

## ＜シンポジウム 11—1＞プリオン病の最新トピックス

# プリオン病研究の 50 年

北本 哲之

**要旨：**プリオン病の研究の歴史は、神経学会が始まってからの 50 年に集約される。ニューギニアの地方疾患であった kuru から、感染性の疾患であることを証明し、神経内科医のもっとも恐れる CJD がどのようにしてプリオン病と呼ばれるようになったかを解説し、これから新興しうるプリオン病まで言及した。

(臨床神経, 49 : 936—938, 2009)

**Key words：**クールー、クロイツフェルト・ヤコブ病、プリオン、SAF、ウシ海綿状脳症

### はじめに

プリオン病研究は、ほぼ日本神経学会の 50 年間と時を同じくして進展してきた。この 50 年間で、7 個のトピックスにより解説したい。

#### 1. Gajdusek 博士からの始まり

プリオン病の研究の本格的な始まりは、日本神経学会の始まりよりやや早く 1956 年のことである。当時、オーストラリアに留学中の Gajdusek 博士がニューギニアの高地民族 Fore 族で蔓延している kuru の調査を始めた年が始まりである。彼のフィールドワークによって、Fore 族との硬い信頼関係が成り立ち剖検をおこなうことが可能となった。彼は剖検脳を NIH に送り、チンパンジーをもちいて感染実験を開始し、kuru 患者でみられるような海綿状脳症を動物でひきおこすことに成功する<sup>1)</sup>。

Kuru 患者の剖検脳の検索から、スクレピーや Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) との類似性が指摘され、CJD の感染性が証明された論文ほど神経内科医を震撼させた論文はないのではないかと<sup>2)</sup>。認知症を主体とした神経系の変性疾患と考えられていた CJD が突如感染性の疾患に登録されたのである。CJD の多くの患者が発病後半年以内で akinetic mutism に陥るといふ疾患が感染するということが明らかになった訳で、この論文の衝撃は想像に難くない。

Gajdusek 博士の業績は、1976 年のノーベル医学生理学賞として評価された。

#### 2. CJD の感染実験

CJD の感染実験を始めたのは NIH グループであるが霊長類を使用したため、動物個体数にかぎりがあり、再現性のあるデータを出し続けることには無理があった。我が国では立石潤博士を中心に、1977 年頃からヒトのプリオン病のマウスへ

の感染実験がおこなわれた。はじめに感染実験が成功したのは、その後家族性が証明された GSS 症例であり<sup>3)</sup>、ヒト由来のプリオン F-1 株として世界中で使用されている。ヒトからマウスへの感染実験は、その後も精力的に続けられ孤発性 CJD、家族性 CJD、そして FFI の感染実験にも成功する<sup>4)</sup>。

#### 3. 感染因子は SAF (scrapie-associated fibril) なのかプリオンなのか？

伝達性海綿状脳症 (TSE) と呼ばれていた一連の疾患の感染因子の候補として、Merz 博士が 1981 年 SAF を<sup>5)</sup>、Prusiner 博士が 1982 年 prion を提唱した<sup>6)</sup>。形態学的手法をもちいてアプローチした Merz 博士は、形態学的にアミロイドとはことなる SAF が存在することを電子顕微鏡観察で明らかにしたのにくらべて、生化学的手法をもちいた Prusiner 博士は、その翌年プリオンが集合するとアミロイドを形成することを明らかにした。アミロイドとは区別できる繊維として報告された SAF (プリオンの集合体と同じものにもかかわらず)、後にアミロイドであると報告された Prion は、1985 年には遺伝子が明らかになり正常型プリオン蛋白と構造変化をおこした異常型プリオン蛋白と分類され、病気をひきおこすのは、異常型プリオン蛋白であると Prusiner 博士らは主張したが、なお多くの研究者からはアミロイド蛋白であるなら病気となった結果ではないかと批判されていた。

