

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03570

研究課題名(和文) プリオン病発病抑制に関わるセルロースエーテル感受性遺伝子の同定

研究課題名(英文) Identification of cellulose ether susceptibility genes involved in suppression of prion disease development

研究代表者

堂浦 克美 (Doh-ura, Katsumi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00263012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：私たちの体内では、何らかの外的要因等の影響を受け、プリオンの増殖が制御されているものと考えられるが、その機構は不明である。申請者は、食品添加物等として日常摂取しているセルロース誘導体(CE)が、プリオン病に対して長期間にわたる優れた発病抑制効果を発揮することを発見した。CE効果には明瞭なマウス系統差がある。感受性の異なるマウス間においてゲノム解析やプロテオミクス解析を行って、感受性に影響する宿主因子を探索した。その結果、gmb遺伝子並びに近傍遺伝子の多型が、CE感受性のゲノムマーカーであることを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特発性プリオン病に罹患するのはごく少数の人だけであり、また同様にプリオンに曝露されても発病しない人たちがいることがわかっており、私たちの体内には何らかの外的要因等を受けプリオンの増殖を抑制する防御機構が備わっている。CE感受性はまさにそういった防御機構の一部となっている可能性があり、CE感受性と密接に結びつくゲノムマーカーを明らかにした本研究成果は、プリオンに対する防御機構の解明やプリオン病の克服に繋がる知見である。

研究成果の概要(英文)：In our bodies, it is thought that prion proliferation is controlled under the influence of some external factors, but the mechanism is unknown. The applicant has found that a cellulose derivative (CE), which is ingested daily as a food additive, exhibits excellent suppressive effect against prion disease for a long period of time. The CE effectiveness is clearly dependent on mouse strains. In the current study, genomic and proteomic analyses were performed between different CE-susceptible mice to search for host factors that affect CE-susceptibility. As a result, we finally identified polymorphisms in the gmb gene and neighboring genes as genomic markers of CE-susceptibility. These findings are expected to lead to the elucidation of defense mechanisms against prions and the overcoming of prion diseases.

研究分野：神経化学

キーワード：遺伝子解析 プロテオミクス解析 プリオン 防御機構 セルロース誘導体 感受性 gmb ゲノムマーカー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 私たちの体内では、何らかの外的要因等の影響を受け、プリオンの増殖が制御されているものと考えられるが、その機構は不明である。

(2) 申請者は、食品添加物等として日常摂取しているセルロース誘導体 (CE) が、プリオン病に対して長期間にわたる優れた発病抑制効果を発揮することを発見した。

(3) CE の効果には明瞭なマウス系統差がみられた。

(4) 高感受性マウスと低感受性マウスとの間で CE の体内動態に違いはなかった。

2. 研究の目的

(1) CE の効果発現メカニズムを明らかにすることで、プリオンに対する生体防御機構を解明する手がかりを得るため、CE 感受性に関する宿主要因を明らかにしようとした。

3. 研究の方法

(1) 高感受性系統 Tg7 [遺伝的背景不明] を低感受性系統 B6 の背景を持つ Zurich (MoPrP^{-/-}) と交配して得られたマウス (HaPrP^{+/-}, MoPrP^{-/-}) で CE 感受性試験を行い、高感受性マウスを選抜した。さらに、高感受性マウス (HaPrP^{+/-}, MoPrP^{-/-}) の Zurich マウスへのバッククロスを 6 代継続し、B6 背景をもつ高感受性マウスを樹立した。

(2) 高感受性マウス・低感受性マウス・両者の交配マウスを用いてゲノム解析やプロテオミクス解析を行った。

(3) 10 種の新たな異なるマウス系統において CE 感受性解析とゲノム解析を行った。

4. 研究成果

(1) コンジェニック化に伴い高感受性マウスの発生比率が右肩上がりに上昇し、F4 以降ではほぼ半数のマウスが CE に対して高感受性を示した。

(2) 第 14 番染色体上にある gmfb 遺伝子の発現プロファイルが高感受性マウスと低感受性マウスの脳で異なることを見つけた (図 1)。この発現プロファイルの違いはアミノ酸置換を伴う遺伝子多型 (コドン 40E/K) に起因していた。

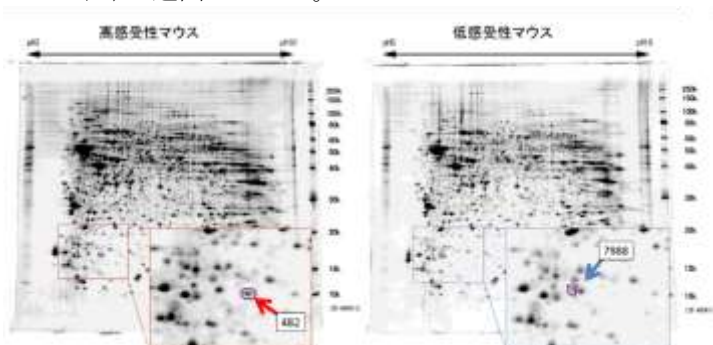


図 1 の説明: 高感受性マウスと低感受性マウスの脳タンパク質のプロテオミクス解析。異なる泳動度を示す #482 と #7988 は、ともに gmfb 遺伝子産物であった。

