

論 文 内 容 要 旨

題目 Central Residues in Prion Protein PrP<sup>C</sup> Are Crucial for Its Conversion into the Pathogenic Isoform

(中央アミノ酸残基はプリオン蛋白質 PrP<sup>C</sup> が病原性アイソフォームに変換するのに重要である)

著者 Agriani Dini Pasiana, Hironori Miyata, Junji Chida, Hideyuki Hara, Morikazu Imamura, Ryuichiro Atarashi, Suehiro Sakaguchi  
令和4年発行 Journal of Biological Chemistry に掲載予定

内容要旨

正常プリオン蛋白質（以下、正常プリオン）は、主に神経細胞に発現する膜糖蛋白質である。正常プリオンが蛋白質分解酵素抵抗性の異常型プリオン蛋白質（以下、異常プリオン）に構造変換すると、凝集体を形成し、感染性蛋白質「プリオン」となる。プリオンが感染すると、その構成成分である異常プリオンが正常プリオンに作用し、正常プリオンの構造を異常プリオンの構造に変化させる。その結果、大量の異常プリオンが脳内に蓄積し、ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとする神経変性疾患であるプリオン病を引き起こす。しかし、正常プリオンがどのようなメカニズムを介して異常プリオンに構造変換するのか、十分に解明されていない。申請者らは、リバーシジェネティックス手法を用いて、正常プリオンのアミノ酸 97-99 が羊スクレーピー由来の RML と 22L プリオン株やヒト遺伝性プリオン病由来の FK-1 プリオン株の感染による異常プリオンへの変換には重要であるが、牛海綿状脳症由来の BSE プリオン株の感染による異常プリオンへの変換には重要でないことを明らかにした。また、RML 及び 22L プリオン株感染マウス神経芽細胞腫 N2a 細胞を用いて、アミノ酸 97-99 は非荷電性で柔軟性に富んでいることが異常プリオンへの変換に重要であることも明らかにした。

申請者らは、まず、正常プリオン欠損下にアミノ酸 91-106 を欠損するプリオン蛋白質を正常プリオンより 6 倍も高く発現するトランスジェニックマウス（以下、Tg(PrP<sup>A91-106</sup>)/Prnp<sup>0/0</sup> マウス）を作製し、RML、22L、FK-1、及び BSE プリオン株を脳内に接種した。コントロールとして、C57BL/6 マウスの脳内にも同様に RML、22L、FK-1、及び BSE プリオン株を接種した。コントロールマウスは、RML、22L、FK-1、及び BSE プリオン株接種後、それぞれ 167±4 日、

様式(8)

149±2 日、152±7 日、及び 180±5 日にプリオン病を発症した。また、脳内にも異常プリオンが蓄積していた。一方、Tg(PrP $\Delta$ 91-106)/Prnp<sup>0/0</sup> マウスは、BSE プリオン株接種後 85±4 日に発症し、異常プリオンも脳内に産生していた。しかし、RML、22L、及び FK-1 プリオン株を接種した Tg(PrP $\Delta$ 91-106)/Prnp<sup>0/0</sup> マウスは、337 日経過してもどれも発症せず、また異常プリオンも 22L プリオン株を接種したマウスの 1 匹のみに僅かに検出されただけであった。以上の結果は、正常プリオンのアミノ酸 91-106 が RML、22L、FK-1 プリオン株感染による異常プリオンへの構造変換に重要であるが、BSE プリオン株の感染による異常プリオンへの構造変換には重要でないことを示した。

申請者らは、次に、正常プリオンのアミノ酸 91-106 のどの領域が異常プリオンへの変換に重要であるのか明らかにするために、アミノ酸 91-106 内に様々な欠損を有するプリオン蛋白質発現ベクターを RML 及び 22L プリオン株感染 N2a 細胞に導入した。その結果、正常プリオンのアミノ酸 97-99 が RML 及び 22L プリオン株感染による異常プリオンへの変換に重要であることを明らかにした。また、*invitro* 異常プリオン増殖法を用いて、アミノ酸 97-99 が RML 及び 22L プリオン株のみでなく FK-1 プリオン株による正常プリオンから異常プリオンへの変換にも重要であるが、BSE プリオン株による異常プリオンへの変換には重要でないことも明らかにした。

最後に、申請者らは、アミノ酸 97-99 を様々なアミノ酸に置換したプリオン蛋白質発現ベクターを RML 及び 22L プリオン株感染 N2a 細胞に導入し、どのようなアミノ酸が異常プリオンへの変換に重要であるのか調べた。その結果、アミノ酸 97-99 は非荷電性で柔軟性に富んでいることが異常プリオンへの変換に重要であることを明らかにした。