

I. 感染症領域の100年

8. 感染性タンパク質“プリオン” —クールの発見から新変異型クロイツフェルト・ ヤコブ病の出現まで—

中村 龍文 片峰 茂

Key words：プリオン病，クールー，狂牛病，新変異型CJD

はじめに

牛海綿状脳症（狂牛病）の出現以来，プリオンが政治・経済を巻き込んで世界中を席卷している。ヒトあるいは動物に感染後長い潜伏期を経て海綿状脳症を引き起こし死に至らせるプリオン，この感染性タンパク質という従来の感染症の概念を打ち破った奇妙な病原体発見の歴史は1930年代に遡る。プリオン病のプロトタイプともいえるヒツジスクレイピーが伝染性であることが明らかにされた1930年代に，誰が今日のプリオンパニックを予想したであろうか？本稿ではヒトプリオン病を中心として，その発見から現在までの歴史について概説したい（表にプリオンの歴史を示す）。

1. 感染症としてのクールーの発見から疾患概念としての伝染性海綿状脳症の確立まで

最初のヒトプリオン病は1957年米国国立衛生研究所のGajdusek博士により発見された（もちろん，当時はまだプリオン病の概念はない）。オーストラリア留学から米国へ帰国途中であったGajdusekはニューギニア東部高地の原住民であるFore族の中で流行していた原因不明の神経疾患kuruクールーに出くわす（この当時，年間この部族の約1%の人がクールーに罹患し，死因の半分以上を占めていた）¹⁾。クールーとは現地語で“震える”という意味で，その中核症状は小脳失調症である。発症は緩徐であるが進行性で，次第に痴呆症状を伴い3~9カ月で死に至る。患者のほとんどが成人女性と子供たちであるという疫学的事実から，クールーの流行がFore族に残る死者を食うという食人儀式“cannibalism”に因ることが明らかにされた。食人の際，脳を食べる役割を担っていたのは成人女性と子供たち

なかむら たつふみ：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系感染分子病態学講座病態生理制御学分野
かたみね しげる：同 感染分子解析学分野

表. 感染性タンパクプリオンの歴史における milestone

| | |
|-------|--------------------------------------|
| 1936年 | ヒツジスクレイピーは伝染性であることが判明 |
| 1957年 | ニューギニアにおけるクーラーの発見 |
| 1966年 | クーラー患者脳組織のチンパンジーへの実験的伝播に成功 |
| 1968年 | CJD患者脳組織のチンパンジーへの実験的伝播に成功 |
| 1976年 | D. Carleton Gajdusek 博士ノーベル医学・生理学賞受賞 |
| 1982年 | Stanley B. Prusiner 博士によるプリオン仮説の提唱 |
| 1985年 | プリオンは自己タンパクであることが判明 |
| 1986年 | 狂牛病の発生 |
| 1994年 | 新変異型 CJD の発生 |
| 1997年 | Stanley B. Prusiner 博士ノーベル医学・生理学賞受賞 |

であったのである。クーラーの神経病理像の最大の特徴はクーラー斑と呼ばれる大きなアミロイド班を伴う脳組織の海綿状変化であり、通常の感染症で見られる炎症反応は全く見出されなかった。この病理像はヒツジスクレイピーのそれと酷似していた。この当時、スクレイピーの他の動物への実験的伝播が既に成功していたため、Gajdusekはクーラー患者脳組織のチンパンジーへの接種実験を行い、長い潜伏期間の後1966年に遂に伝播成立を確認したのである²⁾。

クーラーはニューギニアの一部族で起こった風土病にすぎなかったが、全世界に眼を向けると1920年代の初めにCreutzfeldtとJakobによって報告されていた新しい神経変性疾患Creutzfeldt-Jakob病(CJD)が、臨床像及び神経病理像においてクーラーと類似することが判明した。そして、1968年にGajdusekチームの一員であったGibbs博士によってCJDのチンパンジーへの実験的伝播が、やはり接種後長い潜伏期間の後成功したのである³⁾。

これらはまさに画期的な大発見であった。原因不明の神経変性疾患と考えられていた疾患が新しい形の感染性疾患であることが明らかにされ、その神経病理学的特徴が海綿状変化であることより伝染性海綿状脳症(transmissible spongiform encephalopathy: TSE)という疾患概念が確立されたのである。

