

P270 正常型プリオンタンパク質 (PrP^C) を分解するプロテアーゼの検索と分解活性の調節機構

—プリオン病の病態解明に向けた基礎研究並びに治療予防法開発への応用—

桜井総子^{1,3}、高井恵理子^{1,3}、鎌田礼子^{1,3}、吉田幹晴²、金子清俊^{1,3}

(1 国立精神・神経セ、2 同遺伝子疾患治療研、3 CREST・JST)

正常型プリオンタンパク質 (PrP^C) はタンパク質分解を受けると異常感染型 (PrP^{Sc}) への構造変換を免れることから、我々は PrP^C を分解するプロテアーゼに着目している。組換えプリオンタンパク質を基質とした *in vitro* cleavage assay を用いて、PrP^C 分解活性を検索した結果、マウス大脳皮質より抽出した lipid rafts 中に、複数の PrP^C 分解活性 (PrPase) が存在することを見出した。これらの一つである α -PrPase は、生理的な PrP^C 分解活性と相同と考えられ、またその分解活性の調節因子の関与も認められた。 α -PrPase とその活性調節因子は分子複合体を構成し、PrP^C から PrP^{Sc} への変換阻害に密接に関与すると予想される。

P271 ヒト 219K 遺伝子多型による dominant negative 効果を利用したプリオン病に対する治療法の確立

岸田日帯^{1,5}、戸田宏幸¹、金子清俊^{1,5}、鈴木友子²、武田伸一²、古屋一英³、川原信隆³、桐野高明³、絹見友也⁴、山河芳夫⁴、西島正弘⁴

(1 国立精神・神経セ、2 同遺伝子研、3 東大医脳外、4 感染研、5 CREST・JST)

プリオン病ではプリオン蛋白が正常型から感染型に変換される際、分子シャペロン様蛋白 (プロテイン X) の関与が推察されている。日本人ではその結合部位のヒト 219K (マウス 218K) に遺伝子多型がみられ、本邦の Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) に 219K の発現例が存在しない事実は、CJD 発症に対する dominant negative 効果を示していると考えられ、実際 218K を発現させたトランスジェニックマウスではプリオン病が発症しない。以上からわれわれは、1) Glycosylphosphatidylinositol アンカーを欠失させた分泌型 218K 変異体の作成、2) 分泌型 218K を導入した線維芽細胞による人工皮膚を用いた感染動物の治療、3) PrP^C 抗体によるミサイル療法の可能性等につき検討中である。