

ワルファリンの使用に関するアンケート調査

深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の予防を目的としたワルファリン使用の実際について、使用のご経験がある先生におたずねします。

各質問 (Q) のいずれかを選択、あるいは空白部に自由に記載して下さい。

#ご回答いただく先生のプロフィールをご教示ください。(Q1-2)

Q1：勤務先

A 施設 a. 大学附属病院、b. 病院、c. 医院・診療所、d. その他 () 【 】

B 病床数 a. 100 床未満、b. 100-500 床未満、c. 500-1000 床未満、d. 1000 床以上 【 】

Q2：専門領域 a. 内科系、b. 外科系、c. その他 () 【 】

#ワルファリン使用の実際についてお尋ねします。

Q3：実施症例数（年間） a. 5 例未満、b. 5-10 例未満、c. 10-20 例未満、d. 20 例以上 【 】

Q4：平均使用期間について

A: 先天性血栓素因（先天性アンチトロンピン-III、プロテインC、プロテインS欠損症等）を有する症例

a. 1 ヶ月未満、b. 1-2 ヶ月未満、c. 2 ヶ月-6 ヶ月未満、d. 6 ヶ月以上 【 】

B: 後天性血栓素因（抗リン脂質抗体症候群、ヘパリン起因性血小板減少症等）を有する症例

a. 1 ヶ月未満、b. 1-2 ヶ月未満、c. 2 ヶ月-6 ヶ月未満、d. 6 ヶ月以上 【 】

C: 血栓性素因が明らかでない症例

a. 1 ヶ月未満、b. 1-2 ヶ月未満、c. 2 ヶ月-6 ヶ月未満、d. 6 ヶ月以上 【 】

参考：静脈血栓塞栓症の付加的危険因子（静脈血栓塞栓症予防ガイドライン作成委員会）

弱い： 肥満、エストロゲン治療、下肢静脈瘤

中等度： 高齢、長期臥床、うっ血性心不全、呼吸不全、悪性疾患、中心静脈カテーテル留置、癌化学療法、重症感染症

強い： 静脈血栓塞栓症の既往、血栓素因、下肢麻痺、下肢ギプス帯固定

Q5：ワルファリンのコントロール指標について

A:PT-INR 値 a. 1-1.5 未満、b. 1.5-2.5 未満、c. 2.5 以上、d. その他 () 【 】

B:凝固亢進の指標 (FDP、D ダイマー等) を同時に測定し、ワルファリンコントロールの指標としていますか?

a. 測定しない、b. FDP のみ測定、c. D ダイマーのみ測定、d. FDP および D ダイマーを測定

e. その他の検査値を測定 (具体的に:) 【 】

Q6：ワルファリン飽和期 (投与量がほぼ一定である時期) における検査間隔について

a. 2 週間毎、b. 1 ヶ月毎、c. 2 ヶ月毎、d. 3 ヶ月毎、e. その他 () 【 】

Q7：ワルファリン投与中の血栓を再発した症例について

a. あり、b. なし 【 】

Q7 でありの場合の PT-INR はどれくらいですか?

a. 1-1.5 未満、b. 1.5-2.5 未満、c. 2.5 以上、d. その他 () 【 】

Q7 でありの場合の再発の誘因について

a. あり (具体的に:)、b. 不明

Q8：ワルファリン投与中の出血例について

a. あり、b. なし

Q8 でありの場合の PT-INR はどれくらいですか?

a. 1-1.5 未満、b. 1.5-2.5 未満、c. 2.5 以上、d. その他 () 【 】

Q8 でありの場合の出血の内容について

a. 軽度、b. 主要臓器への出血または輸血を要する出血、c. その他 () 【 】

Q9：ワルファリン投与中の抜歯時の対応について

a. ワルファリンの中止、b. PT-INR を下げて持続、c. PT-INR を不変のまま持続 【 】

Q10：抗血小板薬の併用例の割合について

a. 10%未満、b. 10-50%未満、c. 50-100%未満、d. 全例 【 】

ご協力ありがとうございました。

今後、さらに詳細な調査が必要な場合に、ご協力いただける方は、ご連絡先をお願い致し

ます。

氏 名 :

連絡先住所 :

TEL :

FAX :

E-mail :

血栓性微小血管障害症(TMA)サブグループ研究報告

分担研究者

○藤村吉博 奈良県立医科大学輸血部 教授
宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長
村田 満 慶応義塾大学医学部検査医学 教授
和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学 准教授

研究協力者：

杉野 稔・伊津野 孝 東邦大学医学部衛生学
小亀浩市 国立循環器病センター研究所 室長
松本雅則 奈良県立医科大学輸血部 准教授
森木隆典 慶応義塾大学保健管理センター 講師

要旨

TMA グループでは、簡便で迅速に結果の得られる ADAMTS13 活性測定法を開発し、この方法を用いて全国の医療機関から解析依頼を受けた TMA 症例について ADAMTS13 活性および同インヒビター測定を行った。迅速に検査結果を主治医に報告することで、診断および適切な治療方針の決定に非常に有用であった。平成 19 年 12 月末で ADAMTS13 活性の測定が終了した症例は 861 例となった。この中に先天性 TMA が 59 例あり、うち ADAMTS13 活性が著減する Upshaw-Schulman 症候群(USS)は 35 例であった。35 例のうち 24 症例で遺伝子解析を終了した。また、後天性 TMA は 802 例あり、これらは特発性 370 例、膠原病 206 例などであった。後天性特発性 TTP では ADAMTS13 活性が著減する症例が 68%存在し、これらの症例のインヒビターの認識部位のエピトープ解析をフェージディスプレイ法を用いて行った。

