

なし

## F. 研究発表

### 英文原著

1. Morishita T, Matsumoto M, Honoki K, Yoshida A, Takakura Y, Fujimura Y. Successful Treatment of Primitive Neuroectodermal Tumor-associated Microangiopathy with Multiple Bone Metastases. **Jpn J Clin Oncol** 2007; 37:66-69.
2. Kobayashi T, Wad H, Kamikura Y, Matsumoto T, Mori Y, Kaneko T, Nobori T, Matsumoto M, Fujimura Y, Shiku H. Decreased ADAMTS13 activity in plasma from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. **Thomb Res** 2007;119:447-452.
3. Ito S, Okuyama K, Nakamura T, Tetanishi JI, Saito K, Matsumoto M, Fujimura Y, Aihara Y, Yokota S. Intravenous gamma globulin for thrombotic microangiopathy of unknown etiology. **Pediatr Nephrol**. 2007;22:301-305.
4. Matsuyama T, Uemura M, Ishikawa M, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Morioka C, Fujimoto M, Kojima H, Yoshiji H, Fujimura Y, Fukui H. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS13 activity may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis. **Alcohol Clin Exp Res** 2007;31:27S-35S.
5. Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Soejima K, Nakagaki T, Fujimura Y. Quantitative western blot analysis of plasma ADAMTS13 antigen in patients with Upshaw-Schulman syndrome. **Thromb Res**. 2007;120;381-386
6. Yagi H, Ito S, Kato S, Hiura H, Matsumoto M, Fujimura Y. Plasma levels of ADAMTS13 antigen, determined by an enzyme immunoassay using the neutralizing monoclonal antibody, parallel to those of the activity. **Int J Hematol** 2007, 85: 403-407.
7. Bennett CL, Benjamin K, Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Buffie CG, McKoy JM, Tevar AD, Cursio JF, Yarnold PR, Kwaan HC, De Masi D, Sarode R, Raife TJ, Kiss JE, Raisch DW, Davidson C, Sadler JE, Ortel TL, Zheng XL, Kato S, Matsumoto M, Uemura M, Fujimura Y. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: A report from the Surveillance, Epidemiology, and Risk Factors for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (SERF-TTP) research group and the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. **J Am Coll Cardiol** 2007, 50:1138-1143.
8. Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park YD, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y. Prophylactic fresh frozen plasma infusion may prevent the development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. **Bone Marrow Transplant** 2007;40:251-259.
9. Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, Shiku H: Reduced CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T Cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Thromb Res**, 2007; 120: 187-193
10. Nakatani K, Takao M, Nishioka J, Yasuda K, Noma K, Hayashi A, Wada H, Nobori T: Association of epidermal

- growth factor receptor mutations in lung cancer with chemosensitivity to gefitinib in isolated cancer cells from Japanese patients. **Eur J Cancer Care (Engl)**. 2007; 16: 263-267
11. 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** 2007;120, 181-186
  12. Yin, T., Hanada, H., Miyashita, K., Kokubo, Y., Akaiwa, Y., Otsubo, R., Nagatsuka, K., Otsuki, T., Okayama, A., Minematsu, K., Naritomi, H., Tomoike, H., and Miyata, T. No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) and the variability of warfarin dose requirement in a Japanese patient population. **Thromb Res**, (in press)
  13. 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., and Miyata, T. A large deletion of the PROS1 gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. **Thromb Haemost** 2007;98:783-789
  14. Yin, T., and Miyata, T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives **Thromb Res** 2007;120:1-10
  15. Miyata, T., Kokame, K., Banno, F., Shin, Y., and Akiyama, M. ADAMTS13 assays and ADAMTS13-deficient mice (2007) **Curr Opin Hematol** 14, 277-283
  16. 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** 2007;97: 1052-1053
  17. Yada H, Murata M, Shimoda K, Yuasa S, Kawaguchi H, Ieda M, Adachi T, Murata M, Ogawa S, Fukuda K. Dominant negative suppression of Rad leads to QT prolongation and causes ventricular arrhythmias via modulation of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in the heart. **Circulation Research** 6:101(1): 69-77, 2007
  18. Takahashi S, Ushida M, Komine R, Shimodaira A, Uchida T, Ishihara H, Shibano T, Watanabe G, Ikeda Y, Murata M. Platelet responsiveness to in vitro aspirin is independent of COX-1 and COX-2 protein levels and polymorphisms. **Thromb Res**. 2008; 121(4):509-17.
  19. Furukoji E, Tanaka N, Yamashita A, Matsumoto M, Fujimura Y, Yamamoto R, Tamura S, Asada Y. Ecto-nucleotide triphosphate diphosphohydrolase inhibits ATP- and ADP-induced vasoconstriction. **Thromb Res** (in press)
  20. Kokame K, Aoyama Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. Inherited and *de novo* mutations of *ADAMTS13* in a patient with Upshaw-Schulman syndrome. **J Thromb Haemost** 2008;6:213-215
  21. Shida S, Nishio K, Sugimoto M, Mizuno T, Hamada M, Kato S, Matsumoto M, Okuchi K, Fujimura Y, Yoshioka A. Functional imaging of shear-dependent activity of ADAMTS13 in regulating mural thrombus growth under whole blood flow conditions. **Blood** 2008;111:1295-1298
  22. Kato K, Kobayashi C, Katayama Y, Moriyama N, Shiono J, Kudo K,

