

学位論文題名

Studies on the establishment of a therapeutic model
for prion diseases

(プリオン病治療法モデルの確立に関する研究)

学位論文内容の要旨

プリオン病はヒトおよび動物の致死性神経変性疾患である。プリオン病の病因論の中心事象は正常型プリオン蛋白質 (PrP^{C}) から異常型プリオン蛋白質 (PrP^{Sc}) への構造転換であり、 PrP^{Sc} の産生を阻害する薬剤等はプリオン病の治療への応用が期待されるが、今のところ、有効な治療法は確立されていない。

抗PrP抗体はプリオン持続感染細胞における PrP^{Sc} の産生を抑制する。また、抗PrP抗体を感染初期に投与した場合は、末梢からのプリオンの感染を阻止する。これらの事実は抗PrP抗体がプリオン病治療薬の候補となり得ることを示唆している。しかし、病気の発症後に抗PrP抗体を投与した場合の治療効果は知られていない。そこで、第1章では、抗PrP抗体のプリオン病治療効果を検討するために、プリオン感染マウスが臨床症状を示す時期に抗PrP抗体を脳室内投与し、その効果を検討した。臨床症状を示した後(接種後120日)から抗体を脳室内に4週間投与した場合、抗PrP抗体投与マウスの脳における PrP^{Sc} 蓄積量は陰性対照抗体投与群の70-80%程度であった。抗PrP抗体投与群では、陰性対照群と比較して、海馬及び視床における神経網の空胞変性とアストロサイトの増生は軽度であった。 PrP^{Sc} 蓄積の経時変化を調べた結果、抗PrP抗体は PrP^{Sc} を積極的に分解するのではなく、 PrP^{Sc} の産生速度を遅らせることが明らかとなった。また、Chandler株感染マウスで発病初期である接種後120日から抗体投与を開始しても延命効果が認められたことから、抗PrP抗体がプリオン病治療薬の候補と成りうることを示唆された。

抗PrP抗体は発病初期に投与を開始しても病気の進行を遅延することが可能であったが、脳室内に投与した抗体の脳内分布は主に海馬及び視床に限局していた。従って、抗体の分布の改善により治療効果が上がることが期待できる。また、PrP^{Sc}産生の抑制だけでは変性した神経組織の修復は期待できないことから、本病の治療には変性した神経組織の積極的な修復が必要と考えられる。骨髄由来間葉系幹細胞

(Mesenchymal stem cells; MSCs) は、脳虚血、脳腫瘍、あるいは神経変性疾患の病変部位に集簇し、病状の改善に寄与することが知られている。そこで、第2章では、MSCsがプリオン病の治療に応用可能であるかを検討した。プリオン感染マウスの海馬にヒトの不死化MSCs (hMSCs) を移植した場合、非移植群に比べ、8日間生存期間が延長した。移植したhMSCsの動態を詳しく調べた結果、hMSCsは病変部特異的に集簇すること、末梢からの静脈内投与でも脳病変部に集簇することが明らかとなった。神経病変部に集簇したhMSCsの一部はBDNFやVEGFなどの神経栄養因子を産生するようになった。また、一部は神経細胞やグリア細胞様の細胞へ分化した。以上の結果から、MSCsは変性神経組織の修復に寄与すること、および、プリオン増殖抑制活性を有する遺伝子のベクターとして機能する可能性が示唆された。

本論文では、抗PrP抗体及びMSCsがプリオン病の治療に応用可能であることを示した。しかし、これらを単独で用いた場合、病気の進行を完全に防ぐこと及び症状を改善することはできなかった。プリオン感染マウスの生存期間の延長に関する抗PrP抗体及びMSCsの作用機序が異なると考えられることから、抗PrP抗体とMSCの組み合わせにより相加効果が期待できる。今後、研究の継続が必要であるが、本論文で示した結果は、プリオン病の治療法の確立に関する研究を進める上で貴重な知見になると思われる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 堀 内 基 広
副 査 教 授 梅 村 孝 司
副 査 教 授 稲 波 修
副 査 教 授 大 橋 和 彦

学位論文題名

Studies on the establishment of a therapeutic model for prion diseases

(プリオン病治療法モデルの確立に関する研究)

プリオン病はヒトおよび動物の致死性神経変性疾患である。プリオンの増殖は、正常型プリオン蛋白質 (PrP^C) から異常型プリオン蛋白質 (PrP^{Sc}) への構造転換と密接に関連している。従って PrP^{Sc} の産生を阻害する薬剤等はプリオン病の治療への応用が期待されるが、今のところ、有効な治療法は確立されていない。本研究では、プリオン病の治療法の開発を目的として、モデル動物を用いてプリオン病の治療法について検討した。

抗PrP抗体のプリオン病治療効果を検討するために、プリオン感染マウスが臨床症状を示す時期（接種後120日）から抗PrP抗体を脳室内に4週間投与したところ、プリオン感染マウスの脳におけるPrP^{Sc}蓄積量は陰性対照抗体投与群の70-80%程度であった。経時変化を調べた結果、抗PrP抗体はPrP^{Sc}の産生速度を遅らせることが明らかとなった。抗PrP抗体投与群では、陰性対照群と比較して、海馬及び視床における神経網の空胞変性とアストロサイトの増生は軽度であった。また、発病初期である接種後120日から抗体投与を開始してもChandler株感染マウスで延命効果が認められた。以上の結果から、抗PrP抗体がプリオン病治療薬の候補と成りうることが示唆された。

プリオンの増殖抑制に加えて、本病の治療には変性した神経組織の積極的な修復が必要と考えられる。骨髄由来間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cells; MSCs) は、脳虚血、脳腫瘍、あるいは神経変性疾患の病変部位に集簇し、病状の改善に寄与することが知られている。そこで、MSCsがプリオン病の治療に応用可能であるかを検討した。プリオン感染マウスの海馬にヒトの不死化MSCs (hMSCs) を移植した場合、非移植群に比べ8日間生存期間が延長した。移植した hMSCs はプリオン病の神経病変部に集簇し、hMSCsの一部はBDNFやVEGFなどの神経栄養因子を産生するようになった。また、一部は神経細胞やグリア細胞様の細胞へ分化した。以上の結果から、MSCsは神経組織の保護・修復に寄与すること、および、プリオン増殖抑制活性を有する遺伝子のベクターとして機能する可能性が示唆された。

本研究では、抗 PrP 抗体の脳室内投与、および MSCs がプリオン病の治療に応用できる可能性を提示した。研究成果、および宋 昌絃 氏の人物像は博士の学位を授与するに相応しいと考えられる。よって、審査委員一同は、上記博士論文提出者 宋 昌絃 氏の博士論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規定第 6 条の規定による本研究科の行う博士論文の審査等に合格と認めた。