

インターフェロンシステムを視点としたクロイツフェルト ヤコブ病の病態メカニズムの解析および治療法の開発



長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学 助教 石橋 大輔

【研究背景および目的】

プリオン病は、脳組織のスポンジ状（空砲）変性やグリア細胞の活性化等の病理変化に代表される特徴を持つヒトを含むヒツジ・ウシなどに見られる人獣共通の難治性の中樞神経変性疾患です。難病に指定されているヒトプリオン病のクロイツフェルトヤコブ病（以下CJD）は、疫学的な統計上では100万人に1人の割合で罹患しているとされており、未だに有効な治療法が無く、多くの罹患者は発病から1年以内に死に至るほどの急速的に進行する疾患であります。その病因としては生体内に保存されている正常型プリオン蛋白質が何らかの理由で伝播性を有する異常型プリオン蛋白質へと構造が変化し、脳内に凝集・蓄積するためとされており、脳内において不溶性蛋白質の凝集・蓄積が病因とされる他の神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病など）と類似しています。しかしながら、異常型プリオン蛋白と考えられている“病原体プリオン”は特有の核酸（DNAやRNA）を保持していないが、蛋白質単独でウイルスや細菌と同じように宿主に感染する点では、他の神経変性疾患とは大きく異なります。CJDの約80%と大多数を占める孤発性CJDでは、脳内において異常型プリオン蛋白質の蓄積は見られるが、その根本的原因（生体内の環境変化？、体外からの侵入？）は、未知であります。興味深いことに、CJDは感染症の側面を持つにもかかわらず、生体内において異常型プリオン蛋白質に対する抗体は誘導されず、獲得免疫の応答はないとされてきました。一方、ウイルスや細菌等の病原体の感染後に生じる宿主の自然免疫の応答との因果関係については不明です。我々の研究グループは、自然免疫応答に重要な役割を持つInterferon regulatory factor 3（以下IRF3）がプリオン感染に対して保護的な役割を示すことを明らかにしたことで、病原体プリオンがIRF3によって誘導されるインターフェロンシステムの自然免疫応答により排除される機構がある可能性を報告しました（Ishibashi D., et al. *J Virol.* 2012., Ishibashi D., et al. *Prion.* 2012.）。プリオン感染の成立および生体におけるプリオン感染からの防御機構を明らかにすることは、未だ予防・治療法が全くないCJDにとってこれからの研究開発を進める上で大変大切な研究課題であると考えています。そこで、本研究課題では、これまで真偽されてきた病原体プリオンの感染病態について、宿主の自然免疫応答に注目し、機構解明することを目的として治療法開発の足がかりにすることにいたしました。

【研究成果と今後の展望】

恒常的に異常型プリオン蛋白を発現し、感染性を有するプリオン持続感染細胞では、非感染の細胞に比べて、IRF3の発現が有意に低下していました。そこで、この発現低下の要因を探るべくIRF3の転写活性に着目して研究を進めました。本研究課題では、IRF3の転写活性領域の新規同定、その領域に作用すると推測される主要な転写因子の特定、さらにその転写因子のプリオン感染における影響を明らかにしました (Homma T., Ishibashi D., et al. *Sci rep.* 2014.)。結果としてP、病原体プリオンはIRF3を誘導する転写因子の発現を低下させることによって、その発現を減少させ、最終的に宿主のIRF3を介したインターフェロンシステムの自然免疫機構を低下させることによって感染を成立させているのではないかと考えています (下図)。現在、我々は、この自然免疫機構を活性化させることで病原体の感染を回避できるのではないかと考え、クロイツフェルトヤコブ病の根治に繋がることを期待して、日々治療法の開発に取り組んでいます。今後も、疾患の病態解明を明らかにし、これまでに無い実用化に向けた新たな予防・治療法の研究開発を行っていく予定です。

【謝 辞】

本研究を遂行するにあたり、多大な支援を賜りました公益財団法人難病医学研究財団関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

【成果論文】

1. Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Sano K, Atarashi R, Nishida N. Increased expression of p62/SQSTM1 in prion diseases and its association with pathogenic prion protein. *Scientific Reports*. 2014 Mar 28;4 : 4504. doi : 10.1038/srep04504.
2. Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Atarashi R, Nishida N. Persistent prion infection disturbs the function of Oct-1, resulting in the down-regulation of murine interferon regulatory factor-3. *Scientific Reports*. 2014 Aug 8;4 : 6006. doi : 10.1038/srep06006.

