

論文内容の要旨

氏名	久保 政之
Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia	
(和訳)	
ADAMTS13による von Willebrand 因子の切断増加は、本態性血小板血症患者における後天性 von Willebrand 症候群の発症に強く寄与する	

論文内容の要旨

本態性血小板血症 (ET) では血栓症が問題となる一方で、血小板数の著しい増加に伴って、後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) による出血がしばしば認められる。我々は、ET 患者において、高分子量 von Willebrand 因子マルチマー (HMW-VWFM) が減少する AVWS の原因として、VWF の分解が亢進しているか否かについて解析を行った。

ET 患者 70 名を対象として、VWF 関連パラメーターの測定およびアガロースゲル電気泳動法を用いた VWF マルチマー解析を実施した。その際、VWFM を定量的に評価するために、デンストメトリーを用いて各バンドの吸光度を測定した。VWF 全体に占める各分子量領域の割合 (VWFM ratio) を計測し、患者と健常人の VWFM ratio の比 (VWFM index) を算出した。また、ADAMTS13 が VWF A2 ドメイン内の Y1605-M1606 結合を切断することによって露出する C 末端の Y1605 を特異的に認識するモノクローナル抗体を用いて、VWF 分解産物 (VWF-DP) を ELISA 法により測定した。

結果、血小板数が著増した ET 患者では、血小板数の少ない患者と比較して、HMW-VWFM index が有意に低下しており、VWF-DP/VWF 抗原 (Ag) 比が高値であった。多変量解析の結果、VWF-DP/VWF:Ag 比は HMW-VWFM index の独立した予測因子であった。また、細胞減量療法を受けた患者は、受けていない患者と比較して、HMW-VWFM index が有意に高く、VWF-DP/VWF:Ag 比が低かった。同一患者における細胞減少療法前後の解析では、治療前に比して治療後で HMW-VWFM index は有意に上昇し、VWF-DP/VWF:Ag 比の低下がみられた。

以上から、ET 患者において、血小板数の増加は ADAMTS13 による VWF の切断亢進と関連しており、その結果 AVWS につながるものと考えられた。細胞減少療法による治療は、血小板数を減少し血栓症を抑制するだけでなく、VWF の過剰な切断を防ぐことによって VWF マルチマー構造を改善し、出血のリスクを低減する。