

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1544</b> 号	氏名	Agriani Dini Pasiana
審査委員	主査 松本 満 副査 木戸 博 副査 勢井 宏義		

題目 Central Residues in Prion Protein PrP<sup>C</sup> Are Crucial for Its Conversion into the Pathogenic Isoform

(中央アミノ酸残基はプリオン蛋白質 PrP<sup>C</sup> が病原性アイソフォームに変換するのに重要である)

著者 Agriani Dini Pasiana, Hironori Miyata, Junji Chida, Hideyuki Hara, Morikazu Imamura, Ryuichiro Atarashi, Suehiro Sakaguchi  
令和4年発行 Journal of Biological Chemistry に掲載予定  
(主任教授 坂口 末廣)

要旨 プリオン病の病原体「プリオン」が感染すると、神経細胞に発現する正常プリオン蛋白質（以下、正常プリオン）がアミロイド易形成の蛋白質分解酵素抵抗性異常プリオン蛋白質（以下、異常プリオン）へと構造変換し、プリオン病が発症する。しかし、正常プリオンが異常プリオンへどのようなメカニズムで変換するのか不明である。申請者らは、アミノ酸 91-106 を欠損する正常プリオンを発現するトランスジェニック (Tg(PrP $\Delta$ 91-106)-8545/*Prnp*<sup>0/0</sup>)マウスを作製し、4つの異なるプリオン株 (RML株、22L株、FK-1株、BSE株) を脳内接種し、異常プリオンへの構造変換におけるアミノ酸 91-106 の役割を調べた。また、プリオン感染細胞と *in vitro* 異常プリオン増殖法を用いて、異常プリオンへの構造変換におけるアミノ酸 91-106 の役割をさらに調べた。

得られた結果は、以下の通りである。

- 1) Tg マウスは、RML 株、22L 株、及び FK-1 株を接種してもプリオン病を発症せず、22L 株を接種した 1 匹のみに僅かな異常プリオンが検出された。一方、BSE 株を接種した Tg マウスは異常プリオンを脳内に産生し、接種後 85 日にプリオン病を発症した。この結果は、アミノ酸 91-106 が RML 株、22L 株、及び FK-1 株による異常プリオンへの構造変換に重要であるが、BSE 株による構造変換には重要でないことを示している。
- 2) アミノ酸 91-106 に様々な欠損を有する正常プリオン発現ベクターを RML 株または 22L 株感染マウス神経芽細胞(N2a 細胞)に導入した結果、アミノ酸 97-99(QWN)が RML 株や 22L 株による異常プリオンへの構造変換に重要であることが分かった。
- 3) アミノ酸 97-99 を欠損するリコンビナント正常プリオンを作製し、RML 株、22L 株、FK-1 株及び BSE 株と *in vitro* 異常プリオン増殖法に供した。その結果、アミノ酸 97-99 が RML 株、22L 株、及び FK-1 株による異常プリオンへの構造変換に重要であるが、BSE 株による構造変換には重要でないことが分かった。
- 4) アミノ酸 97-99 を様々なアミノ酸と置換した正常プリオン発現ベクターを RML 株または 22L 株感染 N2a 細胞に導入した結果、プロリンと荷電性アミノ酸に置換すると異常プリオンに構造変換しないことが分かった。この結果は、アミノ酸 97-99 が柔軟性で非荷電性であることが RML 株及び 22L 株による異常プリオンへの構造変換に重要であることを示している。

以上の結果は、正常プリオンのアミノ酸 97-99 が異常プリオンへの構造変換にプリオン株依存的に関与することを示すものである。

本研究は異常プリオンへの構造変換における正常プリオンのアミノ酸 97-99 の役割を明らかにし、異常プリオンへの構造変換メカニズムの解明に貢献する研究である。よって、学位授与に値すると判定した。