

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者；池田 康夫

疾 患 名；血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

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	2002 池田康夫	1960年に新生児期から溶血性貧血と慢性血小板減少を反復し、これらの症状が新鮮凍結血漿輸注で著しく改善するも、原因不明とされていた Upshaw-Schulman 症候群(USS)が von Willebrand 因子切断酵素（別名 ADAMTS13）活性の先天性欠損症による遺伝性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）である事を明らかにした。またこれら患者家族の ADAMTS13 遺伝子解析にて本邦に高頻度で見られる P475S 変異を発見した。一方、後天性・特発性 TTP の多くは ADAMTS13 に対する IgG 型自己抗体（インヒビター）が発生し活性が著減する事を明らかにし、本症が自己免疫疾患のカテゴリーに入る事を示した。	
2	2003 池田康夫	USS 10 家系の遺伝子解析を継続し、多数の新規変異部位の同定、並びにこの疾患の遺伝様式が常染色体劣性で、血族結婚ではホモ変異が、また非血族結婚では複合体ヘテロ接合体変異である事を明らかにした。さらに、後天性・特発性 TTP の IgG 型インヒビターのエピトープは全て ADAMTS13 の Cys-rich/Spacer ドメインにある事を発見し、同インヒビターの免疫学的検出法の開発可能性を示した。	
3	2004 池田康夫	平成13年より研究のサブグループリーダーの施設で HP を開設し、全国の医療施設から TTP を含む血栓性微小血管障害（TMA）の ADAMTS13 活性測定を受け付けてきた。これは本研究班の研究費を使用し、無償にて実施した。平成16年10月末でその数は493例となり、うち同活性著減例は159例で、TMA 全体の1/3はこの酵素活性の著減で説明される定型的 TTP である事、また残り2/3の TMA の原因追求が今後の課題である事を示した。一方で、全国の血液疾患診療科を標榜する医療機関に TMA の診断、治療、予後についてアンケート調査を実施し、現在その結果を集計中である。	

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) 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 池田康夫	従来、全て後天性に発症すると考えられていた TTP が、頻度は少ないが、先天性要因で生ずるものがある事を証明し、1960 年以降、原因不詳の出血・血栓症とされた USS の疾患概念を明らかにした。	
2	2003 池田康夫	後天性 TTP の IgG 型インヒビターのエピトープを ADAMTS13 の Cys-rich/Spacer ドメインに同定した。	
3	2004 池田康夫	後天性 TTP の約半数は多彩な基礎疾患に基づく事を示し、この中で、とりわけ生前診断が困難である血管内リンパ腫 (IVL) に伴う血小板減少の原因が、ADAMTS13 に対する IgG 型インヒビターの発生による TTP 様病態である事を明らかにした。また肝硬変に伴う TTP においても同 IgG 型インヒビターが発生する事を証明した。	

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。

(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	2002 池田康夫	ADAMTS13 に対する IgG 型インヒビターが発生し、活性が著減する後天性・特発性 TTP に対して血漿交換療法が奏功する事の EBM (インヒビター除去、UL-VWF の除去、ADAMTS13 の補充、止血に必要な正常 VWF の補充) を確立した。	
2	2003 池田康夫	ADAMTS13 の IgG 型自己抗体のエピトープを同定した事により、この抗体の作用をバイパスする治療法の開発可能性を示した。	
3	2004 池田康夫	VWF73 と名づけた ADAMTS13 の最小基質単位となる VWF のアミノ酸配列を同定した。さらに蛍光標識した同合成ペプチドを用いて、新規の活性測定法 (FRET-S-VWF73) を開発した。これは定型的 TTP の迅速診断を可能ならしめるものと考えている。	

