

ヒト・プリオン病研究の現況

庄盛 敏廉

Human Prion Diseases

Toshikiyo SHOHMORI

Abstract

Compared with that of other human pathogens such as bacteria and virus, the proposed replicative process of prions is very simple. It means misfolding of a single protein, the normal cellular prion protein (PrPc), into a disease-associated form called PrPSc. This is followed by PrPSc aggregation and fragmentation of aggregates, which may increase the number of replicative products. Although the correctness of this model has not yet been proved formally, much evidence indicates that pathogen-encoded DNA and RNA are not needed for prion replication. Despite the simplicity of the replicative process, the human phenotypic range of prion diseases is very variable and includes the sporadic, inherited, and acquired forms of Creutzfeldt-Jacob disease. In addition, prion diseases occur in a wide range of animals and can be propagated within and between animal species. This article reviews selected papers dealing with molecular and clinical aspects of human prion diseases.

Key words : prion, Creutzfeldt-Jacob disease, BSE, dementia

キーワード : プリオン、クロイツフェルトーヤコブ病、狂牛病、痴呆

要 約

細菌やウイルスのような他のヒト病原因子のそれに比べて、プリオンで提案されている複製過程は非常に単純である。それは1つのタンパクすなわち正常な細胞性プリオン・タンパク (PrPc) を、PrPSc と呼ばれる病気を起こす形態に折り畳み違いすることを意味している。この後に PrPSc の集合物形成、そして集合物の分解が続くが、それが複製産物の数を増加させるだろう。このモデルが正確であるということは公式に証明されてはいないけれども、多くの証拠は、病原因子をコードしている DNA や RNA がプリオン複製のためには必要でない、ということを示している。複製過程の単純さにもかかわらず、ヒトでのプリオン病の表現型の範囲は極めて変化に富んでおり、散发性、遺伝性および後天性のクロイツフェルト・ヤコブ病がある。その上、プリオン病は広範囲の動物に発生するし、また同じ種類の動物同士および異なる種類の動物の間に伝わっていく。この総説は、ヒト・プリオン病の分子生物学的および臨床的な側面を取り扱う、いくつかの報告論文を考察する。

1 前置き

わが国と米国の政府間で牛肉の貿易をめぐる確執が続いている。わが国は年余にわたって米国産の牛肉の輸入を停止している。ことの発端は、米国においてウシ海綿状脳症（BSE すなわち狂牛病）に罹ったウシが続けて発見されたことにある。それに先立ち、英国においては狂牛病のウシから感染されたと推定される新型の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）がすでに多発していたのである。米国政府はいろいろ条件をととのえて牛肉の安全性を強調して、わが国に輸入を迫っている。伝染性海綿状脳症（TSE）すなわちプリオン病（PrD）は、人類や多種類の動物をおかし、必ず死に至らしめる神経変性性の病気である^{1,2)}。この論文では、様々な角度からまとめられた Glatzel ら³⁾の総説や標準的に解説されている Greenberg ら⁴⁾の教科書を参考にしながら、PrD 研究の現況を考察してみたい。

Aguzzi ら²⁾は、前世紀においてプリオンが悲劇的エピソードに関連を持っていたことを述べている。すなわち50年前、PrD の一つクルー（かつて儀式に人肉を食べる風習のあったフォア族の人びとに多くみられた）がパプア・ニューギニアの人口を激減させている。さらに、プリオンの医原性の伝播が、250例以上の CJD を引き起こした。さらに最近、ウシ海綿状脳症のヒトへの伝播が英国を始めとする欧州諸国の人びとに恐慌を引き起こしたのである。

また、Aguzzi ら⁵⁾は、PrD はアルツハイマー病（AD）のごとき他の進行性の脳症と形態学および病態生理学的の類似性をもって現われるけれども、それはプリオンで汚染された材料の接種または摂取によって伝染するという点で独特であると述べている。AD と PrD は、ニューロンの膜タンパクの代謝に関する多くの共通する特性を有している。すなわち、AD の症例ではアミロイド前駆物質タンパクすなわち APP、PrD では細胞性プリオン・タンパクすなわち PrPc である。APP は Aβ ペプチドを生

じるが、PrPc は悪性のプリオン・タンパク PrPSc を生じる。Aβ ペプチドも PrPSc も疾患には連関しているが、これらの蓄積や神経毒性を何が引き起こすのか、は知られていない。

