

乙 第 号

南 博明 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	酒井 宏水
論文審査担当者	委員	教授	西尾 健治
	委員(指導教員)	教授	嶋 緑倫

### 主論文

Emicizumab, the bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, potentiates coagulation function in factor XI-deficient plasma in vitro

第 IX(a)因子および第 X 因子に対する二重特異性抗体であるエミシズマブは in vitro で第 XI 因子欠乏血漿における凝固機能を増強する

Minami H, Nogami K, Yada K, Ogiwara K, Furukawa S, Soeda T,

Kitazawa T, Shima M.

J Thromb Haemost. 2019;17(1):126-137

## 論文審査の要旨

活性型第 IX 因子 (FIXa) および第 X 因子(FX)を認識するバイスペシフィック抗体、emicizumab は、活性型第 VIII 因子(FVIIIa)を代替する作用を有するために、新たな血友病 A 治療製剤として現在使用されている。本製剤は FIXa が存在すれば、FX 活性化反応を起動することから、凝固カスケードにおいてより上流に位置する第 XI 因子欠乏症でも凝固機能を改善するのではとの研究仮説のもとに実施された。その結果、emicizumab は先天性第 XI 因子欠乏症の凝固障害を改善した。さらに、本抗体は第 XI 因子由来の FIXa がなくても活性型第 VII 因子(FVIIa)/組織因子(TF)由来の FIXa により作用することが明らかにされた。本抗体製剤は皮下投与が可能で、かつ、半減期が約 30 日と長いことから、本研究は先天性第 XI 欠乏症の出血予防治療製剤としても有用であることが示唆された。さらに、本研究により、emicizumab が最大限に作用するためには活性型第 XI 因子由来の FIXa が必要であること、つまり、活性型第 XI 因子が凝固反応において必須であることも明らかになったことは、新たな凝固カスケードの概念を提唱することになり、独創的な研究成果と考えられた。公聴会での発表、質疑応答はいずれも良好であった。

## 参 考 論 文

1. The factor VIII heavy chain improves emicizumab-tenase assembly to enhance the factor VIII-mimicking cofactor activity.

Minami H, Nogami K, Soeda T, Kitazawa T, Hattori K, Shima M.  
Thromb Res. 2018;166:77-79

2. Use of a microchip flow-chamber system as a screening test for platelet storage pool disease.

Minami H, Nogami K, Ogiwara K, Furukawa S, Hosokawa K, Shima M.  
Int J Hematol. 2015;102(2):157-62

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。

### 学位本審査日を記載

#### 学位審査委員長

生体高分子学

教授 酒井 宏水

#### 学位審査委員

総合臨床病態学

教授 西尾 健治

#### 学位審査委員(指導教員)

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