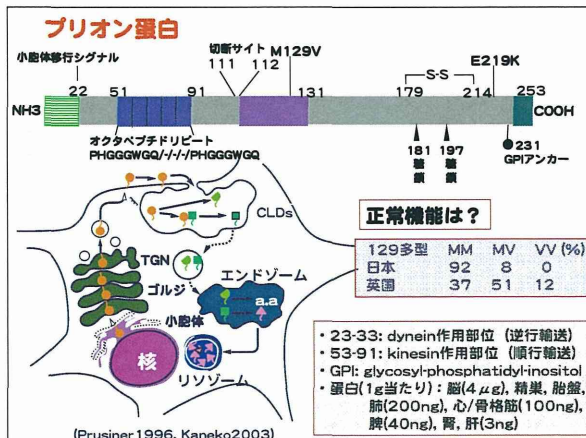


プリオン (prion) とプリオン病 (prion disease)

- (1) **プリオン病**：プリオン蛋白が正常型から伝達性(感染性)のある異常型に変換することにより中枢神経系内に蓄積し、神経機能を障害する致死性疾患。伝達性海綿状脳症 (Transmissible Spongiform Encephalopathy: TSE)ともいう。
- (2) 感染因子は蛋白そのもの (プリオン：蛋白性感染粒子)
 正常プリオン蛋白 (cellular prion protein: PrP^C)
 異常プリオン蛋白 (scrapie prion protein: PrP^{Sc})
- (3) **人獣共通感染症**
 ヒト：クロイツフェルトヤコブ病(CJD)、変異型CJDなど
 羊：スクレービー(Scrapie)
 牛：牛海綿状脳症(BSE)
 鹿：慢性消耗病(CWD)
 猫、ミンク、など
- (4) 遺伝性疾患 (プリオン蛋白遺伝子 *PRNP* の変異)

1

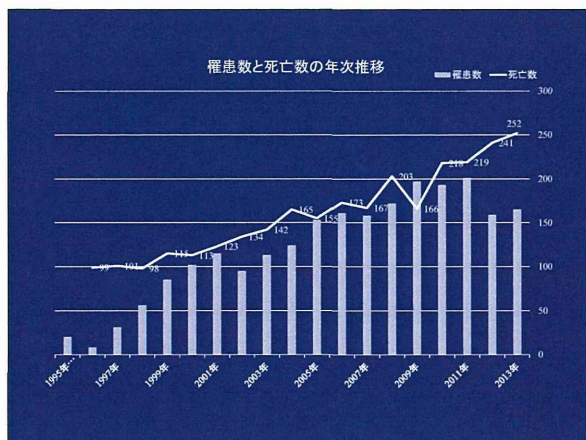


2

ヒトのプリオン病の原因による分類

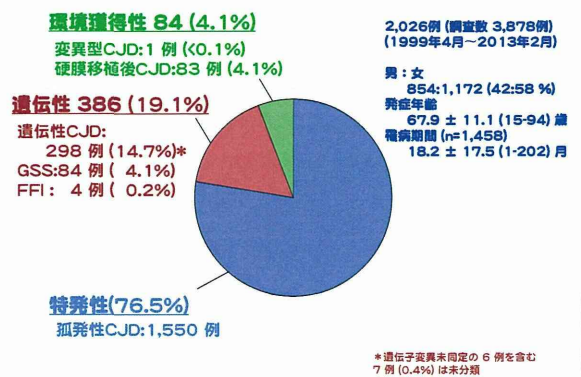
- 特発性プリオン病**：孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (孤発性CJD)
- 古典型 [MM1, MV 1], 失調型 [MV2, VV2]
 - 視床型 [MM2A], 皮質型MM2A, 皮質型 [VV 1]
 - プロテアーゼ感受性プリオン病 (vPSP)
- 獲得性 (environmentally acquired/ 感染性) プリオン病**：
- クールー (Kuru)
 - 医原性CJD (硬膜移植後CJD、下垂体製剤投与CJD、他)
 - 変異型CJD (vCJD)[MM2B]
- 遺伝性プリオン病**：
- 家族性CJD
 - Gerstmann-Straussler-Scheinker病 (GSS)
 - 致死性家族性不眠症 (FFI)

