

# アミロイドを伴う希少疾患の新規治療予防薬の開発に関する研究

研究期間 平成18年度～平成22年度(予定)

研究体制

総括 堂浦 克美[東北大学]

※平成21年度における研究体制

## プリオン病克服への扉を開く

Project KeyWord  
キーワード

プリオン

ヒトプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病など)や動物プリオン病(ウシ海綿状脳症、スクレイピー、鹿消耗性疾患など)の病原因子。異常な立体構造をもつプリオン蛋白質からなりますが、増殖のメカニズムは不明です。

キャリアー

プリオンを体内に保有しているものの、発病していない状態。プリオン病では生涯にわたり発症せずキャリアー状態となることがあります。英国では、変異型ヤコブ病のキャリアーのヒトが多数いることが指摘されています。

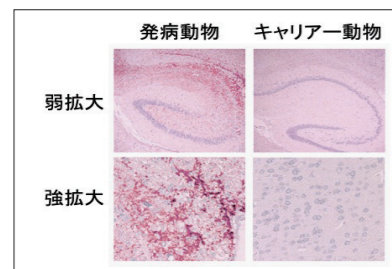
疾患抵抗性因子

プリオンに感染したヒトが全て発病するわけではないことが知られています。これは、体内に疾患抵抗性因子が存在し、外的要因(食物・環境)などの影響を受けながら発病に抑制的に働いているためと考えられます。

### 1 研究の背景・意義

#### プリオン病の脅威とその克服

わが国では変異型クロイツフェルト・ヤコブ病、硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病、遺伝性プリオン病などのヒトプリオン病の発症リスク保因者は数万人の規模に達し、その治療薬や発症予防薬の開発は社会的に強く要請されていますが、十分な有効性を持つ治療予防薬はなく、安全で予防的効果に優れた治療薬の開発が求められています。また、動物プリオン病では、ウシ海綿状脳症やスクレイピーにおいて非典型例(サーベイランス調査により最近確認されるようになった新規タイプのプリオン病)が発生し、鹿消耗性疾患が多発しています。これらの動物プリオン病が人類への新たな脅威となる可能性が指摘されており、動物プリオン病に対する予防薬の開発も望まれています。一方、プリオン病には生涯にわたり発症せずキャリアー状態となることがあり、体内でプリオンの増殖を抑え発病を防ぐ疾患抵抗性因子の存在が示唆されています。疾患抵抗性因子が機能しないヒトでは発病しやすく、疾患感受性があることになりやすいため疾患感受性因子とも呼ばれますが、これらの因子はこれまでに全く解明されていません。したがって、プリオン病に対する治療予防薬の開発とともに、疾患抵抗性因子の解明が、多数のリスク保因者に対して、各人の発病しやすさを考慮したプリオン病の治療・予防に貢献すると考えられます。



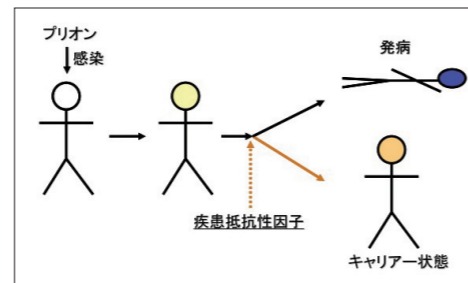
◀プリオン病の発病動物と生涯キャリアー状態であった動物の脳組織。発病した脳では赤褐色に染まるプリオンの蓄積がみられます。

### 2 研究プロジェクトの目標

#### プリオン病克服に向けた2つの研究テーマ

この研究プロジェクトにおいては、2つの研究テーマがあります。一つは、「多糖誘導体Aの開発研究」です。プリオン病に対して優れた発症予防効果と治療効果を発揮する多糖誘導体Aに関して、その実用化に向けて、治療予防効果の評価研究、化合物最適化研究、安全性評価研究などを実施して、患者さんでの臨床試験を始めるために必要な前臨床試験データを整備することが、この研究テーマの目標です。

