

乙 第 号

古川 晶子 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	松本 雅則
論文審査担当者	委員	教授	福島 英賢
	委員(指導教員)	教授	嶋 緑倫

### 主論文

Potential role of activated factor VIII (FVIIIa) in FVIIa/tissue factor-dependent FXa generation in initiation phase of blood coagulation.

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

Shoko Furukawa, Keiji Nogami, Kenichi Ogiwara, Midori Shima

International Journal of Hematology 2019 Feb 13. [Epub ahead of print]

## 論文審査の要旨

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) が、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活性化する。それにより生成されたと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。本研究は、小児科学教室の現在までの研究成果をさらに発展させ、外因系凝固系と内因系凝固系のクロストークについて詳細に検討したものである。まず、純化実験系において FVIIa/TF により FVIII が活性化され活性型第 X 因子(FXa)生成が促進すること、さらに、トロンビンが形成されるまでの凝固初期相において生成された FXa が **positive feedback** で FVIII を活性化し、FXa 生成が益々増幅することを明らかにした。また、TF が FXa による FVIII 活性化作用を増強すること、TF が VWF と競合的に結合して生成された FXa による FVIII 活性化を促進することも解明した。このことは、FVIII が VWF と複合体を形成して循環している *in vivo* においても、凝固初期の FVIIa/TF および FXa による FVIII 活性化が起こっていることを示唆するものである。本研究は、新たな凝固カスケードの概念をもたらすのみならず、凝固初期相を標的とした新規の止血治療の臨床開発にも寄与する有意義な研究と考えられる。

## 参 考 論 文

1. Successful prophylaxis using activated prothrombin complex concentrates (aPCC) in a severe haemophilia A patient with inhibitor previously unresponsive to on-demand daily infusions of aPCC.  
Shoko Furukawa, Keiji Nogami, Kenichi Ogiwara, Koji Yada, Midori Shima,  
Haemophilia. 2017 Sep;23(5):e481-e484.
2. Successful perioperative haemostatic management of aortic coarctation in a 5-week-old infant with severe haemophilia A.  
Shoko Furukawa, Keiji Nogami, Hiroyuki Yoshizawa, Kenichi Ogiwara, Midori Shima,  
Haemophilia. 2017 May;23(3):e243-e246.
3. Systematic monitoring of hemostatic management in hemophilia A patients with inhibitor in the perioperative period using rotational thromboelastometry.  
Shoko Furukawa, Keiji Nogami, Kenichi Ogiwara, Koji Yada, Hiroaki Minami,  
Midori Shima,  
J Thromb Haemost. 2015 Jul;13(7):1279-84.

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。

令和元年 6 月 11 日

学位審査委員長

血液・血流機能再建医学

教授 松本 雅則

学位審査委員

救急病態制御医学

教授 福島 英賢

学位審査委員(指導教員)

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