

強而專一的“活化蛋白質C”抑制素: 能結合肝素之血友病新治療劑

摘要

已知人的凝血機制中第八第九凝血因子，在鈣離子與磷脂助益下會將下游的第十凝血因子活化為FXa。進一步FXa與FVa組成的Prothrombinase可將凝血酶(Thrombin)活化。A與B型血友病患者各缺了第八第九凝血因子，在男嬰中患A與B型血友病的比例各約有五千分之一及三萬分之一。病患一般注射自血中萃取或組合製成的凝血因子來治療，不過這些蛋白質製劑昂貴，又對用者引起免疫抗體的問題，有待改良治療血友病方法或研發替代的產品。人血中有“蛋白質C”會被thrombin等活化，活化後的蛋白質C（簡稱APC）能降解FVa及FVIIIa，進而保護Prothrombinase，故APC為一種血中自然抗凝血的重要成分。有初步臨床實驗與小鼠為模式的研究指證：若能抑制APC對FVa的破壞則可改善或增進血友病患血的凝血。在歐洲有一種“變種第五因子萊登型”的遺傳病，若同時為血友病，則較無嚴重出血之虞，即因APC無法降解其變種的FVa分子，可見APC抑制劑的注射可治療血友病。可惜目前尚未設計出專一又夠力的APC抑制劑。我們在蛇毒中發現一個新的APC抑制蛋白素稱之為DrKIn-I，是高度鹼性的單肽鏈，分子量7500左右。不同於其他蛋白酶抑制劑，它的尾端延伸部位具有緊連結肝素或“肝素sulfate”的能力，而APC亦具有肝素結合能力。故在肝素類分子存在下，DrKIn-I對APC的抑制能力增強百倍。目前此新的抑制素不曾發現於別種蛇毒，也是目前所知最強的人類APC抑制劑，其“解離抑制常數”達50 pM，約比一般已知的APC合成抑制劑強一萬倍，可見DrKIn-I具有發展抗血友病藥的優勢。DrKIn-I抑制APC的專一性與活性也於人血漿的實驗中佐證。小鼠的試驗亦顯示DrKIn-I在活體內具有強力促凝血效果。我們相信此新發現的Kunitz型家族成員的蛋白酶抑制劑具有用於治療血友病的潛力，可以加以近一步研發及改善。不只可避免傳統人血製劑病毒傳染的可能，還因為DrKIn-I分子量小且非醣蛋白，其製作成本比凝血因子便宜許多。對於已使用第八及第九凝血因子治療而產生抗體的病患亦為另一種可用的取代製劑。

技術優勢

可避免傳統人血製劑病毒傳染的可能，且由於DrKIn-I分子量小且非醣蛋白，其製作成本比凝血因子便宜許多。對於已使用第八及第九凝血因子治療而產生抗體的病患亦為另一種可用的取代製劑。

本院覽號

11A-1010326

公告日期

智財權狀態

美國臨時案已申請、美國US 9,206,246放棄維護

應用範圍

血友病治療。

創作人

蔡蔭和、鄭安惇