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。

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	2002 池田康夫	定型的 TTP に対する血漿交換療法の有用性についての EBM が確立されると共に、同症の患者に対する血小板輸血禁忌についての EBM も確立された。	
2	2003 池田康夫	定型的 TTP の中で、難治性、再発性のものには免疫抑制剤であるシクロスポリンの投与が奏功する例のある事を示した。	
3	2004 池田康夫	IVL に伴う ADAMTS13 IgG 型インヒビターの発生 TTP では、基礎疾患の初期治療は抗腫瘍剤が有効であるが、これに対する反応性が低下した場合、抗 CD20 キメラ抗体(リツキサン)の投与が奏功する事を示した。	

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

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成14年度 池田康夫	該当せず。	
2	平成15年度 池田康夫	該当せず。	
3	平成16年度 池田康夫	該当せず。	

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
1998年	TTPではADAMTS13活性が低下しており、溶血性尿毒症症候群(HUS)では低下していないことが報告された。臨床的には鑑別が困難な両疾患が、ADAMTS13活性を測定することで、鑑別可能と報告された。またTTPのADAMTS13活性低下は、この酵素に対するIgG型自己抗体によることが示された。	Furlan M. et al. NEJM:339 1578-1584, 1998. Tsai H-M. et al. NEJM 339 1585-1594, 1998.
2		

(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
2001年	von Willebrand 因子切断酵素がADAMTS13である事が、functional cloning と positional cloning の双方で同定された。	Soejima K et al. J Biochem 130: 465-480, 2001. Levy GG et al. Nature 413: 488-494, 2001.
2001年	補体調節因子であるFactor HのC末端側の構造異常によって家族性HUSが発症する事が示された。	Perez-Caballero D et al. Am J Hum Genet 68:467-484, 2001.
2003年	活性化された補体C3bを結合し、不活性化するのに必要な血管内皮細胞膜蛋白質CD46に構造異常があると、Factor H異常症と同様に家族性HUSを発症する事が示された。 上記の発見はTMAの原因が血漿蛋白(ADAMTS13やFactor H)と血管内皮細胞膜蛋白質の双方の機能評価がTMAの系統的な鑑別診断に必須である事を示している。	Noris M et al. Lancet 362:1542-1547, 2003

(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	2004年		

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	1991年	TTPの治療において、単に新鮮凍結血漿(FFP)を輸注するよりも、血漿交換を行う方が治療効果の点で遥かに優れていることが示された。	Rock et al. NEJM. 325:393-397, 1991
2	2004年	難治性・再発性 TTP に対して抗 CD20 キメラ抗体であるリツキサンの投与が有効である事が、少数例の検討ではあるが、示された。	Yomtovian R et al. Br J Haematol 124: 787-795, 2004.
3			

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1			

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	ADAMTS13 以外の TMA 発症要因の探索	有り	ADAMTS13 の作用を補填もしくは代替える血漿蛋白並びに血管内皮細胞機能(Factor H, CD36, CD39, CD46)の解析
2	TTP の発症・増悪因子の同定		先天性 TTP である USS は ADAMTS13 活性が著減 (<3%) しているが、常に発症している訳では無く、その発症・増悪因子の同定が重要な課題である。複数のサイトカインの関与を推定している。

(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	TTP における ADAMTS13 に対する IgG 型インヒビターの発生と ADAMTS13 遺伝子異常の関連	有り	チクロピジン等の薬物性 TTP の場合も特発性 TTP と同じく、ADAMTS13 IgG 型インヒビターが生ずる。倫理委員会承認は得ているので、これら患者の ADAMTS13 遺伝子異常の有無を検索する。

(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	先天性 TTP(USS)に対する新規 ADAMTS13 補充療法	有り	リコンビナント ADAMTS13 製剤の開発と臨床応用
2	病原体死滅化処理をした新鮮凍結血漿（日本赤十字社）の TTP 治療効果	有り	病原体死滅化処理済みの新鮮凍結血漿が日本赤十字社から供給された時点で行う。
3	後天性 TTP に対する抗 CD20 キメラ抗体(リツキサソ)の効用	有り	アンケート調査と ADAMTS13 活性測定にて行う。

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				