

研究情報

プリオンの異種動物への馴化とともに、異常プリオン蛋白質の立体構造が変化する

YOKOYAMA Takashi

プリオン病研究センター 領域長補佐 横山 隆

プリオンは同種動物だけでなく、異種動物へ伝達することが知られていますが、「種の壁」により同種動物ほど伝達の効率は良くありません。この理由の一つとして、宿主の正常プリオン蛋白質 (PrP^C) と外来の異常プリオン蛋白質 (PrP^{Sc}) とのアミノ酸の一次配列の違いがあげられます。さらに、プリオンが新たな宿主に馴化するにはさらに数代の継代が必要で、この現象はアミノ酸の一次構造の違いでは説明できません。種の壁のメカニズムを解明するには PrP^{Sc} の構造解析が必要です。私たちは、マウス PrP^{Sc} を特異的に認識するモノクローナル抗体 3B7 を作製しました。この抗体は、PrP^{Sc} の立体構造を認識しています。さらにこの特異抗体 3B7 はマウス PrP^{Sc} と反応しますが、羊 PrP^{Sc} とは反応しないという種特異な反応性を示しました。このことから、マウスと羊の PrP^{Sc} が異なる立体構造であることがわかりました。では、羊スクレイピーをマウスへ伝達したときに、PrP^{Sc} の立体構造はどうなっていくのでしょうか？

この疑問を解決するため、羊スクレイピープリオンをマウスに継代し、それぞれのマウス脳内の PrP^{Sc} について性状解析を行いました。まず、プリオンの生物学的性状の変化として潜伏期を比べてみました。初代では、1年以上の潜伏期を示しましたが、継代に伴って潜

伏期は次第に短縮します。羊スクレイピープリオンがマウスへ馴化するには3代以上の継代が必要であることがわかりました。次に、通常の PrP^{Sc} 検出法であるウエスタンブロットでそれぞれのマウスの脳内の PrP^{Sc} を検出してみました。いずれのマウスも脳内に PrP^{Sc} の蓄積が認められ、初代から5代までほぼ同じ蓄積量であることがわかりました。では、抗体 3B7 とこれらマウス脳内の PrP^{Sc} の反応性はどうなっていたのでしょうか？初代、2代目のマウス脳内の PrP^{Sc} はこの抗体 3B7 とは反応が認められませんでした。しかし、3代目のマウスでは、脳内の約半分の PrP^{Sc} が抗体 3B7 と反応し、4、5代目のマウスでは、大部分の PrP^{Sc} が抗体 3B7 と反応しました。

得られた結果は、潜伏期の短縮、すなわちプリオンの異種動物への馴化は、PrP^{Sc} の構造変化と関連することを示しており(図)、プリオンの「種の壁」のメカニズムの一端を明らかにしたと考えられます。

掲載誌 Ushiki-Kaku Y. et al., J. Biol. Chem. 285(16), 2010, 11931-11936.
この研究内容は農研機構ホームページでもご覧いただけます。
<http://www.naro.affrc.go.jp/project/results/laboratory/niah/2010/niah10-05.html>

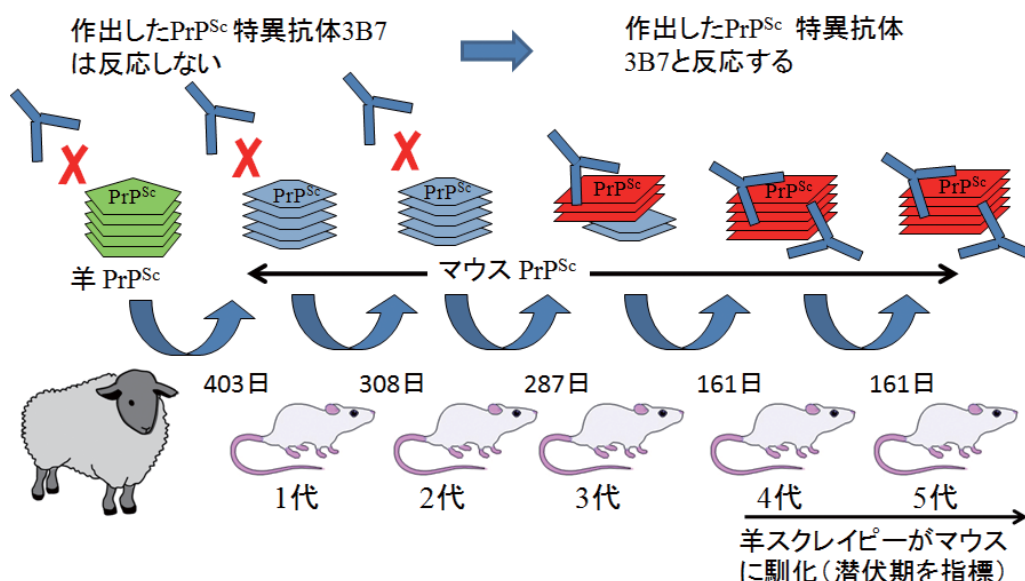


図. 異種動物へのプリオンの伝達に伴うPrP^{Sc}の変化