

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究

2. 研究開発代表者： 山田 正仁（金沢大学医薬保健研究域医学系）

3. 研究開発の成果

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)の克服を目標に、分子病態解明、それに基づく治療・予防法開発を目的に研究を実施し以下の成果を得た：（1）プリオン病：プリオン病の神経変性に関する標的分子を阻害する2つの新規化合物 (BV02およびフコキシン) の同定、プリオン蛋白発現低下技術の確立およびプリオン蛋白低下によるプリオン病治療効果の解析、プリオン分解に関する宿主因子 (sortilin) の同定、スクレイピー発症同一個体内における複数のスクレイピー-プリオン株の存在様式および株間の相互作用の解明、CJD-V180I変異マウスを用いたCJD-V180Iの感染性についての解析、MM1およびMM2プリオンが混在したヒトプリオン病脳の感染性の解明、より生体に近い状態での治療薬開発のためのポストマイトイクな感染細胞モデルの確立（特許出願予定）、内在性プリオン蛋白の干渉のない状態での解析を行うためのプリオン蛋白欠損細胞株の樹立、iPS細胞を神経細胞に分化させる新規化合物分子の機能マッピング、異なる二種 (*S. cereviae* と *K. lactis*) の酵母プリオン蛋白モノマー構造解析による異種間プリオン感染機構の解明、脱ユビキチン化酵素に着目した異常プリオン蛋白や正常プリオン蛋白の細胞内分解機構の解明、プリオン感染マウス脳から経時に分離したミクログリアおよびアストロサイトのRNA-sequencingによる網羅的遺伝子発現解析、硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob病剖検脳を用いた医療行為による脳βアミロイドーシスの促進の有無についての解析など、プリオン病の分子病態解明、治療法開発に成果を得た。一方、患者登録によるプリオン病コンソーシアム(JACOP)の構築に基づき、臨床試験の問題点の検討、設計が進捗し、倫理審査の最終的な質疑応答を終えた。（2）SSPE：麻疹ウイルスが神経細胞に感染し伝播するにはウイルスの膜融合能亢進が重要であることを明らかにし、麻疹ウイルスのF蛋白質Y398H変異が感染拡大に重要な役割を果たしていることを明らかにした。インフルエンザに有効とされる漢方薬製剤「麻黃湯」に含まれる「麻黃」を酢酸エチル分配して得られた画分がSSPEウイルス増殖を阻害することを明らかにした（特許 2016-007435）。リバビリン脳室内持続投与療法の臨床試験が進行し薬物動態の解明を行い、今後の医師主導治験の準備を行った。（3）PML：JCウイルスの感染を抑制する化合物の探索をするために、乏突起膠細胞株における新規感染許容細胞株であるU87細胞株のJCウイルス量を検討し、より生体に近い条件でのJCウイルス増殖状況を明らかにした。早期にPMLを診断する上で有用な微量のJCVゲノムを安定して検出するためのPCR検査系を確立した。また、JCウイルス感染における腫大核のドット状の核内構造 (PML-NBs) を解析し、PML-NBsはJCウイルスのagnoproteinが宿主細胞のPML-NBsに対して機能することを明らかにした。更に、トポイソメラーゼ活性阻害によるβ-ラバコンのJCウイルスの増殖抑制効果などを明らかにした。PML症例に対するメフロキン投与の効果についての検討を行い、今後の医師主導治験の準備を行った。

4. その他

「SSPEに対するリバビリン脳室内持続投与療法の効果」および「PMLに対する塩酸メフロキンの効果」についての研究のまとめを別途添付する。これに基づきPMDAに今後の臨床開発について相談する予定である。