もう一つの研究テーマは、「次世代型治療薬の開発研究」です。多糖誘導体Aは食品添加物などとして多様な分野で使用され、日常少なからず経口摂取している化合物ですから、プリオン病を発病した患者さんの中には、多糖誘導体Aを毎日摂取していたにもかかわらず発病した患者さんがおられるはず。このような患者さんでは多糖誘導体Aを介した疾患抵抗性因子群の機能が上手く働かなかった可能性があります。その原因を明らかにするとともに、プリオン病の新たな創薬標的分子群を同定するため、多糖誘導体Aがどのようにして治療予防効果を発揮するのか、そのメカニズムを解き明かすことが、この研究テーマの目標です。

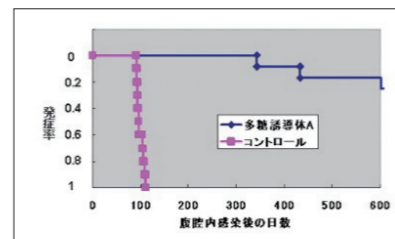


▲プリオン病の発病に影響する疾患抵抗性因子群の存在。疾患抵抗性因子群が有効に働くと、発病せずにキャリアー状態になります。

### 3 研究プロジェクトの成果

#### すぐれた発症遅延効果を確認

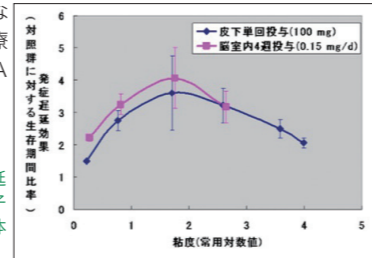
多糖誘導体Aをプリオン感染動物の皮下、腹腔内、脳室内あるいは静脈内に単回投与、または経口で連日投与すると、劇的な発症遅延効果が見られることを確認しました。特に、プリオンを腹腔内感染させた動物では、感染早期に多糖誘導体Aを皮下に単回投与した場合に、ほぼ生涯にわたり発症が抑えられました。また、驚くべきことですが、多糖誘導体Aを皮下に単回投与した半年後や1年後に、プリオンに感染させた場合であっても、感染早期に投与した場合と同程度の劇的な発症遅延効果が観察されました。多糖誘導体Aの発症遅延効果は、調べたいずれの種類プリオンでも観察されました。



◀腹腔内感染後の単回皮下投与の効果。プリオン感染動物の大半は、ほぼ生涯にわたり発症せずキャリアー状態となりました。

#### 最適な化合物の条件を確認

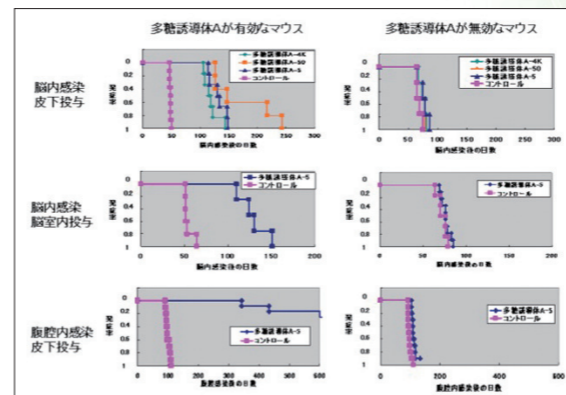
多糖誘導体Aの構造活性相関研究から、多糖誘導体Aの分子サイズが治療予防効果に最も大きく影響することが明らかになりました。分子サイズが約100 kDaの多糖誘導体Aが最も優れた治療予防効果を持っていました。分子サイズ以外にも、多糖誘導体Aの側鎖構造や末端構造も効果の発現に重要な働きを持っていることがわかりました。例えば、側鎖のコレステロール修飾により、多糖誘導体Aの効果が格段に高まりました。また、様々な類似の多糖誘導体を調べましたが、多糖誘導体A以外に有効なものはなく、プリオン病に対する治療予防効果は多糖誘導体Aに特異的なものです。



▶分子サイズ(粘度)と発症遅延効果との関係。ある一定の分子サイズ(粘度)を持つ多糖誘導体Aが、最も高い効果を示します。

#### 作用メカニズムの手掛りを見

多糖誘導体Aやその分解産物は直接プリオンに作用しませんし、ワクチンのような抗体応答を介して作用していません。体内のマクロファージを増減する処置を行うと、多糖誘導体Aの効果も増減することから、マクロファージが多糖誘導体Aの作用メカニズムに関与することを発見しました。さらに、多糖誘導体Aの治療予防効果を全く認めないマウスの系統を見つけ、このマウスではTリンパ球の発生に異常があることを発見しました。これらのことから、マクロファージとTリンパ球との相互作用が多糖誘導体Aの作用メカニズムに関与していると考えられています。

