

## 狂牛病

## ～ヒトへの感染と治療への可能性～

田中穂積

Prusiner のプリオン仮説から約20年、英国狂牛病事件から約5年、対岸の火事視されてきたむきもある狂牛病(牛海綿状脳症 Bovine spongiform encephalopathy, BSE)が日本においても確認され世間に衝撃を与えている。狂牛病の原因物質はプリオン(Proteinaceous infectious particle, prion)と目されており、このタンパクはウシ以外にもヒツジのスクレイピー、ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)などのプリオン病(伝達性海綿状脳症)の原因物質と考えられている。ここではBSEのウシからヒトへの感染とCJDの治療の可能性について簡単ではあるが紹介したい。

CJDは、医原性CJD(CJD汚染薬物投与により発症するタイプ)、孤発性CJD(高齢者で発症するタイプ)、遺伝性CJDの3タイプについて以前より知られていた。ところが96年の英国狂牛病事件の際にこれらとは臨床診断的に異なる新型CJD(変異型CJDとも呼ばれる/若年者で発症するタイプ)が認められ注目された。この年、Collingeらは各々のタイプのCJD患者から得たプリオンをプロテイナーゼ処理し、ウェスタン解析を行った。すると医原性・孤発性・遺伝性のCJD患者によるプロットパターンは同様なパターンを示したが、新型CJDでは他の3タイプとは異なるパターンを示した。さらにBSEをサル/マウス/ネコに感染させた脳より得たプリオンについての同様のウェスタン解析結果がすべて新型CJD患者のプロットパターンと酷似することを示した。この結果は当時、BSEに感染したウシにより新型CJDが発症したという可能性を生化学的に初めて示したものであった。<sup>1)</sup>その後、マウスを用いた動物感染実験により、潜伏期間・臨床症状・神経病理学的変化などについて調べると、新型CJDとBSEは酷似するが、孤発性CJDやスクレイピーでは新型CJD(またはBSE)と大きく異なるという報告がされた。<sup>2)</sup>同様の報告も続き、現在では新型CJDの感染・発症はBSEのウシにより起こりえると理解されている。

ところでプリオンには正常型プリオン(PrPC)と感染型プリオン(PrPSc)が存在する。PrPCとPrPScでは一次構造に違いはないが高次構造の差異が認められる。PrPCとPrPScとの差異は付加される糖鎖の違いであるとの指摘や、<sup>3)</sup>PrPCを還元状態やグリコシレーション阻害状態におくとPrPScへ変換するとの報告があるが、<sup>4)</sup>PrPCからのPrPScの生成機構は正確にはわかっていな

日東電工㈱メディカル事業部研究開発センター(研究員)  
〒567-8680 大阪府茨木市下穂積1-1-2  
Tel: 0726-21-0285 Fax: 0726 21-0309  
E-mail: hozumi\_tanaka@gg.nitto.co.jp  
1985年 広島大学工学部醸酵工学科卒業  
現在の興味: バイオフィーム

い。またプリオン病の発症については、PrPCの存在が必須であり、PrPScがPrPCへ何らかの相互作用を及ぼし脳内でPrPScに変換、蓄積され発病すると推察される。さて、このようにプリオン病に関しては不明な点も多いが新型CJDの治療は果たして可能だろうか?

最近、Prusinerのグループは、PrPScで感染したマウス神経芽細胞腫ScN2a株をマラリヤ薬キナクリンまたは向精神薬クロルプロマジンで6日間処理するとPrPCからPrPScへの変換が抑制されることを見いだした。<sup>5)</sup>両薬の長所は臨床で使用されてきた実績があることから副作用の推察が容易であること、また両薬(とりわけクロルプロマジン)は血液脳関門を通過することである。この実験は培養細胞系の結果であるため、今後の臨床試験の結果に期待したいと思う。さらに別の論文で、PrPScで感染させたScN2a株を抗PrPC抗体(特にFabD18と呼ばれる抗体)で処理することにより、PrPCからPrPScへの変換を強力に抑制するにとどまらず、既存のPrPScをも急速に消去すると報告した。<sup>6)</sup>この現象の作用機序は今のところ詳細にはわかっていないが、PrPCからPrPScへの変換機構、あるいは変換に関わる他重要因子の存在の解明などへ繋がる可能性もある。また本抗体は治療薬としてとらえた場合、半減期が短い点や血液脳関門の通過性に関して問題点はあるだろうが、進展が著しいドラッグデリバリーシステムの新たな開発の助けとともに治療への可能性をも感じさせる。

現在のところ新型CJDは疫学的調査などよりウシからヒトへの感染・発病性についてきわめて強力なものは認識されていない。しかし発症例数は充分といえず、潜伏期間の個人差による変動性など、今なお不明な点が多いためCJD発症についてはまだ予断が許される状況ではない。このようなもと、治療薬開発はまだ端緒を開いたばかりであるが着実に一歩前進したと言える。今後、正常型プリオンの生理機能、また正常型から感染型への変換機構の解明も含め、安全で有効な治療薬が研究開発されることを期待したい。

- 1) Collinge, J. *et al.*: *Nature*, **383**, 685 (1996).
- 2) Bruce, M. E. *et al.*: *Nature*, **389**, 498 (1997).
- 3) DeArmond, S. J. *et al.*: *Neuron*, **19**, 1337 (1997).
- 4) Ma, J. *et al.*: *Nature Cell Biology*, **1**, 358 (1999).
- 5) Korth, C. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 9836 (2001).
- 6) Peretz, D. *et al.*: *Nature*, **412**, 739 (2001).