- Koide K, Aoki K, Fujisawa K, Okada M, Matsumoto M, Fujimura Y, Tsuchida M. A one-month-old boy with acute idiopathic thrombocytopenic purpura complicated with intracranial hemorrhage in association with minor head trauma. **J Ped Hematol Onc** (in press).
23. Tamaru S, Kitajima K, Nakano T, Eto K, Yazaki A, Kobayashi T, Matsumoto T, Wada H, Katayama N, Nishikawa M: Calyculin A retraction of mature megakaryocytes proplatelets from embryonic stem cells. **Biochem Biophys Res Commun**. 2007 Dec13; [Epub ahead of print]
24. Matsumoto T, Wada H, Tamaru S, Sugimoto Y, Fujieda A, Yamamura K, Kobayashi T, Kaneko T, Yamaguchi M, Nobori T, Katayama N: Central venous catheter-related thrombosis after replacement therapy for intracranial bleeding in a patient with afibrinogenaemia. **Haemophilia**. (in press)
25. Nomura H, Wada H, Mizuno T, Katayama N, Abe Y, Noda M, Nakatani K, Matsumoto T, Ota S, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. **Int J Hematol**. (in press)
26. Wada H, Hatada T: Pathophysiology and diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. **Crit Care Med**, (in press)
27. Matsumoto T, Kaneko T, Seto M, Wada H, Kobayashi T, Nakatani K, Tonomura H, Tono Y, Ohyabu M, Nobori T, Shiku H, Sudo A, Uchida A, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S: The measurement membrane proteinase 3 expression on neutrophils was downregulated after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Appl Thromb Hemost**. (in press)
28. Kaneko T, Wada H, Onishi K, Abe Y, Ota S, Yamada N, Matsumoto T, Katayama N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Cutoff values of D-dimer and FDP in plasma for the diagnosis of thrombosis. **VDP** (in press)
29. Yabe M, Matsubara Y, Takahashi S, Ishihara H, Shibano T, Miyaki K, Omae K, Watanabe G, Murata M, and Ikeda Y. Identification of ADRA2A polymorphisms related to shear-mediated platelet function **Thromb Res** (in press)
30. Yumiko Matsubara, Mitsuru Murata, Gentaro Watanabe, Yasuo Ikeda Enhancing effect of the <sup>145</sup>Met-allele of GPIb alpha on platelet sensitivity to aspirin under high-shear conditions **Thromb Res** (in press)
31. Yumiko Matsubara, Yasuo Ikeda, Mitsuru Murata Effects of platelet glycoprotein polymorphisms on platelet function and susceptibility of atherothrombotic disorders **Recent Advances in Thrombosis and Haemostasis** (in press)
32. Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H. Thrombotic Microangiopathy. **Recent Advances in Thrombosis and Haemostasis** (in press)

#### 日本語原著

- 金子仁臣, 松本雅則, 岡本浩平, 蝶名林和久, 菱沢方勝, 渡邊光正, 藤村吉博, 通堂満. Rituximab と vincristine 併用が奏効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 48 : 144-147, 2007
- 福迫俊弘, 山下博史, 尾本雅俊, 松田万幸, 篠原健次, 藤村吉博. 塩酸クロピドグレルにより血栓性血小板減少性紫斑病をきたした脳

梗塞の1例. 臨床神経学 47 :  
635-638, 2007

#### 日本語総説

1. 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. 日本検査血液学会雑誌 8, 383-391, 2007
2. 加藤誠司、藤村吉博. 新しい血栓症のマーカーADAMTS13. Medical Technology 35:120-121, 2007.
3. 藤村吉博、松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病の成因と治療. BIO Clinica 22:332-337. 2007
4. 八木秀男、松本雅則、藤村吉博. 血栓症. Modern Physician 27:518-521, 2007
5. 八木秀男、松本雅則、藤村吉博. 血栓性微小血管障害症による脳神経症状. 日内会誌 96:353-362, 2007
6. 松本雅則、藤村吉博. von Willebrand 病 - 最近の進歩. Annual Review 血液 2008. pp211-220
7. 藤村吉博. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の診断と治療. 日本産婦人科会報 1月号:8-9, 2008.

#### 学会発表

##### 国際学会

1. Matsumoto M, Fujimura Y. The ADAMTS13 analysis on thrombotic microangiopathies in Japan, 6<sup>th</sup> World Congress of the International Society for Apheresis/World Apheresis Association 11<sup>th</sup> Congress, Yokohama (Japan), 2007
2. Hiura H, Isonoshi A, Kato S, Matsumoto M, Fujimura Y. Immuno-purification of ADAMTS13

and its physico-chemical characterization. XXI Congress of the ISTH, Geneva (Switzerland), 2007

3. 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. XXI Congress of the ISTH, Geneva (Switzerland), 2007
4. Matsuyama T, Matsumoto M, Isonishi A, Uemura M, Inokuma S, Fujimura Y. Analysis of ADAMTS13 in patients with collagen disease-associated TMAs. XXI Congress of the ISTH, Geneva (Switzerland), 2007
5. 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. 49<sup>th</sup> ASH annual meeting. Atlanta (USA), 2007
6. 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. 49<sup>th</sup> ASH annual meeting. Atlanta (USA), 2007
7. 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. 49<sup>th</sup> ASH annual meeting. Atlanta (USA), 2007
8. 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. 49<sup>th</sup> ASH annual meeting. Atlanta (USA), 2007
  9. Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, Yagi H, Isonishi A, Matsuyama T, Kato S, Ishizashi H, Shida Y, Kenji N, Akiyama N, Tomiyama J, Natori K, Kuraishi Y, Imamura Y, Inoue N, Higasa S, Seike M, Kozuka T, Hara M, Sugimoto M, Wada H, Murata M, Miyata T, Ikeda Y. Natural history of 33 patients with Upshaw-Schulman syndrome has revealed that all the gravida develop thrombocytopenia, often followed by thrombotic microangiopathy with stillbirth. 49<sup>th</sup> ASH annual meeting. Atlanta (USA), 2007
  10. Wada H: Efficacy of DIC treatment in Asian countries. the APSTH-ISTH joint symposium, XXIth Congress of The International Society of Hematology, July 9, 2007
  11. Wada H: Recognising DIC in the coagulopathy of sepsis. 53st SSC Scientific Subcommittees, XXIth Congress of The International Society of Hematology, July 7, 2007
  12. Wada H, Kobayashi T, Nobori T, Matsumoto T, Abe Y: ADAMTS13 related markers in plasma from patients with TTP, XXIth Congress of The International Society of Hematology, July 10, 2007
  13. Matsumoto T, Wada H, Abe Y, Kobayashi T, Nobori T, Yamada N: Elevated D-dimer levels in patients with deep vein thrombosis, XXIth Congress of The International Society of Hematology, July 10, 2007
  14. Toshiyuki Miyata, APSTH-ISTH joint symposium, Genetic factors related to thrombophilia, Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis among Japanese patients, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
  15. Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata: Measurements of ADAMTS13 activity, Subcommittee on vWF (and ADAMTS13) at SSC meeting, Geneva, July 6, 2007.
  16. Koichi Kokame, Yoshihiro Kokubo, Akira Okayama, Toshiyuki Miyata, Activities and polymorphisms of ADAMTS13 in the Japanese general population, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
  17. Junko Ishikawa, Yukiko Sato, Satoshi Takeshita, Rina Kimura, Shigenori Honda, Tomio Kawasaki, Etsuji Suehisa, Hajime Tsuji, Seiji Madoiwa, Yoichi Sakata, Tetsuhito Kojima, Mitsuru Murata, Yasuo Ikeda, Toshiyuki Miyata, Approximately one-third of Japanese patients with deep vein thrombosis carried the genetic mutations in proteins C, S and antithrombin genes: the Sub-group Study of Blood Coagulation Abnormality, the Study Group of Research on Measures for Intractable Diseases in Japan, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
  18. Tong Yin, Satoshi Takeshita, Yukiko Sato, Toshiyuki Sakata, Yongchol Shin, Shigenori Honda, Tomio Kawasaki, Hajime Tsuji, Tetsuhito Kojima, Seiji

