

乙第

号

松本 智子 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	乙 第 号	氏 名	松本 智子
論文審査担当者	委員長	教 授	吉川 正英
	副委員長	教 授	藤村 吉博
	委 員	教 授	木村 弘
	委 員	教 授	岡本 康幸
	委 員 (指導教員)	教 授	嶋 緑倫

### 主論文

A putative inhibitory mechanism in the tenase complex responsible for loss of coagulation function in acquired hemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies

後天性血友病 A (抗 C2 自己抗体) の凝固機能低下における FX 複合体阻害様式の解明

松本 智子、野上 恵嗣、荻原 建一、嶋 緑倫

Thrombosis and Haemostasis 107 巻,2 号 288-301 頁、2012 年 2 月 発行

## 論文審査の要旨

本研究は、後天性血友病 A (AHA) の病態解明を目的として、type1 AHA 患者 8 例 (Ty1 群)、type2 AHA 患者 8 例 (Ty2 群)、先天性 HA 重症型 15 例 (S 群) および中等症 10 例 (M 群) を対に、凝固波形解析 (CWA) ・ Thrombin generation test (TGT) ・ 内因性 FXa 生成試験による凝固機能評価をまず施行し、両 AHA 群ともに先天性 HA より凝固機能が障害されていることをまず明らかにしている。次に、血清より精製した IgG 抗体およびエピトープ既知の FVIII モノクローナル抗体 2 種 (ESH4 および ESH8: 前者はリン脂質 (PL) および VWF の結合を阻害、後者は F V I I I の活性化抑制) を用いて抗体作用メカニズムの解析を行い、抗体認識エピトープは共通して FVIII ; C2 ドメインであるが、Ty 1 群抗体は ESH4 エピトープを含む FVIII/PL 結合および FVIII/VWF 結合を阻害し、Ty2 群抗体は ESH8 エピトープを含むトロンビンおよび F X a 依存性の FVIII の活性化を抑制することを見出している。さらに、FVIII 存在下で ESH4 および ESH8 によるインヒビター再構築の AHA モデル血漿が先天性 HA よりも凝固機能を障害することも確認している。以上より、AHA type1 では、FVIII/VWF 複合体が形成できず tenase 複合体に必須である PL 表面上への FVIII 結合が阻害されること、一方、AHA type2 ではトロンビンおよび FXa による FVIII 活性化が阻害され活性型 FVIII 生成が抑制される、との異なる抗体抑制機序が明らかになった。本研究は、臨床症状が極めて重篤になることが多い AHA の病態解明に大きな貢献を果たすものである。公聴会における質疑応答も的確であり、参考論文と合わせて医学博士の学位に十分値する研究である。

## 参考論文

1. A modified thrombin generation test for investigating very low levels of factor VIII activity in hemophilia A  
Tomoko Matsumoto, Keiji Nogami, Kenichi Ogiwara, Midori Shima  
Int J Hematol 90:576-582, 2009
2. トロンビン生成試験  
松本 智子、嶋 緑倫  
検査と技術 39(13):1138-1144, 2011
3. The measurement of low levels of factor VIII or factor IX in hemophilia A and hemophilia B plasma by clot waveform analysis and thrombin generation assay  
Tomoko Matsumoto, Midori Shima, Masahiro Takeyama, Kouichi Yoshida, Ichiro Tanaka, Yoshihiko Sakurai, Alan R. Giles, Akira Yoshioka  
J Thromb Haemost 4:377-384, 2006
4. Immunological characterization of Factor VIII autoantibodies in patients with acquired hemophilia A in the presence or absence of underlying disease  
Tomoko Matsumoto, Midori Shima, Kazuyoshi Fukuda, Keiji Nogami, John C. Giddings, Tomohiko Murakami, Ichiro Tanaka, Akira Yoshioka  
Thromb Res 104:381-388, 2001

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに  
血栓凝固止血学に寄与するところが大きいと認める。

平成 24 年 5 月 8 日

学位審査委員長

生体防御・修復医学

教授 吉川正英

学位審査副委員長

血液・血流機能再建医学

教授 藤村吉博

学位審査委員

呼吸器・血液病態制御医学

教授 木村 弘

学位審査委員

臨床検査医学

教授 岡本康幸

学位審査委員（指導教員）

発達・成育医学

教授 鳴 緑倫