

牛海綿状脳症の現状： プリオン病の謎にせまる

話題提供者

横山 隆

農業技術研究機構 動物衛生研究所
 感染症研究部ウイルス病研究室主任研究官



羊から始まったプリオン病

日本でも昨年発症が確認された牛海綿状脳症・BSEは、プリオン病とも呼ばれ、牛だけでなく人を含めた多くの動物に類似の疾病が存在しています。中でももっとも古いものは、羊やヤギに起こるスクレイピーで、200年以上前からその発生が知られていました。人では、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)として知られています。

羊のスクレイピーが原因になって、ミンクの伝達性脳症が1947年に発生し、1987年には英国で牛海綿状脳症の発生が認められました。これは、経済効率を優先するあまり、牛の育成率を高めるといった目的で、動物性タンパク質を子牛の時期に与える畜産形態が原因になっているといわれています。牛海綿状脳症は、やがて動物園の猫科の動物や飼ひ猫にも伝達して猫海綿状脳症の発生が認められ、1996年には牛海綿状脳症と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(パリアントCJD; vCJD)の因果関係が示唆されました(図1)。

英国では、牛海綿状脳症が発生した直後の疫学調査結果から、88年には動物性飼料を牛に与えることを禁止したため、92年から93年をピークに発生数は減少しています。英国以外のヨーロッパでも発生が認められていますが、依然として発生

の大半はイギリスにあります。英国ではvCJDの患者数がすでに100人を超え、フランスでも現在5人のvCJDの患者が確認されています(図2)。

家畜や人に病気を起こす病原体(細菌、ウイルス、真菌など)は独自の遺伝子(DNAやRNA)を持っています。プリオン病の病原体には特有の遺伝子は存在しません。プリオン病の感染因子としては、感染性のタンパク質が考えられています。牛海綿状脳症も、感染性タンパク質プリオンが原因の致死性の中枢神経系疾患で、現在のところ予防法も治療法もありません。牛海綿状脳症に感染した牛は神経過敏や異常行動という症状を示し、感染してから発病するまでの潜伏期間が長い(平均5年)という特徴があります。

謎の多いプリオン病

プリオン病は全世界の畜産、食品、医薬品産業に深刻な影響を与えていますが、いまだに謎の多い病気です。プリオン病に関して、我々の研究を中心に、これまででわかっていることや感染経路の可能性について説明します。

プリオン病の病原体(異常プリオン蛋白質・PrP^{Sc})は、宿主のコードする正常プリオン蛋白質(PrP^C)の構造異性体である

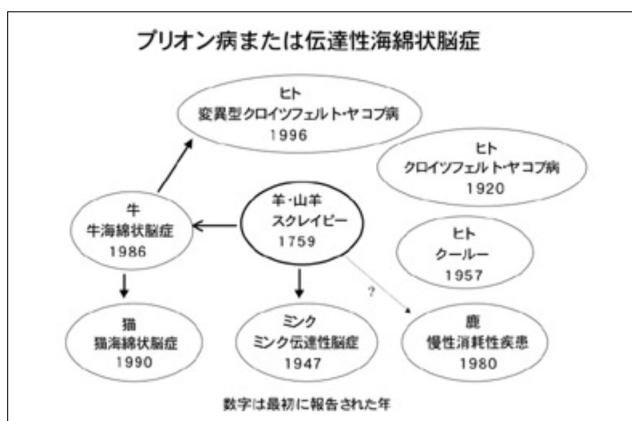


図1

国名	1970	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2020
英国	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アイスランド	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
スイス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
フランス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
オランダ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ベルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ドイツ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
イタリア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
スペイン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ポルトガル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ギリシャ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
オーストラリア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ニュージーランド	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カナダ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
米国	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
日本	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
韓国	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
台湾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中国	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インド	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブラジル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
南アフリカ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ロシア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

