●特集 感染症病原体と細胞膜との関わり

異常型プリオン蛋白質の生合成と伝達

堀内基広

北海道大学大学院 獣医学研究科 プリオン病学講座 〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目

Biosynthesis and Transmission of Abnormal Prion Protein

Motohiro Horiuchi

Laboratory of Prion Diseases, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University
Kita 18 Nishi 9, Kita-Ku, Sapporo 060-0818, Japan

Transmissible spongiform encephalopathies (TSEs), also called prion diseases, are fatal neurodegenerative diseases including scrapie in sheep and goats, bovine spongiform encephalopathy, and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in humans. The causative agent of prion diseases, often called as prion, is composed mainly of pathogenic conformers (PrP^{Sc}) of a host protein called cellular prion protein (PrP^{C}). The direct interaction of two PrP isoforms including PrP^{Sc} -dependent conversion of PrP^{C} is thought to be a central event in pathogenesis of prion disease. Although the molecular mechanism of conversion is not yet fully understood, studies using neuronal cells persistently infected with prion have been disclosed many important aspects of the biosynthesis of PrP^{Sc} . For instance, the mature PrP^{C} expressed on the cell surface acts as a substrate for PrP^{Sc} formation, and a process that involves a conformational transformation takes place in subcellular compartments associated with the degradation pathway of PrP^{C} , including a sphingolipid-rich membrane microdomain, called a lipid raft and acidic compartments such as endosomes. Studies using in vitro conversion reactions have suggested that the conversion process is akin to autocatalytic polymerization and provided evidences on the binding domain being involved in the PrP^{C} - PrP^{Sc} interaction. Furthermore, in vitro conversion reaction using membrane-associated PrP^{C} and PrP^{Sc} revealed that insertion of PrP^{Sc} into the host membrane would be prerequisite to the induction of PrP^{C} conversion. More recently, it was reported that exosomes would be involved in the transmission of prion to recipient cells. These recent lucid findings provide a new insight into the biosynthesis and transmission of prion. However, there are still many things remains to be elucidated for complete understanding of the biosynthesis of PrP^{Sc} and the full identity of prion itself.

Key words : prion protein / conversion / lipid raft / multivesicular bodies

1. はじめに

人のクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD), 羊のスクレイピーや牛のBSEに代表されるプリオン病は致死性神経変性疾患であり, 人での発生率はおおよそ100万人当たり1人である。プリオン病は発生原因から, 感染性, 遺伝性, および孤発性の三種に分類される (Table 1)。動物のプリオン病は全て感染性プリオン病に分類される。感染因子“プリオン”に汚染された成長ホルモン, 脳硬膜の使用による医源性CJD, BSEが食物連鎖により人に感染したと考えら

れている変異CJD, および, パプアニューギニアのフォア族で宗教的な食人儀式により伝播していたクールーは, 感染性プリオン病に分類される。家族性CJD, GSS, FFIはPrP遺伝子の変異が原因の遺伝性プリオン病である。人プリオン病の80~85%を占める孤発性CJDは, プリオンの感染およびPrP遺伝子の変異と関連がなく, 偶発的に正常型プリオン蛋白質 (PrP^{C}) が異常型プリオン蛋白質 (PrP^{Sc}) に変化することが病気の始まりと考えられる。感染性プリオン病では PrP^{Sc} が外から宿主に侵入することが感染の第一段階である。感染性を有する蛋白質の増殖・

Table 1 Classification of Prion Diseases

動物のプリオン病	宿主、発生物
スクレイピー	羊、山羊
慢性消耗病(Chronic wasting disease, CWD)	鹿、エルク
牛海綿状脳症(Bovine spongiform encephalopathy, BSE)	牛
伝達性ミンク脳症(Transmissible mink encephalopathy, TME)	ミンク
猫科動物の海綿状脳症(Feline spongiform encephalopathy, FSE)	家猫、ピューマ、チーター、オセロットなど
その他の反芻動物の海綿状脳症	クドゥー、エランド、ニアラ、オリックスなど
人のプリオン病	原因
クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)	
孤発性 CJD	孤発 (不明)
家族性 CJD	遺伝
医原性 CJD	感染
変異 CJD	感染
ゲルストマン・ストライスラー症候群(GSS)	遺伝
家族性致死性不眠症(FFI)	遺伝
クールー	感染

