



Title	Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab
Author(s)	山本, 正樹
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34195
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山本 正樹
論文題名 Title	Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab (C5の遺伝的変異とエクリズマブ不応性)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 Eculizumab is a humanized monoclonal antibody targeting complement protein C5 and inhibiting terminal complement-mediated hemolysis associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Eleven Japanese and one native Argentinian patients were identified as having a poor response to eculizumab. To clarify the mechanism of difference in the responsiveness to eculizumab, blood samples from poor responders were analyzed after obtaining informed consent. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 The sequences of the gene encoding C5 in PNH patients with a good or poor response to eculizumab and the functional properties of C5 encoded by these sequences were assessed. Of about 300 Japanese patients treated with eculizumab, 11 patients responded poorly. All of these poor responders exhibited a single missense C5 heterozygous mutation, c.2654G>A, which predicts p.Arg885His. The prevalence of this mutation among PNH patients (3.7%) was similar to that seen in healthy Japanese (3.5%). This polymorphism was also identified in another East Asian ethnic group. Comparative studies of wild-type C5 with mutant C5 showed that both were able to cause hemolysis <i>in vitro</i>, but only wild-type C5 bound to and was blocked by eculizumab. <i>In vitro</i> hemolysis due to wild-type and mutant C5 was completely blocked using N19/8, a monoclonal antibody that binds to a different site on C5 than does eculizumab. Another poor responder was found in Argentina, with a very similar mutation, c.2653C>T, which predicts p.Arg885Cys, indicating both the importance of this site in C5 and the ethnic diversity of this phenomenon. 〔総 括(Conclusion)〕 These data support the hypothesis that the functional capacity of the C5 variants with mutations at Arg885, together with their inability to undergo blockade by eculizumab, account for the poor response in patients carrying these mutations.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山本 正樹		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	金 倉 護
	副 査 大阪大学教授	竹 田 潔
	副 査 大阪大学教授	大 園 恵一

論文審査の結果の要旨

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の治療薬である抗C5ヒト化抗体エクリズマブは、補体介在性の溶血を劇的に改善するが、本邦第2相臨床試験で29例中2例に不応例を認めた。欧米では2000例以上に投与されていたが、不応例は存在していなかった。不応例のC5ゲノムを解析したところ変異(c. 2654G>A)を同定したが、反応例7例では認めなかった。その後、エクリズマブは本邦で345例に投与され計11例の不応例を認め、全例で同変異を確認した。本邦健常人288例の解析でも10例に同変異を確認した。同変異の人種間の広がりを検索したところ、英国人とメキシコ原住民には検出されなかったが、中国漢民族において検出された。同変異を組み込んだ組み換え変異C5蛋白は、溶血活性は維持されていたが、エクリズマブとは結合できなかった。以上より、アジア固有のC5遺伝子多型(c. 2654G>A)は、C5補体活性に異常はきたさないが、エクリズマブとの結合に重要な変異であり、薬剤不応性をきたすと結論した。この論文は、治療反応性の機序を明らかにするとともに、治療の有効性を事前に判断するものであり、学位に値すると考える。