

論文内容の要旨

報告番号		氏名	下西成人
<p>Emicizumab improves the stability and structure of fibrin clot derived from factor VIII-deficient plasma, similar to the addition of factor VIII</p> <p>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</p>			

論文内容の要旨

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、エミシズマブは、活性型第 VIII 因子(FVIII)の作用を代替し、血友病 A 治療製剤として有効性が示されている。しかしながら、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知である。今回、FVIII 欠乏血漿に FVIII およびエミシズマブを添加し、形成されたフィブリンクロットを電子顕微鏡と凝固波形を用いて解析した。FVIII 欠乏血漿に、様々な濃度の FVIII (0, 10, 30, 50, 100 IU/dL) とエミシズマブ (0, 10, 50, 100 µg/mL) を添加して調整した。まず、APTT 試薬をトリガー試薬に用いて形成されたフィブリンの微細構造を走査型電子顕微鏡で観察した。またフィブリン全体構造を凝固波形における透過率変化を用いて評価した。フィブリンの安定性を組織型プラスミノゲンアクチベータ添加 (tPA) による凝固線溶波形で評価した。電子顕微鏡により観察したフィブリン線維について、FVIII 欠乏血漿では太く粗いものであった。しかし、FVIII もしくはエミシズマブの添加により、いずれにおいても細く密な線維を形成していた。フィブリン線維の直径を無作為に 100 本測定したところ、FVIII 欠乏血漿では 196 ± 48 nm (平均値±標準偏差)であったが、FVIII およびエミシズマブ存在下で順に 125 ± 28 nm、 125 ± 45 nm と有意に細かった。透過率変化においても同様に、FVIII およびエミシズマブの添加により、濃度依存性に変化量は低下し、フィブリン線維が細く密であることを示唆する結果であった。さらに FVIII およびエミシズマブ添加により濃度依存性に線溶時間の延長がみられ、フィブリンの安定性が増大していることが確認できた。以上の結果より、エミシズマブは FVIII と同様にフィブリン構造を改善、安定化していることが確認できた。またエミシズマブは APTT 凝固時間を大幅に短縮することが知られているが、凝固時間の短縮はフィブリン構造の観点からは過凝固状態を示すものでなかった。

さらに、エミシズマブの包括的凝固能をフィブリン構造から評価し、FVIII 活性に換算した。包括的凝固能評価に適切な濃度に調整した APTT/PT 混合試薬惹起にて形成されたフィブリンを上記と同様の評価を行った。その結果、フィブリンの観点から考えた、エミシズマブ 50、100 µg/mL は FVIII 活性換算でそれぞれ約 12 IU/dL、24-32IU/dL であった。

以上の結果より、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ることを示した。