

# Healthy prions protect nerves

## 正常型プリオンは神経を保護する

Alison Abbott    doi:10.1038/news.2010.29/24 January 2010

クロイツフェルト・ヤコブ病に關与するタンパク質「プリオン」が、神経系で重要な役割を果たしていることがわかった。

20年にわたる研究を経て、ようやく、正常型のプリオンの機能が解明されたようだ。プリオンは、誤った折りたたまれ方をすると、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) などの死に至る疾患の原因になると考えられている。

このほど、プリオンが、哺乳類の末梢神経を保護する髄鞘 (ミエリン鞘) という構造の維持に機能していることが報告された<sup>1</sup>。「この研究成果によって、四肢の感覚の低下や喪失を引き起こす多くのありふれた神経障害のうち、一部の原因不明の障害の研究に、新たな道が開かれるでしょう」と、プリオン専門家であるロンドン大学ユニバーシティカレッジ神経学研究所 (英国) の Simon Mead は話す。

研究チームは、今回の知見は脳 (中枢神経系) のニューロンにもかかわってくるのではないかと考えている。もしそうなら、CJD などの伝達性海綿状脳症の治療だけでなく、脳や脊髄の神経の脱髄 (髄鞘の損傷や脱落) が原因の不治の病である多発性硬化症について、新たな視点から研究できるチャンスとなるだろう。

### 長年の探索

この20年の間に、プリオンの機能についていくつかの提案がなされてきたが、いずれもその正当性が実証されるに至らなかった。

「プリオン遺伝子をノックアウトした最初のマウスが作られたのは1991年のことでした」と、今回の研究を率いたスイスのチューリッヒ大学病院の Adriano Aguzzi は振り返る。「我々はさっそくその成果に飛びつき、考えつくかぎり、あらゆる方法で調べました。ところが、プリオンの欠損がノックアウトマウスに有害な作用を引き起こすという明らかな証拠は、何も見つ

け出せなかったのです」。むしろ実際には、プリオンの欠損によってプリオン感染に対する免疫がマウスにできたため、一見すると欠損はよいことのように思えた。

4年前、Aguzzi たちは、1999年に日本の研究者たちが発表したある論文<sup>2</sup>に、改めて目をとめた。それは、プリオンの欠損によって、脳以外の場所にある神経の変性や脱髄が引き起こされることを示唆していた。大方の研究者は、この論文を見過ごしていた。

Aguzzi たちは、正常型プリオン PrP<sup>C</sup> の遺伝子を欠損した4種類のマウス系統を徹底的に調べた。その結果、系統に関係なくどのマウスでも、ちょうど生後6週間後で髄鞘損傷の早期兆候がみられ、生後2か月までに神経は著しく脱髄し、マウスの痛みに対する感受性がより強まった。

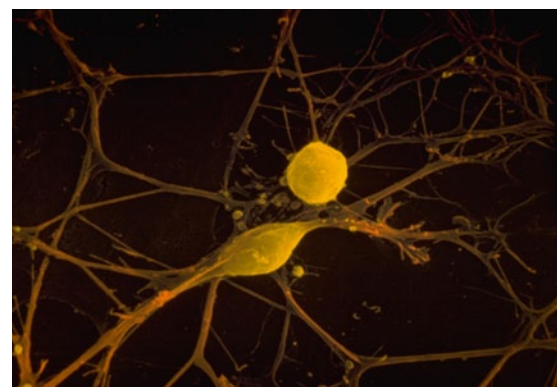
「出生時には髄鞘の損傷はみられず、おそらくプリオンは、一生を通じて減少していく髄鞘の質の維持に必要なのだと考えられます」と Aguzzi は話す。そこでプリオンを神経に特異的に再導入したところ、脱髄は起こらなかった。ただし、効果を示したのは、酵素による切断を受けやすい、改変したプリオンのみだった。

シュワン細胞へ特異的に導入した場合、どの改変型のプリオンも脱髄を防ぐことはできなかった。「この結果には驚きました。なぜなら、シュワン細胞は新たな髄鞘を作る役目をしているからです」。

Aguzzi は、髄鞘を消耗しつつある神経が酵素によってプリオンを切断し、できた断片がシュワン細胞へ運ばれると、それが髄鞘修復を活性化させる合図になると結論付けた。

### 脳での影響

Aguzzi は、予備実験から、プリオンが脳



プリオンはニューロンの絶縁状態を良好に維持するのに役立っている。

での髄鞘形成の支援にも何らかの役割を果たしていることが判明するだろうと予想している。「ですから、脳に端を発する脱髄疾患にプリオンが関与しているかどうかを調べる研究は、興味深いものになるでしょうね」と彼はいう。

一方 Mead は、「CJD の治療法として考えられるものの中に、正常型プリオンを標的にするものが挙げられます」と話す。「しかし、正常型プリオンが機能しないことで重度の有害な影響が出たなら、この治療法は再考せねばならないかもしれません」。

ピエール・マリー・キュリー大学 (パリ第6大学; フランス) の INSERM 研究部門でプリオンを研究する免疫学者 Claude Carnaud は、当初は炎症だと考えられていた一部の脳疾患が、少なくともマウスでは、炎症ではなく、脳内のプリオン欠如に関係していると考えている。「プリオン欠如が多発性硬化症に関係しているどうかはわかりません。しかし、非常に興味深いですね」と彼は語っている。 (船田晶子 訳) ■

1. Bremer, J. et al. *Nature Neurosci.* doi:10.1038/nn.2483 (2010).  
2. Nishida, N. et al. *Lab. Invest.* **79**, 689-697 (1999).