A. 研究目的

血栓性微小血管障害症(TMA)は、細血管障害性溶血性貧血、破壊性血小板減少、そして血小板血栓による臓器

(特に腎臓)機能障害の3主徴を呈する病理学的診断名で、この代表疾患に神経症状優位の血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)と腎臓症状優位の溶血性

尿毒症症候群(HUS)が含まれる。1998年に von Willebrand 因子切断酵素(VWF-CP)活性とそのインヒビター力価の測定法が確立され、TTP ではこの酵素活性の著減が、また典型的な病原大腸菌 O157:H7 株感染による急性腸炎に合併する HUS ではこの酵素活性の低下がない事から、VWF-CP 活性の測定は両疾患の鑑別に重要との見解が示された。VWF-CP 活性欠損下では切断されない超巨大分子量 VWF マルチマー(UL-VWFM)が微小循環環境下に生じる「高張り応力 high shear force」のもとで、過剰な血小板凝集・血栓を生じるためと説明されている。2001年にはこの VWF-CP が ADAMTS13 に分類されるメタロプロテアーゼである事が示され、様々な ADAMTS13 関連マーカーの解析が可能になり、その結果、TTP と HUS を臨床像でふり分けする事は殆ど意味ない事と判断されるに至った。これより、今日では TTP-HUS と表現する場合や、あるいは病理学的診断名 TMA を両者の包括的診断名として使用している場合が多い。

奈良医大輸血部では 1998 年以降、全国の医療機関から依頼された検体について同酵素活性測定を行い、その後 2004 年に宮田(小亀)班員らが同定した ADAMTS13 によって切断される VWF-A2 ドメインの最小基質 VWF73 を利用した迅速鋭敏測定法

(Transfusion 46:1444, 2006)を開発した。これを利用して、2007 年末迄に臨床・検査データから TMA と診断できた患者総数 861 名について、全例 ADAMTS13 活性を測定し、うち 286 例(約 1/3)は同活性が著減する「定型的」TTP である事を示した。この「定型的」TTP には ADAMTS13 遺伝子異常による先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群、USS)と、ADAMTS13 インヒビター(主に IgG 型自己抗体)が後天性に生じるために起こるものがある。ADAMTS13 が同定されてから、先天性 TTP に対する治療は新鮮凍結血漿による酵素補充で十分であり、またインヒビターを有する後天性 TTP に対しては血漿交換が卓効する EBM(Evidence-Based Medicine)が確立され、(1)同酵素補充、(2)インヒビターの除去、(3)UL-VWFM の除去、そして、(4)止血に必要な正常 VWF の補充、で説明されるようになった。

このような背景の中で本 TMA/TTP 研究班は、1) TMA の多数例解析による病型分類、2) ADAMTS13 抗原・遺伝子解析、3) 確立された ADAMTS13 活性の簡便・迅速測定法の評価と普及、4) ADAMTS13 インヒビターのエピトープ解析、5) TMA(または TTP)の診断・治療ガイドラインの確立、の 5 項目を初期からの一貫した研究目的として掲げている。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

1. ADAMTS13 活性と同インヒビターの測定：本研究班ではもっぱら、（1）基質に精製 VWF を用いた SDS アガロースゲル電気泳動による VWF マルチマー（VWFM）解析法（Furlan et al、NEJM 1998）、（2）基質に大腸菌発現蛋白 GST-VWF73-His を用いた chromogenic ADAMTS13-act-ELISA 法（Kato et al、Transfusion 2006 年）、（3）基質に蛍光基と消光基を組み込んだ合成ポリペプチド VWF73 を用いた FRET-S-VWF73 測定法（Kokame et al、Br J Haematol 2005 年）、の 3 法を用いた。

2. TMA 患者登録：奈良医大輸血部 HP (<http://www.naramed-u.ac.jp/~trans/>) を介して 1998 年 7 月から 2007 年 12 月末までに全国の医療機関から ADAMTS13 活性測定依頼を受け、臨床症状とラボ検査成績から TMA と診断されたのは 861 例であった。うち ADAMTS13 活性著減例（正常の <3%）は 286 例と、全体の 1/3 であった。

3. ADAMTS13 遺伝子解析：登録 TMA 患者 861 例中、ADAMTS13 活性著減例（正常の <3%）は 286 例であったが、この中で同インヒビター陰性（<0.5 Bethesda U/ml）所見から先天性 TTP（Upshaw-Schulman 症候群：USS）が疑われた症例については各依頼施設と解析施設の双方で倫理委員会承認を

得た後、ADAMTS13 遺伝子解析を行った

（主に宮田班員が担当、一部は委託検査にて実施）。一方、ADAMTS13 活性著減で同インヒビター陽性の後天性 TTP で、患者の同意が得られたものについても前記と同じ手続きを経て遺伝子解析を行った（主に村田班員が担当）。

4. ADAMTS13 抗原量の測定：遺伝子発現 (r)ADAMTS13 を抗原とし、常法にて二種類（A10 と C7）の抗 ADAMTS13 マウスモノクローナル抗体を作成し、これらを用いたサンドイッチ型酵素免疫測定法（ELISA）を確立し、これにて ADAMTS13 抗原量の測定を行った（Yagi et al、Int J Hematol 2007）。A10 のエピトープは disintegrin-like ドメインに、また C7 のエピトープは Tsp7/8 ドメインにある。また A10 は ADAMTS13 酵素活性阻害抗体であり、同 IgG の終濃度 20 ug/ml で同活性（under static conditions）を完全阻害した。また化血研の副島見事博士から供与された抗 ADAMTS13 マウスモノクローナル抗体（WH2-11-1）を用いて、還元条件下で患者血漿の SDS ポリアクリルアミド電気泳動を行い、その後 western blot（WB）によって、患者血漿中の ADAMTS13 抗原の存在様式を直接的に解析した。ちなみに、WH2-11-1 のエピトープは Tsp4 ドメインにある。

