





## 「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 -」

中谷 英仁 先生

先端医療振興財団臨床研究情報センター

### ■ Profile

2005年 北里大学薬学部 卒業

2007年 北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門 修了

2009年 京都大学大学院医学研究科医療統計分野博士課程 中途退学

2010年 京都大学大学院医学研究科研究生

現在に至る

2008年 ジェンザイム・ジャパン株式会社 入社

2011年 ジェンザイム・ジャパン株式会社 退社

2011年 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 統計解析部 入職

現在 同 メディサイエンス部兼務

研究テーマ：データ解析によりプリオン病の発生原因・病態・予後を解明すること

### ■ 概要

本邦における感染症予防法に基づくデータと難治性疾患克服研究事業のデータを用いて実施した2つの解析研究の結果を報告する。1つ目の研究は、本邦における孤発性 CJD の地域集積性を明らかにすることを目的とし、2001-10年までの感染症予防法に基づくデータ（都道府県別の孤発性 CJD の発生数）を用い解析した。都道府県別の標準化発生率比を計算し、平均に比してどこの都道府県で孤発性 CJD 発生数が多いかを検証した。年毎の平均発生率は男性で 1.026 人/100 万人（637 人）、女性で 1.132 人/100 万人（733 人）であった。詳細な解析を行い、遺伝子検査が実施されている状況（2006-10 年）でも特定の都道府県で発生数が多いことがわかった。よって、本邦における孤発性 CJD の地域集積性を示し、これは遺伝的もしくは地域特異的要因の存在を示唆した。一方、2つ目の研究は、無動無言までの時間に関する予測因子と無動無言までに増悪を伴い発現する症状の順を明らかにすることを目的とし、難治性疾患克服研究事業による 2003-08 年の CJD サーベイランスデータを用い解析した。無動無言症状がない 455 例を対象とし、無動無言とその他症状の発生率を推定し、比例ハザードモデルにより予測因子を探索した。結果として、診断時の精神症状や小脳障害の存在は早期に無動無言症状を惹起し、さらに小脳症状から無動無言症状までの臨床経過は 3 つのタイプ（直接、錐体路症状や錐体外路症状を經由、精神症状や視覚障害を經由）に分かれることを示した。結論として、疾患増悪過程における正確な予測因子を明らかにすると共に、無言無動症状のリスクを増加させる因子を明らかにした。

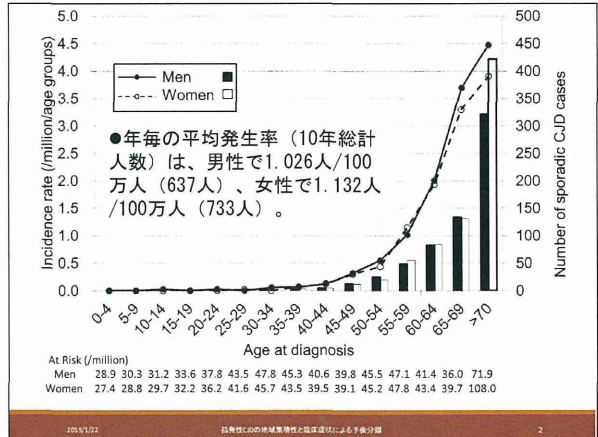
本邦における孤発性CJDの地域集積性

研究の目的と方法

- 目的:本邦における孤発性CJDの地域集積性を明らかにすること
- 方法:2001年-2010年までの感染症予防法に基づくデータ(都道府県別の孤発性CJDの発生数)を用いた。
- 日本全体の年齢・性別の標準化発生率を基に、都道府県別の標準化発生率比を計算した。

