

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

プリオン病の効果的な治療は確立されていない。サーベイランスデータから、プリオン病の発症患者は高齢者を中心に増加傾向にある。今後も新たな創薬による開発研究は急務ではあることには変わらないが、治療を行うためには適切なアウトカム評価が重要な課題である。プリオン病の自然歴調査が必要であるが、急速に進行する孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病での治療評価は困難であることが指摘されている。今回我々家族性プリオン病の Gerstmann-Sträussler-Scheinker (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、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。基礎的研究からキナクリン、ドキシサイクリンの臨床的有用性が着目されたが、近年の臨床研究結果からは、いずれも満足できる結果ではなかった (1-3)。臨床研究の課題としてプリオン病の症状が多様で進行が早く、治療効果が正確に評価できないという点がある。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-Sträussler-Scheinker (GSS) 病が注目されている。プリオン病のサーベイランスデータから全国で発症 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とが。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

サーベイランスデータから福岡・佐賀および鹿児島地区に集積する GSS 病は少なくとも 30

家系以上存在し、発症者は年間 3-5 例程度確認されている。福岡・佐賀および鹿児島地区のサーベイランスデータおよび、医療機関からの情報から個々の家系を匿名で調査を行い、臨床症候とその自然歴をデータベース化した。

(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い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, et al. Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 81: 2015-2023, 2013.
- 2) Haik S, Marcon G, Mallet A, et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase

2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13:150-158, 2014.

3) Mead S, Burnell M, Lowe J, et al. 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) 坪井義夫. プリオン病とアミロイド. *BRAIN and NERVE* 66:849-855, 2014.
- 2) Araki E, Tsuboi Y, Daechsel J, Milnerwood A, Vilarino-Guell C, Fujii N, Mishima T, Oka T, Hara H, Fukae J, Farrer MJ. A Novel DCTN1 mutation with late-onset parkinsonism and frontotemporal atrophy. *Mov Disord* 29:1201-1204, 2014.
- 3) Kasai T, Tokuda T, Ishii R, Ishigami N, Tsuboi Y, Nakagawa M, Mizuno T, El-Agnaf OM. Increased α -synuclein levels in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 261:1203-1209, 2014.
- 4) Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N. P150glued-associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway. *PLoS One* 9:e94645, 2014.
- 5) 坪井義夫. プリオン病の治療動向. *BRAIN and NERVE* 67: 941-946, 2015.
- 6) 木村 聡, 坪井義夫. 変性疾患 脊髄小脳変性症 遺伝性プリオン病 ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病. *日本臨床*, pp456-460, 2014.
- 7) 坪井義夫. 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病. *日本臨床* 788-791
- 8) ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病 /【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 感染性疾患 プリオン病 遺伝性プリオン病 / 木村聡, 坪井義夫 *日本臨床 別冊神経症候群 I* 687-691
- 9) 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.

10) 藤岡伸助, 坪井義夫. プリオン病の治療. 神経内科 84:267-272, 2016.

2. 学会発表

1) 坪井義夫. プリオン病の治療戦略. 第20回九州老年期認知症研究会, 福岡, 6.7, 2014.

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

H. 知的財産権の出願・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

サーベイランスデータから見たGSS患者の分布

