

I. 難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者；小澤敬也

疾 患 名；発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1993 年 溝口秀昭	本症の病因が X 染色体上の PIG-A 遺伝子の変異によることを発見。	合；補体とその制御に関わる広範な基礎研究の成果として得られたものであり、研究班独自の業績とはいえない。
2			
3			

※他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（2）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2002 年 小峰光博	PIG-A 変異クローンの拡大機序における良性増殖能付与の追加遺伝子変異の必要性。	
2	2004 年 小峰光博	PIG-A 変異クローンの拡大機序における免疫的な攻撃の回避機序による相対的優位性。	
3	2005 年 小澤敬也	PIG-A 変異クローンの拡大機序における免疫的な攻撃の回避機序による相対的優位性（NK 細胞における NKG2D-ULBP を介した新たな機序）。	
4	2006 年 小澤敬也	PIG-A 変異クローンの拡大機序における良性増殖能付与の追加遺伝子 HMGA2 変異の同定。	
5	2006 年 小澤敬也	先天性 PIG-M 遺伝子変異による PNH 類似病態発症機序の解析。	

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	該当なし		
2			
3			

※他の研究事業の成果と分ち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1990年 内野治人、前川 正	蛋白同化ステロイド薬による貧血改善効果。	
2			
3			

※他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2001年 小峰光博	PIG-A 遺伝子の導入による細胞培養系での実験的研究。	
2			

3			
---	--	--	--

※他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

(2) 発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

(3) 治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	該当なし		
2			

3			
---	--	--	--

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	2004年	補体第5成分に対するヒト化単クローン抗体による血管内容血抑制効果（11例のパイロット試験）。	Hillmen P, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with PNH. N Engl J Med 350,552, 2004
2	2005年	補体第5成分に対するヒト化単クローン抗体による血管内容血抑制効果の長期維持（11例のパイロット試験）。	Hill A, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 106,2559, 2005
3	2006年	補体第5成分に対するヒト化単クローン抗体による血管内容血抑制効果（プラセボ対照二重盲検第3相試験 TRIUMPH）。	Hillmen P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 355,1233, 2006
4	2007年	補体第5成分に対するヒト化単クローン抗体による血栓予防効果。	Hillmen P, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 110,4123, 2007

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献
1	2003年	重症骨髄不全あるいは内臓静脈血栓症を伴う症例に対する骨髄移植療法。	Bacigalupo A, et al Hemopoietic stem cell transplantation for PNH and acquired severe aplastic

			anemia. PNH and related disorders, 211, 2003, Springer
2			
3			

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	本症が青壮年に好発する理由と誘因	後天性遺伝子変異の一般的な出現理由の解明と同調する課題である。	具体的な研究計画はない。

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	臨床病態におけるアジア人と欧米白人での人種的相違の理由（血栓症、骨髄不全の頻度差）	国際共同研究が必要。複雑な要因が絡むと思われる。	国際共同研究による国際患者登録が進行中である。
2	病態形成における免疫的背景および追加変異の関与（HMGA2 遺伝子発現の解析）	数年のうちに詳細な解明が可能と思われる。	検体集中による検討が有用であろう。HMGA2 遺伝子発現の解析については、現在進行中。
3	PNHタイプ血球の出現をみる骨髄不全性関連病態の成立機序	共同研究によって詳細の究明が期待される。	班内外の研究協力によって進める。

(3) 治療法（予防法を含む）の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究
--	-----	--------	-------

			スケジュール
1	遺伝子治療による病態の根本的治療法の開発	遺伝子治療の一般的安全性についての知見の集積が必要。	多面的な基礎研究が必要である。
2	造血幹細胞移植療法	移植する幹細胞ソースの確保と安全な前処置の確立。	適応症例は少ないので、独自の開発は困難と思われる。
3	深部静脈血栓症の予防と治療法	PNHにおける血栓好発の発生机序の解明が必要であるが、補体溶血阻害薬による血栓予防効果が示唆されている。	これまで研究的なアプローチはなされていないが、補体溶血阻害薬が認可されれば、臨床的なアプローチが可能となる。

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	補体溶血の阻害薬として抗体製剤の有効性が示され、欧米ではオーファンドラッグとして認可された。溶血阻止効果のみならず、患者 QOL 改善、血栓予防効果もあることが示唆されている。本邦でも間もなく臨床試験が開始される。	臨床試験が実施され、有効性と安全性が確認されれば認可される可能性がある。	我が国での臨床試験が不可欠である。	臨床試験が実施され、有効性と安全性が確認されれば、迅速に認可される必要がある。
2	補体溶血の阻害薬として RNA アプタマーの開発が進行中。	臨床応用可能な分子種のクローン化と生産技術の開発が必要。	臨床応用可能な分子の探索が未終了。	開発は実験室レベルで進行している。

3	骨髄不全傾向の進展抑制が必要。	骨髄不全の発生病態の機序が不明である。	P N H の自然歴の把握が必要。	国際症例登録による長期観察研究を行っている。
4				
5				