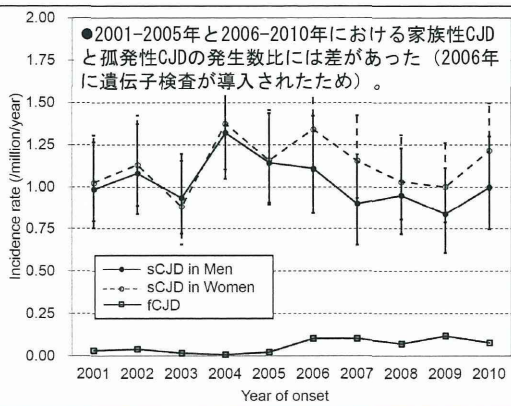
2015/7/22 孤発性CJDの地域集積性と臨床症状による予後分類 1

1



2

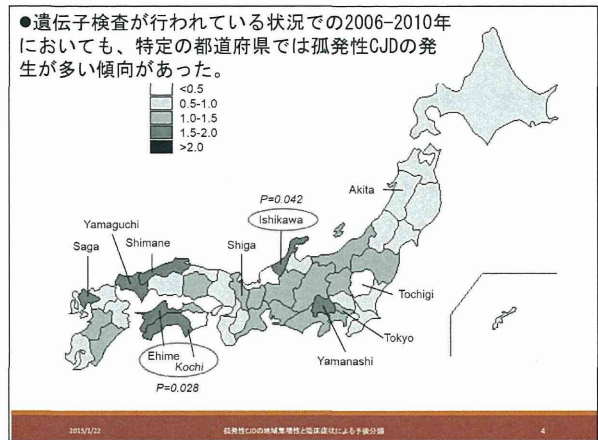
●2001-2005年と2006-2010年における家族性CJDと孤発性CJDの発生数比には差があった(2006年に遺伝子検査が導入されたため)。



2015/7/22 孤発性CJDの地域集積性と臨床症状による予後分類 3

3

●遺伝子検査が行われている状況での2006-2010年においても、特定の都道府県では孤発性CJDの発生が多い傾向があった。



2015/7/22 孤発性CJDの地域集積性と臨床症状による予後分類 4

4

本邦における孤発性CJDの地域集積性

結論

- 本邦における孤発性CJDは地域集積性を示した。
- これは、この疾患の発生率に影響を与える遺伝的な要因もしくは地域特異的な要因の存在を示唆した。

2015/7/22 孤発性CJDの地域集積性と臨床症状による予後分類 5

5

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-  
研究の目的と方法

- 目的:無動無言までの時間に関する予測因子を同定し、また、無動無言までの症状/症候発現の順番を決めること。
- 方法:難治性疾患克服研究事業データにおける2003-2008年のCJDサーベイランスデータ(455例)を用いた。
- 無動無言とその他症状/症候の発生率を推定し、それらの予測因子を同定するために、比例ハザードモデルによる解析を行った。

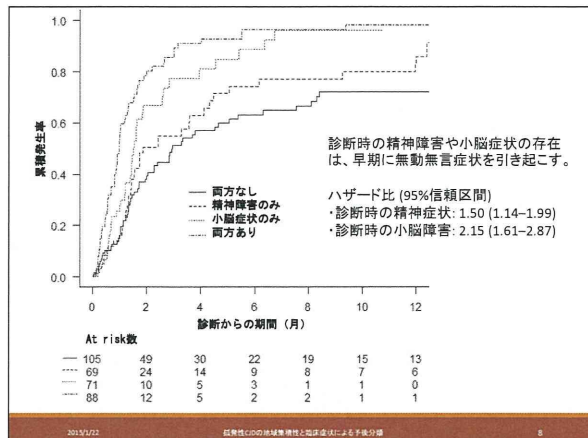
2015/7/22 孤発性CJDの地域集積性と臨床症状による予後分類 6

6

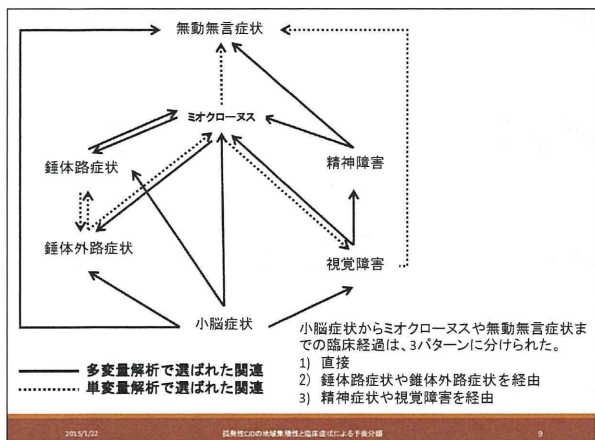
「本邦における孤発性CJDの地域集積性と臨床症状による予後分類 - 難治性疾患克服研究事業データの解析 -」 中谷 英仁 先生

診断時の項目 (予後に関連する可能性が高い)	無動無言症状を呈していない症例 (n=455)
診断 (definite:probable)	38:4:17
性別 (男性)	177 (38.9%)
発症から診断までの時間 (月)	2.9 ± 2.1 (n=437)
診断時の年齢 (年)	68.9 ± 9.1 (n=433)
21-30	0 (0.0)
31-40	3 (0.7)
41-50	12 (2.8)
51-60	60 (13.9)
61-70	157 (36.3)
71-80	168 (38.8)
81-90	31 (7.2)
91-100	2 (0.5)
Codon 129 types [MM: MV (実施率 %)]	98:10 (23.7%)
脳波計 (EEG) とイメージング	
周期性同期性放電 (EEG)	417/446 (93.5)
徐波化 (EEG)	367/407 (90.2)
高信号 (MRI)	377/402 (93.8)

