

甲 第 号

中島 由翔 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

	委員長	教授	西尾 健治
論文審査担当者	委員	教授	堀江 恭二
	委員(指導教員)	准教授	野上 恵嗣

主論文

The C-terminal acidic region in the A1 domain of factor VIII facilitates thrombin-catalyzed activation and cleavage at Arg372

第 VIII 因子 A1 ドメイン C 末端酸性領域は、トロンビン惹起活性化と Arg372 開裂を制御する

Yuto Nakajima, Keiji Nogami

Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 Dec 26. doi: 10.1111/jth.15201.

論文審査の要旨

第 VIII 因子(FVIII)の活性化は、トロンビンによる Arg372 での開裂が重要であるが、この開裂に関わる FVIII の新たなトロンビン結合部位を、合成ペプチドの作成、同部位のアミノ酸のアラニン置換による変位 FVIII の作成、エドマン分解による N 末端アミノ酸配列分析などにより A1 ドメイン上の 4 アミノ酸残基にあることを明らかにしている。さらに、トロンビンと強力に結合する hirugen のアミノ酸配列に、今回発見した結合部位との相同性を見だし、その近傍のアミノ酸配列を FVIII A1 残基に組み込んだ FVIII 変異体を作成し、機能獲得型 FVIII の作成に成功している。

公聴会においては、実験結果より、合成 peptide が Arg372 の開裂みならず Arg740 の開裂も制御している可能性について聞かれ、R740 の開裂は特定の部位に限局していないと考えるのが妥当でありその可能性はあると述べられた。また今回合成されたペプチドの一つが開裂を完全に抑制しているが、抗凝固薬としての可能性について聞かれ、現在さらなる研究を実施中とのことであった。さらに機能獲得型 FVIII の凝固機能への影響を聞かれ、現状では凝固機能亢進は認めないが今後さらに研究を続けるとのことであった。本研究は、FVIII とトロンビンの新たな関係性を発見し、血友病 A の新たな治療戦略や抗凝固薬の開発に寄与するものであり、血栓止血学にとって非常に有意義な研究と考えられた。公聴会での発表、質疑に対する応答ともに適切で、参考論文と共に博士(医学)の学位に値すると考える。

参 考 論 文

1. Emicizumab Improves Ex Vivo Clotting Function in Patients with Mild/Moderate Hemophilia A
Nakajima Y, Nogami K, Koji Yada, Furukawa S, Noguchi-Sasaki M, Hirata M, Shima M.
Thrombosis and Haemostasis. 2020 June;120(6):968-976.
2. Evaluation of clinical severity in patients with type 2N von Willebrand disease using microchip-based flow-chamber system
Nakajima Y, Nogami K, Yada K, Kawamura T, Ogiwara K, Furukawa S, Shimonishi N, Takeyama M, Shima M.
International Journal of Hematology. 2020 Mar;111(3):369-377.
3. Whole blood ristocetin-induced platelet impedance aggregometry does not reflect clinical severity in patients with type 1 von Willebrand disease.
Nakajima Y, Nogami K, Yada K, Ogiwara K, Furukawa S, Shimonishi N, Shima M.
Haemophilia. 2019 May;25(3):e174-e179.

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3年3月9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

生体機能制御機構学

教授 堀江 恭二

学位審査委員(指導教員)

発達・成育医学

准教授 野上 恵嗣