- Madoiwa, Yoichi Sakata, Mitsuru Murata, Yasuo Ikeda, Toshiyuki Miyata. A large deletion of the *PROS1* gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
19. Toshiyuki Sakata, Akira Okamoto, Takashi Morita, Yoshiyuki Kokubo, Kitoshi Sato, Akira Okayama, Hitonobu Tomoike, Toshiyuki Miyata. Age and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
20. Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Jing Yang, Shigeki Miyata, Toshiyuki Miyata. The distal domains of ADAMTS13 are required for efficient cleavage of von Willebrand factor under prothrombotic conditions. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
21. Reiko Neki, Tomoaki Ikeda, Tomio Fujita, Junko Ishikawa, Yukiko Sato, Toshiyuki Miyata. The genetic analysis of deep vein thrombosis during pregnancy and perinatal associated disease in Japanese, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
22. Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Tomohiko Okuda, Shigenori Honda, Shigeki Miyata, Hisashi Kato, Yoshiaki Tomiyama, and Toshiyuki Miyata. Effects of complete deficiency and C-terminal deletion of ADAMTS13 on hemostatic function in mice, International Mammalian Genome Conference 2007, October 28-November 1, 2007, Kyoto
1. 宮田敏行、ジョイントシンポジウム 2 (血栓止血学会)、メタボリック シンドロームと血栓症、「メタボリ ックシンドロームと血栓性素因、地 域一般住民を対象とした研究に基 づく遺伝性素因の解析」、第 39 回日 本動脈硬化学会総会学術集会、平成 19 年 7 月 14 日、大阪市
2. 辛英哲、小亀浩市、副島見事、宮田 敏行、「ADAMTS13 結合蛋白質の網羅 的探索」、Young Investigation Award 最優秀賞、血液オルビス、平 成 19 年 8 月 25 日、東京都
3. 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、「深部静 脈血栓症患者における抗凝固因子 の遺伝子解析」、日本人類遺伝学会 第 52 回大会、平成 19 年 9 月 13 日-15 日、東京都
4. 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、(於：名古屋国際会議場、平成 19 年 6 月 2 日)
5. 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) (於： 福井市フェニックスプラザ、平成 19 年 7 月 22 日)
6. 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。(於：

国内学会

- パシフィコ横浜、平成 19 年 10 月 11 日)
7. 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. (於：パシフィコ横浜、平成 19 年 10 月 11 日)
  8. 藤村吉博. 加齢と ADAMTS13 活性欠損症—TTP—の症状発現との関係. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会. (於：パシフィコ横浜、平成 19 年 10 月 11 日)
  9. 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. (於：パシフィコ横浜、平成 19 年 10 月 11 日)
  10. 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 (於：賢島宝生苑・志摩観光ホテル、平成 19 年 11 月 15 日)
  11. 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 (於：賢島宝生苑・志摩観光ホテル、平成 19 年 11 月 15 日)
  12. 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 (於：賢島宝生苑・志摩観光ホテル、平成 19 年 11 月 15 日)
  13. 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 (於：賢島宝生苑・志摩観光ホテル、平成 19 年 11 月 15 日)
  14. 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 (於：賢島宝生苑・志摩観光ホテル、平成 19 年 11 月 15 日)
  15. 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 (於：和歌山、平成 19 年 12 月 1 日)
  16. 和田英夫、丸藤哲：診断・病態、DIC 治療ガイドライン、第 2 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム 2007、2007
  17. 和田英夫、伊都野孝、村田満、宮田敏行、松本雅則、藤村吉博：アンケート調査を基にした、後天性 TMA の分類、診断基準案の提示、VWD と TTP の診断と治療のガイドライン作成に向けて、第 2 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウ

- ム 2007、2007
18. 和田英夫、DIC 診断・治療の今後の方向性、DIC 治療ガイドラインとその後、第 30 回日本血栓止血学会学術集会、賢島
  19. 根木玲子、池田智明、石川淳子、佐藤有希子、本田繁則、小亀浩市、宮田敏行 藤田富雄、「わが国の妊産婦における静脈血栓塞栓症および関連周産期疾患と遺伝的素因についての解析」、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、志摩市
  20. Tong Yin、竹下聡、佐藤有希子、阪田敏幸、辛 英哲、本田繁則、川崎富夫、辻 肇、小嶋哲人、窓岩清治、坂田洋一、村田満、池田康夫、宮田敏行、「A large deletion of the *PROS1* gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency」、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、志摩市
  21. Tong Yin、花田裕典、宮下光太郎、小久保喜弘、赤岩靖久、大坪亮一、長束一行、大槻俊輔、岡山明、峰松一夫、成富博章、友池仁暢、宮田敏行、「No Association of VKORC1L1 Haplotypes with Warfarin Dose in a Japanese Patient Population」、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、志摩市
  22. 石川淳子、加藤久雄、岡田浩美、竹下聡、本田繁則、川崎富夫、末久悦次、辻肇、小嶋 哲人、窓岩清治、坂田洋一、村田満、池田康夫、小久保喜弘、岡山明、友池仁暢、宮田敏行、「日本人の深部静脈血栓症患者における TFPIβ Asn221Ser 変異の頻度」、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、志摩市
  23. 阪田敏幸、岡本 章、佐藤 清、小久保喜弘、岡山 明、宮田敏行、「血漿中フィブリノーゲンおよび PAI-1 濃度の年代および性別にみた喫煙の影響 (吹田研究)」、ポスターセッション優秀賞、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、志摩市
  24. 菊池唯史、小久保喜弘、阪田敏幸、岡本章、岡山明、友池仁暢、宮田敏行、「日本人一般住民におけるフォンビルブランド因子抗原量と循環器疾患危険因子との関連」、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、志摩市
  25. 坂野史明、小亀浩市、楊進、宮田茂樹、宮田敏行、「ADAMTS13 の C 末端ドメイン欠失はマウスに潜在的な血栓性リスクをもたらす」、BMB2007 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会、2007 年 12 月 11 日-15 日、横浜市
  26. 山田稚子、田坂定智、長谷川直樹、浅野浩一郎、佐藤 徹、田邊晃子、橋本千里、村田 満、石坂彰敏：原発性肺高血圧症患者の呼吸機能検査成績の経年変化 第 47 回日本呼吸器学会総会 平成 19 年 5 月東京
  27. 橋本千里、田邊晃子、山田稚子、田坂定智、長谷川直樹、浅野浩一郎、石坂彰敏、村田 満：閉塞性肺疾患未診断患者の呼吸機能に関する検討 第 56 回日本医学検査学会 平成 19 年 5 月 宮崎
  28. 山田稚子、田坂定智、長谷川直樹、村田 満、石坂彰敏：MPO-ANCA 陽性患者の気管支肺胞洗浄液、胸部 CT 所見の検討 第 30 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 平成 19 年 6 月