Table 2 Possible role of PrP^C

リンパ球の活性化
シナプス伝達
神経細胞のシグナル伝達
概日周期の調節
抗酸化機構
Cu ²⁺ の代謝
神経細胞死
細胞内 Ca ²⁺ の恒常性

伝播機構は不明な点が多く残されているが、細胞膜系が関与することは明白である。本稿では、プリオンの増殖・伝播と膜系の関わりを示す最近の報告を含め、PrP^{Sc}の増殖、細胞間伝播機構について概説したい。

2. プリオン蛋白質 (PrP) とプリオン増殖の概念

PrPは宿主遺伝子PrPにコードされる。遺伝子産物PrP^Cはグリコシルフォスファチジルイノシトール(GPI)により細胞膜に結合するGPI膜結合型糖蛋白質である。PrP^Cは多くの組織で発現しているが、特に中枢神経系組織で発現が高い。PrP^Cの生理機能に関して様々な報告があるが (Table 2), PrP欠損マウスは正常に発育・繁殖することから、生命維持に必

須な機能は担っていないと考えられる。

プリオン病に罹患した動物の脳組織にはPrP^{Sc}が蓄積する。PrP^{Sc}もPrP^Cと同様に宿主遺伝子PrPの産物であるので、アミノ酸配列はPrP^Cと同じである。しかし、PrP^CとPrP^{Sc}は高次構造が異なり、その結果PrP^{Sc}は凝集体を形成するために、蛋白質分解酵素抵抗性や不溶性という生化学性状を示す。蛋白質分解酵素抵抗性とPrP^{Sc}は同義ではなく、PrP^{Sc}の一性状に過ぎない。プリオン病に罹患した動物の組織に存在するPrP,あるいはプリオンの感染性を担うPrP分子を示す言葉としてPrP^{Sc}が使用されることが多い。

PrP^{Sc}は感染因子“プリオン”の主要構成要素で、PrP^{Sc}オリゴマーが感染因子を形成すると考えられている。感染性プリオン病では、PrP^{Sc}オリゴマーが宿主に侵入することが感染であり、PrP^{Sc}オリゴマーが核 (seed) となって鋳型のよう働き、PrP^CをPrP^{Sc}に転換する。これが繰り返されてPrP^{Sc}オリゴマーが成長することが、プリオンの複製と見做すことができる (Fig. 1)。一方、孤発性および遺伝性プリオン病では“感染”とは無関係に、偶発的にPrP^{Sc}オリゴマーが形成されることが病気の始まりである。PrP^C (もしくは少なくとも一部がアンフォールドした遷移体PrP^U) とPrP^{Sc}オリゴマーは平衡状態にあるが、PrP^{Sc}のオリゴマーは不安定なので、PrP^{Sc}オリゴマーは容易には形成されない。しかし一度安定なPrP^{Sc}オリゴマーが形成されると、これが核となってPrP^CをPrP^{Sc}に転換してゆく (Fig. 1)。核形成以降のPrP^{Sc}増殖プロセスは感染性プリオン病と同じである。

3. 細胞におけるPrPの生合成

神経芽細胞にスクレイピー感染マウス脳乳剤を接種してクローニングを行うことで、スクレイピー持続感染細胞を得ることができる。PrP^CとPrP^{Sc}の生合成機構の解析には、こうして作出されたプリオン持続感染神経芽細胞を用いた細胞生物学的実験系が大きく貢献している (Fig. 2)。

PrP^Cは膜蛋白質であり、ER上で合成されたポリペ

Fig. 1 Model for prion propagation.

Invasion of exogenous PrP^{Sc} oligomer (infection) causes infectious prion disease. Incoming exogenous PrP^{Sc} binds PrP^{C} (or its unfolded intermediate, PrP^{U}) and then PrP^{C} is converted into new PrP^{Sc} . Incoming PrP^{Sc} acts as a seed for the conversion process. On the other hand, spontaneous formation of PrP^{Sc} seed from PrP^{C} or PrP^{U} initiates inherited and sporadic prion diseases. Once stable PrP^{Sc} seed is generated, the following conversion process is the same as that in the infectious prion disease.

