

## 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

分担研究者 柴田宏昭 独立行政法人医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター プロジェクト研究員

**研究要旨** クロイツフェルト・ヤコブ病などを含むプリオン病は、多くの治療研究がなされているが、未だ有効な治療法が確立されていない。低分子シャペロン P092 塩をプリオン感染させたマウスに投与したところ、有意な寿命の延命効果が見られたことから、抗プリオン治療薬として有望されている。そこで、ヒトに近いサルを用いたプリオン病モデルによる P092 の評価をおこなうこととした。プリオン病のひとつである牛海綿状脳症（BSE）プリオンに感染したサルを 3 群、1) 感染 10 ヶ月目の発症前から投与を開始した群（発症前投薬群）、2) 感染 16 ヶ月目の発症後から投薬を開始した群（発症後投薬群）、2) 非投薬群各 2 頭に分け、臨床経過の比較を行った。その結果、非投薬群と比較して、発症前投薬群の 2 頭及び発症後投薬群の 1 頭において、臨床症状の明らかな遅延が認められた。P092 は、動物種やプリオン株に関係なく、抗プリオン効果を有することが示唆された。

### A. 研究目的

低分子シャペロン P092 塩をプリオン（福岡 1 株）感染マウスに腹腔内投与すると、有意な延命効果が示されている。本研究では、BSE プリオン（C-BSE）に感染したサルにおいても P092 が、抗プリオン効果を有するのか、その有効性と安全性を評価するために、C-BSE 感染ウシ脳乳剤を接種、発症したカニクイザルの脳乳剤（サル馴化 BSE プリオン）を脳内接種した C-BSE 感染ザルを 3 群に分け、発症前投薬群、発症後投薬群、非投薬群間で臨床経過の比較を行った。

### B. 研究方法

#### 1) 供試動物

新日本科学で繁殖された雄カニクイザル 6 頭（1.3～2.3 歳）を用いた供試動物は、医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターの P3 実験動物施設のアイソレーター内ステンレス製ケージにおいて馴化、飼養後、感染実験を開始した。アイソレーター内環境は室温 23-27℃、相対湿度 50-60%、12 時間照明（7 時～19 時）に設定し、アイソレーターの全面及び側面は透明になっており、他のアイソレーター内で飼養されているサルの体動、声を感じることでできる環境とした。また、ストレス軽減のためにケージ内にコングトイ等を入れた。飼料は固形飼料（CMK-2; CLEA Japan, Inc.）70 g とリンゴ 100 g を 1 日 1 回給餌した。

#### 2) 接種方法

塩酸ケタミンとキシラジンの混合麻酔下のカニクイザルの頭部を剃毛し、イソジンで消毒後、頭皮膚切開し、左側頭部頭蓋骨に直径 2 mm の穿孔部を作製し、C-BSE（定型 BSE JP/8 和歌山）感染ウシ脳乳剤を脳内接種・発症したカニクイザル(#7)の 10%脳乳剤 0.2 mL を線条体に注入した。注入後、皮膚を縫合し、手術日より 3 日間抗生物質及び鎮痛剤を筋肉内投与をした。

#### 3) 材料採材方法

接種後、定期的に血液、尿、唾液及び脳脊髄液（CSF）を採取した。採血は塩酸ケタミン麻酔下で大腿静脈より行った。CSF は塩酸ケタミン麻酔下で背部剃毛し、イソジンで消毒後、第 3～5 腰椎椎間より採取した。

安楽死は塩酸ケタミン筋肉内投与による鎮静後、ペントバルビタール静脈内投与による深麻酔下において、放血後過剰のペントバルビタール投与を行った。安楽死後、脳及び主要臓器の組織の一部を摘出し、凍結保存及びホルマリン浸漬を行った。

#### 4) P092 投薬方法

C-BSE 接種サルを 3 群に分けた。I) 発症前投薬群：2 頭（#3, #4）は、発症前の接種 10 ヶ月目より P092 溶液を毎週 10 mg/kg で伏在静脈または撓側皮静脈より点滴静注した（100 mL/h）。接種 13 ヶ月目より隔週 10 mg/kg に、接種 14 ヶ月目より隔週 2 mg/kg に、接種 16 ヶ月目より毎週 2 mg/kg

に投薬を変更した。II)発症後投薬群:2頭(#1, #5)は、発症前投薬群と同様の投薬スケジュールで接種10ヶ月目より生理食塩水の点滴静注を行い、発症後の接種16ヶ月目よりP092溶液を毎週2mg/kgで点滴静注を開始した。III)非投薬群:2頭(#2, #6)は、発症前投薬群と同様の投与スケジュールで接種10ヶ月目より生理食塩水の点滴静注を開始した。

#### 4) MRI 撮像

P3動物実験区域内で管理されている動物は生存したまま管理区域外への搬出ができないため、MRI撮像は安楽死直後に行った。安楽死したサルは密封コンテナに封じ込めてMRI室に搬送した。発症したカニクイザルは塩酸ケタミンにより鎮静後、ヘパリンを静脈内注射し全身血液の凝固防止を行った後、ペントバルビタールナトリウム過剰投与により安楽死を行った。アクリル製密封型コンテナに動物を保定してMRI撮像室への移動を行った。MRI撮像は3T MRI装置(MAGNETOM Allegra [Siemens社])を用いた。カニクイザルの脳撮像に際し、空間分解能・解像度を上げるために撮像視野を小さくし、高いS/Nを持つ撮像条件を設定し、ヒト用ヘッドコイルのCP型コイルを用いてT1-3D、T2、プロトン強調画像、Flair画像を撮像した。

(倫理面への配慮)

C-BSE接種サルはすべて改良型のP3アイソレータケージ内に収容した。本アイソレータはサル類が社会的動物であることを考慮して、アイソレータ内で視覚、聴覚による相互の社会的コミュニケーションを可能とするよう改良した。また、材料採取においては麻酔下において実施した。臨床症状発現後は症状に応じて、健康状態を維持すべく給餌方法の対応及び輸液療法等による維持管理を行った。

