血や血液製剤、手術、歯の治療といった医療行為によって、プリオン病がヒトからヒトへと感染していくことも問題視すべきだ」。東北大学大学院医学研究科の北本哲之教授はそう指摘する。BSE

は、プリオン病におかされたヒツジの肉骨粉を、餌としてウシに与えたことでまん延したとされるが、肉骨粉の使用はすでに世界のほとんどの地域で禁止されている。日本産の食肉牛については、全頭でBSE感染の有無が調べられているほか、脳や脊髄、眼、回腸などの危険部位は完全に取り除かれるシステムがとられている。アメリカ産牛肉に対しては、日本に輸入できるのはBSE感染の可能性が低いとされる生後20か月以下のウシのみとし、危険部位を取り除いていることを条件としている。つまり、今後、感染の拡大が深刻化するとしたら、ウシからヒトへの感染ではなく、ヒトからヒトへの感染だと考えられるのである。

北本教授は、異常型プリオンが末梢のリンパ組織（ろ胞樹状細胞）内にも蓄積することを突き止め¹、感染しているが症状が出ない潜在感染者（キャリア）の血液を介した感染の拡大を危惧している。日本は「イギリスでの滞在歴が1日でもある人は献血できない」という厳しいルールを設けているが、これもvCJDキャリアからの感染拡大を懸念してのことである。

2006年6月、イギリスのランセット誌に以下のような内容の論文が掲載された。「イギリス国内で、異常型プリオンが蓄積するとされる扁桃や盲腸の組織を摘出した1万2500人の患者を無作為に調べたところ、3人のvCJDキャリアがみつかった。この比率で単純計算すると、イギリスには約3,800人のキャリアがいることになり、輸血などの医療行為を勘案すると約1万4000人のキャリアがいても不思議ではない」。従来のCJDの潜伏期間の長さを考えると、vCJDキャリアが発症するのは、ずっと先のことになる。本当のvCJD問題は、これから起きるかもしれないのだ。

プリオンをめぐる6つの謎

日本の対応は、いささか神経質すぎるのではないかと思うほど徹底されている。

その背景には、プリオンがあまりにも多くの謎を抱えており、研究も思うように進んでいないという状況がある。謎とされる現象は、少なくとも6つあげられる。

第1は「正常型プリオンがどのような機能をもつのかという謎」である。プリオン遺伝子そのものは、ゲノム解読によって同定されている。そのため、各国でプリオン遺伝子を欠損したノックアウトマウスが作られた。遺伝子を破壊した場合に、明らかな異常がみられれば、その異常から遺伝子の機能が推定できるからである。ところがプリオン欠損マウスは、見た目にはまったく正常に育ってしまった。老齢期に達すると、学習や記憶に関与した機能（長期増強機能）や睡眠に障害が現れるとする報告もあるが^{2,3}、「そんなことはない、長期増強機能は正常だ」とする報告もある⁴。銅代謝に関わるとする説などもあるが、こちらも確証は得られていない。

研究者の多くは、「ノックアウトしても異常が現れないのは、何らかの代償機構が働いたためだ」とし、哺乳類に広く保存されている以上、何らかの機能を担っているはずだと考えている。つい最近、神経細胞内でのプリオンの挙動を高解像度でイメージングすること（図1参照）

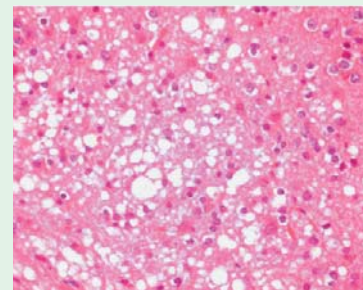
に世界で初めて成功した東京医科大学神経生理学講座の金子清俊教授は、「神経細胞の突起が伸びていくとき、その先端にプリオンが集まることがわかった。詳細な解析が必要だが、プリオンは、何らかの細胞間の情報伝達に関与しているのかもしれない」とコメントする。

第2は、「正常型プリオンが異常型に変化する謎」である。タンパク質の機能の大半は、その立体構造に由来すると考えられているが、正常型プリオンがもつ α ヘリックス構造の多くが、異常型では β シート構造に変化していると考えられている（図2参照）。プリオンの発見者、スタンリー・プルシナー博士は「正常型プリオンの立体構造が、何らかの因子によって解きほぐされて不安定な状態になり、そのときに異常型プリオンが存在すると、正常型に巻き戻るべきところが異常型の立体構造をとるようになってしまう」と説明した。プルシナー博士のもとで研究したこともある金子教授は「正常型プリオンは、解きほぐされたときに、ある特定部位で切り離されるが、うまく分離しない事態が生じると異常型になるのではないかと考えている。解きほぐし因子によって立体構造がほぐされて