5. 疫学調査：平成 14 年度に実施した一次調査は日本血液学会研修施設 515

施設の小児科および血液内科の994カ所にTTP/HUSについてアンケートを郵送した。回答が得られたのは429カ所(43%)で、そのうち2次調査に協力可能症例は344例であった。この344例について2次調査を行い、195例(56.7%)から回答を得て、検査所見と予後について検討した。これとは別に「特定疾患の疫学に関する研究班(班長：埼玉医科大学 永井正規教授)」と共同で、平成17年1月に一次調査、続いて2次調査を行った。この解析は、疫学部門の杉野委員が担当した(別項参照)。

倫理面への配慮

ADAMTS13遺伝子解析は、奈良県立医大、国立循環器病センター、慶応義塾大学および依頼病院の倫理委員会の承認を得た後、対象者に書面での同意を得た。

C. 研究結果と考察

1. ADAMTS13活性測定法の評価: 現行のADAMTS13活性測定法には、①基質にVWFMを用いるものと、②基質に小亀らが同定したVWF-A2ドメインのTyr1605-Met1606結合を含むポリペプチド(VWF73等)を用いる方法がある。この内、前者のVWFM基質を用いるものとして、SDSアガロースゲル電気泳動解析法やコラーゲン結合法を利用した方法が今日でも使用されている。

また後者のポリペプチド基質を用いるものとして、FRETs-VWF73蛍光測定法やchromogenic ADAMTS13-act-ELISA法があり、これらはいずれもキット化され市販されている状況となっている。とりわけ前者のFRETs-VWF73法は開発早期から世界の研究者が利用可能な体制がとられたので、今日では世界的規模で使用されている。以上の4法に加えて、より最近にはVWF73類似であるが、異なるポリペプチドVWF78をビオチン化したものを基質に用い、これが切断された後、ビオチン化部分はアビジンアガロースで吸着・分離されるので、この原理を利用したADAMTS13活性測定法がワシントン大学のグループから報告された(Wu et al, J Thromb Haemost, 2006)。これら5方法を中心とした測定値の比較検定試験が国際血栓止血学会のSSC委員会でTripoli博士の指導のもとに進められ、いずれのアッセイも信頼すべきデータが得られるとの中間報告がしめされている(論文は投稿準備中)。これらの測定法については、汎用化に向けて、その精度、また測定に要する時間や費用などが今後さらに検討される必要がある。一方で、現時点の解釈としては、異なった基質や測定法を用い、それぞれ異なった結果がでた場合、どれをADAMTS13活性の正しい値か?を考えるよりも、

現に TMA 症状を呈する患者がおり、前記のいずれかの測定法で著減が確認された場合には、そのデータをそのまま受け入れて、いずれの方法であっても「定型的」TTP と判断して良いのではないかという結論が導き出されている。これは、ADAMTS13 が UL-VWFM を切断する反応において、① 効果的な切断のために ADAMTS13 が血管内皮細胞などへ結合し固相化酵素となる、② 同酵素が基質 UL-VWFM に結合し、これを捕捉する、③ 捕捉した UL-VWFM を酵素ドメインが切断する。などの三段階機構が想定されているため、このいずれかが障害されれば、UL-VWFM が蓄積し TTP を発症しうると考えられるからである。

2. TMA 患者登録と ADAMTS13 活性と同インヒビターの測定：表 1 に chromogenic ADAMTS13-act-ELISA の結果を示す。先天性 TMA と考えられる症例は計 59 例であった。うち 35 例（30 家系）は同活性著減の USS で、残り 24 例は原因不祥であった（うち一例は別の厚労省研究班研究費にて Factor H 遺伝子解析を行い、複数の異常部位の存在を確認した）。USS の 24 家系については ADAMTS13 遺伝子解析を終了し、その異常部位を同定した（後述）。後天性 TMA は 802 例で、うち特発性 TMA は 370 例（臨床症状によ

る分類で、TTP 265 例、HUS 105 例）であり、二次性 TMA は 432 例であった。二次性 TMA の内訳は、薬物 33 例（うちチエノピリジン誘導体 21 例、マイトマイシン C 10 例、他の薬物 2 例）、膠原病 206 例、悪性腫瘍 58 例、造血幹細胞移植 54 例、妊娠 14 例、病原大腸菌 O157 感染 30 例、その他 37 例であった。

3. ADAMTS13 遺伝子解析：USS10 家系 (Family A~J) 11 症例については本研究班の平成 14-16 年度総括・分担研究報告書に記載しているが、Family K~DD については新規に解析したものである。遺伝子解析は計 24 家系についてなされたが、Family X の USS 患者 (X-5) については責任変異部位を同定できなかった。残り 23 家系 28 例中、「ホモ接合体変異」は 4 家系 4 例で、残りの 19 家系 24 例は「複合型ヘテロ接合体」であった。この中には 1 例 (Family P) が de novo 変異を示した（表 2 参照）。

4. USS の臨床症状の特徴（表 2）：古典的成書では USS について、「新生児期に Coombs 試験陰性で、交換輸血が必要な重症黄疸で発症するのが特徴」と記載されている場合が多い。しかし、本研究ではこれに該当する症例は 35 例中 14 例（40%）のみで、

