

# プリオントの治験に向けた 新規プリオント診断基準の意義

## Significance of New Diagnostic Criteria for Prion Diseases in Clinical Trials

長崎大学大学院医歯学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（脳神経内科学分野）  
脳科学ユニット（ユニット長）／教授

佐藤 克也\*

### 緒言

「プリオント」という名称は、「感染性蛋白粒子（proteinaceous infectious particle）」の略称であり、1982年にスタンリー・ブルシャーが提唱したプリオント仮説に由来する。この仮説は、従来のウイルスや細菌とは異なり、核酸を持たないタンパク質のみで構成される感染性因子が神経変性疾患を引き起こすという革新的な考え方である。以降、プリオント病は人畜共通感染症として世界的に注目されるようになった<sup>1)</sup>。

ヒトにおけるプリオント病は、孤発性、遺伝性、獲得性の3つに分類される。孤発性には孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）や孤発性致死性不眠症（sFI）などがあり、遺伝性には家族性CJD（gCJD）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（GSS）、致死性家族性不眠症（FFI）が含まれる。獲得性には医原性CJD、変異型CJD、クールー病などがある<sup>1)</sup>。発症率は人口100万人あたり約1.8人とされる希少疾患だが、進行が極めて早く、診断と治療の難しさから神経内科領域において重要な研究対象となっている<sup>2)</sup>。

プリオント病の原因遺伝子であるプリオント蛋白遺伝子（PRNP）は、253個のアミノ酸からなるタンパク質をコードしており、その配列は種を超えて高度に保存されている。ヒトPRNPのコドン129には、

メチオニン（M）とバリン（V）の2種類のアリルが存在し、この多型が臨床症状や病理所見の違いに関与している<sup>3)</sup>。

プリオント病の病態は、正常なプリオント蛋白（PrPC）が異常型（PrPSc）に変化し、主に中枢神経系に蓄積することで神経細胞の急速な変性を引き起こす。特にsCJDは、急速に進行する認知症を特徴とし、発症から数ヶ月以内に無動性無言に至ることが多い。

我々は2002年以降、プリオント病のバイオマーカー研究に取り組み、様々な診断補助指標を報告してきた。2011年には、微量の異常プリオント蛋白を増幅する技術（PMCA法）を開発し、Nature Medicine誌に発表した<sup>4)</sup>。この技術は、従来の診断法では検出困難だった微量のPrPScを高感度で検出可能にし、診断精度の向上に大きく貢献した。さらに2021年には、Lancet Neurology誌にて新たな診断基準を報告し、臨床現場での診断体系の整備が進みつつある<sup>5)</sup>。

一方、治療に関しては依然として課題が多い。2002年には日本でキナクリンを用いた治験が開始され<sup>6)</sup>、2007年には欧米でも同様の試験が行われたが<sup>7)</sup>、死亡率の改善には至らず、治療薬としての確立には至っていない<sup>7)</sup>。2021年からは、M2000抗体による抗体療法の治験がヨーロッパで開始さ

\* Katsuya Satoh: Department of Health Sciences, Unit of Medical and Dental Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

れたが、現時点では有効性は確認されていない<sup>8)</sup>。このように、プリオント病に対する治療法は未だ確立されておらず、現在も複数の国際治験が進行中である。

プリオント病は、診断・治療の両面で大きな進展を遂げつつあるが、依然として多くの課題が残されている。今後は、バイオマーカーのさらなる精度向上と、早期診断基準の確立、そして有効な治療薬の開発が急務である。希少疾患であるがゆえに、国際的な連携と長期的な研究体制の構築が不可欠である。

#### プリオント病の今までの医学研究と治験などの問題点

プリオント病の治験において、臨床症状のみで治療効果を判定することは困難であり、病理学的所見だけでも正確な評価には限界がある。そのため、客観的かつ定量的な評価指標として、MRCスコアの活用が有用とされている<sup>9)</sup>。2002年から2004年当時は、髄液中のバイオマーカーである14-3-3蛋白の測定を行える機関が限られており、その他のバイオマーカー研究も十分に進んでいなかった。加えて、1998年にWHOが示した診断基準は存在していたものの(表1)、MRI画像などの診断補助項目が含まれておらず、臨床実地には即していなかった。薬剤

