

- genetic polymorphisms in the Japanese general population. **The 52nd Annual Scientific and Standardization Committee Meeting**, 2006, Oslo, Norway
108. Marutani T, Kokame K, Michikawa M, Komano H: Herp is involved in the regulation of presenilin complex formation. **第 49 回日本神経化学会大会**、平成 18 年 5 月 20 日～22 日、名古屋市
109. 小亀浩市、宮田敏行: VWF73 を利用した ADAMTS13 活性測定 of の原理と応用. **第 53 回日本臨床検査医学学会学術集会**、平成 18 年 11 月 9 日～11 日、弘前市
110. 木戸慎介、久下裕司、横田千晶、井上裕康、原田晃名、生野雄二、堀田真理子、小亀浩市、峰松一夫、佐治英郎: 脳虚血障害後の環境刺激による神経機能回復に関する検討. **第 32 回日本脳卒中学会総会**、平成 19 年 3 月 22 日～23 日、福岡市
111. Shinozaki S, Hatori K, Kokame K, Chiba T, Miyata T, Shimokado K: Deficiency of Herp, an ER stress protein, suppresses atherosclerosis in apoE deficient mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Annual Conference 2007** April, 2007, Chicago
112. 石川昌利、植村正人、松山友美、松本雅則、石指宏通、加藤誠司、坂野史明、小亀浩市、辻本達寛、北澤利幸、森岡千恵、藤本正男、宮田敏行、藤村吉博、福井博: マウス急性肝不全モデルにおける ADAMTS13 活性の動態. **第 43 回日本肝臓学会総会**、平成 19 年 5 月 31 日～6 月 1 日、東京都
113. Shouno Y, Kuge Y, Yokota C, Kido S, Kokame K, Inoue H, Hotta M, Minematsu K, Saji H: Analysis of gene expression related to enrich environment after ischemic stroke in rats. **The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (Brain'07)**, 2007, Osaka
114. 小亀浩市: 血栓性血小板減少性紫斑病と ADAMTS13. **第 8 回 Pharamaco-Hematology シンポジウム**、平成 19 年 6 月 7 日、金沢市
115. 佐藤有希子、石川淳子、木村利奈、小亀浩市、本田繁則、竹下聡、末久悦次、川崎富夫、辻肇、窓岩清治、坂田洋一、小嶋哲人、村田満、池田康夫、巽純子、宮田敏行: 日本人の深部静脈血栓症における遺伝的素因. **第 27 回近畿循環器疾患治療研究会**、平成 19 年 8 月 25 日、大阪市
116. 小亀浩市: 血栓性血小板減少性紫

- 斑病と ADAMTS13. **第 7 回岡山循環器勉強会**、平成 19 年 9 月 21 日、岡山市
117. Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, Miyata T, ADAMTS13 deficiency generates prothrombotic state but is not sufficient to evoke thrombotic thrombocytopenic purpura in mice. **The 4th Asian-Pacific Congress on Thrombosis Hemostasis**, September 21 - 23, 2006, Suzhou, China
118. Banno F: Generation and characterization of Adamts13-knockout mice. **第 29 回日本血栓止血学会学術集会**、平成 18 年 11 月 16 日～18 日、宇都宮市
119. Matsumoto M, Kato S, Hiura H, Fujimura Y. Novel ELISA assay for ADAMTS13 activity using MoAbs against the N-terminal decapeptide of VWFA2 domain. **51st Annual SCC Meeting. SSC Sub-committee on VWF.**, August 7, 2005, Sydney Australia
120. Furukoji E, Matsumoto M, Yamashita A, Yagi H, Sakurai Y, Marutsuka K, Hatakeyama H, Morishita K, Fujimura Y, Tamura S, Asada Y. Adenovirus-Mediated Transfer of Human Placental Ecto-Nucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase to Vascular Smooth Muscle Cells Suppresses Platelet Aggregation in vitro and Arterial thrombus Formation in vivo. **The XXth Congress of the International Society on Thrombosis & Haemostasis**, August 7, 2005, Sydney Australia
121. Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, Fujimoto M, Matsuyama T, Isikawa M, Iwamoto T, Mori T, Wanaka A, Fukui H, Fujimura Y. Stellate cells produce ADAMTS13 in human liver. **The XXth Congress of the International Society on Thrombosis & Haemostasis**, August 8, 2005, Sydney Australia
122. Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, Hiura H, Fujimura Y. Monoclonal antibodies to a VWF-A2 decapeptide with the C-terminal residue Try1605, generated by ADAMTS13 cleavage, develop a highly sensitive ELISA for its activity and characterize Upshaw-Schulman syndrome. **47th ASH Annual Meeting**, December