プリオンはすぐにER内腔に移行する。このときN末端のシグナル配列は除去される。ERでC末端の22-23アミノ酸の除去とGPIアンカー付加、分子内SS結合の形成、高マンノース型糖鎖の付加が起こる。一部の PrP^{C} 、おそらく正しく折りたたまれなかった PrP^{C} はERを通過できずにER付随ユビキチンプロテアソーム系で分解される¹⁾。ゴルジ装置を経る過程で複合糖鎖へと修飾され成熟型 PrP^{C} はGPIアンカー型膜蛋白として細胞表面に発現する。 PrP^{C} は速やかに合成されるが半減期も短い (Table 3)。細胞膜上に発現した成熟型 PrP^{C} はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる。クラスリン被覆小胞を介する経路と非クラスリン被覆小胞を介する経路があると考えられている²⁻⁴⁾。細胞内に取り込まれた PrP^{C} はN末端のトリミングが起こり、111番目のアミノ酸近傍で切断され、 PrP^{C} 末端側の領域を含む約18 kDaのポリペプチドが生じる⁵⁾。この切断はスフィンゴ脂質とコレステロールに富む細胞膜ドメイン (ラフトあるいはカベオラ) で起こり³⁾、切断にはメタロプロテアーゼが関与するとの報告もある^{6,7)}。この分解中間産物はエンドソームと考えられる酸性コンパートメントで分解される⁸⁻¹⁰⁾。細胞内に取り込まれた PrP^{C} の一部は再び細胞膜にリサイクルされる⁸⁾。

PrP^{C} に比べ PrP^{Sc} の生合成と分解は非常に遅い (Table 3)。PIPLC処理により細胞表面に発現する PrP^{C} を除去すると、プリオン持続感染細胞における

Fig. 2 Biosynthesis of prion protein in the cells.

PrP^{C} matures during the secretory pathway and expressed on the cell surface as GPI-anchoring protein. In the lipid raft and/or acidic compartments such as endosome, N-terminal part of PrP^{C} was partially proteolysed, and then degraded. Initial interaction between PrP^{C} and PrP^{Sc} is believed to take place in lipid raft, and the conversion of PrP^{C} to PrP^{Sc} occurs along a degradation pathway, possibly in lipid raft and/or acidic compartments. PrP^{Sc} is accumulated in the secondary lysosome.

PrP^{Sc} の産生が阻害されることから、細胞膜上に発現した成熟型 PrP^{C} が PrP^{Sc} 生成の基質となること、およびその生成は細胞膜を含めエンドサイトーシスの過程で起こることが示された^{9,10)}。ロバスタチン処理により細胞膜をコレステロール飢餓状態にすると PrP^{Sc} の産生が阻害される³⁾。 PrP^{Sc} は主に二次リソソームに蓄積すると考えられているが^{11,12)}、ラフトにも PrP^{Sc} が存在することから、 PrP^{C} と PrP^{Sc} の会合などの PrP^{Sc} 形成の初期段階は細胞膜上のマイクロドメインであるラフトで起こることが示唆されている^{13,14)}。一方、エンドソームやリソソームに作用する薬剤の幾つかで PrP^{Sc} 生成阻害効果が認められることから¹⁵⁾、 PrP^{Sc} への転換はエンドソームのような酸性コンパートメントでも起こると考えられる。 PrP^{Sc} の半減期は非常に長い⁶⁾、硫酸多糖処理¹⁶⁾や抗 PrP 抗体でプリオン感染細胞を処理した場合^{17,18)}、3日程度の処理で PrP^{Sc} は消失する。これらの処理は PrP^{C} の正常な代謝経路に影響して PrP^{Sc} 生成の基質である PrP^{C} が PrP^{Sc} に供給されるのを阻害すると考えられる¹⁹⁾。つまり、基質である PrP^{C} の供給を遮断すると PrP^{Sc} は増殖できず細胞内で分解される。