ヒトでの PrD の最初の徴候は、認知機能の障害と運動失調である。脳組織の組織学的分析では、活性化された astrocyte と microglia を伴う脳の海綿状変性が観察される。Budka ら⁶⁾によって、CJD およびその他のヒト PrD のための詳細な神経病理学的な診断基準が提案されている。これらの変化は宿主由来でありプロテアーゼ抵抗性である形態のプリオン・タンパク（PrPSc、Sc はスクレピーを示している）の蓄積を伴っている。プリオン・タンパクの細胞性形態（PrPc、c は細胞性を指し示している）は、プロテアーゼ感受性を有する糖タンパクであり、細胞膜に豊富に存在している。多くの証拠が、異常に加工処理された PrP が PrD を引き起こす感染性物質の内在性成分であろう、と示唆している。Legname ら⁷⁾は、大腸菌に産生された組み換えマウス・プリオン・タンパク（recMoPrP）が、ベータシートに富んだ構造のサブセットであるアミロイド原線維に重合されていることを認めた。そして recMoPrP（89–230）で構成されている原線維を、MoPrP（89–231）を表現するトランスジェニック（Tg）マウスの脳内に接種した。マウスは接種後380日から660日に神経学的な機能異常を引き起こした。脳抽出物はウェスタンブロット分析によってプロテアーゼ抵抗性である PrP を示した。これらの抽出物は、それぞれ150日と90日の潜伏期をもって、病気を野生型の FVB マウスや PrP を過剰表現する Tg マウスに伝播させた。神経病理学的所見は、新奇なプリオン株が創製されたことを示唆している。著者らの結果は、プリオンは感染性のタンパクである、という証拠を提供している。

もっとも一般的なヒト TSE は CJD であり、Glatzel ら⁸⁾によって散発性（sCJD）、家族性（fCJD）、医原

性 (iCJD) および変異型 (vCJD) に分類されている。sCJD はまれであり、Glatzel ら¹⁰⁾がスイスにおいて、より高い発生率を報告しているけれども、世界中に一様に分布されているようにみえる。すなわち、Brandel ら⁹⁾は調査監視が実行されている国々はそろって、約 $0.6-1.2 \times 10^{-6}$ という年間発生率であることを報告している。Brandel らは、3つの異なる CJD 診断基準の使用の効果を評価している。結論として異なる診断基準が、CJD の真の発生率の過小評価または過大評価をもたらすかもしれない。したがって、異なる国々での CJD 発生率の比較は、同一の基準を用いる診断的分類に依存すべきであることを強調している。sCJD の病因は不明である。すなわち、外因性または内因性の原因が未だに同定されていない。Hsiao ら¹¹⁾は、この病気の fCJD (Gerstmann–Straussler 症候群) は常染色体優性の特徴をもって遺伝され、プリオン・タンパクをコードしている *PRNP* 遺伝子の突然変異によって区別されると報告している。これと対照的に、Brown ら¹²⁾は267例の iCJD の原因および地理的分布を調べて、これらの症例は、神経外科的侵襲、組織の移植または、未確認ではあるがTSEsを有して死亡したと思われる個体から採取した成長ホルモンの注射のせいであると述べている。そして、過去四半世紀に獲得されたハイリスク汚染源に関する知識および、それらを回避する方法の実行が、現在の CJD の総数に iCJD が寄与する可能性を最小にするだろうと希望している。1996年、新奇な型のヒト TSE が英国に出現して新しい vCJD と称された。生化学的および組織病理学的の証拠は、vCJD はウシ海綿状脳症 (BSE) がヒトに伝染したものである、ということを示唆している。Bruce ら¹³⁾は、様々な仲介動物種を介する実験的通過の後にも保たれている、BSE によって冒されたウシから得た病原因子の株が、マウスに疾患の特徴的なパターンを引き起こす、ということを示した。著者らは、sCJD と vCJD のマウ

スへの伝播の結果を報告して、データは、同じ病原因子の株が BSE と vCJD の両方にかかわっている、と推測している。

TSEs は多くの種類の動物に観察されてきており、この病気はヒツジのスクレピー、ウシの BSE、飼育されたミンクの TSE、およびシカやオオシカの慢性消耗性疾患を含んでいる。ネコおよびヒト以外の霊長類における TSE は、たぶん、BSE のこれらの動物種への伝染の結果であろうと Kirkwood ら¹⁴⁾は推測している。

2 PrPc および PrPSc の分子生物学

PrP をコードする遺伝子 (*PRNP*) は、ヒトでは20番染色体上に局在している遺伝子である。*PRNP* 遺伝子は3つの exon を有しているが、exon 3 のみが PrP をコードしている。ヒト PrP は253個のアミノ酸のタンパクである。最初の22個のアミノ酸が、翻訳の期間中に割れてしまうシグナル・ペプチドをコードしている。51番から91番までの残基は、銅結合部位として機能する可能性がある。*PRNP* 遺伝子は、バリンまたはメチオニンのいずれかをコードしているコドン129のところで多形性を示す。メチオニンに対する同型接合が PrD の進展に対する危険因子を構成している、ということが示されている。すなわち Palmer ら¹⁵⁾は、22例のうち21例の sCJD および、23例のうち19例の sCJD の疑い症例が、多型性のアミノ酸残基129のところで同型接合であり、そして正常人口の51%がこの部位において異型接合である、ということを報告している。著者らは、同型接合が sCJD にかかりやすくしており、そして、このことが直接的に、プリオン・タンパク分子の間にある相互作用がこの疾患過程の背後にあるという仮説を支えている、と主張している。PrPc はニューロンや中枢神経系 (CNS) の他の細胞のなかに最も多量に表現される。CNS に加えて、PrPc はリンパ網内系および骨格筋または心筋に表現され