クーラーやCJDの感染性が明らかにされた後、Gajdusekらはその病原体の追求を精力的に行っ

た。そして、その感染性が通常のウイルスを不活化するあらゆる既存の物理化学的処理に抵抗性であることが明らかにされた。この当時既に麻疹ウイルスなどによる遅発性ウイルス感染症の疾患概念が確立していたが、Gajdusekらはこれらのいわゆる通常ウイルスconventional virusに対して、クーラーやCJDの感染因子の本体を非通常ウイルスunconventional virusと名付け、それらの疾患をunconventional virusによる遅発性ウイルス感染症として捉えたのである。

Gajdusekはこれらの功績に対して1976年ノーベル医学・生理学賞を授与された。彼はその受賞講演を「Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru⁴⁾」と題して行っているが、その中で既にこれらの感染因子の本体は核酸を欠くものではないかと推測している。

2. プリオンの提唱からプリオン病としての疾患概念の確立まで

クーラーのチンパンジーへの伝播の成功から16年後の1982年、Prusiner博士によりスクレイピーの感染因子の本体についての仮説がセンセーショナルに提唱された⁵⁾。彼はそれまでの膨大な実験に基づき、この感染因子はウイルス、プラスミド、ウイロイドなどとは明確に区別できる核酸を持たない感染性のタンパク質であると結論し、この因子に対してsmall proteinaceous infectious particleを意味するprionプリオンという

名称を付与したのである。このことが、1997年のこの分野で二つ目のノーベル医学・生理学賞受賞につながることになる⁶⁾。プリオンに感染して発症した動物の脳からはプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白 (PrP) が検出されるが、当初はPrPはまだ判明していない外来性遺伝子によってコードされているタンパクではないかと考えられていた。ところが程なく、このPrPは宿主遺伝子によってコードされるタンパクであることが明らかにされた⁷⁾。健常人に発現する正常型PrPとプリオン病患者に由来する異常型PrPはアミノ酸一次配列には全く差のないisoformである。しかし、前者がプロテアーゼによって容易に分解されるが、後者はプロテアーゼに抵抗性を示すなど物理化学的性状を異にする。これは、翻訳後のタンパク立体構造の変化に起因している。すなわち正常型PrPが α -helix約40%、 β -sheet数%であるが、異常型は α -helix約30%、 β -sheet約45%であり、この β -sheet構造の多さがプロテアーゼ抵抗性という生物学的特性を産み出し、重合してアミロイドを形成し、それが脳に蓄積しプリオン病を引き起こすことが明らかになってきた。

1936年に家族性に起こる痴呆症状を伴った小脳失調症で、脳組織にクールー斑がみられる症例が報告された。これが現在でいうGerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS) であるが、クールーあるいはCJDとの類似性から1981年にGSS患者脳のスウェーデンへのtransmission試みられ、感染性であることが証明された。そして、免疫組織学的にGSS患者脳でも異常型プリオンの蓄積が明らかにされたのである。遺伝性プリオン病であるGSSではそれぞれの家系ごとにPrP遺伝子の中での点突然変異を中心とした遺伝子異常が明らかにされてきた。

プリオンの複製機構については完全には解明されていないが、異常型プリオンが正常型プリオンに接するとその α -helix構造が β -sheet構造に変換され、産生された異常型プリオンが鑄型と

なり、さらに正常型プリオンを β -sheet構造に次々と変換していき、異常型プリオンが蓄積していくという機序が提唱されている⁸⁾。

3. 狂牛病の発生から新変異型CJDの出現まで

さて、プリオン仮説を支持する実験データが集積してプリオン病の疾患概念が確立されようとしていた1986年、英国でとんでもないことが起こってくる。牛海綿状脳症bovine spongiform encephalopathy (BSE) いわゆる狂牛病の発生である⁹⁾。その後、急激にBSEの流行は拡大し1993年には月間発症数3,500頭を数えるにいたった。英国では1970年代後半にウシの飼料がそれまでの植物性のものからより栄養価の高い羊やウシなどで作られる肉骨飼料へと変化した。BSEプリオンが羊のスクレイピーに由来するのかウシ由来なのか議論のあるところではあるが、ウシでの流行の急激な拡大は汚染肉骨飼料を介したことは間違いない。英国政府は、1988年ウシへの反芻動物由来の飼料化の禁止、1989年ウシ臓器のヒト食用への使用禁止を施行したのである。その後、BSEの発症数は1993年をピークに減少していくのであるが、1999年までに総計で175,000頭のウシが発症したと報告されている¹⁰⁾。