(3) 新たに解析した 10 種のマウス系統においても、この gmfb 多型と CE 感受性は有意に相関していた (図 2)。

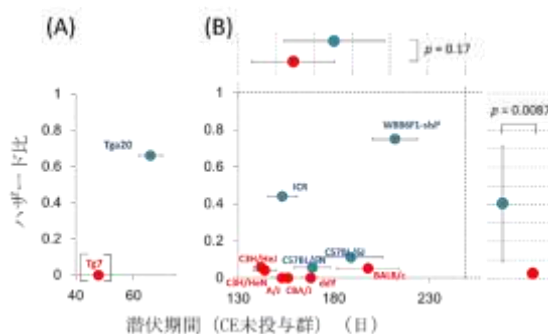


図2の説明: CEの抗プリオン効果と gmfb コドン40の多型との関連。トランスジェニック系統(A)と非トランスジェニック系統(B)における、プリオン感染潜伏期間(CE未投与群、横軸)とCE効果を表すハザード比(縦軸)を示している。赤丸は gmfb[K⁴⁰]を有する系統、青丸は gmfb[E⁴⁰]を有する系統。Tg7マウスだけは263Kプリオンに感染させたデータで参考値として載せている。他のマウスは全てRMLプリオンに感染させた。(B)において、それぞれの多型ごとにハザード比あるいは潜伏期間(CE未投与群)の平均値とSD値を、グラフ右側あるいはグラフ上側に示している。gmfbコドン40の多型が、有意にCE効果と相関していることがわかる。一方で、この多型は潜伏期間(CE未投与群)とは相関しない。

(4) この遺伝子多型以外に gmfb の別の多型(コドン49, 86)や、その近傍にある遺伝子 cdkn3(コドン173)、cgrrf1(コドン130, 179)、samd4(コドン652)の多型がCE感受性と有意に相関していた(図3)。

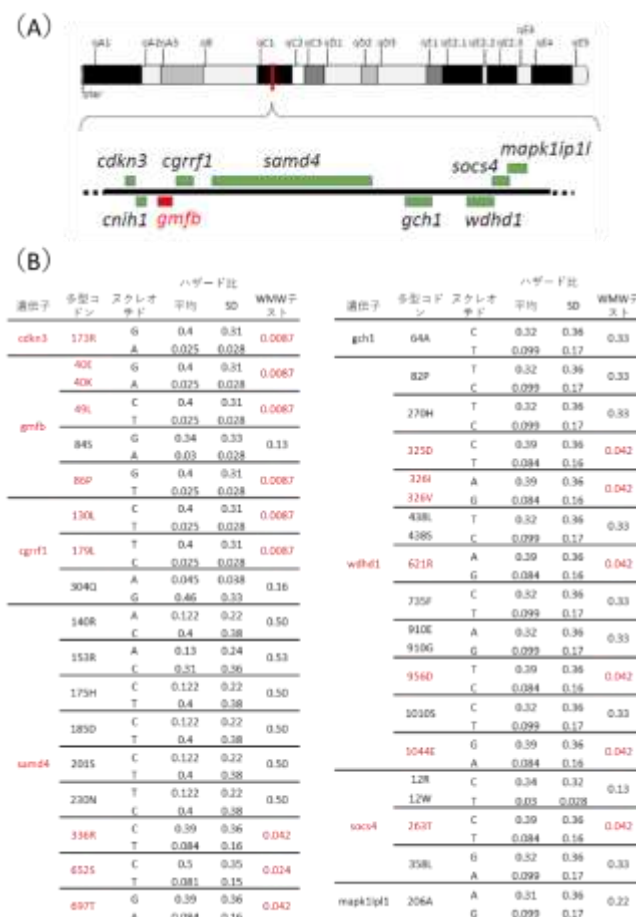


図3の説明: 様々なマウス系統における gmfb 遺伝子並びにその近傍遺伝子のゲノム

解析。(A) C57BL/6J マウスにおけるゲノム情報をもとに、gmbf 遺伝子並びにその近傍遺伝子を含む 14 番染色体地図を示している。(B) CE 効果を表すハザード比と遺伝子多型との関連を示す。赤字は、相関があるもの ($p < 0.05$) を示している。WMW テストは、Wilcoxon-Mann-Whitney test。

