

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
 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 分担研究報告書

## プリオン病の治療薬開発研究に向けた臨床疫学研究

研究分担者：坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学

### 研究要旨

ここ数年で、海外からプリオン病の臨床研究結果が相次いで報告されたが、いずれも今後装用可能な結果にはつながらなかった。新たな創薬による開発研究は急務ではあるが、その実現は同時に、臨床研究のアウトカム評価が重要な課題である。その中で急速に進行する孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病での治療評価は難しく、緩徐進行性プリオン病の Gerstmann–Straussler-Scheinker (GSS) 病を治療対象とする基礎的研究を目的とする。家族性プリオン病の GSS 病の集積地域である福岡-佐賀地区の臨床疫学調査を重点的に行い、この臨床疫学的解析から、日本の GSS 病の「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」として位置づける。プリオン病治療薬開発に並行して、発症早期患者あるいは発症素因 (at risk) 家族に対する治療適応の検討を行う。

### A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) を代表とするプリオン病は、発症後進行性、致死性の経過をたどる難病で、未だ有効な治療薬はなく、その開発が期待される。近年海外から、キナクリン、ドキシサイクリンの比較的大規模研究結果が報告されたが、いずれも満足できる結果ではなかった (1, 2)。これら研究に共通してプリオン病が、症状の進行速度が速く、治療効果が正確に評価できないという問題点がある。プリオン病の新規治療創薬研究において治療研究対象候補として、比較的緩徐な進行を呈する Gerstmann–Straussler-Scheinker (GSS) 病に注目した。これまでサーベイランスデータでは全国で発症した 100 例を超える GSS のうち約半数が九州で発生し、特に福岡・佐賀および鹿児島地区の発症が際立って多い。これらの地区における GSS データベースを作成し、新規発症者のモニター体制を確立することで将来の治療研究の基礎とする。また、日本の GSS 病における新たな「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」としての基礎研究とする。

### B. 研究方法

プリオン病の新規治療薬探索研究の中で、今後臨床応用可能な薬物の開発が行われている

中で、治療研究対象候補として、比較的緩徐な進行を呈する GSS 病に注目した。サーベイランスデータからの解析で、全国で発症した 100 例を超える GSS 患者のうち約半数が九州地方で発症し、福岡-佐賀地区・鹿児島に集積があることが判明した。この地区の新規発症者のモニター体制を確立することで将来の治療研究の基礎とすることが可能となる。さらに GSS 病家系の中で発症素因 (at risk) 家族実態調査も近隣の医療機関と協力の下に行う。

### (倫理面への配慮)

臨床疫学研究の施行の際は、研究の対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解が得られた上に、文書による同意が得られた患者にのみ本研究は実施される。臨床研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討し、安全の確保に充分配慮し、対象患者のプライバシー保護には十全の配慮を行ない、同意が得られない場合でも何ら差別なく疾患に対して必要な治療を行う。

### C. 研究結果

サーベイランスデータからは約114例のGSSのうち約半数が九州地区で発症しており特に福岡-佐賀地区・鹿児島が多い。九州以外に居

住でありながら出生地が九州である者も多く、約7割が九州出身あるいは在住であった。

昨年の集計ではあるがGSS年間発症数は、全国で平均4.6人/年で、九州在住では2.4人/年であった。2003～2011年の9年間では全国で平均5.9人/年で、九州在住では3.3人/年と増加していた。他方、サーベイランスに漏れた家系の確認は未だ例数は確認中であるが、それらを含めると九州地区はさらにGSS集積の可能性が高い。サーベイランスデータの集積方法である特定疾患個人票、遺伝子診断依頼、脳脊髄液依頼および感染症法に基づく届け出にさらに個別調査に基づいたデータベースは進行中である。

#### D. 考察

サーベイランスデータからは 1999 年から現在まで 114 例の GSS 患者が登録され、その居住地別分析では、九州在住がほぼ半数で、出生地が九州である者も含めると約 7 割が九州出身あるいは在住であった。

一昨年の集計では、GSS 年間発症数は、全国で平均 4.6 人/年で、九州在住では 2.4 人/年であった。2003～2011 年の 9 年間では全国で平均 5.9 人/年で、九州在住では 3.3 人/年と増加していた。本年はサーベイランスに登録されてない家系の確認を行ったが、それらを含めると九州地区の年間発症 GSS 患者数はもう少し多いと推測される。今後もサーベイランスデータの集積方法である特定疾患個人票、遺伝子診断依頼、脳脊髄液依頼および感染症法に基づく届け出に加え、個別調査に基づいたデータベースの作成が必要である。

#### E. 結論

九州地区のサーベイランスに個別調査を加えた GSS 家系はほぼ概略が明らかになった。今後も未登録家系の発掘を継続する必要性が示唆された。また新たな治療法の確立を模索する上で、基礎と臨床の統合研究で候補薬の新たな割り出しと治療対象の検討を進める必要がある。

#### [参考文献]

1) Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, Haman A, Devereux G, Raudabaugh BJ, Johnson DY, Torres-Chae CC, Finley R, Garcia P, Thai JN,

Cheng HQ, Neuhaus JM, Forner SA, Duncan JL, Possin KL, Dearmond SJ, Prusiner SB, Miller BL. Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 81:2015-2023, 2013.

2) Haik S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, Tagliavini F. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13:150-158, 2014.

3) Mead S, Bumell M, Lowe J, Thompson A, Lukic A, Porter MC, Carswell C, Kaski D, Kenny J, Mok TH, Bjurstrom N, Franko E, Gorham M, Druyeh R, Wadsworth JD, Jaunmuktane Z, Brandner S, Hyare H, Rudge P, Walker AS, Collinge J. Clinical trial simulations based on genetic stratification and the natural history of a functional outcome measure in Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurol* 73:447-455, 2016.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 藤岡伸助, 坪井義夫. 神経疾患治療ノート プリオン病. *Clinical Neuroscience* 34:724-725, 2016.

2) 藤岡伸助, 坪井義夫. 【プリオン病ならびに遅発性ウイルス感染症-最近の知見】 プリオン病の治療. *神経内科* 84:267-272, 2016.

##### 2. 学会発表

1) Tsuboi Y. Annual incidence of Gerstmann- Staussler-Scheinker disease in Kyushu region of Japan. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

なし

2. 実用新案登録

3. その他

なし

