

乙 第 号

矢追 博章 学位請求論文

審 查 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	西尾 健治
論文審査担当者	委員	教授	松本 雅則
	委員(指導教員)	准教授	野上 恵嗣

主論文

**Emicizumab augments thrombus formation in whole blood from patients with hemophilia A under high shear flow conditions**

高ずり応力下において、エミシズマブは血友病 A 患者の全血の血栓形成を増加させる

Hiroaki Yaoi, Yasuaki shida, Takehisa Kitazawa, Midori Shima, Keiji Nogami

Thrombosis and Haemostasis

2020 Sep 9. [Epub ahead of print]

## 論文審査の要旨

奈良医大で開発されたエミシズマブは活性化第 VIII 因子の機能をバイパスして、インヒビターの有無にかかわらず血友病 A 患者の出血症状を改善させる画期的な治療薬である。同様にインヒビター症例に使用される活性型プロトロンビン製剤 (APCC) とエミシズマブを併用した際、血栓性微小血管障害 (TMA) が発生するとの報告があったため、全血流動下での患者全血の血栓形成能に対する、エミシズマブ、APCC の影響を、flow chamber system(FCS)を用いて解析し、これらの製剤は血友病 A 患者の血栓形成能を増加させるが、健常成人の血栓能を超えるものでは無かったと報告している。

公聴会では、FCS では血液凝固を見るものであり、TMA との関連には APCC の血小板粘着能などへの影響に関心があるが、血小板粘着能亢進の報告は無いとのことだった。またエミシズマブ+APCC の血栓は健常血より小さい傾向があり、その原因を尋ねられたが、トロンビン形成が早期から起こるため小さい血栓がたくさんできる可能性を示唆された。TMA 発生原因に関する質問には、エミシズマブと APCC 併用において血栓過形成は認められなかったが、今回の実験は単回投与であり、頻回に投与した場合には異なる可能性を示唆された。

血友病 A 患者に対するエミシズマブによる血栓形成補助機能を FCS を用い、全血血液流動下で直接的に観察することに成功しており、血栓形成メカニズムの詳細な解析および製剤の安全性追求につながる成果であり、血栓止血学の進歩に大きく寄与するものであり、公聴会での発表および質問に対する対応も適切であり、参考論文とともに学位 (医学) に相当するものと考えられる。

## 参 考 論 文

1. Role of red blood cells in the anemia-associated bleeding under high shear condition.

Hiroaki Yaoi, Yasuaki shida, Kenichi Ogiwara, Kazuya Hosokawa, Midori Shima, Keiji Nogami,

Haemophilia 2017;23(5):750-758

2. Assessing the clinical severity of type 1 von Willebrand disease patients with a microchip.

Keiji Nogami, Kenichi Ogiwara, Koji Yada, Yasuaki Shida, Masahiro Takeyama, Hiroaki Yaoi, Hiroaki Minami, Shoko Furukawa, Kazuya Hosokawa, Midori Shima,

Journal of Thrombosis and Haemostasis 2016;14(4):667-674

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに発達・成育医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年12月8日

学位審査委員長

総合臨床病態学

教授 西尾 健治

学位審査委員

血液・血流機能再建医学

教授 松本 雅則

学位審査委員(指導教員)

発達・成育医学

准教授 野上 恵嗣