

## 診療ガイドライン「プリオン病の治療」に関する情報収集

研究分担者：堂浦克美 東北大学大学院医学系研究科

**研究要旨** ヨーロッパで実施されていた CJD 患者に対するドキシサイクリンによる治験や vCJD 患者に対するペントサンポリサルフェートによる試験的治療の結果に関する情報をまとめた。それぞれに生命予後を改善する効果のある可能性は残されているものの、科学的なエビデンスとしては十分とは言えず、さらにエビデンスを蓄積する必要がある。

### A. 研究目的

「プリオン病診療ガイドライン」の「プリオン病の治療」に関して、海外の先進的な取り組みに関して最新情報の収集ならびに分析を行った。

### B. 研究方法

国際学会、論文、インターネットを活用して海外の多方面から「プリオン病の治療」に関して情報収集を行い、科学的な観点から分析を進め、我国のプリオン病患者の医療に役立つ知見を抽出した。

（倫理面への配慮）

該当しない。

### C. 研究結果

ドキシサイクリンの治験に関して、イタリアとフランスで行われた盲検法による大規模治験の結果の報告（参考文献 1）とドイツで行われた小規模治験の結果の報告（参考文献 2）があった。イタリアとフランスでは、121 人の CJD 患者においてプラセボを対照としたドキシサイクリン(100 mg/日、経口投与、連日)の無作為化二重盲検法治験が実施された。この治験ではそれぞれの国で治験に参加させる基準が一部異なっていたが、すべての患者での intention-to-treat 解析、それぞれの国別の患者での intention-to-treat 解析、プロトコル通り終了した患者での per-protocol 解析、いずれの解析においても患者の生存期間においてドキシサイクリン投与群と偽薬投与群で、有意な差を認めなかった。一方、ドイツでは、孤発性 CJD 患者

においてドキシサイクリン(100 mg/日、経口投与、連日)の無作為化二重盲検法による小規模治験（真薬群 7 人、対照群 5 人）と非盲検法による治験（投与群 55 人、非投与群 33 人）が実施された。盲検法では有意な効果（ランダム化から便失禁までの期間、ランダム化から経管栄養を必要とするまでの期間、ランダム化から無動性無言状態までの期間、ランダム化から死亡までの期間のいずれにおいても）は観察されなかったが、非盲検法ではドキシサイクリン投与群で有意な生存期間の延長（発症から死亡までの生存期間）が観察された。非盲検法においてプリオン蛋白 129 番アミノ酸多型との関係では、129VV ならびに 129MV の患者では投与群と非投与群で発症後の生存期間に有意な違いは観察されなかったが、129MM 患者では投与群で顕著な生存期間の延長が観察された。

一方、これまでにデータが公開されていなかった英国における vCJD 患者へのペントサンポリサルフェート(PPS)脳室内持続投与の結果の報告（参考文献 3）があった。英国 CJD サーベイランスユニットに罹病期間の情報がある vCJD 患者 176 例の中で、5 例は PPS 脳室内持続投与を受けた患者であった。PPS の投与を受けていない vCJD 患者の平均罹病期間は 17 ヶ月で、最長罹病期間は 40 ヶ月である。一方、PPS 投与を受けた 5 人の患者の罹病期間は、16 ヶ月、45 ヶ月、84 ヶ月、105 ヶ月、114 ヶ月であった。罹病期間が 105 ヶ月であった患者については、病理解剖が行われ、神経細胞脱落、グリオシス、異常プリオン蛋白沈着が顕著であるものの、vCJD に典型的な所見であった。この症例は、

短期間ではあるが末梢から PPS を投与されていたが、脾臓や盲腸などのリンパ組織中の異常プリオン蛋白の沈着は乏しかった。報告者らは結論の中で、PPS 脳室内投与は、神経病理的变化を軽減しなかったと述べている。また、末梢の異常プリオン蛋白の沈着が乏しかったことについては、PPS 治療効果というよりは、慢性経過に伴う臓器萎縮を反映しているかもしれないと述べている。さらに、PPS 脳室内投与を受けた患者が長期生存した理由は不明であるものの、何らかの治療効果であった可能性を排除できないとも述べている。

