

第127回 病態生化学セミナー

日時：平成30年9月12日（水曜日）午後6時00分～

場所：医学部講義棟1階 国際交流ラウンジ

演題：希少疾患の新たな治療標的分子と臨床応用：
神経疾患と血友病における研究の進歩

演者：大畑 順子 先生

中外製薬 メディカルサイエンス部 部長

近年の国内調査では生活習慣病を始めとする多くの罹病率の高い慢性疾患の治療満足度は充足され、癌領域でも分子標的療法の普及により薬物治療の治療満足度は高まった。一方、特に神経領域を始めとする希少疾患では既存治療の満足度は未だ不十分で、新たな治療標的分子の探索が進められている。これらの疾患における、新たな治療標的分子と、技術革新によるそれらの臨床応用の現状についてレビューする。

視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)は、視神経や脊髄の炎症性脱髄を来す希少疾患であり、抗 AQP4 抗体が高率に発現し、自己免疫性の液性免疫を主体とするアストロサイト障害と考えられている。従来、多発性硬化症(MS)と同様の治療が行われてきたものの、抗 AQP4 抗体の発見以降は MS とは異なる疾患と考えられ、現在は MS の疾患修飾薬は NMOSD を増悪させることが知られている。NMOSD 患者では健康成人や MS 患者より CSF および血中の IL-6 が高値を示し、IL-6 のレベルは再発リスクや EDSS スコア、アストロサイトの損傷を示す GFAP 等との相関を示す。IL-6 阻害の NMOSD における臨床効果が第 III 相臨床試験で検討されている。

脊髄性筋萎縮症(SMA)は、主に *SMN1* 遺伝子の欠失または変異による脊髄前角の運動ニューロン変性による神経原性筋萎縮症で、進行性の体幹や四肢の筋力低下や筋萎縮を来す。*SMN1* 遺伝子の産物である SMN 蛋白は神経細胞のアポトーシスを防ぎ、SMA 患者で正常に存在する *SMN2* 遺伝子からも産生されるが、*SMN2* は *SMN1* と異なる 1 塩基によりエクソン7が異常なスプライシングを受け、完全長の mRNA は約 10%と、ニューロン変性を防ぐために十分な SMN 蛋白が発現しない。*SMN2* の転写産物にエクソン7が含まれるようにデザインされたスプライシング修飾因子は、SMN 蛋白の発現を増加させることによる治療効果が期待され臨床応用が進められている。

血友病 A は血液凝固第 VIII 因子(以下、FVIII)の量的・質的異常を来す X 染色体劣性遺伝の出血性疾患である。FVIII 製剤の静脈内投与が主な治療となるが、半減期は短く、定期的な補充を行うには週3回または2回の自己静脈内投与が必要となる。また、抗 FVIII 抗体(インヒビター)保有例や、血管確保が困難な患者では治療の課題が残る。活性化 FVIII は活性化 FIX と FX を結合させリン脂質膜上で両因子を適切な位置関係に保持することで、活性化 FX を生成し凝固反応を促進させるが、この活性化 FVIII の機能を二重特異抗体で代替させる技術が開発された。この技術革新によって、インヒビター保有例であっても治療可能で、半減期が長く皮下投与が可能な利便性の高い FVIII 代替治療薬が創製された。

【大畑 順子】

連絡先：
浦野 健
島根大学 医学部 病態生化学
TEL 0853-20-2126
E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp