

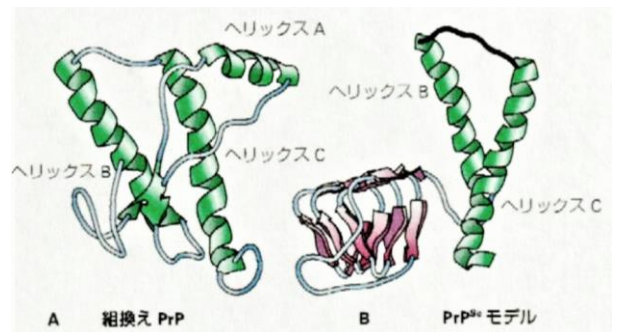
## プリオン病（2）

ーアルツハイマー、パーキンソン、前頭側頭型認知症ー

<https://l-hospitalier.github.io>

2017.9

【現状】プリオン病の概念は急激に変化しつつある。クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)がPrP<sup>Sc</sup>の蓄積で起きるように、アミロイドβプリオンがAlzheimer病、αシヌクレインプリオンがParkinson病、τ(tau)プリオンが前頭側頭型認知症を起こすというデータが大量に蓄積されつつある。狂牛病(BSE, bovine spongiform encephalopathy)騒動とプリオンの物理化学的安定性からその伝染病としての側面が強調されたが、感染性プリオン病は全体の1%未満で、感染はプリオン病の概念で重要な役割を果たしていない、とはいうものの伝播性はプリオンの重要な生物学的特徴である。1950年代ニューギニアのフォレ族の人肉食の中止によりkuruの発生は急減している。【概念】プリオン病は①核酸を持たない病原体②感染性、遺伝性、孤発性と単一疾患では極めて多様③PrP<sup>C</sup>とPrP<sup>Sc</sup>では構造が大きく異なる④それぞれのプリオン株はエピジェネティックに継承される。エピジェネティックとは遺伝子の発現変化が遺伝子の変化によらず起きるもので、メカニズムとしてはDNAのメチル化、ヒストン(DNAが巻き付く芯になる蛋白)のアセチル化やメチル化、クロマチンのリモデリング(DNAとヒストンの結合状態の変化)で、同じ塩基配列DNAでありながら読み取られた結果が異なる現象をいう\*1。現在まだPrP<sup>Sc</sup>の構造がどのようにPrP<sup>C</sup>に伝えられPrP<sup>Sc</sup>に変化するのかは解明されていない。タンパク質のコンフォメーション(立体配座)は蛋白の高次構造を研究したキャベンディッシュ\*2研究所のJケンドリュー(左)とMペルーツ(右)に従い下の表に示す四次に分ける。右の図は緑の部分αヘリックスで紫の部分βシート。βシートは密で安定な構造であるが化学的活性を維持するのは難しい。アルツハイマー病、Pick病その他の一部ではアミロイドβペプチドからなる繊維を含むアミロイド班が形成され、パーキンソン病やレビー小体病でみられるレビー小体



は異常な折りたたみ構造をとったαシヌクレインが凝集線維化したものと考えられる。アルツハイマーではアミロイド班と認知症の程度は相関しないが、可溶性(オリゴマー)アミロイドβペプチドは記憶障害との相関が認められる。Alzheimer病、Parkinson病、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、Huntington病等では異常構造を獲得した蛋白が自己複製機能を持ちプリオン化した結果がこれらの疾患の原因と考えられ①発病率が年齢とともに上昇②年齢とともに進行③中枢神経のある場所から始まる④アミロイド繊維の蛋白沈着⑤遺伝性疾患でも発病は遅い、などのプリオン病の特徴を持つ。

一次構造	アミノ酸配列
二次構造	αヘリックス、βシート、ターン
三次構造	タンパク質の折りたたみ(フォールディング)
四次構造	複数のタンパク質の結合(サブユニット間相互作用)

められる。Alzheimer病、Parkinson病、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、Huntington病等では異常構造を獲得した蛋白が自己複製機能を持ちプリオン化した結果がこれらの疾患の原因と考えられ①発病率が年齢とともに上昇②年齢とともに進行③中枢神経のある場所から始まる④アミロイド繊維の蛋白沈着⑤遺伝性疾患でも発病は遅い、などのプリオン病の特徴を持つ。

\*1「エピジェネティックに継承される」の内容は「蛋白の高次構造(コンフォメーション)情報も含む」という意味か? 遺伝子(塩基配列)の異常に伴う一次アミノ酸配列異常をもつ蛋白が分子シャペロン蛋白の異常を引き起こす可能性はありそうだが・・・> 探すと短報のみ発見→永田和宏「神経細胞における異常タンパク質の凝集を阻害する分子を同定(分子シャペロンが神経変性疾患を抑制する)」科学技術振興機構報 第340号(H18.9.18) \*2 Henry Cavendish 卿は英国の貴族、水素と酸素を混合、電気火花で水を作った18世紀の偉大な科学者。