残り60%の症例はこの時期以降に診断されていた。またUSSは先天性TTPとも称されるが、所謂TTPの古典的5徴候(Amorosi & Ultman, 1966)を小児期から示したのは2例のみであった。一方、小児期に血小板減少症のエピソードを確認できた症例は35例中27例(77%)と高率であった。また残り8例はこの時期に血小板減少症が無かったという訳ではなく、血小板数そのものを検査したか否かが不明というものであった。不幸な事に、小児期に血小板減少症に気づかれていても、これが「ITP」と診断されている例が多く、この診断のもとで成人期を迎えている例が多々あった。この典型例が妊娠を契機に突然TTPを発症したかに思えるUSSである。

【USSと妊娠】USS6家系9例の女性患者で合計16回の妊娠歴が確認できた。驚いた事にこれらの全ての妊娠機会において、妊娠8-36週(多くは20-30週)に血小板減少が生じていた。このうち、9回で妊婦側のTTP発症が確認され、いずれも発症予防目的の新鮮凍結血漿の輸注は実施されていなかった。一方、TTPを発症しなかった残り7回のうち、3例(3回)では予防的新鮮凍結血漿輸注がなされていた。また大変興味有る事に、同一患者で3回の妊娠歴に対していずれも血小板減少時にアスピリンが

投与され、なんとか30週迄妊娠継続が出来、最後にはいずれも帝王切開で生児を得ている症例があった。この時のアスピリンの効用についてはEBMは確立されていないが、今後検証されるべき重要な課題と考えられる。一方、USS患者の両親は基本的にはいずれも無症候性キャリアーである。これらの無症候性キャリアーの両親間で妊娠が確認出来たのは19回(19名)で、1回(1名)は妊娠20週で子宮内死亡、もう1回(1名)は妊娠32週時に子宮胎盤溢血で流産となっていた。この2名の胎児がUSSであったか否かは現時点では検証不可能である。しかし以上の事実は、無症候性USSキャリアーの両親間で、「USS患者を」妊娠した場合、「超最重症」の症例は、1)妊娠初期-中期に死産、また2)「重症」の症例は新生児期発症のTTPを、さらに、3)「中等症」の症例は新生児期には異常を認めないが、これ以降に血小板減少やTTP症状を反復する、そして、4)一見「軽症」と考えられる症例は、成人期以降にTTPを発症するかのように見える。国内外の複数の研究者は、初期のFurlanの観察報告(2001)を基盤に、「先天性ADAMTS13活性欠損であっても、全く症状の無い症例がある」という事を固く信じているようであるが、本邦のUSS症例の詳細なNatural Historyを検証すると、殆

どの症例で「小児期の（仮面）血小板減少症を誤診あるいは看過している」と考えられる。

5. ADAMTS13 抗原の解析：前記のように、（1）モノクローナル抗体 A10 と C7 を用いたサンドイッチ ELISA と、（2）WB 解析の二法で行なった。まず（1）の方法において、A10 を ELISA プレートに固相化し、C7 を horseradish peroxidase で標識した antigen-ELISA では、その ADAMTS13 抗原量の測定下限が 0.1%（正常値 100%）と超高感度であった。また、正常人でのこれらの値は chromogenic act-ELISA で得られた ADAMTS13 活性と一定の相関を示した ($r^2=0.33$)。しかし、C7 を固相化し、A10 を酵素標識した場合の antigen-ELISA の値は同酵素活性とは相関は、認められなかった。このように活性阻害抗体を固相化し、一次抗体として使用した場合、得られた抗原量はその活性値を比較的によく反映するという成績は VWF でも証明されており (Murdock PJ, et al. Thromb Haemost, 1997)、今後この A10-C7 sandwich antigen-ELISA は同活性と抗原の自動化迅速測定法の開発にも寄与できるものと考えられる。

次に WB による抗原解析であるが、既にその ADAMTS13 遺伝子異常部位を明らかにし論文報告した USS A[~]I の患

者家族について行った。USS 患者は全てにおいて血漿中の ADAMTS13 抗原量も著減しており、この結果は *in vitro* での発現実験結果と略一致していた (Ishizashi et al, Thromb Res 2007)。しかし、Q449X ホモ変異は *in vitro* では発現されるものの、*in vivo* の患者血漿中には確認できなかった。この差は恐らく、Q449X 蛋白は *in vivo* で発現されていても、その分解が亢進しているため、血中からは消失しているものと推察された。

6. 幼若乳児期の後天性・特発性 (ai-)TTP の存在を証明：従来、ai-TTP は成人期以降で、しかも女性にやや多く発症する事が指摘されてきた。前記の TMA861 例中、ai-TTP のカテゴリーに篩い分けされたのは 265 例であったが、驚いた事にこの中で 5 例の幼若乳児が確認された (表 3)。これらは男児 3 例で女児 2 例であったが、特筆すべきはいずれの症例も初期は ITP を疑われ、ステロイドや high dose IV-IgG 治療を受けていた。これらの特徴は、（1）生後 7 ヶ月から 1 才 7 ヶ月の幼若乳児で、明確な誘因なく発熱と共に急激な血小板減少が起こる。（2）ITP と誤診され、無用な治療を受けている場合が多い。（3）TMA カテゴリーとしては ADAMTS13 インヒビター陽性、同活性著減の「定型的」TTP パターンを