3



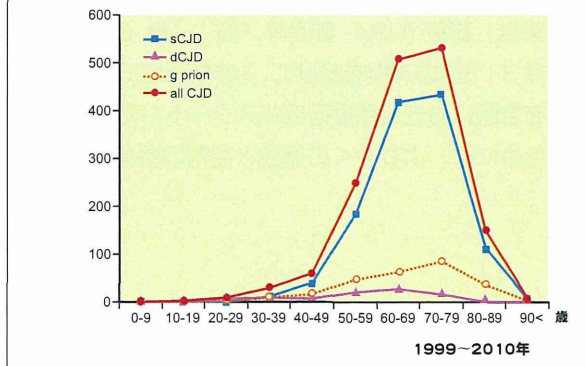
4

日本におけるプリオン病の病型別頻度



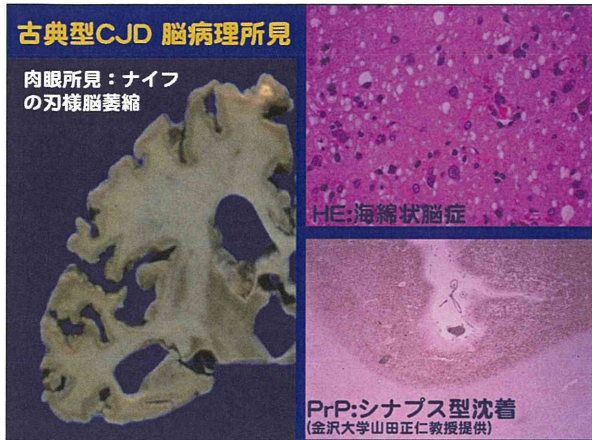
5

プリオン病の発症年齢別頻度

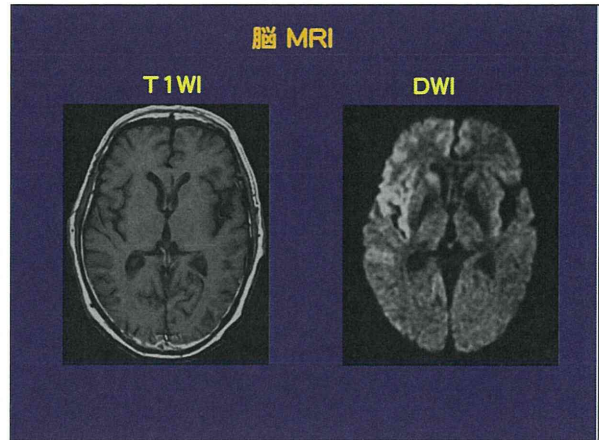


6

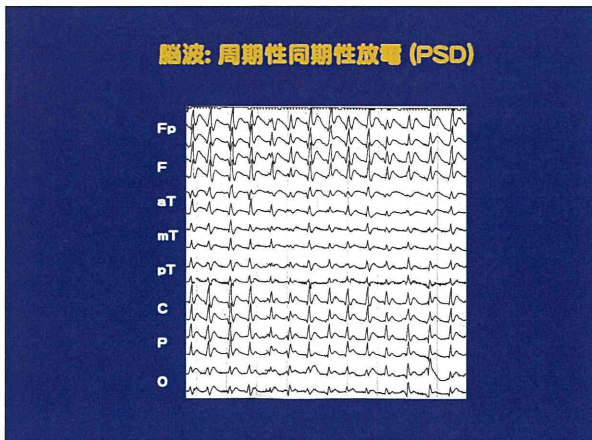
「わが国におけるプリオン病のサーベイランスと臨床研究コンソーシアム JACOP」 水澤 英洋 先生