4. 無細胞実験系における蛋白質分解酵素抵抗性 PrP 分子 (PrP-res) の形成

スクレイビー感染動物脳から精製した PrP^{Sc} と³⁵S標識 PrP^{C} を特定条件下で反応させると、³⁵S標識 PrP^{C} がproteinase K (PK) 抵抗性の[³⁵S] PrP-res に変

Table 3 Characteristics of PrP^C and PrP^{Sc}

	PrP ^C	PrP ^{Sc}
凝集性	-	+
非イオン系界面活性剤に対する溶解性	易溶性	難溶性
蛋白質分解酵素感受性	感受性	抵抗性
細胞内局在	細胞膜表面	二次リソソーム
合成時間	<30 分	6~15 時間
半減期	5 時間	>24 時間
二次構造	α ヘリックス: 43%	α ヘリックス: 30%
	β シート: 3%	β シート: 45%

Fig. 3 Conversion of membrane associated PrP^C (an epitome of Baron et al., 2002²⁶).

A. No conversion occurred when PrP^C (in DRMs) and PrP^{Sc} (in microsome) were inserted into the separate membranes. B. PrP^C could be converted if PrP^C was released from DRMs by PIPCL treatment. C. Conversion took place if PrP^C and PrP^{Sc} were inserted into the same membrane surface by PEG-induced fusion between DRMs and microsome.

換する²⁰⁾。この反応系 (in vitro conversion) で産生された^[35S]PrP-resは脳内に存在するPrP^{Sc}と同様の生化学性状を示すが、感染性が付随しないことから、PrP^{Sc}と厳密に区別する意味でPrP-resと表記する。PrP-resへの転換はseedとなるPrP^{Sc}に依存しており、seedとなるPrP^{Sc}の変性に伴い転換活性は消失する²¹⁾。プリオン伝達の種の壁を再現できること^{22, 23)}、株特異的なPrP^{Sc}の生化学性状も再現できることなどから²⁴⁾、ある程度in vivoで起きているPrP^C→PrP^{Sc}の転換機構を再現可能な試験系である。この反応系で、PrP^{Sc}とPrP^Cの結合の特異性・選択性が証明できたことから、PrP^CとPrP^{Sc}の特異的な結合がPrP^CからPrP^{Sc}への構造転換への第一段階であること、PrP^CがPrP^{Sc}のレセプターに成りうることを示唆された²⁵⁾。

in vitro conversionは可溶性のPrP^Cと精製PrP^{Sc}を使用しているが、細胞レベルあるいは神経組織を考

えた場合、PrP^C→PrP^{Sc}への転換反応は膜分画で起こると考えられることから、より生理的な条件に近い実験系を構築する必要があった。Baronらは、³⁵S-メチオニンでメタボリックラベルした細胞から調製したTriton-X不溶性画分 (detergent-resistant membranes, DRMs) をラフトに存在するPrP^Cの供給源に、スクレイピー

ー感染マウスから調製したミクロソーム画分を細胞膜に付随したPrP^{Sc}の供給源として、in vitro conversionを行った^{26, 27)}。その結果、膜に付随するPrP^CとPrP^{Sc}同士を混合しただけではPrP^Cの転換は起こらず、PrP^Cを膜から遊離させると転換反応が起こった。さらに興味深いことに、膜に付随したPrP^CとPrP^{Sc}を混和し、ポリエチレングリコールでDRMsとミクロソーム画分を融合させると、PrP^CがPrP-resに転換した (Fig. 3)。PrP^CのC末端側で構成されるドメインがPrP^{Sc}との結合に関与することが抗体による結合阻害試験から示されているが、細胞膜に結合したPrP^CのC末端側は細胞膜による立体障害のために、異なる膜上にあるPrP^{Sc}と結合できない可能性がある。しかし同一膜上にPrP^CとPrP^{Sc}が存在することで、PrP^CとPrP^{Sc}の会合が可能となり、その後PrP^CがPrP-resへと構造転換するのかもしれない。この結果は、in vivoでは単純にPrP^CとPrP^{Sc}が特異的に結合することが転換反応の第一段階でなく、両者を有する膜同士の融合が第一段階であることを示唆するとともに、細胞間でのPrP^{Sc}の伝播を考える上で重要な知見である。