#### D. 考察

ドキシサイクリンは Tagliavini, Forloni らの基礎研究成果（参考文献 4-7）をもとに CJD 患者での治験が実施された。イタリアとフランスでの二重盲検法による大規模な治験でも、ドイツでの二重盲検法による小規模な治験でも生命予後の改善や機能障害の進行を遅延させるような効果は証明されなかった。一方、ドイツでの非盲検法では有意な生存期間の延長が見られたとしており、同様な非盲検法での効果はイタリアの Tagliavini らも学会等では報告しているが、Tagliavini らはプラセボ効果や抗生剤効果（合併症を抑えることで生命予後を改善している可能性）も否定できないとコメントしている。ドイツの報告についても、同様な可能性を考察する必要がある。また、ドイツの報告ではドキシサイクリン投与が 129 番 MM タイプの孤発性 CJD 患者で生命予後を改善する可能性があることが指摘されたが、129 番 MM の患者には急速に進行する M1 プリオンによる病型と緩徐に進行する M2 プリオンによる病型が含まれていることから、より確かな科学的エビデンスを築くためにはこれらの病型を分けた場合のドキシサイクリン投与結果がどうであったかの情報が必要である。したがって、ドキシサイクリンについては 129 番 MM の孤発性 CJD 患者で生命予後を改善する可能性は残されているが、エビデンスが十分とは言えず、今後さらにエビデンスの蓄積が必要であると言える。なお、ドキシサイクリンについてはイタリアで致死性家族性不眠症の遺伝子キャリアーにおいて発症予防あるいは発症遅延の効果を検証す

る治験が現在進行している（参考文献 8）。

PPS 脳室内投与の効果については、Doh-ura らの基礎研究成果（参考文献 9）をもとにプリオン病患者での実験的治療が実施されたが、我国での結果は Tsuboi ら（参考文献 10）によりまとめられている。sCJD・家族性プリオン病・dura CJD の 11 例で実施されたものであるが、いずれの症例においても明らかな臨床症状の改善や臨床経過の改善は観察されていない。一方、英国の報告では PPS 脳室内投与を受けた 5 例の vCJD 患者の中で、1 例（Whittle らが報告（参考文献 11））を除いて 4 例で明らかな延命が観察されている。PPS 脳室内投与がプリオン感染動物においては、潜伏期間を顕著に延長するものの、発病後の投与では延命効果が極めて限定的であることは既に明らかである（参考文献 6）。しかしながら、PPS 脳室内投与の効果がどの程度プリオン株や疾病タイプにより異なるかについては良くわかっていない。PPS 脳室内投与を受けた vCJD 患者における長期生存は、ケアの質・程度の違いだけで説明できるとは考え難く、PPS 脳室内投与による効果である可能性を排除できない。同様な推察は以前にも Parry ら（参考文献 12）や Bone ら（参考文献 13）も行っている。しかしながら、PPS 脳室内投与による効果だとしても、そのメカニズムは不明であり、vCJD プリオンに特に有効であるのか、あるいは患者の年齢的な要素が関わっているのかも不明である。

#### E. 結論

イタリア、フランスおよびドイツで実施されていたドキシサイクリンの治験の結果に関する情報をまとめた。また、英国で実施されていた vCJD 患者における PPS 脳室内持続投与に関する情報をまとめた。

#### [参考文献]

1) 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.

2) Vargas D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, Krasnianski A, Breithaupt M, Fincke F, Kramer K, Friede T, Zerr I. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:119-125, 2017.

3) Newman PK, Todd NV, Scoones D, Mead S, Knight RS, Will RG, Ironside JW. Postmortem findings in a case of variant Creutzfeldt-Jakob disease treated with intraventricular pentosan polysulfate. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:921-924, 2014.

4) Tagliavini F, McArthur RA, Canciani B, Giaccone G, Porro M, Bugiani M, Lievens PM, Bugiani O, Peri E, Dall'Ara P, Rocchi M, Poli G, Forloni G, Bandiera T, Varasi M, Suarato A, Cassutti P, Cervini MA, Lansen J, Salmona M, Post C. Effectiveness of anthracycline against experimental prion disease in Syrian hamsters. *Science* 276:1119-1122, 1997.

5) Tagliavini F, Forloni G, Colombo L, Rossi G, Girola L, Canciani B, Angeretti N, Giampaolo L, Peressini E, Awan T, De Gioia L, Ragg E, Bugiani O, Salmona M. Tetracycline affects abnormal properties of synthetic PrP peptides and PrP(Sc) in vitro. *J Mol Biol.* 300:1309-1322, 2000.

6) Forloni G, Iussich S, Awan T, Colombo L, Angeretti N, Girola L, Bertani I, Poli G, Caramelli M, Grazia Bruzzone M, Farina L, Limido L, Rossi G, Giaccone G, Ironside JW, Bugiani O, Salmona M, Tagliavini F. Tetracyclines affect prion infectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:10849-10854, 2002.

