

新規なDIC治療薬、遺伝子組換えトロンボモジュリンの創製

研究者：鈴木宏治 鈴鹿医療科学大学薬学部 教授
開発企業：浅野敏雄 旭化成ファーマ株式会社 代表取締役社長
(推薦者：内田淳正 三重大学 学長)



鈴木宏治氏



浅野敏雄氏

1. 技術の背景

汎発性（播種性）血管内血液凝固症（Disseminated Intravascular Coagulation：DIC）は、感染症、事故などによる外傷、胎盤剥離などの妊娠合併症、白血病、悪性新生物（癌）などを原因として、全身の微小血管内で血液凝固反応が亢進して血栓が形成され、多臓器不全や大出血を起こして高頻度に死に至る重篤な疾患である。旧厚生省研究班の疫学調査によると、わが国におけるDIC患者は年間73,000人、死亡率は56.0%と推定され、極めて予後不良な疾患である。

このような状況からDICに対して高い有効性と出血副作用の少ない新しいタイプの抗凝固薬（DIC治療薬）の開発が切望されていた。

2. 技術の概要

本技術は、血液凝固の制御に中心的な役割を担う血管内皮細胞のタンパク質であるトロンボモジュリン（TM）を新しいDIC治療薬として開発するために重要なものである。

TMは、血液凝固因子のトロンビンに結合し、トロンビンの凝固促進活性を阻害するとともに、トロンビンによる血中の抗凝固プロテアーゼ前駆体プロテインCの活性化を著しく高めることにより、トロンビンのさらな

る生成を阻止する作用を持つ(図1)。TMは、血液凝固状態(すなわちトロンビン量)に応じて抗凝固作用を発揮するものと考えられる。

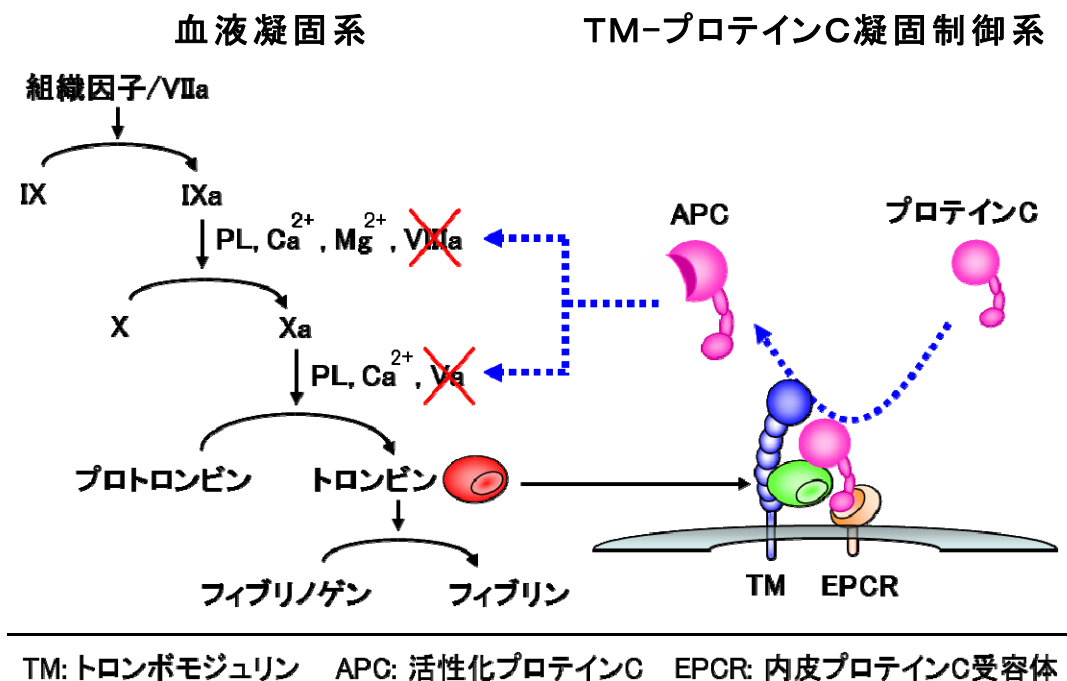


図1. 血液凝固系とTM-プロテインC凝固制御系の概略

傷害部位で活性化された凝固反応で生成したトロンビンは、単独ではフィブリノゲンを変換してフィブリンに変換して血栓を作る。

一方、血管内皮細胞のTMに結合したトロンビンは凝固促進機能を失い、プロテインCを特異的に活性化する。生成されたAPCは凝固系第Va因子と第VIIIa因子を蛋白分解して失活化し、凝固反応を制御する。

研究者はこのTMの優れた生理活性に着目し、研究を開始した。そして世界に先駆けて、ヒトTMの遺伝子をクローン化し、その構造と機能を解明することに成功した。一方、天然型TMは細胞膜タンパク質であることから凝集・不溶化する性質があり、そのままでは治療薬として製剤化することは困難であった。そこで、TMの構造と機能の関係を明らかにするため、多くの遺伝子組換えタンパク質を作製して解析した。その結果、レクチン様ドメイン(D1)、6個の上皮細胞成長因子(EGF)様構造からなるEGF様ドメイン(D2)、セリン(Ser)/スレオニン(Thr)残基に富むO型糖鎖付加ドメイン(D3)から構成される細胞外領域だけの可溶性TM(図2)に十分な抗凝固活性があることを認め、この遺伝子組換えTM(rTM)を大量生産することに成功した。