7



8



9

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-  
 結論

- 孤発性CJDの疾患プロセスにおけるより正確な予測因子を明らかにした。
- 無言無動症状のリスクを増加させる因子を明らかにした。

10

## 第2部

### 医師主導治験計画の概要

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 **毛利 資郎** 先生



## 「プリオン病治験体制の整備」

### 桑田 一夫 先生

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

#### ■ Profile

昭和 57 年	岐阜大学医学部卒業
昭和 59 年	岐阜大学医学部助手
平成元年	岐阜大学医学部付属病院併任講師
平成 5 ～ 14 年	岐阜大学医学部助教授
平成 11 ～ 12 年	大阪大学蛋白質研究所助教授（併任）
平成 16 ～ 22 年	岐阜大学人獣感染防御研究センター教授、センター長
平成 19 年～現在	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻生命情報研究領域教授
平成 19 年～現在	医学系研究科・医学部大学院医学系研究科医科学専攻分子・構造学講座遺伝発生学分野教授（併任）
平成 23 年～現在	応用生物科学部野生動物管理学研究センター人獣共通感染症研究部門教授（併任）
平成 24 年～現在	研究推進・社会連携機構学術院生命科学研究部門教授（併任）

#### ■ 概 要

ヒトにはじめて投与する化合物であるメディカルシャペロンを例として、プリオン病治験体制の整備状況について、概説する。

メディカルシャペロンはプリオンの立体構造を安定化し、異常構造への変換を防ぐ物質である。メディカルシャペロンを発見するために、これまで、プリオン蛋白質の構造生物学研究、量子化学プログラム開発、有機合成展開、細胞実験、感染動物治療実験等を行って来た。しかし、これが医薬品となるためには、越えなければならない数多くの障壁がある。

医薬品開発においてはまず物質特許を取得する事が前提である。合成ルートを確立し、GMP 規準に従って治験薬を製造する。薬理薬効試験、ADME 試験を実施し、化合物の特性を知る。GLP 規準に従って、非臨床安全性試験を実施する。更に ICH-GCP 規準に従い、臨床試験を行う必要がある。

特にプリオン病においては、ヒトに対する初めての治療薬候補化合物の投与（First in Human）である点、幾つかの新規施設の整備の必要性、自然歴調査及び国際治験体制の必要性などの特徴があり、これらに関する具体的な取り組みに関してもご説明申し上げたい。



「プリオン病治験体制の整備」 桑田 一夫 先生

### 家族性プリオン病の遺伝子変異

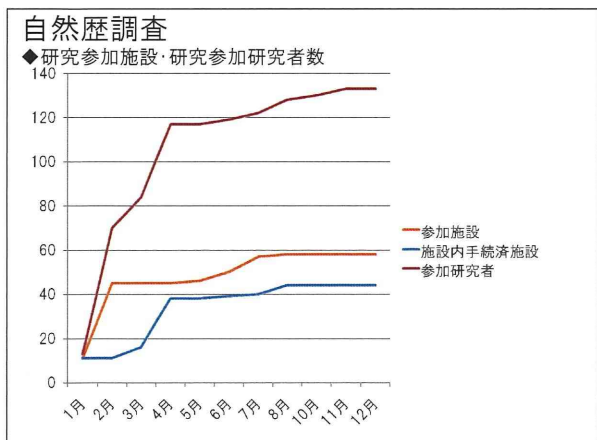
点変異	臨床症状
P102L, P105L, A117V, G131V, F198S, D202N, Q212P, Q217R, M232T	Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease
D178N-129V, V180I, V180I+M232R, T183A, E196K, E200K, V203I, R208H, V210I, E211Q, M232R	Creutzfeldt-Jakob disease
D178N-129M	Fatal familial insomnia
I138M, G142S, Y145s, Q160s, H187R, T188R, T188A, T188K, P238S	その他
挿入変異	
24bp, 48bp, 96bp, 120bp, 144bp, 168bp, 192bp, 216bp	

