

甲 第 号

下西 成人 学位請求論文

審 查 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 | 斎藤 能彦 |
| 論文審査担当者 | 委員 | 教授 | 松本 雅則 |
| | 委員(指導教員) | 准教授 | 野上 恵嗣 |

主論文

Emicizumab improves the stability and structure of fibrin clot derived from factor VIII-deficient plasma, similar to the addition of factor VIII

エミシズマブは凝固第 VIII 因子と同様にフィブリン構造およびその安定性を向上させる

Shimonishi Naruto, Nogami Keiji, Ogiwara Kenishi, Matsumoto Tomoko, Nakazawa

Fumie, Soeda Tetsuhiro, Hirata Michinori, Arai Nobuo, Shima Midori.

Haemophilia. 2020 May;26 (3):e97-e105.

論文審査の要旨

エミシズマブは活性型第 IX 因子および第 X 因子を認識するバイスペシフィック抗体であり、活性型凝固第 VIII 因子(FVIII)の補因子機能を代替し、血友病 A 患者の治療薬として確立してきた。しかし、エミシズマブ存在下で形成されたフィブリン構造については未解析である。今回、FVIII およびエミシズマブ存在下において形成されたフィブリンの物性及び安定性が、形態的、機能的に評価され、生理的に近いフィブリンが形成されていることを、明らかにした。

公聴会では、エミシズマブと内因性の FVIII の力価の違いに関する議論では、モル比で考えるとエミシズマブの力価は FVIII の 100 分の 1 以下であることから、過凝固に陥る可能性が少ないこと、また、今回いずれの評価系においても、エミシズマブは FVIII と同様にフィブリン構造およびその安定性を向上させ安全性を裏付ける結果であったことが強調された。また、評価系のエミシズマブの用量-反応関係が比較的急峻であることより、逆に少量のエミシズマブでの臨床的有効性に関する議論でも、エミシズマブの用量-反応関係と FVIII のそれが似ていること、第 VIII 因子製剤でも少量で予防効果が認められることより、出血予防の観点からは少量エミシズマブの有効性も議論された。研究結果は元より、公聴会での議論も科学的かつ論理的であり、学位に値する研究と考えられた。

参 考 論 文

1. A Novel Assessment of Factor VIII Activity by Template Matching Utilizing Weighted Average Parameters from Comprehensive Clot Waveform Analysis
Shimonishi Naruto, Ogiwara Kenichi, Oda Yukio, Kawabe Toshiki, Okazaki Shinji, Shima Midori, Nogami Keiji.
Thrombosis and Haemostasis. 2021 Feb;121(2):164-173.
2. Inhibitor index in the clot waveform analysis-based mixing test differentiates among hemophilia A without and with inhibitors, and lupus anticoagulant
Shimonishi Naruto, Ogiwara Kenichi , Oda Yukio, Kawabe Toshiki, Emmi Mari, Shima Midori, Nogami Keiji.
Thrombosis and Haemostasis. 2021 Jan 7. doi: 10.1055/s-0040-1721776. Online ahead of print..
3. 髄液からヒトパレコウイルス 3 型が分離された新生児無呼吸発作の 1 例
下西 成人, 武山 雅博, 大西 智子, 嶋 緑倫.
小児感染免疫 28 (4) : 243—247, 2017

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3年3月9日

学位審査委員長

循環器病態制御医学

教授 齋藤 能彦

学位審査委員

血液・血流機能再建医学

教授 松本 雅則

学位審査委員(指導教員)

発達・成育医学

准教授 野上 恵嗣