

＜シンポジウム(4)-5-5＞プリオン病の最新情報

プリオン病の治療：現状と研究の最前線

坪井 義夫¹⁾

要旨：プリオン病は、脳内に異常プリオン蛋白の凝集がみられ、臨床的にはいったん発症すると例外なく進行性、致死性の経過をたどる難病である。プリオン病に対する有効な治療薬はなく、その開発が期待される。これまでマウスをもちいたプリオン蛋白感染実験で、その発症遅延効果が示されたキナクリン、ペントサンポリサルフェート (PPS) の脳室内持続投与など少数の薬剤が実際に臨床応用されたが、明らかな臨床改善効果は証明されなかった。またこれらのプリオン病の臨床治験における問題点も明らかになった。プリオン病の臨床経過が多様であり、それぞれの病型における自然歴が不明であること、一旦発症すると進行が早く、進行抑制効果の評価ができないことなどである。これらの弱点を克服するために、あらゆる型のプリオン病における自然歴を調査し、今後治療候補薬物の医師主導治験を開始するための基礎データを集積することが必要であるとおもわれた。イタリアの家族性致死性不眠症の家系における遺伝的発症素因 (at risk) 家族を対象に、発症予防研究が始まっている。このようなモデル研究を本邦にも多い疾患である Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) 病において可能かどうかの検討が始まっている。可能性のある候補薬剤の選択とともに、発症前遺伝子診断、陽性者に対する発症予防研究などに向けての基礎を構築する必要があると考える。

(臨床神経 2013;53:1255-1257)

Key words：プリオン病、治療、キナクリン、ペントサンポリサルフェート、ドキシサイクリン

はじめに

クロイツフェルト・ヤコブ病を代表とするプリオン病は、いったん発症すると進行性の運動、精神症状を呈し、急速な認知機能低下が進行する致死的な神経変性疾患群である。プリオン病の疫学では、発生率は年間 100 万人に約 1 人のまれな疾患で、近年その数が微増していることが示されている¹⁾。1982 年に原因物質としての感染性蛋白質 (プリオン) の概念が提唱された。正常脳細胞に発現する正常型プリオン蛋白 (PrP^C) が、病的状態で高次構造変化を生じ、不溶性 (プロテアーゼ抵抗性) を獲得した感染型プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) に変化し病原性もつと考えられた²⁾。プリオン病患者脳において PrP^{Sc} の凝集体がみられ、それが原因で、神経細胞変性を生じる。プリオン病には孤発性 CJD 以外にも、プリオン蛋白遺伝子変異を有する家族性 (遺伝性) CJD や Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病、もふくまれる。またウシ海綿状脳症からの感染が推測されている変異型 CJD、あるいはヒト硬膜移植による医原性 CJD もプリオン病であり、これらプリオン病の基本 3 病型；孤発性、家族性 (遺伝性)、感染性 (獲得性) プリオン病は、脳病理で不溶性プリオン蛋白の蓄積がみられる点で共通性を有する。これまでに PrP^C から PrP^{Sc} への構造変化を阻害する化学物質を検索するため、薬物のスクリーニングあるいは創薬などの基礎研究が成されてきた。

プリオン病の診断

臨床的特徴として、孤発性プリオン病のばあい、平均発症年齢は 65 歳で、ほとんどの症例が 40~80 歳に発症する。年間発生率は人口 100 万人に対して約 1 人程度とされ、サーベイランスのデータからは年間発症者数は年々微増している¹⁾。初発症状は、進行性の見当識障害や注意障害、失調性の歩行障害、性格変化などが多い。これらの症状から数カ月前より、軽いうつ症状や不安症状などの非特異的な症状を呈することがある。発症より数週間から数カ月でミオクローヌス・小脳性運動失調・視覚異常・失語・錐体路徴候・錐体外路徴候・歩行障害などの多彩な神経学的異常所見がつつぎに出現し、認知機能障害が出現するとその後の進行は早く、典型例では、半年以内に寝たきり、無動無言の状態となる。経口摂取は困難となり、最終的には肺炎などの合併感染症で死亡することが多い。

プリオン病の診断は、これらの臨床経過に加え補助的検査がおこなわれる。脳脊髄液検査では、神経細胞由来の 14-3-3 蛋白、neuron-specific enolase (NSE)、タウ蛋白が高値を示すことが多い³⁾。脳波では、発症早期より基礎律動に徐波の出現率が増加し、臨床的にミオクローヌスをみとめる時期にいたる頃、周期性同期性放電 (Periodic Synchronous Discharge; PSD) が出現する。この PSD に関して診断感度 67%、特異度 86% と偽陰性が多いため注意が必要である。頭部 MRI では、拡散強調画像 (Diffusion weighted imaging; DWI) において大脳皮質や線条体の比較的強い高信号を呈することが特徴

¹⁾ 福岡大学医学部神経内科学教室 [〒 814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1]
(受付日：2013 年 6 月 1 日)

である。孤発性 CJD および変異型 CJD の診断は、WHO の定めた診断基準に準じるが、遺伝性プリオン病に関してはプリオン蛋白遺伝子の変異を検討する必要がある⁴⁾。

