

論文の要約

報告番号	① 乙	医 第 1336 号	氏名	Nandita Rani Das
学位論文題目	Effects of prion protein devoid of the N-terminal residues 25-50 on prion pathogenesis in mice			
<p>ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病（以下、CJD）をはじめとするプリオン病は、感染性蛋白質「プリオン」の脳内蓄積により起こる致死性の神経変性疾患である。プリオンは、蛋白質分解酵素抵抗性の異常プリオン蛋白質（以下、異常 PrP）からできている。プリオンが感染すると、異常 PrP が主に神経細胞に発現する宿主の正常 PrP に作用し、正常 PrP の蛋白質構造を異常 PrP の蛋白質構造へと変換させる。この反応が順次繰り返され、異常 PrP が大量に産生され、その結果プリオンが増加し、プリオン病が起こる。しかし、正常 PrP が異常 PrP に変換する詳細なメカニズムは不明である。</p> <p>正常 PrP 欠損(PrP^{-/-})マウスは、正常 PrP が欠損するためにプリオンを接種しても異常 PrP が産生できず、プリオン病を発症しない。一方、PrP^{-/-}マウスに PrP 遺伝子をトランスジェーンとして導入すると、正常 PrP が発現しプリオンに対する感受性が回復しプリオン病を発症する。以上の結果は、異常 PrP への変換における正常 PrP の構造・機能相関を、リバースジェネティクス手法を用いて研究できることを明らかにした。このリバースジェネティクスを用いて、正に荷電した領域（アミノ酸 23-31）が異常 PrP への変換に重要であることが明らかにされた。つまり、この領域を欠損する正常 PrP（以下、PrPΔ23-31）を発現するトランスジェニック (Tg) PrP^{-/-}マウスでは、プリオンを感染させると異常 PrP の産生が抑制され、発症が著明に遅延することが報告された。しかし、この領域のどの部位が異常 PrP への変換に重要なのか不明である。</p> <p>申請者が所属する研究室では、この領域のアミノ酸 25-31 を含んだ領域（アミノ酸 25-50）を欠損する正常 PrP（以下、PrPΔpreOR）の Tg マウスを既に樹立していた。しかし、この Tg マウスは、PrPΔpreOR の脳内発現量が正常 PrP と比べて 0.5 倍と低く、そのためにプリオン感染には不向きであることが判明した。そこで申請者は、PrPΔpreOR の発現量が高い Tg マウスの作製を行なうことから研究を開始した。その結果、正常 PrP より PrPΔpreOR の発現量が 1.1 倍と 1.6 倍高い 2 系統の Tg マウスを樹立することに成功した。次に、これらの Tg マウスと PrP 欠損 (PrP^{-/-}) マウスと交配し、内因性の正常 PrP を発現しない PrPΔpreOR のみを発現する Tg(PrPΔpreOR)/PrP^{-/-}マウスを作製した。そして、これらのマウスに 2 種類の異なるプリオン株（RML 株と 22L 株）を脳内接種した。その結果、RML 株を感染した低発現 Tg(PrPΔpreOR)/PrP^{-/-}マウスでは、プリオン感染から発症までの潜伏期がコントロールマウスの潜伏期と比べて有意であるが僅かに延長した。しかし、22L 株を感染した低発現 Tg(PrPΔpreOR)/PrP^{-/-}マウスでは、潜伏期の延長は認められなかった。低発現 Tg マウスにおける異常 PrP の産生はコントロールマウスと比べて低下していたが、RML 株を感染した Tg マウスは、22L 株を感染させた Tg マウスより少ない量の異常 PrP を産生していた。一方、高発現 Tg(PrPΔpreOR)/PrP^{-/-}マウスでは、PrPΔpreOR の高発現のために、RML 株及び 22L 株を感染させると潜伏期がコントロールマウスの潜伏期と比べて有意に短縮した。高発現 Tg(PrPΔpreOR)/PrP^{-/-}マウスの異常 PrP</p>				

の産生量は、コントロールマウスの異常プリオンより低下していた。これらの結果は、Tg(PrP Δ 23-31)/PrP^{sc}-マウスと異なり、Tg(PrP Δ preOR)/PrP^{sc}-マウスでは異常 PrP の産生の抑制は少なく、プリオン病の進行の遅延も僅かであることを示した。アミノ酸 23-31 の中で、アミノ酸 25-31 が PrP Δ preOR の欠損領域 (アミノ酸 25-50) に含まれる。従って、アミノ酸 23-31 の中で、アミノ酸 25-31 以外のアミノ酸 23-24 が異常 PrP への変換に重要であることが考えられた。しかし一方、アミノ酸 23-31 の中で、アミノ酸 23-26 以外のアミノ酸 27-31 が異常 PrP への変換に重要であるという、申請者らの結果と異なる報告がある。この報告と申請者らの結果を合わせると、正常 PrP の N 末領域 (アミノ酸 23-31) はアミノ酸 23-24 とアミノ酸 27-31 の両方を介して異常 PrP への変換に関与していることが示唆された。