

腸内細菌叢に着目した孤発性クロイツフェルトヤコブ病の発症メカニズムの解明



長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助教 中垣 岳大

【背景と目的】

孤発性クロイツフェルトヤコブ病 (sCJD) をはじめとするプリオン病は異常型プリオンタンパク (PrP^{Sc}) が脳内に蓄積することで認知症をきたし、最終的に死に至る疾患で、アルツハイマー病やパーキンソン病と同じ神経変性疾患に分類されています。これまでの治療薬研究では、発症前から治療を開始することで病態の進展を遅らせることができる薬剤が見つっていますが、実際は発症して診断がついた時点で中枢神経の病変が進行しており、有効な治療法は確立されていません。

近年、腸内細菌叢がパーキンソン病やアルツハイマー病などの発症に密接に関与していることを示唆するデータが報告されています。例えば、腸内細菌がミクログリアなどの中枢神経における免疫反応を調節していることが報告され、パーキンソン病のモデルマウスにおいては、パーキンソン病患者の便をマウスに移植することで病態が促進されることが報告されています (Sampson et al., *Cell* 2016)。

ヒトプリオン病の75%を占めるsCJDにおいては、PrP^{Sc}が体内に生じる根本的な原因がわかっておらず、発症前診断や治療法開発の大きな妨げになっています。腸内細菌叢に着目した病態研究を行うことで、生体内におけるタンパク質の異常化と伝播、増殖のメカニズムについて新たな知見がもたらされることが期待されます。

そこで我々はプリオン感染における腸内細菌叢の役割について解明を試みました。

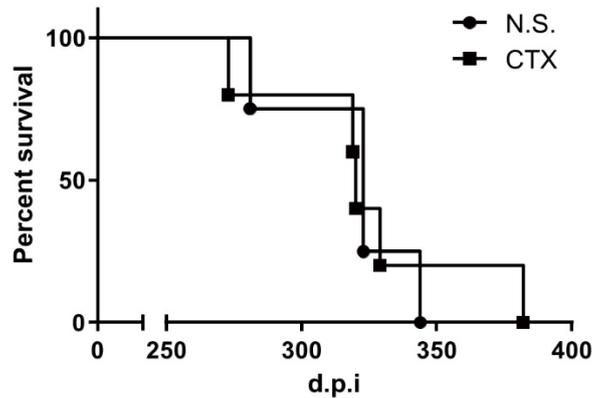
まず、マウスに抗生物質を経口投与することで腸内細菌叢を破綻 (dysbiosis) させました。そのマウスにプリオンを感染させ、感染7日後に解剖し、脾臓からPrP^{Sc}の検出を試みました。すると感染7日目では抗生物質 (セフトリアキソン : Ceftriaxone) を投与した群 (CTX群) では12匹のいずれもPrP^{Sc}が検出されませんでした。その一方で対照群では12匹中4匹がPrP^{Sc}陽性でした。(p値<0.05) この結果から腸内細菌叢が何らかの作用によってプリオンの感染初期におけるPrP^{Sc}の増殖を促進していると考えられます。そこで、感染初期だけでなく、感染から発症、死亡までの全経過における腸内細菌叢の影響を評価することとしました。

【方法と結果】

抗生物質セフトリアキソン (CTX) を7日間投与して腸内細菌叢のdysbiosisを誘導した後、プリオンを感染させて、感染初期の脾臓でのPrP^{Sc}の増殖が病期全体にどのような影響を与えるか検討しました。対照群はCTXの代わりに生理食塩水 (Normal Saline : NS) を投与しました。

CTX群とNS群では発症時期に差が認められず、生存期間もCTX群 324 ± 38.9 日に対してNS群では 317.8 ± 26.4 日と有意な差は認められませんでした。(下図)

プリオン感染時における腸内細菌叢のdysbiosisが生存期間に与える影響



今回の実験では腸内細菌叢のdysbiosisがプリオン感染マウスの生存期間に与える影響はほとんど認められませんでした。これはCTXの投与がプリオン感染の直前までしか行われていないため、プリオン感染から数日後には腸内細菌叢が回復して、症状の進展や生存期間に影響を与えなかったと考えられます。現在、プリオン感染後も抗生物質の投与を継続しながら、症状の進展を観察しているところです。今後、マウスの症状や生存期間の評価とともに病理学的変化を解析していく予定です。

【謝 辞】

今回このような研究機会を頂いた難病医学研究財団ならびにご支援を賜りました方々に深く感謝申し上げます。今後、孤発性クロイツフェルトヤコブ病の病態解明にむけて、この研究を発展させていきたいと思っております。