

乙 第 号

早川正樹 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	嶋 緑倫
論文審査担当者	委員	教授	伊藤利洋
	委員(指導教員)	教授	松本雅則

主論文

Blood group antigen A on von Willebrand factor is more protective against ADAMTS13 cleavage than antigens B and H

フォンヴィレブランド因子に存在する血型 A 抗原は、ADAMTS13 による切断に対して B・H 抗原よりも抵抗性を示す

Hayakawa Masaki, Kato Seiji, Matsui Taci, Sakai Kazuya, Fujimura Yoshihiro,
Matsumoto Masanori.

Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2019 Jun;17(6):975-983.

論文審査の要旨

本研究では von Willebrand 因子 (VWF) の A1 ドメイン内 1605 番目のチロシンを特異的に認識するモノクローナル抗体を用いて ADAMTS13 による VWF 切断産物 (VWF-DP) を測定するサンドイッチ ELISA を開発し、正常血漿に人工的に高せん断応力をかけて測定すると開裂により発生した VWF-DP がせん断応力と良好に相関することを証明した。次に、本 ELISA を用いて 259 名の健常人血漿を用いて、VWF 抗原量 (VWF:Ag) と VWF-DP を測定したところ、VWF:Ag は他の血液型より O 型で低値であったが、VWF-DP は VWF:Ag に強く相関したことから、VWF-DP/VWF:Ag 比の検討で O 型が A 型や AB 型に比べて有意に高かったことを明らかにした。この結果、VWF 上の A 抗原は B 抗原や H 抗原に比べて、ADAMTS13 による切断を受けにくいことが示唆され、血液型による VWF 抗原量の差に ADAMTS13 作用が関与していることを初めて明らかにした。本研究は新たな VWF 切断の診断マーカーの測定法を開発し、VWF:Ag の ABO 血液型による違いのメカニズムを明らかにした独創的な研究と思われる。今後、他の病態での VWF-DP の検討の結果が期待される。

参 考 論 文

1. Involvement of the ADAMTS13-VWF axis in acute Kawasaki disease and effects of intravenous immunoglobulin.
Tsujii N, Nogami K, Matsumoto M, Yoshizawa H, Takase T, Tanaka I, Sakai T, Fukuda K, Hayakawa M, Sakai K, Isonishi A, Matsuura K, Fujimura Y, Shima M.
Thromb Res. 2019 Jul;179:1-10.
2. Thrombotic microangiopathy in a very young infant with mitral valvuloplasty.
Matsunaga Y, Ishimura M, Nagata H, Uike K, Kinjo T, Ochiai M, Yamamura K, Takada H, Tanoue Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Hara T, Ohga S.
Pediatr Neonatol. 2018 Dec;59(6):595-599.
3. Intravitreal injection of aflibercept, an anti-VEGF antagonist, down-regulates plasma von Willebrand factor in patients with age-related macular degeneration.
Yamashita M, Matsumoto M, Hayakawa M, Sakai K, Fujimura Y, Ogata N.
Sci Rep. 2018 Jan 24;8(1):1491.
4. Persistent Gastrointestinal Angiodysplasia in Heyde's Syndrome After Aortic Valve Replacement.
Akutagawa T, Shindo T, Yamanouchi K, Hayakawa M, Ureshino H, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Noguchi R, Furukawa K, Morita S, Iwakiri R, Kimura S, Matsumoto M, Fujimoto K.
Intern Med. 2017 Sep 15;56(18):2431-2433.

5. Severe reduction of free-form ADAMTS13, unbound to von Willebrand factor, in plasma of patients with HELLP syndrome.
Yoshida Y, Matsumoto M, Yagi H, Isonishi A, Sakai K, Hayakawa M, Hori Y, Sado T, Kobayashi H, Fujimura Y.
Blood Adv. 2017 Aug 23;1(20):1628-1631.
6. Mutant botrocetin-2 inhibits von Willebrand factor-induced platelet agglutination.
Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Ozeki Y, Sakurai Y, Hayakawa M, Mastumoto M, Fujimura Y.
J Thromb Haemost. 2017 Mar;15(3):538-548.
7. Acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with intravenous immunoglobulin and glucocorticoid.
Nakao H, Ishiguro A, Ikoma N, Nishi K, Su C, Nakadate H, Kubota M, Hayakawa M, Matsumoto M.
Medicine (Baltimore). 2017 Apr;96(14):e6547.
8. Influenza-associated thrombotic microangiopathy with unbalanced von Willebrand factor and a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 levels in a heterozygous protein S-deficient boy.
Tsuji N, Nogami K, Yoshizawa H, Hayakawa M, Isonishi A, Matsumoto M, Shima M.
Pediatr Int. 2016 Sep;58(9):926-9.

9. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with *Klebsiella pneumoniae* in the background of alcoholic liver cirrhosis.
Ichikawa S, Sasaki K, Takahashi T, Hayakawa M, Matsumoto M, Harigae H.
Case Reports in Internal Medicine 2016 ; 3:30-35.

10. Rapid restoration of thrombus formation and high-molecular-weight von Willebrand factor multimers in patients with severe aortic stenosis after valve replacement.
Yamashita K, Yagi H, Hayakawa M, Abe T, Hayata Y, Yamaguchi N, Sugimoto M, Fujimura Y, Matsumoto M, Taniguchi S.
J Atheroscler Thromb. 2016 Oct 1;23(10):1150-1158.

11. von Willebrand Factor-Rich Platelet Thrombi in the Liver Cause Sinusoidal Obstruction Syndrome following Oxaliplatin-Based Chemotherapy.
Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Ko S, Fujimura Y, Nakajima Y.
PLoS One. 2015 Nov 18;10(11):e0143136.

12. STEC:O111-HUS complicated by acute encephalopathy in a young girl was successfully treated with a set of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin under plasma exchange.
Yada N, Fujioka M, Bennett CL, Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y.
Clin Case Rep. 2015 Apr;3(4):208-12.

13. Two newborn-onset patients of Upshaw-Schulman syndrome with distinct subsequent clinical courses.

Tanabe S, Yagi H, Kimura T, Isonishi A, Kato S, Yoshida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Ohtaki S, Takahashi Y, Fujimura Y.

Int J Hematol. 2012 Dec;96(6):789-97.

14. Cilostazol down-regulates the height of mural platelet thrombi formed under a high shear-rate flow in the absence of ADAMTS13.

Yagi H, Yamaguchi N, Shida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Sugimoto M, Wada H, Tsubaki K, Fujimura Y

Eur J Pharmacol. 2012 Sep 15;691(1-3):151-5.

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

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

PLoS ONE 2012;7(3) :e33029.

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液・血流機能再建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 9 月 10 日

学位審査委員長

発達成育医学

教授 嶋 緑倫

学位審査委員

免疫学

教授 伊藤利洋

学位審査委員(指導教員)

血液・血流機能再建医学

教授 松本雅則