図2

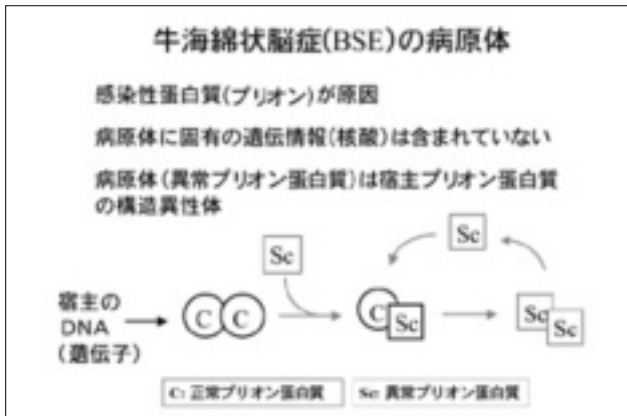


図3

ことがわかっています。宿主の正常な遺伝子がPrPCをコードしますが、PrPCには病原性は**ありません**。動物の体内にPrPScが侵入すると、PrPCとPrPScが結合を起こし、PrPCを異常化(PrPScに変換)するサイクルが起こり、体内にPrPScが増え、発病に至ると考えられています(図3)。

PrPCとPrPScは立体構造が違うだけで、アミノ酸配列は同一ですから、分子量には違いがありません。PrPCは蛋白質分解酵素に対する抵抗性を持たないため、この酵素処理によって完全に分解されますが、PrPScは蛋白質分解酵素に対して抵抗性を示し分解されない、という性状の違いがあります。タンパク質の立体構造を表す指標である、ヘリックスとシート構造の含有率を比較してみると、PrPCはヘリックスの含有量が43%と多く、逆にPrPScではシートの構造が多いことが知られており、この立体構造の違いがPrPScの不溶性とプロテアーゼ抵抗性に関与していると考えられています。

正常な細胞により合成されたPrPCは、ゴルジ体を通して細胞膜表面に輸送されます。PrPCとPrPScの結合は、おそらく細胞膜の表面で起こり、その後ライソゾームに運ばれます。PrPCは分解酵素によってアミノ酸にまで分解されますが、PrPScは上述のように蛋白質分解酵素に対する抵抗性を示すため、細胞内に蓄積していくと考えられています。

牛海綿状脳症では、末梢の組織中にPrPScの蓄積が見られず、PrPScは脳と脊髄、目、消化管の一部に限局しています。牛の感染は飼料として用いられた汚染肉骨粉が原因であることから、PrPScは腸管を経由して体内に侵入すると考えられていますが、中枢神経系(脳、脊髄)への伝播経路は明らかにされていません。

一方、羊のスクレイピーでは、PrPScは脳だけではなくリンパ組織にも蓄積することがわかっています。PrPScが最初に腸管に付随したリンパ組織に蓄積し、脾臓やリンパ節の濾胞樹状細胞にたまって、末梢神経から脊髄を経由して脳に伝達する感染経

路が疑われています。近年、末梢リンパ組織から血液を介して、脳へPrPScが伝達する経路も疑われています。

日本では、羊スクレイピーは84年に初発生が認められ、現在までに57頭の発生が確認されています。我々の研究所で、2種類の異なる性状を示すプリオン株(つくば1株、つくば2株)を分離しました。つくば1株を接種したマウスは130日で発症し、PrPScは脳全体に蓄積します。一方、つくば2株は発症までに300日を要し、PrPScの蓄積は脳幹部に局限します。このようにプリオンには異なる性状の株が存在しますが、何がその株の違いを規定しているのかは明らかではありません。

私たちは、プリオン蛋白質を持っていないマウス(プリオン遺伝子欠損マウス)を作成し、プリオン蛋白質に対する抗体を作る実験を行いました。このマウスに未変性のPrPCを免疫し、抗体の反応性、抗体のエピトープから、PrPCの立体構造を推定するのが目的です。得られた抗体をもとに、解析を行ってプリオン病の進行に伴う、PrPScとPrPCの推移を調べてみました。プリオン病の進行に伴い、PrPScが蓄積していくことは知られていましたが、PrPCの量に変化はないと考えられていました。ところが、発病期にはPrPScが多量に蓄積しており、それと反比例してPrPCがほとんどなくなっていることがわかりました。プリオン病の発病メカニズムにはPrPScの蓄積の影響とともに、PrPCの機能消失も関与しているのではないかと考えています。

まだ不明なことの多いプリオン病ですが、今後の研究課題としては、タンパク質の異常化機構の解明、PrPCの機能解明、生前診断法の開発、治療、予防法の開発などがあります。これらの謎を解明し、本病の全体像を明らかにし、社会不安を取り除くことが求められています。(2001年12月14日実施)

SAT