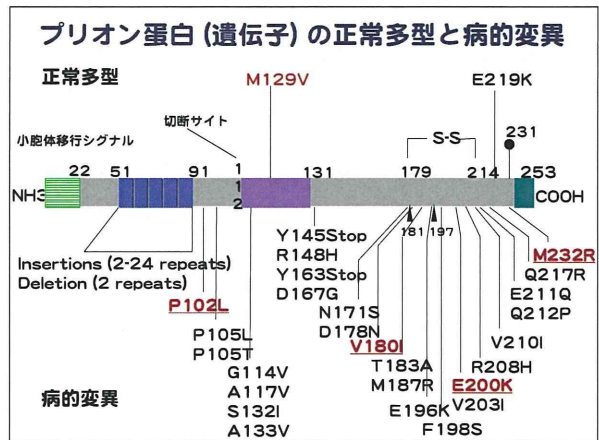
7



8



9



10



「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」

武田 伸一 先生

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
神経研究所 遺伝子疾患治療研究部長（兼任）

■ Profile

1977年	秋田大学医学部医学科卒業
1981年	信州大学大学院博士課程修了（医学博士）
1984年	信州大学第三内科（助手）勤務
1987年	フランス・パリ・パストゥール研究所 博士研究員
1992年	国立精神・神経センター神経研究所 室長
2000年	同研究所 遺伝子疾患治療研究部長
2008年	トランスレーショナル・メディカルセンター長兼任
2010年	独立行政法人化に移行し、 （独）国立精神・神経医療研究センターに名称変更 トランスレーショナル・メディカルセンター長 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部長（兼任） 現在に至る

【専門分野】

骨格筋と筋疾患の分子生物学、分子治療学

現在、徳島大学大学院 医学部・栄養生命科学教育部 客員教授、東北大学医学部 非常勤講師。1998年から、厚労省 精神・神経疾患研究委託費（現、精神・神経疾患研究開発費）による筋ジストロフィーに対して治療を開発するための研究班の主任研究者（班長）を5期15年に渡って勤め、2013年4月から、6期目に就任している。

■ 概要

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（TMC）では、医師主導治験の支援（プロトコール作成、標準業務手順書の整備、PMDAとの薬事戦略相談、プロジェクトマネジメント）、神経・筋疾患患者登録システムの構築・管理、筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク運営の支援等を行っている。


TMCは、治験準備段階ではプロトコール等検討会の運営、関連文書の作成、外部CRO又は内部ARO活用の判断、疾患レジストリー及び治験ネットワーク等の実施体制の調整に関与する。また治験実施段階では治験計画書やSOP等の各種関連文書の改訂、規制当局への治験計画変更届、CROとの調整、安全性情報の収集、効果安全性評価委員会の運用支援等、その業務は多岐に渡る。更に、新規シーズを用いたFirst in human 医師主導治験では、非臨床試験データパッケージ及びプロトコール骨子等の妥当性について、PMDAと一から見解を擦り合わせる必要があり、多くの対応が迫られたと同時にその経験を当センターに蓄積しつつある。本発表では、当センターの治験及び臨床研究の支援・推進体制について、First in human 医師主導治験2試験を中心に、その内容を報告する。

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-
平成27年2月14日(土)

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

武田 伸一

トランスレーショナル・メディカルセンター長
神経研究所 遺伝子疾患治療研究部長
国立精神・神経医療研究センター



1

NCNPの医師主導治験の実際状況

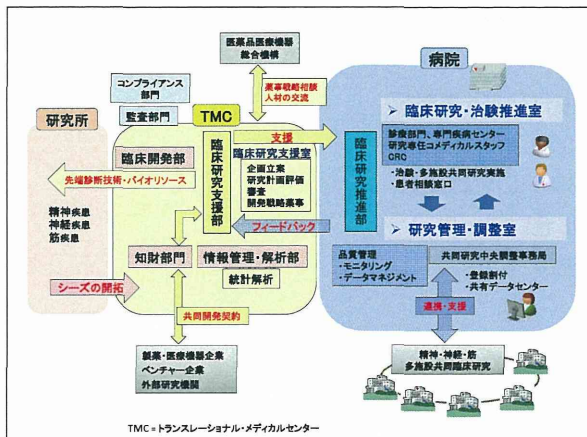
NCNP発のシーズを用いたFIH医師主導治験

- ① DMD患者を対象としたアンチセンス核酸NS-065/NCNP-01の First in Human医師主導治験
- ② 健康成人及び多発性硬化症患者を対象とした免疫修飾薬 OCH-NCNP1のFirst in Human医師主導治験

その他の多施設共同医師主導治験

- ① 筋ジストロフィー患者を対象としたコエンザイムQ10及びリシノプリルの有効性及び安全性を検討するための医師主導国際共同治験
- ② 希少性神経・筋腫病疾患の進行抑制治療効果を得るための下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験
- ③ DMD患者を対象とした硫酸アルパカシンの第II相医師主導治験

