

PRESS RELEASE

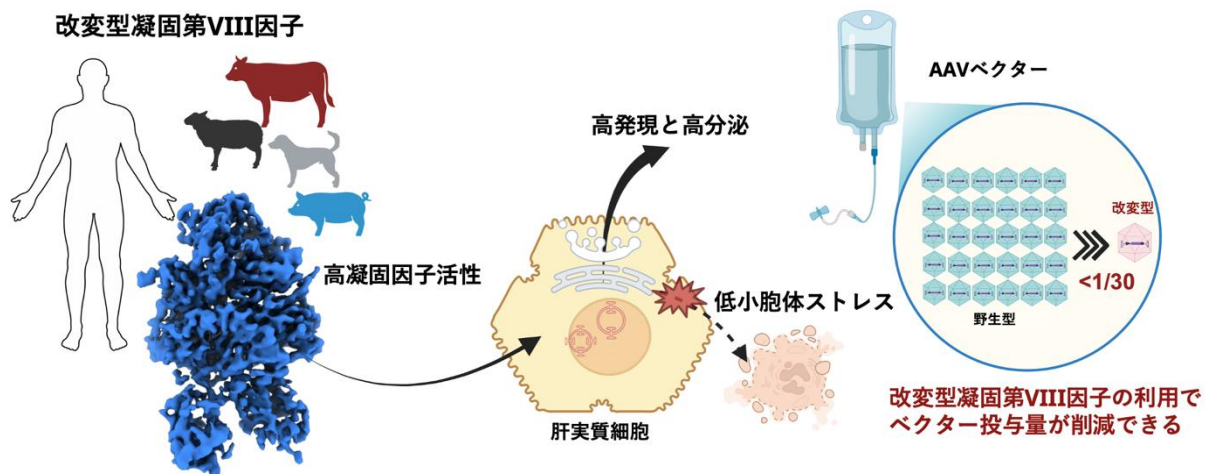
配付先：栃木県政記者クラブ 奈良県政経済記者クラブ、橿原市政記者クラブ  
文部科学記者会、科学記者会、大阪科学・大学記者クラブ

2025 年 11 月 7 日  
自治医科大学  
奈良県立医科大学  
東京大学  
大阪大学

## 国産血友病 A 遺伝子治療を一步前へ ～機能を強化した改変型第 VIII 因子の開発～

### 発表のポイント

- ◆様々な動物種の血液凝固第 VIII 因子のアミノ酸配列を参照し、改変型凝固第 VIII 因子を開発した。
- ◆改変型凝固第 VIII 因子は、高い活性と分泌性能、小胞体ストレス応答を著減するなど、様々な機能が強化された。
- ◆カニクイザルを用いた試験において、海外で承認・販売されている遺伝子治療薬 Roctavian® の 1/30 の投与量でも治療域(基準値)を超える第 VIII 因子の活性上昇を達成した。



Created in <https://BioRender.com>

### 改変 FVIII を用いた効果的な血友病 A 遺伝子治療

### 発表概要

自治医科大学医学部生化学講座病態生化学部門・遺伝子治療研究センターの柏倉裕志准教授、大森 司教授、奈良県立医科大学小児科学の野上恵嗣教授、東京大学大学院理学系研究科の濡木 理教授、Nezu Life Sciences(現 Nezu Biotech GmbH)の Tiago Lopes 博士、大阪大学大学院工学研究科の内山 進教授、および予防衛生協会の研究グループは、血液凝固第 VIII 因子のアミノ酸配列の動物種比較から、凝固因子活性と分泌性能を飛躍的に高め小胞体ストレスを低減する、高機能な改変型血液凝固第 VIII 因子 (FVIII)の開発に成功しました。この結果、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター(注1)を用いた既存の血友病 A 遺伝子治療薬(Roctavian®)よりも、かなり少ないベクター用量で治療を実現し得る可能性が示唆されました。この高機能型 FVIII により、血友病 A 遺伝子治療薬の投与量が削減できれば、治療費の削減や副作用リスクの低減に結びつき、実用性と安全性が高まる可能性があります。