(5) アミノ酸置換を伴う gmbf 多型については、プリオン持続感染細胞を用いた解析では CE 作用への直接的な影響は見られなかった。

(6) gmbf 並びに近傍遺伝子の多型は、CE 感受性と密接に結び付くゲノムマーカーであると考えられた。

<引用文献>

なし

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Teruya K, Doh-ura K.	4. 巻 in press.
2. 論文標題 Therapeutic development of polymers for prion disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Tissue Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00441-022-03604-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Teruya K, Oguma A, Takahashi S, Watanabe-Matsui M, Tsuji-Kawahara S, Miyazawa M, Doh-ura K.	4. 巻 107
2. 論文標題 Anti-prion activity of cellulose ether is impaired in mice lacking pre T-cell antigen receptor , T-cell receptor , or lytic granule function.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunopharmacology.	6. 最初と最後の頁 108672
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.intimp.2022.108672.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Teruya K, Iwabuchi S, Watanabe Y, Tsuchida R, Watanabe-Matsui M, Konno H, Doh-ura K.	4. 巻 1866(4)
2. 論文標題 Activities of curcumin-related compounds in two cell lines persistently infected with different prion strains.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Gen Subj.	6. 最初と最後の頁 130094
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbagen.2022.130094.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Teruya K, Oguma A, Arai K, Nishizawa K, Iwabuchi S, Watanabe-Matsui M, Sakasegawa Y, Schatzl H, Gilch S, Doh-ura K.	4. 巻 560
2. 論文標題 Polymorphisms in glia maturation factor gene are markers of cellulose ether effectiveness in prion-infected mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 105-111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.04.116.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Ding M, Teruya K, Zhang W, Lee HW, Yuan J, Oguma A, Foutz A, Camacho MV, Mitchell M, Greenlee JJ, Kong Q, Doh-ura K, Cui L, Zou WQ.	4. 巻 58(9)
2. 論文標題 Decrease in Skin Prion-Seeding Activity of Prion-Infected Mice Treated with a Compound Against Human and Animal Prions: a First Possible Biomarker for Prion Therapeutics.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 4280-4292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-021-02418-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Minikel EV, Zhao HT, Le J, O'Moore J, Pitstick R, Graffam S, Carlson GA, Kavanaugh MP, Kriz J, Kim JB, Ma J, Wille H, Aiken J, McKenzie D, Doh-ura K, Beck M, O'Keefe R, Stathopoulos J, Caron T, Schreiber SL, Carroll JB, Kordasiewicz HB, Cabin DE, Vallabh SM.	4. 巻 48(19)
2. 論文標題 Prion protein lowering is a disease-modifying therapy across prion disease stages, strains and endpoints.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 10615-10631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa616.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hannaoui S, Arifin MI, Chang SC, Yu J, Gopalakrishnan P, Doh-ura K, Schatzl HM, Gilch S.	4. 巻 152(6)
2. 論文標題 Cellulose ether treatment in vivo generates chronic wasting disease prions with reduced protease resistance and delayed disease progression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurochem.	6. 最初と最後の頁 727-740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14877.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Abdulrahman BA, Tahir W, Doh-ura K, Gilch S, Schatzl HM.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Combining autophagy stimulators and cellulose ethers for therapy against prion disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prion.	6. 最初と最後の頁 185-196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336896.2019.1670928.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishizawa K, Teruya K, Oguma A, Sakasegawa Y, Schatzl H, Gilch S, Doh-ura K.	4. 巻 108(8)
2. 論文標題 Preparation and Characterization of Cellulose Ether Liposomes for the Inhibition of Prion Formation in Prion-Infected Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharm Sci.	6. 最初と最後の頁 2814-2820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2019.03.025.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 松井 美紀、照屋 健太、小熊 歩、村山 和隆、堂浦 克美
2. 発表標題 フェルトーシス阻害剤による異常型プリオンタンパク質蓄積抑制機構の解明.
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenta Teruya, Toshiya Ishikawa, Sara Iwabuchi, Miki Watanabe-Matsui, Katsumi Doh-ura.
2. 発表標題 Photoreaction-induced SDS-resistant PrPSc/res oligomer formation.
3. 学会等名 第58回ペプチド討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenta Teruya, Keiko Nishizawa, Ayumi Oguma, Katsumi Doh-ura.
2. 発表標題 Prophylactic anti-prion effects of cellulose ether compounds depend on host mouse strains.
3. 学会等名 第57回ペプチド討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sara Iwabuchi, Kenta Teruya, Miki Matsui, Hiroyuki Konno, Katsumi Doh-ura.
2. 発表標題 Characterization of the effects of curcumin related compounds on two prion strains.
3. 学会等名 第57回ペプチド討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kamitakahara H, Doh-ura K.
2. 発表標題 Protection to prion infection by cellulose ether compounds depends on host mouse strains.
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishizawa K, Teruya K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kamitakahara H, Doh-ura K.
2. 発表標題 Cellulose ether liposomes for the inhibition of prion formation.
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishizawa K, Teruya K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kamitakahara H, Schatzl H, Gilch S, Doh-ura K.
2. 発表標題 Characterization of cellulose ether liposomes for the inhibition of prion formation in prion-infected cells.
3. 学会等名 PRION2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gopalakrishnan P, Yu J, Hannaoui S, Chang SC, Arifin MI, Doh-ura K, Schatzl HM, Gilch S.
2. 発表標題 Cellulose ethers interfere with CWD prion propagation in vitro and in vivo.
3. 学会等名 PRION2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院医学系研究科神経化学分野 https://www.neurochemistry.med.tohoku.ac.jp/
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
カナダ	カルガリー大学		