

ウシからヒトへのプリオン感染

日東電工(株)メディカル事業部研究開発センター 田中穂積

プリオンは、ヒツジのスクレイピー、ウシの海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy, BSE), ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) など、プリオン病 (伝達性海綿状脳症) の因子と考えられるタンパク質性感染粒子 (proteinaceous infectious particle, prion) である。Prusiner によるプリオン仮説¹⁾が発表され14年が経過した今日、英国の狂牛病事件は世界に大きな衝撃を与えた。この事件ではこれまでに知られていた孤発性 CJD (高齢者で発症するタイプ) または医原性 CJD (CJD 汚染薬物投与により発症するタイプ) とは臨床診断的に区別される、新型の若年性 CJD (若年者で発症するタイプ) 患者が当初10例発見され話題を呼んだ。²⁾ BSE のウシを食用することで種の壁を越えプリオン病は感染するのだろうか?

現状では感染する可能性はきわめて高いと考えられる。その経緯を簡単に紹介したい。

ヒトへの感染実験は無論できないので、Collinge ら³⁾はマウスのプリオン遺伝子を欠損させヒトプリオン遺伝子を発現させたトランスジェニックマウスに、孤発性 CJD 株と BSE 株をおのおの接種し観察した。その結果、通常のマウスに CJD 株を接種した場合は発症に400日以上要したのに対し、CJD 株接種トランスジェニックマウスでは200日~300日と発症期間が短縮された。一方、BSE 株を接種したトランスジェニックマウスでは268日経過後もまったく異常が起らなかった (続報⁴⁾により500日以上経過後も異常なし) と報告し、このことから BSE のヒトへの感染は起こりにくいのではないかと推察された。

しかし、その後の Lasmézas ら⁵⁾によるマカクザルへの BSE 感染実験の経過観察では、150週後より運動失調などの病変が確認され、続く死亡するまでの10~11週の症状の進行は若年性 CJD 患者が示す症状と類似していた。さらに死後の脳の剖検、免疫組織化学的染色を行ったところ、感染型プリオンやフロリド斑の分布、線条体・視床を中心とした海綿状変性などについて若年性 CJD と酷似すると報告した。一方、孤発性 CJD 株のマカクザル感染実験では、若年性 CJD 患者または BSE 感染マカクザルの神経病理学的、免疫組織化学的特徴と著しく異なった。この結果より BSE 株は孤発性 CJD の因子ではなく新型と呼ばれる若年性 CJD の因子なのではないかと推察された。

ところでプリオンには正常型プリオン (生体内での生理機能は不明) と感染型プリオンが存在する。感染型プリオンの生成は宿主遺伝子による正常型プリオンの翻訳後、何らかの修飾を受け感染型プリオンが生成すると考えられている。この修飾機構については分子シャペロンの介在が示唆される点は非常に興味深い解明はされていない。^{5,6)} 正常型プリオンと感染型プリオンではコンフォメーションの差異が認められているが1次構造の差異はないとされている。ただしプリオンのアミノ酸配列上の変異によりプリオン病の所見が変化することが認められており、ヒトプリオン遺伝子では多形性によるコドン129の遺伝子型 [M (メチオニン)/V (バリン) 型, M/M 型, V/V 型] により感染力が異なることが知られている。この点について若年性 CJD 患者10例はすべて M/M 型であることは興味深い。⁷⁾

最近、Collinge ら⁸⁾はコドン129の遺伝子型が異なる種々の CJD 患者のプリオンタンパクをプロテイナーゼ処理し、ウェスタン解析を行った。その結果、4種類のバンドパターンが確認された。孤発性 CJD 患者と医原性 CJD 患者のコドン129の遺伝子型とバンドパターン (タイプ1・2・3) には関連性があることが示唆された。一方、若年性 CJD 患者については10例すべてが孤発性・医原性 CJD 患者と異なるバンドパターン (タイプ4) を示した。もっとも注目されるべきことは、BSE を感染させたマカクザル/マウス/ネコのウェスタン解析の結果がすべて若年性 CJD 患者のバンドパターン (タイプ4) を示したことである。さらに各バンドパターンのプロットの相対量比率を比較したところ、バンドパターンのタイプ1・2・3ではプロットの比率が類似したが、タイプ4はタイプ1・2・3と明らかに異なる比率を示した。このことは BSE に感染したウシにより若年性 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る。

先の Lasmézas らによる神経病理学的、免疫組織化学的実験結果と考え合せると、残念ながらウシからヒトへプリオンが感染し、従来より知られる孤発性 CJD (または医原性 CJD) とは異なる新型の若年性 CJD が発症した可能性はきわめて高いと考えられる。今後はさらに正常型プリオンの生理機能、また正常型から感染型への生成機構が解明され、プリオン病の治療につながる事が期待される。

1) Prusiner, S. B.: *Science*, **216**, 136 (1982).

2) Will, R. G. *et al.*: *Lancet*, **347**, 921 (1996).

3) Collinge, J. *et al.*: *Nature*, **378**, 779 (1995).

