

研究題目 プリオン蛋白質の構造変換メカニズムの解明

研究組織

研究代表者：宮田 博規（産業医科大学 動物研究センター）

共同研究者：坂口 末廣（徳島大学先端酵素学研究所）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

プリオン病は、神経細胞に発現する正常プリオン蛋白質が蛋白質分解酵素抵抗性の異常プリオン蛋白質に構造変換する事で発症する神経変性疾患である。しかし、その構造変換の機構は解明されていない。本研究では、正常プリオン蛋白質に様々な変異を導入したトランスジェニックマウスを作成し、プリオン蛋白質の構造変換のメカニズムを解明する。

[1-2]研究の方法・経過

正常プリオン蛋白質のN末の銅イオン結合性を持つ octapeptide repeat (OR) 領域のヒスチジンをアラニンに置換し、銅イオンが結合しない Tg(PrPORmut)/Prnp^{0/0}マウス、及びOR領域よりC末のアミノ酸91-106を欠損させた Tg(PrPΔ91-106)/Prnp^{0/0}マウスを作成し、各種プリオンを脳内感染させ、プリオン病を発症するのか、異常プリオンタンパク質は産生されるのか解析する。また、遺伝性プリオン病の変異プリオン蛋白質(101番目のプロリンがロイシンに置換)を発現する Tg(PrP-P101L)/Prnp^{0/0}マウスを作成し、遺伝性プリオン病の病態メカニズムを解析する。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

発現量の異なる2系統の Tg(PrPORmut)/Prnp^{0/0} マウスを樹立し、RMLとBSEの2つの異なるプリオン株を接種した。コントロールであるC57BL/6マウスと同程度のプリオン蛋白質を発現する Tg(PrPORmut)/Prnp^{0/0} マウスは、コントロールマウスと同様な潜伏期間でプリオン病を発症した。また、発現量の多い Tg(PrPORmut)/Prnp^{0/0} マウスは、発症までの潜伏期間がコントロールマウスより短縮した。以上の結果は、OR領域への銅イオンの結合はプリオン病の発症に必須でないことを示した。現在、これらのマウスの脳の病理学的及び生化学的解析を行っている。

PrPΔ91-106を発現する1系統の Tg(PrPΔ91-106)/Prnp^{0/0} マウスの樹立に成功し、RML、22L、FK-1及びBSEプリオンの異なるプリオン株を感染させた。その結果、Tg(PrPΔ91-106)/Prnp^{0/0} マウスはRML、22L、FK-1プリオンに感染せず、BSEプリオンのみに感染しプリオン病を発症した。これらの結果は、プリオン蛋白質のアミノ酸91-106がRML、

22L、FK-1 プリオンの感染には必須であるが、BSE プリオンの感染には必須でないことを明らかにした。しかし、樹立した Tg(PrP Δ 91-106)/Prnp^{0/0} マウスの PrP Δ 91-106 発現がコントロール C57BL/6 マウスのプリオン蛋白質と比べると 0.4 倍と低発現であった。従って、RML、22L、FK-1 プリオンは感染できなかった理由として、PrP Δ 91-106 の低発現の可能性が考えられる。現在、PrP Δ 91-106 を高発現する Tg(PrP Δ 91-106)/Prnp^{0/0} マウスの樹立に成功し、これらのマウスにプリオンを感染させている。

4 系統の Tg(PrP-P101L)/Prnp^{0/0} マウスの作成に成功した。これらのマウスは、PrP-P101L 蛋白質の脳内発現量に応じた潜伏期間をもって神経症状を呈した。終末期に脳内に空砲変性を認め、また異常プリオン蛋白質の蓄積も検出した。現在、これらのマウスの脳の病理学的及生化学的解析を行っている。

[2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

プリオン蛋白質のアミノ酸 91-106 が多くのプリオン株の感染に重要であることが明らかとなり、この領域はプリオン病の治療法の開発研究のターゲットになると考えられる。また、Tg(PrP-P101L)/Prnp^{0/0} マウスは遺伝性プリオン病のモデルマウスとして遺伝性プリオン病の病態解明に貢献できる。

【3】 主な発表論文等

[3-1] 論文発表

なし

[3-2] 学会発表

なし

[3-3] 成果資料等

なし

【4】 今後の課題等

特になし