

## 今日の医学

## 蛋白質の構造異常が伝播する

中井 彰

山口大学医学部応用医工学系・生化学第二講座 宇部市南小串1-1-1 (〒755-8505)

Key words: プリオン病, 凝集体, 分子シャペロン

最近, 牛海綿状脳症が日本で社会不安を引き起こしている。この名前は固苦しいためかそれほど浸透せず, 狂牛病という呼び名が世間では一般的になっている。牛は狂っているわけではないので, この呼び方は牛に対する偏見だと主張する政治家もいて, BSEという英語の略称もマスコミなどで説明なく使われるようになってきた。

この病気が恐ろしいのは, 伝染性の病気であるということと, その原因が細菌やウイルスのような既知のものでないという点である。感染性物質の中身はDNAを持たないプリオンとよばれる蛋白質そのものである。プリオンは私たちの脳の中で, 通常は正常型 (PrP<sup>C</sup>) として存在している。これが規則的な $\beta$ シート構造に富んだ繊維状の凝集体である異常型 (PrP<sup>Sc</sup>) に転換すると病気になる。正常型から異常型への転換は, 普通はまず起こることはない。ところが, 何らかの理由で異常型プリオンが混入すると, 正常型のプリオンまでもが異常型へと転換する (図1参照)。つまり, 蛋白質の立体構造の転換が起こる。プリオンは種特異性が強いが, 現実にはヒトの正常型プリオン蛋白質は, ウシの異常型プリオン蛋白質の混入によって異常型へと転換しうるのである。これがウシからヒトへ伝播する理由である。

細胞の中では多種多様な蛋白質が絶えず合成されているが, それは間違っただけの折りたたみ方をすることなく, またとなりの蛋白質と絡み合うこともなく, 最終的には安定な立体構造をとる。この過程を介助するのが分子シャペロンと呼ばれる一群の蛋白質で

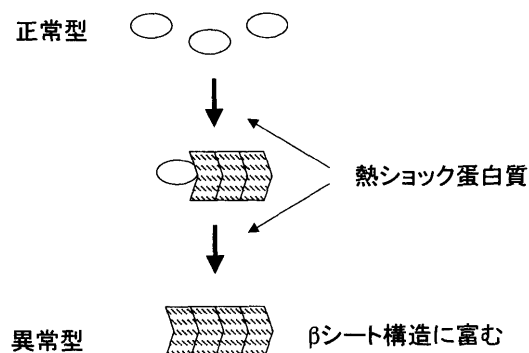


図1 正常型のプリオン蛋白質が異常型と接触することで $\beta$ シート構造に富む繊維状の凝集体を形成する。熱ショック蛋白質はおそらくこの転換を促進している。

## プリオン蛋白質の構造転換

ある。分子シャペロンの多くは, 温熱ストレスで発現が誘導される熱ショック蛋白質でもある。温度上昇は, 蛋白質を不安定化し構造を変える。温熱ストレスにさらされた細胞は, 熱ショック蛋白質群を誘導することで, ストレスから回避した後に, それらが正しい構造に回復するのを助けている。つまり蛋白質の構造転換は分子シャペロンが重要な役割を担っているといえる。プリオン蛋白質の構造転換においても分子シャペロンが密接な関わりを持つことが示されている。例えば, 酵母の熱ショック蛋白質 Hsp104が細胞内で高発現でも低発現の場合でも異常型プリオンの伝播は抑制される。適当な治療法もない状態の中で, 分子シャペロンがプリオン病の治療のターゲットになりうる可能性を見せ始めている。

平成13年11月14日受理

プリオン病を含めて、蛋白質の構造異常によってひき起こされる病気はまとめてコンフォメーション病と呼ばれる。中でもハンチントン舞踏病は、遺伝子の異常によってグルタミンをコードするコドンCAGが異常に伸長した結果、長いグルタミン鎖が合成され細胞内で凝集体を作る。この凝集体形成と神経細胞死が良く相関している。予想されるように、分子シャペロンの細胞への高発現は、この凝集体形成と細胞死を抑制する。注意すべきは、特定の熱ショック蛋白質を過剰発現することは細胞にとって有害であることである。私たちの研究室では、一群の分子シャペロンをより生理的に近い状態で高発現させることで凝集体形成と細胞死を抑制する遺伝子治療を試みている。つまり、熱ショック応答をひき起こす熱ショック転写因子を予め活性型に改変しておき、アデノウイルスベクターを用いて細胞へ導入する。そうすると、感染された細胞中では著明に誘導をうける熱ショック蛋白質もあるし、ほとんど誘導をうけないものもある。いずれにしても、この細胞では、ポリグルタミン鎖による凝集体形成も細胞死も著しく抑制されることがわかった。このような病気は一度発病すると不可逆ではないかと考えられていたが、最近になって原因が去ると可逆的に回復することがマウスのモデルで示された。私たちの研究に限らず、一連のコンフォメーション病に対して有効な治療法が確立されることを切に願っている。