- 東京
29. 佐藤有希子、石川淳子、木村利奈、小亀浩一、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： 深部静脈血栓症患者における抗凝固因子の遺伝子解析 第 52 回日本人類遺伝子学会 平成 19 年 9 月東京
30. 小笠原由佳、杉崎憲子、長田恵美里、片桐尚子、清水長子、柴田綾子、石橋みどり、大竹皓子、三ツ橋雄之、村田 満： 全自動総合血液学分析装置 Cell-Dyn Sapphire の基礎的検討 2 (自動白血球分類の評価) 第 39 回日本臨床検査自動化学会 平成 19 年 9 月横浜
31. 依田淳子、那須野裕子、大竹和子、柴田綾子、石橋みどり、大竹皓子、菊池春人、村田 満： シスタチン C 測定試薬 4 種の比較検討 第 39 回日本臨床検査自動化学会 平成 19 年 9 月横浜
32. 綾部麻香、太田敦美、大野明美、大竹和子、柴田綾子、石橋みどり、大竹皓子、菊池春人、村田 満： ARCHTECT i2000SR および ECLusys 2010 による性腺関連ホルモン測定法の基礎的検討 第 39 回日本臨床検査自動化学会 平成 19 年 9 月横浜
33. 陣内記代、猪狩敦子、片桐尚子、清水長子、柴田綾子、石橋みどり、大竹皓子、三ツ橋雄之、小林芳夫、長谷川直樹、森 正明、村田 満： 結核菌診断試薬「クオンティフェロン<sup>®</sup>TB-2G」の自動分析装置「AP-96」への適応 第 39 回日本臨床検査自動化学会 平成 19 年 9 月
34. 本間桂子、飛弾麻里子、三輪雅之、有光威志、倉辻 言、本間英和、北東 功、村田 満、池田一成、長谷川奉延： 健常正期産の新生児・乳児早期の副腎皮質機能—生後 1 週と 5-6 週の尿ステロイドプロファイルによる縦断的解析— 第 41 回日本小児内分泌学会 平成 19 年 11 月横浜
35. 本間桂子、飛弾麻里子、小山雄平、三輪雅之、有光威志、倉辻 言、本間英和、北東 功、村田 満、池田一成、長谷川奉延： 早期産児の副腎皮質機能—生後 1 週と 5 週の尿ステロイドプロファイルによる縦断的解析— 第 41 回日本小児内分泌学会 平成 19 年 11 月横浜
36. 横山健次、鈴木英紀、松原由美子、村田 満、池田康夫： 電子顕微鏡による、Gray platelet syndrome 患者骨髄単核球由来の培養巨核球、血小板の形態観察 第 30 回日本血栓止血学会学術集会 平成 19 年 11 月 三重
37. 松原由美子、斎藤絵美、鈴木英紀、横山健次、村田 満、池田康夫： 巨核球分化と血小板生産：human GPIb  $\alpha$  遺伝子ターゲティング細胞の電顕的観察 第 30 回日本血栓止血学会学術集会 平成 19 年 11 月三重
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表1 本邦TMA患者861例のADAMTS13とそのインヒビター活性  
(奈良医大輸血部1998.7-2007.12)

	後天性TMA (n=802)										合計
	先天性TMA (n=59)	特発性* (n=370)		薬物** (n=33)		膠原病 (n=206)	悪性腫瘍 (n=58)	造血幹細胞 移植 (n=54)	妊娠 (n=14)	E. coli O157:H7 (n=30)	
	Upshaw- Schulman 症候群 (n=35)	TTP (n=265)	HUS (n=105)	TC/CL (n=21)	MMC (n=10)	他の薬物 (n=2)					
ADAMTS13 活性 (%)											
<3	35	179	0	17	0	2	39	4	0	0	6
3~<25	0	73	20	2	2	0	64	22	4	4	15
25~<50	0	12	46	1	5	0	64	21	3	17	6
≥50	0	1	39	1	3	0	39	11	3	9	10
インヒビター (Bethesda U/ml)											
<0.5	35	224	39	21	7	2	97	24	7	15	12
0.5~<2	0	112	0	8	0	2	43	8	2	0	6
≥2	0	90	0	11	0	0	17	5	3	0	3

\* TTPとHUSの鑑別は臨床データによる。

\*\* TC (チクロピジン)、CL(クロピドグレル)、MMC (マイトマイシンC)、他の薬物：PEG-IFN、パイアグラ

表2 本邦Upshaw-Schulman Syndrome (USS) 35例の臨床的特徴

No	Patient	Year of Birth	Sex	Onset Bouts		Clinical Diagnosis (Age)	Etiology	ADAMTS13:AC by act-ELISA (%)	ADAMTS13 Gene Mutations
				Early-Onset Bouts	Late-Onset Bouts				
1	A	1999	M	●		USS (4m)		< 0.5	CH
2	B	1986	F	○		USS (2m)	Δ DDAVP	< 0.5	Homo
3	C	1972	M	○		USS (8y)		< 0.5	Homo
4	D	1978	F	○		USS (4y)		< 0.5	CH
5	E	1985	M	○		USS (4y)		< 0.5	CH
6	F	1993	M	○		TTP (5y)		< 0.5	CH
7	G	1987	F	○		Δ ITP (10m)	TTP (3y)	0.6	CH
8	H	1951	M	○		Δ Evans synd (5y)	TTP	< 0.5	CH
9	I	1972	M	○		None		0.6	CH
10	J-3	1977	F	○		TTP/HUS (1y)		< 0.5	CH
11	J-4	1979	F	○		TTP (3y)		< 0.5	CH
12	K-3	1976	F	○		TTP (5y)		< 0.5	CH
13	K-4	1978	F	○		Δ ITP (6v)		< 0.5	CH
14	L-2	1967	F	○		Δ ITP (4v)		< 0.5	CH
15	L-3	1972	F	○		None		< 0.5	CH
16	M-3	1969	F	○		Δ ITP (3v)		< 0.5	CH
17	M-4	1971	F	○		None		< 0.5	CH
18	N	1986	F	○		None		< 0.5	CH
19	O-4	1968	F	○		USS (4y)		< 0.5	CH
20	P	1971	M	○		None		< 0.5	CH
21	Q (1)	1983	M	○		TTP (3y)		< 0.5	CH
22	Q (2)	1988	M	○		USS (6y)		< 0.5	CH
23	R-5	1982	F	○		USS (2y)		< 0.5	CH
24	S	1982	F	○		Δ ITP suspected (8m)		< 0.5	CH
25	T	1981	F	○		USS (4y)	Δ DDAVP	0.9	※
26	U	1990	F	○		USS (1m)		< 0.5	※
27	V	1983	F	○		USS (4m)		< 0.5	※
28	W-4	1990	F	○		USS (6y)		< 0.5	※
29	X-5	1963	F	○		Δ ITP (2v)	TTP (15v)	< 0.5	CH
30	Y	1960	F	○		None		< 0.5	UD
31	Z-3	1971	F	○		Δ ITP (3v)		< 0.5	CH
32	AA	1987	F	○		Δ ITP (7y)		< 0.5	Homo
33	BB	1947	M	○		None		< 0.5	※
34	CC-5	2004	M	○		Δ ITP + AIHA (7m)		< 0.5	Homo
35	DD	2007	F	○		USS (15d)		< 0.5	CH

