

＜シンポジウム 11—4＞プリオン病の最新トピックス

プリオン病の治療予防開発

堂浦 克美

(臨床神経, 49 : 946—948, 2009)

Key words : 治療, プリオン病, 多剤併用療法, 発症前診断, 疾患感受性

I. 現在の治療開発

プリオン病において、プリオン蛋白が病態形成で中心的な役割を果たしていることは明らかであるものの、それ以外の因子については不明である。とくに、亜急性に進行する神経変性がどのようなメカニズムによるものか未だに明らかではない。これまでに、インビトロ実験やインビボ実験で治療効果(プリオン増殖阻害や延命効果)が観察された医薬品などが臨床で試されてきた¹⁾²⁾。現在も、ペントサンポリサルフェート脳室内投与³⁾とドキシサイクリン経口投与⁴⁾が実験的治療として実施されているが、病気の進行を止め症状改善をもたらすほどの効果は出ていない。インビボ実験では、感染早期に投与を開始したばあいには顕著な生命予後改善効果が観察されるものの、発症後の投与開始ではきわめて限定された効果しか観察されていないので、臨床での結果は当然ともいえる。

治療薬開発のターゲットとしては、3つ考えられる。一つは、プリオン(異常型プリオン蛋白)の増殖阻害であり、試験管内プリオン増幅法(後述のPMCA (protein misfolding cyclic amplification) 法)やプリオン持続感染細胞といったアッセイ用のツールが整備されていることや、プリオン蛋白を標的とした合理的創薬の手法が応用できることから、もっとも研究が進んでいる。前述のペントサンポリサルフェートはプリオンの増殖阻害を標的にした代表的薬剤である。二つ目はプリオンの分解促進である。ドキシサイクリンの作用は、プリオンと結合することによりプリオンの構造を緩解して分解されやすくすると考えられている。最近、生体内でのプリオン分解経路についてオートファジーの関与が示唆されているものの、インビボ実験ではめだった効果はえられていない。もう一つのターゲットは神経変性の阻害である。もっとも即効的効果が期待される標的であるが、プリオン依存性神経変性をアッセイできる簡便なツールがないため研究は遅れており、めだった研究成果の報告はない。いずれにしても、単剤だけでは限界があり、3つの標的に作用する多剤併用療法が可能となれば、プリオン病の治療が現実味を帯びてくるものと思われる。

II. 今後の課題—感染キャリアーの診断

一部の患者を除いて、大半の患者では発症後は亜急性に病気が進行して数カ月以内には無動性無言状態に陥る。ミオクロススや脳波所見、病気の経過などからプリオン病の診断が成されるため、診断がつく時点では病気はかなり進行していることになる。プリオン病とガンはまったくことなる疾患であるものの、プリオン病の治療開発においてはガンは一つの参考となる。すなわち、プリオン病の神経症状が顕在化している時点はガンでは身体症状(体重減少、悪疫質、転移や播種による症状)が顕在化した進行期に相当しており、この時点では病気を治癒させることは不可能である。ガンの治癒が期待できるのは早期の段階であり、無症状でガン検診で異常を指摘されたり、軽微な症状を呈している早期がんに対して治療をおこなえば治癒が期待できる。プリオン病では、発症前のキャリアーの段階や発症の極早期に治療をおこなえば、治療効果が期待できることになる。したがって、感染キャリアーの診断が必要となってくるが、診断に結びつく疾患マーカーは未だに発見されていないし、疾患特異的なプリオン(異常型プリオン蛋白)を末梢から発症前に証明することもできていない。治療開発とともに、早期診断とくに発症前診断の開発がプリオン病を克服する上できわめて重要である。

III. 今後の課題—プリオン防御機構の解明

ヒトプリオン病の約80%は、原因や感染経路が特定できない孤発性(散発性)クロイツフェルト・ヤコブ病であり、初老期から老年期でまれに発生する。一方、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病、医原性プリオン病、kuruなどの後天性プリオン病では、感染源に同程度暴露されたにもかかわらず、予想よりはるかに少人数に発病が観察されている。また、近年英国において大きな問題となっているのが変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の未発症キャリアーの存在である。未発症キャリアーのリンパ網内系組織ではプリオンが増殖し、血液にもプリオンが存在するためである。このような事実は、プリオン病は特定のヒトで発病がおこる可能性を示唆している。

一方、遺伝性プリオン病においては、同一の遺伝子変異で

も、臨床像や発症時期にはバリエーションがある。端的な例は、一卵性双生児であって、同一の遺伝的背景を持つにもかかわらず、臨床像や発症時期がことなる例が報告されている⁵⁾。また、同一の遺伝子変異を持っていても、発病するヒトと発病しないヒトがいて、この現象はペネトランス(浸透率)という言葉で説明されている。遺伝子変異が疾患をおこさせる強さと疾患がおこるのを防ごうとする体質や環境要因とのバランス状態が、ペネトランスの高低で説明されている。

