

全身臓器に沈着する異常型プリオン蛋白

本田, 裕之
九州大学大学院医学研究院神経病理学分野

岩城, 徹
九州大学大学院医学研究院神経病理学分野

<https://doi.org/10.15017/1958358>

出版情報：福岡醫學雑誌. 109 (2), pp.28-35, 2018-06-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



総 説

全身臓器に沈着する異常型プリオン蛋白

九州大学大学院医学研究院 神経病理学分野

本 田 裕 之, 岩 城 徹

はじめに

プリオン病は、正常型プリオン蛋白 (normal cellular prion protein = PrP^C) が何らかの原因で β シートに富む異常型プリオン蛋白 (scrapie PrP = PrP^{Sc}) に構造変換し、脳内に蓄積して発症する神経変性疾患である。ヒトと動物に共通の疾患で、海綿状脳病変を共通に示し、実験的伝播が可能であることから伝達性海綿状脳症 (Transmissible Spongiform Encephalopathy, TSE) と総称されてきた。動物においては、羊の scrapie や牛海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy, BSE)、鹿の慢性消耗病 (chronic wasting disease, CWD) などが知られている。ヒトプリオン病においては、代表的なものに孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, sCJD) があり、その他にも遺伝性プリオン病 (V180I 変異, E200K 変異, P102L 変異を伴うゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, GSS)、コドン 178 番 2 塩基欠失プリオン病)、獲得性プリオン病 (Kuru, ヒト由来乾燥硬膜移植による CJD, 変異型 CJD) などがある。頻度が最も高い sCJD は、急速に認知症が進行し、ミオクロヌスや無同性無言を呈し死に至る。sCJD を含めて、全てのプリオン病に関して未だ確立された治療法はない。診断には、脳波の PSD (periodic synchronous discharge) や MRI DWI における皮質高信号、遺伝子検索、また近年確立された高感度検出法である RT-QUIC (Real-time quaking-induced conversion) 法などが有用である¹⁾²⁾。従来、プリオン病においては、感染性や病原性を持つ PrP^{Sc} の蓄積は脳内に限られるとされていた。しかし近年、sCJD 症例やある種の遺伝性プリオン病において、中枢神経系のみならず、末梢神経や骨格筋³⁾⁴⁾、口蓋扁桃、リンパ節⁵⁾、脾や膵⁶⁾ などの全身臓器においても PrP^{Sc} が同定されている。九州大学神経病理学教室では、初代教授である立石潤が執刀した 1987 年から始まり 2018 年現在まで、プリオン病症例 114 例の剖検症例がある。当施設では、プリオン病患者においても十分な感染対策のもとに全身解剖を基本とし、中枢神経系のみならず全身臓器標本も保存している。そのうち複数の症例において全身臓器のプリオン蛋白沈着を確認している。脳以外の全身臓器におけるプリオン蛋白沈着は感染予防の観点からも注目が高まっており、詳細な検討が必要である。本稿では、正常型プリオン蛋白の機能と局在、異常型プリオン蛋白の伝播様式、また最近注目されている全身臓器に沈着する異常型プリオン蛋白に関して自験例を中心として報告する。

1. 正常型プリオン蛋白の機能と臓器・細胞局在

プリオン蛋白 (PRNP, PrP^C) は、253 アミノ酸からなっており第 20 番染色体にコードされている。正常型プリオン蛋白の一次構造を図 1A に示す。N 末端の 22 アミノ酸は小胞体へのシグナルペプチドであり、小胞体膜透過後に切断される。小胞体を経た後に、プリオン蛋白はゴルジ体に移行する。移行過程において、181 番目と 197 番目のアスパラギンには糖鎖修飾が起これ、両方に糖鎖がつくもの、いずれかにつくもの、もしくは糖鎖修飾されないものの 3 種類に分けられる。ゴルジ体移行後には、C 末端の 230 番目のセリンに GPI (glycosyl-phosphatidyl-inositol) アンカーが付加される。プリオン蛋白はゴルジ体から分泌顆

