

2014/50/3B(1/3)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

平成24～26年度 総合研究報告書

(1/3)

研究代表者 桑田 一夫

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

平成 24～26 年度 総合研究報告書

(1 / 3 冊)

研究代表者 桑田 一夫

平成 27(2015)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

平成 24～26 年度 総合研究報告書

(1 / 3 冊)

The 2012~2014 Report of the Research Committee of
Development of Medical Chaperone for Prion Diseases,
Research on Intractable Diseases etc.

Health and Labour Sciences Research Grants,
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 27(2015)年 3 月

March, 2015

研究代表者 桑田 一夫

Chairman: Kazuo Kuwata, M.D., Ph.D.

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

United Graduate School of Drug Discovery and
Medical Information Sciences, Gifu University

目 次

(1 / 3 冊)

[I] 総合研究報告

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発	1
研究代表者 桑田 一夫	
岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科	
平成 24 年度 総括研究報告	1
平成 25 年度 総括研究報告	16
平成 26 年度 総括研究報告	42
資料 1 治験薬概要書	53
資料 2 開発候補物の製造・製品の規格、製造工程（GMP）記録一式、及び GMP 準拠製造施設	
1. 結晶性及び塩の検討	151
2. 製造検討	193
3. 製剤検討	211
4. 規格	219
5. GMP 準拠有機合成施設	229
6. GMP 準拠注射剤製造装置	247
7. GMP 合成	281
資料 3 薬事承認までのロードマップ	457
資料 4 非臨床試験	
1. 非臨床試験総合報告書	467
2. P092 の分析法バリデーション	513

3. P092 の投与液濃度確認のための分析法バリデーション	531
4. サル血漿中 P092 濃度測定法バリデーション	535
5. サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験	567
6. サル血漿中及び脳骨髄液中の P092 濃度測定試験(マレイン酸塩静脈投与試験)	575
7. マウス血漿中 P092 濃度測定試験 (塩酸塩及びマレイン酸塩腹腔内投与)	589
8. ラット血漿中及び脳脊髄液中 P092 濃度測定試験(塩酸塩及びマレイン酸塩腹腔内投与)	595
9. P092 マイン酸塩の人血液に対する溶血性試験	601
10. P092 マレイン酸塩のラットにおける 4 週間間歇静脈内投与毒性試験	613

(2 / 3 冊)

11. [¹⁴ C]P092 マレイン酸塩の合成	845
12. P092 マレイン酸塩のサルにおける投与用量設定試験及び4週間間歇静脈内投与毒性試験	857
13. [¹⁴ C]P092 マレイン酸塩のラットにおける単回投与後の薬物動態予備試験	1207
14. [¹⁴ C]P092 マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験	1243
15. [¹⁴ C]P092 マレイン酸塩の In Vitro 代謝予備試験	1277
16. [¹⁴ C]P092 マレイン酸塩の代謝物組成分析予備試験	1303
17. [¹⁴ C]P092 マレイン酸塩をラットに単回静脈内投与したときの放射能の血中濃度、排泄及び分布	1345
18. [¹⁴ C]P092 マレイン酸塩をカニクイザルに単回静脈内投与したときの放射能の血中濃度、排泄及び分布	1403
19. [¹⁴ C]P092 マレイン酸塩のカニクイザルにおける反復投与時の薬物動態予備試験	1451
20. [¹⁴ C]P092 のマウス腹腔内投与時の薬物動態予備試験	1495
21. P092 マレイン酸塩のラットを用いる小核試験	1521

22. P092 マレイン酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験	1561
23. P092 マレイン酸塩の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	1591

(3 / 3 冊)

資料 5 薬理・薬効試験 P092 塩によるプリオン感染カニクイザル治験実験	1627
資料 6 医師主導治験実施計画	
1. 自然歴調査	1673
2. 医師主導治験プロトコール	1701
資料 7 開発候補物に関わる特許の出願・取得状況を示す資料	1795
資料 8 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が実施する相談事業 (薬事戦略相談) の結果や経過を示す書類	
1. 対面助言	1895
2. 事前面談	2131
資料 9 企業との協力	2187

[II] 分担研究報告

プリオン病の自然歴調査と低分子シャペロン化合物による治験	2245
水澤 英洋 — 国立精神・神経医療研究センター病院	
BSE 感染カニクイザルにおける早期診断法の開発および血中 P092 濃度測定法の確立	2255
西田 教行 — 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	

プリオン病の自然歴調査と低分子シャペロン化合物による治験	2257
三條 伸夫 — 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科神経病態学	
プリオン感染サルの特徴解析、及び脳病理診断.....	2268
小野 文子 — 千葉科学大学危機管理学部動物危機管理学科	
P3 施設におけるプリオン感染サルへの治験薬静脈内投与・採血及び脳脊髄採取	2272
柴田 宏昭 — 独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類医科学研センター	
[III] 研究成果の刊行に関する一覧表	2277
[IV] 研究成果の刊行物・別刷.....	2285

[I] 総合研究報告

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

研究代表者：桑田一夫 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

研究要旨 低分子シャペロン化合物の医薬品としての実用化を目的とし、First in Human 試験に入るために必要な項目を実施した。国内で、P092 に関する物質特許が成立し、さらに医薬品としての P092 マレイン酸塩の物質特許に関する PCT 出願を行った。

治験薬製造では、塩の種類を決定するとともに、P092 マレイン酸塩の GMP 有機合成（委託）を終了し、合成規格を決定した。次年度に注射剤としての製剤化を実施する計画である。自施設製造では、GMP 準拠有機合成施設、および GMP 準拠製剤施設（注射剤）を整備し、薬理薬効試験などに随時使用できる体制を整えた。

非臨床試験では、当初は投与経路として経口投与を考えていたが、消化管からの吸収が低いため、静脈内投与に変更し、長期毒試験と安全性薬理試験を除いて、First in Human に必要な毒性試験を完了した。10mg/Kg の用量においても、重大な副作用は認められていない。

薬物動態試験では、2mg/Kg の用量で週一回（もしくは、隔週、或いは月一回）静脈内投与を行うことにより、脳組織内に IC₅₀ (300±100 nM) の周辺で、薬剤濃度が維持されることが判明した。従って、安全性の範囲で、用量設定が十分可能である。代謝は、主に胆汁排泄であり、大脳皮質ではあまり代謝されず、2ヶ月ぐらいの半減期で滞在する。