2



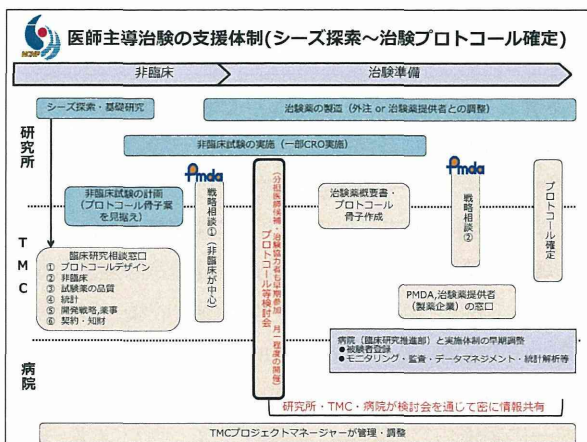
3

医師主導治験の臨床研究支援部支援業務

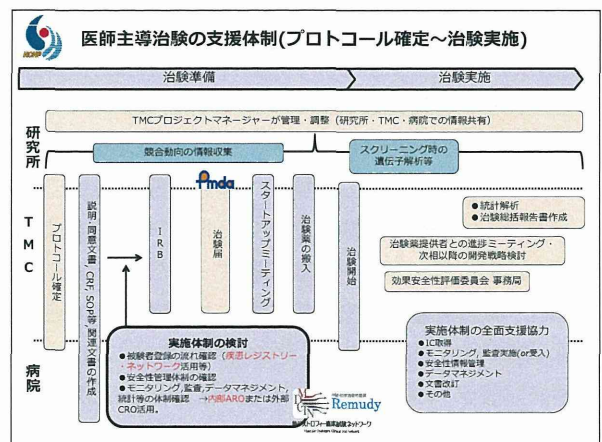
プロジェクトマネジメント業務

- ✓ 医師主導治験プロジェクト進捗管理
- ✓ センター内、治験薬提供者、CRO等との調整
- ✓ 治験関連文書の作成・改訂支援、アドバイス
- ✓ 規制当局対応

4

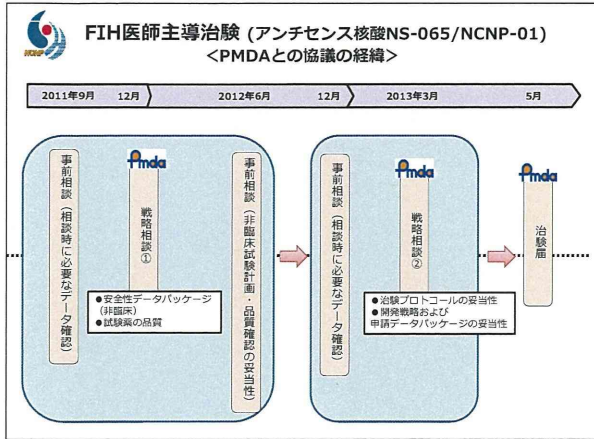


5



6

「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」 武田 伸一 先生

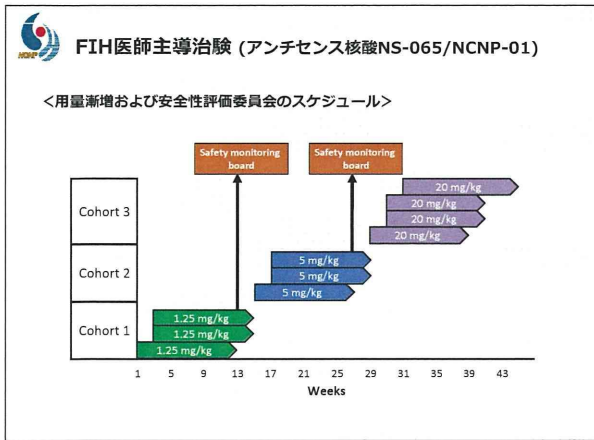


7

FIH医師主導治験 (アンチセンス核酸NS-065/NCNP-01)

