

## 別紙付録 2

### 説明文と同意書

#### はじめに

このたび、福岡大学第5内科においてプリオン病診断のための検査と治療を受けられることになりました。担当医師から説明がありますように、プリオン病は脳が侵される神経難病です。その診断は病気がかなり進行してからでないとい困難であり、また従来の治療法ではプリオン病の進行を止めることはできませんでした。

今回の検討は、これまで病気の進行を止める有効な手段のなかったプリオン病を積極的に治療しようという試みです。基礎研究で確認されているような治療効果がヒトにおいてもみられるかどうかを検討することが目的です。残念ながら今回の治療法でも病気の完治が不可能であることは動物を用いた基礎研究で一部明らかになりつつあります。しかし患者さんの延命とQOL（生活の質）の向上に少しでも貢献できることを願い、本治療研究を行ないます。

もしこの治療研究に参加されない場合でも何ら不利益を受けることはありません。また治療研究に同意された後でも、いつでも同意を撤回できます。検討にあたっては参加された方のプライバシーを十分に配慮し守りますので、個人名が公表されることはありません。この治療研究に参加された患者さんに万が一この治療研究による副作用が発生した場合には、出来る限りの十分な医療処置を行ないます。

#### プリオン病の治療について

早期にプリオン病診断に近づくために、私どもはプリオン病がその症状から疑われて、しかも他の神経疾患が除外された患者さんについて専門の医師による診察・検査に加えまして、次のようなさらに詳しい検査を行ないます。最初に脳をとりまいている脳脊髄液を一部採取して、プリオン病で比較的特異的に増えてくる蛋白質を測定します。遺伝性のプリオン病が疑われる方につきましてはプリオン蛋白遺伝子の検査を行ないます。これらの特殊検査は九州大学脳神経病研究施設病理部門の協力を得て行なわれます。

以上のような詳細な検査のうえでプリオン病の診断がほぼ確実と判断された場合に、下記の薬剤を1ヶ月を単位に長期間にわたり服用していただきます。

治療に使用する薬剤はクロルプロマジンとキナクリンです。この2つの薬剤は試験管内でプリオン病の病原因子でありますプリオンに感染した神経細胞に投与するとプリオンの増殖を阻害することが明らかにされています。またこれらはもともと他の病気の治療薬としてヒトで使用されているものです(ただし内服用のキナクリンは現在販売されておりませんので原末を福岡大学薬学部薬剤学教室で服用可能な形に製剤化し、それを使用いたします)ので、副作用についてはよくわかっています。

万一副作用の徴候が見られた場合には迅速に対処できますが、それにもかかわらず副作用症状がみられる場合には薬剤の服用を中止いたします。具体的にはクロルプロマジンでは血圧の低下や、貧血や手がふるえるといった副作用が主に出現します。キナクリンでは頭痛、めまい、胃腸障害や皮膚が黄色くなるといった副作用が主に出現し、ごくまれではありますが痙攣、肝機能障害といった副作用もみられることがあります。

なお、プリオン病の患者さんの場合にはこれまでに報告されていないような副作用がでる可能性もあり得ますので、それに対しても迅速な処置がとれるよう薬剤使用に際しては十分な観察・検査を行ないます。

### 負担費用について

プリオン病治療のための今回の検討は、あなたの疾患に対して通常行なわれる一般診療に追加する形で行なわれます。通常行なわれる一般診療に関しては保険が適応され、あなたに  
応分の費用を負担していただく必要があります。ただしプリオン病は厚生労働省が特定疾患に指  
定しておりますので、あなたの疾患がプリオン病であることが診断された時点で、特定疾患の申  
請をしていただき、認定されれば保険診療に関する費用負担は軽減されます。一方今回の臨床研  
究に関する特殊検査や治療薬は保険の適応外でありまして、この分に関する費用は研究費により  
支払われます。後日請求されるあなたの医療費に加算されることはありません。具体的には研究  
費により支払われるのはプリオン病診断のための脳脊髄液特殊検査及びプリオン蛋白遺伝子検  
査に関わる費用、治療研究のための治療薬の費用と治療研究に起因した副作用に対する治療費用  
です。