5. プリオンの細胞間の伝播

プリオンの体内侵入から神経組織への到達を考えた場合、プリオンは少なくとも数回、細胞から細胞へ移る必要がある。羊のスクレイピーの場合、自然状態では経口ルートで感染が成立する。経口ルートで取り込まれたプリオンは、パイエル氏板などの消化管附随リンパ装置 (GALT) から体内に侵入してGALTの濾胞樹状細胞で増殖した後、末梢神経から内臓神経を経て脊髄腰部に到達する経路、および末梢神経から迷走神経を経て延髄に到達する経路で、中枢神経系組織へ到達する²⁸⁾。末梢神経から中枢神経系組織へ侵入する際は、一度シナプス間隙を通過しなければならない。PrP^{Sc}はどのようにしてシナプス間隙を通過して次の神経細胞へ移るのであろうか？

Fig. 4 Possible mechanisms of transmission of PrP^{Sc} from infected cell to uninfected cell (an epitome of Baron *et al.*, 2002²⁶⁾; Fevrier *et al.*, 2004³⁰⁾, 2005³⁴⁾). PrP^{Sc} transits to endocytic compartments and invasion of endosome membrane forms IVLs bearing PrP^{Sc} (1) during MVBs formation (2). IVLs bearing PrP^{Sc} are secreted into extracellular milieu as exosomes (3). The exosomes would be fused to the membrane of recipient cells (4) and the fusion would allow the interaction between PrP^{C} and PrP^{Sc} on the membrane of recipient cell (5).

レシピエントとドナーの細胞を共培養によりプリオンが効率良く伝達すること²⁹⁾、精製 PrP^{Sc} よりも PrP^{Sc} を含むミクロソーム分画が、細胞への感染効率が低いことなどが知られている。前述した Baron らの成績でも、 PrP^{Sc} と PrP^{C} が同一膜上にあると PrP^{C} の構造転換が起こることから、膜小胞が PrP^{Sc} の細胞間伝達に関与することが予想されていた。

最近 Raposo らは、プリオン持続感染細胞から放出された exosomes に PrP^{Sc} が存在し、実際にプリオンを非感染細胞に伝達できることを示した³⁰⁾。小胞を含むエンドソーム (multivesicular endosomes) は MVBs (multivesicular bodies, 多胞体)、多胞体内腔の小胞は IVLs (intraluminal vesicles) と呼ばれる。MVBs は細胞膜から取り込まれた膜蛋白質やトランスゴルジからソートされた膜蛋白質を含み、ライソソームと融合して、MVBs 中の蛋白質は分解される。しかし全ての MVBs がライソソームと融合するのではなく、網状赤血球では IVLs が細胞外に放出される^{31, 32)}。細胞外に放出される IVLs を exosomes と呼ぶ。網状赤血球にはライソソームがないことから exosomes が老廃蛋白の処理を行うと考えられていた³²⁾。しかし、造血系細胞では exosomes が様々な機能分子を含んでおり、免疫系の調節に関連することが示唆されている。例えば exosomes が MHC クラス

II-ペプチド複合体を樹状細胞間で伝達する³³⁾。このように exosomes が膜小胞による細胞間のコミュニケーションに関与することが明らかになりつつある。

IVLs はエンドソーム膜が内腔に陥入してできるので、膜蛋白質の細胞外ドメインは IVLs の外側に、内腔は細胞質という構造となる。IVLs 表面に附随した PrP^{Sc} が exosome として細胞外に放出され、レシピエントとなる細胞に融合した場合、 PrP^{Sc} とレシピエント細胞上の PrP^{C} が同一の膜表面に位置することになる。Baron らの成績と合わせて、 PrP^{Sc} の細胞間伝達に exosomes による細胞膜の伝達に関与する興味深いモデルを提供すると考えられる (Fig. 4)³⁴⁾。