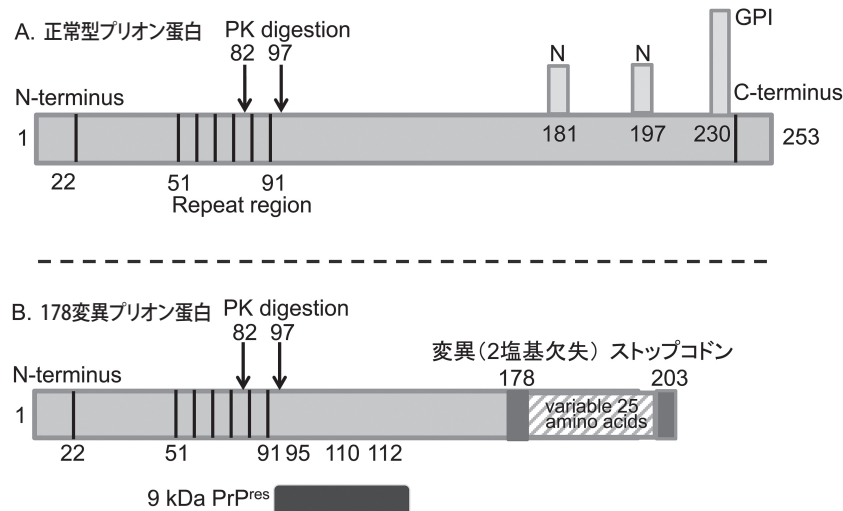


図1 正常型プリオン蛋白と178変異プリオン蛋白

- A. 正常型プリオン蛋白：N末22アミノ酸は小胞体へのシグナルペプチドである。プロテイナーゼKにより82番目のアミノ酸で切断されるものがPrP^{Sc} type 1であり97番目のアミノ酸で切断されるものがPrP^{Sc} type 2である。181番目と197番目のアミノ酸は糖鎖修飾部位を示す。230番目のアミノ酸にはGPIアンカーが結合する。
- B. 178変異プリオン蛋白：コドン178番の2塩基欠失のためフレームシフトが生じ203番でストップコドンがみられた。C末のGPIアンカーは欠失している。9kDaPrP^{res}を示す。

GPI: glycosyl-phosphatidyl-inositol anchor, N: N-linked glycosylation, PK: proteinase K

粒によって細胞膜上のラフトへ移行し、GPI アンカーによって係留される。更にエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、その過程で111番と112番のアミノ酸の間で切断され再び細胞膜へ移行する。この過程はリサイクリングと言われており、生理的な意義はまだ解明されていないが、PrP^CからPrP^{Sc}への構造変化に関与している可能性が示唆されている⁷⁾。プロテイナーゼKにより、82番目のアミノ酸で切断され無糖鎖型の分子量が21kDを示すものがPrP^{Sc}タイプ1であり、97番目のアミノ酸で切断され無糖鎖型の分子量が19kDであるものがPrP^{Sc}タイプ2である。正常型プリオン蛋白の生理機能に関しては複数の知見が報告されているが、いまだにその全貌は明らかでない。銅イオンと結合し、抗酸化酵素Cu/Zn SOD活性を調節する可能性が示されており、また、プリオン蛋白そのものにSOD様活性があり抗酸化作用を発揮しているという報告もある⁸⁾。プリオン蛋白は前述の様にGPIアンカーによりラフトに係留されているが、ラフトに存在するチロシンキナーゼファミリーであるFynを活性化することによりシグナル伝達に関与する可能性も示されている⁹⁾。また、その他にも神経突起伸長やシナプス可塑性への関与も報告されている⁸⁾¹⁰⁾。正常型プリオン蛋白の全身における分布に関しては、哺乳類においては量の多少はあるが、ほぼ全ての臓器で正常型プリオン蛋白は発現していると考えられている。ヒトでは、脳に最も多く、その他に内分泌器官や肺、消化管、脾、皮膚、脂肪組織、男性生殖器官などにも比較的多くみられている。

