

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 岡本 修一

論 文 題 目

VWF-Gly2752Ser, a novel non-cysteine substitution variant in the CK domain, exhibits severe secretory impairment by hampering C-terminal dimer formation

(CK domain における非 cysteine 残基の 1 塩基置換である VWF p. Gly2752Ser 変異は C 末端における二量体形成を阻害し重度の細胞外分泌障害を呈する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木村 宏
名古屋大学教授

委員 室原豊明
名古屋大学教授

委員 高橋義行
名古屋大学教授

指導教授 清井 仁

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

Type3 von Willebrand 病 (VWD) は、von Willebrand 因子 (VWF) の完全欠損によって止血障害をきたす病型と理解されている。今回、Type3 VWD の新規遺伝子バリエーションである VWF c.8254 G> A (p.Gly2752Ser) の分子病態解析を行った。p.Gly2752Ser は VWF の dimer 形成に係る cysteine knot (CK) domain の missense 変異である。患者血漿中には健常人の 100 分の 1 相当の VWF が検出され、endothelial colony forming cell による検討から、血管内皮細胞レベルでの VWF 発現を認めた。p.Gly2752Ser の強制発現実験では、C-terminal dimer の形成異常により、小胞体 (ER) から Golgi 体への細胞内移送が滞り、Golgi 体における multimer 形成とその後の細胞外分泌が著減することが示唆された。即ち、血中に分泌される VWF が著しく減少するために p.Gly2752Ser は Type3 VWD の臨床像を呈したと考えられた。広く VWF の完全欠損を意味する Type3 VWD の新たな分子病態が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 現在 Type3 VWD に対する止血治療は、血漿由来 VWF 含有第 VIII 因子製剤または遺伝子組み換え VWF 製剤による補充療法である。今後、血友病のように遺伝子治療の開発が本格化する可能性はあるかもしれないが、52 個のエクソンから成る巨大な VWF 遺伝子の搭載・導入に適したベクターとその標的臓器を見出すこと、体内で VWF が過剰に発現した場合には血栓傾向を生じうること、VWF に対するインヒビターを生じた場合には止血治療が困難となることが、解決すべき課題として挙げられる。
2. 一般に Type3 VWD は VWF の完全欠損型であり、血管内皮細胞では VWF が発現せず Weibel-Palade body (WPB) は形成されない。しかし、本例の ECFC では共焦点顕微鏡の観察から、細胞核周囲に限局した点状の WPB 様の構造物が形成されていた。
3. 本例では、血中 VWF 抗原量 (VWF:Ag) が健常人の約 1% である、multimer 構造の欠損を有する、常染色体潜性遺伝形式であることから、Type1 VWD とは区別される。特に Type1C という病型では、血中 VWF のクリアランスの亢進によって VWF:Ag が低下するが、3%~15% で維持される。よって本症例は VWD type3 に矛盾ない (Haemophilia. 2008; 14:171-232)。

本研究は、Type3 VWD の分子病態に新たな知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	岡 本 修 一
試験担当者	主査 木村 宏		副査 ₁ 室原豊明	
	副査 ₂ 高橋義行		指導教授 清井 仁	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. Type3 VWDの止血治療と遺伝子治療の可能性について2. p. Gly2752SerにおいてWeibel-Palade小体は形成されるかどうか3. p. Gly2752Ser変異の臨床像とType1 VWDとの鑑別について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				