6. おわりに

プリオン仮説が登場してから 20 年以上が経過した。ウイルス、細菌などの病原体は“一個の病原体”を電子顕微鏡で見ることが可能であるが、依然として“一個のプリオン”の形態は不明である。 PrP^{Sc} が主要な病原体構成と考えられるが、未だ最終的な結論は得られていない。一個のプリオン粒子の構造を明らかにすることは、プリオンの謎を解く重要な鍵である。不可解な点が多い病原体ではあるが、 PrP^{Sc} と感染価を指標にした実験結果から、本稿で紹介したように、プリオンの増殖に関して多くの知見が得られてきた。また、本稿では最近の総説を紹介するに留めるが、 PrP^{C} の生合成や細胞内輸送に関しても細胞生物学の進展により多くの知見が集積している³⁵⁾。しかし、プリオン増殖の分子機構を紐解くにはほど遠い。ウイルスが細胞内で増殖する際に、宿主細胞の微小環境と因子を利用するのと同じく、プリオンの増殖にも宿主細胞の微小環境と因子が関与する。このような微小環境と因子を明らかにしていくことで、プリオン増殖の分子機構が構築できるだろう。

基礎生物学的にはプリオン増殖の分子機構の解明は一つのゴールである。一方、病気に目を向けると、プリオン病は稀な病気ではあるが、一度発症すると進行性に死に至る致死的な病気であるが、未だ有効な治療法はない。プリオン増殖の分子機構の理解により、プリオン病治療の標的が見えてくると思われる。 PrP^{Sc} 増殖を阻害する物質はプリオン病治療薬の候補となる。これまでに、プリオン持続感染細胞や *in vitro* conversion を利用して、硫酸デキストランや硫酸ペンタサンなどの硫酸多糖体、ポルフィリン誘導体、キナクリンなどのアクリジン誘導体、クロロプロマジンなどのフェノチアジン誘導体、分枝ポリアミン、変異 PrP 、抗 PrP 抗体など、 PrP^{Sc} 増殖抑制活性を有する物質が数多く同定されている。幾つか

については, in vivo でも PrP^{Sc} の増殖を抑制することが報告されている。今後, プリオン病治療候補薬の作用機序の解明, プリオン増殖機構の解明が進み, より効果的な治療薬や治療法の開発へつながることを期待したい。

