

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：血友病とその治療に伴う種々の合併症克服に関する研究

2. 研究開発代表者：坂田 洋一（自治医科大学）

3. 研究開発の成果：血友病は凝固第 VIII 因子、あるいは第 IX 因子異常による先天性出血性疾患である。

過去に血漿製剤による HIV、HCV 感染被害が生じ、多くの医原性合併症を生んだ。本研究は、血友病患者の治療に伴う合併症の克服のため、1) 血友病の治療が可能な遺伝子治療の開発、2) 製剤や遺伝子治療の効果を減弱しうる凝固因子インヒビターへの対策、3) 血友病患者が抱える問題点を明らかとするための QOL 調査研究、以上のテーマを 3 本の柱として研究を進めた。

- 1) **遺伝子治療**：遺伝子治療は 1 回の治療で長期効果が得られるため、患者は凝固因子製剤の投与から開放され、製剤コストも節約できる。アデノ随伴ウイルスベクター血清型 8 (AAV8 ベクター) をサルに経静脈投与し、8 年にわたる治療域の凝固因子発現・安全性を確認した。治験を見据え、さらに霊長類での発現効率改善、並びに知財の制限を受けない血清型の導入を目指す。AAV ベクターは AAV に対する中和抗体が存在すると効果を認めない (30-40%に陽性)。本年度は中和抗体高感度測定系の閾値を、治療効果に影響しないレベルにまで改善した。中和抗体陽性例の治療法として、ベクターの経門脈投与方法を開発した。本法のブタを用いた安全性試験をすすめ、治療効果を判定できるイメージングデバイスを開発した。治験に用いる GMP グレードベクター産生のために、ベクター産生法の開発、種々の暫定基準を考案した。また、ゲノム編集による血友病マウス作製、次世代シーケンスによる血友病原因遺伝子解析法を確立した。新たな血清型の導入、中和抗体高感度測定法による治療予測、中和抗体回避投与方法、GMP ベクター作成技術、以上の研究シーズの意義は大きく、幅広い血友病患者に遺伝子治療が提供可能となる。いよいよ現実味を帯びてきた血友病遺伝子治療に対して、我が班で開発した独自の技術シーズを集結し、企業との連携による治験を目指し、来年度以降も研究を継続する。
 - 2) **インヒビター対策**：血友病患者に凝固因子製剤を投与すると同種抗体（インヒビター）が生じ、以後の止血を困難にする。我が国初の血友病患者を対象とした前向きコホート研究 J-HIS2 を推進した（計 289 症例）。インヒビター発症は 20.4%に認め、定期補充療法群がオンデマンド群に比し、インヒビター発症が少なかった。遺伝子解析では、血友病 A インヒビター発症例に Null 変異が多かった。本コホートのデータが集積されることで、実臨床の実態、インヒビター発生要因が明らかになると期待される。また、施設間差の大きいインヒビター測定の標準化を目指し、新たな Tokyo 変法の安定性、再現性を評価した。インヒビター治療に行われる免疫寛容導時の IgG1 と IgG4 の推移が治療成功の予測因子であった。困難であったインヒビター患者の周術期止血モニタリングとして、包括的凝固検査 (ROTEM) を用いた体系的評価法を確立した。これらのインヒビターの正しい診断・治療法の開発が、インヒビター症例の止血管理の改善、ならびに適正なコストによる治療に結びつく。
 - 3) **QOL 調査研究**：血友病患者の生命予後は改善しているが身体的 QOL は低い。薬害被害から長期経過がたった今も尚、ウイルス感染も患者 QOL に影響している。本年は血友病に患者を対象にした医療制度、新規薬剤の使用状況と QOL に関するアンケート調査票を作成し、医療機関や患者団体に配布した。QOL 改善を目的とした関節手術に伴う深部静脈血栓症に対する臨床試験を開始した。X 染色体性遺伝特有の問題である保因者支援の導入として準備性支援法の e-learning を構築した。家族が“保因や病気とともに生きる”視点を事前に獲得することで、健康への対処や予防などの準備性の獲得ができる e-ラーニング教材となった。この方法論は他の遺伝性疾患の患者家族に対する支援法としても一般化でき、新たな資源として広く社会に還元できる。
4. その他