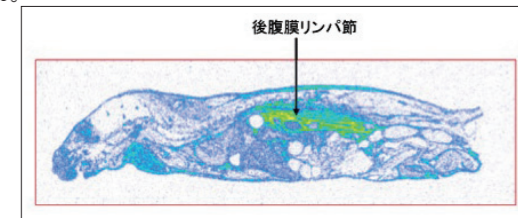


▲効果を発揮しないマウスの発見。多糖誘導体Aが効かないマウスでは、感染経路や投与経路に関係なく効果が観察されません。

### 4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

#### 長期間にわたる安全性の検討

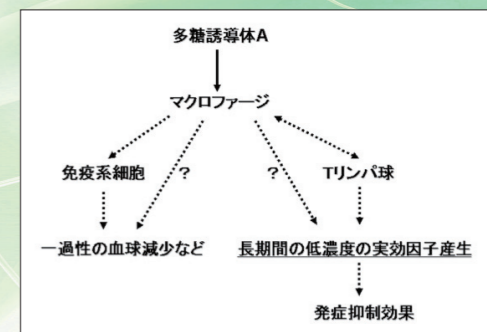
大量に多糖誘導体Aを投与すると、投与後一過性に血球減少や血清脂質低下が観察されましたが、これらの異常は2~4週間で正常に回復しました。しかし、単回投与した場合に3日以内に投与量の約85%が低分子化されて尿便中に排泄されますが、その後の排泄は極めて緩徐となり、多糖誘導体Aはリンパ節・脾臓などの組織に長期間滞留します。したがって、多糖誘導体Aの安全性についての検討は、長期間にわたり実施する必要があります。今後も継続しなければならない研究です。また、どの程度の間隔においてどれだけの量を投与すれば、副作用発現を抑え治療予防効果を最大限に引き出すことができるのか、これまでの研究では結論は得られていません。最適な投与方法を見つけ出すために、様々な投与プロトコルについて長期間にわたって安全性と治療予防効果を評価しながら検討を続けなければなりません。さらに、効果を保ったままで、投与量を減らし副作用出現の可能性を減らすためには、多糖誘導体Aのドラッグデリバリーを工夫する必要があります。これまでの研究で多糖誘導体Aがマクロファージに作用することがわかっていますので、マクロファージに選択的に多糖誘導体Aが送達されるような方法を検討してきましたが、今後もこの研究を継続しなければなりません。



▲多糖誘導体Aの体内分布。放射性同位元素で標識した多糖誘導体Aを背部皮下に単回投与後2週間目の放射能分布を示しています。

#### 作用メカニズムの解明

これまでの研究で、マクロファージとTリンパ球との相互作用が多糖誘導体Aの作用メカニズムに関与する可能性があることを発見しておりますが、効果を発揮している実効因子を具体的に解明することが重要です。実効因子が解明できれば、実効因子およびそれを制御している因子群を標的とした新たな創薬が可能となります。また、多糖誘導体Aと同程度に経口摂取していても発病するヒトがいると想定されることより、疾患抵抗性因子群が機能しないメカニズムを解き明かすことも可能となります。プリオン病ではプリオンが増殖して傷害をあたえるのは脳であることから、実効因子は脳内で働いています。発症遅延効果は長期間に及ぶものの、発病を完全に阻止できないことから、長期間にわたり持続的に低濃度の実効因子が脳内で誘導されている可能性があります。そこで、多糖誘導体Aを体内に投与した際に脳内で誘導される因子群をつぶさに調べてきました。これまでのところ実効因子に結びつくデータは得られておりませんが、引き続き実効因子解明研究を継続し、実効因子を同定しなければなりません。また、多糖誘導体Aの投与により実効因子が誘導されるメカニズムや、実効因子がプリオンの増殖を抑制し発症遅延効果をもたらすメカニズムも解明しなければなりません。



▲作用メカニズム解明に向けての作業仮説。マクロファージとTリンパ球の相互作用が、実効因子産生に必要と考えられます。