示し、同インヒビター陽性期間が6-8ヶ月と長期で、USSに同種抗体を生じた症例との鑑別診断が困難である。

(4) 予後は診断が遅れるために悪い：死亡1例、麻痺2例、そして全快2例。(5) 症例によっては同インヒビター力価が高く、血漿交換療法を長期にわたって繰り返す必要がある例もある。

7. TTP/HUSの全国疫学調査

2004年1年間の受診患者を対象に、TTP/HUSの一次調査を実施した。調査対象数3301科のうち2275科(68.9%)から先天性20名、後天性437例、計457例の報告があった。2004年の患者数は先天性110名(60-160名)、後天性2420名(2080-2760名)と推定された。2次調査は、2005年4月から12月にかけて患者457名に対して行い、212名分を回収した(回収率46.3%)。2次調査の結果の詳細は、杉田班員の18年度本研究班報告書を参照のこと。

8. チェノピリジン誘導体に関連したTTPの日米共同研究(SERF-TTP Study I)：詳細は平成19年度報告に記載するが、Northwestern大学(シカゴ)のCharles N. Bennett教授からの申し入れにより、前記の共同研究を行い、同じチェノピリジン誘導体でありながらチクロピジンTTPは症例の約80%

が抗ADAMTS13自己抗体を生じる「定型的」TTPであり、しかもその発現は投薬後2-4週の間には殆ど生じる事、また一方、クロピドグレルTTPは前者よりも発生頻度の絶対数は遥かに低く、また抗ADAMTS13自己抗体を生じる「定型的」TTPは20%に過ぎず、残り80%はADAMTS13活性が略正常の「非定型」TTPである事が明らかにされた(Bennett et al, JACC 2007)。

9. 生体肝移植時のTMA病態解析：ADAMTS13のcDNAクローニングがなされる1999年に、藤村らは先天性胆道閉鎖症による胆汁性肝硬変の末期患者(主に小児)ではADAMTS13活性(当時はVWF切断酵素と呼称)が著減するが、かかる患者に生体肝移植を行い、その経過が良好であると同酵素活性は急激に上昇し、そうでない場合には活性回復が著しく遅延する事を報告した(Matsumoto et al, Blood 抄録2000)。この観察はADAMTS13の主産生臓器が肝臓である事を示しており、実際その後間もなく3研究グループにより、いずれも肝ライブラリーから同酵素のcDNAクローニングがなされた。その後、藤村らは肝硬変患者に生体肝移植を行うと、直後から約1週間でADAMTS13活性が著減し、同時に血小板数低下を伴う事を自験例3症例で見出した(Ko et al, Liver

Transplantation, 2006)。この現象は和田らによって、異なった施設での多数例解析でも追認された。さらに、この時のTMA病態のモニタリングには全自動機器による破碎赤血球と網状血小板の測定が有用である事が報告された(論文未発表)。これらの結果は肝臓の虚血再灌流障害により同所でのADAMTS13産生能が大きく損なわれる事を示し、肝臓での微小循環障害は肝繊維化などの肝機能障害の原因となりうる事を示唆している。ADAMTS13活性低下が諸臓器での微小循環障害をもたらし、臓器によって腎臓、心臓、脳神経、脾臓などではそれぞれ異なった疾患名として診断されている可能性が示唆されるが、このような病態が全身性に生じたものがTTPとも表現できる。それ故、ADAMTS13を中心とする【TTP】から解析するのではなく、末端の【微小循環障害】の立場から捉える研究アプローチはとてつもなく大きな展開が期待される。

10. フェージディスプレイ法によるADAMTS13のエピトープ解析：村田班員(研究協力者 森木隆典)は新しい試みとしてこの解析を行った。原理はまずADAMTS13cDNAを断片化してフェージに導入し、その表面で様々なペプチドを発現させたフェージライブラリーを作成する。一方で、マイクロ

プレートに抗ADAMTS13抗体やVWFをコーティングし、これに結合するフェージを同定し、これに関与する内因性ADAMTS13遺伝子を解析する事により、対応するそれらのエピトープを同定するというものである。詳細は個別報告に記載されるであろうが、大まかにADAMTS13のN末端(MPドメイン領域)、Cys-rich/Spacerドメイン領域、そしてC末端(CUBドメイン領域)の3ヶ所に、高ずり応力下にこの酵素が基質VWFに結合し、これを消化するに必須の部分がある事が示されている。これらの結果がTTP患者の予後にどのように反映されるかは次世代の本研究班の重要な課題でもある。

D. 結論

簡便なADAMTS13活性測定法の開発により、多数のTMA患者を迅速に診断可能となり、適切な治療法が選択できるようになった。また、この方法によって、最近まで見逃されてきた妊娠発症のUSSや幼弱乳児期発症の後天性特発性TTPの存在を明らかにすることができた。さらに、生体肝移植時にADAMTS13活性が著減することを明らかにし、ADAMTS13活性低下による微小循環障害によって腎臓、心臓、脳などの臓器障害が引き起こされている可能性を示した。本研究での患者集積は現在も継続されており、今後も新たな

疾患概念の発見など、さらなる発展が期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

英文原著

1. Furukoji E, Matsumoto M, Yamashita A, Yagi H, Sakurai Y, Marutsuka K, Hatakeyama K, Morishita K, Fujimura Y, Tamura S, Asada Y. Adenovirus-mediated transfer of human placental ecto-ATP diphosphohydrolase I to vascular smooth muscle cells suppresses platelet aggregation in vitro and arterial thrombus formation in vivo. **Circulation** 111: 808-815, 2005.
2. Yagita M, Uemura M, Yamahara H, Kitano T, Kunitomi A, Konaka Y, Nakamura T, Matsumoto M, Ishizashi H, Fukui H, Fujimura Y. Development of ADAMTS13 inhibitor in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis causes thrombotic thrombocytopenic purpura. **J Hepatology** 42: 420-421, 2005.
3. Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, Fujimoto M, Matsuyama T, Ishikawa M, Iwamoto T, Mori T, Wanaka A, Fukui H, Fujimura Y. Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver. **Blood** 106:922-924, 2005.
4. Kosugi S, Matsumoto M, Ohtani Y, Take H, Ishizashi H, Fujimura Y, Kuyama J. Rituximab provided long-term remission in a case with refractory relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. **Int J Hematol** 81:433-436, 2005.
5. Fujisaki K, Matsutani K, Yoshimitsu T, Nakanishi K, Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Fujimura Y, Takeda K, Hirakata H, Iida M. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with polyarthritides nodosa: demonstration of the inhibitor against von Willebrand factor-cleaving protease. **Clinical Nephrology** 64:305-310, 2005.
6. Sugimoto T, Saigo K, Kanenda Y, Manabe N, Narita H, Wakuya J, Imoto S, Murashima T, Matsumoto M, Fujimura Y, Nishimura R, Koizumi T, Kumagai S. Von Willebrand factor-cleaving protease activity remains at the intermediate level in thrombotic thrombocytopenic purpura. A CML case treated with interferon-alpha. **Acta Haematologica** 113:198-203, 2005.
7. Uemura M, Ishikawa M, Matsuyama T, Fujimoto M, Kojima H, Sakurai S, Toyohara M, Yamazaki M, Yoshiji H, Yamao J, Matsumoto M, Ishizashi H, Fujimura Y, Fukui H. Decreased activity of plasma ADAMTS13 may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis. **Alcohol Clin Exp Res** 29:264S-271S, 2005.
8. Matsumoto M, Kawaguchi S, Ishizashi H, Yagi H, Iida J, Sakaki T, Fujimura Y. Platelets treated with ticlopidine are less reactive to unusually large VWF multimers than are those treated with aspirin under high shear stress. **Pathophysiology Haemost Thromb** 35: 35-40, 2005.
9. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETTS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. **Br J Haematol**. 2005;129:93-100.
10. Kushiya F, Wada H, Ooi K, Sakurai Y, Sakaguchi A, Noda M, Abe Y, Nakasaki T, Tsukada T, Shiku H, Nobori T: Effects of atorvastatin on

- serum lipids, lipoproteins, and hemostasis. **Am J Hematol**, 2005; 78:1-6
11. Kamikura Y, Wada H, Nobori T, Matsumoto T, Shiku H, Ishikura K, Yamada N, Nakano T, Kazahaya Y, Sawai T, Matsuda M: Elevated plasma levels of fibrin degradation products by granulocyte-derived elastase in patients with deep vein thrombosis. **Thromb Res**, 2005; 115: 53-57
 12. Yazaki A, Tamaru S, Sasaki Y, Komatsu N, Wada H, Shiku H, Nishikawa M: Inhibition by Rho-kinase and protein kinase C of myosin phosphatase is involved in thrombin-induced shape change of megakaryocytic leukemia cell line UT-7/TPO. **Cell Signal**. 2005; 17:321-30.
 13. Nakatani K, Noma K, Nishioka J, Kasai Y, Morioka K, Katsuki A, Hori Y, Yano Y, Sumida Y, Wada H, Nobori T: Adiponectin gene variation associates with the increasing risk of type 2 diabetes in nondiabetic Japanese subjects. **International Journal of Molecular Medicine**, 2005; 15: 173-7
 14. Sase T, Wada H, Yamaguchi M, Ogawa S, Kamikura Y, Nishikawa M, Kaneko T, Abe Y, Nishioka J, Nobori T, Shiku H: Haemostatic abnormalities and thrombotic disorders in malignant lymphoma. **Thromb Haemost**. 2005; 93: 153-9
 15. Wada H, Sakakura M, Kushiya F, Nishikawa M, Onishi K, Nakatani K, Shiku H, Nobori T: Thrombomodulin accelerates activated protein C production and inhibits thrombin generation in the plasma of disseminated intravascular coagulation patients. **Blood Coagul Fibrinolysis**. 2005;16:17-24.
 16. Gando S, Wada H, Asakura H, Iba T, Eguchi Y, Okamoto K, Ohtomo Y, Kawasugi K, Koga S, Koseki K, Tsuji H, Mayumi T, Murata A, Nakagawa M, Endo S: Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. **Clin Appl Thromb Hemost**. 2005;11: 71-6.
 17. Ishii M, Nakazawa K, Wada H, Nishioka J, Nakatani K, Yamada Y, Kamihira S, Kusunoki M, Nobori T: Methylthioadenosine phosphorylase gene is silenced by promoter hypermethylation in human lymphoma cell line DHL-9: Another mechanism of enzyme deficiency. **Int J Oncol**, 2005; 26: 985-91
 18. Kushiya F, Wada H, Sakakura M, Mori Y, Gabazza EC, Nishikawa M, Nobori T, Noguchi M, Izumi K, Nakasaki T, Takagi M, Shiku H: Prognostic Impact of Aortic Calcification Index and Ankle-Arm Blood Pressure Index in Patients under Hemodialysis. **Clin Appl Thromb Hemost**. 2005; 11: 161-9.
 19. Sakakura M, Wada H, Abe Y, Nishioka J, Tomatsu H, Hamaguchi Y, Oguni S, Shiku H, Nobori T: Usefulness of measurement of reticulated platelets for diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Clin Appl Thromb Hemost**. 2005;11(3): 253-61
 20. Abe Y, Wada H, Sakakura M, Nishioka J, Tomatsu H, Hamaguchi Y, Oguni S, Shiku H, Nobori T: Usefulness of fully automated measurement of reticulated platelets using whole blood. **Clin Appl Thromb Hemost**. 2005; 11(3): 263-70
 21. Kamikura Y, Wada H, Nobori T, Kobayashi T, Sase T, Nishikawa M, Ishikura K, Yamada N, Abe A, Nishioka J, Nakano T, Shiku H: Elevated levels of leukocyte tissue

- factor mRNA in patients with venous thromboembolism. **Thromb Res**, 2005; 116(4): 307-12
22. Ota S, Wada H, Nobori T, Kobayashi T, Nishio M, Nishioka Y, Noda M, Sakaguchi A, Abe Y, Nishioka J, Ishikura K, Yamada N, Nakano T: Diagnosis of deep vein thrombosis by plasma-soluble fibrin or D-dimer. **Am J Hematol**. 2005; 79(4): 274-280
 23. Yabu Y, Noma K, Nakatani K, Nishioka J, Suematsu M, Katsuki A, Hori Y, Yano Y, Sumida Y, Wada H, Nobori T: C-514T polymorphism in hepatic lipase gene promoter is associated with elevated triglyceride levels and decreasing insulin sensitivity in nondiabetic Japanese subjects. **Int J Mol Med**. 2005 Sep;16(3):421-5.
 24. Matsumoto T, Wada H, Nobori T, Nakatani K, Onishi K, Nishikawa M, Shiku H, Kazahaya Y, Sawai T, Koike K, Matsuda M: Elevated plasma levels of fibrin degradation products by granulocyte-derived elastase in patients with disseminated intravascular coagulation. **Clin Appl Thromb Hemost**. 2005; 11(4): 391-400
 25. Hatada T, Wada H, Nobori T, Okabayashi K, Maruyama K, Abe Y, Uemoto S, Yamada S, Maruyama I: Plasma concentrations and importance of high mobility group box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. **Thromb Haemost**, 2005; 94: 975-979
 26. Matsubara Y, Murata M, Yoshida T, Watanabe K, Saito I, Miyaki K, Omae K, Ikeda Y. Telomere length of normal leukocytes is affected by a functional polymorphism of hTERT. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 341: 128-31, 2006
 27. Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokudo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T. ProteinS-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis. **BLOOD** 107(4): 1737-8, 2006
 28. Nishida H, Murata M, Miyaki K, Omae K, Watanabe K, Ikeda Y. Gorog Thrombosis Test: analysis of factors influencing occlusive thrombus formation. **Blood Coagul Fibrinolysis** 17(3): 203-7, 2006.
 29. Matsubara Y, Murata M, Watanabe K, Saito I, Miyaki K, Omae K, Ishikawa M, Matsushita K, Iwanaga S, Ogawa S, Ikeda Y: Coronary artery disease and a functional polymorphism of hTERT. **Biochem Biophys Res Commun**. 348(2): 669-72, 2006
 30. Yabe M, Matsubara Y, Takahashi S, Ishihara H, Shibano T, Miyaki K, Omae K, Watanabe G, Murata M, Ikeda Y: Identification of ADRA2A polymorphisms related to shear-mediated platelet function. **Biochem Biophys Res Commun**. 347(4): 1001-5, 2006
 31. Hattori H, Sonoda A, Sato H, Ito D, Tanahashi N, Murata M, Saito I, Watanabe K, Suzuki N: G501C polymorphism of oxidized LDL receptor gene (OLR1) and ischemic stroke. **Brain Res**. 1121(1): 246-9, 2006
 32. Hattori H, Sato H, Ito D, Tanahashi N, Murata M, Saito I, Watanabe K, Suzuki N: A561C polymorphism of E-selectin is associated with ischemic cerebrovascular disease in the Japanese population without diabetes mellitus and hypercholesterolemia. **Brain Res**. 1108(1): 221-3, 2006
 33. Takahashi S, Ushida M, Komine R, Shimizu A, Uchida T, Ishihara H, Shibano T, Watanabe G, Ikeda Y,

- Murata M. Increased basal platelet activity, plasma adiponectin levels, and diabetes mellitus are associated with poor platelet responsiveness to in vitro effect of aspirin. **Thromb Res.** 119(4): 517-24, 2006
34. 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** 2006;21:1289-1292.
35. Ko S, Okano E, Kanehiro H, Matsumoto M, Ishizashi H, Uemura M, Fujimura Y, Tanaka K, Nakajima Y. Plasma ADAMTS13 activity may predict early adverse events in living donor liver transplantation: Observations in three cases. **Liver Transplant** 2006;12:859-869.
36. Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, Isonishi A, Hiura H, Fujimura Y. Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. **Transfusion** 2006;46:1444-1452.
37. Sato T, Hanaoka R, Ohshima M, Miwa Y, Okazaki Y, Yajima N, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Inokuma S. Analyses of ADAMTS13 activity and its inhibitor in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura secondary to connective tissue diseases: Observations in a single hospital. **Clin Exp Rheumatol.** 2006;24:454-455.
38. Asakura H, Wada H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Eguchi Y, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S: Evaluation of hemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. **Thromb Haemost.** 2006; 95: 282-7
39. Kamikura Y, Wada H, Sase T, Yamaguchi M, Kaneko T, Sakaguchi A, Abe Y, Nishioka J, Nobori T, Shiku H: Hemostatic abnormalities and leukocyte activation caused by infection in patients with malignant lymphoma during chemotherapy. **Thromb Res.** 2006;117(6): 671-679
40. Matsumoto T, Wada H, Nishioka Y, Nishio M, Abe Y, Nishioka J, Kamikura Y, Sase T, Kaneko T, Houdijk WP, Nobori T, Shiku H: Frequency of Abnormal Biphasic aPTT Clot Waveforms in Patients with Underlying Disorders Associated with Disseminated Intravascular Coagulation. **Clin Appl Thromb Hemost.** 2006; 12: 185-92
41. Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Hatada T, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. **J Thromb Haemost.** 2006; 4 (6) :1253-8.
42. Matsumoto T, Kaneko T, Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Nobori T, Shiku H, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S : Proteinase 3 expression on neutrophil membranes from patients with infectious disease. **Shock.** 2006 Aug;26(2):128-133.
43. Kuwana M, Kurata Y, Fujimura K, Fujisawa K, Wada H, Nagasawa T, Nomura S, Kojima T, Yagi H, Ikeda Y: : Preliminary laboratory based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: evaluation by multi-center prospective study. **J Thromb Haemost.** 2006 Sep;4(9):1936-43.
44. Abe Y, Wada H, Tomatsu H, Sakaguchi A, Nishioka J, Yabu Y, Onishi K, Nakatani K, Morishita Y, Oguni S, Nobori T: A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature

- platelet fraction (IPF). **Thromb Res.** 2006; 118: 463-469.
45. 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: 2010-2013, 2006.
 46. 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** 107:1737-1738, 2006.
 47. 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.** 107:3161-3166, 2006.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Kitano K, Gibo Y, Kamijo A, Furuta K, Oguchi S, Joshita S, Takahashi Y, Ishida F, Matsumoto M, Uemura M, Fujimura Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pegylated-interferon alpha-2a by an ADAMTS13 inhibitor in a patient with chronic hepatitis C. **Haematologica.** 2006;91;ECR34
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, Shiku H: Reduced CD4⁺CD25⁺ T Cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res*, 2007; 120: 187-193
61. 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
62. 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
63. 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)
64. 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
65. Yin, T., and Miyata, T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives *Thromb Res* 2007;120:1-10
66. Miyata, T., Kokame, K., Banno, F., Shin, Y., and Akiyama, M. ADAMTS13 assays and ADAMTS13-deficient mice (2007)

- Curr Opin Hematol* 14, 277-283
67. 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
 68. 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 Ca²⁺ channels in the heart. **Circulation Research** 6:101(1): 69-77, 2007
 69. 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.
 70. 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)
 71. 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
 72. 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
 73. 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).
 74. 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]
 75. 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)
 76. 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)
 77. Wada H, Hatada T: Pathophysiology and diagnostic criteria for disseminated intra-vascular coagulation. **Crit Care Med,** (in press)
 78. 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)

79. Kaneko T, Wada H, Onishi K, Abe Y, Ota S, Yamada N, Matsmoto T, Katayama N, Sudou A, Uchida A, Nobori T: Cutoff values of D-dimer and FDP in plasma for the diagnosis of thrombosis. **VDP** (in press)
80. 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)
81. Yumiko Matsubara, Mitsuru Murata, Gentaro Watanabe, Yasuo Ikeda Enhancing effect of the ¹⁴⁵Met-allele of GPIb alpha on platelet sensitivity to aspirin under high-shear conditions **Thromb Res** (in press)

日本語原著

1. 大渡五月、松本雅則、高塚祥芝、竹内章吾、牧野虎彦、魚住公治、藤村吉博、宇都宮興. 胃癌の骨髄転位に併発した血栓性血小板減少性紫斑病. **臨床と研究**. 2005 ; 1379-1382.
2. 山根隆志、田中千尋、村田美紀、柱本照、三浦靖史、塩沢俊一、宮本宣友、前川修司、金澤健司、橋本正良、秋田穂束、松本雅則、石指宏通、藤村吉博. 血漿交換が著効したSLEに合併したTTPの1例. **臨床リウマチ** 2005 ; 17 : 48-52
3. 松山友美、植村正人、石川昌利、藤本正男、小嶋秀之、櫻井伸也、石井禎庸、浪崎正、豊原眞久、山崎正晴、吉治仁志、山尾純一、福井博、松本雅則、石指宏通、加藤

誠司、藤村吉博、瀧村力. アルコール性肝炎におけるADAMTS13とvon Willebrand 因子の動態—重症度との関連—. **アルコールと医学生物学**. 2005 ; 25 : 112-117

4. 松山友美、植村正人、石川昌利、森岡千恵、藤本正男、櫻井伸也、小嶋秀之、吉治仁志、福井博、松本雅則、石指宏通、加藤誠司、藤村吉博、瀧村力. アルコール性肝炎における血漿 ADAMTS13 活性低下の機序—サイトカインならびにインヒビターの面からの検討—. **アルコールと医学生物学**. 2006;26:100-107
5. 洪鉉寿、青山泰孝、山村亮介、太田忠信、麥谷安津子、山根孝久、日野雅之、松本雅則、藤村吉博. Rituximab 投与が奏効し、長期寛解を維持している血漿交換抵抗性重症血栓性血小板減少性紫斑病. **臨床血液** 47:1528-1532, 2006.
6. 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
7. 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

英文総説

1. Wada H, Sase T, Yamaguchi M.: Hypercoagulant states in malignant lymphoma. **Exp Oncol**. 2005; 27: 179-85
2. Wada H, Sakaguchi A, Abe Y, Kobayashi T: Disseminated intravascular coagulation in leukemia