る³⁾。

PrPc は、3つの α ヘリックスと2つの短いアンチパラレル β 鎖を含んでいる、非常に構造化されたC-末端部分、および120個のアミノ酸の構造化されていないN-末端から成っている。翻訳に続いて、PrPc は残基181および197のところで糖化作用を受け、さらに残基230のところでのC-末端アンカーの追加によって改変される。成熟したタンパクは、特殊なマイクロドメインにおいて、アンカーを介して細胞表面に付着しており、細胞表面とエンドソームの間を循環している^{16,17)}。

3 PrPc の推定される機能

遺伝的に設計されて PrPc を欠如しているマウスは、それらの PrD への抵抗性を除くと、かすかな表現型しか示さないようにみえる。Bueler ら¹⁸⁾は、PrPc を欠いている Prn-p0/0 マウスが正常な発育と行動を示したと報告している。さらにマウススクレピー・プリオンを接種すると、これらのマウスは少なくとも13ヶ月間はスクレピーの症状を示さないままであったが、一方、野生型の対照群は6ヶ月以内にすべて死亡したと述べている。これらのマウスを使用する研究は PrD に関する理解を大いに助けてくれているが、広い範囲の哺乳動物に保存されている1つのタンパクの唯一の機能が、なぜ、PrD を可能にすることなのだろうか。PrPc の明確な機能に対する明白な証拠がない限りは、何年もの間に提案されてきた数々の仮定的な機能で満足せざるを得ない。PrPc が信号伝達分子として機能する、という証拠がいくらかある。すなわち Solforosi ら¹⁹⁾は、in vivo で PrPc が特異的モノクロナル抗体と交差結合して、海馬や小脳のニューロンでの急速で広範なアポトーシスの引き金になる、ということを認めている。そして、これらの所見は、PrPc がニューロン生き残りの制御に機能しており、PrPc がオリゴマー PrPSc と交差結合することが、プリオン感染の

間にかかるニューロン脱落を増加させるか否かを探るモデルになるということを示唆している、と述べている。

4 感染病原因子の性質

1960年代に、プリオンは核酸に対する傷害によって殺菌することができないので、慣習的な因子とは根本的に異なる、ということが Alper²⁰⁾によって明らかになった。この研究者は放射線の理論を用いて、病原因子が核酸であったとするならば、単一のタンパクでさえコードするには小さすぎる、ということを見つけた。同時にかれは、病原因子が殺菌性のUV放射線を効果的にすり抜けることを見つけている。TSEs を引き起こす病原因子は完全にタンパクから出来ている、という考えは1967年にもたらされた³⁾。それに続いて、プリオン・タンパクのプロテアーゼ抵抗性の形態が感染性分画の主要な成分である、ということが McKinley ら²¹⁾によって示された。かれらは、スクレピーに感染したハムスター脳から精製した画分に含まれる PrP を放射標識して、プロテアーゼやアミノ酸特異的なトリプシンなどの作用を調べた。PrP とプリオンとの間にある平行した変化は、PrP が感染性のプリオンの構造的成分であるという証拠であるとした。Prusiner²²⁾の「タンパク唯一 (protein-only) 仮説」によれば、単純化した形では、この感染因子は核酸を欠いており、主に PrPc と呼ばれる正常な細胞性タンパクの異常に折り畳まれてプロテアーゼ抵抗性の、 β -シートに富むアイソフォームである PrPSc から構成されている、ということが述べられている。この理論に従えば、感染能力は単純に補充と「自己触媒の」構造すなわち、PrPc の病気を起こす PrPSc への転換によって伝播していく²³⁾。PrPSc 伝播の正確な様式は今日まで秘密のままである。少なくとも2つの可能な説明が存在している。第一の説明にしたがえば、単体の PrPSc がその形態を単体の PrPc に分け与え

ると、その結果は PrPSc の 2 分子ということになる²⁴⁾。このことは、1 つのタンパクがもう 1 つのタンパクの三次元構造の変化を誘導することが可能である、ということの意味しているだろう。第 2 の説明は、PrPSc と PrPc は平衡状態で共存している、と述べている²⁵⁾。健康な有機体においては、存在する PrPSc の量が非常に少なければ、平衡状態は PrPc の方向に強く傾く。PrD の症例では、PrPSc 分子の凝集体が感染因子として機能するだろうし、またそれが単体の PrPSc 分子を補充して「感染性の」PrPSc 凝集体の中に組み入れるだろう。この理論にしたがえば、PrPSc のみが凝集体として感染性である。この理論は証明されていないけれども、とくにプリオン複製の酵母菌モデルにおいては、実験的証拠はこの機序を支持している²⁶⁾。