別紙付録3

### 同意書

福岡大学病院長殿

患者氏名

この度、「向精神薬およびマラリア薬の経口投与によるプリオン病治療に関する検討」に関する内容について、

1. 本研究の目的と方法
2. 期待される効果
3. 予想される副作用
4. 他の治療法との比較
5. 同意しない場合でも不利益を受けないこと
6. 同意した場合でも、いつでもこれを撤回できること
7. 人権保護のためにとられる措置
8. 治療中に副作用が生じた場合の対応
9. 費用負担

について、担当医師より詳細な説明を受け、十分納得しましたので、その実施に同意します。

平成 年 月 日

患者氏名

(自著) 印

上記患者に対する治療については、私が説明し同意されたことを確認します。

平成 年 月 日

医師氏名

(自著) 印



患者氏名:

ID:

副作用監視 検査項目一覧(開始~4週間後)

|                   | 年 月 日 | 年 月 日 | 年 月 日 | 年 月 日 | 年 月 日 |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                   | 治療開始前 | 1週間後  | 2週間後  | 3週間後  | 4週間後  |
| <b>CBC</b>        |       |       |       |       |       |
| WBC(/ $\mu$ l)    |       |       |       |       |       |
| stab(%)           |       |       |       |       |       |
| seg(%)            |       |       |       |       |       |
| eosino(%)         |       |       |       |       |       |
| baso(%)           |       |       |       |       |       |
| lymph(%)          |       |       |       |       |       |
| mono(%)           |       |       |       |       |       |
| RBC(/ $\mu$ l)    |       |       |       |       |       |
| Hb (g/dl)         |       |       |       |       |       |
| 網状赤血球(%)          |       |       |       |       |       |
| Ht(%)             |       |       |       |       |       |
| Plt(/ $\mu$ l)    |       |       |       |       |       |
| <b>血液生化学</b>      |       |       |       |       |       |
| AST(IU/l)         |       |       |       |       |       |
| ALT(IU/l)         |       |       |       |       |       |
| $\gamma$ GTP(U/l) |       |       |       |       |       |
| LDH(U/l)          |       |       |       |       |       |
| T-Bil(mg/dl)      |       |       |       |       |       |
| ALP(U/l)          |       |       |       |       |       |
| BUN(mg/dl)        |       |       |       |       |       |
| Cr(mg/dl)         |       |       |       |       |       |
| Na(mEq/l)         |       |       |       |       |       |
| K(mEq/l)          |       |       |       |       |       |
| Cl (mEq/l)        |       |       |       |       |       |
| <b>血中濃度</b>       |       |       |       |       |       |
| キナクリン             |       |       |       |       |       |
| <b>尿検査</b>        |       |       |       |       |       |
| 蛋白(定性)            |       |       |       |       |       |
| 糖(定性)             |       |       |       |       |       |
| WBC               |       |       |       |       |       |
| RBC               |       |       |       |       |       |
| <b>便検査</b>        |       |       |       |       |       |
| 潜血                |       |       |       |       |       |
| <b>心電図</b>        |       |       |       |       |       |
| 房室伝導延長            |       |       |       |       |       |
| その他所見             |       |       |       |       |       |



厚生科学研究費補助金 (脳科学研究事業)  
分担研究報告書

Computer-Aided Drug Design 手法によるプリオン蛋白結合分子の探索

分担研究者：広野 修一 北里大学薬学部・教授

研究要旨

より強力な抗プリオン作用を持ち脳移行の良い次世代型医薬分子をコンピュータを使った合理的医薬分子設計技術を駆使して開発するため、正常型プリオン蛋白に対する治療薬候補となるリガンド分子の結合部位を解析した。その結果、結合部位候補として2カ所のサイトが検出され、正常型プリオン蛋白と異常型プリオン蛋白の結合を阻害する分子設計の実現可能性が高まった。

A 研究目的

正常型プリオン蛋白と異常型プリオン蛋白の結合を阻害すれば正常型から異常型プリオン蛋白への変換を阻止することができ、異常型プリオン蛋白の増殖を押さえられる可能性が高い。そこで、Computer-Aided Drug Design 手法を用いて、正常型プリオン蛋白に対するリガンド分子の物理・化学的特徴を抽出し、さらに、その情報に基づき異常型プリオン蛋白増殖阻害活性のある新規薬物を合理的に分子設計する。

