

論文内容の要旨

報告番号		氏名	矢田 弘史
<p>Activated prothrombin complex concentrate (APCC)-mediated activation of factor (F)VIII in mixtures of FVIII and APCC enhances hemostatic effectiveness</p> <p>(活性型プロトロンビン複合体製剤 (APCC)は凝固第 VIII 因子との共存により第 VIII 因子を活性化し止血効果を増強する)</p>			

論文内容の要旨

血友病 A の治療において、特に血液凝固第 VIII 因子(FVIII) に対する抗体 (インヒビター) を保有する患者の止血管理は困難を呈し現在もなお深刻な課題である。一般に、インヒビター力価に応じて、FVIII 製剤による中和療法、大量 FVIII 製剤による免疫寛容療法、またはバイパス製剤 (活性型第 VII 因子(rFVIIa) 製剤または活性型プロトロンビン複合体製剤 (APCC)) による治療が選択される。APCC は、主として血液凝固第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子、プロトロンビン、プロテイン C 及びそれらの活性型因子の複合製剤である。これまで当教室では、rFVIIa は組織因子(TF) 依存性に FVIII を直接限定分解し活性化すること、さらにその活性化反応はインヒビター存在下でもおこることを発見し報告した。また、最近、インヒビター保有患者血漿に *in vitro* で FVIII 製剤と APCC を添加すると、トロンビン生成能が向上したとの報告がある。そこで本研究では、APCC と FVIII を用いた新たな治療法の開発を目指し、APCC と FVIII が同時に存在した場合の止血効果及びその作用機序を検証した。まず、凝固一段法を用いて、APCC が FVIII と共存した場合の FVIII 活性への影響を調べた。FVIII に APCC(0.05 IU/ml) を TF とともに添加すると、1 分以内に FVIII 活性が約 3 倍上昇し、約 10 分で初期値に低下した。一方、TF 非存在下では、APCC 添加後 10 分間は FVIII 活性に変化がなく以降徐々に上昇した。つづいて APCC に含まれる成分のうちどの因子が FVIII 活性化に重要であるかを凝固一段法及び FXa 生成試験により検討した。FVIIa 阻害ペプチド(E-76) は APCC/TF による FVIII 活性化を抑制したが、トロンビン阻害物質である hirudin は抑制しなかった。FVIII は APCC/TF 添加により、急速に重鎖 Arg³⁷² と Arg⁷⁴⁰ が開裂し、遅れて Arg³³⁶ 開裂を認めた。この開裂はリン脂質/TF 依存性で、E-76 添加により有意に遅延した。各種 FVIII インヒビター (A2 type1、C2 type1、C2 type2) 存在下でも、その種類に無関係に APCC/TF による FVIII 活性化を示し、さらに C2 type1 抗体の存在により FVIII 活性頂値が 30 分以上持続した。以上から、APCC 含有 FVIIa が主に FVIII を活性化ならびに不活化させ、止血効果を増強することが示された。また通常臨床で用いられる APCC の標準用量(1~2 IU/ml) に比べて極少量の APCC でもインヒビターの存在下で FVIII を直接活性化し得た。以上の結果は、インヒビターを保有する血友病 A 患者における APCC/FVIII 併用時の止血増強効果及びその作用機序を証明し、新たな治療戦略の可能性を示唆するものである。