

甲 第 号

久保 政之 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	野上 恵嗣
論文審査担当者	委員	教授	武田 真幸
	委員(指導教員)	教授	松本 雅則

主論文

Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia

ADAMTS13による von Willebrand 因子の切断増加は、本態性血小板血症患者における後天性 von Willebrand 症候群の発症に強く寄与する。

Masayuki Kubo, Kazuya Sakai, Masaki Hayakawa, Hirokazu Kashiwagi, Hideo Yagi, Yoshinobu Seki, Atsushi Hasegawa, Haruyuki Tanaka, Itsuto Amano, Yoshiaki Tomiyama, Masanori Matsumoto

Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2022 Jul;20(7):1589-1598.

論文審査の要旨

本態性血小板血症（ET）は血小板数増加により血栓症を発症する一方で、著しい増加に伴い、後天性 von Willebrand 症候群（AVWS）によると考えられる出血症状がしばしば認められる。しかし、ET における ADAMTS13 と VWF マルチマーとの関連について明らかにされていない。本研究は、ET 患者 70 例において、高分子量 VWF マルチマーが減少する AVWS の原因として、VWF マルチマーおよび VWF/ADAMTS13 関連検査を血小板数別に分けて解析した研究である。ET 患者では血小板数増加が ADAMTS13 の VWF 切断亢進により高分子量 VWF マルチマーの減少と関連していること、その結果 AVWS を惹起するものと考えられたこと、細胞減少療法による治療は血小板数を減少し血栓症を抑制するだけでなく、VWF の過剰な切断を防ぐことによって、出血リスクを低減する可能性が示された。公聴会では、ET の血小板自体の機能、VWF マルチマー解析の方法論、VWF マルチマー分解が ADAMTS13 だけでなく他の分解酵素の関与の可能性、ET による出血が ADAMTS13 による高分子 VWF マルチマー分解の関与、血液型についての差異などについて、議論された。ET 以外に慢性骨髄性白血病や真性多血症も同様の VWF-ADAMTS13 軸の病態の関わりの可能性と将来の検討意義について述べられた。本研究の成果は、今後の ET 患者の診療・治療戦略において極めて有意義でかつ重要なポジショニングを占める価値ある研究と考えられ、主論文の内容と公聴会での発表、および参考論文と合わせて、審査委員すべてが適と判断し、博士（医学）の学位に値する研究であるとする。

参 考 論 文

1. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura
Kazuya Sakai, Masanori Matsumoto, Laure De Waele, Charlotte Dekimpe, Eriko Hamada, Masayuki Kubo, Claudia Tersteeg, Simon F De Meyer, Karen Vanhoorelbeke. *Blood Advances*. 2023 Jan;7(1):131-140
2. Overlapping ADAMTS13 peptide binding profiles of DRB1*08:03 and DRB1*11:01 suggest a common etiology of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura
Kazuya Sakai, Hiroko Miyadera, Masayuki Kubo, Fumiaki Nakajima, Masanori Matsumoto. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022 Dec;S1538-7836(22)07170-7.
3. Age and composition of the thrombus retrieved by mechanical thrombectomy from patients with acute ischemic stroke are associated with revascularization and clinical outcomes
Hisao Shimizu, Kinta Hatakeyama, Kozue Saito, Ryogo Shobatake, Nobuyuki Takahashi, Jun Deguchi, Hidemori Tokunaga, Keiji Shimada, Ichiro Nakagawa, Kaoru Myochin, Kazuya Sakai, Masayuki Kubo, Atsushi Yamashita, Chiho Obayashi, Kazuma Sugie, Masanori Matsumoto. *Thrombosis Research*. 2022 Nov; 219:60-69.
4. No aggravation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura by

mRNA-based vaccines against COVID-19: a Japanese registry survey

Eriko Hamada, Kazuya Sakai, Shinya Yamada, Masayuki Kubo, Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto. *Annals of Hematology*. 2022 ;101(5):1115-1117.

5. Strong association between insufficient plasma exchange and fatal outcomes in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura
Michinori Kayashima, Kazuya Sakai, Kazuki Harada, Jun Kanetake, Masayuki Kubo, Eriko Hamada, Masaki Hayakawa, Kinta Hatakeyama, Masanori Matsumoto. *International Journal of Hematology*. 2021 Oct;114(4):415-423.
6. Characteristics Behaviors of Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
Kazuya Sakai, Hideo Wada, Yuki Nakatsuka, Masayuki Kubo, Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2021 Apr;36(4):436-442.
7. Rituximab prolongs the time to relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan
Masayuki Kubo, Kazuya Sakai, Yumi Yoshii, Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto. *International Journal of Hematology*. 2020 Dec;112(6):764-772.

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5年3月7日

学位審査委員長

発達・成育医学

教授 野上 恵嗣

学位審査委員

腫瘍薬物治療学

教授 武田 真幸

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