

論文内容の要旨

報告番号		氏名	松本 智子
<p>A putative inhibitory mechanism in the tenase complex responsible for loss of coagulation function in acquired hemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies</p> <p>{後天性血友病A (抗C2自己抗体) の凝固機能低下におけるFX複合体阻害様式の解明}</p>			

論文内容の要旨

後天性血友病A(AHA)は、非血友病者に突然発症する出血性疾患で、その臨床症状は極めて重篤である。AHAはaPTT延長、第VIII因子活性(FVIII:C)の低下、およびFVIIIインヒビター力価(BU/ml)の上昇により診断されるが、残存するFVIII:C値では臨床症状を反映しない。この病態を解明するために凝固機能評価や抗体作用メカニズムの解析を行った。AHAは抗体抑制様式の違いによりFVIII:Cを完全にあるいは不完全に抑制するtype1とtype2に分類される。患者対象は、type1 (FVIII:C<0.2IU/dl, 167±175BU/ml:Ty1群)8例、type2 (FVIII:C 2.0±1.9IU/dl, 202±120BU/ml:Ty2群)8例、先天性HA重症型 (FVIII:C<0.2IU/dl :S群)15例および中等症 (FVIII:C 2.1±0.9IU/dl:M群)10例を解析した。凝血的機能をリアルタイムにFibrin clot形成を測定する凝固波形解析(CWA)とトロンビン生成を測定するThrombin generation test(TGT)を使用し評価した。Ty2群はFVIII:Cが同程度のM群に比しCWAやTGTで凝固機能は低下した。さらに、TGTおよび内因性FXa生成による凝固能評価でTy1群、Ty2群、S群を比較するとS群、Ty2群、Ty1群の順でTy1群が最も凝固機能が低下した。AHAは両群ともに先天性HAより凝固機能が障害されていることがわかった。全例、抗体認識エピトープは共通のFVIII:C2ドメインを認識した。次に、IgGを精製し抗体によるFVIII機能抑制について解析した。対照として、既知のFVIIIモノクローナル抗体(FVIII MoAb)を用いた。FVIII MoAbのESH4とESH8は共にFVIII:C2ドメインを認識するもESH4はリン脂質(PL)およびvonWillebrand因子(VWF)の結合を阻害し、ESH8はFVIIIの活性化を抑制する異なる抗体作用特性を示す。Ty1群抗体はESH4エピトープを含むFVIII/PL結合およびFVIII/VWF結合を阻害し、Ty2群抗体はESH8エピトープを含むトロンビンおよびFXa依存性のFVIIIの活性化を抑制した。FVIII存在下ESH4およびESH8によるインヒビター再構築のAHAモデル血漿では、先天性HAよりも凝固機能を障害した。以上より、AHAtype1では、FVIII/VWF複合体が形成できず、tenase複合体に必須のPL表面上へのFVIII結合を阻害し、一方AHAtype2では、非結合阻害にも関わらずトロンビンやFXaによるFVIII活性化を阻害し、活性型FVIII生成が抑制される。この異なる抗体抑制機序が、AHAにおける凝固機能低下に起因すると考えられた。