2. 異常型プリオン蛋白の伝播様式に関して

異常型プリオン蛋白の伝播に関してはseed仮説が注目されている(図2)。何らかの原因で構造変化をきたしPrP^{Sc}となったseedが、自身を鋳型としてPrP^Cを取り込みPrP^{Sc}に変換し、更に重合・伸長し伝播すると考えられている。重合する過程でオリゴマーを形成するが、プリオン病においてはオリゴマー状態のプリオン蛋白は最も強い感染性や神経毒性を有するものとして注目されている¹¹⁾¹²⁾。また、近年はプリ

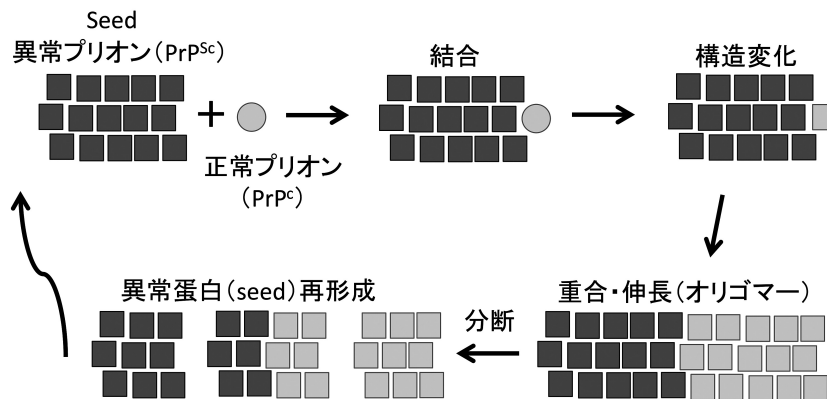


図2 プリオン複製モデル (Seed 仮説) 詳細は本文参照

オン蛋白のみならず，アルツハイマー病でみられるタウ蛋白¹³⁾¹⁴⁾，パーキンソン病などでみられる α -synuclein¹³⁾，筋萎縮性側索硬化症でみられる TDP-43¹⁵⁾ などでもプリオン様の伝播様式をとる事が示唆されている。

3. 全身臓器に沈着する異常型プリオン蛋白 (PrP^{Sc})

近年，全身臓器における PrP^{Sc} の同定がすすんでいる．Glatzel らは，western blot にて複数の sCJD 患者の脾や骨格筋から PrP^{Sc} を同定した⁶⁾．また，Rubenstein らは高感度検出法である PMCA (protein misfolding cyclic amplification) を用いて，sCJD や変異型 CJD 患者らの扁桃腺やリンパ節において PrP^{Sc} を検出した．2011 年，新らは，より高感度にプリオン蛋白を検出する RT-QUIC 法を開発し，CJD 症例の髄液や腎，肺，肝などから PrP^{Sc} を検出した¹⁾²⁾．当施設で検討した事例の詳細を下記に示す。

ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS)

GSS は常染色体優性遺伝形式を示す遺伝性プリオン病で，臨床的に進行性の小脳失調と認知症が特徴である．遺伝的な浸透率が高く脊髄小脳変性症との鑑別が重要である．本邦では V180I 変異を伴うプリオン病に続いて 2 番目に頻度が高く，特に西日本に多い．GSS をきたす遺伝子変異の中では，プリオン蛋白遺伝子コドン 102 番のプロリンがロイシンに変化した P102L 変異を伴う GSS が最も頻度が高く，その他にも P105L 変異，A117V 変異などが知られている．病理学的には，PrP プラーク (図 3A 矢印) と呼ばれるアミロイドの性質を有する異常型プリオン蛋白の沈着が小脳や大脳，基底核，視床などに無数にみられ，シナプス型の PrP 沈着と大脳皮質の海綿状変性を特徴とする sCJD とは特徴が異なる．我々が検索を行った複数の GSS 症例において，下垂体や副腎，腸管のアウエルバッハ神経叢など，中枢神経系以外にもプリオン蛋白の異常な沈着が確認された．下垂体では，免疫染色にて下垂体前葉細胞に陽性像がみられ (図 4B)，同一サンプルを用いた western blot では proteinase K 抵抗性 PrP (PrP^{res}) が確認された．GSS の大脳・小脳では，孤発性 CJD でみられる 3 本の PrP^{res} に加えて 8kDa の低分子量 PrP^{res} が通常みられる．下垂体においては，3 本の PrP^{res} を同定するも低分子量 PrP^{res} の同定は困難であった．GSS の下垂体に PrP^{res} が存在する事を初めて同定し，かつ，大脳と下垂体においてはそのシグナルパターンに違いがある事も明らかにした．ヒト下垂体由来製剤 (成長ホルモン，ゴナドトロピン) による医原性プリオン病が報告されている¹⁶⁾．主にフランスや英国，米国で多い．1985 年以降は遺伝子組み換えによるホルモン製剤となっており，現在は新たな発症に関するリスクは大きく減少している．しかし，GSS は本邦に多くみられる浸透率の高い遺伝性疾患であり，他の臓器に沈着するプリオン蛋白も含め，その感染性の解明は今後の重要な課題である．

