

最近のトピックス

プライオン

新潟大学歯学部口腔生化学教室

高橋 徳也

Prion とは Proteinaceous infectious particle の意で, S. B. Prusiner 等による造語である。(Scientific American, Oct. 1984)。訳して感染性たん白粒子, ヒトを含むいくつかの哺乳動物に特異的な神経疾患をひき起す病源体である。

最近この病源体の探索, 精製が著しく進歩し, 優に 100 倍もの精製度を誇る標品が得られた。この最終標品を生化学的に詳しく調べて実に意外なことが判明した。それはこの病源体がたん白質だけから成り, 核酸を全く持っていないと言う事実である。すくなくとも核酸はどのような方法をもってしても未だに検出されていない。このたん白粒子プライオンは神経疾患として, 羊, 山羊に scrapie 病を, ヒトに Creutzfeld-Jacob 病をひき起すことが確められている。又, プライオンを病源体としている可能性の高いものにヒトの Gerstmann-Sträussler 症候群, 更に高齢化社会を眼前にして, やがて大問題になるであろう老年痴呆の大きな部分を占めると言われる Alzheimer 病などがある。初めにあげたふたつの疾患は, いづれも従来, スローウイルス感染症とされ, 病源体接種から発症まで数カ月から数年の長い潜伏期を持つ。このことが, 過去数十年間にわたるこの病源体の分離, 精製を遅々としたものにして来た最大の理由である。最近の著しい進歩には次のふたつの要因があげられている。第 1 は病源体の定量を格段に簡便かつ迅速に行なえる方法が発見されたこと。第 2 はゾーナル超遠心法, 変性電気泳動法など, 精製に役立つ生化学的技法の目ざましい進歩である。

さて, プライオンが全く核酸を持たないとすると, 一体どのようにして自己複製, 増殖をし, 宿主に病気をひき起すのだろうか。それが謎である。周知のセントラルドグマを再説するまでもなく, およそ生命体で, それがいかに微小かつ原始的なものであっても, 自己のアイデンティティを保つための遺伝情報として核酸を持たない

ものはない。Prusiner はプライオンが全く核酸を持たないとした場合, その複製機序として, 次の 4 つのモデルを提唱している。そして最後のふたつは, 大胆にも生物界の一大原理とされている, かのセントラルドグマを根底から覆す可能性を秘めたものである。

モデル 1. プライオンは感染した細胞 (宿主) DNA の特定の部位に結合し, そこから転写を開始させ, 宿主 DNA を鋳型にしたメッセンジャー RNA が合成される。それを翻訳してプライオンたん白質が出来る。すなわちプライオンは転写促進因子である。このモデルではプライオンたん白質の遺伝情報は宿主 DNA 上にある。

モデル 2. プライオンは宿主 DNA に結合せず, 宿主が自己の遺伝情報から合成したプライオンたん白の前駆体を, 酵素的に修飾してプライオンをつくる。すなわちプライオンはたん白修飾酵素である。

モデル 3. プライオンは RNA を合成する。このときその鋳型になる核酸は無く, RNA 上のヌクレオチドの並び方はプライオンたん白質の構造そのものによって決定される。すなわち逆翻訳が行なわれる。この RNA を今度は宿主が正方向に翻訳してプライオンたん白が合成される。

モデル 4. プライオンたん白は自分を鋳型にしてプライオンたん白を合成する。この場合, 中間の核酸合成段階は無い。すなわち, これはたん白依存性たん白合成である。

プライオンたん白の構造遺伝情報はモデル 3 と 4 の場合, 宿主 DNA 上にはない。最近, 精製プライオンたん白のアミノ酸一次構造の一部が決定された。そして, それに対応するヌクレオチドの並び方を持つ DNA 断片が人工合成されている。この DNA 断片をプローブ (探り針) にして, 宿主 DNA 上に, はたしてプライオンたん白の構造遺伝情報が存在するかどうかは現在探索されつつある。もし, その存在が否定され, 逆にモデル 3 または 4 が正しいと実証された暁は, 1970 年の逆転写酵素の発見と相まって, それは正にセントラルドグマの完全なる崩壊の日が来たことを意味する。