

第 14 回応用生物科学科卒業生によるセミナー

10月27日(月) 15:00~16:30 講義棟 K704

プリオン病の制圧のための技術開発

～プリオン蛋白質機能解析とプリオン不活化法開発～

作道 章一 先生

琉球大学医学部保健学科生体代謝学 准教授

プリオン病は蛋白質性の感染因子プリオンによって引き起こされる神経変性疾患で、病原体を構成する主要成分は異常型プリオン蛋白質(PrP^{Sc})と呼ばれている。 PrP^{Sc} は宿主の持つ正常型プリオン蛋白質(PrP^{C})を構造変換する。これにより、 PrP^{Sc} が脳内に蓄積しプリオン病が発症するものと考えられている。一方、プリオン病に罹患した動物の脳内では $\text{PrP}^{\text{C}} \rightarrow \text{PrP}^{\text{Sc}}$ 変換による PrP^{C} 欠乏も同時に起きているが、 PrP^{C} の役割はあまり分かっていない。 PrP^{C} の機能を解析するため、プリオン蛋白質(PrP)遺伝子ノックアウトマウスが作製されたが、顕著な表現型を示さず、 PrP^{C} 機能は明らかとならなかった。そこで、私たちは、細胞レベルで詳細な解析をするため、ノックアウトマウスより細胞株を作製し、 PrP 遺伝子欠損細胞株を樹立した。その一つである PrP 遺伝子欠損神経細胞株(HpL)は無血清培地においてアポトーシスを起こし、 PrP 遺伝子の再導入によりアポトーシスが抑制された。 PrP には、哺乳動物間で保存された領域[Octapeptide repeat (OR)とHydrophobic region (HR)]が存在することが知られており、 PrP のアポトーシス抑制能に重要な領域を同定するため、欠損変異 PrP をHpL細胞へ発現させ、そのアポトーシス抑制能を調べた。その結果、ORとHRの両方が、 PrP のアポトーシス抑制能に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。その後の解析により、ORは銅との結合、HRはStress-inducible protein1 (STI1)との結合を介して、アポトーシス抑制に関わることが示唆されている。以上の結果もとに、私たちは、 PrP^{Sc} 蓄積だけでなく PrP^{C} 欠乏もプリオン病の発症に寄与しているという説を提唱している。

プリオンは最も不活化が困難な病原体としても知られている。医原病を防ぐためには、プリオンを不活化できる処理を適切に行うことが重要である。一方で、高圧蒸気滅菌などの既存の滅菌法では、医療器具や機器は処理に耐えられないことも問題とされており、これらの機材に対応可能な方法が求められている。そのようななか、私たちは新しい低温滅菌法の開発を目的としてガスプラズマの研究を進めている。最近、窒素ガスプラズマ処理によるプリオン不活化に成功したので、その実験結果も紹介したい。