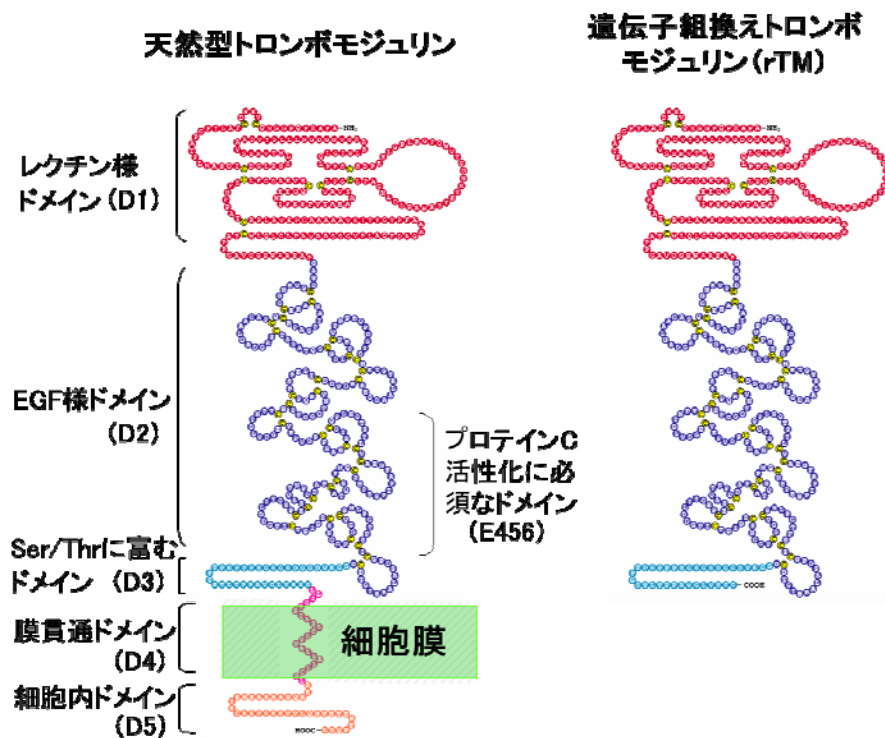


図2. 遺伝子組換えトロンボモジュリン (rTM) の構造

DIC 病態時には、血管内で血液凝固反応が著しく進み、大量のトロンビンが生成される。研究者らは、DIC 病態時には、このトロンビンの作用によって血管内壁に存在する TM の発現量は低下し、本来 TM が持つトロンビン量に応じた抗凝固機能が発現できなくなっており、rTM を体外から補充して血管内の抗凝固機能を回復させれば、病態は改善するものと考えた。

そこで 開発企業では、DIC 患者を対象とする臨床試験を実施した。その結果、有効性評価項目である DIC 離脱率において未分画ヘパリンに比較して、rTM が統計学的に非劣性を示す結果が得られた。また、出血症状においても有意に軽減されており、凝血学的検査値の変動においても高い改善効果が確認された。これらの点はいずれも既存の DIC 治療薬の臨床試験では検証できなかったことであり、rTM の有効性と安全性が臨床試験において明確に示すことができた。これらの成績を基に、2006 年に厚生労働省に製造販売承認申請を行い、2008 年に DIC を効能・効果とした承認を取得し、「リコモジュリン®点滴静注用 12800」として発売することができた。

発売後は、使用実態下における有効性と安全性を確認するため、全例を

対象とした製造販売後調査を実施した。本調査は、社団法人日本血栓止血学会の指導を受けて実施、約2年間で目標症例数3,000例を超える症例を集積し、2011年4月に本調査の最終集計結果を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出した。解析結果を医療機関に公表しフィードバックすることにより、適正使用に向けたさらなる取り組みを行っている。

3. 効果

rTMは、従来のDIC治療薬とは全く異なる作用機序を持つ新しいトロンビン生成抑制作用により効果を発揮し、DIC患者を対象とした臨床試験において、既存治療に比較して優れた有効性と安全性を示した製剤である。rTM発売前は、DIC治療に用いる抗凝固薬としては、ヘパリン製剤と合成プロテアーゼ阻害薬しかなかったが、これらとは異なる作用機序を有するrTMは、DIC治療の新たな選択肢として臨床での使用が急速に広まってきている。rTMによるDIC治療は、患者の救命と予後のQOL(Quality of Life)の改善に大きく貢献している。

また、これまでの国内外の多くの研究者の研究結果から、TMには抗凝固作用の他に、抗炎症作用や細胞保護作用などがあることが明らかにされており、敗血症や術後患者などの感染症に伴うDIC患者に対して、DIC状態からの離脱のみならず生命予後改善効果が期待されている。

現在、rTMは米国のバイオベンチャーArtisan社により、敗血症に伴うDICを対象疾患とした世界規模の臨床試験が進行中であり、今後のさらなる発展が期待される。