#### 4. BSE と vCJD

BSE が最初に報告されたのは、1987 年の Vet. Rec. である。当初から肉骨粉がその感染拡大の原因とされており、その肉骨粉に使用された中にスクレピーに感染した羊由来のものがあるとされてきた。英国でのスクレピーからヒトへの感染が否定的であることを理由に、BSE からヒトへの感染も否定的に報道されてきたが、ヒトの CJD 発病動向をしらべるためにエジンバラ大学に英国の CJD サーベイランス・ユニットを設立したのは 1990 年である。そして、その CJD/SU から new

variant CJD の発表がなされるのが、1996年であった<sup>7)</sup>。

## 5. プリオン仮説がみとめられるまで

プリオン蛋白遺伝子をクローニングした Weissmann 博士も、プリオン仮説に疑念を持っていたようであった。その疑念を払拭したのは、GSS とプリオン蛋白遺伝子異常の発見だった<sup>8)</sup>。その後も、家族性プリオン病という概念ができるほど、プリオン蛋白遺伝子の変異と家族性プリオン病が密接にかかわっていることが明らかになった。プリオン蛋白こそ、CJD の原因となるモノだと考えた彼は、プリオン蛋白遺伝子のノックアウトマウスを作製し、プリオン感染にとってプリオン蛋白が必要不可欠であることを証明した<sup>9)</sup>。

## 6. CJD サーベイランスのもたらしたモノ

1996年のvCJDの報告は、公衆衛生上でも大きな問題であった。我が国でも、佐藤猛先生を班長としたCJDのサーベイランス調査がおこなわれた。もちろんその目的は、vCJDが日本でも存在するのかということであった。しかしながら、我が国で問題となったのは硬膜移植後CJDであった。この時点で、43例の発病が確認され、世界のダントツ1位。理由は、硬膜移植の消費量が世界1位であったことにある。1996年の臨時のサーベイランス調査から、しばらくは医療機関からの情報に頼った調査をおこなうのみであったが、1999年から我が国で本格的なCJDサーベイランスが始まった。佐藤先生から現在は、山田正仁先生に委員長が交代し、10年以上にわたってサーベイランスをおこなっている。サーベイランス調査のきわだった成果は、このシンポジウムでも話していただいたが、その1つをあえて挙げれば家族性プリオン病の中でもっとも頻度の高いのがcodon 180変異であることを明らかにしたことである。また、我が国特有という訳ではないが、CJD患者さんはその発病初期に脳外科などの手術歴がある症例がある。今後、2次感染など対処すべき問題点を浮き彫りにした。

## 7. これからの問題点

治療法・予防法の確立が1つの大きなテーマとなろう。プリオン病のばあいは、異常型プリオン蛋白の沈着を低下させる方法論が良いかということでは問題が残ろう。その意味

では、conformation-specific drugには自ずとその限界があると思われる。たとえば、タイプ1の異常型プリオン蛋白の沈着は効率よく低下させることができたが、タイプ2の異常化は押さえなかったというのでは問題であろう。

もう一つ、BSEとvCJD以外に、新たなプリオンとしてCWD(鹿の慢性消耗病)というプリオンが北米大陸で問題となっていることを認識すべきであろう。CWDが、問題なのはBSEとはことなり肉骨粉などでひきおこされているのではなく根絶することが不可能という点である。

医療行為の進歩と共に、新しいプリオン病がその牙をむいてきたのはhGH, corneal transplant, dura-graftingなどのCJDをみると明らかである。今後もプリオンの2次感染には注視していかなければならない。

## 文 献

- 1) Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M: Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794—796
- 2) Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC: Infection as the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Science* 1969; 165: 1023—1025
- 3) Tateishi J, Ohta M, Koga M, et al: Transmission of chronic spongiform encephalopathy with kuru plaques from humans to small rodents. *Ann Neurol* 1979; 5: 581—584
- 4) Tateishi J, Brown P, Kitamoto T, et al: First experimental transmission of fatal familial insomnia. *Nature* 1995; 376: 434—435
- 5) Merz PA, Somerville RA, Wisniewski HM, et al: Abnormal fibrils from scrapie-infected brain. *Acta Neuropathol* 1981; 54: 63—74
- 6) Prusiner SB: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136—144
- 7) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921—925
- 8) Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al: Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 1989; 338: 342—345
- 9) Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, et al: Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993; 73: 1339—1347

**Abstract**

**A history for 50 years of the prion disease research**

Tetsuyuki Kitamoto

Department of Prion Protein Research, Center for Translational and Advanced Animal Research on Human Diseases,  
Tohoku University Graduate School of Medicine

The history of the research of the prion disease is consolidated in 50 years after the Japanese neurology association starts. It was proven that it was an infectious disease from kuru that was a local disease of New Guinea, explained how CJD, the scariest disease for a neurologist, had come to be called a prion disease, and even a newly emerging prion disease referred in the future.

(Clin Neurol, 49: 936—938, 2009)

**Key words:** kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, prion, SAF, BSE

---