

プリオン病（2）

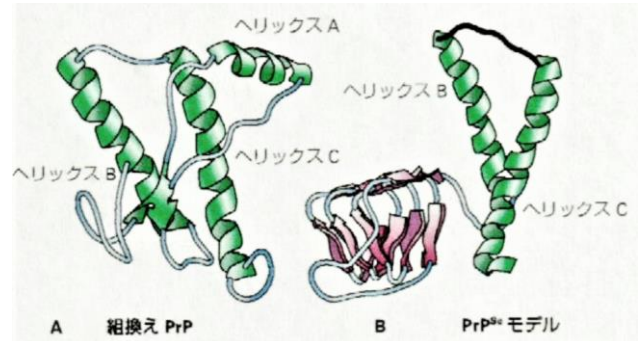
－アルツハイマー、パーキンソン、前頭側頭型認知症－

<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^{Sc} 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 病の、 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^Cと PrP^{Sc}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 で読み取られた結果が異なる現象をいう。現在まだ PrP^{Sc} の構造がどのように PrP^C に伝えられ PrP^{Sc} 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。 右の図は緑の部分が α ヘリックスで紫の部分が 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は認知症の程度とは相関しないが、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)、



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)

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ようである。

しかし「エピジェネティックに継承される」ことが蛋白の高次構造 (コンフォメーション) に関する情報を意味するのか? など疑問点が多い。 遺伝子 (塩基配列) の異常に伴う異常なアミノ酸の一次構造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もありそうだが短報のみ発見 → 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)