GSS 由来の福岡株を脳内接種したプリオン感染マウスに対する P092 の薬理薬効試験において、P092 投与により有意な延命効果が観察された。さらに C-BSE 株を脳内接種したプリオン感染サルに対する P092 による治療実験（薬理薬効試験）において、P092 マレイン酸塩を 2mg/Kg で週 1 回間歇投与した場合、発症前投与群では非投与群に比して、発症がほぼ抑制されていることが確認された。また、発症後投与群においても、非投与群に比して、明らかな発症の抑制が見られた。BSE の発症抑制は世界で始めて得られた結果であり、プリオン病治療開発において決定的な成果である。また本剤が、動物の種によらず、またプリオンの株によらず有効であることが、強く示唆された。以上より、本年度で非臨床 POC は確保できた、と考えられる。

これらの結果を受け、医師主導型治験実施計画書（案）を策定した。PMDA の対面助言に従い、まず First in Human 第 I 相（安全性評価）では、緩徐発症型（遺伝性プリオン病）の GSS 3 例を対象とし、P092 の安全性を確認する。この前提としてサルおよびげっ歯類で長期毒性試験を終了しておく。また、第 I 相で安全性が確認されれば、孤発型クロイツフェルト病のような急性の病態を含む症例に対し、第 II/III 相臨床試験を実施することとした。

また、プリオン病は現在治療法のない感染症であるため、probable と診断された場合、薬物動態（PK）試験は、P3 安全施設で行う必要がある。これが可能な施設（LC-MS）を長崎大学に設置した。

2013 年に JACOP を設立し、自然歴調査を開始した。参加施設は現時点で、全国 130 ヶ所以上に上っており、今後、オールジャパンでの治験体制を担う母体となりうる。現時点で 12 例が登録済みである。

GSS 症例に対する First in Human 第 1 相の安全性評価は、福岡大学医学部神経内科学教室（坪井義夫 教授）が担当する計画であり、現在、治験ベッドの整備を検討中である。

P092 塩は、プリオンに対してユニバーサルに効果が認められるため、抗プリオン薬開発の突破口となる。また、プリオン病に対する医師主導治験の体制が整備されつつある。

平成24年度

研究分担者：水澤英洋 東京医科歯科大学
大学院脳神経病態学(神経内科学)

研究協力者：山田正仁 金沢大学医薬
保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神
経内科学)

研究協力者：堂浦克美 東北大学大学
院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分
野

研究協力者：坪井義夫 福岡大学神経

内科

研究協力者：岩崎 靖 愛知医科大学
加齢医科学研究所

研究協力者：佐藤克也 長崎大学医歯薬学
総合研究科感染分子

研究協力者：浜口 毅 金沢大学医薬
保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神
経内科学)

研究協力者：三條伸夫 東京医科歯科大学
大学院脳神経病態学(神経内科学)

平成25年度

- 研究分担者：水澤英洋 東京医科歯科大学
大学院脳神経病態学 教授
- 研究協力者：三條伸夫 東京医科歯科大学
大学院脳神経病態学 講師
- 研究協力者：山田正仁 金沢大学医薬
保健研究域医学系脳老化・神経病態学
教授
- 研究協力者：浜口 毅 金沢大学医薬
保健研究域医学系脳老化・神経病態学
助教
- 研究協力者：岩崎 靖 愛知医科大学加齢
医科学研究所 講師
- 研究協力者：佐藤克也 長崎大学医歯薬学
総合研究科感染分子 講師
- 研究協力者：坪井義夫 福岡大学神経内科
教授
- 研究協力者：岸田日帯 横浜市立大学付属
市民総合医療センター 講師
- 研究協力者：佐藤恒太 岡山大学大学院医
歯薬学総合研究科神経内科学
- 研究協力者：犬塚 貴 岐阜大学大学院神
経内科・老年学分野 教授
- 研究協力者：林 祐一 岐阜大学大学院神
経内科・老年学分野 講師
- 研究協力者：堂浦克美 東北大学大学
院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分
野 教授
- 研究協力者：青木正志 東北大学大学院神
経内科 教授
- 研究協力者：雪竹基弘 佐賀大学神経内科
講師
- 研究協力者：藤田浩司 徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経
科学分野 助教
- 研究協力者：田中章影 横浜市立大学大学
院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学
教授

平成26年度

- 研究分担者：水澤英洋 国立精神・神経医療研究セ
ンター病院 病院長
- 研究分担者：西田教行 長崎大学大学院医歯薬学総
合研究科 教授
- 研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院医
歯薬学総合研究科神経病態学講師
- 研究分担者：小野文子 千葉科学大学危機管理学部
動物危機管理学科准教授
- 研究分担者：柴田宏昭 独立行政法人医薬基盤研究
所 霊長類医科学研センタープロジェクト研究
員

A. 研究目的

本研究は、新規抗プリオン化合物（P092マレイン酸塩）に対し、GMP有機合成、注射剤としての製剤、薬物動態試験、薬理薬効試験、非臨床安全性試験（GLP）を行い、医師主導治験を実施するとともに、薬事法に基づく承認申請を行い、プリオン病治療薬を実用化することを目的とする。

プリオンは、UCSFのスタンリー・B・プルシナー教授（1997年ノーベル賞）により発見されたプリオン病を伝達する蛋白性感染粒子すなわち病原性タンパク質である。治療候補物質探索が行われているが、現時点においてプリオン病の確立された治療法はない。

我々が開発したGN8 (Kuwata et al., PNAS 2007) およびその類縁体は、脳内にも確実に移行することがPET イメージングにより確認された(特許第5618042号)。また、プリオンに感染したマウスにP092を末梢投与（腹腔内）すると、有意な寿命の延長効果があることが見出された。さらに、マウス、ラット、イヌ、カンクイザルを用いた非臨床試験(非GLP)において、特段の副作用が認められないことが判明した (Hosokawa-Muto et al., Drug Chem Toxicol. 2011)。その後、医薬基盤研究所基礎研究推進事業により、我々はリード化合物であるGN8の化学構造を最適化することが出来、P092と命名した。最終的に得られたP092の抗プリオン効果は現時点において世界で最も強い (IC50~400nM) (特許第5665089号)。

本研究の独創性は、プリオンの立体構造を直接制御することにより、従来の酵素阻害剤よりも遥かに副作用の少ない低分子化合物（低分子シャペロン）であるP092をプリオン病治療薬として実用化するため、非臨床安全性試験（GLP）を本格的に行い、医師主導治験を実施するための基盤を築くところにある。

平成24年度は主に被験物質P092の有機合成（治験GMP施設）、安定性試験、及び経口投与による非臨床安全性試験（GLP）の一部を実施し、医師主導治験に向けたオールジャパンの臨床研究のためのコンソーシアム（Japanese Consortium of Prion Diseases, JACOP）を構築した。

平成25年度は、サルを用いたADME試験、非臨床安全性試験（GLP、サル4週間反復経口投与等）、及びプリオン病研究コンソーシアムによる患者登録と自然歴調査を開始した。PMDAの対面助言を受け、機構の意見を勘案し、まず塩の種類をマレイン酸とした。さらに経口投与では吸収が低く、また消化管粘膜にも変化が認められたため、投与経路を静脈内投与に変更した。