文 献

- 1) Yedidia Y, Horonchik L, Tzaban S, Yanai A, Taraboulos A : *EMBO J.*, **20** 5383-5391 (2001)
- 2) Shyng SL, Heuser JE, Harris DA : *J. Cell. Biol.*, **125** 1239-1250 (1994)
- 3) Taraboulos A, Scott M, Semenov A, Avraham D, Laszlo L, Prusiner SB : *J. Cell. Biol.*, **129** 121-132 (1995)
- 4) Peters PJ, Mironov A Jr, Peretz D, van Donselaar E, Leclerc E, Erpel S, DeArmond SJ, Burton DR, Williamson RA, Vey M, Prusiner SB : *J. Cell. Biol.*, **162** 703-717 (2003)
- 5) Chen SG, Teplow DB, Parchi P, Teller JK, Gambetti P, Auttilio-Gambetti L : *J. Biol. Chem.*, **270** 19173-19180 (1995)
- 6) Jimenez-Huete A, Lievens PMJ, Vidal R, Piccardo P, Ghetti B, Tagliavini F, Frangione B, Prelli F : *Am. J. Pathol.*, **153** 1561-1572 (1998)
- 7) Vincent B, Paitel E, Saftig P, Frobert Y, Hartmann D, De Strooper B, Grassi J, Lopez-Perez E, Checler F : *J. Biol. Chem.*, **276** 37743-37746 (2001)
- 8) Shyng SL, Huber MT, Harris DA : *J. Biol. Chem.*, **268** 15922-15928 (1993)
- 9) Caughey B, Raymond GJ : *J. Biol. Chem.*, **266** 18217-18223 (1991)
- 10) Borchelt DR, Taraboulos A, Prusiner SB : *J. Biol. Chem.*, **267** 16188-16199 (1992)
- 11) McKinley MP, Taraboulos A, Kenaga L, Serban D, Stieber A, DeArmond SJ, Prusiner SB, Gonatas N : *Lab. Invest.*, **65** 622-630 (1991)
- 12) Laszlo L, Lowe J, Self T, Kenward N, Landon M, McBride T, Farquhar C, McConnell I, Brown J, Hope J, Mayer RJ : *J. Pathol.*, **166** 333-341 (1992)
- 13) Vey M, Pilkuhn S, Wille H, Nixon R, DeArmond SJ, Smart EJ, Anderson RGW, Taraboulos A, Prusiner SB : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93** 14945-14949 (1996)
- 14) Naslavsky N, Stein R, Yanai A, Friedlander G, Taraboulos A : *J. Biol. Chem.*, **272** 6324-6331 (1997)
- 15) Doh-Ura K, Iwaki T, Caughey B : *J. Virol.*, **74** 4894-4897 (2000)
- 16) Caughey B, Raymond GJ : *J. Virol.*, **67** 643-650 (1993)
- 17) Enari M, Flechsig E, Weissmann C : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98** 9295-9299 (2001)
- 18) Peretz D, Williamson RA, Kaneko K, Vergara J, Leclerc E, Schmitt-Ulms G, Mehlhorn IR, Legname G, Wormald MR, Rudd PM, Dwek RA, Burton DR, Prusiner SB : *Nature*, **412** 739-743 (2001)
- 19) Kim CL, Karino A, Ishiguro N, Shinagawa M, Sato M, Horiuchi M : *J. Gen. Virol.*, **85** 3473-3482 (2004)
- 20) Kocisko DA, Come JH, Priola SA, Chesebro B, Raymond GJ, Lansbury PT, Caughey B : *Nature*, **370** 471-474 (1994)
- 21) Caughey B, Raymond GJ, Kocisko DA, Lansbury PT Jr : *J. Virol.*, **71** 4107-4110 (1997)
- 22) Kocisko DA, Priola SA, Raymond GJ, Chesebro B, Lansbury PT Jr, Caughey B : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92** 3923-3927 (1995)
- 23) Horiuchi M, Priola SA, Chabry J, Caughey B : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97** 5836-5841 (2000)
- 24) Bessen RA, Kocisko DA, Raymond GJ, Nandan S, Lansbury PT, Caughey B : *Nature*, **375** 698-700 (1995)
- 25) Horiuchi M, Caughey B : *EMBO J.*, **18** 3193-3203 (1999)
- 26) Baron GS, Wehrly K, Dorward DW, Chesebro B, Caughey B : *EMBO J.*, **21** 1031-1040 (2002)
- 27) Baron GS, Caughey B : *J. Biol. Chem.*, **278** 14883-14892 (2003)
- 28) van Keulen LJ, Schreuder BE, Vromans ME, Langeveld JP, Smits MA : *Arch. Virol. Suppl.*, **16** 57-71 (2000)
- 29) Kanu N, Imokawa Y, Drechsel DN, Williamson RA, Birkett CR, Bostock CJ, Brockes JP : *Curr. Biol.*, **12** 523-530 (2002)
- 30) Fevrier B, Vilette D, Archer F, Loew D, Faigle W, Vidal M, Laude H, Raposo G : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101** 9683-9688 (2004)
- 31) Pan BT, Teng K, Wu C, Adam M, Johnstone RM : *J. Cell. Biol.*, **101** 942-948 (1985)
- 32) de Gassart A, Geminard C, Hoekstra D, Vidal M : *Traffic*, **5** 896-903 (2004)
- 33) Thery C, Duban L, Segura E, Veron P, Lantz O, Amigorena S : *Nat. Immunol.*, **3** 1156-1162 (2002)
- 34) Fevrier B, Vilette D, Laude H, Raposo G : *Traffic*, **6** 10-17 (2005)
- 35) Prado MA, Alves-Silva J, Magalhaes AC, Prado VF, Linden R, Martins VR, Brentani RR : *J. Neurochem.*, **88** 769-781 (2003)

(Received 21 January 2005 ;

Accepted 27 January 2005)

著者略歴

堀内 基広 (ほりうち もとひろ)

1986年 北海道大学獣医学部卒業

1988年 北海道大学大学院獣医学研究科修士課程修了

同年 日本ロシュ株式会社

1989年 帯広畜産大学助手

1995年 同大助教授

1997～1999年 米国国立衛生研究所ロッキー山研究所訪問研究員

2004年 北海道大学大学院獣医学研究科教授

現在に至る