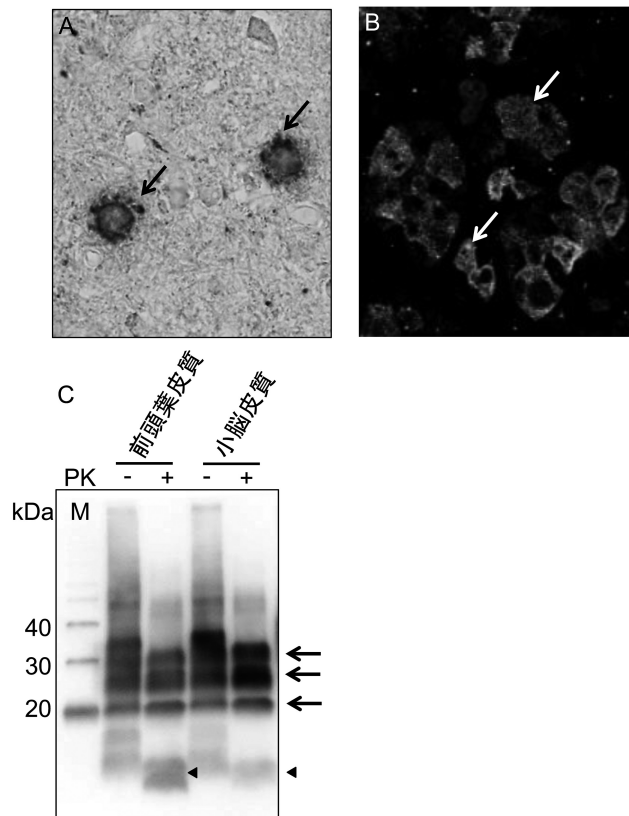


図3 ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS) における異常型プリオン蛋白

- A. 前頭葉皮質：PrP プラーク (矢印)
 B. 下垂体前葉 (蛍光染色)：細胞内に PrP がみられる (矢印)
 C. プリオン蛋白抗体 (3F4) を用いた western blot：前頭葉皮質と小脳皮質に、3 本の強いシグナルパターンを示す PK 抵抗性の PrP^{res} と、8kDa 付近の低分子 PrP^{res} をみとめる (矢頭)。

M : marker, PK : proteinase K

プリオン蛋白コドン 178 番 2 塩基欠失遺伝性プリオン病 (178 変異プリオン病)