- 12, 2005, Atlanta Georgia
123. Matsumoto M, Kato S, Hiura H, Fujimura Y. Japanese experience of novel ADAMTS13 activity-ELISA on patients with TMA and liver transplantation. **52nd Annual SSC meeting**, June 28, 2006, Oslo Norway
124. Koyama N, Suzuki T, Yamauchi M, Makinodan K, Tamaki S, Fukuoka A, Tomoda K, Yoshikawa M, Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Kimura H. Unusually large von Willebrand factor multimers might be involved in cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **European Respiratory Society Annual Congress**, September 2, 2006, Munich, Germany
125. B. Kim, C. Davidson, H.C. Kwaan, A. Zakarija, N. Bandarenko, D.K. Pandey, R. Sarode, J.M. McKoy, A.D. Tevar, J.F. Cursio, T.J. Raife, J.E. Kiss, D.W. Raisch, J.E. Sadler, T.L. Ortel, X.L. Zheng, S. Kato, M. Matsumoto, M. Uemura, Y. Fujimura, C.L. Bennett. Characteristics of Two Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Syndromes Associated with Ticlopidine and Clopidogrel: Results From the Surveillance, Epidemiology, and Risk Factors for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (SERF-TTP) Research Group. **AHA Scientific Sessions 2006**, November 12, 2006, Chicago, Illinois
126. N. Bandarenko, A. Zakarija, B. Kim, H.C. Kwaan, J.M. McKoy, D.K. Pandey, S.N. Hay, R. Sarode, A.D. Tevar, J.F. Cursio, T.J. Raife, J.E. Kiss, C. Davidson, J.E. Sadler, T.L. Ortel, X.L. Zheng, S. Kato, M. Matsumoto, M. Uemura, Y. Fujimura, C.L. Bennett. Two Mechanistic Pathways of Ticlopidine- and Clopidogrel-associated TTP: Results From the Surveillance, Epidemiology, and Risk Factors for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (SERF-TTP) Research Group. **59th AABB Annual Meeting**, October 21, 2006, Miami Beach, Florida
127. Uemura M, Kato S, Matsumoto M, Isonishi A, Ishizashi H, Hiura H, Matsuyama T, Yagi H, Ishikawa M, Fujimoto M, Kojima H, Yoshiji H, Fujimura Y, Fukui H. Increased plasma VWF antigen over decreased ADAMTS13 activity in patients with

- liver disturbance and clinical features. ***The 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology***, December 9, 2006, Orlando, Florida
128. Matsumoto M, Kawa K, Yagi H, Yong-Dong Park, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Yamamoto M, Kanemaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura H. Infusions of fresh frozen plasma to the patients with a high-risk group for hepatic VOD associated with stem cell transplantation reduce its occurrence. ***The 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology***, December 9, 2006, Orlando, Florida
129. Matsumoto M, Fujimura Y: The ADAMTS13 analysis on thrombotic microangiopathies in Japan, ***6th World Congress of the International Society for Apheresis/World Apheresis Association 11th Congress*** 2007, Yokohama
130. Hiura H, Isonoshi A, Kato S, Matsumoto M, Fujimura Y: Immuno-purification of ADAMTS13 and its physico-chemical characterization. ***XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis***, July 6-12, 2007, Geneva
131. Koyama N, Makinodan K, Tamaki S, Fukuoka A, Hamada K, Matsumoto M, Fujimura Y, Kimura H. Alternation of von Willebrand factor and ADAMTS13 activity and its clinical significant in patients with obstructive sleep apnea syndrome. ***XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis***, July 6-12, 2007, Geneva
132. Matsuyama T, Matsumoto M, Isonishi A, Uemura M, Inokuma S, Fujimura Y: Analysis of ADAMTS13 in patients with collagen disease-associated TMAs. ***XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis***, July 6-12, 2007, Geneva
133. Matsuyama T, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y: Analysis of ADAMTS13 and its IgG-autoantibodies in 170 patients with connective tissue disease-associated thrombotic microangiopathy indicates more than 2 types on its pathogenesis. ***49th ASH annual meeting***, December

- 8-11, 2007, Atlanta, Georgia (USA)
134. Bennett CL, Luu TH, Zakarija A, Kwaan HC, Bandarenko N, Pandey DK, Curio JF, McKoy JM, Buffie C, Winters JL, Ortel TL, Sarode R, Zheng XL, Raife TJ, Matsumoto M, Fujimura Y. Rock GA: Clinical and outcomes findings for thrombotic thrombocytopenic purpura among 467 persons with severely versus not severely deficient ADAMTS-13 levels. **49th ASH annual meeting**, December 8-11, 2007, Atlanta, Georgia (USA)
135. Richey EA, Bennett CL, Kwaan HC, Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, Curio JF, Fisher MJ, Ortel TL, Tallman MS, Matsumoto M, Fujimura Y, Moake JL. Ticlopidine- and Clopidogrel- associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): final results from the surveillance epidemiology and risk factor- TTP study group. **49th ASH annual meeting**, December 8-11, 2007, Atlanta, Georgia (USA)
136. Morioka C, Uemura M, Matsuyama T, Matsumoto M, Kato S, Ishikawa M, Ishizashi H, Fujimoto M, Tsujimoto T, Nishio K, Okuchi K, Fujimura Y, Fukui H. Plasma ADAMTS13 activity markedly decreased in patients with severe acute pancreatitis: Its potential role on the development of multiorgan failure. **49th ASH annual meeting**, December 8-11, 2007, Atlanta, Georgia (USA)
137. 洪鉉寿、青山泰孝、山村亮介、太田忠信、麦谷安津子、日野雅之、松本雅則、八木秀男、石指宏道、藤村吉博。rituximab 投与が非常に有効であった血漿交換抵抗性の難治性 TTP. **第 102 回日本内科学会講演会**、平成 17 年 4 月 9 日、大阪市
138. 松山友美、植村正人、石川昌利、松本雅則、石指宏道、森岡千恵、櫻井伸也、藤本正男、小嶋秀之、安辰一、石井禎暢、藤村吉博、福井博。アルコール性肝炎における von Willebrand factor 抗原と ADAMTS13 の動態. **第 41 回日本肝臓学会総会**、平成 17 年 6 月 16 日、大阪市
139. 松本雅則、藤村吉博、小亀浩市、宮田敏行。TTP/HUS 患者における ADAMTS13 解析. **第 42 回補体シンポジウム**、平成 17 年 8 月 19 日、名古屋市
140. 野村明彦、大賀正一、高田英俊、松本雅則、藤村吉博、原寿郎。TTP と複数の抗血球・凝固因子抗体による血液障害で発症した SLE 小児例。

