

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

C5 遺伝子多型によるエクリズマブ不応例の最適管理

研究分担者：金倉 譲 （大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講座 教授）

研究要旨

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）はPIGA変異クローンの拡大に起因する幹細胞疾患である。エクリズマブは、補体終末経路でC5を遮断することによって、PNH患者の血管内溶血を効率的に改善する。我々は以前、日本人PNH患者の3-4%がC5多型c.2654G->A（p.Arg885Hisを予測）のためにエクリズマブに反応しなかったことを報告した。以来、世界中からエクリズマブに対する反応の不十分な症例の相談や解析依頼などを受けてきた。ここでは、C5遺伝子多型における最新の解析結果を要約し、これらの知見に基づいて最適な管理を検討した。

A．研究目的

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）が、H27年より新たに指定難病に認定されたことを受け、当班が中心となり診断基準、重症度分類を含むPNH診療の参照ガイドをH28年度に改訂を行っている。PNHはPIGA変異クローンの拡大に起因する幹細胞疾患である。エクリズマブは、PNH患者の血管内溶血を効率的に改善するが、日本人PNH患者の3-4%がC5多型c.2654G->A（p.Arg885Hisを予測）のためにエクリズマブに反応しないことを報告した。以来、世界中からエクリズマブに対する反応の不十分な症例の相談や解析依頼などを受けてきた。ここでは、C5遺伝子多型における最新の解析結果に基づいた最適な管理法を提唱し、次年度に改定が予定されているPNH診療の参照ガイドに盛り込みたい。

B．研究方法

血清LDH値が高レベルで推移し、CH50が検出可能なレベルでエクリズマブ不応が疑われると、患者からインフォームドコンセントを得た後、臨床データを含む末梢血サンプルが当院に送付された。サンプルからDNAを抽出し、エキソン21のC5多型のホットスポットをサンガー法により塩基配列

を決定した。多型が同定されなかった場合は、C5の41エクソンすべての塩基配列を決定した。

（倫理面への配慮）

本臨床研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に基づいて承認を得ている。

C．研究結果

日本においてエクリズマブで治療された約600人の患者のうち、合計22人のC5遺伝子多型（c.2654G->A）が同定された（3.7%）。同じC5多型がイギリスの症例で報告され（Blood Advances 1:1254, 2017）、韓国のエクリズマブで治療された89人の患者のうちの1人で新たに同定された。類似の多型c.2653C->T（p.Arg885Cys）もまた、アルゼンチン患者において以前に同定されている。別の類似多型c.2653C->A（p.Arg885Ser）がオランダの患者において同定された。さらに、イスラエルの不応例で、新規変異c.2422G>A（p.Val1808Ile）が見出された。

D . 考察

C5 遺伝子多型は、日本人だけでなく他の人種間でも見い出され、アジア以外でも多型 (p.Arg885) によるエクリズマブ不応の重要性が認識された。エクリズマブで治療された PNH 患者では、血清 LDH 値は通常、初回投与直後に低下し、2 回目または 3 回目の投与後には概ね正常範囲の上限に到達する。導入期後も血清 LDH 値高値が持続する場合は、多型による不応を検討する必要がある。CH 50 は通常エクリズマブ反応性患者では検出感度以下まで抑制されているので、CH 50 レベルのモニタリングはエクリズマブに対する反応性を評価する上で重要である。不応が疑われると、エクソン 21 のホットスポットの塩基配列をまず確認すべきで、認められない場合には、C5 の全部 41 エクソン領域に拡大して配列を決定する必要がある。同定された変異が p.Arg885 でない場合、変異を有する組換え C5 を用いた機能分析は選択肢となり得る。不応が確定すれば、エクリズマブの中止が可能となる。

E . 結論

エクリズマブ不応が疑われた場合、C5 遺伝子多型は、まず最初にスクリーニングされるべきである。C5 多型は日本だけでなく他の人種グループにも見い出された。不応例に対しては、エクリズマブとは異なるエピトープを標的とする、または異なる機序を有する C5 阻害剤、ならびに D 因子または C3 などさらに上流を標的とする補体阻害剤の開発が期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, Wada K, Matsuda T, Akiyama H, Ikezoe T, Chiba S, Kanda Y, Kawaguchi T, Shichishima T, Nakakuma H, Okamoto S, Nishimura JI, Kanakura Y, Ninomiya H. Effects of eculizumab treatment on quality of

life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol* 107:656-665,2018.

Hosokawa K, Sugimori C, Ishiyama K, Takamatsu H, Noji H, Shichishima T, Obara N, Chiba S, Ninomiya H, Shirasugi Y, Nakamura Y, Ando K, Ueda Y, Yonemura Y, Kawaguchi T, Nishimura JI, Kanakura Y, Nakao S. Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure. *Ann Hematol* 97:2289-2297,2018.

2. 学会発表

Ueda Y, Takamori H, Jang JH, Ganzel C, Langemeijer S, Osato M, Muus P, Lee JW, Nishimura J, Kanakura Y. Current Status and Optimal Management of Eculizumab Poor-Responders Due to C5 Polymorphisms. The American Society of Hematology 60th Annual Meeting, 2018.12.1-4, San Diego, USA

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし