

甲 第 号

矢田 弘史 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第	号	氏名	矢田 弘史
論文審査担当者	委員長		教授	川口 昌彦
	副委員長		教授	高橋 幸博
	委員		教授	酒井 宏水
	委員		教授	吉川 正英
	委員		教授	嶋 緑倫
				(指導教員)

主論文

Activated prothrombin complex concentrate (APCC)-mediated activation of factor (F)VIII in mixtures of FVIII and APCC enhances hemostatic effectiveness

(和訳)

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

Koji Yada, Keiji Nogami, Kenichi Ogiwara, Midori shima

Journal of Thrombosis and Haemostasis

11 巻、902-910 頁、

2013 年 5 月発行

論文審査の要旨

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より、抗体中和療法、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。本研究では、APCC は組織因子 (TF) 依存的に、FVIII を限定分解して FVIII 活性を上昇することを凝血学的に証明した。その反応初期相には APCC に含まれる凝固因子のうち FVIIa が、後期相には FXa が強く関与することが明らかとなった。この APCC 惹起 FVIII 活性化は、インヒビターが存在しても起こることがわかった。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。

本研究結果は臨床のニーズに対応した貴重な研究結果であり、臨床応用や患者アウトカム改善の一助となる可能性が期待できる。適切に研究され、論理的な考察がなされている。質疑応答も適切に行われた。副論文とともに学位に値する研究であると高く評価する。

参 考 論 文

1. Effects of anti-factor VIII inhibitor antibodies on factor VIIa/tissue factor-catalysed activation and inactivation of factor VIII.

Koji Yada, Keiji Nogami, Kenichi Ogiwara, Masaru Shibata, Midori Shima

Thromb Haemost. 105 : 989-998, 2011

2. The mild phenotype in severe hemophilia A with Arg1781His mutation is associated with enhanced binding affinity of factor VIII for factor X.

Koji Yada, Keiji Nogami, Hironao Wakabayashi, Philip J Fay, Midori Shima

Thromb Haemost. 109 : 977-1185, 2013

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに血液凝固学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 25 年 7 月 9 日

学位審査委員長

侵襲制御・生体管理医学

教 授 川口 昌彦

学位審査副委員長

発生・発達医学

教 授 高橋 幸博

学位審査委員

生体高分子学

教 授 酒井 宏水

学位審査委員

生体防御・修復医学

教 授 吉川 正英

学位審査委員（指導教員）

発達・成育医学

教 授 嶋 緑倫