安楽死は塩酸ケタミンによる鎮静後、過剰量のペントバルビタールナトリウム静脈内投与により行った。

動物実験の実施に当たっては、「動物の愛護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼養及び保管に関する基準」、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験棟の実施に関する基本指針」を遵守し、医薬基盤研究所動物実験委員会の承認を得て行った。病原体の取扱については、医薬基盤研究所バイオセーフティー委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

#### 1) 投薬方法の変更

発症前投薬群では、感染10ヶ月目よりP092溶液を毎週10mg/kgで点滴静注を始めたが、投薬3ヶ月目より、2頭とも点滴ルートの静脈及びその血管周辺組織の硬化に伴い、点滴ルートの確保が難しくなったため、投薬4ヶ月目より投与を隔週に変更した。また、手の運動機能障害も観られ、投薬4ヶ月目より投薬量を2mg/kgに変更した。投薬量を減らした結果、静脈及びその周辺の硬化は回復し、静脈の点滴ルートの確保が出来るようになった。その後、投薬に伴う有害事象がなかったため、投薬6ヶ月目より投薬量は変えず毎週投薬に変更した。発症後投薬群の毎週2mg/kg及び非投薬群の生理食塩水の点滴静注では、有害事象は起こらなかった。

#### 2) 臨床症状

感染15~16ヶ月目より、非投薬群及び発症後投薬群の計4頭が発症し始めた。その時点で発症前投薬群の2頭(#3, #4)は、臨床症状はほとんど呈していなかった。その後、非投薬群2頭(#2, #6)及び発症後投薬群の1頭(#1)の臨床症状は悪化し、予後不良により、3頭とも感染19ヶ月目に安楽死を行った。発症の遅延が認められた発症前投薬群及び発症後投薬群の1頭に関しては、その後、臨床発現が緩徐に進行した。

#### 3) 脳MRI画像解析

安楽死直後のMRI撮像において、発症した3頭とも脳室拡張による脳の委縮の所見と、Flair画像では大脳皮質辺縁、海馬、小脳で高信号域が認められた(図1)。

### D. 考察

C-BSE感染カニクイザルを用い、P092の有効性と安全性を評価した。感染15~16ヶ月目より、非投薬群(#2, #6)及び発症後投薬群(#1, #5)で発症し始めたが、その時点で発症前投薬群(#3, #4)はほとんど発症しておらず、少なくとも発症半年前からの投薬により、発症の遅延効果が示唆された。発症後投薬群の内、1頭(#5)は発症直後から投薬を開始したが、発症前投薬群と同様に発症の遅延効果が示唆された。しかしながら、発症後投薬群のもう1頭(#1)は投薬によるに効果があまり観られず、非投薬群と同じ臨床経過を呈した。これは投薬を開始した時期が発症直後ではなく、発症後1ヶ月ほど過ぎ、抗プリオン効果を示せなかったものと推察された。従って、投薬時期が重要と考えられる。発症の遅延が認められた発症前投薬群(#3, #4)及び発症後投薬群の1頭(#5)に関しては、その後、臨床発現が緩徐に進行したことから、P092は完全に発症を抑制することは難

しいことが示唆された。

今後、病理解析や経時的に採取した体液類サンプルの解析等を通じ、P092 投薬による発症遅延を裏付けるデータを出していく必要がある。

当初、P092 の毎週 10 mg/kg 点滴静注では、点滴ルートである静脈の血管壁及びその血管周辺の組織が硬化する事象が生じたが、その後、投薬量を 2 mg/kg に減らした結果、回復したことから、投薬量による一過性の有害事象と推察された。なお、別のサルへの P092 単回投与実験により、2 mg/kg 隔週投与でも十分な脳内濃度を維持されることが示唆されている。

P092 をプリオン感染マウスに腹腔内投与すると、有意な延命効果が示されていたが、C-BSE 感染カニクイザルにおいても、投薬群と非投薬群の臨床経過の比較より P092 が抗プリオン効果の有効性が示唆された。

#### E. 結論

C-BSE 発症カニクイザルへの発症前 P092 投薬により、発症を遅らせる効果が示唆された。従って、P092 は、動物種やプリオン株に関係なく、抗プリオン効果を有することが示唆された。P092 の抗プリオン製剤としての臨床応用が期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