平成26年度は、P092マレイン酸塩のGMP合成、

非臨床安全性試験（ラット4週間静脈内投与試験、サル4週間静脈内投与試験など）、放射性同位体ラベルしたP092を用いる薬物動態試験、及び遺伝毒性試験を行った。また、カニクイザルを用いた治療実験を実施した。さらに、医師主導治験に向けたプロトコール作成を行い、実際にFirst in Human試験を行うために必要な施設（PK解析等）を具体的に整備し、治験ベッドの準備も進めた。

P092塩によるプリオン感染サルの治療実験・毒性試験を、医薬基盤研究所霊長類医学研究センターにおいて実施中である。サルのプリオン病モデルにおいては、発症初期にうつ状態、食欲減退、驚愕反応などの精神症状、中期にミオクロームス、けいれんなどの神経症状、末期には無動・無言状態があり、ヒトのヤコブ病とよく似た経過を辿る。この霊長類プリオン感染モデルを用い、P092の治療効果、及び毒性に関して調べた。

これら一連の非臨床試験により、安全な臨床用量を設定し、医師主導治験プロトコールを作成した。オールジャパン体制で治験を実施するため、JACOPを中心に自然歴調査を行った。First in Human試験においては、3名程度のGSSの患者さんに対し、最小用量で、週一回或いは隔週の点滴静注を行い、安全性を確認する予定である。

現在治療法がなく発症すれば数ヶ月で無動無言状態に至るクロイツフェルト・ヤコブ病に対し、ユニバーサルな専用薬の治験体制を確立することが出来た。

B. 研究方法

プリオン異常化反応を抑制する低分子化合物P092の製造（注射剤）、サルモデルによる薬理薬効試験、薬物動態試験、非臨床安全性試験（GLP）を実施し、医師主導治験のプロトコールを作成した。ヒト初回投与試験の安全性を確保し（薬食審査発0402第1号）、第1相臨床試験の安全を確保するために必要な項目を実施した。希少疾患であることから、オールジャパン体制で治験体制を整えた。

当該研究は、アカデミックにおいて、First in Humanの医師主導治験を行う、貴重な試金石である。このため、GMPに準拠した有機合成、GLPに準拠した非臨床試験、GCPに準拠した医師主導治験に精通した、次代の創薬を担える若手研究者を育成している。非臨床試験、及びオールジャパンの治験体制を整える中で、若手研究者を結集し、レギュラトリーサイエンスのノウハウを集積できる組織作りを行った。

A:P092マレイン酸塩のGMP合成、及び注射剤製造設備の設置：治験に用いる被験物(P092マレイン

酸塩)を委託合成(GMP合成)した。注射剤としての製剤は、次年度以降実施する計画である。またプリオン感染細胞や感染動物(マウス・サル)を用いた治療実験、及び毒性試験を行う目的で、岐阜大学医学部棟内にGMPに準拠した有機合成設備、及び注射剤製剤設備を整備し、規格を満たすP092マレイン酸塩を必要に応じ随時合成できる体制を整備した。

B:P092マレイン酸塩の薬物動態試験、及び非臨床安全性試験

当初のフリー体を用いた経口投与から、マレイン酸塩を用いた静脈内投与(点滴静注)に変更し、薬物動態試験、及び非臨床安全性試験を、委託により実施した。試験内容に関しては、PMDAによる事前面談を実施した。

P092マレイン酸塩を用いた(点滴静注による)非臨床試験一覧

試験名	試験番号
[14C] P092・マレイン酸塩のラットにおける単回投与後の薬物動態予備試験	B140398
[14C] P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験	B130897
[14C] P092・マレイン酸塩のIn Vitro代謝予備試験	B141137
[14C] P092・マレイン酸塩をラットに単回静脈内投与したときの放射能の血中濃度、排泄及び分布	B130898
[14C] P092・マレイン酸塩をカニクイザルに単回静脈内投与したときの放射能の血中濃度、排泄及び分布	B130899
Bioanalytical Method Validation for Determination of P092 in Rat and Monkey Blood	B141089
投与液分析法バリデーション試験	B141088
P092・マレイン酸塩のサルにおける投与用量設定試験及び4週間間歇静脈内投与毒性試験	B130235
P092・マレイン酸塩のラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験	B140965
P092・マレイン酸塩のラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験－病理組織学的検査－(2013年度実施・B131138試験の病理)	B140667
P092・マレイン酸塩のラットを用いる小核試験	B130236
P092・マレイン酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験	B141051
P092・マレイン酸塩のほ乳類培養細	B141052

C:医師主導治験プロトコールの作成

オールジャパン体制で治験の母体となるプリオン病の臨床研究のためのコンソーシアム Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) を立ち上げ、その中で患者登録、治験時の評価項目に関する自然歴調査を実施した。

また、治験薬概要書、非臨床試験総括報告書、医師主導治験プロトコールをそれぞれ、現時点における知見に基づいて作成した。

(倫理面への配慮)

組み換えDNA 実験は岐阜大学の組み換え実験指針に従い、組換え実験委員会の承認の下に行った(平成24年3月27日承認)。動物実験は岐阜大学の動物実験指針に従い、動物実験委員会の審査を受けて行った(平成22年3月18日承認)。

本研究における細胞感染実験、動物感染実験は、岐阜大学生命科学棟一階細胞実験施設(P3)、同三階動物実験施設内感染実験室(P3)で行った。感染性プリオン(福岡1株)の取り扱いも同様にP3室で行った。実験動物は苦痛軽減に配慮し、エーテル麻酔科にて安楽死させた(平成22年3月18日承認、必要に応じ申請予定)。医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターにおいて実施予定のプリオン感染サルを用いた実験に関しては、同センターの規則に従ってこれを行った(平成25年4月承認)。

また、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針に基づいて、実験を推進した。

自然歴調査は、関連機関における倫理委員会の審査を受けて実施しているところである。

被験者の人権、安全及び福祉の保護及び治験の科学的な質と信頼性を確保するため、医師主導治験においては、厳密にICH-GCP に準拠してプロトコールを作成した。

C. 研究成果

本年度は、P092マレイン酸を用いる医師主導治験の実施に関し、決定的な進展があった。

まず、国内で、P092に関する物質特許が成立した(特許第5665089号)。さらに医薬品としてのP092マレイン酸塩の物質特許に関するPCT出願を行った(PCT/JP2015/52982)(資料7参照)。

