

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 安本 篤史

主査 教授 藤田 博美
審査担当者 副査 教授 豊嶋 崇徳
副査 教授 佐藤 典宏
副査 准教授 田中 淳司

学 位 論 文 題 名

Overexpression of Factor VII Ameliorates Bleeding Diathesis of Factor VIII-deficient Mice with Inhibitors

(凝固第 VII 因子を過剰発現させることで、インヒビター陽性凝固第 VIII 因子欠損マウスの出血性素因は改善する)

血友病は本邦で最も多い先天性出血性疾患である。遺伝子治療は血友病の次世代治療として期待される。今回、第VII因子 (FVII) およびFVIIa を AAV8 ベクターでインヒビター陽性血友病 A マウスに遺伝子導入し、出血性素因が改善するか否かを止血能で評価した。

AAV8-FVII投与群と AAV8-FVIIa 投与群で、インヒビター産生量や FVII抗原量に差はなかった。Thromboelastography (TEG) では、AAV8-FVIIa 投与マウスで野生型とほぼ同等の効果があり、AAV8-FVII投与マウスでも明らかな改善を認めた。Tail clipping 後 24 時間の生存率でも AAV8-FVII投与マウス、AAV8-FVIIa 投与マウスともに有意に改善した。更に、AAV8-FVII投与群の止血能が血友病 A マウスより優れていることを初めて示した。

本研究ではヒト FVIII に対するインヒビターを作製したが、可能であればマウス FVIII 製剤や血漿でのインヒビター作製が望ましいこと、また死亡原因が出血死かどうか、すべての個体で確認する必要があり、TEG 以外での止血能評価も同時に行えば、より有効性が証明できたことが議論された。

ただ、本研究の発現量でも血栓症による死亡増加が予想されるにも拘らず、長期経過観察による安全性は評価されていない。今後、FVII と FVIIa の発現量を調整し、長期発現の安全性を評価していく必要がある。

ヒトへの臨床試験を考えたときに、理想的には FVIII や FIX による遺伝子治療が望まれるが、血友病 A の遺伝子治療は問題が多く、比較的早期に行える可能性がある FVII や FVIIa を用いた臨床試験をまず行うことが賢明と考える。

本論文は、今後の血友病の新たな治療法開発に向けて高く評価され、更なる進展が期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。