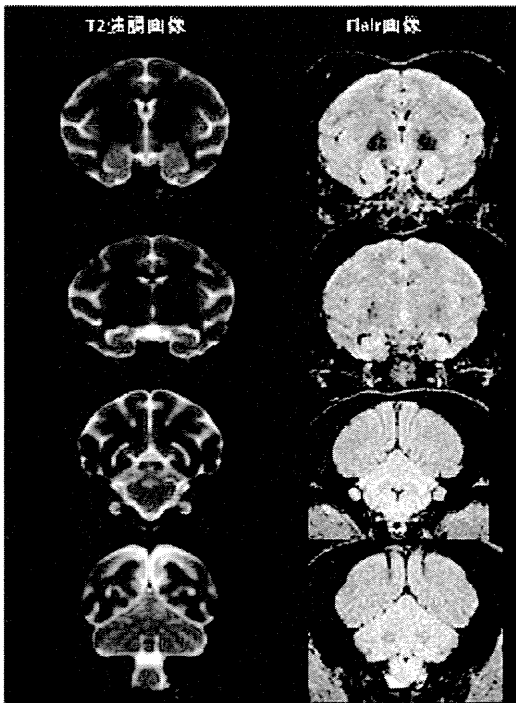
#### G. 研究発表

特になし。

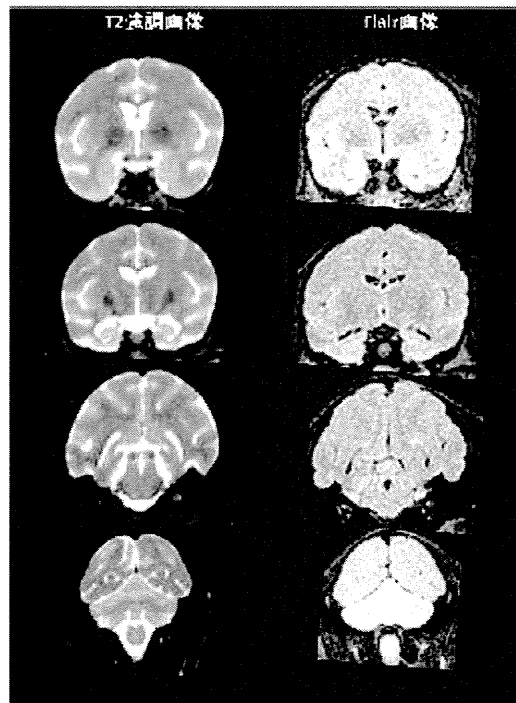
#### H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

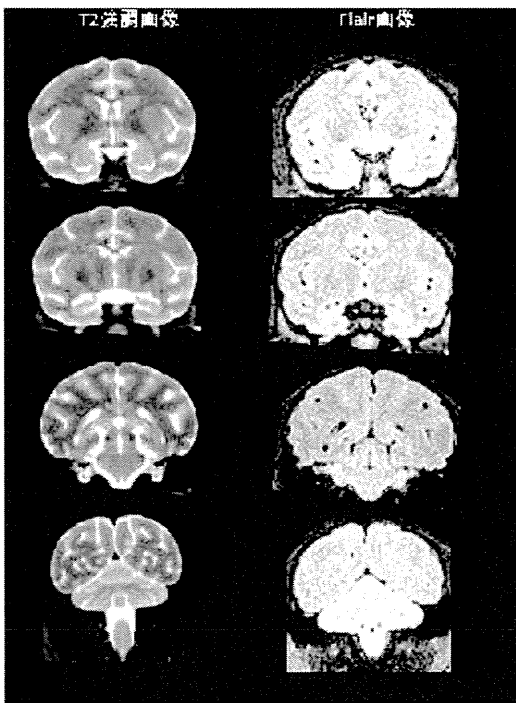
A



B



C



D

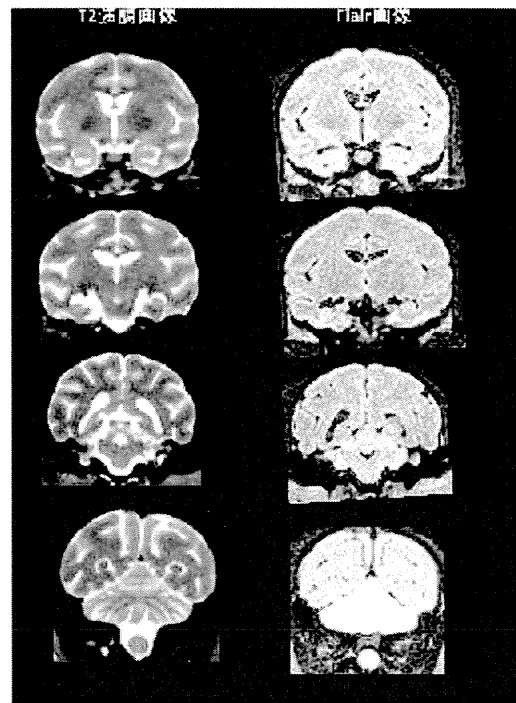


図1、プリオン病発症カニクイザルの安楽殺直後のMRI画像  
 各パネルの左側はT2強調画像、右側はFlair画像。(A) 非感染正常カニクイザル脳 (B) 発症後投薬群 (#1) 発症カニクイザル脳。(C) 非投薬群 (#2) 発症カニクイザル脳。(D) 発症後投薬群 (#6) 発症カニクイザル脳。

### [III] 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (英文原著)

1	発表者氏名	Le Chang, Takeshi Ishikawa, Kazuo Kuwata, Shoji Takada.						
	論文タイトル名	Protein-specific force field derived from the fragment molecular orbital method can improve protein-ligand binding interactions.						
	発表誌名	Journal of Computational Chemistry	巻号	34(14)	ページ	1251-1257	出版年	2013
2	発表者氏名	T. Ishikawa, R. R. Burri, Yuji O. Kamatari, S. Sakuraba, N. Matubayasi, A. Kitao, K. Kuwata.						
	論文タイトル名	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.						
	発表誌名	Physical chemistry chemical physics	巻号	15(10)	ページ	3646-3654	出版年	2013
3	発表者氏名	K. Takemura, R. R. Burri, T. Ishikawa, T. Ishikura, S. Sakuraba, N. Matubayasi, K. Kuwata, A. Kitao.						
	論文タイトル名	Free-energy analysis of lysozyme-triNAG binding modes with all-atom molecular dynamics simulation combined with the solution theory in the energy representation.						
	発表誌名	Chemical physics letters	巻号	559	ページ	94-98	出版年	2013
4	発表者氏名	Mashima Tsukasa, Nishikawa Fumiko, Kamatari Yuji, Fujiwara Hiromichi, Saimura Masayuki, Nagata Takashi, Kodaki Tsutomu, Nishiwaka Satoshi, Kuwata Kazuo, Katahira Masato.						
	論文タイトル名	Anti-prion activity of an RNA aptamer and its structural basis.						
	発表誌名	Nucleic Acids Research	巻号	41(2)	ページ	1355-1362	出版年	2013
5	発表者氏名	Takuya Okamoto, Takeshi Ishikawa, Yoshiyuki Koyano, Norifumi Yamamoto, Kazuo Kuwata, Masataka Nagaoka.						
	論文タイトル名	A minimal implementation of the AMBER-PAICS interface for Ab initio FMO-QM/MM-MD simulation.						
	発表誌名	Bulletin of the Chemical Society of Japan	巻号	86(2)	ページ	210-222	出版年	2013
6	発表者氏名	Yuji Kamatari, Yosuke Hayano, Kei-ichi Yamaguchi, Junji Hosokawa-Muto, *Kazuo Kuwata.						
	論文タイトル名	Characterizing antiprion compounds based on their binding properties to prion proteins: Implications as medical chaperones.						
	発表誌名	Protein Science	巻号	22(1)	ページ	22-34	出版年	2013
7	発表者氏名	Ishikawa Takeshi, Kuwata Kazuo.						
	論文タイトル名	RI-MP2 Gradient Calculation of Large Molecules Using the Fragment Molecular Orbital Method.						
	発表誌名	Journal of Physical Chemistry Letters	巻号	3(3)	ページ	375-379	出版年	2012
8	発表者氏名	Kazunori Yamada, Hiroko Koyama, Kyoji Hagiwara, Atsushi Ueda, Yutaka Sasaki, Shin-nosuke Kanesashi, Ryuki Ueno, Hironori K. Nakamura, Kazuo Kuwata, Kazufumi Shimizu, Masaaki Suzuki, Yoko Aida.						
	論文タイトル名	Identification of a novel compound with antiviral activity against influenza A virus depending on PA subunit of viral RNA polymerase.						
	発表誌名	Microbes and Infection	巻号	14(9)	ページ	740-747	出版年	2012
9	発表者氏名	Koji Fujita, Masafumi Harada, Makoto Sasaki, Tatsuhiko Yuasa, Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Yusei Shiga, Katsuya Satoh, Ryuichiro Atarashi, Susumu Shirabe, Ken Nagata, Tetsuya Maeda, Shigeo Murayama, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa.						
	論文タイトル名	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.						
	発表誌名	BMJ open	巻号	2(1)	ページ	e000649	出版年	2012

10	発表者氏名	Yasuhiro Yoshikawa, Motohiro Horiuchi, Naotaka Ishiguro, Mutsuyo Kadohira, Satoshi Kai, Hidehiro Mizusawa, Chisato Nagata, Takashi Onodera, Tetsutaro Sata, Toshiyuki Tsutsui, Masahito Yamada, Shigeki Yamamoto.						
	論文タイトル名	Alternative BSE risk assessment methodology for beef and beef offal imported into Japan.						
	発表誌名	The Journal of veterinary medical science	巻号	74(8)	ページ	959-968	出版年	2012
11	発表者氏名	Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Makoto Tomita, Hidehiro Mizusawa.						
	論文タイトル名	Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments.						
	発表誌名	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	巻号	35(3-4)	ページ	165-176	出版年	2013
12	発表者氏名	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.						
	論文タイトル名	Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases.						
	発表誌名	PLoS One	巻号	8(3)	ページ	e60003	出版年	2013
13	発表者氏名	Kazunori Sano, Katsuya Satoh, Ryuichiro Atarashi, Hiroshi Takashima, Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida, Nobuo Sanjo, Hiroyuki Murai, Hidehiro Mizusawa, Matthias Schmitz, Inga Zerr, Yong-Sun Kim, Noriyuki Nishida.						
	論文タイトル名	Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay.						
	発表誌名	PLoS One	巻号	8(1)	ページ	e54915	出版年	2013
14	発表者氏名	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.						
	論文タイトル名	FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice.						
	発表誌名	<i>Autophagy</i>	巻号	9(9)	ページ	1386-1394	出版年	2013
15	発表者氏名	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.						
	論文タイトル名	Synthesis of an 11C-Labeled Antiprion GN8 Derivative and Evaluation of Its Brain Uptake by Positron Emission Tomography.						
	発表誌名	ChemMedChem	巻号	8(7)	ページ	1035-1039	出版年	2013
16	発表者氏名	Satoshi Endo, Dawei HU, Miho Suyama, Toshiyuki Matsunaga, Kenji Sugimoto, Yuji Matsuya, Ossama El-Kabbani, Kazuo Kuwata, Akira Hara, Yukio Kitade, Naoki Toyooka.						
	論文タイトル名	Synthesis and structure-activity relationship of 2-phenyliminochromene derivatives as inhibitors for AKR1B10.						
	発表誌名	Bioorganic & Medicinal Chemistry	巻号	21(21)	ページ	6378-6384	出版年	2013
17	発表者氏名	Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Mayuko Fukuoka, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata.						
	論文タイトル名	Nearly Reversible Conformational Change of Amyloid Fibrils as Revealed by pH-Jump Experiments.						
	発表誌名	Biochemistry	巻号	52(39)	ページ	6797-6806	出版年	2013
18	発表者氏名	Kuwata Kazuo.						
	論文タイトル名	Logical Design of Medical Chaperone for Prion Diseases.						
	発表誌名	Current topics in medicinal chemistry	巻号	13(19)	ページ	2432-2440	出版年	2013
19	発表者氏名	Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Makoto Tomita, Hidehiro Mizusawa.						
	論文タイトル名	Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments.						

	発表誌名	<i>Dementia and Geriatric Cognitive Disorders</i>	巻号	35巻	ページ	165-176	出版年	2013
20	発表者氏名	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						
	論文タイトル名	Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases						
	発表誌名	PLoS One	巻号	8(3)	ページ	e60003	出版年	2013
21	発表者氏名	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						
	論文タイトル名	Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay						
	発表誌名	PLoS One	巻号	8(1)	ページ	e54915	出版年	2013
22	発表者氏名	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						
	論文タイトル名	Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan						
	発表誌名	J Neurol Neurosurg Psychiatry	巻号	in press	ページ	-	出版年	2013
23	発表者氏名	Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada						
	論文タイトル名	Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study						
	発表誌名	BMJ Open	巻号	3	ページ	e003400	出版年	2013
24	発表者氏名	Zen Kobayashi, Miho Akaza, Yoshiyuki Numasawa, Shoichiro Ishihara, Hiroyuki Tomimitsu, Kazuo Nakamichi, Masayuki Saijo, Tomohiro Morio, Norio Shimizu, Nobuo Sanjo, Shuzo Shintani, Hidehiro Mizusawa						
	論文タイトル名	Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection						
	発表誌名	Journal of the Neurological Sciences	巻号	324	ページ	190-194	出版年	2013
25	発表者氏名	Yohsuke Yagi, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa						
	論文タイトル名	Tacrolimus monotherapy: a promising option for ocular myasthenia gravis						
	発表誌名	European Neurology	巻号	69	ページ	344-345	出版年	2013
26	発表者氏名	Honda RP, Kei-ichi Yamaguchi, Kuwata K						
	論文タイトル名	Acid-induced Molten Globule State of a Prion Protein: Crucial Role of Strand 1-Helix 1-Strand 2 Segment						
	発表誌名	The Journal of biological chemistry	巻号	289(44)	ページ	30355-30363	出版年	2014
27	発表者氏名	Yoshikawa Y, Horiuchi M, Ishiguro N, Kadohira M, Kai S, Mizusawa H, Nagata C, Onodera T, Sata T, Tsutsui T, Yamada M, Yamamoto S.						
	論文タイトル名	Alternative BSE Risk Assessment risk assessment methodology for beef and Beef Offal beef offal imported into Japan.						
	発表誌名	J Vet Med Sci	巻号	74	ページ	959-68	出版年	2012
28	発表者氏名	Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H.						
	論文タイトル名	Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases.						
	発表誌名	PLoS ONE	巻号	8	ページ		出版年	2013
	発表者氏名	Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M.						



29	論文タイトル名	Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan.						
	発表誌名	J Neurol Neurosurg Psychiatry	巻号	84	ページ	1171-5	出版年	2013
30	発表者氏名	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.						
	論文タイトル名	Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay.						
	発表誌名	PLoS ONE	巻号	8	ページ		出版年	2013
31	発表者氏名	Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M.						
	論文タイトル名	Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study.						
	発表誌名	BMJ Open	巻号	3	ページ		出版年	2013
32	発表者氏名	Furukawa F, Ishibashi S, Sanjo N, Yamashita H, Mizusawa H.						
	論文タイトル名	Serial magnetic resonance imaging changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene.						
	発表誌名	JAMA Neurology	巻号	71	ページ	1186-7	出版年	2014
33	発表者氏名	Hattori T, Orimo S, Hallett M, Wu T, Inaba A, Azuma R, <u>Mizusawa H</u>						
	論文タイトル名	Relationship and factor structure in multisystem neurodegeneration in Parkinson's disease.						
	発表誌名	Acta Neurol Scand	巻号	130(6)	ページ	347-53	出版年	2014
34	発表者氏名	Hattori T, Arai A, Yokota T, Imadome K, Tomimitsu H, Miura O, <u>Mizusawa H</u>						
	論文タイトル名	Immune-mediated Neuropathy with Epstein-Barr virus-positive T-cell Lymphoproliferative Disease						
	発表誌名	Intern Med	巻号	54(1)	ページ	69-73	出版年	2015
35	発表者氏名	Nishina T, Numata J, Nishina K, Yoshida-Tanaka K, Nitta K, Piao W, Iwata R, Ito S, Kuwahara H, Wada T, <u>Mizusawa H</u> , Yokota T						
	論文タイトル名	Chimeric antisense oligonucleotide conjugated to $\alpha$ -Tocopherol						
	発表誌名	Mol Ther Nucleic Acids.	巻号	4	ページ	220	出版年	2015
36	発表者氏名	Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, <u>Mizusawa H</u>						
	論文タイトル名	Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999-2012.						
	発表誌名	J Epidemiol.	巻号	25(1)	ページ	8-14	出版年	2015
37	発表者氏名	Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagat						
	論文タイトル名	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						
	発表誌名	BMJ Open	巻号	2	ページ	e000649	出版年	2012
38	発表者氏名	Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Makoto Tomita, Hidehiro Mizusawa						
	論文タイトル名	Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments						
	発表誌名	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	巻号	35	ページ	165-176	出版年	2013

39	発表者氏名	Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Yusei Shiga, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Na						
	論文タイトル名	Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases						
	発表誌名	PLoS One	巻号	8	ページ	e60003	出版年	2013
40	発表者氏名	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						
	論文タイトル名	Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan						
	発表誌名	Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry	巻号	84	ページ	1171-1175	出版年	2013
41	発表者氏名	Zen Kobayashi, Miho Akaza, Yoshiyuki Numasawa, Shoichiro Ishihara, Hiroyuki Tomimitsu, Kazuo Nakamichi, Masayuki						
	論文タイトル名	Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection						
	発表誌名	Journal of the Neurological Sciences	巻号	324	ページ	190-194	出版年	2013
42	発表者氏名	Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kir						
	論文タイトル名	Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay						
	発表誌名	PLoS One	巻号	8	ページ	e54915	出版年	2013
43	発表者氏名	Yu Mizuno, Yasuhisa Sakurai, Izumi Sugimoto, Keiko Ichinose, Shoichiro Ishihara, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Toru Mannen						
	論文タイトル名	Delayed leukoencephalopathy after carbon monoxide poisoning presenting as subacute dementia						
	発表誌名	Internal Medicine	巻号	53	ページ	1441-1445	出版年	2014
44	発表者氏名	Fumiko Furukawa, Satoru Ishibashi, Nobuo Sanjo, Hiroshi Yamashita, Hidehiro Mizusawa						
	論文タイトル名	Serial magnetic resonance imaging changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene						
	発表誌名	JAMA Neurology	巻号	71	ページ	1186-1187	出版年	2014
45	発表者氏名	Temu Qina, Nobuo Sanjo, Masaki Hizume, Maya Higuma, Makoto Tomita, Ryuichiro Atarashi, Katsuya Satoh, Ichiro No						
	論文タイトル名	Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene						
	発表誌名	BMJ Open	巻号	4	ページ	e004968	出版年	2014
46	発表者氏名	Yosikazu Nakamura, Ryusuke Ae, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizus						
	論文タイトル名	Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012						
	発表誌名	Journal of Epidemiology	巻号	25	ページ	8月14日	出版年	2015
47	発表者氏名	Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota, Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa						
	論文タイトル名	Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis						
	発表誌名	Neurology and Clinical Neuroscience	巻号		ページ	in press	出版年	2014
48	発表者氏名	Kimura N, Okabayashi S, Ono F.						
	論文タイトル名	Dynein dysfunction disrupts $\beta$ -amyloid clearance in astrocytes through endocytic disturbances.						

	発表誌名	Neuroreport.	巻号	7;25(7)	ページ	514-20	出版年	2014
49	発表者氏名	Murayama Y, Masujin K, Imamura M, Ono F, Shibata H, Tobiume M, Yamamura T, Shimozaki N, Terao K, Yamakawa Y,						
	論文タイトル名	Ultrasensitive detection of PrP(Sc) in the cerebrospinal fluid and blood of macaques infected with bovine spongiform encephalopathy prion.						
	発表誌名	J Gen Virol.	巻号	95(Pt 11)	ページ	2576-88.	出版年	2014
50	発表者氏名	Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H						
	論文タイトル名	Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene.						
	発表誌名	BMJ Open	巻号	4(5)	ページ	e004968	出版年	2014
51	発表者氏名	Akasaka K, Maeno A, Murayama T, Tachibana H, Fujita Y, Yamanaka H, Nishida N, Atarashi R:						
	論文タイトル名	Pressure-assisted dissociation and degradation of "proteinase K-resistant" fibrils prepared by seeding with scrapie-infected hamster prion protein.						
	発表誌名	Prion	巻号	8(4)	ページ	314-318	出版年	2014
52	発表者氏名	Sano K, Atarashi R, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Nishida N						
	論文タイトル名	Conformational properties of prion strains can be transmitted to recombinant prion protein fibrils in real-time quaking-induced conversion.						
	発表誌名	J Virol	巻号	88(20)	ページ	11791-11801	出版年	2014

雑誌 (和文総説)

1	発表者氏名	桑田一夫						
	論文タイトル名	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—)						
	発表誌名	YAKUGAKU ZASSHI	巻号	132(8)	ページ	873-879	出版年	2012
2	発表者氏名	三條伸夫, 水澤英洋						
	論文タイトル名	急速に進行する認知症としてCreutzfeldt-Jakob病(CJD)がありますが、臨床症状や検査所見を教えてください。In						
	発表誌名	認知症診療Q&A92	巻号		ページ	103-105	出版年	2012
3	発表者氏名	水澤英洋						
	論文タイトル名	ヒトのプリオン病とBSE医療に携わる者すべてがこの疾患を理解し、感染予防と根本的治療を目指すべきです。						
	発表誌名	食肉の安全・安心と栄養機能.	巻号		ページ	70-74	出版年	2012
4	発表者氏名	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						
	論文タイトル名	プ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						
	発表誌名	NEUROINFECTION	巻号	18巻1号	ページ	35-40	出版年	2013
5	発表者氏名	三浦義治, 岸田修二, 水澤英洋						
	論文タイトル名	プリオン病・亜急性硬化性全脳炎すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた, 考え方とその対応.						
	発表誌名		巻号		ページ	248-252	出版年	2013

6	発表者氏名	三條伸夫, 水澤英洋						
	論文タイトル名	プリオン病. In						
	発表誌名	今日の神経疾患 治療指針 第2版	巻号		ページ	458-464	出版年	2013
7	発表者氏名	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						
	論文タイトル名	プ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						
	発表誌名	NEUROINFECTION	巻号	18	ページ	35-40	出版年	2013
8	発表者氏名	三條伸夫						
	論文タイトル名	プリオン病						
	発表誌名	神経内科研修ノート	巻号		ページ	372-375	出版年	2014
9	発表者氏名	水澤英洋.						
	論文タイトル名	プリオン病. In						
	発表誌名	プリオン病診療ガイドライン 2014	巻号		ページ	1-41	出版年	2014
10	発表者氏名	能勢裕里江, 水澤英洋						
	論文タイトル名	プリオン病 生涯教育シリーズ-87						
	発表誌名	生涯教育シリーズ-87	巻号	第143巻 特別号	ページ	415-417	出版年	2014
11	発表者氏名	三條伸夫, 水澤英洋						
	論文タイトル名	VII. プリオン病. 神経感染症を極める アクチュアル 脳・神経疾患の臨床.						
	発表誌名	アクチュアル 脳・神経疾患の臨床	巻号		ページ	278-285	出版年	2014
12	発表者氏名	三條伸夫, 水澤英洋						
	論文タイトル名	感染症関連ガイドラインと使用法の注意 プリオン病. 神経感染症を極める						
	発表誌名	アクチュアル 脳・神経疾患の臨床	巻号		ページ	352-354	出版年	2014
13	発表者氏名	佐藤克也, 新 竜一郎, 西田教行						
	論文タイトル名	プリオン病の新しい診断法						
	発表誌名	Dementia Japan	巻号	28(2)	ページ	189-196	出版年	2014

書籍

なし

[IV] 研究成果の刊行物・別刷

# 革新的医療研究開発で挑む 神経変性疾患

—プリオン病治験体制の確立に向けて—

シンポジウム世話人代表

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

桑田 一夫

抄録集

平成27年

日時

**2/14** **土** 13:00~18:50

場所

**名古屋国際会議場 国際会議室**

愛知県名古屋市熱田区熱田西町 1-1

主催

国立大学法人 岐阜大学

共催

一般社団法人 ARO 協議会  
公益財団法人 先端医療振興財団

後援

文部科学省、厚生労働省

## ■ 主催者ご挨拶



## シンポジウムの開催にあたって

シンポジウム世話人代表・実行委員長  
岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

**桑田 一夫**

厚生労働省の推計によれば、2025年には認知症の人は約700万人前後になり、65歳以上高齢者に対する割合は5人に1人となる見込みです。平成27年1月27日に発表された新オレンジプランでは、認知症の予防法、診断法、治療法の開発を推進することが明記されています。平成27年4月1日には独立行政法人日本医療研究開発機構が発足し、アカデミアが一丸となって医薬品医療機器開発に本格的に取り組みはじめます。本シンポジウムでは、認知症のなかでも、希少疾患であるプリオン病に焦点をあて、その治療薬開発を主要なテーマとして取り上げたいと存じます。

プリオン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患は、異常な構造を有する蛋白質が自己複製し、やがて脳の神経細胞が死滅する病気です。その治療には、正常な構造を安定化させ、異常な構造を抑制する薬剤を開発する必要があります。現代における量子サイエンスの発展に伴い、目的に合う分子を論理的に設計・合成することが可能となりました。しかし、それが薬剤となるためには、薬事法及びICHに基づくレギュラトリーサイエンスを通じて、その効果と安全性が実証されなければなりません。これらの多くの難題を克服し、プリオン病（ヤコブ病などを含む）の治験体制が確立されようとしています。その現況を分かりやすく、市民の皆様にお伝えするのが本シンポジウムの狙いです。

私が医学生時代の頃（1980年代）、神経変性疾患は、原因が不明で治療法もありませんでした。1990年代になると、その原因がそれぞれの疾患特有の蛋白質にあることが分かって来ました。1997年米国のStanley B. Prusiner博士が、クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオン病）の原因となるプリオン（主にプリオン蛋白質からなる）の発見により、ノーベル賞を受賞しました。これ以降、神経変性疾患に関連する蛋白質の研究が進みました。その結果、2010年代にはプリオン病以外の神経変性疾患も基本的には、プリオンライクな原因で発症すると考えられるようになりました。神経変性疾患の原因が分かった事により、その治療薬開発が世界的に進められています。プリオン病に対しても、ドキシサイクリンの治験が欧州で行われましたが、効果のない事が分かりました。本邦においては、プリオン病に対してヒトにはじめて投与する化合物を対象とする世界初の治験体制が出来上がろうとしています。本シンポジウムの成果としてプリオン病治療薬開発戦略について関係者のコンセンサスが得られ、国際治験に向けての産官学連携が促進されることを願っています。

## ■ プログラム

時 間	内 容	掲載ページ
<b>第 1 部</b>	<b>プリオン病制圧戦略</b>	<b>3</b>
	座長：岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授 <b>桑田 一夫</b> 先生	
13:00~13:30	<b>ご挨拶・趣旨説明</b> 「プリオン病制圧戦略について」 先端医療振興財団臨床研究情報センター長 <b>福島 雅典</b> 先生 -----	4
13:30~14:00	「本邦における孤発性 CJD の地域集積性と臨床症状による予後分類 - 難治性疾患克服研究事業データの解析 -」 先端医療振興財団臨床研究情報センター <b>中谷 英仁</b> 先生 -----	8
<b>第 2 部</b>	<b>医師主導治験計画の概要</b>	<b>11</b>
	座長：東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野 客員教授 <b>毛利 資郎</b> 先生	
14:00~14:30	「プリオン病治験体制の整備」 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授 <b>桑田 一夫</b> 先生 -----	12
14:30~15:00	「わが国におけるプリオン病のサーベイランスと臨床研究コンソーシアム JACOP」 国立精神・神経医療研究センター病院 病院長 <b>水澤 英洋</b> 先生 -----	16
15:00~15:30	「国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンターにおける医師主導治験の実際」 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター長 <b>武田 伸一</b> 先生 -----	20
(15:30~15:35) 休憩		
<b>第 3 部</b>	<b>新しい診断法・治療法への取り組み</b>	<b>23</b>
	座長：徳島大学疾患酵素学研究センター 神経変性疾患研究部門 教授 <b>坂口 末廣</b> 先生	
15:35~16:05	「プリオン病の早期画像診断の現状」 岩手医科大学歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授 <b>佐々木 真理</b> 先生 -----	24
16:05~16:35	「プリオン病の超早期診断の試み」 長崎大学大学院歯薬学総合研究科 感染分子解析学分野 教授 <b>西田 教行</b> 先生 -----	28
16:35~17:05	「プリオン病治療実験モデル系確立の試み - 免疫療法と細胞治療の可能性 -」 北海道大学大学院獣医学研究科獣医衛生学教室 教授 <b>堀内 基広</b> 先生 -----	32
(17:05~17:10) 休憩		
<b>第 4 部</b>	<b>プリオン病発症機序の解明</b>	<b>35</b>
	座長：岩手医科大学歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授 <b>佐々木真理</b> 先生	
17:10~17:40	「プリオン病におけるポストゴルジ小胞輸送障害」 徳島大学疾患酵素学研究センター 神経変性疾患研究部門 教授 <b>坂口 末廣</b> 先生 -----	36
17:40~18:10	「動物実験によるプリオン病の病態解析」 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所 <b>横山 隆</b> 先生 -----	40
<b>第 5 部</b>	<b>プリオン病治療の可能性</b>	<b>43</b>
	座長：岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授 <b>桑田 一夫</b> 先生	
18:10~18:20	「プリオン感染ザルを用いた抗プリオン治療薬の有効性・安全性評価」 独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター <b>柴田 宏昭</b> 先生	
18:20~18:40	<b>パネルディスカッション</b> ディスカッションリーダー： <b>坂口 末廣</b> 先生 パネラー： <b>桑田 一夫</b> 先生 <b>水澤 英洋</b> 先生 <b>西田 教行</b> 先生 <b>柴田 宏昭</b> 先生 ---	44
18:40~18:50	<b>まとめ</b> 東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野 客員教授 <b>毛利 資郎</b> 先生 -----	46