- 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会**、平成 17 年 9 月 17 日、横浜市
141. 加藤誠司、松本雅則、日裏久英、藤村吉博. ADAMTS13 活性の新規 ELISA 測定系の開発:VWF-Tyr842 を特異的に認識する新規モノクローナル抗体作成を利用. **第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会**、平成 17 年 9 月 17 日、横浜市
142. 本間圭一郎、高井和江、新國公司、布施一郎、松本雅則、和田英夫、相澤義. Rituximab が有効であった難治性血栓性血小板減少性紫斑病の一例. **第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会**、平成 17 年 9 月 17 日～19 日、横浜市
143. 松本雅則、石指宏道、松山友美、加藤誠司、八木秀男、藤村吉博. 奈良医大輸血部にて集積した本邦 TMA564 例の ADAMTS13 解析. **第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会**、平成 17 年 9 月 19 日、横浜市
144. 松本雅則. EBM に基づいた血小板輸血. **第 10 回近畿輸血検査研修会**、平成 17 年 9 月 11 日、橿原市
145. 植村正人、辰巳晃子、松本雅則、石川昌利、松山友美、藤本正男、岩本顕聰、森敏俊雄、小嶋秀之、吉治仁志、和中明夫、藤村吉博、福井博. ADAMTS13 は肝星細胞(伊藤細胞)で産生されている. **DDW-JAPAN 2005**、平成 17 年 10 月 5 日、神戸市
146. 松山友美、植村正人、石川昌利、松本雅則、石指宏道、森岡千恵、加藤誠司、櫻井伸也、浪崎正、藤本正男、小嶋秀之、石井禎暢、安辰一、瀧村力、藤村吉博、福井博. アルコール性肝炎における ADAMTS13 活性と血漿サイトカインの動態. **第 36 回日本肝臓学会西部会**、平成 17 年 11 月 25 日、鈴鹿市
147. 加藤誠司、松本雅則、日裏久英、藤村吉博. 新規 ADAMTS13 活性測定 ELISA の開発: VWF の R834EQAPNLVY842 に特異的エピトープを有するモノクローナル抗体の産生と利用. **第 28 回日本血栓止血学会学術集会**、平成 17 年 11 月 25 日、福岡市
148. 古小路英二、田中直子、山下篤、松本雅則、八木秀男、櫻井嘉彦、丸塚浩助、畠山金太、藤村吉博、山本隆一、浅田祐士郎. 胎盤由来 ecto-NTP Diphosphohydrolase 1 は ADP, ATP による障害動脈の収縮を

- 抑制する。 **第 28 回日本血栓止血学会学術集会**、平成 17 年 11 月 24 日、福岡市
149. 植村正人、辰巳晃子、松本雅則、石川昌利、松山友美、藤本正男、福井博、藤村吉博。ADAMTS13は肝星細胞(伊東細胞)で産生されている。 **第 28 回日本血栓止血学会学術集会**、平成 17 年 11 月 25 日、福岡市
150. 松本雅則。ADAMTS13 からみた TMA の病態解析。 **第 4 回九州 BMT 研究会**、平成 18 年 3 月 11 日、福岡市
151. 松本雅則。ADAMTS13 による TMA の病態解析。 **第 60 回兵庫血栓・止血研究会**(特別講演)、平成 18 年 4 月 22 日、神戸市
152. 松本雅則、藤村吉博。膠原病における TMA。 **第 50 回(中)日本リウマチ学会総会 第 15 回国際リウマチシンポジウム**(シンポジウム)、平成 18 年 4 月 23 日、長崎市
153. 松本雅則。膠原病 TMA における ADAMTS13 の病態解析。 **第 3 回膠原病倶楽部**(特別講演)、平成 18 年 5 月 24 日、名古屋市
154. 松本雅則、藤村吉博。ADAMTS13 研究の展望:多彩表現型 TMA の病態解析。 **第 54 回日本輸血学会**(シンポジウム)、平成 18 年 6 月 9 日、大阪市
155. 伊藤晋、竹嶋俊介、山本茂一、千葉桂子、林司、川瀬雅子、和田光雄、加藤誠司、日裏久英、松本雅則、藤村吉博。ADAMTS13 活性測定試薬の開発。 **第 54 回日本輸血学会**、平成 18 年 6 月 9 日、大阪市
156. 松本雅則。ADAMTS13 による TMA の病態解析。 **第 3 回倉敷血液カンファレンス**(特別講演)、平成 18 年 9 月 15 日、倉敷市
157. 松本雅則。ADAMTS13 による TMA の病態解析。 **第 44 回東北血栓・止血研究会**(特別講演)、平成 18 年 9 月 16 日、仙台市
158. 松本雅則。Update in post-transplantation TMA and its future prospect. **第 68 回日本血液学会総会 第 48 回日本臨床血液学会総会**(シンポジウム)、平成 18 年 10 月 6 日、福岡市
159. 加藤誠司、今野武津子、田中亮二郎、日裏久英、松本雅則、石西綾美、藤村吉博。高感度 ADAMTS13 活性 ELISA で測定した同活性血中半減期 **第 68 回日本血液学会総会 第**

