
プリオン病の克服を目指して、 新たなるステージへの挑戦！

A new stage in the challenge to overcome prion diseases!

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（脳神経内科学分野）

脳科学ユニット(ユニット長)／教授

佐藤 克也*

1. はじめに

プリオンという名称は、伝達性海綿状脳症の病原体である感染性蛋白粒子 (proteinaceous infectious particle) の略称である。1982年に Prusiner がプリオン仮説を提唱したことに由来している¹⁾。プリオン病は人畜共通感染症であり、ヒトプリオン病は分類として孤発性プリオン病、遺伝性プリオン病、獲得性プリオン病の3つに分類されており、発症率が人口100万人あたり1.8人である。プリオン病の原因遺伝子であるプリオン蛋白遺伝子 (PRNP) は253個のアミノ酸からなるタンパク質であり、そのアミノ酸配列は高度に保存されている。ヒト PRNP のコドン129には多型が存在し、メチオニン (M) とバリニン (V) の2種類のアリルが存在する。臨床症状や病理所見が異なる。

我々は2002年以降プリオン病のバイオマーカー研究を始め、現在までいろいろなバイオマーカーを報告した。2011年には微量の異常プリオン蛋白の増幅法の開発に成功し Nature Medicine²⁾ に報告した。2021年には Lancet Neurology³⁾ に新規診断基準を報告し診断基準は確立しつつある。一方これまでプリオン病の治療薬はないが、プリオン病の治験として2002年より日本でキナクリン治験がはじまり⁴⁾、2007年欧米でも治験が開始された⁵⁾。2021年よりM2000抗体による抗体療法の治療がヨーロッパより開始されているが、治療効果は認められない⁶⁾。ここ数年で国際治験がいくつか開始されている。

2. 治療のための検査・診断

プリオン病の臨床症状・検査・診断基準

プリオン病の代表的なタイプである、クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease : CJD) の主症状は急速進行性認知症である。プリオン病を疑った場合は病歴と脳神経内科学的な所見をしっかりとりながら画像検査・髄液検査・脳波検査を行うべきである。遺伝性プリオン病は PRNP の遺伝子異常によって経過・臨床症状・画像検査も異なる。

a) 臨床症状

孤発性 CJD の臨床経過は3期に分けられ、第1期には倦怠感、ふらつき、めまい、活動性の低下、視覚異常、抑うつ傾向等の非特異的の症状がみられ、第2期には認知機能障害が急速に進行し、錐体路/錐体外路症状、ミオクローヌスが出現する。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、筋強剛、ジストニア、抵抗症、驚愕反応等が認められる。第3期には無動性無言となり、除皮質硬直や屈曲拘縮肢位を呈する。

b) 検査

- ・画像検査：MRI 拡散強調画像を実施し、大脳皮質に沿ったリボン状高信号と基底核領域に高信号を認め、大脳皮質全体が浮腫状に腫脹する。
- ・髄液検査：髄液検査では、総タウ蛋白の高値や14-3-3蛋白の検出に加え、髄液中の異常型プリオン蛋白の検出を行う。
- ・脳波検査：脳波検査では脳波上の周期性同期性放

* Katsuya Satoh: Department of Health Sciences, Unite of Medical and Dental Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

電 (periodic synchronous discharge: PSD) が特徴である。PSDの出現率は罹病期間によって異なる。

c) 診断基準

日本国内の診断基準は1998年WHOの診断基準がベースとなっていたが、2021年髄液中の異常型プリオン蛋白の検出やMRI所見を加えた新規診断基

準を報告している (表1と表2)。

d) その他: 異常蛋白増幅法 (RT-QUIC法) について
異常型プリオン蛋白は正常型プリオンが異常に折りたたまれ構造変換を起こすと考えられている。この違いをベースとして、Sotoらは異常蛋白増幅法を考案し、この異常蛋白増幅法には正常型プリオン

表1 孤発性プリオン病の診断基準とそのカテゴリー

I. 従来から用いられている診断基準 (Mastersら)

A. 確実例 (definite)
特徴的な病理所見、またはウエスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。

B. ほぼ確実例 (probable)
病理所見はないが、以下の1-3を満たす。

1. 急速進行性認知症
2. 次の4項目中2項目以上を満たす。
 - a. ミオクロースス
 - b. 視覚または小脳症状
 - c. 錐体路または錐体外路症状
 - d. 無動性無言
3. 脳波上で周期性同期性放電 (PSD) を認める。