治験薬製造では、P092マレイン酸塩のGMP有機

合成(委託)を終了し、合成規格を決定した(資料2-4参照)。次年度に注射剤としての製剤化を実施する計画である。

自施設製造では、GMP準拠合成施設(資料2-5)、GMP準拠製剤施設(資料2-6)を整備し、薬理薬効試験などに随時使用できる体制にある。

非臨床試験では、長期毒試験と安全性薬理試験を除いて、First in Humanに必要な毒性試験を完了した(資料4参照)。10mg/Kgの用量においても、重大な副作用は認められていない。一方、当該用量では、投与局所血管における刺激作用が認められている。また、0.2mg/ml以上の濃度では、溶血作用が認められる。

薬物動態試験では、2mg/Kgの用量で週一回(もしくは、隔週、或いは月一回)静脈内投与を行うことにより、脳組織内にIC₅₀(300±100nM)の周辺で、薬剤濃度が維持されることが判明した(図1、図2参照)。従って、安全性の範囲で、用量設定十分可能である。代謝は、主に胆汁排泄であり、脳内ではあまり代謝されずに2ヶ月ぐらいの半減期で滞在する(資料4-17, 18, 19参照)。

GSS由来の福岡株を脳内接種したプリオン感染マウスに対するP092の薬理薬効試験において、P092投与により、有意な延命効果が観察されている。さらにC-BSE株を脳内接種したプリオン感染サルに対するP092による治療実験(薬理薬効試験)において、P092マレイン酸塩を2mg/Kgで週1回間歇投与した場合、発症前投与群では非投与群に比して、発症がほぼ抑制されていることが確認された。また、発症後投与群においても、非投与群に比して、明らかな発症の抑制が見られた(図3、及び資料5参照)。コントロール群の2頭及び発症後投与群の1頭は、BSE接種後80週で、摂食困難となったため、安楽死させた。一方、発症前投与群2頭と発症後投与群1頭の発症は、継続的に抑えられている。82週以後、これらも緩徐に症状が出ているように見えるが、BSEでは見られない嘔吐が見られるようになってきており、長期投与に伴うP092の蓄積による可能性があり、現在、投与間隔を週1回から隔週に切り替え、経過を観察しているところである。いずれにしても、BSEの発症抑制は世界で始めて得られた結果であり、プリオン病治療開発において決定的な成果である。また本剤が、動物の種によらず、またプリオンの株によらず有効であることが、強く示唆された。これにより非臨床POCは確保できた、と考えている。

これらの結果を受け、医師主導型治験実施計画書(案)を策定した(図4、図5、及び資料6参照)。PMDAの対面助言に従い、まずFirst in Human第1相(安全性評価)では、緩徐発症型(遺伝性プリオン病)のGSS3例を対象とし、P092の安全性を確認する。また、安全性が確認されれば、孤発型クロイツフェルト病のような急性の病態を含む症

例に対し、第 2/3 相臨床試験を実施することとした。

また、プリオン病は現在治療法のない感染症であるため、薬物動態 (PK) 試験を P3 施設で行う必要がある。これが可能な施設 (LC-MS) を長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内 P3 施設に設置した。

2013 年に JACOP を設立し、自然歴調査を開始したが、現在では参加施設は全国 130 ヶ所以上に上っており、今後オールジャパンでの治験体制を担う母体となる。GSS 症例に対する First in Human 第 1 相の安全性評価は、福岡大学医学部神経内科学教室 (坪井義夫 教授) が担当する計画であり、現在治験ベッドの整備などを計画している。

P092 塩は、プリオンに対してユニバーサルに効果が認められるため、抗プリオン薬開発の突破口となる。また、プリオン病に対する医師主導治験の体制が整備されつつある (図6 ロードマップ参照)。

D. 考察

プリオン病は、100万人に1人の希少疾患ではあるが、感染症であり、国民の誰もが感染する可能性がある。感染して一旦、神経症状が出ると、典型的には4ヶ月程度で無動無言状態に至る。現在、症状の進行を抑える薬は皆無である。プリオン病に効果のある薬剤が臨床現場で使用できるようになれば、その意義は極めて大きい。本治験計画においては、第 II/III 相において、プリオン病のおよそ7割を占める、孤発型クロイツフェルト・ヤコブ病を対象とする。

英国では、牛海綿状脳症 (BSE) からの感染と考えられる変異型ヤコブ病により、150人以上が死亡している。当該研究において用いられている P092 マレイン酸塩は、BSE に感染したカニクイサルにも有効であることが、本研究により証明された。特に発症後投与例においても有効であることが分かった。GSS 由来の福岡 1 株に感染したマウスにおいても有効であったことと考えると、P092 マレイン酸塩が、種や株によらず、ユニバーサルにプリオン病に有効であることが示唆される。P092 に代表される低分子シャペロンは、正常プリオンの立体構造を安定化する。正常プリオンの立体構造はほとんどの種において共通であり、また株 (異常型プリオン) とも無関係であることを考えれば、このことは、予想された結果である。

本薬剤が実用化されれば、変異型ヤコブ病に対しても有効である可能性が高い。我が国では全頭検査が施行され、牛肉の輸入に関しても規制が多く、国際的な摩擦の一因となっている。プリオン病が治療可能になれば、もちろん感染しないに越したことはないが、このような摩擦も部分的に緩和される、と考えられる。世界で

は、毎年約7000人がプリオン病で亡くなっていると推定されるため、プリオン病治療薬が開発されれば、その国際的・社会的意義は極めて高い。

アルツハイマー病治療薬としてアミロイドβオリゴマー形成を阻害する物質が米国で多数開発されたが、フェイズ3でほぼ全て失敗した。すなわち、神経変性を阻害する物質の開発は未だに成功していない。これに対し、P092は、プリオン病に感染したマウスの寿命を延長するとともに、BSEに感染したサル症状をしっかりと抑える。このことはP092が、正常型立体構造を安定化し、異常型への構造変換を抑制するため、種や株に依存しない、ユニバーサルな抗プリオン物質であることを示している。異常型構造及び立体構造変換反応の詳細を理解し、P092の作用の詳細を理解することは、今後、他の神経変性疾患においても、神経変性を抑制する化合物の開発に資するところが大きいと考えられる。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患においても、細胞表面のプリオンが関与しているとの報告もあり、今後の研究の進展が大きく期待される場所である。

しかし、プリオンの立体構造変換を効率的に抑制できたとしても、変性した神経細胞を再生しなければ、正常な脳の生理機能を復活させることは難しい。従って、幹細胞等を用いた神経再生の研究を推進する必要がある。

さらに、再生治療における他家細胞の移植には、やはり、プリオン感染の可能性を完全には除外できないため、この意味においても抗プリオン薬を実用化しておく必要があるだろう。