- 4) Lasmézas, C. I. *et al.*: *Nature*, **381**, 743 (1996).
- 5) Telling, G. C. *et al.*: *Cell*, **83**, 79 (1995).
- 6) Patino, M. M. *et al.*: *Science*, **273**, 622 (1996).
- 7) Collinge, J. *et al.*: *Lancet*, **348**, 56 (1996).
- 8) Collinge, J. *et al.*: *Nature*, **383**, 685 (1996).

ペプチド性医薬品と DDS

サントリー生物医学研究所 杉村恵二郎

生理活性ペプチド、タンパクの生理作用は生体内において特異的かつ強力なため、以前より医薬品としての可能性が注目されてきた。特に近年、遺伝子工学の進歩に伴い、従来困難とされてきた大量生産が可能となり、多くのタンパク質またはペプチドが医薬品として（以下ペプチド性医薬品と呼ぶ）開発され、医療現場で使用されている。しかしながら、ペプチドの消化管における不安定さと難吸収性のため、多くは注射剤として用いられているのが現状である。インスリン、カルシトニンのように、本来注射剤の不向きな長期投与を必要とする慢性疾患へ適用されている例では、頻回の注射や通院を余儀なくされる患者、あるいは医療従事者への負担は大きい。このような消化管、血中における不安定さと難吸収性といったペプチド性医薬品の宿命を回避する手段としては、2つの方法があげられよう。一つは、これらの活性を代替できる、まったく構造の異なる低分子薬剤を開発することである。実際多くの製薬企業が、コンビナトリアルケミストリーやハイスループットテクノロジーを駆使して、これらの医薬品開発にしのぎを削っている。経口投与可能で血中半減期も長く、毒性の低い低分子薬剤を創製できれば、ペプチド性医薬品は必要なくなるのかもしれない。また、分解を受けにくい変異体を作ったり分子を縮小することも試みられ、最近 Wrighton らは、エリスロポイエチンが14アミノ酸で模倣できることを報告している。¹⁾

もう一つの方法は、DDS（ドラッグデリバリーシステム）の開発である。たとえば、血中半減期の問題を解決する方法として、徐放性製剤がある。Johnson らは、組換えヒト成長ホルモンを生体内分解性 microsphere に包み、皮下に埋め込むことで、1ヵ月以上にわたり血中濃度を維持できたことを報告している。²⁾ 注射による従来の間歇投与と同等の薬効が今後の臨床試験で証明されれば、本投与システムが患者に与える恩恵は計り知れない。また、投与経路/吸収障壁の克服についても積極的な研究開発が行われ、すでに経鼻剤や口腔粘膜パッチ剤などの経粘膜吸収投与はいくつか実用化されている。さらに、経皮吸収や経口投与についても消化管での分解に関するプロテアーゼや、腸管吸収などについての知見が蓄積されつつある。³⁾ こうした検討により、将来ペプチド性医薬品の適用分野が大きく広がっていくことが期待される。吸収障壁の観点からみて、もっとも困難と考えられる脳へのペプチドのデリバリーについても意欲的な研究が報告されている。脳には、血管内皮細胞で構成される血液脳関門があり、本来脳が必要とする分子の選別を行っている。ペプチド、タンパク質などの水溶性高分子は、特別な輸送機構がない限り脳内に到達しない。医薬品としての可能性を秘めている神経増殖因子などのペプチド性因子もこの問題を解決しない限り開発は困難である。この課題に対して Pardridge らは、血液脳関門に存在するトランスフェリンやインスリンのリセプターをターゲットとし、これに対するモノクローナル抗体に医薬品を結合させることで飛躍的に薬物を脳内に移行させることに成功した。⁴⁾ まだ解決すべき問題は多いが、彼らの抗リセプター抗体を脳内移行担体として用いる手法は、種々の薬物に適用可能と考えられる。また、Alkermes Inc. のグループは起炎物質プラジキニンの誘導体を用い、一過性に血液脳関門を開き種々の薬物を脳内に入れることに成功し、⁵⁾ 現在制ガン剤と組み合わせた臨床試験が展開されている。この部位特異的起炎作用に基づく脳血管透過性を亢進させる試みは、副作用の点で対象疾患が限定される懸念はあるが、きわめて意欲的、従来にない発想であり斬新な印象を受ける。

以上、DDSの開発は、これまで対象疾患が限られていたペプチド性医薬品のさらなる活用を可能とするために不可欠である。新規生理活性物質の探索とその生産のための遺伝子工学、そして薬物を効率よく患部に到達させ薬効を引き出すための DDS は、ペプチド性医薬品開発において、まさに車の両輪として開発していかなければならない技術であろう。

- 1) Wrighton, N. C. *et al.*: *Science*, **273**, 458 (1996).
- 2) Johnson, O. L. *et al.*: *Nature Medicine*, **2**, 795 (1996).
- 3) 山本ら：第11回日本薬物動態学会要旨集, p. 88 (1996).
- 4) Pardridge, W. M. *et al.*: *Pharma Res.*, **12**, 807 (1995).
- 5) Dean, R. L. *et al.*: *Society for Neuroscience 25th Annual Meeting Abstract*, **21**, 1083 (1995).