- 48 回日本臨床血液学会総会、平成 18 年 10 月 6 日、福岡市
160. 志田泰明、杉本充彦、水野智寛、濱田匡章、西尾健治、加藤誠司、松本雅則、藤村吉博. 血流下での ADAMTS13 活性測定法の確立. **第 68 回日本血液学会総会 第 48 回日本臨床血液学会総会**、平成 18 年 10 月 6 日、福岡市
161. 松山友美、松本雅則、猪熊茂子、加藤誠司、石指宏通、石西綾美、植村正人、藤村吉博. 膠原病に合併した血栓性微小血管障害症(TMA)の ADAMTS13 解析. **第 68 回日本血液学会総会 第 48 回日本臨床血液学会総会**、平成 18 年 10 月 6 日、福岡市
162. 上條敦、北野嘉良、城下智、宜保行雄、石田文宏、植村正人、松本雅則、藤村吉博. ADAMTS13 inhibitor 出現により発症した Peginterferon 関連血栓性血小板減少性紫斑病. **第 68 回日本血液学会総会 第 48 回日本臨床血液学会総会**、平成 18 年 10 月 6 日、福岡市
163. 岩重淳司、葛城武文、東丈裕、毛利文彦、森本浩章、松浦愛、田中綾、溝部高光、塚田順一、田中良哉、松本雅則、加藤誠司、藤村吉博. リツキシマブ抵抗性を示した重症血栓性血小板減少性紫斑病. **第 68 回日本血液学会総会 第 48 回日本臨床血液学会総会**、平成 18 年 10 月 6 日、福岡市
164. 小林稔彦、松本剛史、森美貴、兼児敏浩、和田英夫、登勉、珠玖洋、松本雅則、藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病における、各種測定方法による ADAMTS13 測定、**第 68 回日本血液学会総会 第 48 回日本臨床血液学会総会**、平成 18 年 10 月 6 日、福岡市
165. 坂井薫、松本雅則、藤村吉博. 病理腎からは血管内皮障害がはっきりしなかった塩酸チクロピジン関連血栓性血小板減少性紫斑病の症例. **第 68 回日本血液学会総会 第 48 回日本臨床血液学会総会**、平成 18 年 10 月 6 日、福岡市
166. 松山友美、植村正人、松本雅則、石指宏通、加藤誠司、石川昌利、森岡千恵、田村信宏、櫻井伸也、藤本正男、小嶋秀之、吉治仁志、瀧村力、藤村吉博、福井博. 健常人における中等量エタノール摂取後の ADAMTS13 活性と VWF 抗原の動態. **DDW-JAPAN 2006**、平成 18 年 10 月 11 日～14 日、札幌市
167. 松本雅則、松山友美、加藤誠司、石西綾美、八木秀男、日裏久英、藤村

- 吉博. ADAMTS13 の臨床応用-測定とその解釈 適正な血小板輸血医療を行うのに必須の ADAMTS13 活性と HIT 抗体の測定. **第 29 回血栓止血学会学術集会** (学術推進 SPC シンポジウム)、平成 18 年 11 月 16 日、宇都宮市
168. 加藤誠司、今野武津子、田中亮二郎、石指宏通、松本雅則、石西綾美、松山友美、八木秀男、日裏久英、藤村吉博. 新規 ADAMTS13act-ELISA の応用. **第 29 回血栓止血学会学術集会** (学術推進 SPC シンポジウム)、平成 18 年 11 月 16 日、宇都宮市
169. 松本雅則、西田幸世、前田美和、辻内智美、門池真弓、結石杏奈、丹羽欣正、藤村吉博、杉山幸正、谷奥正俊. 当院におけるアルブミン製剤使用削減の取り組みについて. **第 50 回日本輸血学会 近畿支部総会** (シンポジウム)、平成 18 年 12 月 2 日、大阪市
170. 松本雅則: ADAMTS13 活性・抗原解析法の開発進捗状況、**日本血栓止血学会学術標準化委員会 2007 シンポジウム**、平成 19 年 2 月 18 日、東京都
171. 松本雅則: TMA 診断における ADAMTS13 活性測定の意義. **第 25 回宮崎血液研究会** (特別講演)、平成 19 年 3 月 9 日、宮崎市
172. 松本雅則: 奈良医大病院におけるアルブミン製剤使用削減の取り組み. **第 55 回日本輸血・細胞治療学会総会** (ランチョンセミナー)、平成 19 年 6 月 1 日、名古屋市
173. 竹山佳織、川本紀子、辻博之、永峰知子、中村恵子、松本雅則、藤村吉博: Upshaw-Schulman 症候群患者への小分け調整 FFP 投与の試み. **第 55 回日本輸血・細胞治療学会総会**、平成 19 年 6 月 2 日、名古屋市
174. 松本雅則、藤村吉博: 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診断における ADAMTS13 解析. **第 8 回日本検査血液学会学術集会** (シンポジウム)、平成 19 年 7 月 22 日、福井市
175. 松本雅則: 血小板血栓による疾患の病態と臨床検査 (TTP, HUS, HIT). **第 26 回日本臨床検査医学会 東海・北陸支部例会** (シンポジウム)、平成 19 年 9 月 1 日、名古屋市
176. 志田泰明、杉本充彦、水野智寛、濱田匡章、吉岡章、西尾健治、福島英賢、奥地一夫、加藤誠司、松本雅則、藤村吉博: 全血流動下における ADAMTS13 活性発現メカニズムの解析. **第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会**、

平成 19 年 10 月 11 日、横浜市

177. 松本雅則、加藤誠司、石西綾美、松山友美、藤村吉博、植村正人、石川昌利、森岡千恵、福井博：慢性肝疾患における血漿 ADAMTS-13 活性および抗原の動態解析。 **第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会**、平成 19 年 10 月 11 日、横浜市
178. 柳生友浩、永田泰之、大谷知穂、玉島貞宏、松本雅則、藤村吉博：紫斑を初発症状とした成人期 Upshaw-Schulman 症候群の一例。 **第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会**、平成 19 年 10 月 11 日、横浜市
179. 志田泰明、杉本充彦、水野智寛、濱田匡章、吉岡章、西尾健治、奥地一夫、加藤誠司、松本雅則、藤村吉博：血流下での ADAMTS13 による壁血栓成長制御メカニズム-ざり速度との機能連関解析。 **第 30 回血栓止血学会学術集会**、平成 19 年 11 月 15 日、志摩市
180. 松本雅則、植村正人、加藤誠司、石指宏通、石西綾美、八木秀男、藤村吉博：新鮮凍結血漿 (FFP) の予防的投与は造血肝細胞移植後の肝 VOD 発症を予防する。 **第 30 回血栓止血学会学術集会**、平成 19 年 11 月 15 日、志摩市