いずれにしても、抗プリオン化合物の実用化に成功すれば、今後の神経変性疾患研究の発展に大きなインパクトを与える、と考えられる。

さらに、当該研究において実用化しようとしている P092 は、論理的創薬法により開発されたものである。標的蛋白質の構造生物学的情報が詳細に理解されていれば、量子化学的手法を駆使して、新規薬剤を理論的に創製し、かつ実用化することが可能であることが証明された。当該手法は、今後、癌、神経変性疾患、糖尿病、自己免疫疾患等、重要な難治性疾患の治療薬開発に適用可能である。

P092に関する医師主導治験プロトコルを平成28年度内に作り上げ、治験相談を実施する。治験が開始されれば、本プロトコルに沿って、プリオン病の治療に向けた臨床現場での P092 塩の活用が事実上開始されることになる。

JACOP の構築により、自然歴調査による患者登録を開始することができた。今後、治験開始準備

と平行して、登録患者を増やし、定期的な追跡調査を行ってゆく予定である。以上より、平成29年より、迅速かつスムーズにファースト・イン・ヒューマンの治験を開始することが可能である。

E. 結論

P092塩は、プリオン病に対して病型を問わず、ユニバーサルに効果が認められるため、抗プリオン薬開発の突破口となる。本研究を通じ、非臨床POCが取得できた。さらに、P092塩を用いたプリオン病に対する医師主導治験の体制が整備されつつある。この3年間で、以下のような進展があった。

A: 特許の取得

1. P092に関する物質特許を取得した。
2. P092塩の製法、及び医薬品としての物質特許に関してPCT出願した。

B: P092マレイン酸塩の製造 (注射剤)

1. 積水メディカルに委託し、P092塩のGMP合成(600g)を実施した。次年度、注射剤としての製剤を委託実施する計画である。
2. アカデミアでは全国で初めて、岐阜大学大学院医学研究科(8S31)に、GMP準拠注射剤製剤施設を設置し、運用を開始した。

C: 非臨床試験

1. 非臨床試験は、安全性薬理試験、及び長期毒性試験を除いて、ほぼ終了した。
2. 非臨床POCを取得した。
3. 薬物動態試験により、2mg/Kgの用量で週1回、或いは隔週静脈内投与することにより、大脳皮質内にIC₅₀相当の組織内濃度が維持できることが分かった。

D: 医師主導治験プロトコールの作成

1. オールジャパン体制で治験の母体となるプリオン病の臨床研究のためのコンソーシアム Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)を通じ、患者登録、治験時の評価項目に関わる自然歴調査の体制を構築し、登録を進めた(現時点で12例登録済み)。

詳細は資料1-9参照。

また今後重点的に取り組むべき課題として、以下の項目が考えられる。

1. First in Humanのために必要となる、残りの非臨床安全性試験(安全性薬理試験、ラット3ヶ月間歇静脈内投与毒性試験、サル3ヶ月間歇静脈内投与毒性試験)を着実に、すべて実施する。
2. JACOPによりプリオン病患者の登録と自然歴調査を増やし、治験のための体制を整えるとともに、治験プロトコールを完成し、PMDA

に治験届を提出する。

今後の見通しとしては、PMDAと連携しつつ非臨床試験を完了させる体制が出来ており(資料8参照)、目標の達成は十分可能である。

またJACOPでは、患者さんとその家族の協力を得て、十分症例数を増やすことが可能である。これらの進捗状況を総合的に考えると、平成29年より、第I相に入ることが可能である。

また、企業との連携体制もできており(資料9参照)、その後の第II/III相試験、及び承認申請も計画通り進むものと考えている。(図6ロードマップ参照)

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
平成24年度
1. Le Chang, Takeshi Ishikawa, Kazuo Kuwata, Shoji Takada. Protein-specific force derived from the fragment molecular orbital method can improve protein-ligand binding interactions. *Journal of Computational Chemistry* 34(14), 1251-1257, 2013
2. T. Ishikawa, R. R. Burri, Yuji O. Kamatari, S. Sakuraba, N. Matubayasi, A. Kitao, K. Kuwata. A theoretical study of the two binding modes between lysozyme and tri-NAG with an explicit solvent model based on the fragment molecular orbital method. *Physical chemistry chemical physics* 15, 3646-3654, 2013
3. K. Takemura, R. R. Burri, T. Ishikawa, T. Ishikura, S. Sakuraba, N. Matubayasi, K. Kuwata, A. Kitao. Free-energy analysis of lysozyme-triNAG binding modes with all-atom molecular dynamics simulation combined with the solution theory in the energy representation. *Chemical physics letters* 559, 94-98, 2013
4. Mashima Tsukasa, Nishikawa Fumiko, Kamatari Yuji, Fujiwara Hiromichi, Saimura Masayuki, Nagata Takashi, Kodaki Tsutomu, Nishiwaka Satoshi, Kuwata Kazuo, Katahira Masato. Anti-prion activity of an RNA aptamer and its structural basis. *Nucleic Acids Research*. 41, 1355-1362, 2013
5. Takuya Okamoto, Takeshi Ishikawa, Yoshiyuki Koyano, Norifumi Yamamoto, Kazuo Kuwata, Masataka Nagaoka: A minimal implementation of the AMBER-PAICS interface for Ab intio FMO-QM/MM-MD simulation. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 86(2), 210-222, 2013
6. Yuji Kamatari, Yosuke Hayano,, Kei-ichi

