

甲 第 号

水町 邦義 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	堀江 恭二
論文審査担当者	委員	病院教授	西久保 敏也
	委員(指導教員)	教授	野上 恵嗣

主論文

Hybrid human-porcine factor VIII proteins partially escape the inhibitory effects of anti-factor VIII inhibitor alloantibodies having A2 or C2 domain specificity

ブタ第 VIII 因子相同配列に組み換えたヒト-ブタハイブリッド第 VIII 因子は A2 および C2 ドメイン特異的なインヒビターの阻害作用を部分的に回避する

Kuniyoshi Mizumachi, Yuto Nakajima, Naruto Shimonishi, Shoko Furukawa, Kenichi

Ogiwara, Masahiro Takeyama, Keiji Nogami

Haemophilia 2024 Jan;30(1):140-150

論文審査の要旨

血液凝固第 VIII 因子(FVIII)に対する同種抗体(インヒビター)保有の血友病 A 患者の止血治療において既存 FVIII 製剤の補充療法は有用でない。human (h)FVIII に対するインヒビター認識部位は A2 と C2 ドメインに多い。今回の研究は、hFVIII の A2、C2 ドメイン及びその両ドメインをブタ FVIII の相同配列へ組み換えた 3 種類の hybrid human-porcine FVIII(hpFVIII)を作製し、インヒビター保有血友病 A モデル血漿及び全血に添加し、FVIII 活性と包括的凝固検査でその凝血的効果を評価された。インヒビター認識部位を組み換えた hpFVIII はインヒビター阻害作用を部分的に回避して FVIII 活性を維持し、包括的凝固能の改善も示した。本研究の結果は、インヒビター保有血友病 A 患者の止血治療に有用である可能性を示すと同時に、出血時に hpFVIII 補充療法を行った際には、治療効果モニタリングも簡便にできることが利点として考えられた。さらに遺伝子治療の対象外と考えられているインヒビター患者においても、これらの hpFVIII を利用することで遺伝子治療への応用も期待された。本研究は今後の血友病医療のさらなる治療の発展をもたらす可能性がある重要な研究であると思われた。公聴会での発表は、本研究の内容に加えて文献的考察も深くなされており、多くの質問 (hpFVIII とエミシズマブの使い分け、本蛋白でのインヒビター発現の可能性、今後の臨床研究の進め方、アミノ酸置換をさらに限局させることで抗原性を低下させる可能性、ヒト FVIII とブタ FVIII でのインヒビターエピトープの違い、遺伝子治療での応用からの結果の推測など) に対し、十分に的確に回答された。以上より、主論文の内容と公聴会での発表、参考文献と合わせて、審査委員すべてが適と判断し、医学博士の学位に値する研究であると考えます。

参 考 論 文

1. Clot waveform analysis for perioperative hemostatic monitoring of arthroscopic synovectomy in a pediatric patient with hemophilia A and inhibitor receiving emicizumab prophylaxis.

Kuniyoshi Mizumachi, Yusuke Tsumura, Yuto Nakajima, Katsuyoshi Koh, Keiji Nogami. *International Journal of Hematology*. 2021 Jun;113(6):930-935.

2. How to recover lost vaccine acceptance? A multi-center survey on HPV vaccine acceptance in Japan.

Kuniyoshi Mizumachi, Hirosato Aoki, Taito Kitano, Tomoko Onishi, Masahiro Takeyama, Midori Shima. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021 Mar;27(3):445-449.

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6年3月5日

学位審査委員長

生体機能制御機構学

教授 堀江 恭二

学位審査委員

発生・発達医学

病院教授 西久保 敏也

学位審査委員(指導教員)

発達・成育医学

教授 野上 恵嗣