181. 八木秀男、山口直子、松本雅則、志田泰明、西尾健治、杉本充彦、椿和央、藤村吉博：妊娠発症型 Upshaw-Schulman 症候群における TTP 発症機序の検討。 **第 30 回血栓止血学会学術集会**、平成 19 年 11 月 15 日、志摩市
182. 日裏久英、石西綾美、加藤誠司、松本雅則、松井太衛、藤村吉博：ADAMTS13 の血漿からの精製とその物理的及び化学的性質。 **第 30 回血栓止血学会学術集会**、平成 19 年 11 月 15 日、志摩市
183. 植村正人、森岡千恵、松山友美、松本雅則、加藤誠司、石指宏通、石川昌利、藤本正男、辻本達寛、奥地一夫、福井博、藤村吉博：重症急性膵炎における血漿 von Willebrand 因子特異的切断酵素 (ADAMTS13) 活性の動態。 **第 30 回血栓止血学会学術集会**、平成 19 年 11 月 15 日、志摩市
184. 石西綾美、松本雅則、松山友美、児山紀子、西田幸世、前田美和、辻内智美、門池真弓、結石杏奈、加藤誠司、丹羽欣正、藤村吉博：適正な血小板輸血を行うための ADAMTS13 活性と HIT 抗体の測定。 **第 51 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会**、平成 19 年 12 月 1 日、和歌山市

185. Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M,

- Tadokoro S, Kamae T, Honda S, Miyata S, Yamamoto J, Kurata Y, Funahashi T, Shimomura I, Tomiyama Y, Kanakura Y. Enhanced platelet aggregation and thrombogenic tendency in adiponectin-deficient mice. *The XXth Congress of Internatinal Society of Thrombosis and Haemostasis*, August 6-12, 2005, Sydney, Australia
186. Kamae T, Shiraga M, Kashiwagi H, Kato H, Tadokoro S, Kurata Y, Tomiyama Y, Kanakura Y. Critical Role of Endogenous ADP Via P2Y₁₂ Receptor in Maintenance of lib β 3 Activation. *The American Society of Hematology 47th Annual Meeting*, December 10-13, 2005, Atlanta, USA, George JN
187. 富山佳昭:肥満と血栓症:アディポネクチンの抗血栓作用(シンポジウム)、**第 16 回日本病態生理学会大会**、平成 18 年 1 月 28 日、東京都
188. 富山佳昭:血小板機能発現におけるプリン体の役割(シンポジウム)、**第 39 回日本痛風・核酸代謝学会総会**、平成 18 年 2 月 9 日、京都市
189. 秋山正夫, 柏木浩和, 白鹿正通, 田所誠司, 釜江 剛, 倉田義之, 富山佳昭, 金倉 謙:Semaphorin 3A は PI3 kinase 系を介して血小板機能を抑制する:**第 68 回日本血液学会総会**・
- 第 48 回日本臨床血液学会総会** 合同開催、平成 18 年 10 月 6 日、福岡市
190. Tomiyama Y: Positive and negative regulation of GPIIb/III α function, Symposium. *The 4th Asian-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis*, September 21-22, 2006, Suzhou, China
191. Shiraga M, Kamee T, Akiyama M, Tadokoro M, Kashiwagi H, Oritani K, Kurata Y, Tomiyama Y, Kanakura Y: P2Y₁₂-independent transient activation and P2Y₁₂-dependnet prolonged activation of platelet integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$: *The American Society of Hematology 48th Annual meeting*, December 9-12, 2006, Orlando, USA
192. Akiyama M, Kashiwagi H, Kamae T, Shiraga M, Tadokoro S, Honda S, Tomiyama Y, Kanakura Y: Semaphorin 3A antagonizes agonist-induced PI3 kinase pathway. *XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, July 6-12, 2007, Geneva
193. 富山佳昭:アテローム血栓症発症における血小板の役割:アディポネクチンの抗血栓作用(シンポジウム)、**第 39 回日本動脈硬化学会総会・学術集会**、平成 2007 年 7 月 13 日~14 日、

大阪市

194. 田所誠司、秋山正夫、釜江 剛、白鹿正通、柏木浩和、富山佳昭、金倉 讓: Talin と α -actinin による血小板インテグリン α IIb β 3 の活性化調節機構の解析、**第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会**合同開催、平成 19 年 10 月 11 日～13 日、横浜市
195. 東道公人、清沢伸幸、長村敏生、今村俊彦、森本 哲、東道伸二郎、柏木浩和、富山佳昭、今宿晋作: PAIgG 高値を認めた GPVI 欠損症の 1 女兒例、**第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会**合同開催、平成 19 年 10 月 11 日～13 日、横浜市
196. 白杉由香理、小川吉明、安藤潔、橋野聡、長澤俊郎、小島寛、倉田義之、富山佳昭、岸本裕司、岩戸康治、藤村欣吾、北村聖、曾根原裕介、大倉征幸、大津智子、Janet L. Nichol: 新規血小板造血刺激たん白製剤 AMG 531 の慢性 ITP に対する安全性と有効性に関する検討、**第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会**合同開催、平成 19 年 10 月 11 日～13 日、横浜市
197. 田所誠司、秋山正夫、釜江 剛、白鹿正通、柏木浩和、富山佳昭、金倉 讓: α -actinin による血小板インテグリン α IIb β 3 の活性化制御機構の解析、