B 研究方法

蛋白質と薬物の相互作用を原子レベルで解析するためには、蛋白質-リガンド分子複合体の立体構造を決定することが必須である。その構築手順は以下の通りである。

- 1) 分子動力学法による薬物分子の立体配座サンプリングとクラスタリングによる代表配座集団の生成
- 2) 蛋白質中の薬物結合サイトの探索
- 3) 3D データベース検索法による結合候補配座の選択
- 4) 蛋白質との結合相互作用エネルギー評価による結合配座と結合様式の決定
- 5) 蛋白質-薬物複合体の立体構造決定

(倫理面への配慮)

本研究には倫理面への配慮を要する研究は

含まれていない。

C 研究成果

正常型プリオン蛋白と薬物の相互作用を原子レベルで解析するために、まず、高温分子動力学法による分子の立体配座解析プログラム (CAMDAS) を用いて、正常型プリオン蛋白に対する6個のリガンド化合物の立体配座集団を得た。これらの配座集団の中に蛋白結合時のリガンドの立体配座が含まれていると考えられる。次に、NMRによる溶液構造解析により得られた正常プリオン蛋白の3次元座標 (PDB エントリ: 1QM3) を基に、プリオン蛋白表面の薬物結合部位を Site ID コンピュータプログラムを用いて探索した結果、結合部位候補として2カ所のサイトが検出された。

D 考察

結合部位候補として、2つのサイトが検出されたが、このサイトをさらに詳細に検討し、薬物リガンド分子-プリオン蛋白複合体の立体構造を構築するため、3D データベース検索法による結合候補配座の選択、蛋白質との結合相互作用エネルギー評価による結合配座と結合様式の決定、蛋白質-化合物複合体の立体構造決定が必要である。また、理論計算的手法により求められる

化合物とプリオン蛋白との相互作用を実験的に実証することが重要である。

## E 結論

正常型プリオン蛋白に対するリガンド分子の結合サイトが見いだされたことから、正常型プリオン蛋白と異常型プリオン蛋白の結合を阻害する分子設計の実現可能性が高まった。

## F 健康危機情報

特に無し

## G 研究発表

### 1. 論文発表

Tanaka M, Gomi T, Orii T, Hirono S  
Pharmacokinetics of Vancomycin Hydrochloride (VCM) in Dialysis Patients  
*Jpn. J. Pharm. Health Care. Sci.*, 27(2), 175-182 (2001)

Gouda H, Yamazaki K, Hasegawa J, Hirono S  
Refinement of NMR structures of  $\alpha$ -conotoxin MI using molecular dynamics simulation with explicit solvent water and a full molecular force field  
*Chem. Pharm. Bull.*, 49(3), 249-252 (2001)

Radwan A. A. , Gouda H, Yamaotsu N, Torigoe H, Hirono S  
Rational Procedure for 3D-QSAR Analysis using TRNOE Experiments and Computational Methods: Application to Thermolysin

## Inhibitors

*Drug Design and Discovery*, 17(3), 265-281 (2001)

Noriyuki Yamaotsu, Masaki Suga and Shuichi Hirono  
Molecular Dynamics Simulation of Calmodulin-Trifluoperazine Complex in Aqueous Solution  
*Biopolymer*, 58(4), 410-421 (2001)

Fumiko Yoshii , Tomoko Nakamura , Shuichi Hirono , Yumiko Shimizu ,Takashi Hoshi , Masayoshi Ando , and Hisahiro Hagiwara  
Conformational Analysis and Selection of Odor-Active Conformers: Synthesis of Molecules Designed for the Lily-of-the-Valley (Muguet)-Type Odor  
*Helvetica Chimica Acta*, 84, 2051-2063 (2001)

### 2. 学会発表

S.Hirono, I. Nakagome  
" THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS OF DRUGS THAT INDUCE A CARDIOVASCULAR SIDE EFFECT; THE PROLONGATION IN THE QT INTERVAL "  
World Chemistry Congress, Brisbane, AUSTRALIA, 1-6 July, 2001

## H 知的財産権の出願・登録状況

無し

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

| 発表者名   | 論文タイトル名  | 発表誌名              | 巻号  | ページ       | 年    |
|--|--|-------------------|-----|-----------|------|
| Kawashima T,<br>Doh-ura K,<br>Ogomori K,<br>Iwaki T                            | Apoptotic bodies in the cerebellum of Japanese patients with Creutzfeldt-Jakob disease.  | Pathol. Int.      | 51  | 140-144   | 2001 |
| Sasaki K,<br>Doh-ura K,<br>Ironsides J,<br>Iwaki T                             | Increased clusterin (apolipoprotein J) expression in human and mouse brains infected with transmissible spongiform encephalopathies. | Acta Neuropathol. | 103 | 199-208   | 2002 |
| 高瀬敬一郎、<br>古谷博和、<br>村井弘之、<br>山田 猛、<br>大八木保政、<br>堂浦克美、<br>岩城 徹、<br>飛松省三、<br>吉良潤一 | 高齢で発症した Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群の一例、プリオン蛋白遺伝子多型の検討。  | 臨床神経学             | 41  | 318-321   | 2001 |
| 佐竹真理恵、<br>成迫智子、<br>法化図陽一、<br>永松啓爾、<br>堂浦克美                                     | ヒト乾燥硬膜移植後に発症したと考えられた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例の検例。  | 大分県立病院医学雑誌        | 30  | 105-107   | 2001 |
| 堂浦克美   | プリオン病、治療薬開発の現状と早期診断法開発の重要性。  | 医学の歩み             | 198 | 403-406   | 2001 |
| 堂浦克美   | プリオン病の分子病態と治療薬開発。  | 最新医学              | 56  | 1644-1649 | 2001 |
| 堂浦克美   | プリオン蛋白、プリオン病感染因子の本体？   | Clin Neurosci     | 19  | 888-893   | 2001 |
| 堂浦克美   | 家族性プリオン病、発症遅延薬剤開発研究の現状。  | 内科                | 87  | 649-655   | 2001 |
| 村井弘之、<br>吉良潤一  | Variant Creutzfeldt-Jakob 病とその現状。  | Clin Neurosci     | 19  | 930-931   | 2001 |
| 村井弘之、<br>吉良潤一  | 感染性 Creutzfeldt-Jakob 病の予防対策。医療現場の立場から。  | Clin Neurosci     | 19  | 936-937   | 2001 |



| 発表者名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                             | 巻号        | ページ       | 年    |
|--|--|----------------------------------|-----------|-----------|------|
| Furukawa H,<br>Nakajima M,<br>Kusuhara T,<br>Takahashi M,<br>Kataoka Y,<br>Doh-ura K,<br>Yamada T. | A case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease treated with anti-malarial agent, quinacrine: A first clinical trial in Japan.                              | (Submitting)                     |           |           |      |
| Tanaka M,<br>Gomi T,<br>Orii T,<br>Hirono S  | Pharmacokinetics of Vancomycin Hydrochloride(VCM) in Dialysis Patients.  | Jpn. J. Pharm Health Care. Sci., | 27<br>(2) | 175-182   | 2001 |
| Gouda H,<br>Yamazaki K,<br>Hasegawa J,<br>Hirono S   | Refinement of NMR structures of $\alpha$ -conotoxin MI using molecular dynamics simulation with explicit solvent water and a full molecular force field. | Chem. Pharm Bull.                | 49<br>(3) | 249-252   | 2001 |
| Radwan A A,<br>Gouda H,<br>Yamaotsu N,<br>Torigoe H,<br>Hirono S                                   | Rational Procedure for 3D-QSAR Analysis using TRNOE Experiments and Computational Methods: Application to Thermolysin Inhibitors.                        | Drug Design and Discovery        | 17<br>(3) | 265-281   | 2001 |
| Yamaotsu N,<br>Suga M,<br>Hirono S   | Molecular Dynamics Simulation of Calmodulin-Trifluoperazine Complex in Aqueous Solution.   | Biopolymer                       | 58<br>(4) | 410-421   | 2001 |
| Yoshii F,<br>Nakamura T,<br>Hirono S,<br>Shimizu Y,<br>Hoshi T,<br>Ando M,<br>Hagiwara H           | Conformational analysis and selection of odor-active conformers: Synthesis of molecules designed for the Lily-of-the-Valley (Muguet)-Type odor.          | Helvetica Chimica Acta           | 84        | 2051-2063 | 2001 |

## 研究成果の刊行物・別刷

20010655

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。