- Yamaguchi, Junji Hosokawa-Muto, Kazuo Kuwata: Characterization of anti-prion compounds according to the binding properties to the prion protein. *Protein Science*. 22(1), 22-34, 2013
7. Ishikawa Takeshi, Kuwata Kazuo. RI-MP2 Gradient Calculation of Large Molecules Using the Fragment Molecular Orbital Method. *Journal of Physical Chemistry Letters* 3(3) 375-379 2012
 8. Kazunori Yamada, Hiroko Koyama, Kyoji Hagiwara, Atsushi Ueda, Yutaka Sasaki, Shin-nosuke Kaneshashi, Ryuki Ueno, Hironori K. Nakamura, Kazuo Kuwata, Kazufumi Shimizu, Masaaki Suzuki, Yoko Aida. Identification of a novel compound with antiviral activity against influenza A virus depending on PA subunit of viral RNA polymerase *Microbes and Infection* 14(9) 740-747 2012
 9. 桑田一夫：量子創薬—論理的形態制御学の原理 —(Non-commutative Geometrical Drug Discovery —The Principle of Geometrical Regulation—) *YAKUGAKU ZASSHI* 132(8) 873-879 2012
 10. Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H. Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study. *BMJ Open* 2(1): e000649, 2012
 11. Yoshikawa Y, Horiuchi M, Ishiguro N, Kadohira M, Kai S, Mizusawa H, Nagata C, Onodera T, Sata T, Tsutsui T, Yamada M, Yamamoto S. Alternative BSE risk assessment methodology for beef and beef offal imported into Japan. *J Vet Med Sci* 74(8): 959-968, 2012
 12. Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Makoto Tomita, Hidehiro Mizusawa. Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 35(3-4): 165-76, 2013
 13. Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Yusei Shiga, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Susumu Shirabe, Shigeo Murayama, Masahito Yamada, Jun Tateishi, Hidehiro Mizusawa. Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases. *PLoS One* 8(3): e60003, 2013
 14. Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim YS, Nishida N. Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay. *PLoS One* 8(1): e54915, 2013
- 平成25年度
15. Takehiro Nakagaki, Katsuya Satoh, Daisuke Ishibashi, Takayuki Fuse, Kazunori Sano, Yuji O. Kamatari, Kuwata Kazuo, Kazuto Shigematsu, Yoshifumi Iwamaru, Takato Takenouchi, Hiroshi Kitani, Noriyuki Nishida, Ryouichiro Atarashi.. FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice. *Autophagy*, 9(9), 1386-1394, 2013
 16. Tsutomu Kimura, Takeo Sako, Siqin, Junji Hosokawa-Muto, Yi Long Cui, Yasuhiro Wada, Yosky Kataoka, Hisashi Doi, Suehiro Sakaguchi, Masaaki Suzuki, Yasuyoshi Watanabe, Kazuo Kuwata.. Synthesis of an 11C-Labeled Antiprion GN8 Derivative and Evaluation of Its Brain Uptake by Positron Emission Tomography. *ChemMedChem*, 8(7), 1035-1039, 2013
 17. Satoshi Endo, Dawei HU, Miho Suyama, Toshiyuki Matsunaga, Kenji Sugimoto, Yuji Matsuya, Ossama El-Kabbani, Kazuo Kuwata, Akira Hara, Yukio Kitade, Naoki Toyooka.. Synthesis and structure-activity relationship of 2-phenyliminochromene derivatives as inhibitors for AKR1B10. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(21), 6378-6384, 2013
 18. Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Mayuko Fukuoka, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata.. Nearly Reversible Conformational Change of Amyloid Fibrils as Revealed by pH-Jump Experiments. *Biochemistry*, 52(39), 6797-6806, 2013
 19. Kuwata Kazuo.. Logical Design of Medical Chaperone for Prion Diseases. *Current topics in medicinal chemistry*, 13(19), 2432-2440, 2013
 20. 三條伸夫, 日熊麻耶, 北本哲之, 佐藤克也, 新竜一郎, 西田教行, 山田正仁, 水澤英洋. ブリオン病の最近の進歩 遺伝性プリオン病における病型と髄液所見 *NEUROINFECTION*, 18 巻 1 号, 35-40, 2013
 21. Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Makoto Tomita, Hidehiro Mizusawa.. Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35 巻, 165-176, 2013
 22. Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Yusei Shiga, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Susumu Shirabe, Shigeo Murayama, Masahito Yamada, Jun Tateishi, Hidehiro Mizusawa. Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases *PLoS One*, 8(3), e60003, 2013

23. Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim YS, Nishida N. Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay PLoS One, 8(1), e54915, 2013
24. Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Atsuko Sadakane, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan J Neurol Neurosurg Psychiatry, in press, -, 2013
25. Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study BMJ Open, 3, e003400, 2013
26. Zen Kobayashi, Miho Akaza, Yoshiyuki Numasawa, Shoichiro Ishihara, Hiroyuki Tomimitsu, Kazuo Nakamichi, Masayuki Saijo, Tomohiro Morio, Norio Shimizu, Nobuo Sanjo, Shuzo Shintani, Hidehiro Mizusawa. Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection Journal of the Neurological Sciences, 324, 190-194, 2013
27. Yohsuke Yagi, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa. Tacrolimus monotherapy: a promising option for ocular myasthenia gravis European Neurology, 69, 344-345, 2013

平成26年度

1. Honda RP, Kei-ichi Yamaguchi, Kuwata K. Acid-induced Molten Globule State of a Prion Protein: Crucial Role of Strand 1-Helix 1-Strand 2 Segment. *The Journal of biological chemistry*. pii: jbc.M114.55945 0 *J boil Chem.* 289(44),30355-30363,2014
2. 学会発表
- 平成24年度
1. Hiromi Kuwata, Hiroyoshi Soga, Maki Shirasaka, Yukiko Komai, Kazuo Kuwata : HOME CARE OF CHILDREN WITH FOP (FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA) The 4th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS) 2012年10月6日-9日 Istanbul, Turkey
 2. Tomoaki Takemura, Tomohiko Urushisaki, Yoko Araki, Kenji Ichihara, Kuwata Kazuo : Basic study on the anti-influenza effects of Brazilian green propolis extracts APIMONDIA APIMEDICA-APIQUALITY INTERNATIONAL FORUM 2012年10月22日-25日 Zhenjiang, China
 3. Yuji O. Kamatari, Yosuke Hayano, Keiichi Yamaguchi, Junji Hosokawa-Muto, Kazuo Kuwata : Characterization of anti-prion compounds according to the binding properties to the prion protein. The 26th Annual Symposium 8月5日-8日 San Diego, USA
 4. 木村力、武藤淳二、浅見賢司、村井利昭、桑田一夫: 抗プリオン化合物 GJP14 の類縁体合成と活性評価 日本薬学会第132年会 2012年3月28日-31日 北海道大学
 5. 桑田一夫: 蛋白研セミナー 『蛋白質と過飽和』~Impacts of Supersaturation on Protein Science~ (オーガナイザー) 6月18日-19日 大阪大学蛋白質研究所
 6. 桑田一夫: X線回折・NMR 融合アミロイド線維イメージング X-FEL 第1回会合 9月18日-19日 理化学研究所 播磨研究所 放射光科学総合研究センター
 7. 桑田一夫: Relaxation Matrix and Prion 蛋白研セミナー 「International Workshop on Pharmaceutical NMR-Nucleic Acids and Prion Protein-」 10月30日 大阪大学蛋白質研究所
 8. 山口圭一、桑田一夫: プリオン蛋白質のアミロイド線維形成を促進する超音波パワーの評価 第5回タンパク質の異常凝集とその防御・修復機構に関する研究会 11月1日 京都大学原子炉実験所
 9. 桑田一夫: メディカルシャペロンと抗プリオン物質の分類 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」合同研究報告会 1月21日-22日 アルカディア市ヶ谷
 10. 桑田一夫: 治療薬開発の最前線 再生医療と創薬の最前線 第1回シンポジウム「心臓外科と神経内科における難治性疾患の克服に向けて」 3月2日 岐阜大学サテライトキャンパス
 11. 桑田一夫: 論理的創薬法の確立と抗プリオン化合物の創製 シーズ創製のための戦略的組織-人獣感染防御研究センター- 臨床研究情報センター講演 2012年4月11日 臨床研究情報センター
 12. 桑田一夫: 自己複製する蛋白質‘プリオン’の制御 日本胎盤臨床研究会招待講演 2012年5月20日 東京ステーションコンファレンス
 13. 桑田一夫: 特殊及び一般形態形成理論-非可換外科学入門- 慶應義塾大学講演 2012年5月26日 慶應義塾大学
 14. 桑田一夫: プリオン蛋白質のコンフォメーションスイッチと核依存性複製機構 東京医科歯科大学特別講義 2012年6月19日 東京医科