● : Yes or Identified, ○ : No or Unidentified; Δ : Incorrect Diagnosis or Treatment; CH: Compound Heterozygotes, Homo: Homozygotes, UD: Undetermined

## 特発性血栓症サブグループ研究報告

国立循環器病センター研究所	宮田 敏行
自治医科大学	坂田 洋一
名古屋大学医学部	小嶋 哲人
慶應義塾大学医学部	村田 満
大阪大学医学部	川崎 富夫
京都府立医科大学	辻 肇

### 研究要旨

本研究は、静脈血栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、血栓症発症の予知・予防のための方策を検討することを目的とする。このため、静脈血栓症の治療と予防に関するアンケート調査を行うとともに、多施設共同で静脈血栓症患者を大規模に収集し遺伝子解析を行い、エコノミークラス症候群として国民から注目される静脈血栓症の予防対策のエビデンスを提供する。日本人を対象に静脈血栓症発症の予知・予防のためのエビデンスを収集し、これを用いて安全・安心な医療実現を目指す。また、これまで日本人を対象に行われた静脈血栓症患者の遺伝子解析の結果を調査する。本年度の研究から、日本人の静脈血栓症の発症には、凝固第V因子遺伝子 R2 ハプロタイプおよび tissue factor pathway inhibitor N221S 変異は寄与しないことが示唆された。電撃性紫斑病、深部静脈血栓症、あるいは親族に肺梗塞あるいは門脈血栓症の家族歴をもち、PC 活性の著減（電撃性紫斑病症例）、もしくは半減を認めた先天性血栓性素因・PC 欠損症について解析を行い、責任変異を同定した。これまでに日本人に同定されたプロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの各遺伝子の変異を文献調査し、その成果を名古屋大学のホームページで公開した。在宅医療の普及を踏まえ、特発性血栓症の予防法の確立を目的として、「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」を設定した。大阪大学医学部附属病院では2003年12月から独自のコンセプトに基づいて深部静脈血栓症および肺塞栓症に関する予防ガイドラインを作成して運用した。本邦医療機関におけるワルファリン使用の現状を把握することを目的に、「ワルファリン使用に関するアンケート調査」を実施した。本調査結果は、日本人に適した静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法を確立するために、重要な臨床的資料となるものと考えられた。

### 日本人の血栓症の背景に関する調査研究

(1) 日本人の静脈血栓症における凝固第V因子遺伝子 R2 ハプロタイプおよび tissue factor pathway inhibitor N221S 変異に関する調査研究

「厚生労働省科学研究費難治性疾患克服研究事業、血液凝固異常症に関する調査研究班」で収集した約170名の日本人静脈血栓症患者を対象とし、日本人の静脈血

栓症の遺伝的要因として、凝固第V因子(FV)遺伝子のR2ハプロタイプおよび組織因子経路インヒビター(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)を検討した。FVR2ハプロタイプは静脈血栓症患者群と一般住民群との間に頻度の差を認める傾向を示したものの、有意差は認めなかった(P=0.055)。TFPI遺伝子は、シークエンス解析によりN221S変異を同定した。本変異のSアレル保持者(NS+SS型)はNN型と比べtotal TFPI量が有意に増加していた(P=0.006)ものの、一般住民群との間に頻度の差は認めなかった(P=0.89)。これらの研究から、FVR2ハプロタイプとTFPI N221S変異は、日本人の静脈血栓症の遺伝的要因となる可能性は低いと考えられた。

また、電撃性紫斑病、深部静脈血栓症、あるいは親族に肺梗塞あるいは門脈血栓症の家族歴をもち、PC活性の著減(電撃性紫斑病症例)、もしくは半減を認めた先天性血栓性素因・PC欠損症について解析を行った。電撃性紫斑病では、それぞれミスセンス変異(p. Arg220Trp)のホモ接合体、ミスセンス変異PC Osaka10(p. Arg42Ser)とPC Osaka2(p. Met406Ile)、あるいは一塩基欠失(c. 1268del; PC Nagoya)とミスセンス変異(p. Arg211Trp; PC Tochigi)の複合ヘテロ接合体を認めた。他の症例では、一塩基欠失(c. 1268delG; PC Nagoya)、あるいはミスセンス変異(p. Cys147Tyr、p. Arg211Trp; PC Tochigi、p. Val211Met)をヘテロに認めた。これらはいずれも既報の変異であった。

## (2) 日本人でのプロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの欠乏症の遺伝子変異の調査研究

これまで、静脈血栓症患者を中心に、プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンも遺伝子解析が進められ、変異が同定されてきた。これらの変異の多くは、論文として報告されているものの、変異をまとめた集大成したものはなかった。そこで、これまでに日本人に同定されたプロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの各遺伝子の変異を文献調査し、その成果を名古屋大学のホームページで公開した([http://hes.met.nagoya-u.ac.jp/KENSAWEB/labo/blood/bunshi\\_hp/mutation.html](http://hes.met.nagoya-u.ac.jp/KENSAWEB/labo/blood/bunshi_hp/mutation.html))。

## 日本人の静脈血栓症の治療に関する調査研究

### (1) ヘパリン在宅自己注射療法の指針(案)

在宅医療の普及を踏まえ、特発性血栓症の予防法の確立を目的として、「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」を設定した。指針設定に先立ち、ヘパリン在宅自己注射実施の現況を把握するため、アンケート調査を実施し、その詳細を平成18年度本研究班報告書に掲載した。本研究においては、アンケート結果に基づき、ヘパリン在宅自己注射療法の指針(案)を提示し、とりわけ安全性に関する点を重視して検討を行った。アンケート調査結果から、ヘパリン在宅自己注射には未分画ヘパリン(皮下注用)が最も用いられ、1日2回の投与がなされていた。投与量は、52%は固定用量、44%は凝固能を指標に決定されていた。未分画ヘパリンの皮下投与量は

10,000 単位/日が最も多く、ついで5,000 単位/日であった。凝固能を指標とする場合、APTT を用いて、皮下注後1～4時間において、測定値が1.5 倍に延長するように投与量が決定されていた。

本研究では、対象患者において凝固能を指標に投与量を決定することは一般的に必ずしも容易でないことより、投与法は皮下注射用ヘパリン（カプロシン）を1回につき5,000 単位、12時間ごと（1万単位/日）、インスリン自己注射用注射器（29あるいは30G）を用いて皮下に自己注射する方法（低用量ヘパリン投与法）とした。また、より高単位のヘパリンが必要な症例においては、8時間ごとに注射可能とした。今後、本指針がわが国における血栓症の治療法の選択肢のひとつとして広く認知され、普及することが望まれるが、そのためには現在は承認されていないヘパリン在宅自己注射療法が保険適応されるべきであることはいうまでもなく、また承認に至るまでは経費面での負担や実施に関する問題点について、目的、意義を十分に理解した上で、各医療機関における倫理委員会などの取り決めにしたがい、あらかじめ慎重に協議した上で、円滑に実施されることが望まれる。

## （2）静脈血栓塞栓症の予防・診断・治療ガイドライン（阪大）の完成

大阪大学医学部附属病院では2003年12月から独自のコンセプトに基づいて深部静脈血栓症および肺塞栓症に関する予防ガイドラインを作成して運用している。日本では血栓症の頻度や発生機序が欧米と異なるため、当初見直しを前提に作成した。しかし現在までほとんど修正することなく運用可能であった。本ガイドラインの特徴である多段階の予防策が、比較的緩いルールのため実効性が高く、かつ有用性と教育的価値が高いことにつながった。なかでも、入院時の血栓症持ち込み症例のスクリーニングを世界に先駆けて実践し有効性を確認した意義は大きい。さらに現在、無責任なガイドラインに起因して種々の医療訴訟が起こされている現状を認識し、「認識の相違」問題の解決を通じて、司法への積極的な働きかけを開始した。

## （3）ワルファリン使用に関する全国アンケート調査と実態調査への展開

本邦医療機関におけるワルファリン使用の現状を把握することを目的に、大学付属病院及び500床以上の一般病院と日本血栓止血学会評議員の1,470件を対象に、「ワルファリン使用に関するアンケート調査」を実施した（回収率33.4%）。ワルファリンの平均使用期間が6ヶ月以上のものは、先天性および後天性血栓性素因を有する症例ではそれぞれ91.9%、84.0%に対して、血栓性素因が明らかでない症例では56.7%であった。ワルファリンコントロールの指標は、PT-INR 値を1.5-2.5に設定している施設が89.6%と大半を占めており、その多くは1ヶ月ごとにモニタリングされていた。コントロールにFDP あるいはD-ダイマーいずれかを指標としているものが41.6%であった。ワルファリン療法中に血栓症の再発がみられた施設は32.4%あり、その際のPT-INR 値が1.0-1.5であるものが29.5%と、設定したPT-INR を下回ることにより血栓症を発症する傾向がみられ、感染症、脱水、悪性腫瘍および臥床が主な誘因となっていた。ワルファリン使用中の出血例は52.8%の施設で経験が

あり、その際のPT-INR値が2.5以上と設定値を上回る症例が43.5%にみられた。このうち重要臓器への出血ないし輸血を要する重篤な出血が30.4%にみられた(3施設で死亡例の報告)。本調査結果は、日本人に適した静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法を確立するために、重要な臨床的資料となるものと考えられる。

#### 倫理面への配慮

本研究の遺伝子解析研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行う。研究計画は、当該施設の倫理委員会で審査を受け承認を受けた上で行う。研究対象者には人権を配慮し、研究への参加は自由意思で書面にてインフォームドコンセントを得る。

#### 論文発表

1. 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 (2007) *Thromb Res* 120, 181-186
2. Kokame, K., Aoyama, Y., Matsumoto, M., Fujimura, Y., and Miyata, T. Inherited and de novo mutations of ADAMTS13 in a patient with Upshaw-Schulman syndrome (2008) *J Thromb Haemost* 6, 213-215
3. Yin, T., and Miyata, T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives (2007) *Thromb Res* 120, 1-10
4. Miyata, T., Kokame, K., Banno, F., Shin, Y., and Akiyama, M. ADAMTS13 assays and ADAMTS13-deficient mice (2007) *Curr Opin Hematol* 14, 277-283
5. 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 (2007) *Thromb Haemost* 97, 1052-1053
6. Yin, T., Hanada, H., Miyashita, K., Kokubo, Y., Akaiwa, Y., Otsubo, R., Nagatsuka, K., Otsuki, T., Okayama, A., Minematsu, K., Naritomi, H., Tomoike, H., and Miyata, T. No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) and the variability of warfarin dose requirement in a Japanese patient population (2008) *Thromb Res*, in press
7. 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., and Miyata, T. A large deletion of the PROS1 gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency (2007) *Thromb Haemost* 98, 783-789
8. R Kikuchi, S Sobue, M Murakami, H Ito, A Kimura, T Iwasaki, S Shibayama, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: Mechanism of vitamin D3-induced transcription of phospholipase D1 in HaCat human keratinocytes.



- FEBS Lett, 581(9): 1800-1804, 2007.
9. M Kyotani, K Okumura, A Takagi, T Murate, K Yamamoto, T Matsushita, M Sugimura, N Kanayama, TKobayashi, H Saito, T Kojima: Molecular basis of antithrombin deficiency in four Japanese patients with antithrombin gene abnormalities including two novel mutations. *Am J Hematol*, 82(8): 702-705, 2007.
  10. M Murakami, M Ichihara, S Sobue, R Kikuchi, H Ito, A Kimura, T Iwasaki, A Takagi, T Kojima, M Takahashi, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: RET signaling-induced SPHK1 gene expression plays a role in both GDNF-induced differentiation and MEN2-type oncogenesis. *J Neurochem*, 102(5): 1585-1594, 2007.
  11. N Sanda, Y Fujimori, T Kashiwagi, A Takagi, T Murate, E Mizutani, T Matsushita, T Nao, T Kojima: An Spl binding site mutation of the PROS1 promoter in a patient with protein S deficiency. *Br J Haematol*, 138(5): 663-665, 2007.
  12. T Iwasaki, C Sugisaki, K Nagata, K Takagi, A Takagi, T Kojima, M Ito, S Nakamura, T Naoe, T Murate: Wilms' tumor 1 message and protein expression in bone marrow failure syndrome and acute leukemia. *Pathol Int*, 57(10): 645-651, 2007
  13. 医療紛争にみられる「認識の相違」はなぜ解消されないのか 川崎富夫 L&T 37, 29-37, 2007
  14. 民事訴訟における公的医療鑑定は何のためにおこなわれるのか 川崎富夫 *Jurist No.1327* 2-6, 2007
  15. Madoiwa S, Someya T, Hironaka M, Kobayashi H, Ohmori T, Mimuro J, Sugiyama Y, Morita T, Nishimura Y, Tarumoto T, Ozawa K, Saito K, Sakata Y.: Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis. *Thromb Res*. 119(2):229-240. 2007
  16. Ohmori T, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Madoiwa S, Mimuro J, Sakata Y.: Silencing of a targeted protein in in vivo platelets using a lentiviral vector delivering short hairpin RNA sequence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 27(10):2266-2272. 2007
  17. Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, Madoiwa S, Mimuro J, Murakami T, Kobayashi E, Hoshino Y, Yatomi Y, Sakata Y: Essential roles of sphingosine 1-phosphate/S1P1 receptor axis in the migration of neural stem cells toward a site of spinal cord injury. *Stem Cells*. ;25(1):115-124. 2007
  18. Ito T, Okada T, Mimuro J, Miyashita H, Uchibori R, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Takahashi M, Ikeda U, Sakata Y, Shimada K, Ozawa K. Adenoassociated virus-mediated prostacyclin synthase expression prevents pulmonary arterial hypertension in rats. *Hypertension*. 2007 Sep;50(3):531-6. Epub 2007 Jul 16.
  19. Mimuro J, Niimura M, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Ono T, Ohmori T, Madoiwa



- S, Okada K, Matsuo O, Sakata Y: Unbalanced Expression of ADAMTS13 and von Willebrand Factor in Mouse Endotoxemia. *Thromb Res.* 2007, in press.
20. Niwa K, Mimuro J, Miyata M, Sugo T, Ohmori T, Madoiwa S, Tei C, Sakata Y. :Dysfibrinogen Kagoshima with the amid acid substitution gThr-314 to lle: Analyses of molecular abnormalities and thrombophilic nature of this abnormal molecule. *Thromb Res.* 2007, in press.
21. Yano, Y Ohmori, T Hoshide, S Madoiwa, S Yamamoto, K Katsuki, T Mitsuhashi, T Mimuro, J Shimada, K Kario, K Sakata, Y: Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in dual-antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad. *Eur Heart J*, 2008 in press.

#### 学会発表

1. 宮田敏行、特別講演、「日本人の血栓性疾患の遺伝的背景」、第8回 Pharmaco-Hematology シンポジウム（主催：日本薬学会生物系薬学部会）平成19年6月8日、金沢市、薬学雑誌、第127巻、Suppl. 1. 3-4頁（2007）
2. Toshiyuki Miyata, APSTH-ISTH joint symposium, Genetic factors related to thrombophilia, Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis among Japanese patients, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
3. Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata: Measurements of ADAMTS13 activity, Subcommittee on vWF (and ADAMTS13) at SSC meeting, Geneva, July 6, 2007.
4. Koichi Kokame, Yoshihiro Kokubo, Akira Okayama, Toshiyuki Miyata, Activities and polymorphisms of ADAMTS13 in the Japanese general population, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
5. Junko Ishikawa, Yukiko Sato, Satoshi Takeshita, Rina Kimura, Shigenori Honda, Tomio Kawasaki, Etsuji Suehisa, Hajime Tsuji, Seiji Madoiwa, Yoichi Sakata, Tetsuhito Kojima, Mitsuru Murata, Yasuo Ikeda, Toshiyuki Miyata, Approximately one-third of Japanese patients with deep vein thrombosis carried the genetic mutations in proteins C, S and antithrombin genes: the Sub-group Study of Blood Coagulation Abnormality, the Study Group of Research on Measures for Intractable Diseases in Japan, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
6. Tong Yin, Satoshi Takeshita, Yukiko Sato, Toshiyuki Sakata, Yongchol Shin, Shigenori Honda, Tomio Kawasaki, Hajime Tsuji, Tetsuhito Kojima, Seiji Madoiwa, Yoichi Sakata, Mitsuru Murata, Yasuo Ikeda, Toshiyuki Miyata. A large deletion of the *PROS1* gene in a deep vein thrombosis patient with protein

- S deficiency. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
7. Toshiyuki Sakata, Akira Okamoto, Takashi Morita, Yoshiyuki Kokubo, Kitoshi Sato, Akira Okayama, Hitonobu Tomoike, Toshiyuki Miyata, Age and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
  8. Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Jing Yang, Shigeki Miyata, Toshiyuki Miyata, The distal domains of ADAMTS13 are required for efficient cleavage of von Willebrand factor under prothrombotic conditions. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
  9. Reiko Neki, Tomoaki Ikeda, Tomio Fujita, Junko Ishikawa, Yukiko Sato, Toshiyuki Miyata, The genetic analysis of deep vein thrombosis during pregnancy and perinatal associated disease in Japanese, XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July 6-12, 2007
  10. 宮田敏行、ジョイントシンポジウム2（血栓止血学会）、メタボリックシンドロームと血栓症、「メタボリックシンドロームと血栓性素因、地域一般住民を対象とした研究に基づく遺伝性素因の解析」、第39回日本動脈硬化学会総会学術集会、平成19年7月14日、大阪市
  11. 辛英哲、小亀浩市、副島見事、宮田敏行、「ADAMTS13結合蛋白質の網羅的探索」、Young Investigation Award 最優秀賞、血液オルビス、平成19年8月25日、東京都
  12. 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、「深部静脈血栓症患者における抗凝固因子の遺伝子解析」、日本人類遺伝学会第52回大会、平成19年9月13日-15日、東京都
  13. Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Tomohiko Okuda, Shigenori Honda, Shigeki Miyata, Hisashi Kato, Yoshiaki Tomiyama, and Toshiyuki Miyata, Effects of complete deficiency and C-terminal deletion of ADAMTS13 on hemostatic function in mice, International Mammalian Genome Conference 2007, October 28-November 1, 2007, Kyoto
  14. 根木玲子、池田智明、石川淳子、佐藤有希子、本田繁則、小亀浩市、宮田敏行、藤田富雄、「わが国の妊産婦における静脈血栓塞栓症および関連周産期疾患と遺伝的素因についての解析」、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、志摩市
  15. Tong Yin, 竹下聡、佐藤有希子、阪田敏幸、辛英哲、本田繁則、川崎富夫、辻肇、小嶋哲人、窓岩清治、坂田洋一、村田満、池田康夫、宮田敏行、「A large deletion of the *PROS1* gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency」、