2013 年、本邦から Matsuzono ら¹⁷⁾、また英国から Mead ら³⁾ から自律感覚神経障害を初発症状とする遺伝性プリオン病がそれぞれ報告された。Matsuzono らの報告例は、26 歳時に尿閉で発症し、起立性低血圧や下痢、嘔吐、無汗症などの自律神経障害や両下肢の温痛覚消失を来とし、37 歳で肺炎にて死亡した。認知機能障害は軽度であった。プリオン蛋白遺伝子コドン 178 番において 2 塩基 (CT) が欠失し、フレームシフトが起こった結果 203 番目のアミノ酸がストップコドンとなり、結果として C 末端の GPI アンカーが欠失していた (図 1B)。病理解剖の解析を九州大学神経病理学教室が担当した⁴⁾¹⁸⁾。脳重量は 1,269 g と保たれており外観からも脳萎縮はなかった。組織学的には、大脳や小脳に粗大で不整形な PrP 沈着を多くみとめ (図 4A 矢印)、それらは血管周囲にも目立っていた (図 4 星印)。一方で、神経細胞の萎縮や脱落は軽度であった。PrP の沈着は中枢神経系のみならず、大腿神経 (図 4B 矢印) や腓腹神経、心筋、骨格筋、腸管壁、膀胱壁などの全身臓器にも多くみられ、血管壁への沈着が目立った。大脳と大腿神経の凍結サンプルを用いた western blot では、分子量が 9kDa の低分子 PrP^{res} をみとめた (図 4C, D 矢頭)。また、ゲル濾過法による解析で、9kDa の低分子 PrP^{res} は重合度が高くオリゴマーを多く含有している事が示された (図 4E)。その他の病理学的所見として、若年であり、老人斑はみられないにも関わらず、神経原線維変化や neuropil threads といったタウオパチーを大脳にみとめた。Mead らが報告した症例も、プリオン蛋白遺伝子変異によりコドン 163 番がストップコドンとなり GPI アンカーが欠失していた (Y163X)³⁾。組織学的にも粗大な PrP 沈着を中枢神経系だけでなく全身臓器にもみとめており、また死亡時 33 歳と若年であるにも関わらず、我々が検討した 178 変異プリオン病と同様に著明なタウオパチーを伴っていた。従来、アミロイドカスケードがタウオパチーの主な原因とされているが、上記の所見は異常型プリオン蛋白がタウオパチーの発症に密接に関わっている事を示唆した。また、GPI アンカーを欠失したプリオン蛋白は、全身臓器においても凝集し蓄積しやすい事が示された。我々の検討では、異常凝集の主な構成成分は 9kDa の低分子 PrP^{res} であり (図 1B および図 4C, D, E 矢頭)、それらはオリゴマーを

