



奈良県立医科大学

血液凝固第VIII因子代替抗体による新しい血友病A治療コンセプトを *Nature Medicine*誌に発表

奈良県立医科大学小児科教室（教授：嶋 緑倫）は、血液凝固第 VIII 因子の機能を代替する作用を有するバイスペシフィック抗体¹⁾が血友病 A モデル動物において止血作用を発揮することを、中外製薬株式会社と共同で *Nature Medicine* 電子版（10月号、9月30日(BST)より *Nature Medicine* ウェブサイトで閲覧可能）に発表したことをお知らせします。
(<http://dx.doi.org/10.1038/nm.2942>)

血友病 A は、第 VIII 因子の先天的な欠損または活性低下により血液凝固反応が障害されるために、幼少期より重篤な出血症状を反復する遺伝性疾患です。

先天性凝固障害症の中では最も頻度が高く、わが国の患者数は約 5, 000 人とされています。出血症状は皮下、関節、筋肉、口腔、頭蓋内など様々な部位に発生します。特に、関節内出血を反復すると関節運動が著明に障害される血友病性関節症を発症しますし、頭蓋内出血では致命的となることもあります。血友病 A の止血治療には、現時点では欠損、低下する第 VIII 因子を補充することが必要で、その製剤には血漿由来型と遺伝子組換え型の 2 種類が使用されています。実際の止血には、出血時に第 VIII 因子製剤を投与するオンデマンド止血療法と出血を予防する目的で、定期的に投与する定期的補充療法が行われます。第 VIII 因子製剤の有効性、安全性の向上、定期補充療法の導入とともに血友病 A の治療は近年大きく進歩しました。しかしながら、第 VIII 因子製剤の作用時間は短く、一般的な定期補充療法では週 3 回あるいは隔日に静脈内投与する必要があります。

このため、患者さんの身体的・心理的苦痛には多大なものがあります。また、重症血友病 A の約 3 割に製剤中の第 VIII 因子の働きを阻害する抗体（インヒビター）が発生しますが、この場合、通常第 VIII 因子製剤は無効になるため、患者さんの治療にきわめて難渋します。

したがって、現在の血友病で強く求められているのは長時間作用し、インヒビターの保有例にも有効な治療で、かつ、投与が簡単なものです。

第 VIII 因子は、活性型第 IX 因子が第 X 因子に反応して、第 X 因子を活性化する上で重要な働きを持っています。

この第 X 因子活性化反応は血液凝固反応における必須のステップで、第 VIII 因子が存在すると反応速度が約 2 万倍になります²⁾。今回発表したバイスペシフィック抗体は、抗体分子の一方の先端部分で活性型第 IX 因子に結合、もう一方の先端部分で第 X 因子と結合することで第 VIII 因子と同様の機能を発揮し、血液凝固反応を促進します³⁾。また、非臨床試験の結果から第 VIII 因子を阻害するインヒビターの存在下でも同様に止血効果を発揮するこ

とがわかりました。

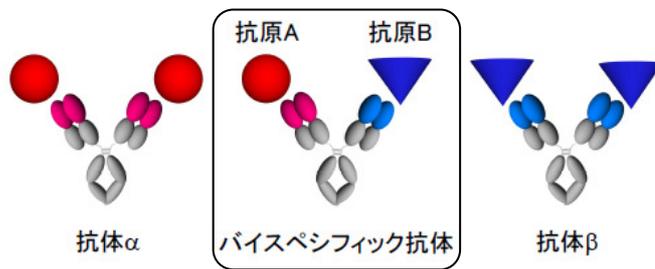
本バイスペシフィック抗体は免疫グロブリンであり、作用時間は1－2週以上と従来の第VIII因子製剤と比較するとはるかに長いという特性を持っています。

また、本抗体は、インヒビターを保有する患者さんにもインヒビターのない患者さんと同様の治療環境を提供することが可能になります。加えて皮下投与が可能で、頻回の静脈注射を強いられている患者さんやご家族に大きな恩恵をもたらします。さらに、本抗体は遺伝子組み換え型製剤でありウイルス感染の危惧はありません。したがって、本抗体を用いた治療は、血友病の治療コンセプトを大きく変える革新的な治療法と言えます。

今回発表したバイスペシフィック抗体は、中外製薬株式会社が、さらに優れた分子に改良し、2012年8月から国内で第I相臨床試験を実施しています。

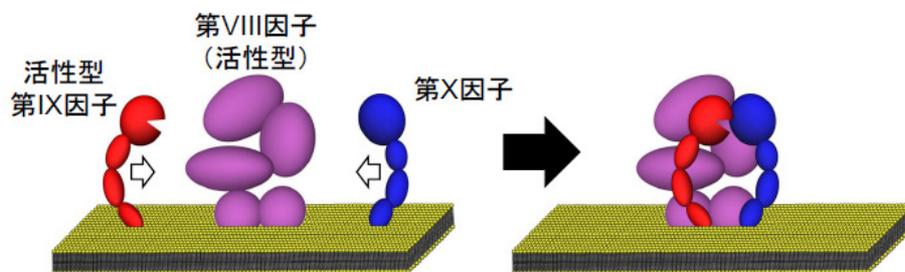
<参考>

1) バイスペシフィック抗体の特性



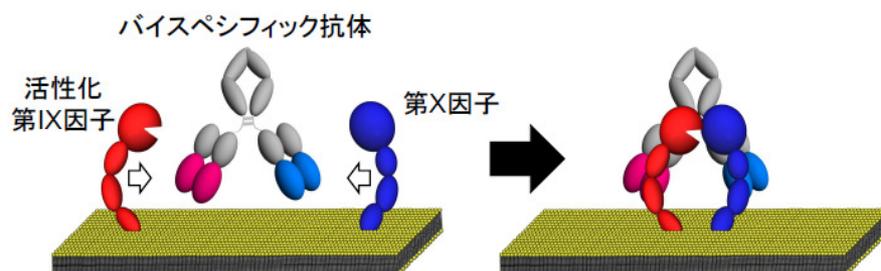
1つの抗体が同時に2つの抗原と結合します。

2) 第VIII因子の血液凝固反応促進メカニズム



第VIII因子は、凝固反応の場で活性化され、補因子活性を呈します。活性化された第VIII因子は、活性化型第IX因子および第X因子に結合して、活性化型第IX因子による第X因子の活性化を促進します。

3) 第VIII因子非存在下におけるバイスペシフィック抗体の血液凝固反応促進メカニズム



第VIII因子の機能を代替するバイスペシフィック抗体は、抗体分子の一方の先端部分で活性化第IX因子に結合、もう一方で第X因子と結合することで第VIII因子がなくても第VIII因子と同様の機能を発揮し、血液凝固反応を促進します。