7) De Luigi A, Colombo L, Diomedede L, Capobianco R, Mangieri M, Miccolo C, Limido L, Forloni G, Tagliavini F, Salmona M. The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS One* 3:e1888, 2008.

8) Forloni G, Tettamanti M, Lucca U,

Albanese Y, Quaglio E, Chiesa R, Erbetta A, Villani F, Redaelli V, Tagliavini F, Artuso V, Roiter I. Preventive study in subjects at risk of fatal familial insomnia: Innovative approach to rare diseases. *Prion* 9:75-79, 2015.

9) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T. Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol.* 78:4999-5006, 2004.

10) Tsuboi Y, Doh-ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosane polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology* 29:632-636, 2009.

11) Whittle IR, Knight RS, Will RG. Unsuccessful intraventricular pentosan polysulphate treatment of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurochir (Wien)* 148:677-679, 2006.

12) Parry A, Baker I, Stacey R, Wimalaratna S. Long term survival in a patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease treated with intraventricular pentosan polysulphate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:733-734, 2007.

13) Bone I, Belton L, Walker AS, Darbyshire J. Intraventricular pentosan polysulphate in human prion diseases: an observational study in the UK. *Eur J Neurol* 15:458-464, 2008.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Oguma A, Teruya K, Kurahashi H, Hara H, Sakaguchi S, Doh-ura K. Melanin or melanin-like substance interacts with the N-terminal portion of prion protein and inhibits abnormal prion protein formation in prion-infected cells. *J Virol*, in press.

2) Teruya K, Doh-ura K. Insights from Therapeutic Studies for PrP Prion Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, in press.

3) Teruya K, Oguma A, Nishizawa K, Kawata M, Sakasegawa Y, Kamitakahara H, Doh-ura K. A single subcutaneous injection of cellulose ethers

administered long before Infection Confers Sustained Protection against Prion Diseases in Rodents. *PLOS Pathogens* 12:e1006045, 2016.

4) Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Teruya K, Doh-ura K. Structure-activity analysis and anti-prion mechanism of isoprenoid compounds. *Virology* 486:63-70, 2015.

5) Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Kurahashi H, Oguma A, Teruya K, Doh-ura K. Anti-prion activity found in beetle grub hemolymph of *Trypoxylus dichotomus septentrionalis*. *Biochem Biophys Reports* 3:32-37, 2015.

6) Kimura T, Nishizawa K, Oguma A, Nishimura Y, Sakasegawa Y, Teruya K, Nishijima I, Doh-ura K. Secretin receptor involvement in prion-infected cells and animals. *FEBS Lett* 589:2011-2018, 2015.

7) Teruya K, Wakao M, Sato M, Hamanaka T, Nishizawa K, Funayama Y, Sakasegawa Y, Suda Y, Doh-ura K. Heparinase I-specific disaccharide unit of heparin is a key structure but insufficient for exerting anti-prion activity in prion-infected cells. *Biochem Biophys Res Commun* 460:989-995, 2015.

8) Nishizawa K, Oguma A, Kawata M, Sakasegawa Y, Teruya K, Doh-ura K. Efficacy and mechanism of a glycoside compound inhibiting abnormal prion protein formation in prion-infected cells: implications of interferon and phosphodiesterase 4D interacting protein. *J. Virol* 88:4083-4099, 2014.

9) Kurahashi H, Sakasegawa Y, Doh-ura K. Detection of Proteinase K-resistant prion protein (PrPres) in mouse neuroblastoma cells. *PSSJ Arch* 7:e074, 2014.

## 2. 学会発表

1) 堂浦克美. プリオン病の原因である PrPSc は排除が困難. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台,

9.25, 2016.

2) Doh-ura K. Lessons from recent outcomes of clinical trials and therapeutic studies. PRION2016TOKYO, Tokyo, May 10-13, 2016.

3) Teruya K, Doh-ura K. Dimer-sized PrPSc formation detected by western blotting. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

4) Sakasegawa Y, Doh-ura K. A platinum compound targeting the cysteine residues of disease-related form of prion protein in cell lysates. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

5) Hiyoshi T, Doh-ura K. Effects of cell growth suppression treatments on PrPSc accumulation in prion-infected cells; Paradoxical phenomena observed in butyric acid treatment. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

6) 堂浦克美. プリオン病の治療開発. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会, 福岡, 6.4, 2015.

7) Sakasegawa Y, Doh-ura K. A platinum compound enhances the protease sensitivity of PrPres in cell lysates. Asian Pacific Prion Symposium 2014 Jeju, Jeju, July 6-7, 2014.

8) 堂浦克美. TSE プリオンとプリオノイドの違い. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.7, 2014.

## 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

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし