
プリオン病の治療： 現状と研究の最前線

Treatment for prion diseases : un updated review

福岡大学医学部神経内科学教室

坪井義夫*

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 (CJD) 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。本邦のプリオン病発生率は年間 100 万人に約 1 人であり、ほぼ海外のデータとも大きな相違はない。近年、診断率の向上とサーベイランスの普及から発生率が微増していることが示されている¹⁾。プリオン病は患者脳のホモジネートを動物に摂取すると、一定の潜伏期間の後に発症するため、その病理所見も含め伝搬性海綿状脳症とも呼ばれる。その病因に関して、古くは未知のウイルスによる遅発性感染症に分類されてきたが、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}) に変化し病原性をもつと考えられた²⁾。プリオン病患者脳では PrP^{Sc} の凝集体がみられ、その毒性により神経細胞変性を生じると考えられている。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) 病も含まれる。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てきた。

プリオン病治療の現状

1986 年に牛海綿状脳症の発生が英国で確認され、その 10 年後に変異型 CJD 患者の発生が報告されてから、早急な治療法の開発が急務と考えられ、治療研究が盛んに行われた。現在までに実験的に抗プリオン効果を有する化合物が多く発見され、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用いられてきたペントサンポリサルフェート (pentosan polysulphate: PPS) 等である³⁾。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行われた。一方 PPS は血液脳関門を通過しない為、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。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 脳室内投与を行い、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が見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⁴⁾。現在本邦では行われていないが、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行われたほか⁵⁾、シンバスタチン、塩酸ミノサイクリン、

* Yoshio Tsuboi, MD: Department of Neurology, Fukuoka University, Fukuoka, JAPAN.

ドキシサイクリン等が候補薬として、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⁶⁾。

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行う場合に、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行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、ドイツで行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⁷⁾。

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) Stewart LA, Rydzewska LH, Keogh GF, Knight RS. Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. *Neurology*. 2008;70:1272-1281.
- 4) Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology*. 2009;29:632-636.
- 5) Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, Haman A, Devereux G, Raudabaugh BJ, Johnson DY, Torres-Chae CC, Finley R, Garcia P, Thai JN, Cheng HQ, Neuhaus JM, Forner SA, Duncan JL, Possin KL, Dearmond SJ, Prusiner SB, Miller BL. Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2013;81: 2015-2023.
- 6) Haïk S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:150-158.
- 7) Kuwata K, Nishida N, Matsumoto T, Kamatari YO, Hosokawa-Muto J, Kodama K, Nakamura HK, Kimura K, Kawasaki M, Takakura Y, Shirabe S, Takata J, Kataoka Y, Katamine S. Hot spots in prion protein for pathogenic conversion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:11921-11926.

この論文は、平成26年6月7日（土）第20回九州老年期認知症研究会で発表された内容です。