歯科大学

15. 桑田一夫：プリオン病新規治療薬 P092 の開発について プリオン病研修会 2013 年 2 月 27 日 ノーベルファーマ株式会社
16. 桑田一夫：論理的創薬から治験薬 GMP へ 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会 & 岐阜超高磁場 NMR 利用研究会 2013 年 3 月 21 日 岐阜大学医学部
17. Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Mrai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July 29-30, 2012.
18. Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July 29-30, 2012.
19. Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-jakob disease. Prion2012, Amsterdam, May 10-12, 2012.
20. Sanjo N, Ohara M, Satoh K, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic prion disease and cerebrospinal fluid findings in Japanese patients. Prion2012, Amsterdam, May 10-12, 2012.
21. Mizusawa H. PrionDiseases in Japan. The 13th Ilsong International Symposium CJD Surveillance in Asia., Ilsong, Feb. 13, 2012
22. Mizusawa H. PrionDiseases in Japan. National for Viral Disease Control and Prevention. Beijing. Nov. 5. 2011
4. ワリード・オスマン、桑田一夫：Logical design of small molecules for the differentiation of induced pluripotent stem (iPS) cells. 第7回武田科学振興財団薬科学シンポジウム 1月15日-19日 武田薬品研修所
5. 山口圭一、鎌足雄司、福岡万佑子、宮地礼司、桑田一夫：ダブル pH ジャンプによる H2 アミロイド線維のほぼ可逆的な構造変化 第13回蛋白質科学会年会 6月12日-14日 とりぎん文化会館
6. 山口圭一、鎌足雄司、福岡万佑子、宮地礼司、桑田一夫：Nearly reversible conformational change of H2 amyloid fibrils as revealed by pH-jump experiments. Asian Pacific Prion Symposium 2013 7月21日-22日 ハウステンボス
7. 馬彪、桑田一夫：New method for discovery of novel anti-prion compounds: Intermediate structure-based drug design (IBDD) Asian Pacific Prion Symposium 2013 7月21日-22日 ハウステンボス
8. 桑田一夫：Application アミロイド 2 8月8日-9日 X-FEL 第2回会合 独立行政法人理化学研究所 池之端研究棟セミナー室
9. ワリード・オスマン、桑田一夫：Structure-based drug design of small molecules for the differentiation of induced pluripotent stem (iPS) cells 11月25日-26日 Small RNAs to Stem Cells & Epigenetic Reprogramming Asia-2013 Meeting 東京大学 本郷キャンパス
10. 桑田一夫：プリオン蛋白質が形成するアミロイド線維の構造とダイナミクス 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班プリオン班」「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」平成 25 年度合同研究報告会 1月20日-21日 アルカディア市ヶ谷
11. 山口圭一、桑田一夫：X 線自由電子レーザーによるアミロイド線維の一分子構造解析を目指して 第三回岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム 3月18日 岐阜大学医学部
12. 桑田一夫(招待講演)：メディカルシャペロンによるプリオン病の治療 プリオンに関する講演会 3月18日 臨床研究情報センター
13. 浜口 毅、坂井健二、篠原もえ子、野崎一

平成25年度

1. 桑田一夫(招待講演)：MEDICAL CHAPERONE - A NOVEL STRATEGY FOR THE LOGICAL DRUG DESIGN. DRUG DISCOVERY & THERAPY WORLD CONGRESS 2013 6月2日-8日 Boston, USA
2. 桑田一夫(招待講演)：Logical design of a medical chaperone for prion diseases. 韓国蛋白質学会 6月17日-19日 大田広域市, 韓国
3. 桑田一夫：Medical chaperone- a novel strategy for the logical drug design for prion diseases. Asian Pacific Prion Symposium 2013 7月21日-22日 ハウステンボス

- 朗、太組一朗、三條伸夫、中村好一、北本哲之、齊藤延人、水澤英洋、山田正仁：わが国の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の特徴：海外例との比較。第 54 回日本神経学会学術大会、東京、5.29-6.1、2013。
14. 能勢裕里江、三條伸夫、稲次基希、古木美紗子、阿部圭輔、大久保卓哉、石橋哲、関口輝彦、横田隆徳、大野喜久郎、水澤英洋。Tumefactive demyelinating disease におけるステロイド治療反応性と再発について。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5 月 29 日、2013 年
 15. 三條伸夫、三苫博、日熊麻耶、伊藤陽子、堀匠、水澤英洋。歩行解析器を用いたアルツハイマー病における歩行障害の解析。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5 月 31 日、2013 年
 16. 馬嶋貴正、三條伸夫、松田博史、横田隆徳、水澤英洋。多発性硬化症(MS)患者における認知機能低下と MRI での白質萎縮の相関。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5 月 30 日、2013 年
 17. 古川迪子、三條伸夫、石橋哲、大久保卓哉、石川欽也、水澤英洋。ハンチントン病患者における尾状核萎縮の画像的評価。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、6 月 1 日、2013 年
 18. 堀匠、三條伸夫、水澤英洋。日本人の軽度認知機能障害患者の転化予測における SPECT での楔前部血流低下の有用性。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5 月 30 日、2013 年
 19. 浅見裕太郎、大久保卓哉、市野瀬慶子、三條伸夫、横田隆徳、水澤英洋。認知症を合併した筋萎縮性側索硬化症 10 例の臨床的検討。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5 月 29 日、2013 年
 20. Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Hiroshi Mitoma, Yoko Ito, Takumi Hori, Hidehiro Mizusawa. Quantitative analysis of gait disorders in patients with Alzheimer's disease by using a portable gait rhythmograph. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, Jul 13-18, 2013
 21. Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa. Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, Jul 13-18, 2013
 22. 堀匠、三條伸夫、松本裕希子、深山説子、水澤英洋。日本人の軽度認知機能障害患者における視覚性再生検査の特徴。第 18 回認知神経科学会学術集会。2013 年 7 月 27・28 日。東京
 23. Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Masaki Hizume, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Moeko Noguchi-Shinohara, Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Morikawa, Masashi Aoki, Yoshiyuki Kuroiwa, Shigeru Koyano, Masatoyo Nishizawa, Akio Yokoseki, Masatoshi Takeda, Kenji Yoshiyama, Takashi Inuzuka, Yuichi Hayashi, Koji Abe, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Masaki Takao, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Nobuhito Saito, Ichirou Takumi, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. XXI World Congress of Neurology. Vienna, Austria, Sep 21-26, 2013
 24. 古川迪子、三條伸夫、工藤俊介、中道一生、西條政幸、鈴木忠樹、吉岡光太郎、石橋賢士、石原正一郎、石橋哲、大久保卓哉、森尾友宏、江石義信、横田隆徳、水澤英洋。BK ウイルス感染による後根神経節炎が疑われた原発性無ガンマグロブリン血症の 30 歳男性。第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会。2013 年 10 月 11・12 日、宮崎
 25. 浜口毅、坂井健二、野崎一朗、篠原もえ子、太組一朗、三條伸夫、中村好一、北本哲之、齊藤延人、水澤英洋、山田正仁。わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較。第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会。2013 年 10 月 11・12 日、宮崎
 26. 三條伸夫、三苫博、日熊麻耶、水澤英洋。アルツハイマー病における歩行機能と 1 日運動量の解析。第 32 回日本認知症学会学術集会。2013 年 11 月 8 日-10 日、松本
 27. 馬嶋貴正、堀匠、伊丹亮、高橋真、尾崎心、大久保卓哉、石橋哲、宮坂尚幸、三條伸夫、横田隆徳、水澤英洋。発症 1 年 7 ヶ月後の卵巣嚢腫切除にて回復した抗 NMDA 受容体脳炎の 39 歳女性例。第 31 回日本神経治療学会総会。2013 年 11 月 21-23 日、東京
 28. 大津信一、大久保卓哉、石橋哲、三條伸夫、石川欽也、横田隆徳、水澤英洋。小脳・脳幹萎縮を伴う慢性進行型神経ベーチェット病不全型と考えられる 1 例。第 25 回日本神経免疫学会学術集会。2013 年 11 月 27-29 日、