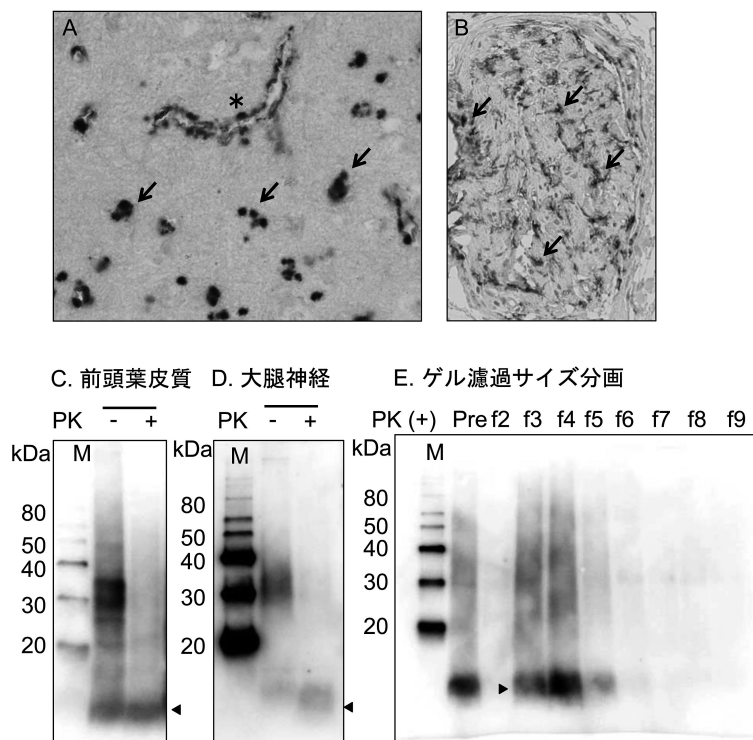


図4 コドン 178 番 2 塩基欠失遺伝性プリオン病

- A. 前頭葉皮質：粗大で不整形な PrP 沈着（矢印），血管周囲の PrP 沈着（星印）
 B. 大腿神経：PrP 沈着（矢印）
 C. 前頭葉皮質
 D. 大腿神経 western blot：9kDa 付近に PK 抵抗性の PrP^{res}をみとめる（矢頭）
 E. ゲル濾過サイズ分画：主にオリゴマー分画（フラクション 2～フラクション 4）に低分子量 PrP^{res}をみとめる（矢頭）

M：marker, PK：proteinase K

形成していた。プリオン蛋白オリゴマーは感染性や病原性が最も高いとされてきた¹¹⁾¹²⁾。しかし、我々が経験した 178 変異プリオン病や Mead らが報告した Y163X は、中枢神経系や全身臓器に著明な異常型プリオン蛋白沈着があるにも関わらず、それぞれ罹病期間が 10 年以上であり通常のプリオン病と比較すると進行は非常に緩徐であった。また 178 変異プリオン病においては、病理学的にも脳の萎縮はなく神経細胞脱落なども軽度であった。そのため、低分子量プリオン蛋白オリゴマーの神経毒性に関しては今後の更なる検討が必要である。

おわりに

各種のプリオン病において、中枢神経系だけでなく多くの全身臓器にも異常型プリオン蛋白の沈着がみられている事を紹介した。GSS は本邦で多くみられる遺伝性プリオン病である。また、GPI アンカーが欠失した 178 変異プリオン病は少数例ながら本邦でもみられており、末梢神経障害を初発症状とし sCJD の臨床経過と大きく異なる。原因不明の末梢神経障害の診断に際しては、プリオン病が潜んでいる可能性も今後は考慮すべきである。特に、皮膚や末梢神経など、外表に近い組織に沈着する異常型プリオン蛋白は、その伝搬性や神経毒性の有無について詳細な検討が必要である。Mead らは Y163X における GPI アンカー欠失プリオン蛋白のマウスへの感染は実験的に否定しており、従来通りの感染対策で十分であろう³⁾。プリオン病においても全身解剖の知見を集積していく事が重要であると考え。

