

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	古川 晶子
Potential role of activated factor VIII (FVIIIa) in FVIIa/tissue factor-dependent FXa generation in initiation phase of blood coagulation.  (和訳) 凝固初期相における活性型凝固第VII因子/組織因子依存性の活性型凝固第X因子生成に対する活性型凝固第VIII因子の働き			

### 論文内容の要旨

血液凝固の機序として、組織因子(TF)と活性型凝固第VII因子(FVIIa)との複合体(FVIIa/TF)は、外因系凝固因子として凝固第X因子(FXa)を活性化することにより凝固をトリガーし、それにより生成されたごく少量のトロンビンにより内因系凝固因子である凝固第VIII因子(FVIII)が活性化されることで内因系凝固が発動して初めて、トロンビン生成が十分に促進されることが知られている。

一方臨床では、免疫寛容療法中のインヒビター保有血友病A患者や後天性血友病A患者において、FVIIIがインヒビターにより抑制されているにもかかわらず、FVIIaやFXを含むバイパス止血剤の投与効果が高い事例をしばしば経験する。このことから我々はFVIIIがインヒビターにより十分に抑制される以前、すなわち凝固初期相において外因系凝固因子により直接FVIIIの活性化が起こり内因系凝固が進行するという仮説を立て、外因系凝固因子であるFVIIa、TFおよびFXの存在下でのFVIIIの活性化およびその機能について評価した。また全血中でFVIIIはvon Willebrand因子(VWF)と複合体を形成し安定性を保っていることから、本研究ではVWF存在下でも本機序が発動する可能性についても検討した。

Xa生成試験において、FVIIIによるXa生成はFVIIa/TF添加により上昇した。またTF単独の添加でも上昇し、FVIII/VWF複合体においても同様の傾向が見られた。またFXaによるFVIII活性化は、VWF存在下ではほとんど起こらないが、TF単独の添加により活性化が可能となることが凝固一段法およびWestern blottingを用いた検討で示唆された。さらに表面プラズモン共鳴法ではFVIIIとTFが直接結合することが示唆され、ELISAではそれに加えてFVIIIとVWFの結合をTFが競合的に阻害する可能性が示唆された。

以上からFVIIIによる内因性凝固は、FVIII/VWF複合体であってもTFによってその結合が競合的に阻害され、FVIIa/TFおよびそれにより生成されたFXaによりFVIIIが活性化されることで凝固初期から発動し、Xaを生成しうることが示唆された。