5 ヒト・PrD

5-1 ヒト・PrD の臨床診断

ヒト・PrD の診断は、臨床的徴候と症状の評価、および数々の補助検査に基づいている²⁷⁾。

長い間、脳波がヒト・PrD の診断を立証するのに選択される方法であった。この方法の総合的な感度は限られているので、この検索の有用性は疑問視されてきた。Zerr ら²⁸⁾はまず、sCJD の表現型の多様性に関して最近確立された分子的基礎に従えば、6 種の異なる表現型が病的プリオン・タンパク（タイプ 1 と 2）のプロテアーゼ抵抗性の断片サイズおよび、プリオン・タンパク遺伝子のコドン 129 のところでメチオニンかバリンかの同型接合またはヘテロ接合（MM 1, MM 2, MV 1, MV 2, W 1 および W 2 と命名されている）によって分類される、と述べている。次いで著者らは、それぞれの CJD 表現型の臨床診断に関する、通常用いられる臨床テスト（EEG, CSF 中の 14-3-3 タンパクの検出、および MRI での大脳基底核の高信号強度）の価値を分析した。そして、脳波における周期性鋭波・徐波複

合の検出は MM 1 および MV 1 患者の臨床診断においてのみ信頼できる、と述べている。また、CSF 中にある 14-3-4 タンパクの分析は、MV 2 患者を除いて、すべての分析された下位集団において高い感度を示した。バリンの同型接合の患者は陰性 EEG を示したが、ほとんどの例は CSF 中のニューロンタンパクの検出可能な濃度を有していた。MRI の感度は、下位集団に関係なく 70% であったが、特に MV 2 患者の臨床診断に信頼できるものであった。結論として、CJD の診断技法の範囲を広げることは、臨床診断の正確さを増加されるのに有用であるのみならず、また sCJD のより非定型の症例の同定につながる可能性がある、と述べられている。

上に研究報告を引用したように、ヒト・PrD の臨床的疑いを確認することが可能な代替の補助試験は、CSF 中にあるニューロン損傷の指標の上昇である。この指標のいくつかは、ヒト・PrD の患者の CSF 中で測定されてきた。これらの代替指標の、もっとも見込みのありそうなものは 14-3-4 タンパクである。このタンパク濃度の上昇は、脳炎、脳梗塞、悪性腫瘍関連性神経疾患といった、プリオンに関連しない疾患の範囲内であることが報告されているので、満足できる感度と特異性は選ばれた集団²⁸⁾においてのみ達成されることが可能である。これらの欠点のために、この試験はヒト・PrD のふるい分け試験として推奨することができない。神経画像法とくに磁気共鳴画像法（MRI）の最近の進歩は、ヒト・PrD での特異的なパターンの確立につながる可能性がある。Tribl ら²⁹⁾は、急速に進行する痴呆を示す CJD の早期診断のために拡散強調画像（DWI）を勧めている。Zeidler ら³⁰⁾によれば vCJD では、視床枕徴候、すなわち後部視床における T2-強調 MRI の高信号強度が比較的特有であるように思われるし、またこれが vCJD の患者で約 75% に存在している。sCJD の場合、拡散強調 MRI は高い感度と特異性に示しているし、またヒト・PrD の

診断で確証を得る比較的に非侵襲性的の方法であろう³¹⁾。

生検で切除された標本の病理学および生化学的な検査は、適切なバイオセーフティ手段が確保されている場合のみ可能であり、また治療的手段が利用できる疾患の診断を除外するためにのみ勧められる。最近まで、PrPSc は PrD の患者の CNS 組織においてのみ検出されると考えられていた。ところが、PrPSc は vCJD 患者のリンパ組織や、sCJD 患者の嗅粘膜および筋肉組織にも検出され得ることが明らかになってきた^{32,33,34)}。Hill ら³²⁾は、リンパ網内系組織（68件の扁桃腺、64件の脾臓、および40件のリンパ節）を、PrD に罹患した患者および、神経病や正常な対照者から剖検の際に採取した。採取された組織は、PrPSc を検出するのにウエスタン・ブロット分析法により、また PrPSc をタイプ分けするのに PrP 免疫組織化学によるか、または両法によって分析された。vCJD の患者から剖検のさいに採取された総てのリンパ網内系組織は PrPSc に対して陽性であったが、対照者または別の PrD の患者からの試料では陰性であった。また Zanusso ら³³⁾は、調べた sCJD の患者すべてにおいて、PrPSc を嗅繊毛や中枢嗅覚経路において認めたが、呼吸粘膜においては認められなかった。PrPSc は11名の対照者からの組織試料のいずれからも検出されなかった。さらに Glatzel ら³⁴⁾は、sCJD から採取した脾臓試料および骨格筋試料に PrPSc を認めている。来るべき年月のうちに、これらの方法のいずれかがヒト・PrD の診断を容易にする可能性があるか否かが示されるだろう。

5-2 ヒト・PrD の分子診断

ヒト・PrD の分子診断は、臨床データと共に遺伝学的、生化学的および神経病理学的な検索の組み合わせに依存している。

5-2-1 遺伝学的検索

PRNP の塩基配列決定が遺伝的に引き起こされる CJD の除外を可能にする。Windl ら³⁵⁾は、PrD 疑いの578名の患者を用いて、PRNP における突然変異および多型性を調べた。著者らは、以前に病原性として報告されたミスセンス変異を示す40症例を発見した。これらの中に、コドン178 (D178N) のところでアスパラギン酸からアスパラギンへの変化が、最もありふれた変異であった。それに加えて、この検索はコドン129多型性に関する情報を提供してくれる。遺伝的に改変されたマウスに関する研究および、ヒト・PrD の患者に関する臨床研究から、コドン129でのメチオニンに対する同型接合が PrD の発生の危険因子となっている、という証拠が得られている³⁶⁾。特に、メチオニン同型接合は sCJD の患者でははっきりと表現されている。なおその上、vCJD に侵された個体はすべて、コドン129においてメチオニン同型接合である。この多型性は、PrD の発生の危険因子を構成する上に、PrD の個体での臨床的、生化学的および神経病理学的な表現に相当な効果を有している³⁶⁾。

5-2-2 生化学的な検索

PrPSc の生化学的特徴決定の基礎は、タンパク分解に対する相対的な抵抗に存在している。PrPc がプロテアーゼ（プロテイナーゼ K）によって完全に消化されるけれども、同一の処置は PrPSc の場合において、様々な数の N-末端アミノ酸の除去につながっている。Parchi ら³⁷⁾は、CJD の19症例において PrP 遺伝子の配列を決定し、プロテアーゼ抵抗性の PrP のウエスタン・ブロット分析や免疫組織化学による脳内分布および生化学的特徴を研究した。そして、ウエスタン・ブロット分析法上で3つの異なるバンドの出現を認めている。PrPSc の分子による分類は、2つの指標を考慮して行われる。第一のものは、ポリアクリルアミド電気泳動上での PrPSc の非

グリコシル化バンドのサイズと移動度であるが、一方、第2の指標は、PrPScの2-グリコシル化、1-グリコシル化および非グリコシル化したものによって引き起こされる信号強度の相対的な度合に関する情報である。そこで、結果として得られた情報は、提案されたシェーマにしたがって分類されるPrPScのタイプを確立することである^{38,39)}。プロテアーゼによる消化とウエスタン・ブロット分析法が実施される正確な条件に依存して、3から6までの間の異なるPrPScタイプが区別される^{38,40)}。異なるPrPScタイプは、異なるプリオン株の分子の相関関係を表していると考えられているし、またvCJDの患者で認められるPrPScタイプがBSEウシに存在するPrPScタイプと同一であるという事実は、BSEプリオンがヒトでのvCJD流行に責任がある¹⁾という理論を支持する、主要な論議のひとつである。糖化タイプの比率はどれほどの忠実度をもって、プリオン複製の期間中に伝播されるかを理解するのは難しいように思われる。この質問は基本的に未だ答えられていないけれども、酵母菌プリオンを用いた実験²⁶⁾は、このことが合成プリオン複製系では議論の余地がないほど起こりうる、ということを指し示している。この現象は、プリオン凝集体の構造に関係しているのだろう⁴¹⁾。

5-2-3 組織学的検索

通常的神経病理学的検索は、中枢神経系の特定の領域での標本採取および、PrPの免疫組織化学的な証明である。特別な強調は、中枢神経系の様々な領域、例えば小脳とか視床とかにおけるPrPの明確な沈着様式の検索に置かれるべきである⁶⁾。

5-3 sCJD

sCJDは急速に進行する痴呆であり、たいてい発病から12ヶ月以内に死に至る⁴²⁾。初発症状は、認知機能障害、睡眠障害および行動異常である。病気が

進むにつれて、他の臨床的特性すなわち錐体外路性および錐体路性の症状、運動失調ならびに視覚障害が明らかになり、そして患者はたいていミオクローヌスを起こす⁴²⁾。終末にはsCJDに冒された患者は、死の前に無動性無言症の状態に落ち入る。発生率が加齢とともに上昇するアルツハイマー病とかパーキンソン病のごとき他の痴呆性疾患とは異なり、発生率のピークが55-65歳の間にある。

これらの基準に従えば、sCJDは、明白な遺伝的、生化学的、神経病理学的および臨床的な特性から、数種の下位集団に分けることができる。典型的な急速進行型のsCJDは、コドン129上でメチオニンに対して同型接合を示しており、またウエスタン・ブロット分析上で、比較的長い（従ってよりゆっくり移動する）非グリコシル化PrPSc断片を有するPrPSc型を示す。臨床的には非定型的なsCJDは、コドン129の異型接合を示すことが多く、またウエスタン・ブロット分析上では、より短い（したがって、より速く移動する）非グリコシル化PrPSc断片を示す^{38,39)}。

5-4 遺伝性ヒト・PrD

この集団の病気は、3つの表現型に下位分類することができる。すなわち、fCJD、Gerstmann-Straussler-Scheinker症候群および致死性家族性不眠症（FFI）である。PRNPの突然変異によって分離している、これらの病気のすべてにおける遺伝の様式は常染色体優性である⁴³⁾。fCJDは明白な臨床的特性と関連していないし、またPRNPの塩基配列測定の上でのみ診断されるだろう³⁵⁾。ある特定の突然変異をもった健康な80代の保持者の存在が明らかに、PRNP非関連性の疾患修飾者の存在を支持して議論されるけれども、PRNP突然変異の浸透率はたいてい高い。Gerstmann-Straussler-Scheinker症候群は、50代あるいは60代に発症し、認知機能の衰えを伴い、ゆっくり進行する小脳性運動失調が特徴であ

る⁴⁴⁾。他の遺伝性ヒト・PrDとは対照的に、Gerstmann–Straussler–Scheinker 症候群は、広く散らばった多数の中心を持つ PrP 斑から構成される、特有の神経病理学的特性を有している。いろいろな PRNP 突然変異が、Gerstmann–Straussler–Scheinker 症候群の表現型に対して記載されてきたが、P102L および G131V の突然変異が一番ありふれて認められる。致死性家族性不眠症は、正常な睡眠覚醒リズムの重篤な混乱、不眠症および交感神経の過剰活動をあらわす⁴⁵⁾。致死性家族性不眠症の臨床病理学的特性は、コドン129でのメチオニン同型接合と組み合わせあった時のみ、D178N 突然変異と区別できる。

5-5 後天性ヒト・PrD

5-5-1 医原性 CJD

医原性 CJD は、ヒト脳硬膜の移植のごとき神経外科的処置、角膜片の移植、およびヒト屍体下垂体抽出物による治療の期間に、個体のプリオン暴露によって引き起こされる¹²⁾。医原性 CJD はまれであり、300例に満たない症例が公表されている。ほとんどの症例は、脳硬膜の移植と下垂体成長ホルモンの注射によって引き起こされている¹²⁾。

プリオン接種の部位が、PrD 関連の症候群の発病までの潜伏期間を決定しているように見える。例えばプリオンへの直接脳内暴露やプリオン汚染脳硬膜の移植は、短い潜伏期間（16–28ヶ月）に関連しているが、一方、末梢でのプリオンへの暴露は、5–30年の幅の潜伏期間を生じる²⁷⁾。なおその上、プリオン暴露の経路は臨床表現に影響するという証拠が存在している。脳硬膜または成長ホルモンに関係した CJD 症例は、主に運動失調性の表現型で現れるが、プリオンが直接中枢神経系に導入された症例は、痴呆を初発症状として現れる。

5-5-2 変異型 CJD

ヒト・PrD のこの比較的新しい型は、1996年に初めて報告された⁴⁶⁾。それから今までに、生化学的、神経病理学および伝染上の面からの研究が、vCJD は BSE プリオンのヒトへの伝染である¹³⁾、という懸念を実証してきた。1996年から2001年まで、英国における vCJD の発生率は毎年上昇して、大規模な来るべき流行の恐れを生じた。しかしながら、2001年以来、英国における vCJD の発生率は安定しつつあるように思われたが、英国以外の少数の国々において vCJD の散発例が認められてきた。vCJD 流行の将来に関する予想は、漠然としているため外れつつあるけれども、vCJD 患者の総数は限られている⁴⁷⁾、とする証拠が増大している。vCJD が明白な臨床病理学的側面を有しているという事実は、診断基準を定めるのを容易くしてくれた。sCJD とは対照的に、vCJD 患者ははるかに若い（死亡時平均年齢は29歳）。さらにその上に、発病の特徴と罹病期間が sCJD と vCJD との間に違いがある。vCJD 患者の約60%は精神科症状を示し、罹病期間の中央値は14ヶ月であるが、一方、sCJD は早期の精神科症状をまれにしか呈さないし、疾患の経過も急速である（中央値、5ヶ月）。神経病理学的には、vCJD の患者の中枢神経系は広範囲に散らばる PrP 斑を示し、その一部は空胞で取り囲まれている。

5-6 PrD への治療的接近

プリオン抑制性とされる化合物による臨床的試みがなされてきたが、無情な現実、ヒト・PrD に対する立証された治療法がないということである⁴⁸⁾。肯定的な速報によれば、いくつかの研究方法が、PrD の発病を防御する治療的機序をあきらかにするため、現在検索されている。これらは、2つに区別される種類の戦略である。第一の接近法は暴露後の予防であり、これは末梢で感染因子を取り込んだ後にプリオンが中枢神経系へ輸送されることを停止させ

るのを目指したものである。無傷のリンパ系とか PrP^C—表現性末梢神経などのごとき、中枢神経系への効果的なプリオン輸送に関する必要条件の一部は明確にされてきたので、リンパ器官内でのプリオンの複製や、末梢神経に沿ったプリオン輸送を停止させるように設計された方法が適用されて、実験室では成功している⁴⁹⁾。