プリオン病治療の現状

過去にはプリオン蛋白病原説以前に、未知のウイルスによる遅発性感染症として抗ウイルス薬による治療研究が散発的におこなわれた時代もあった。この後 1982 年プリオン蛋白の概念が提唱され、1986 年に牛海綿状脳症の発生が英国で確認され、1996 年に変異型 CJD の発生が報告されてから、早急な治療法の発見が急務と考えられた。現在までに抗プリオン効果を有する化合物が数多く報告された。そのうち臨床的に使用されたのは、長年マラリアの治療薬として使用されていたキナクリン (quinacrine)・キニーネ (quinine)、またこれまで海外で間質性膀胱炎や関節炎の治療にもちいられてきたペントサンポリサルフェート (pentosan polysulphate; PPS) などである⁵⁾。キナクリンについては、血液脳関門の通過も良好であり経口薬で臨床研究がおこなわれた。一方 PPS は血液脳関門を通過しないため、外科的処置により脳室内に留置したカテーテルから PPS を持続投与する方法で臨床研究が進んでいる⁶⁾。本邦で、2004 年 11 月から 2007 年 3 月までにプリオン病と診断された 11 症例に対し PPS 脳室内投与をおこない、現在その後の経過を観察中である。いずれの治療法も一過性の臨床的改善はみられた例はあるものの、長期予後を改善させると結論づけるには今後の経過の検討が必要と思われる⁶⁾。現在本邦ではおこなわれていないが、イギリスとアメリカでキナクリン治療の無作為対照試験がおこなわれたほか、シンバスタチン、塩酸ミノサイクリン、ドキシサイクリンなどが候補薬として、本邦や、ドイツ、イタリアにおいて臨床応用の検討が進められている⁷⁾。

プリオン病治療のこれから

プリオン病の臨床治験における問題点も示された。プリオン病にも臨床経過が急速なもの、緩徐なものがあり、それぞれの病型における自然歴が不明であること。また一旦発症して進行期に治療を開始しても、少なくともこれまでに使用された薬剤では進行抑制ができていないことであった。

今後プリオン病に対する臨床治験をおこなうばあいに、まずあらゆる型のプリオン病における自然歴を調査し、今後治療候補薬物の医師主導治験を開始するための基礎データを集積することが必要である。プリオン病は年間 100 万人に 1 人発症する希少疾患であり、できるだけ多くの患者登録をおこなわないデータの集積を試みる必要がある。現在プリオン病コンソーシアム (Japanese Consortium of Prion Disease; JACOP) においてその取り組みをはじめている。

発症前の予防的治療として注目されているのがイタリア、ドイツでおこなわれている致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia; FFI) の家系における発症素因 (at risk) 患者に対

する遺伝子診断と予防的投与で、10 年の研究期間をプラセボ対照試験でドキシサイクリンの発症予防効果を検討する。今まで動いている抗プリオン作用薬の各種薬剤について、今後の臨床評価の集積が待たれる。

本邦の家族性 (遺伝性) プリオン病の中では GSS 病が 2 番目に多く、発症予防の対象疾患として注目される。GSS は常染色体優性遺伝病であり、発症者の診断に遺伝子診断は必要であるが、発症者の家族における発症前遺伝子診断は倫理的に議論がある。現在福岡・佐賀地区には 12 家系を超える GSS 家系が確認されており、これまでの疫学的研究では、少なくとも 50 名の発症素因 (at risk) 家族が存在する。発症素因 (at risk) 家族における、疾患に対する意識、遺伝子診断の希望の有無をこれまでに調査した研究はない。今後は発症素因家族が、疾患に対してどのような意識を有しており、遺伝子診断の希望があるか、予防的治療への理解などの調査が必要で、将来の発症前遺伝子検査の是非や、発症予防治療の可能性につなげて行く基礎としたい。

治療候補薬剤の選択はこれからの課題となるが、創薬の分野でも、*in silico* スクリーニングにおいて合成された化合物 GN8 が、実験室的に抗プリオン効果を証明し、動物実験でもよい結果を示している⁸⁾。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究. <http://prion.umin.jp/prion/survey.html>
- 2) Bolton DC, McKinley MP, Prusiner SB. Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. *Science* 1982; 218:1309-1311.
- 3) Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335:924-930.
- 4) Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132(Pt 10):2659-2668.
- 11) Rainov NG, Tsuboi Y, Krolak-Salmon et al. Experimental treatments for human transmissible spongiform encephalopathies: is there a role for pentosan polysulfate? *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:713-726
- 5) Stewart LA, Rydzewska LH, Keogh GE, et al. Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. *Neurology*. 2008;70:1272-1281.
- 6) Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology*. 2009;29:632-636.
- 7) De Luigi A, Colombo L, Diomedea L, et al. The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS One* 2008;3:e1888.
- 8) Kuwata K, Nishida N, Matsumoto T, et al. Hot spots in prion protein for pathogenic conversion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:11921-6.

Abstract

Treatment for prion disease: recent progress

Yoshio Tsuboi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukuoka University, Fukuoka

(Clin Neurol 2013;53:1255-1257)

Key words: prion disease, treatment, quinacrine, pentosan polysulfate, doxycycline