謝辞

178 変異プリオン病の検討を依頼して下さった、岡山大学神経内科 阿部康二先生、佐藤恒太先生、岡山大学免疫病理 松川昭博先生、藤澤真義先生に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N and Satoh K : Prion-Seeding Activity Is widely Distributed in Tissues of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *EBioMedicine*. 12 : 150-155, 2016.
- 2) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamanaka H, Shirabe S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, Klug G, McGlade A, Collins SJ and Nishida N : Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nature medicine*. 17 : 175-178, 2011.
- 3) Mead S, Gandhi S, Beck J, Caine D, Gallujipali D, Carswell C, Hyare H, Joiner S, Ayling H, Lashley T, Linehan JM, Al-Doujaily H, Sharps B, Revesz T, Sandberg MK, Reilly MM, Koltzenburg M, Forbes A, Rudge P, Brandner S, Warren JD, Wadsworth JDF, Wood NW, Holton JL and Collinge J : A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *The New England journal of medicine*. 369 : 1904-1914, 2013.
- 4) Honda H, Matsuzono K, Fushimi S, Sato K, Suzuki SO, Abe K and Iwaki T : C-Terminal-Deleted Prion Protein Fragment Is a Major Accumulated Component of Systemic PrP Deposits in Hereditary Prion Disease With a 2-Bp (CT) Deletion in PRNP Codon 178. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2016.
- 5) Rubenstein R and Chang B : Re-assessment of PrP (Sc) distribution in sporadic and variant CJD. *PloS one*. 8 : e66352, 2013.
- 6) Glatzel M, Abela E, Maissen M and Aguzzi A : Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *The New England journal of medicine*. 349 : 1812-1820, 2003.
- 7) Uchiyama K, Muramatsu N, Yano M, Usui T, Miyata H and Sakaguchi S : Prions disturb post-Golgi trafficking of membrane proteins. *Nature communications*. 4 : 1846, 2013.
- 8) Kanaani J, Prusiner SB, Diacovo J, Baekkeskov S and Legname G : Recombinant prion protein induces rapid polarization and development of synapses in embryonic rat hippocampal neurons in vitro. *Journal of neurochemistry*. 95 : 1373-1386, 2005.
- 9) Mouillet-Richard S, Ermonval M, Chebassier C, Laplanche JL, Lehmann S, Launay JM and Kellermann O : Signal transduction through prion protein. *Science (New York, NY)*. 289 : 1925-1928, 2000.
- 10) Lopes MH, Hajj GN, Muras AG, Mancini GL, Castro RM, Ribeiro KC, Brentani RR, Linden R and Martins VR : Interaction of cellular prion and stress-inducible protein 1 promotes neuritogenesis and neuroprotection by distinct signaling pathways. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 25 : 11330-11339, 2005.
- 11) Silveira JR, Raymond GJ, Hughson AG, Race RE, Sim VL, Caughey B and Hayes SF : The most infectious prion protein particles. *Nature*. 437 : 257-261, 2005.
- 12) Simoneau S, Rezaei H, Sales N, Kaiser-Schulz G, Lefebvre-Roque M, Vidal C, Fournier JG, Comte J, Wopfner F, Grosclaude J, Schätzl H and Lasmezas CI : In vitro and in vivo neurotoxicity of prion protein oligomers. *PLoS pathogens*. 3 : e125, 2007.
- 13) Nonaka T, Watanabe ST, Iwatsubo T and Hasegawa M : Seeded aggregation and toxicity of α -synuclein and tau : cellular models of neurodegenerative diseases. *The Journal of biological chemistry*. 285 : 34885-34898, 2010.
- 14) Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, Abramowski D, Frank S, Probst A, Fraser G, Stalder A, Beibel M, Staufenbiel M, Jucker M, Goedert M and Tolnay M : Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nature cell biology*. 11 : 909-913, 2009.
- 15) Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, Tamaoka A, Yamashita M, Kametani F, Yoshida M, Arai T and Akiyama H : Molecular dissection of TDP-43 proteinopathies. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 45 : 480-485, 2011.
- 16) Brown P, Brandel JP, Preece M and Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease : the waning of an era. *Neurology*. 67 : 389-393, 2006.
- 17) Matsuzono K, Ikeda Y, Liu W, Kurata T, Deguchi S, Deguchi K and Abe K : A novel familial prion disease causing pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. *European journal of neurology : the*

- official journal of the European Federation of Neurological Societies. 20 : e67-9, 2013.
- 18) Matsuzono K, Honda H, Sato K, Morihara R, Deguchi K, Hishikawa N, Yamashita T, Kono S, Ohta Y, Iwaki T and Abe K : 'PrP systemic deposition disease' : clinical and pathological characteristics of novel familial prion disease with 2-bp deletion in codon 178. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 23 : 196-200, 2016.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

Accumulation of Abnormal Prion Protein in Non-Central Nervous System Organs

Hiroyuki HONDA and Toru IWAKI

*Department of Neuropathology, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Japan, Fukuoka*

Human prion diseases, including sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, hereditary prion diseases, and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases, are fatal neurodegenerative disorders. Prion diseases are characterized by the conversion of a normal cellular prion protein isoform into an abnormal pathogenic prion isoform (PrP^{Sc}). PrP^{Sc} contains high beta sheet content with resistance to proteinase-K. Previously, PrP^{Sc} has been considered to be detected only in the central nervous system in prion diseases. However, recently, some reports revealed accumulation of PrP^{Sc} in non-central nervous system organs, such as peripheral nerves and muscles, tonsil, lymph nodes, spleen, and pancreas. In this paper, we describe PrP^{Sc} deposited in non-central nervous system, including our experiences.

Key words : prion disease, prion protein, PrP^{Sc}, peripheral nerves, central nervous system