開発相	Phase 1 (早期探索的試験)
デザイン	単一施設、用量漸増非盲検試験
対象疾患	Duchenne型筋ジストロフィー (DMD)
投与方法	DMD患者：反復静脈内投与、3コホート
症例数	各コホート3~4例
評価項目	(主要評価) 安全性 (副次評価) バイオマーカー評価 (ジストロフィン発現)、PK
特徴	-小児患者を対象としたFIH試験。 -患者のリクルートは、疾患レジストリー・ネットワークを活用。 -DMIは、内部AROを活用。

8



9

- FIH医師主導治験 実施体制のポイント**
 (アンチセンス核酸NS-065/NCNP-01)
- ◆ 非臨床早期から治験薬提供者 (日本新薬(株)) と連携。
 ✓ 進捗ミーティングを定期開催し、治験の結果を情報共有。
 - ◆ 治験薬は核酸医薬品であり、安全性・品質の検証方法等について十分な知見の蓄積がないため、慎重な検討が必要。
 - ◆ 特定のエクソン欠失パターンを有するDMD患者の組み入れ。
 ✓ 神経・筋疾患患者登録システム (Remudy) 及び筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク事務局 (MDCTN) との連携を初めて活用。
 ✓ 被験者細胞を用いたスクリーニング実施のため、治験責任医師を中心とした病院・TMC・研究所のチームワークが不可欠。

10

第3部

新しい診断法・治療法への取り組み

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 **坂口 末廣** 先生



プリオン病の早期画像診断の現状

佐々木 真理 先生

岩手医科大学医歯薬総合研究所
超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授

■ Profile

昭和 59 年 3 月	岩手医科大学医学部 卒業
昭和 63 年 3 月	岩手医科大学大学院医学研究科 卒業
同 4 月	岩手医科大学中央放射線部 助手
平成 6-7 年	米国国立衛生研究所 (NIH) 留学
平成 8 年 9 月	岩手医科大学放射線医学講座 講師
平成 19 年 10 月	岩手医科大学先端医療研究センター 超高磁場 MRI 研究施設 准教授
平成 21 年 4 月	岩手医科大学先端医療研究センター 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授
(平成 23 年 4 月	岩手医科大学医歯薬総合研究所に改組)
平成 23 年 4 月	岩手医科大学医歯薬総合研究所 超高磁場先端 MRI 研究センター センター長 (兼任)
平成 25 年 4 月	岩手医科大学知的財産本部リエゾンセンター センター長 (兼任)

■ 概要

磁気共鳴画像 (MRI) などの画像診断は、ヤコブ病に代表されるプリオン病の早期診断に広く用いられている。なかでも MRI 拡散強調画像はプリオン病の初期病変を最も鋭敏に捉えることができるが、その所見はしばしば軽微で判断に迷う場合も少なくない。そこで我々は厚生労働省研究班 ASIST-Japan の表示条件標準化手法を本症に応用し、優れた病変診断能が得られることを多施設研究によって明らかにしてきた。また、MRI の磁場強度、撮像条件、脳血流情報が診断能に及ぼす影響を明らかにするため、前向き多施設研究を進めている。さらに、プリオン病の早期病変の経時的変化を客観的に評価する解析法を開発し、異常域の出現および消褪を視覚的・定量的に自動検出する手法を確立した。これらの新しい画像診断法は、プリオン病の早期発見・二次感染予防に寄与するだけでなく、今後の疾患修飾薬による早期治療介入における指標としても重要な役割を果たすことが期待される。

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—
 第3部 新しい診断法・治療法への取り組み

プリオン病の早期画像診断の現状

岩手医科大学 医歯薬総合研究所
 超高磁場MRI診断・病態研究部門
 佐々木真理
 masasaki@iwate-med.ac.jp

1

プリオン病の画像所見

- 磁気共鳴画像(MRI)が有効
- 早期
 - 拡散強調画像(DWI), FLAIR画像で異常信号
 - ✓ 大脳皮質 (2か所以上)
 - ✓ 基底核 (線条体、前方優位)
 - ✓ 視床 (hockey-stick sign, pulvinar sign)
 - * 亜型によって好発部位や頻度が異なる
 - 異常信号が短期間に出現・消退
- 進行期
 - 広汎な大脳萎縮が急速に進行

DWI, diffusion-weighted image; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; MRI, magnetic resonance imaging

2

プリオン病の画像所見 (早期)

DWI

大脳皮質の高信号 (2か所)
 線条体の高信号 (前方優位)
sCJD (MM1, ...)