による治療は開始されていたが、科学的に実証された治療薬の開発が急務であり、バイオマーカーを中心とした治療戦略の確立が不可欠であった。早期診断基準の策定と、それに基づく早期介入体制の整備が求められていた。また、自然歴調査に基づく予後や生存期間の評価も重要であり、希少疾患であってもダブルブラインド試験の実施が望まれた。

#### プリオント病の分類

プリオント病は大きく分けて、孤発性、家族性、獲得性の3つに分類される。孤発性にはsCJDのほか、sFI、可変プロテアーゼ感受性プリオノパチー(VPSPr)が含まれる<sup>10)</sup>。家族性には、gCJD、GSS、FFIがあり、獲得性には医原性CJD、変異型CJD、クールー病などがある。日本におけるプリオント病の症例では、sCJDが約77%を占め、gCJDが16.6%、感染性が6%と報告されている<sup>3)</sup>。

#### プリオント病の診断基準と新規診断基準とは？

プリオント病の診断には、髄液中のバイオマーカーや画像診断が重要な役割を果たす。従来、診断は1998年に世界保健機関(WHO)が定めた診断基準に基づいて行われていたが(表1)、この基準にはMRI画像などの診断補助項目は含まれていなかった<sup>11)</sup>。

表1 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準(WHO基準)

#### I. 従来から用いられている診断基準

(Mastersら1979ほか)

##### A. 確実例definite

特徴的な病理所見又はWestern blotや免疫染色法で脳に異常プリオント蛋白を検出。

##### B. ほぼ確実例probable

1. 急速進行性認知症。

2. 次の4項目中2項目以上を満たす。

a. ミオクロースス

b. 視覚または小脳症状

c. 錐体路または錐体外路徵候

d. 無動性無言

3. 脳波上で周期性同期性放電(PSD)

C. 疑い例possible 上記のBの1および2を満たすが、脳波上PSDがない場合。

#### II. 拡大診断基準(WHO 1998)

上記の診断基準のCの疑い例possibleに入る例で、脳波上PSDがなくても、

髄液中に14-3-3蛋白が検出され臨床経過が2年未満の場合、ほぼ確実例

probableとする。ルーチン検査で、CJDにかわる他の診断が除外されることが必要

表2 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準（2021年Lancet Neurology草案）

- A. Definite case: 特徴的な病理所見又はWestern blotや免疫染色法で脳に異常プリオント蛋白を検出
- B. Probable case: 病理所見・異常プリオント蛋白の証明は得られていない
1. 急速進行性認知症。
  2. 次の4項目中2項目以上を満たす。
    - a. ミオクローヌス
    - b. 視覚または小脳症状
    - c. 錐体路または錐体外路徵候
    - d. 無動性無言
  - ・I + IIの2項目を満たし、脳波上の周期性同期性放電を認める。
  - ・I + IIの2項目を満たし、典型的なMRI所見を認める。
  - ・I + IIの2項目を満たし、髄液中14-3-3蛋白陽性を認める。
  - ・進行性認知機能障害を呈し、髄液中又は他の組織にてRT-QUIC法にて陽性を認める。
- \*その際に他の疾患を除外すること。
- C. Possible case: I + IIの2項目を満たし、全臨床経過が2年未満であるもの

表3 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の早期診断基準（私案）

- I. 次の4項目中1項目以上を満たす。
    - a. 急速進行性認知機能障害
    - b. ミオクローヌス
    - c. 視覚または小脳症状
    - d. 錐体路または錐体外路徵候
  - II. 次の2項目中1項目以上を満たす。
    - a. 特徴的なMRI所見を認める。下記のMRI条件を満たす。
    - b. 髄液中又は他の組織にてRT-QUIC法にて陽性を認める。
    - c. 脳波でPSD、あるいはPSD発現前に見られる特徴的な発作波があり、てんかん重積がASL画像等で除外される
- \*その際に他の疾患を除外する。

IかつIIを満たす場合を「clinically probable CJD for intervention」とする。

#### 参考所見

##### CSFについて

- ・CSF中の蛋白は正常範囲内、白血球数は1/mm<sup>3</sup>以下。
- ・感染性脳炎・髄膜炎にてPCR等検査にて、可能な限り除外する。
- ・自己免疫疾患等の検査においても可能な限り他の疾患を否定する。

##### MRIについて

- ・尾状核または尾状核/被殼または尾状核/被殼/視床、または少なくとも2つの皮質領域（側頭、頭頂、後頭）でDWIにて高信号を示すが、皮質下白質病変がない。
- ・DWI高信号病変において、FLAIR画像では著明な信号変化は認められない。
- ・参考所見：ASL画像で顕著な灌流亢進がない。

近年、Hermannらは早期診断の精度向上を目指し、先進的なバイオマーカーを組み込んだ新たな診断基準を提案している（表2）<sup>5)</sup>。日本の研究では、この新しい基準がWHO基準では診断が難しかった非典型例、特にMM2型皮質型などの確定診断に役立つことが示されている。ただし、両者の診断確定までの期間に統計的有意差は認められていない。

新規診断基準では、急速進行性認知機能障害などの臨床症状に加え、MRIでの特徴的な高信号所見や、髄液または他組織でのRT-QuIC法（real-time quaking-induced conversion）による異常プリオントン蛋白の検出、脳波での周期性同期性放電（PSD）などが診断の条件となる。RT-QuIC法は感度と特異度が高く、診断確定に寄与する技術として注目されている。治験の評価においては、臨床症状や病理所見のみでは限界があるため、MRCスコアなどの客観的指標の活用が求められている。

#### 治験に向けた早期診断基準の作成に向けて

sCJDの早期診断には、臨床症状と検査所見の両面からの評価が不可欠である。まず、急速進行性認知機能障害、ミオクローヌス、視覚または小脳症状、錐体路または錐体外路徵候のうち、いずれか1項目以上を認めることが第一条件となる。次に、MRIで特徴的な高信号所見を認める、髄液または他組織でRT-QUIC法による異常プリオントン蛋白の検出がある、あるいは脳波でPSDまたはそれに準じる発作波が確認され、てんかん重積が除外されることのいずれかを満たす必要がある。これらの条件を同時に満たし、他の疾患を除外できた場合、「治療介入可能な臨床的CJD（clinically probable CJD for intervention）」と診断される（表3）<sup>11)</sup>。

参考所見として、髄液中の蛋白は正常範囲内であり、白血球数は1/mm<sup>3</sup>以下であることが望ましい。また、感染性脳炎や髄膜炎、自己免疫疾患などの除外診断も重要である。MRIでは、尾状核、被殻、視床、または複数の皮質領域（側頭・頭頂・後頭）に拡散強調画像（DWI）で高信号を示すが、皮質下白質病変は認められず、FLAIR画像では著明な変化がないことが特徴である。ASL画像で灌流亢進がないことも補助的な所見として有用である。これらの診断基準と補助所見は、早期診断と治療方針の決定に大きく貢献する。

#### 参考文献

- 1) Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Nov 10; 95 (23) : 13363-13383.
- 2) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. Acta Neuropathol. 2015 Aug; 130 (2) : 159-170.
- 3) Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999; 46: 224-233.
- 4) Atarashi R, Satoh K, Sano K, et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. Nat Med. Feb 2011; 17 (2) : 175-178.
- 5) Hermann P, Appleby B, Brandel JP et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet Neurol. 2021 Mar; 20 (3) : 235-246.
- 6) Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. Neuropathology. 2009 29 (5) : 632-636.
- 7) Collinge J, Gorham M, et al Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study) : a patient-preference trial. Lancet Neurol. 2009 Apr; 8 (4) : 334-344.
- 8) Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. Lancet Neurol. 2022 21 (4) : 342-354.
- 9) Thompson AG, Lowe J, Fox Z, Lukic A, Porter MC, Ford L, Gorham M, Gopalakrishnan GS, Rudge P, Walker AS, Collinge J, Mead S. The Medical Research Council prion disease rating scale: a new outcome measure for prion disease therapeutic trials developed and validated using systematic observational studies. Brain. 2013 Apr; 136 (Pt 4) : 1116-1127.
- 10) Zou WQ, Puoti G, Xiao X, Yuan J, et al. Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein. Ann Neurol. 2010 Aug; 68 (2) : 162-172.

- 11) World Health Organization. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland, 1998.
- 12) Shimamura MI, Satoh K. Challenges and Revisions in Diagnostic Criteria: Advancing Early Detection

of Prion Diseases. Int J Mol Sci. 2025 Feb 26; 26 (5) :2037.

この論文は、2025年7月26日（土）第38回老年期認知症研究会で発表された論文です。