## 発表内容

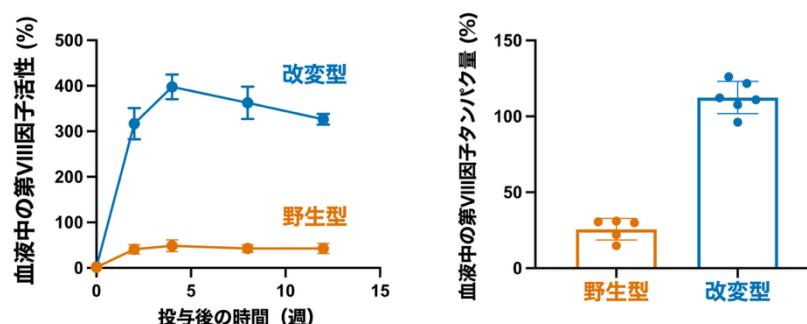
### 〈研究の背景〉

血友病 A は、血中に存在する FVIII 遺伝子の欠損または機能低下による出血性疾患です(注2)。治療には、血液中に不足する凝固因子タンパク質の補充や FVIII の機能を代替する抗体医薬などが使用されています。しかし、重症例では薬剤の投与を生涯継続しなければなりません。最近、AAV ベクターを用いた遺伝子治療薬が欧米で承認され、1回の投与で長期間の治療効果が得られることが期待されています。しかし、血友病 A で遺伝子治療は、大量のベクター用量を必要とし、投与1年後をピークに治療効果が徐々に減弱し、長期的治療効果が限定的であることが示唆されています。安全性の担保、および AAV ベクター製造コストを考慮すると、治療に必要な投与量を減らす工夫が重要です。また、血友病 A 遺伝子治療の効果を持続させるために、その一因と考えられているタンパク質発現による小胞体ストレス誘導を減じることも重要です。

血友病 B 遺伝子治療では、欠損する血液凝固第 IX 因子の機能を高めたタンパク質が使われています(Padua 変異体)。この変異体は血栓症患者から見つかった活性が高い血液凝固第 IX 因子で、凝固因子機能が通常よりも 8 倍程度も高いことが知られています。この変異体を用いることで、血友病 B 遺伝子治療は投与する AAV ベクター量を減らすことが可能になりました。そこで本研究では、低ベクター投与量で安定した遺伝子発現による血友病 A 遺伝子治療を可能にするため、凝固因子活性と分泌性能を強化し、かつ小胞体ストレス応答が低い改変型凝固第 VIII 因子の開発を試みました。

### 〈研究の内容〉

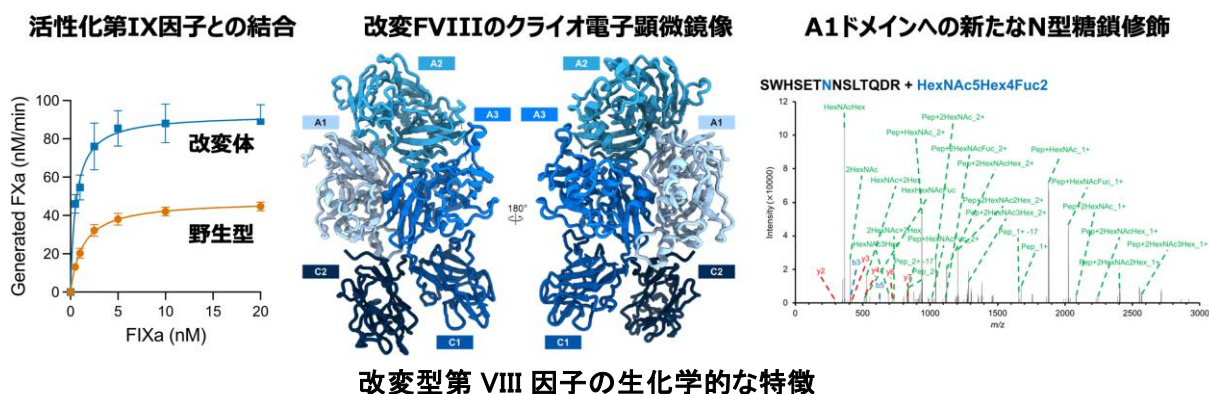
これまで、ヒト以外の哺乳類ではヒトよりも FVIII 活性が高いことが知られていました。本研究では種々の非ヒト哺乳類で保存されているアミノ酸配列に着目し、最終的に 36 箇所のアミノ酸置換部位を有する改変型 FVIII を同定しました。同定した改変型 FVIII は、野生型に比べて 8 倍の凝固因子活性と 4 倍の分泌性能を示しました。また、肝臓細胞株を用いた検討では、細胞内 FVIII の貯留が大幅に減少し、小胞体ストレス応答が顕著に低下しました。