BSEとプリオン病

プリオンは「proteinaceous infections agents(感染性タンパク質様病原体)」に由来する造語で、1982年にアメリカのスタンリー・プルシナー博士(1997年、プリオン研究によりノーベル生理学・医学賞を授与された)によって命名されたものである。

プルシナー博士は早い段階で、BSEの原因因子が異常型プリオンにあるとする説(プリオン説)を唱え、汚染肉からヒトに感染した可能性が高いことを指摘していた。プリオンは生体のさまざまな部位で見られるが、脳や神経系の細胞とくに多く存在する。異常型プリオンにおかされやすい脳では、異常型が凝集して繊維状になったものが大量に蓄積し、神経細胞のアポトーシスが引き起こされる。そのような脳には海綿でみられるような穴が多数でき、患者はやがて死に至る。



プリオン病に感染したマウス脳の顕微鏡写真。多数の穴があき、脳がスカスカになるのがプリオン病の特徴である。

いるときに、タンパク質分解酵素が働けば正しく切り離されて本来のプリオンの機能を発揮するが、ほぐされた時点で異常型プリオンが存在すると、分解酵素の活性が妨げられ、切り離されずにαヘリックスがβシートへと構造変化してしまうというのである。

金子教授は遺伝子操作によって、プリオンが分離する前は黄、分離した後は各断片が赤と緑に発色するよう細工することに成功している。今後は、プリオンが神経細胞のどこで切り離されるのか、分離を抑制するにはどのような阻害剤が有効かといった検討を行い、解きほぐし因子や分解酵素の特定を急ぎたいとしている。

凝集・分断・感染性獲得・細胞死の謎

第3は「異常型がなぜ凝集したり分断したりするか」、第4は「異常型がなぜ感染性を獲得するのか」、第5は「異常型がなぜ神経細胞の細胞死(アポトーシス)を引き起こすのか」という謎なのだが、これらについては未解明な部分が多く、わずかながらの糸口が見いだされてきたところである。

そのようななかで、哺乳類のプリオンではなく、酵母のプリオンを使って、凝集や感染性のメカニズム解明に挑む研究者がいる。シャペロン(タンパク質の立体構造を変えるために機能するタンパク質の総称)研究を専門とする、東京大学新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻の田口英樹助教授である。酵母プリオンは、一応「プリオン」とよばれているものの、その起源や遺伝子配列は哺乳類のプリオンとはまったく異なる。「単細胞生物の酵母にも、哺乳類のプリオンと類似の現象をみせるタンパク質があることがわかり、酵母プリオンとよばれるようになった」。田口助教授は、そう話す。

現在までに、酵母中でプリオンのように振る舞うタンパク質は4種以上見つかっており、候補としては10種以上挙げられているという。そのうち、田口助教授が用いるのはSup35とよばれるもの。正常型のSup35は、合成されたタンパク質をリボソームから解離させる因子(翻訳終結因子)として働くが、異常型になると凝集・線維化してその機能を失い、細胞質内に蓄積されると

いう。「線維化したSup35はそれだけでは感染性をもたないようだが、シャペロンの1種であるHsp104というタンパク質が働いた場合には線維が分断され、感染性を獲得することがわかりつつあります⁵⁾」と田口助教授。

哺乳類の異常型プリオンでは、分断に必要な因子は特定されていないが、超音波で分断することで感染性が増し、他の個体に感染させることができるとの報告が、アメリカの研究グループによってなされている⁶⁾。さらに2006年7月には、科学技術振興機構とカルフォルニア大学のチームが、酵母プリオンが作る3種の凝集体を比較し、異常型プリオンの増量には凝集体の分割が深く関与していると発表した⁷⁾。同機構の田中元雅博士は新聞社の取材に対し、「凝集体の分割を制御できれば、ヒトのプリオン病の治療に役立つ可能性がある」とコメントしている。

どうやら感染性は、過度に凝集した異常型プリオンでは弱く、適度に凝集したもののほうが強いようである。田口助教授は「プリオンの現象は、酵母でかなりいろいろなことが明らかになってきており、その成果は哺乳類プリオンの解明にヒントを与えるだろう」としている。

第5の「細胞死の謎」については金子教授が研究を進めているが、なかなかの難問である。現在までに、単に細胞質内に異常型プリオンが蓄積するだけでは神経細胞は死なないことや、細胞死の誘導には正常型プリオンの存在も不可欠であることを明らかにしているが、肝心のアポトーシスに至るメカニズムは未解明である。金子博士は「正常型プリオンを分解処理するプロテオソーム活性が関与している可能性がでてきたので、さらに解析を進めたい」とコメントする。

輸送の謎と抗プリオン病薬の探索

第6は「タンパク質がそのまま細胞内に入ることはまずないのに、なぜプリオン

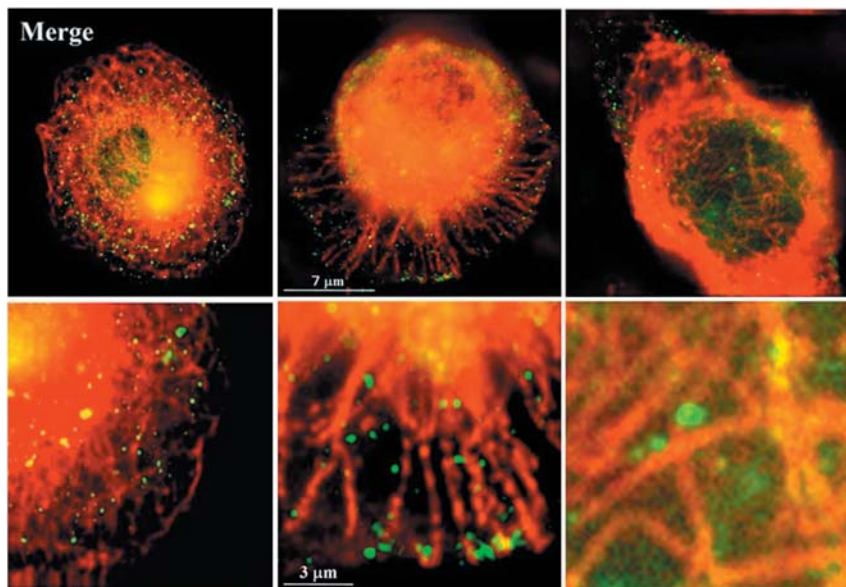


図1 神経細胞内の正常型プリオンの分布を示す電子顕微鏡写真。緑色に染まった部分がプリオン、赤い糸状に見えるのはプリオンを輸送するチュープリンである。プリオンの挙動をとらえることで解析が進む、と期待されている。

東京医科大学金子清俊

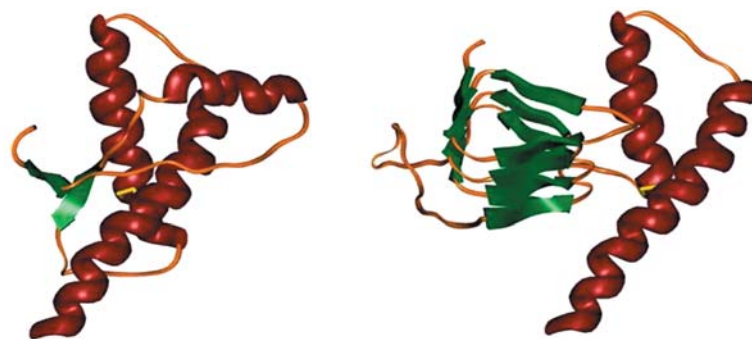
は侵入できるのかという謎」である。これについては、理化学研究所ゲノム科学総合研究センターのタンパク質構造・機能研究グループの松本武久博士らが研究を進めている。日本では、ヒトで重要だと思われる約 10 万種のタンパク質のうち約 3000 種を、核磁気共鳴装置 (NMR) や大型放射光施設 (Spring8) を用いて解析する「タンパク 3000」プロジェクトが進められている (理研は 2500 種を担当) が、プリオンもその 1 つに位置づけられているのである。

松本博士は「他の基礎研究とは異なり、プリオン病の治療薬候補化合物を探すことが最大の任務。具体的な成果はまだないが、2 年後までにはリード化合物候補を見つけ出したい」と話す。プリオンは、神経細胞膜上のある受容体と結合することで、細胞内に取り込まれることがわかっている。もし、プリオンよりも強力にその受容体と結びつく物質が見つければ、プリオンと受容体との結合を阻害する薬として使えるかもしれないのだ。

ワクチン開発と複合療法の可能性

実は、vCJD の感染拡大を完全に防げたとしても、1 年あたり、100 万に 1 人の割合で孤発型 CJD の患者が発生することがわかっている。日本では、毎年新たに約 150 人の孤発型 CJD 患者が発生する計算になる。

すべてのプリオン病に対して有効な治療法も予防法もないなかで、徳島大学分子酵素学研究室分子細胞学部門の坂口末廣教授は、ワクチンの開発に挑んでいる。「例えば、ヒトやウシなどの異種の正常型プリオンを大腸菌に作らせ、マウスに投与すると、マウス体内でプリオンに対する抗体が効率よく作られることがわかってきた」と坂口教授。この成果をヒントにし、構造がプリオンに似ているが少しだけ異なるという擬態分子を用いれば、ヒトのプリオンワクチン開発につながるかもしれないと考えている。



正常型プリオン

異常型プリオン

図2 正常型プリオンと異常型プリオンの立体構造。正常型プリオンは NMR や X 線による構造解析などにより、かなり正確な立体構造がわかっている。正常型ではアミノ酸がらせんを描く α ヘリックス構造が多くみられるが、異常型ではそのいくつかが β シート構造に変化していると考えられている。ただし、異常型プリオンは水に溶けず、結晶化しないことなどから、NMR や X 線による構造解析が極めてむずかしく、現在の構造は想像の域を出ない。今後は、いかにして異常型プリオンの構造解析を進めるかが課題となる。

さらに坂口教授は、RNAi (RNA 干渉) を利用し、神経細胞内でプリオン遺伝子の発現を抑制する方法についても検討している。理論上、正常型プリオンがなくなれば、異常型が侵入してきても感染のしようがなくなり、神経細胞が細胞死を免れると考えられるからだ。ただし、RNA 断片をいかに効率よく脳内に運ぶか、運べたとしても正常型プリオンを抑制することによる副作用はないのか、といった問題があり、応用までの道は果てしない。

金子教授は、「抗プリオン病薬やワクチンが開発されたとしても、単一の方法で治療するのは極めてむずかしい。解きほぐし因子を薬として使う、RNAi を利用する、ワクチンを投与する、抗体療法を行う、といった考える治療を複数組み合わせる必要が出てくるのではないかと」している。

プリオンは未知の生命現象なのか？

今回、取材を進めるうちに、プリオンには 2 つの顔があることに思い至った。1 つはもちろん、プリオン病の病原因子としての側面である。vCJD の問題に加えて、北米大陸でシカのプリオン病 (CWD) がまん延していることもあり、リスク管

理の徹底と、一刻も早い診断・予防・治療法の確立が必要とされている。異常型プリオンは白血球の B リンパ球中にも存在することがわかってきたため、輸血用の血液から白血球を除去することを検討すべきだとの声もあがっている。

もう 1 つは、プリオンがみせる不思議な動態が、もしかしたら普遍的な生命現象の 1 つであるかもしれないという点である。「酵母のように、ヒトでも第 2、第 3 のプリオンが存在しているのかもしれない」。そう思い始めた研究者が少なからずいる。立体構造を変え、凝集・線維化し、ときに分断して感染性を獲得するというのが、生体にどのような影響をもたらすのか。まったく未知の機構が存在するということ、プリオン病が気づかせてくれているとは考えられないだろうか？ 基礎生物学としてのプリオン研究からも目が離せない状態が続きそうだ。 ■

1. Kitamoto, T. *et al*, *J Virol* **65**(11) 6292-5(1991)
2. Collinge, J. *et al*, *Nature* **370**, 295-297(1994)
3. Tobler, I. *et al*, *Nature* **380**, 639-642(1996)
4. Lledo, P-M *et al*, *PNAS* **93**, 2403-7(1996)
5. Kushnir, V. V., Ter-Avanesyan M. D. *Cell* **10**; **94**(1): 13-6(1998).
6. Castilla, J. *et al*, *Cell*, **22**; **121**(2), 195-206(2005)
7. Tanaka, M. *et al*, *Nature* Published online 28 June (2006)