動物をもちいた実験においても、感染個体が未発症キャリアー状態になるばあいがあることが知られている。きわめて低い感染力価のものを接種されたばあいや、種の壁現象がみられる宿主—プリオン株の組み合わせをもちいた実験をおこなったばあい⁶⁾、さらにはプリオン蛋白の発現を低下させた個体に感染させたばあいなどである。また、脳内感染ではなく末梢感染の際には、B細胞欠損マウスでは未発症キャリアー状態が生じることが知られている⁷⁾。このような動物をもちいた実験で観察されている現象が、ヒトでみられる未発症キャリアーの出現や特定の人達での発症を説明できるかもしれないが、われわれの体内に発症を防ごうとする体質(防御機構)が存在する可能性やわれわれの体に作用して発症抑制に働く環境要因が存在する可能性を否定するものではない。

さて、1982年にプルシナー博士がプリオン仮説を提唱して以来、プリオン研究でもっともホットな論争の一つはプリオンの複製増殖メカニズムであった。今日、プリオンは試験管内でPMCA法⁸⁾で増幅させることができることについては否定する研究者はいない。この方法では、正常型プリオン蛋白と異常型プリオン蛋白を試験管の中に入れ、超音波処理を加えた後に、37°Cで半時間程度振盪させる反応を数十回くりかえすことにより、異常型プリオン蛋白量と感染力価は数百倍に増加する。驚くべきことに、異常型プリオン蛋白をふくまない反応組成物(精製した正常型プリオン蛋白とRNAの混合物⁹⁾や、正常動物の脳乳剤のみ¹⁰⁾だけでPMCA法を実施したばあいにも、感染性を有する異常型プリオン蛋白を生じたことが最近報告されるようになった。コンタミによるアーチファクトを示唆する報告も有り、現在盛んに論争されているところであるが、もしアーチファクトによる産物でなければ、「病原因子プリオンはユビキタスに存在し、健全な生体内でもプリオンが絶えず少量は産生されている」ことになる。

この仮説が正しいとすると、われわれの体内にはプリオンの増殖をおさえ発症を防ぐ疾患感受性にかかわる防御機構が

備わっており、その防御機構は何らかの外的要因や内的要因の影響を受けて発病を修飾している可能性がある。プリオンに対する生体防御機構の解明は、未開拓の領域であり、治療予防開発の一つの経路として今後盛んに研究されるべき課題である。

文 献

- 1) Sim VL, Caughey B: Recent advances in prion chemotherapeutics. *Infect Disord Drug Targets* 2009; 9: 81—91
- 2) Teruya K, Kawagoe K, Kimura T, et al: Amyloidophilic compounds for prion diseases. *Infect Disord Drug Targets* 2009; 9: 15—22
- 3) Rainov NG, Tsuboi Y, Krolak-Salmon P, et al: Experimental treatments for human transmissible spongiform encephalopathies: is there a role for pentosan polysulfate? *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 713—726
- 4) Forloni G, Salmons M, Marcon G, et al: Tetracyclines and prion infectivity. *Infect Disord Drug Targets* 2009; 9: 23—30
- 5) Hamasaki S, Shirabe S, Tsuda R, et al: Discordant Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease in monozygotic twins. *Lancet* 1998; 352: 1358—1359
- 6) Race R, Raines A, Raymond GJ, et al: Long-term subclinical carrier state precedes scrapie replication and adaptation in a resistant species: analogies to bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *J Virol* 2001; 75: 10106—10112
- 7) Klein MA, Frigg R, Flechsig E, et al: A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997; 390: 687—690
- 8) Saborio GP, Permanne B, Soto C: Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001; 411: 810—813
- 9) Deleault NR, Harris BT, Rees JR, et al: Formation of native prions from minimal components in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 9741—9746
- 10) Barria MA, Mukherjee A, Gonzalez-Romero D, et al: De novo generation of infectious prions in vitro produces a new disease phenotype. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000421

Abstract**Innovation of therapeutics and prophylaxis for prion diseases**

Katsumi Doh-ura, M.D.

Division of Prion Biology, Tohoku University Graduate School of Medicine

There is no established treatment for prion diseases; however, recently several drug candidates, including pentosan polysulfate and doxycycline, have been clinically used on a trial basis to prevent accumulation of abnormal prion protein in the brain. So far the outcome of the trials is still very far from the goal where a complete cure of the diseases is expected. In order to bridge the gap between the reality and the ideal, the followings are suggested. First, combination therapy needs to be developed against multi-targets: inhibition of prion replication; degradation and scavengery of prion; inhibition of prion-related neurodegeneration. Secondly, preclinical diagnostic means, by which healthy prion-carriers can be revealed before the onset of the diseases, should be explored for earlier therapeutic interventions. The last is to disclose intrinsic disease susceptibility factors and environmental factors, both of which could solely or jointly facilitate in suppressing prion replication and disease progress. Exploitation of these items should be tough but will be deserved for overcoming the fatal diseases.

(Clin Neurol, 49: 946—948, 2009)

Key words: therapeutics, prion disease, combination therapy, preclinical diagnosis, disease susceptibility