- 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、志摩市
16. Tong Yin、花田裕典、宮下光太郎、小久保喜弘、赤岩靖久、大坪亮一、長束一行、大槻俊輔、岡山明、峰松一夫、成富博章、友池仁暢、宮田敏行、「No Association of VKORC1L1 Haplotypes with Warfarin Dose in a Japanese Patient Population」、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、志摩市
  17. 石川淳子、加藤久雄、岡田浩美、竹下聡、本田繁則、川崎富夫、末久悦次、辻肇、小嶋哲人、窓岩清治、坂田洋一、村田満、池田康夫、小久保喜弘、岡山明、友池仁暢、宮田敏行、「日本人の深部静脈血栓症患者におけるTFPIβ Asn221Ser 変異の頻度」、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、志摩市
  18. 阪田敏幸、岡本章、佐藤清、小久保喜弘、岡山明、宮田敏行、「血漿中フィブリノーゲンおよびPAI-1濃度の年代および性別にみた喫煙の影響(吹田研究)」、ポスターセッション優秀賞、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、志摩市
  19. 菊池唯史、小久保喜弘、阪田敏幸、岡本章、岡山明、友池仁暢、宮田敏行、「日本人一般住民におけるフォンビルブランド因子抗原量と循環器疾患危険因子との関連」、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、志摩市
  20. 坂野史明、小亀浩市、楊進、宮田茂樹、宮田敏行、「ADAMTS13のC末端ドメイン欠失はマウスに潜在的な血栓性リスクをもたらす」、BMB2007 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会、2007年12月11日-15日、横浜市
  21. 辛英哲、小亀浩市、秋山正志、副島見事、宮田敏行、「ADAMTS13はLys-PlasminogenのC末端領域に結合する」、BMB2007 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会、2007年12月11日-15日、横浜市
  22. Fujimura, Y, Matsumoto M, Kokame K, Yagi H, Isonishi A, Matsuyama T, Kato S, Ishizashi H, Shida Y, Kenji N, Akiyama N, Tomiyama J, Natori K, Kuraishi Y, Imamura Y, Inoue N, Higasa S, Seike M, Kozuka T, Hara M, Sugimoto M, Wada H, Murata M, Miyata T, Ikeda Y. Natural history of 33 patients with Upshaw-Schulman syndrome has revealed that all the gravida develop thrombocytopenia, often followed by thrombotic microangiopathy with stillbirth. The American Society of Hematology 49th Annual Meeting and Exposition, Atlanta USA, December 8-11, 2007.
  23. 三田直美、柏木隆宏、藤森祐多、田中亮子、中島大輔、山田貴之、奥村薫、高木明、村手隆、小嶋哲人：PROS1 遺伝子プロモーター領域内の一塩基置換による先天性プロテインS欠損症 第8回日本検査血液学会学術集会、福井市 (2007)
  24. H. Okada, S. Kunishima, M. Hamaguchi, A. Takagi, K. Yamamoto, J. Takamatsu, T. Matsushita, H. Saito, T. Kojima, T. Yamazaki: The protein S thrombin

- sensitive region contributes regulation of warfarin treated des- $\gamma$ -carboxylated protein S secretion: a study of a novel splice site mutation of protein S gene and its molecular consequences. XXIst Congress of ISTH, Geneva, Switzerland (2007)
25. N. Sanda, Y. Fujimori, T. Kashiwagi, T. Yamada, K. Okumura, A. Takagi, T. Murate, T. Iwasaki, A. Katsumi, K. Yamamoto, T. Matsushita, T. Naoe, H. Saito, T. Kojima: Four novel causative mutations identified in the *PROS1* gene of Japanese deep vein thrombosis patients with protein S deficiency. XXIst Congress of ISTH, Geneva, Switzerland (2007)
26. K. Okumura, Y. Fujimori, T. Kashiwagi, N. Sanda, T. Yamada, A. Takagi, T. Murate, T. Iwasaki, A. Katsumi, K. Yamamoto, T. Matsushita, T. Naoe, H. Saito, T. Kojima: Molecular basis of antithrombin deficiency in four Japanese patients with pregnancy-associated thrombosis: antithrombin gene abnormalities including two novel mutations. XXIst Congress of ISTH, Geneva, Switzerland (2007)
29. 祖父江沙矢加、村上真史、根本聡、伊藤裕美、木村有美、高四強、古畑彩子、高木明、小嶋哲人、村手隆：白血病細胞株における SPHK1 発現と抗癌剤 Daunorubicin 耐性との関連 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 合同総会、横浜市 (2007)
28. 木村有美、伊藤裕美、祖父江沙矢加、村上真史、根本聡、高四強、古畑彩子、高木明、小嶋哲人、幣光太郎、村手隆：JAK2 V617F 変異がもたらす Bcl-X<sub>L</sub> 発現増加とその転写調節機序の解明 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 合同総会、横浜市 (2007)
29. 藤森祐多、沖松秀美、柏木隆宏、三田直美、田中亮子、中島大輔、山田貴之、奥村薫、高木明、村手隆、内田文、野出孝一、小嶋哲人：アンチトロンビン欠損症と拡張型心筋症の合併家系における分子病態解析 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 合同総会、横浜市 (2007)
30. 田中亮子、中島大輔、柏木隆宏、三田直美、藤森祐多、山田貴之、奥村薫、勝見章、山本晃士、高松純樹、高木明、村手隆、小嶋哲人：先天性プロテイン C 欠損症 7 家系における遺伝子解析 第 30 回日本血栓止血学会学術集会、志摩市 (2007)
31. 中島大輔、田中亮子、柏木隆宏、三田直美、藤森祐多、山田貴之、奥村薫、寺西正明、高木明、村手隆、小嶋哲人：60 歳時からの鼻出血で発症した遺伝性出血性末梢血管拡張症の遺伝子解析 第 30 回日本血栓止血学会学術集会、志摩市 (2007)
32. 奥村薫、山田貴之、柏木隆宏、三田直美、藤森祐多、田中亮子、中島大輔、松下正、小関道夫、高木明、村手隆、小嶋哲人：X 染色体の不活性化を伴う女兒血友病