C. 疑い例 (possible)
上記のBの1及び2を満たすが、脳波上PSDを欠く場合。

II. 拡大診断基準 (WHO)
上記の診断基準のCの疑い例 (possible) に入る例で、脳波上PSDがなくても、脳脊髄液中に14-3-3蛋白が検出され臨床経過が2年未満の場合、ほぼ確実例 (probable) とする。

表2 孤発性プリオン病の新規診断基準とそのカテゴリー

確実例 (definite)
進行性認知機能障害を呈し、脳組織においてCJDに特徴的な病理所見を証明する、又はウエスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。

ほぼ確実例 (probable) :
病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、

主項目

I : 進行性認知機能障害

II : A. ミオクロースス
B. 視覚異常又は小脳失調
C. 錐体路徴候か錐体外路徴候
D. 無動無言

I + IIの2項目を満たし、脳波上の周期性同期性放電を認める。
I + IIの2項目を満たし、典型的なMRI所見を認める。
I + IIの2項目を満たし、髄液中14-3-3蛋白陽性を認める。
進行性認知機能障害を呈し、髄液中又は他の組織にてRT-QUIC法にて陽性を認める。
*その際に他の疾患を除外すること。

疑い例 (possible) :
I + IIの2項目を満たし、全臨床経過が2年未満であるもの。

が異常に折りたたまれ、異常型プリオン蛋白となる体外誘導方法であり、異常折りたたみ蛋白反復増幅法（PMCA法）と異常型プリオン蛋白を増幅可能であるタンパク質異常凝集体の高感度試験管内増幅法（RT-QUIC法）がある。これらの方法はヒトプリオン病だけでなく、パーキンソン病やレビー小体病など神経変性疾患の診断法として広く応用されている⁷⁾。

3. 治療法について

1996年に変異型CJDの発症が報告されてから、早急な治療法の発見が急務と考えられた。現在までに抗プリオン効果を有する化合物が数多く報告されてきた。そのうち臨床的に使用されたのは、長年マラリアの治療薬として使用されていたキナクリン（quinacrine）・キニーネ（quinine）、またこれまで海外で間質性膀胱炎や関節炎の治療にもちいられてきたペントサンポリサルフェート（pentosan polysulphate; PPS）などである。キナクリンについては、血液脳関門の通過も良好であり経口薬で臨床研究がおこなわれた。一方PPSは血液脳関門を通過しないため、脳室内に留置したカテーテルからPPSを持続投与する方法で臨床研究が進んでいる⁴⁾。我々は現在まで使用された薬剤では治療効果がないと思っている。さらにFFIの発症予防のためのドキシサイクリンの治験がドイツ・イタリアで実施されたが効果はなかった。又アメリカではシンバスタチン、塩酸ミノサイクリン、ドキシサイクリンなどが候補薬として治験が行われたが効果はない。我々はプリオン病のモデルマウスでのFK506治療効果を示し、明確な効果を示している⁸⁾。

4. おわりに

プリオン病に対する臨床治験を行うにあたりプリオン病における自然歴を調査し、今後治療候補薬物の医師主導治験を開始するため、基礎データを集積することが必要である。稀少疾患では治験においてダブルブラインドが無理のために、海外でも進んでいる稀少疾患に対する自然歴調査のためのレジストリー研究が始まっている。日本でもプリオン病コンソーシアム（Japanese Consortium of Prion Disease; JACOP）においてその取り組みをはじめている。

プリオン病をみている多くの先生の協力にて1例

でも多くの症例をJACOPに参加していただくことをお願い申し上げたい。

文献

- 1) Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Nov 10;95(23):13363-83.
- 2) Atarashi R, Satoh K, Sano K, et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. Nat Med. Feb 2011;17(2):175-178.
- 3) Hermann P, Appleby B, Brandel JP et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease..Lancet Neurol. 2021 Mar;20(3):235-246.
- 4) Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. Neuropathology. 2009 29(5): :632-6.
- 5) Baiardi S, Mammanna A, Capellari S, Parchi P Human prion disease: molecular pathogenesis, and possible therapeutic targets and strategies..Expert Opin Ther Targets. 2023
- 6) Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. Lancet Neurol. 2022 21(4):342-354.
- 7) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC. Mol Neurobiol. 2018 May;55(5):3916-3930.
- 8) Nakagaki T, Satoh K, Ishibashi D, Fuse T, Sano K, Kamatari YO, Kuwata K, Shigematsu K, Iwamaru Y, Takenouchi T, Kitani H, Nishida N, Atarashi R FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice..Autophagy. 2013 Sep;9(9):1386-94.

この論文は、2023年11月11日（土）第25回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。