第 30 回日本血栓止血学会学術集会、平成 19 年 11 月 15 日～17 日、三重市

198. 秋山正夫、柏木浩和、東道公人、清沢伸幸、東道伸二郎、諸井将明、釜江 剛、田所誠司、白鹿正通、富山佳昭、金倉 讓: 抗 GPVI 抗体に起因すると思われる GPVI 欠損症の一例、**第 30 回日本血栓止血学会学術集会**、平成 19 年 11 月 15 日～17 日、三重市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

血小板血栓形成を制御する遺伝子の同定とその成果を用いた予防と治療の個別化
総合研究報告書

血小板血栓形成を制御する遺伝子の同定の分野に関する研究

分担研究者 宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長
研究協力者 辛英哲 国立循環器病センター研究所 研究員

研究要旨

血小板凝集は、血漿接着蛋白質フォンビルブランド因子（VWF）の重合度による調節をうけており、通常、超高分子量 VWF は VWF 切断酵素によってその重合度を制御されている。近年、血栓性血小板減少性紫斑病の原因遺伝子として同定されたメタロプロテアーゼ ADAMTS13 が VWF 切断酵素である事が明らかとなった。この酵素は他の蛋白質との相互作用により活性が制御されていると考えられるが、そのメカニズムは不明である。そこで ADAMTS13 と相互作用し、その活性を制御する蛋白質の探索、同定を試みた。ADAMTS13 結合蛋白質をゲノム網羅的に探索するため酵母ツーハイブリッド法を用いた。その結果、200を超える ADAMTS13 結合蛋白質の候補を得た。幾つかの候補遺伝子について、精製蛋白質を入手し結合実験を行った。その結果、血漿蛋白質プラスミノーゲンと ADAMTS13 が結合する事を試験管内で確認した。正常血漿中にはアミノ末端がグルタミン酸となるいわゆる Glu-プラスミノーゲンが存在するが、線溶亢進時にはプラスミンによってアミノ末端が切断除去された Lys-プラスミノーゲンが出現する。そこで ADAMTS13 とこれらプラスミノーゲンとの結合を生化学的手法を用いて調べた。まず、プラスチックプレートに固相化した2種のプラスミノーゲンに対し、ADAMTS13 は特異的に結合した。次に、免疫沈降法で溶液中での結合を調べると、ADAMTS13 は Lys-プラスミノーゲンにのみ結合した。また、Lys-プラスミノーゲンは ADAMTS13 活性に影響しなかった。Glu-プラスミノーゲンと Lys-プラスミノーゲンの立体構造は大きく異なっている事が知られており、ADAMTS13 は Lys-プラスミノーゲンに特徴的なコンフォメーションを認識しているのかもしれない。血管内皮細胞上にはプラスミノーゲン受容体が存在する事が知られており、ADAMTS13 は Lys-プラスミノーゲンを介して血管内皮細胞に結合し、VWF を切断している可能性が考えられた。

A. 研究目的

心筋梗塞や脳梗塞などの動脈閉塞性疾患では血小板は中心的な役割を果たしている。血小板は動脈の血流下では、血漿蛋白質であるフォンビルブランド因子（VWF）依存性にコラーゲン上で凝集反応を起こす。血小板凝集は、血漿接着蛋白質 VWF の重合度による調節を受け、超高分子量 VWF 重合体は微小血管内で血小板凝集を誘導する。通常、生体内では超高分子量 VWF は VWF 切断酵素によってその重合度を制御されている。切断酵素の実体は長い間、不明であったが、近年血栓性血小板減少性紫斑病の原因遺伝子として同定されたメタロプロテアーゼ ADAMTS13 が VWF 切断酵素である事が明らかとなった。この酵素は他の蛋白質との相互作用により活性が制御されていると考えられるが、相互作用する蛋白質は明らかになっておらず、活性調節メカニズムは全く不明である。そこで本研究では ADAMTS13 と相互作用する蛋白質をゲノム網羅的に探索し同定する事、さらに当該蛋白質と ADAMTS13 の結合様式、さらには当該蛋白質の ADAMTS13 活性への影響を調べる事を目的とした。

B. 研究方法

マルチドメイン構造を持つ ADAMTS13 のシステインリッチドメインとスペーサードメインさらに CUB ドメインに相互作用する蛋白質を、ヒ

ト肝臓及び脳由来 cDNA ライブラリー（Clontech 社）を用い、酵母ツーハイブリット法により探索した。得られた陽性クローンから抽出した cDNA の塩基配列解析は、ABI3730 シークエンサーおよび ABI3100 シークエンサーで行った。各候補遺伝子の塩基配列情報から、分泌型蛋白質あるいは細胞膜蛋白質をコードしている遺伝子のみを選別した。

次に ADAMTS13 結合蛋白質の幾つかの候補遺伝子について、精製蛋白質を入手し、生化学的手法を用いて、ADAMTS13 との結合実験を調べた。

また、ADAMTS13 の VWF 切断活性に ADAMTS13 結合蛋白質が及ぼす影響を試験管内で調べた。

C. 研究成果

酵母ツーハイブリット法を用いたスクリーニングの結果、500 個以上の陽性クローンを得た。全てのクローンから直接候補遺伝子を PCR 法により増幅し、塩基配列の解析を行った。得た塩基配列情報から候補遺伝子の概要を調べるため、遺伝子データベースを用いて相同性検索を行った。その結果、ADAMTS13 結合蛋白質の候補遺伝子は 200 を超える事が明らかとなった（表 1）。一方、ADAMTS13 は肝星細胞から分泌され、血管内で働くことが知られている。そこで既知遺伝子について文献を基に蛋白質の局在位置を調べた結果、47 個の遺伝子が分泌蛋白質ある