第2の接近法は、治療的あるいは緩和医療的なものである。PrDのごとき神経変性疾患は、中枢神経系への重大な傷害を引き起こす⁵⁾。したがって、痴呆の形で現れているヒト・PrDを治療する唯一の方法は、傷害された中枢神経系組織を再生とか移植によって置き換えることである。すなわち、幹細胞に基づく治療法は未だ開発の実験段階にあるけれども、この技術に基づいた計画が、ヒト・PrDによって引き起こされた症状の一部を治療することができるかもしれないという望みはある。他方、緩和医療的接近法は、原因疾患を治療できるというわけには行かないが、生存期間を延長したり、認知機能の衰えを減速させたりできるかもしれない。この分野の研究は、PrP^CがPrP^{Sc}への折り畳み違いを直接的または間接的に予防する化合物に焦点を当てる傾向がある^{50,51)}。Meierら⁵⁰⁾は、野生型のマウスを用いて、PrP^Cが免疫グロブリンFcγ₁への融合(PrP-Fc(2))によって可溶性の2量体になったことがPrP^{Sc}の蓄積、病原因子の複製および、感染性プリオンの接種後の発病を遅らせる、ということを報告している。感染されてPrPを表現している脳において、PrP-Fc(2)は脂質担体に位置を変え、プロテ

アーゼ抵抗性を獲得することなくPrP^{Sc}と連関を持つが、このことはPrP-Fc(2)が転換に抵抗していることを指し示している。そして、PrP-Fc(2)のこの特異的な性質は、可溶性のPrP誘導体が新しい種類のプリオン複製アンタゴニストであろう、ということを示唆している。Caugheyら⁵¹⁾は、プロテアーゼ抵抗性プリオン・タンパク(PrP-res)の蓄積の阻害は、TSE治療法の開発では最重要の戦略であると前置きして、curcumin (diferoylmethane) すなわち調味料ウコンの主要な成分が、スクレピー病原因子に感染したneuroblastoma細胞(50%阻害濃度、約10nM)におけるPrP-res蓄積を強力に阻害し、またcell-freeでPrPのPrP-resへの転換を部分的に阻害する、ということを示している。理想的には、これらの化合物は、臨床的適用の前にin vitroとin vivoで効果を発揮しなければならない。過去数年間に、数々の化合物がPrP^{Sc}の形成を予防したり妨げたりする能力を有している、ということが明白になってきた。これらの化合物の一部を試験する、若干の臨床的研究が現在行われている。これらの化合物のごく少数のものが、治療的方法に適切であると判明しているし、また、これらの生成物のいずれも臨床症状を完全には逆転させないだろう、ということも明白であるけれども、一部の化合物の治療的可能性は議論の余地はない⁵²⁾。プリオンの科学が過去10年間で急速に進展してきたことや、これらの疾患の底に潜む基礎的機序への理解が日々新しく加わっていることを考慮すると、近い将来に新しい治療方法の開発が行われることになるかもしれない。

参考文献

- 1) Aguzzi A, Montrasio F, Kaeser PS. Prions : health scare and biological challenge. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001 ; 2 : 118–126.
- 2) Aguzzi A, Polymenidou M. Mammalian prion biology : one century of evolving concepts. *Cell.* 2004 ; 116 : 313–327.
- 3) Glatzel M, Stoeck K, Seeger H, Luehrs T, Aguzzi A. Human prion diseases. *Arch Neurol.* 2005 ; 62 : 545–552.
- 4) Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. *Clinical neurology Creutzfeldt–Jakob disease* 51–55, 2002, McGraw–Hill, New York,

fifth edition

- 5) Aguzzi A, Haass C. Games played by rogue proteins in prion disorders and Alzheimer's disease. *Science*. 2003 ; 302 : 814–818.
- 6) Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol*. 1995 ; 5 : 459–466
- 7) Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO, et al. Synthetic mammalian prions. *Science*. 2004 ; 305 : 673–676.
- 8) Glatzel M, Ott PM, Lindner T, et al. Human prion diseases : epidemiology and integrated risk assessment. *Lancet Neurol*. 2003 ; 2 : 757–763.
- 9) Brandel JP, Delasnerie–Laupretre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A. Diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease : effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology*. 2000 ; 54 : 1095–1099.
- 10) Glatzel M, Rogivue C, Ghani A, Streffer JR, Amsler L, Aguzzi A. Incidence of Creutzfeldt–Jakob disease in Switzerland. *Lancet*. 2002 ; 360 : 139–141.
- 11) Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann–Straussler syndrome. *Nature*. 1989 ; 338 : 342–345.
- 12) Brown P, Preece M, Brandel JP, et al. Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease at the millennium. *Neurology*. 2000 ; 55 : 1075–1081.
- 13) Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al. Transmissions to mice indicate that “new variant” CJD is caused by the BSE agent. *Nature*. 1997 ; 389–501.
- 14) Kirkwood JK, Cunningham AA. Epidemiological observations on spongiform encephalopathies in captive wild animals in the British Isles. *Vet Rec*. 1994 ; 135 : 296–303.
- 15) Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Nature*. 1991 ; 352 : 340–342.
- 16) Drisaldi B, Stewart RS, Adles C, et al. Mutant PrP is delayed in its exit from the endoplasmic reticulum but neither wild–type nor mutant PrP undergoes retrotranslocation prior to proteasomal degradation. *J Biol Chem*. 2003 ; 278 : 21732–21743.
- 17) Naslavsky N, Stein R, Yanai A, Friedlander G, Taraboulos A. Characterization of detergent–insoluble complexes containing the cellular prion protein and its scrapie isoform. *J Biol Chem*. 1997 ; 272 : 6324–6331.
- 18) Bueler H, Aguzzi A, Sailer A, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell*. 1993 ; 73 : 1339–1347.
- 19) Solfrosi L, Criado JR, McGavern DB, et al. Cross–linking cellular prion protein triggers neuronal apoptosis in vivo. *Science*. 2004 ; 303 : 1514–1516.
- 20) Alper T. The scrapie enigma : insights from radiation experiments. *Radiat Res*. 1993 ; 135 : 283–292.
- 21) McKinley MP, Bolton DC, Prusiner SB. A protease–resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell*. 1983 ; 35 : 57–62.
- 22) Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982 ; 216 : 136–144.
- 23) Aguzzi A, Weissmann C. Prion research : the next frontiers. *Nature*. 1997 ; 389 : 795–798.
- 24) Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 ; 95 : 13363–13383.
- 25) Jarrett JT, Lansbury PT Jr. Seeding “one–dimensional crystallization” of amyloid : a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell*. 1993 ; 73 : 1055–1058.
- 26) King CY, Diaz–Avalos R. Protein–only transmission of three yeast prion strains. *Nature*. 2004 ; 428 : 319–323.
- 27) Collins SJ, Lawson VA, Masters PC. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet*. 2004 ; 363 : 51–61.
- 28) Zerr I, Schulz–Schaeffer WJ, Giese A, et al. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt–Jakob disease : identification of uncommon variants. *Ann Neurol*. 2000 ; 48 : 323–329.
- 29) Tribl GG, Strasser G, Zeitlhofer J, et al. Sequential MRI in a case of Creutzfeldt–Jakob disease. *Neuroradiology*. 2002 ; 44 : 223–226.
- 30) Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt–Jakob disease.