7

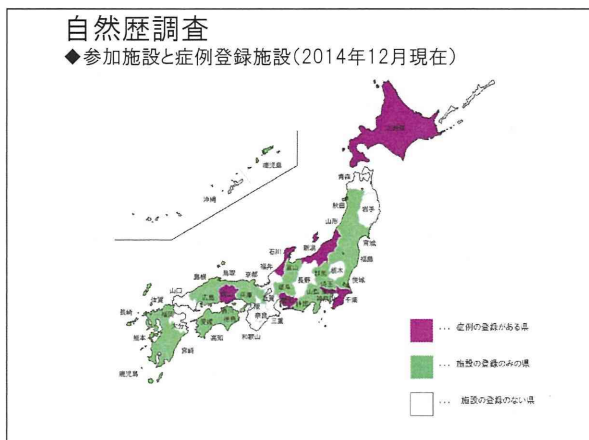
### P3検査室の整備

- BSE感染カニクイザルおよびCJD患者の血中薬物濃度測定システム構築
  - 質量分析機の購入とBSL3実験室への搬入・設置
  - 検体の前処理法の検討（前処理カラムの選定など）
  - BSE接種サル血清中の薬物濃度測定（未試行）
- 薬理効果判定のための組織・髄液指標の検索（RT-QuIC法を含む）
  - BSE感染カニクイザルの脳組織および髄液を用いたRT-QuIC

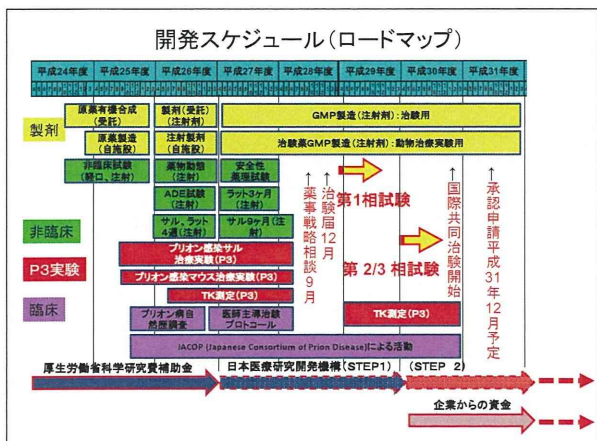
8



9



10



11







## 「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」

水澤 英洋 先生

国立精神・神経医療研究センター病院 病院長

### ■ Profile

1976年東京大学医学部卒業、東京大学神経内科医員、浜松医科大学助手、東京大学助手、筑波大学神経内科講師、筑波大学神経内科助教授などを経て、1996年東京医科歯科大学神経内科（後、大学院脳神経病態学）教授、2006～2008年、2011年同大学医学部医学科長、2008年同大学脳統合機能研究センター長、同大学副理事、同大学医学部附属病院副院長、2014年4月国立精神・神経医療研究センター理事・病院長。2010～2014年日本神経学会代表理事。

神経内科学（とくにプリオン病、脊髄小脳変性症、アルツハイマー病などの変性疾患）が専門。

### ■ 概要

プリオン病は、異常プリオン蛋白あるいはプリオン蛋白遺伝子変異が原因で、中枢神経系が変性し発症すれば急速に進行し平均約1.5年で100%死に至る致死性疾患である。さらに人獣共通感染症であり、本症に罹患した牛のプリオンを含む食品からの“感染”によって、ヒトに変異型クロイツフェルト・ヤコブ病が多数発症し世界を震撼させたことは記憶に新しい。その発症機序すなわち、プリオン蛋白異常化、“伝達性”、神経細胞変性、そして経口“感染”などのメカニズムは全く分かっておらず、真に有効な治療法も存在しない。また、罹病率は100万人に約1名と極めて希である。わが国では、厚労省のプリオン病のサーベイランスと感染予防に関わる調査研究班のサーベイランス委員会を中心に死亡例を含む全症例の調査・検討が行われているが、診断・登録が目的であり、詳細な臨床経過は不明のままである。また、委員会は年に2回開催されているが、本症の進行の早さを考えると、時間が掛かりすぎると思われる。したがって、臨床試験を行うためには迅速な症例のリクルートや自然歴の解明などが必要である。

このような背景から、岐阜大学の桑田一夫教授を代表研究者とする「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[H24-難治等(難-一般-004)、研究代表者：桑田一夫、研究期間：2021年4月1日～26年3月31日]の支援を受けて、1昨年JACOP(Japanese Consortium Of Prion disease)が設立された。現在、治験を念頭におき自然歴研究がスタートしたところであるが、まだまだ施設・患者の登録が少ない。有意な研究とするためには、より多くの施設と症例の参加が必要であり、関係者の皆様にはご協力をお願いする次第である。