さて、BSEの流行が沈静化に向かいかけようとしていた1994年 (BSEの最初の報告から約8年後)、英国でさらにとんでもないことが起こってくる。BSEの流行を受けて1990年より英国ではCJDの疫学サーベイランスが始まっているが、1990年5月以降でのCJD患者207例が検討された結果、10例で今までとは全く異なる臨床像を呈するCJD患者の存在が明らかにされたのである¹¹⁾。新変異型CJD (vCJD) の出現である。vCJDの最大の臨床的特徴はそれまでの散発性CJDと異なり、発症年齢が16歳から39歳と若いことである。行動異常、人格障害、抑うつ症状などの精神症状が初期症状であることが多く、散発性

CJDで特徴的な脳波所見とされるperiodic synchronous dischargeは全例で出現していない。神経病理学的所見は非常に特徴的で海綿状変化は基底核、視床に強く、さらにクールー斑様のアミロイド斑が大腦や小脳皮質に広範にかつ多量に分布していた。そして、異常型プリオンがそのアミロイド斑とその周囲に沈着していたのである。これらすべての症例は従来のプリオン病では考えられなかったのである。

さて、vCJDはBSEと関連しているのであろうか？現在の所、直接的な証拠はもちろんだが、残念ながら疫学的な証拠からその可能性は十分に高いようである。加えて、以下のような実験成績もそれを支持する証拠となっている。すなわち、BSEとvCJDのプリオン株はその生物学的性質から同一であり、散発性CJDや医原性CJDのそれとはまったく異なること¹²⁾、BSE脳を接種され発病したサルにおいてvCJDでみられる特有の神経病理学的所見が得られたこと¹³⁾などである。

その後、英国ではvCJDの患者数は着実に増え続け、2001年末までに117例のvCJDが確認されている。また、フランスで3例、アイルランドでも1例が報告されている。vCJDの今後の発症予測数は諸家によりまちまちであり予断を許さない¹⁴⁾。

おわりに

感染性タンパクであるプリオンとプリオン病の歴史について概説した。異常型プリオンが蓄積して病気がおこるのであるから、プリオン病という疾患概念自体の存在に関しては異論はないと思われる。しかし、感染という機転が果たしてタンパクのみで説明できるか否かについての最終決着はついていない。将来、さらに現在

の常識を越えた仮説あるいは実験証拠が出てくる可能性もある。ウシプリオンのヒトへの伝播と考えられるvCJDの出現は世界中にプリオンパニックを引き起こしている。今、世界各国でその治療法の開発と確立へ向けてのプロジェクトがスタートしている。

文 献

- 1) Gajdusek DC, Zigas V: Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: The endemic occurrence of "kuru" in the native population. *N Engl J Med* 257: 974-978, 1957.
- 2) Gajdusek DC, et al: Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 209: 794-796, 1966.
- 3) Gibbs CJ Jr, et al: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 161: 388-389, 1968.
- 4) Gajdusek DC: Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Les Prix Nobel en 1976*, Nobel Foundation, P.A. Norstedt and Söner, Stockholm, 167-216, 1977.
- 5) Prusiner SB: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216: 136-144, 1982.
- 6) Prusiner SB: Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 13363-13383, 1998.
- 7) Oesch B, et al: A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 40: 735-746, 1985.
- 8) Prusiner SB: Molecular biology of prion disease. *Science* 252: 1515-1522, 1991.
- 9) Wells GAH, et al: A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 121: 419-420, 1987.
- 10) MacKnight C: Clinical implications of bovine spongiform encephalopathy. *Clin Infect Dis* 32: 1726-1731, 2001.
- 11) Will RG, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347: 921-925, 1996.
- 12) Collinge J, et al: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 383: 685-690, 1996.
- 13) Lasmezas CI, et al: BSE transmission to macaques. *Nature* 381: 743-744, 1996.
- 14) Ghani AC, et al: Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 406: 583-584, 2000.