Lancet. 2000 ; 355 : 1412–1418.

- 31) Zeidler M, Collie DA, Macleod MA, Sellar RJ, Knight R. FLAIR MRI in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology*. 2001 ; 56 : 282.
- 32) Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. Investigation of variant Creutzfeldt–Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet*. 1999 ; 353 : 183–189.
- 33) Zanusso G, Ferrari S, Cardone F, et al. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in Creutzfeldt–Jakob disease. *N Engl J Med*. 2003 ; 348 : 711–719.
- 34) Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A. Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *N Engl J Med*. 2003 ; 349 : 1812–1820.
- 35) Windl O, Giese A, Schulz–Schaeffer W, et al. Molecular genetics of human prion disease in Germany. *Hum Genet*. 1999 ; 105 : 244–252.
- 36) Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, et al. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Lancet*. 1999 ; 353 : 1673–1674.
- 37) Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Ann Neurol*. 1996 ; 39 : 767–778.
- 38) Hill AF, Joiner S, Wadsworth JD, et al. Molecular classification of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Brain*. 2003 ; 126 : 1333–1346.
- 39) Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 1999 ; 46 : 224–233.
- 40) Notari S, Capellari S, Giese A, et al. Effects of different experimental conditions on the PrPSc core generated by protease digestion : implications for strain typing and molecular classification of CJD. *J Biol Chem*. 2004 ; 279 : 16797–16804.
- 41) Aguzzi A. Understanding the diversity of prions. *Nat Cell Biol*. 2004 ; 6 : 290–292.
- 42) Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD : classification and characterisation. *Br Med Bull*. 2003 ; 66 : 213–239.
- 43) Harder A, Jendroska K, Kreuz F, et al. Novel twelve–generation kindred of fatal familial insomnia from Germany representing the entire spectrum of disease expression. *Am J Med Genet*. 1999 ; 87 : 311–316.
- 44) Ghetti B, Dlouhy SR, Giaccone G, et al. Gerstmann–Straussler–Scheinker disease and the Indiana kindred. *Brain Pathol*. 1995 ; 5 : 61–75.
- 45) Padovani A, D’Alessandro M, Parchi P, et al. Fatal familial insomnia in a new Italian kindred. *Neurology*. 1998 ; 51 : 1491–1494.
- 46) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt–Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996 ; 347 : 921–925.
- 47) Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY. Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science*. 2001 ; 294 : 1726–1728.
- 48) Aguzzi A, Glatzel M, Montrasio F, Prinz M, Heppner FL. Interventional strategies against prion diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2001 ; 2 : 745–749.
- 49) Montrasio F, Frigg R, Glatzel M, et al. Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science*. 2000 ; 288 : 1257–1259.
- 50) Meier P, Genoud N, Prinz M, et al. Soluble dimeric prion protein binds PrP(Sc) in vivo and antagonizes prion disease. *Cell*. 2003 ; 113 : 49–60.
- 51) Caughey B, Raymond LD, Raymond GJ, Maxson L, Silveira J, Baron GS. Inhibition of protease–resistant prion protein accumulation in vitro by curcumin. *J Virol*. 2003 ; 77 : 5499–5502.
- 52) Collins SJ, Lewis V, Brazier M, Hill AF, Fletcher A, Masters CL. Quinacrine does not prolong survival in a murine Creutzfeldt–Jakob disease model. *Ann Neurol*. 2002 ; 52 : 503–506.