いは細胞形質膜に局在する蛋白質をコードしていた。

幾つかの候補遺伝子について、精製蛋白質を入手し結合実験を行った(表2)。96穴のプレートに固相化した候補蛋白質と ADAMTS13 を混合し、室温で一定時間放置した。その後、候補蛋白質に結合した ADAMTS13 を抗 ADAMTS13 抗体によって検出した。この方法により血漿蛋白質プラスミノゲンと ADAMTS13 が結合する事が示された。

正常血漿中にはアミノ末端がグルタミン酸のいわゆる Glu-プラスミノゲンが存在するが、線溶亢進時にはプラスミンによってアミノ末端が切断除去された Lys-プラスミノゲンが出現する。そこで ADAMTS13 とこれらプラスミノゲンとの結合を生化学的手法を用いて調べた。まず、2種のプラスミノゲンをプラスチックプレートに固相化した後、ADAMTS13 と混合し、結合した ADAMTS13 を抗 ADAMTS13 抗体にて検出した。その結果、ADAMTS13 は Glu-プラスミノゲンと Lys-プラスミノゲンの両者に結合した。

次に溶液中での ADAMTS13 と Glu-プラスミノゲン、Lys-プラスミノゲンとの相互作用を確認するため、免疫沈降法を用いた。まず、FLAG タグをカルボキシ末端に付加した組換え ADAMTS13 と Glu-プラスミノゲンあるいは Lys-プラスミノゲンを混

合した。次に抗 FLAG 抗体を結合した担体を用いて、ADAMTS13 と ADAMTS13 に結合した蛋白質を遠心法により回収した。抗プラスミノゲン抗体及び抗 FLAG ペプチド抗体を用いた Western blotting 法により、ADAMTS13 と Glu-プラスミノゲンあるいは Lys-プラスミノゲンとの結合を調べた、その結果、ADAMTS13 は Lys-プラスミノゲンにのみ結合し、Glu-プラスミノゲンには結合しない事が明らかとなった。

さらに Lys-プラスミノゲンと ADAMTS13 との結合を確認するため、抗プラスミノゲン抗体を用いた免疫沈降実験を行った。ADAMTS13 と Glu-プラスミノゲンあるいは Lys-プラスミノゲンを混合し、一定時間室温に放置した後、抗プラスミノゲン抗体を加えた。抗体結合能を有する protein G を共有結合した担体を用い、抗体とプラスミノゲンさらにプラスミノゲンに結合した蛋白質を遠心法により回収した。特異的抗体を用いた Western blotting 法により、ADAMTS13 と Glu-プラスミノゲンあるいは Lys-プラスミノゲンとの結合を調べた。その結果、やはり Lys-プラスミノゲンのみが ADAMTS13 と共沈した。

次に、ADAMTS13 の VWF 切断活性に Lys-プラスミノゲンが及ぼす影響を試験管内で調べた。まず、ADAMTS13 の最小基質である VWF の

部分ペプチドを用いた測定系に Lys-プラスミノゲンあるいは Glu-プラスミノゲンを加えた。その結果、Lys-プラスミノゲン、Glu-プラスミノゲン共に ADAMTS13 活性に影響しなかった。さらに超高分子量 VWF を用いた ADAMTS13 活性の測定系に Lys-プラスミノゲンあるいは Glu-プラスミノゲンを加え、影響を調べた。その結果、この測定系においても Lys-プラスミノゲン、Glu-プラスミノゲン共に ADAMTS13 活性に影響しなかった。

D. 考察

これまでの報告から、ADAMTS13 のスペーサードメインは VWF の切断に必須なドメインであり、またシステインリッチドメインはインテグリンとの結合に重要なアルギニン-グリシン-アスパラギン酸 (RGD) 配列を含んでいる。今回のスクリーニングの結果から、この2つのドメインに結合する候補遺伝子として血漿蛋白質プラスミノゲンを得た。ADAMTS13 が基質である VWF 以外の血漿蛋白質と結合する事が初めて示された。

血漿蛋白質プラスミノゲンは生体内で Glu-プラスミノゲンと Lys-プラスミノゲンの2種類の存在様式を示す。固相化したこの2種のプラスミノゲンは ADAMTS13 に結合した。一方、より生理的条件に近い液相中での結合実験では、ADAMTS13 は Lys-プラスミ

ノーゲンのみに結合し、Glu-プラスミノゲンには結合しなかった。Glu-プラスミノゲンと Lys-プラスミノゲンの立体構造は大きく異なっている事が知られており、ADAMTS13 は Lys-プラスミノゲンに特徴的なコンフォメーションを認識しているのかもしれない。固相化した Glu-プラスミノゲンに ADAMTS13 が結合したのは、固相化によって Glu-プラスミノゲンの立体構造が変化したためだと考えられる。

血管内皮細胞上にはプラスミノゲン受容体が存在する事が知られており、プラスミノゲンは多くの場合、クリングルドメインを介してプラスミノゲン受容体に結合している。内皮細胞からは VWF が合成分泌されており、ADAMTS13 は Lys-プラスミノゲンとプラスミノゲン受容体を介して血管内皮細胞上に局在化する事によって、VWF を効率よく切断している可能性が考えられた。

今後、プラスミノゲン受容体、Lys-プラスミノゲン、ADAMTS13 の3者複合体の形成について調べる必要がある。

E. 結論

酵母ツーハイブリッド法を用いたゲノム網羅的なスクリーニングの結果、200を超える ADAMTS13 結合蛋白質の候補遺伝子を得た。このうち、分泌蛋白質あるいは細胞膜に局在する蛋白質をコードしている47個の遺伝子

を同定した。

Lys-プラスミノーゲンと ADAMTS13 が結合する事を試験管内で確認した。Lys-プラスミノーゲンは ADAMTS13 の VWF 切断活性に影響しない事が明らかとなった。ADAMTS13 は Lys-プラスミノーゲンに特徴的なコンフォメーションを認識している可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kalaydjieva L, Lochmuller H, Tournev I, Baas F, Beres J, Colomer J, Guergueltcheva V, Herrmann R, Karcagi V, King R, Miyata T: Mullner-Eidenbock A, Okuda T, Milic Rasic V, Santos M, Talim B, Vilchez J, Walter M, Urtizberea A, and Merlini L: 125th ENMC International Workshop: Neuromuscular disorders in the Roma (Gypsy) population, 23-25 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 15(1) 65-71. 2005.

2. Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, Kawano Y, Miyata T, Ogiwara T, Tomoike H: Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6

gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population. *Hypertens Res.* 28(1) 35-41. 2005.

3. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T: FRETS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol.* 129(1) 93-100. 2005.

4. Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Tanaka C, Hanada H, Takiuchi S, Inamoto N, Banno M, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, and Miyata T: Hypertension susceptibility genes on chromosome 2p24-p25 in a general Japanese population. *J Hypertens.* 23(5) 955-960. 2005.

5. Miwa Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshii M, Horio T, Tanaka C, Banno M, Miyata T, Sasaguri T, Kawano Y: Insertion/deletion polymorphism in clusterin gene influences serum lipid levels and carotid intima-media thickness in hypertensive Japanese females. *Biochem Biophys Res Commun.* 331(4) 1587-1593. 2005.

6. Yang J, Kamide K, Kokubo Y, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Genetic variations of regulator of

- G-protein signaling 2 in hypertensive patients and in the general population. *J Hypertens.* 23(8) 1497-1505. 2005.
7. Kamide K, Yang J, Kokubo Y, Takiuchi S, Miwa Y, Horio T, Tanaka C, Banno M, Nagura J, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: A novel missense mutation, F826Y, in the mineralocorticoid receptor gene in Japanese hypertensives: its implications for clinical phenotypes. *Hypertens Res.* 28(9) 703-709. 2005.
 8. Miyata T, Kokame K, Banno F: Measurement of ADAMTS13 activity and inhibitors. *Curr Opin Hematol.* 12(5) 384-389. 2005.
 9. Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T: Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood.* 107(4) 1737-1738. 2006.
 10. Kamide K, Kokubo Y, Hanada H, Nagura J, Yang J, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Matayoshi T, Yasuda H, Horio T, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Genetic variations of HSD11B2 in hypertensive patients and in the general population, six rare missense/frameshift mutations. *Hypertens Res.* 29(4) 243-252. 2006.
 11. Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T: Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol.* 83(3) 217-223. 2006.
 12. Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, Miyata T: Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 107(8) 3161-3166. 2006.
 13. Shibagaki Y, Matsumoto M, Kokame K, Ohba S, Miyata T, Fujimura Y, Fujita T: Novel compound heterozygote mutations (H234Q/R1206X) of the ADAMTS13 gene in an adult patient with Upshaw-Schulman syndrome showing predominant episodes of repeated acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 21(5) 1289-1292. 2006.

14. Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Inamoto N, Kamide K, Kawano Y, Miyata T: Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. *Hypertens Res.* 29(8) 611-619. 2006.
15. Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, Okamoto A, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. *J Thromb Haemost.* 4(9) 2010-2013. 2006.
16. Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Sakata T, Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tomoike H, Miyata T: Polymorphisms in vitamin K-dependent gamma - carboxylation - related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population. *Int J Hematol.* 84(5) 387-397. 2006.
17. Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T: Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. *Thromb Res.* 119(1) 35-43. 2007.
18. Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Kawano Y, Miyata T: Association of genetic polymorphisms of ACADSB and COMT with human hypertension. *J Hypertens.* 25(1) 103-110. 2007.
19. Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, and Miyata T: Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res.* 120(2) 181-186. 2007.
20. Yin T, Miyata T: Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thromb Res.* 120(1) 1-10. 2007.
21. Miyake Y, Kimura R, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Yamamura T,

- Miyata T: Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: Rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population. *Atherosclerosis*. 196(1) 29-36. 2007.
22. Shinozaki S, Chiba T, Kokame K, Miyata T, Ai M, Kawakami A, Kaneko E, Yoshida M, Shimokado K: Site-specific effect of estradiol on gene expression in the adipose tissue of ob/ob mice. *Horm Metab Res*. 39(3) 192-196. 2007.
23. Miyata T, Kokame K, Banno F, Shin Y, and Akiyama M: ADAMTS13 assays and ADAMTS13-deficient mice. *Curr Opin Hematol*. 14(3) 277-283. 2007.
24. Banno M, Hanada H, Kamide K, Kokubo Y, Kada A, Yang J, Tanaka C, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Nagura J, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T: Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives. *Hypertens Res*. 30(6) 513-520. 2007.
25. Sakata T, Okamoto A, Morita T, Kokubo Y, Sato K, Okayama A, Tomoike H, and Miyata T: Age- and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. *Thromb Haemost*. 97(6) 1052-1053. 2007.
26. Taketomi Y, Sunaga K, Tanaka S, Nakamura M, Arata S, Okuda T, Moon TC, Chang HW, Sugimoto Y, Kokame K, Miyata T, Murakami M, Kudo I: Impaired mast cell maturation and degranulation and attenuated allergic responses in Ndr1-deficient mice. *J Immunol*. 178(11) 7042-7053. 2007.
27. Yin T, Takeshita S, Sato Y, Sakata T, Shin Y, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Kojima T, Madoiwa S, Sakata Y, Murata M, Ikeda Y, Miyata T: A large deletion of the PROS1 gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. *Thromb Haemost*. 98(4) 783-789. 2007.
28. Kamide K, Kokubo Y, Fukuhara S, Hanada H, Yang J, Kada A, Nagura J, Takiuchi S, Horio T, Kawano Y, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Protein tyrosine kinase 2beta as a candidate gene for hypertension.