## 第 1 部

### プリオン病制圧戦略

座長：岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授 **桑田 一夫** 先生



## 「プリオン病制圧戦略について」

### 福島 雅典 先生

先端医療振興財団臨床研究情報センター長

#### ■ Profile

1973. 4.23 ~ 1974. 3.31	名古屋第二赤十字病院 医員
1976. 4. 1 ~ 1978. 3.31	浜松医科大学 文部教官助手（生化学第一講座）
1978. 4. 1 ~ 2000. 3.31	愛知県がんセンター病院 内科診療科医長
1980. 8.27 ~ 1980.11.27	Visiting Assistant Professor, Baylor College of Medicine, Dept. of Pharmacology, Houston, TX, USA
1992. 4. 1 ~ 2000. 3.31	京都大学講師、浜松医科大学講師（共に非常勤）
2000. 4. 1 ~ 2001.11.30	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学教授
2001.12. 1 ~ 2009. 3.31	京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部教授（薬剤疫学兼任）
2003. 4. 1 ~ 2009. 3.31	財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 研究事業統括（併任）
2003.10. 1 ~ 2009. 3.31	京都大学医学部附属病院 外来化学療法部長（兼任）
2009. 4. 1 ~	京都大学名誉教授 財団法人 先端医療振興財団・臨床研究情報センター センター長 （研究事業統括 兼任） 現在に至る

#### ■ 概要

私たち医師の使命は、患者さんの予後向上、そして疾病制圧である。ここに集った我々の使命は、プリオン病の制圧である。我々全ての叡智を結集して世界の範となるオールジャパンのプリオン病研究・治療体制を構築したい。

漸く本年7月より発足する日本医療研究開発機構（AMED）は、健康・医療にかかる科学研究費を統合し、強力なPDCAマネジメントのもとに一元管理・一貫管理する。本シンポジウムはまさしくそれを目指して開催されるもので、今後取るべき戦略アプローチの基礎となるものである。

有効かつ安全な医薬品の創出、新たな画期的な医療技術の開発においては、薬事法のもとに綿密なレギュラトリーサイエンスの要求する最高レベルのデータ、知見を積み上げてより深い科学的洞察に到達し、ようやく人に適用することが可能となる。

平成17年度より開始された文部科学省による事業によって橋渡し研究拠点の整備が進み、今や薬事法に基づく研究開発は、当然のこととなった。一方、厚生労働省による難治性疾患克服事業（平成24・25・26年度）によってほぼ16件に達する治験が進行中であり、既にラパマイシンは、LAM（リンパ脈管筋腫症）に対して薬事承認され、近々ロボットスーツ HAL® も神経難病の患者さんの機能回復に承認申請される見込みである。順次こうして難病に対しても、新しい医療技術が患者さんのもたらげられつつある。プリオン病制圧という目標を見失わずに、我々が叡智を結集してレギュラトリーサイエンスの指示する道を一步一步着実に進むなら、必ずやプリオン病に対しても我々は勝利するであろう。

「プリオン病制圧戦略について」 福島 雅典 先生

**TRi** 疾病征圧、難病克服  
**Our Goal**

それは、人類の大目標である。  
その達成のためには  
叡智を結集しなければならない。

➡ 臨床試験は公共事業  
そのデータは公共財

2015/2/14 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 1

1

**TRi** 望ましい目標: 予後向上  
**真のエンドポイントで評価**  
(生存率、イベント発生率、要介護率 など)

5 to 10 year

2015/2/14 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 2

2

**TRi** 診断学・治療学の発展段階

疾患制御のレベル

科学 (認識レベル)	診断	治療	評価
現象論	症状・徴候	症候 コントロール	代理 エンドポイント
実体論	病理・病態 病理発生	↓	↓
本質論	病因	イベント コントロール	真の エンドポイント

2015/2/14 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 3

3

**TRi** 臨床科学の座標軸

治療法・予防法・健康法の研究と開発

フェーズ I, II, III, IV 臨床試験  
リスク因子, 予後因子解析  
プロスペクティブ アウトカム調査  
レトロスペクティブ  
疾患登録  
実態調査

予後向上

診断法の研究と開発  
分子画像・臨床検査

疾患実体の解明  
病因  
病理発生  
病理  
症候  
病態  
分子病理・病態  
分子標的バイオマーカー

2015/2/14 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 4

4

**TRi** 臨床科学のセントラルドグマ  
-疾病制圧に向けて-

標準治療の確立と革新

新薬導入 → 臨床試験 → 治療成績調査 → 予後向上

診療ベースのリアルタイムEDCシステム

**State-of-the-Art**  
治療情報リアルタイムデータベース化  
➡ ランダム化比較臨床試験

2015/2/14 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 5

5

**TRi** 医薬品開発のプロセス-1  
...戦略的医薬品開発

予後因子、リスク因子の同定 (臨床疫学) → 病因(標的)の同定 病理発生への解明 → 候補物質の特定 → 大量生産 (STEP 1)

R&Dプロジェクトマネジメント

強力な診療基盤 基礎研究基盤

R&Dマネジメント

2015/2/14 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 6

6

「プリオン病制圧戦略について」 福島 雅典 先生

7

8

9

10