

「脳を守る」

平成 11 年度採択研究代表者

金子 清俊

(国立精神・神経センター 部長)

「プリオン複製に関与する新しい因子の同定とプリオン病治療法開発への応用」

1. 研究実施の概要

我々の研究の目的は、プリオン病という核酸を介さないユニークな機構による感染症に関与する新しい分子(プロテイン X、正常型プリオン蛋白質分解酵素)を同定すること、及びそれらを通じて有効なプリオン病の治療法を可及的速やかに開発することにある。日本における乾燥硬膜移植による医原性プリオン病並びに牛海綿状脳症(BSE)の発生とそれに伴うヒトへの伝播が大きな問題となっている現在、その重要性・緊急性は論を待たない。

これまでに、我々はこの新しい分子に関する様々な解析を試み、現在その同定に向けて、主に3つのプロジェクトを進めている。

- (1) プロテイン X の同定
- (2) 正常型プリオン蛋白質分解酵素の同定
- (3) CJD治療法開発への応用

(1)に関しては、本年度は正常型プリオン蛋白質との結合特性に基づいた同定法を試みたが現時点までには候補蛋白質は捉えられていない。(2)に関しては、得られた候補蛋白質につき、現在その生体内における分解酵素活性の特異性、細胞内局在等を検討している。(3)に関しては、モデルマウスにおいて著明な発症阻害効果を有する防御型プリオン蛋白質を同定し、臨床応用に向けた基礎研究を行っている。外来投与による有効性が期待されるため、今後は Drug delivery system の開発が主体となるが、2-3年以内にプリオン病に対する少なくとも1つの治療法の臨床応用を開始できるよう努力中である。

2. 研究実施内容(研究目的、方法、結論などを記述)

目的

プリオン病発症に関与する新しい分子(プロテイン X、正常型プリオン蛋白質分解酵素)を同定すること、及びそれらを通じて有効なプリオン病の治療法を可及的速やかに開発すること。

方法

1. プロテイン X 候補蛋白質の同定

正常型プリオンから異常感染型プリオンへの変換に関与する分子シャペロン様の分子は、生

理的にもプリオン蛋白と密接に関係していることが想定されている。この分子は、次に述べる正常プリオン蛋白質分解酵素との関連も示唆され、現在その詳細を検討中であるが、現在までに得られた知見によると、この蛋白質の検討を進めることで、正常型プリオン蛋白質の生理機能、並びに海綿状変性の生じるメカニズム解明にもつながる知見が得られる可能性が示唆される。

2. 正常プリオン蛋白質分解酵素の同定

平成 12 年度に、我々は二次元電気泳動上でのプリオン蛋白分解酵素活性の測定を可能にする系の確立に成功し、プリオン蛋白分解酵素の候補蛋白質を得た。現在その生体内における分解酵素活性の特異性、細胞内局在等を検討している。これは、アルツハイマー病の原因に関わる APP 蛋白質代謝における α -Secretase に相当する分子である。APP からの A β 生成阻害における α -Secretase の果たす役割と同様、正常型プリオン蛋白がこの分解酵素で消化されると、もはや異常感染型プリオンに変換できないため、本酵素はプリオン病の治療法開発を考える際にも重要である。今後は、本蛋白質が生理的条件下でも機能しているプリオン分解酵素であることを確認した後、これをプリオン病の治療に応用するべく東北大学村本チームと共にモデル動物系での検討を開始していく予定である。

3. CJD治療法開発への応用

本チームとUCSFとの共同研究により、ヒトプリオン蛋白219番のグルタミン酸型/リジン型ヘテロのうち、リジンを発現させたトランスジェニックマウスにおいて、著名な発症遅延効果が証明された。本年度は、この知見を本邦で大きな問題となっている硬膜移植後の医原性プリオン病の治療法に応用する試みを開始した。具体的には、人工的に汚染された硬膜を移植したマウスの動物実験系を用いて、リジン型プリオン蛋白の予防効果を検討していく予定である。硬膜移植後プリオン病は、今後5年間に新たに20-30名程度の患者の発生も予想されるため、西島チーム、村本チームと共に、現時点での知見を総動員して可及的速やかに治療法の開発に取り組む必要がある。

また、この効果を BSE 抵抗性の牛系統の樹立にも応用するべく、農林水産省との連携も視野に入れた構想を立てている。

結論

- (1) 正常型プリオン蛋白質分解酵素の候補蛋白質を得た。
- (2) ある種の変異型プリオン蛋白質を導入したモデル動物において顕著なプリオン病発症阻害効果を確認し、CJD治療法開発への応用の試みを開始した。
- (3) BSE 抵抗性の牛系統の樹立を目指す取り組みを開始した。

3. 研究実施体制

金子グループ

① 研究グループ長名

金子清俊(国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第七部、部長)

② 研究項目

正常プリオン蛋白質分解酵素の同定、プロテイン X 候補蛋白質の精製、CJD治療法
開発への応用

西島グループ

① 研究グループ長名

西島正弘(国立感染症研究所細胞化学部、部長)

② 研究項目

ラフト分離・分析法の確立、スクレイピー感染細胞に特異的に発現する蛋白質のスクリーニング

村本グループ

① 研究グループ長名

村本 環(東北大学、助手)

② 研究項目

プロテイン X 候補遺伝子ノックアウトマウス作成

4. 研究成果の発表

(1) 論文発表

- Peretz D, Williamson RA, Kaneko K, Vergara J, Leclerc E, Schmitt-Ulms G, Mehlhorn IR, Legname G, Wormald MR, Rudd PM, Dwek RA, Burton DR, Prusiner SB: Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. Nature. 412: 739-743, 2001

(2) 特許出願

なし