

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	南 博明
Emicizumab, the bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, potentiates coagulation function in factor XI-deficient plasma <i>in vitro</i> (和訳) 第IX/IXa因子および第X/Xa因子に対する二重特異性抗体であるエミシズマブは <i>in vitro</i> で第XI因子欠損血漿における凝固機能を増強する			

### 論文内容の要旨

第 XI 因子(FXI)はセリンプロテアーゼ前駆体であり、その活性型は第 IX 因子(FIX)を活性型第 IX 因子(FIXa)に変換する事に寄与する。FXI 欠損症を有する患者は一般に aPTT の著明な延長を認めるが、その出血症状の表現型は様々である。重症 FXI 欠乏症の止血療法は新鮮凍結血漿、血漿由来もしくは遺伝子組み換え FXI 濃縮製剤の補充療法である。しかし、感染、体液不均衡や FXI に対する自己抗体の産生などのリスクがある。

一方、FIX/IXa および第 X/Xa 因子(FX/Xa)に対する二重特異性モノクローナル抗体であるエミシズマブは、リン脂質膜上で第 VIII 因子(FVIII)の補因子機能を代替する。過去の報告で、エミシズマブは血友病 A 患者におけるトロンビン生成能を正常血漿の最大で 20%まで改善させる事が分かっている。そこで、我々は第 VII 因子(FVII)/組織因子(TF)由来の FIXa の tenase 活性をエミシズマブが高める事で、FXI が媒介する血液凝固反応の増幅が無い FXI 欠乏血漿の凝固機能を補うかも知れないと考えた。

今回、我々は FXI 欠乏血漿 13 検体におけるエミシズマブの効果を *in vitro* で検討して、FXI 欠乏症に対する臨床適応の可能性を評価した。

これら FXI 欠乏血漿の aPTT は、エミシズマブを添加する事により用量依存的に著しく短縮された。エミシズマブの効果を更に解析するために、TF/エラグ酸(Elg)をトリガー試薬にした凝固波形解析では、血液凝固反応の開始相を反映する凝固時間および増幅相を反映する凝固速度は共に改善を示した。また、エミシズマブは個々の検体により改善効果は様々であったが、TF/Elg トリガーのトロンビン生成試験でも用量依存的にトロンビン生成量を増加させた。一方、抗 FXI 抗体を用いて FXI を除去した FVII 欠乏血漿および FIX 欠乏血漿では、エミシズマブを添加してもトロンビン生成の増加は全くみられなかった。3 例の FXI 欠乏症で、全血を用いた包括的凝固機能検査であるトロンボエラストグラムを検討したところ、エミシズマブの容量依存的に緩やかな凝固機能の改善が見られた。

以上の結果から、エミシズマブを FXI 欠乏症の予防療法として臨床使用するには更なる研究を必要とするが、FXI 欠乏血漿における凝固機能を改善する事が分かった。その機序は FVIIa/TF により活性化された FIXa と FX をエミシズマブが架橋して、血液凝固開始初期相からその下流の血液凝固反応を促進するためと考えられる。