FLAIR

視床の高信号
 (pulvinar/hockey-stick sign)
vCJD, sCJD (MV2,...)

Letourneau-Guilon L. et al. JMIR 2012; Macfarlane RG. et al. JNNP 2007

3

プリオン病のDWI

- 早期病変の検出能: FLAIRに比し高い
Shiga Y. et al. Neurology 2004; Zerr I. et al. Brain 2009; Fujita K. et al. BMJ Open 2012; Letourneau-Guilon L. et al. JMIR 2012
- 画質: 他のMRI画像に比し不良
 - Single-shot SE-EPI法
 - ✓ 低い解像度
 - ✓ 強い画像歪み・磁化率アーティファクト
 - ✓ 装置性能に依存
- 表示条件
 - 施設や判定者によって異なる
 - ✓ 表示条件(window幅・レベル)が大きく変動しやすい
 - ✓ 病変の見逃しや誤診の危険

SE, spin-echo; EPI, echo-planar imaging

4

プリオン病のDWI (標準化)

DWI

b0

表示条件の標準化 (ASIST-Japan)

Window width = SI
Window level = SI/2

ASIST-Japan. Acute Stroke Imaging Standardization Group-Japan
 Sasaki M. et al. Magn Reson Med Sci 2007

5

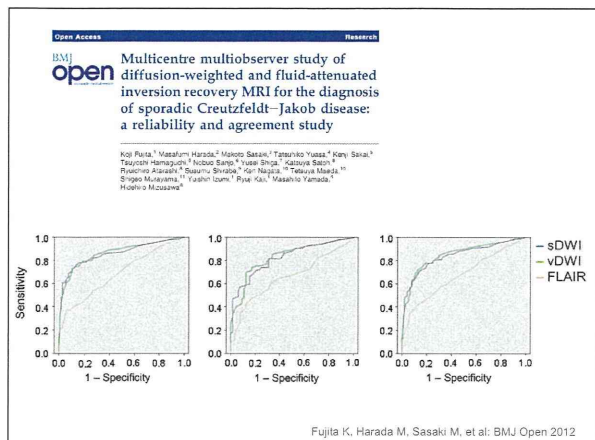
プリオン病のDWI (標準化)

正常所見
 (内側前頭葉・島皮質の生理的高信号)
健康者

皮質の異常信号
sCJD

6

■ プリオン病の早期画像診断の現状 佐々木 真理 先生



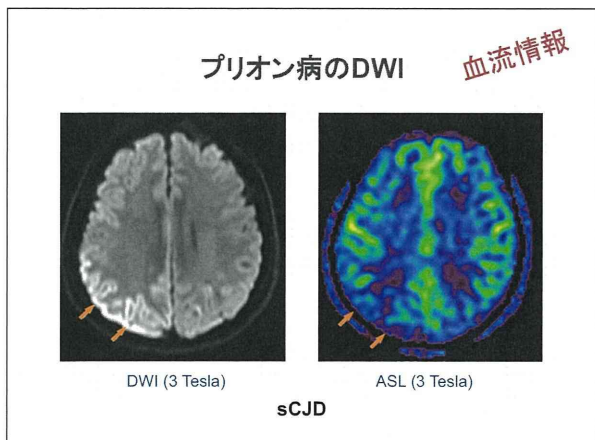
7

プリオン病のDWI (今後)

- スライス厚
 - 薄いスライスで検出能向上?
Nakamura H, et al. AJNR 2005
- 磁場強度
 - 3 Teslaでは1病変検出能低下?
Kuhl CK, et al. Radiology 2005
Rossa C. Neurology 2010
- Arterial spin labeling (ASL)
 - 血流情報の付加で検出能向上?
- 画像統計解析
 - 早期病変の経時的変化の定量評価が可能?

厚生労働省
プリオン班
合同画像委
員会による
多施設研究
が進行中

8



9

プリオン病のDWI 経時変化

元画像 → 脳内灰白質・脳脊髄液の自動抽出と侵襲性の検定 → 脳マスキング → 侵襲性抽出 → 経時変化抽出

むら補正・信号強度規格化後のsCJD scan → 差分抽出・定量化

病変出現部位 (214 cm³) 病変消退部位 (12 cm³)

sCJD

10