

乙 第 号

堀 勇二 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	堀 勇二
論文審査担当者	委員長	教授	中島 祥介
	副委員長	教授	谷口 繁樹
	委員	教授	車谷 典男
	委員	教授	杉本 充彦
	委員	教授	藤村 吉博
	(指導教員)		

### 主論文

ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: implications for selection of plasma preparations for thrombotic thrombocytopenic purpura treatment

クリオ上清中の高分子 VWF マルチマー非結合型 ADAMTS13 の存在: 血栓性血小板減少性紫斑病の治療に、より効果的な血漿分画製剤の選択

Yuji Hori, Masaki Hayakawa, Ayami Isonishi, Kenji Soejima,

Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura

TRANSFUSION (Transfusion. 2013 Apr 8. doi: 10.1111/trf.12182.)

2013 年 4 月発行

## 論文審査の要旨

本研究の目的は、ADAMTS13 活性の欠乏によって特徴づけられる全身性重篤疾患である血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)に対する治療として行われる血漿交換において、使用する血漿製剤として、新鮮凍結血漿(FFP)もしくはクリオ上清(CSP)の何れがより効果的かという未解決の問題を解明することにある。

各血漿分画製剤中の ADAMTS13 に von Willebrand 因子(VWF)との相互作用および機能における差異があるかを解析する方法として、大孔性アガロース・ポリアクリルアミドゲルを用いた等電点電気泳動と高ずり応力惹起血小板凝集(H-SIPA)測定を採用している。その結果、ADAMTS13 は血漿中では VWF 結合型と非結合型として存在することを証明し、主として高分子量 VWF マルチマーに結合すること、VWF 結合型 ADAMTS13 は主としてクリオ(CP)中に存在し、CSP 中では非結合型であることを解明している。また、CSP には FFP の約 93% の ADAMTS13 が存在し、約 7%は CP 中に含まれることを明らかにしている。さらには、FFP、CSP とも ADAMTS13 の用量依存性に H-SIPA を抑制するが、CP による凝集開始期における抑制効果は FFP、CSP と比較して有意に低いことを証明し、ADAMTS13 が VWF 結合型か非結合型かにより、血小板凝集抑制効果に影響を与えることを明らかにしている。

以上のことから、CSP では血漿中の VWF 量が少なく、ADAMTS13 活性はほぼ正常であり、高分子 VWF マルチマーと複合体を形成する ADAMTS13 の量が少ないことを示しており、CSP が TTP の血漿交換にはより効果的であることが解明されているものと考えられ、今後の TTP 治療の臨床に貢献する有意義な研究と評価される。

## 参 考 論 文

1. 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

The Journal of Biochemistry 148:403-411, 2010

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

Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, Qureshi Z, Hori Y,  
Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Fujimura Y

PLoS ONE 7:1-5, 2012

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに血栓性血小板減少性紫斑病治療の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 25 年 11 月 12 日

学位審査委員長

消化器機能制御・移植医学

教授 中島 祥介

学位審査副委員長

循環・呼吸機能制御医学

教授 谷口 繁樹

学位審査委員

地域健康医学

教授 車谷 典男

学位審査委員

血栓制御医学

教授 杉本 充彦

学位審査委員（指導教員）

血液・血流機能再建医学

教授 藤村 吉博