

乙 第 号

石西 綾美 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 | 石西 綾美 |
|---------|--------|----|-------|
| 論文審査担当者 | 委員長 | 教授 | 和中 明生 |
| | 委員 | 教授 | 西尾 健治 |
| | 委員 | 教授 | 松本 雅則 |
| | (指導教員) | | |

主論文

Poor responder to plasma exchange therapy in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: visualization of an ADAMTS13 inhibitor complex and its proteolytic clearance from plasma.

後天性血栓性血小板減少性紫斑病治療における血漿交換不応例は、ADAMTS13 インヒビター力価の急上昇によって発生する ～治療中の患者血漿中 ADAMTS13 抗原抗体複合体の動態可視化～

Ayami Isonishi, Barbara Plaimauer, Fritz Sheiflinger, Charles L Bennett

Masanori Matsumoto and Yoshihiro Fujimura

TRANSFUSION, 2015 Oct;55(10):2321-2330.

論文審査の要旨

後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (aTTP) は、ADAMTS13 の自己抗体による ADAMTS13 活性の低下により全身性重篤疾患を引き起こす。近年、診断法の劇的な進歩により予後は改善されたが、治療の第一選択とされる血漿交換療法に対し、難治例が一定の頻度で見受けられる。申請者は、難治例における inhibitor boosting の病態とその後の治療経過における抗体と ADAMTS13 蛋白の動態を生化学的手法により解析した。当院輸血部で aTTP と診断された患者のうち、血漿交換療法開始後 2 週間で 3 回以上 ADAMTS13 活性及びインヒビター力価を測定した 52 例について、治療開始 2 週間後 ADAMTS13 活性が 10%以上回復した 32 例と、10%未満の 20 例の 2 グループに分けて解析を行った。ADAMTS13 インヒビターは前者が 2.5、後者は 5.7 BU/ml と有意な差が見られた。さらに後者では、10 日後最高値となり 14.8 BU/ml まで再上昇していることが判明した。両グループ代表例の ADAMTS13 インヒビターのサブタイプは主に IgG であったが、グループ間にサブタイプの差は認めなかった。次に治療中の患者血漿中 ADAMTS13 抗原に着目し等電点電気泳動法 (IEF) を用いて、ADAMTS13 抗原の等電点変化を可視化した。本法によって ADAMTS13 抗原抗体複合体や分解された蛋白断片が確認できた。また、活性が回復傾向にあっても血漿中の ADAMTS13 は、本来の等電点とは異なることを明らかにした。

本研究により TTP 診断時のインヒビター力価は、治療抵抗性の指標でありその後の治療方針を早期に決定する上で重要な情報であること、また IEF による ADAMTS13 抗原の可視化は TTP の完全寛解を判定するための有用な情報であることを示した。以上の結果は輸血学の発展に有意義な研究と評価され、博士 (医学) の学位に値すると考える。

参 考 論 文

1. Novel monoclonal antibody-based immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity.

Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, Isonishi A, Hiura H, Fujimura Y.
Transfusion 2006; 46: 1444-1452

2. Prophylactic fresh frozen plasma infusion may prevent the development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels.

Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park Y-D, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y. **Bone Marrow Transplant** 2007; 40: 251-259

3. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis.

Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Matsuyama T, Isonishi A, Ishikawa M, Yagita M, Yoshiji H, Tsujimoto T, Fukui H.
Thromb Haemost 2008; 99:1019-1029

4. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients.

Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, Isonishi A, Soejima K, Akiyama N, Tomiyama J, , Natori K, Kuranishi Y, Imamura Y, Inoue N, Higasa S, Seike M, Kozuka T, Hara M, H. Wada, Murata M, Ikeda Y, Miyata T, George JN.
Br J Haematol 2009;144: 742-754

5. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases.

Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y.
Thromb Haemost 2009; 102:371-378

6. Influenza A infection triggers thrombotic thrombocytopenic purpura by producing the anti-ADAMTS13 IgG inhibitor.

Kosugi N, Tsurutani Y, Isonishi A, Hori Y, Matsumoto M, Fujimura Y. **Intern Med**
2010; 49: 689-693

7. Proteolytic fragmentation and sugar chains of plasma ADAMTS13 purified by a conformation-dependent monoclonal antibody.

Hiura H, Matsui T, Matsumoto M, Hori Y, Isonishi A, Kato S, Iwamoto T, Mori T,
Fujimura Y. **J Biochem** 2010; 148: 403-411

8. H1N1 influenza (swine flu)-associated thrombotic microangiopathy with a remarkably high plasma ratio of von Willebrand factor to ADAMTS13.

Akiyama R, Komori I, Hiramoto R, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y.
Intern Med 2011; 50: 643-647

9. Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan.

Matsumoto M, Bennett CL, Qureshi Z, Isonishi A, Hori Y, Hayakawa M, Yoshida Y,
Yagi H, Fujimura Y. **PLoS ONE** 2012;e33029

10. Two newborn-onset patients of Upshaw-Schulman syndrome with distinct subsequent clinical

courses.

Tanabe S, Yagi H, Kimura T, Isonishi A, Kato S, Yoshida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Ohtaki S, Takahashi Y, Fujimura Y. **Int J Hematol** 2012 96(6) : 789-797

11. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment.

Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y.

Transfusion 2013 53(12) : 3192-3202

12. A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful delivery.

Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y.

Transfus Med Hemother 2015 42(1) : 59-63.

13. A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser.

Kato S, Tanaka M, Isonishi A, Matsumoto M, Samori T, Fujimura Y. **Br J Haematol**

2015 Nov;171(4):655-8

14. Implementation of a rapid assay of ADAMTS13 activity was associated with improved 30-day survival rate in patients with acquired primary thrombotic thrombocytopenic purpura who received platelet transfusions.

Yoshi Y, Fujimura Y, Bennett CL, Isonishi A, Kurumatani M, Matsumoto M.

Transfusion. 2017 Aug;57(8):2045-2053.doi: 10.1111/trf.14152

15. Severe reduction of free-form ADAMTS13, unbound to von Willebrand factor, in plasma of patients with HELLP syndrome.

Yoshida Y, Matsumoto M, Yagi H, Isonishi A, Sakai K, Hayakawa M, Hori Y,

Sado T, Kobayashi H, Fujimura Y. **Blood Advances** 2017 1:1628-1631

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

平成 29 年 11 月 14 日

学位審査委員長

分子機能形態学

教授 和中 明生

学位審査委員

総合臨床病態学

教授 西尾 健治

学位審査委員（指導教員）

血液・血流機能再建医学

教授 松本 雅則