### 改変型第 VIII 因子搭載 AAV ベクターによる血友病 A マウスでの凝固因子の上昇

改変型 FVIII タンパク質の生化学的な解析では、活性化凝固第 IX 因子との親和性向上による活性増強と、不活性化を示す A2ドメインの解離が促進していることが明らかとなりました。さらに翻訳後修飾の解析において、新たな糖鎖修飾部位が細胞内輸送効率を改善している可能性が考えられました。クライオ電子顕微鏡による構造解析では、FVIII の全体構造は大きく変わらないものの、非共有結合の増加による活性化第 IX 因子との結合促進、ならびにドメイン間の不安定化による A2ドメイン乖離が説明できました。改変体ではアミノ酸置換による抗原性が懸念されます。in silico における主要なヒト HLA クラス II との結合解析では、改変による新たな高親和性エピートプは認められず、FVIII へのインヒビター(中和抗体)が生じたマウスにおける B 細胞受容体レパトア解析からも、改変型 FVIII と野生型 FVIII の免疫原性リスクは同様でした。さらに遺伝子配列を最適化した AAV ベクターをカニ

クイザルに投与したところ、欧米で上市されている遺伝子治療薬 Roctavian®の投与量の 1/30 の用量 ( $2 \times 10^{12}$  vg/kg)でも基準域を超える FVIII 活性の上昇を認めました。



### 〈研究の重要性〉

本研究では改変型 FVIII の高活性・高分泌性により、血友病 A 遺伝子治療が低用量のベクターでも可能となり、副作用リスクを大幅に低減できる可能性があります。また、小胞体ストレス誘導の低減が FVIII の長期持続発現を実現する可能性があります。本成果は、血友病 A に対する AAV ベクター遺伝子治療薬の安全性と持続性を飛躍的に改善し得る技術基盤であり、血友病 A 遺伝子治療薬の実用に大きな前進をもたらすものです。

### 発表者

自治医科大学 医学部 生化学講座 病態生化学部門・遺伝子治療研究センター

柏倉 裕志(准教授)

大森 司(教授・センター長)

奈良県立医科大学病院 小児科学

野上 恵嗣(教授)

中島 由翔(助教)

東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻

濡木 理(教授)

堀中 葵寛(大学院生)

Nezu Life Sciences (現 Nezu Biotech GmbH)

Tiago Lopes (CEO)

大阪大学 大学院工学研究科 生物工学専攻 高分子バイオテクノロジー領域

内山 進(教授)

山口 祐希(助教)

### 論文情報

〈雑誌〉Blood

〈題名〉Engineered coagulation factor VIII with enhanced secretion and coagulation potential for hemophilia A gene therapy

〈著者〉Yuji Kashiwakura\*, Yuto Nakajima, Kio Horinaka, Tiago J.S. Lopes, Yuma Furuta, Yuki Yamaguchi, Nemekhbayar Baatartsogt, Morisada Hayakawa, Yuko Katakai, Susumu Uchiyama, Osamu Nureki, Keiji Nogami, and Tsukasa Ohmori\*

(\*責任著者)

## 研究助成

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）エイズ対策実用化研究事業「HIV 関連病態である血友病の豊かな未来を目指した画期的治療法・診断法の創出」（研究代表者：大森 司）「血友病が抱える課題の解決を目指した新規治療法・診療体制の創出」（研究代表者：大森 司）、AMED 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム（再生・細胞医療・遺伝子治療研究中核拠点）「次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点」（研究分担者：大森 司）、AMED 再生医療等実用化基盤整備促進事業「FIH 試験用高品質遺伝子治療用ベクター製造」（研究分担者：大森 司）、日本血栓止血学会研究助成（研究代表者：柏倉 裕志）、先進医薬研究振興財団血液医学研究助成（研究代表者：柏倉 裕志）、などの支援により行われました。

## 用語解説

- （注1） アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター：目的遺伝子を標的細胞に送達するために利用される。遺伝子を搭載し、生体内に投与することで、標的とする臓器に目的遺伝子を届けることができる。遺伝子治療に汎用される技術である。
- （注2） 血友病：A と B の2種類があり、A は FVIII、B は血液凝固第 IX 因子遺伝子の異常による先天性の出血性疾患。X 染色体に存在するため男性に主に発症する。国内には約 7,000 名の血友病患者が登録されている。
- （注3） ベクター：遺伝子を細胞の中に送達させる運び屋の総称。

## 問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

自治医科大学 医学部 生化学講座 病態生化学部門

教授 大森 司（おおもり つかさ）

Tel: 0285-58-7324 E-mail: tohmori@jichi.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

自治医科大学 研究推進課

Tel: 0285-58-7550 E-mail: shien@jichi.ac.jp

奈良県立医科大学 研究推進課

Tel: 0744-22-3051 E-mail: sangaku@naramed-u.ac.jp

東京大学大学院理学系研究科・理学部 広報室

Tel: 03-5841-8856 E-mail: media.s@gs.mail.u-tokyo.ac.jp

大阪大学 工学研究科総務課 評価・広報係

Tel: 06-6879-7231 E-mail: kou-soumu-hyoukakouhou@office.osaka-u.ac.jp