山口

29. 工藤俊介、三條伸夫、古川迪子、吉岡耕太郎、一條真彦、石原正一郎、石橋哲、横田隆徳、北川昌伸、水澤英洋. 後根神経節にCD8陽性Tリンパ球浸潤を伴った原発性無ガンマグロブリン血症の30歳男性. 第25回日本神経免疫学会学術集会. 2013年11月27-29日, 山口
30. 西李依子、石橋哲、三條伸夫、三苫博、斎藤文仁、李鍾昊、寛慎治、横田隆徳、水澤英洋. 多系統萎縮症が疑われるも低力価抗GAD抗体が検出され、免疫グロブリン大量静注療法が有効であった51歳女性例. 第25回日本神経免疫学会学術集会. 2013年11月27-29日, 山口
31. Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Comparison of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and Other countries. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, July 21-22, 2013.
32. Hizume M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion disease in Japan a prospective surveillance from 1999. APPS 2013, Nagasaki, July 21, 2013.
33. Fujita K, Harada M, et al. Thin-slice diffusion-weighted imaging and arterial spin labeling for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, July 21-22, 2013
34. 浜口 毅、坂井健二、篠原もえ子、野崎一朗、太組一朗、三條伸夫、中村好一、北本哲之、齊藤延人、水澤英洋、山田正仁：わが国と海外の硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の比較。第18回日本神経感染症学会総会学術集会、宮崎、10.11-12、2013.
35. Mizusawa H, Nakamura Y, Takumi I, Yamada M. CJD Surveillance in Japan. European CJD Surveillance Network, Oslo, June 6-7, 2013.
36. Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M,

Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Koyano S, Yokoseki A, Yoshiyama K, Takao M, Hayashi Y, Mizusawa H, Prion disease Surveillance Committee, Japan Human prion diseases in Japan: A prospective surveillance from 1999 21st World Congress of Neurology, 2013.9.21-16, Vienna

平成26年度

1. 桑田一夫、山口圭一：CXDIによるアミロイド線維の一分子構造解析 第14回日本蛋白質科学会年会 6月27日 ワークピア横浜/横浜産貿ホール
2. 鎌足雄司、桑田一夫：Sup35天然変性領域のアミロイド構造多形形成機構の解明 第14回日本蛋白質科学会年会 6月27日 ワークピア横浜/横浜産貿ホール
3. 本田諒、山口圭一、桑田一夫：プリオン蛋白質のモンテグロビュール状態の発見とオリゴマー形成との関連 第14回日本蛋白質科学会年会 6月27日 ワークピア横浜/横浜産貿ホール
4. 桑田一夫、山口圭一：キネティックNMRによるタンパク質の‘かたち’の進化の観測 第53回NMR討論会 11月4日 大阪大学コンベンションセンター
5. 小栗 弘成、遠藤 智史、宮城 菜未希、胡大イ、荒井 裕貴、松永 俊之、五十里 彰、桑田 一夫、原 明、合田 浩明、豊岡 尚樹：カルボニル還元酵素(CBR1)阻害活性を有する8-Hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-carboxamide誘導体の創製 第32回メディシナルシンポジウム11月26日~28日 神戸国際会議場
6. 真崎悠、小林周、関口優希、笠口友隆、中迫雅由、山口圭一、桑田一夫、亀田啓、福井直也、河田康志、高山裕貴、山本雅貴：XFEL低温コヒーレントX線回折イメージングによるアミロイド繊維凝集体の構造研究 第28回日本放射光学会年会・放射光化学合同シンポジウム 2015年1月12日
7. 桑田一夫：プリオン病治療体制の整備 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患—プリオン病治療体制の確立に向けて— 2015年2月14日 名古屋国際会議場
8. 桑田一夫、本田諒：プリオン蛋白質のミスフォールディング過程におけるモルテングロビュール状態 第四回岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム 2015年3月5日 岐阜薬科大学

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

・アイソトープ標識化合物及びアイソトープ
標識化合物前駆体

発明者：桑田一夫、木村力、武藤淳二、古山
浩子、鈴木正昭、渡辺恭良、土居久志、佐古
健生

特願 2009-218247

出願日 2009年9月21日

特許第 5618042 号 2014年9月26日登録

・プリオンタンパク質構造変換抑制剤及びそ
の利用

発明者：桑田一夫、木村力、武藤淳二

特願 2011-513378

出願日 2010年5月13日

特許第 5665089 号 2015年12月19日登録

・抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその
製造方法、並びにその医薬組成物

発明者：桑田一夫

PCT 出願：PCT/JP2015/52982

出願日 2015年2月3日

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他