

表 2-c : 術前評価因子と生命予後

術前評価因子	カテゴリー	件数	p 値	Odds	95% CI
診断	血友病 A/B	116	0.34	2.42	0.38-15.3
術式	TJA/その他	118	0.42	0.45	0.06-3.32
HB s	Pos./Neg.	118	0.71	1.03	1.00-1.06
HCV-III	Pos./Neg.	118	0.42	1.13	1.06-1.21
HIV	Pos./Neg.	118	0.19	0.31	0.50-1.95
GOP	基準値内/外	110	0.08	4.56	0.72-28.79
GPT	基準値内/外	110	0.74	0.69	0.74-6.42
ALP	基準値内/外	110	0.02	9.13	0.98-87.89
TP	基準値内/外	110	0.35	2.38	0.37-15.09
ALB	基準値内/外	110	0.002	11.63	1.76-76.76
CD4 細胞数	200 以上/以下	35	0.66	1.07	0.98-1.16
HIV-VL	検出あり/なし	38	0.92	1.13	0.09-13.70
HCV-VL	検出あり/なし	99	0.86	0.8	0.70-9.11
PLT	基準値内/外	106	0.02	7.75	1.13-53.36
ヒアルロン酸	基準値内/外	61	0.73	0.61	0.04-10.27
AFP	基準値内/外	70	0.04	7.25	0.89-58.89
腹水	あり/なし	43	0	2	0.5-8.0
脾腫	あり/なし	43	0.22	1.78	1.36-2.34
Child 分類	A&B/C	73	0	11.83	5.50-25.45
インヒビター	あり/なし	118	0.33	1.19	1.10-1.29
術前感染	あり/なし	118	0.67	1.04	1.00-1.07

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

血液凝固異常症の QOL に関する研究

分担研究者：瀧 正志（聖マリアンナ医科大学小児科学教授 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科部長）

研究協力者：血液凝固異常症 QOL 調査委員（五十音順）

大平勝美（はばたき福祉事業団）、小野織江（産業医科大学血友病センター）、小島賢一（荻窪病院血液科臨床心理士）、白幡 聡（北九州八幡東病院）、竹谷英之（東京大学医科学研究所附属病院関節外科）、立浪 忍（聖マリアンナ医科大学医学統計学）、長江千愛（聖マリアンナ医科大学小児科）、仁科 豊（仁科・深道法律事務所）、牧野健一郎（相生リハビリテーションクリニック）、松本剛史（三重大学医学部附属病院輸血部）、村上由則（宮城教育大学・岩手ヘモヒリー友の会）、森戸克則（むさしの会・つつじの会）、吉川喜美枝（聖マリアンナ医科大学病院看護部）、和田育子（荻窪病院看護部）

研究要旨

今年度から行う血液凝固異常症の QOL に関する研究は、健康関連 QOL を国際的に定量化された SF-36 を用い、本邦の凝固異常症患者を評価し、他の国のそれと比較する。また、病型、重症度、HIV 感染、HCV 感染の影響などを評価し、改善すべき問題をより客観的にそして定量的に明らかにすることを目的とする。また、SF-36 の調査対象とならない小児に関しても、別途調査票を作成して調査を行う。本年度は、調査票を作成し、患者組織および凝固異常症患者を診療している全国の医療施設に調査票を配布した。

A. 研究目的

血友病等の血液凝固異常症の生活の質 (quality of life; QOL) を低下させる要因として、出血、関節障害、頻回の製剤の静脈注射が小児、成人の共通の要因であることが平成 18 年度から本研究班の分担研究として行った「血液凝固異常症の QOL に関する研究」で明らかになった。上記以外に QOL を低下させる要因として、小児では幼稚園・学校生活の制限、インヒビター、成人では肝疾患、HIV 感染、そして就業の問題が上位を占めた。すなわち、出血および出血の後遺症、非加熱製剤に因る HIV 感染、

肝疾患（肝硬変、肝癌）、さらに社会的偏見・差別などの社会的にも解決されるべき多くの課題が残されていることが前回までの研究で明らかになった。そこで、今年度から行う研究では、健康関連 QOL を国際的に定量化された SF-36 を用い、本邦の凝固異常症患者を評価し、他の国のそれと比較し、また、病型、重症度、HIV 感染、HCV 感染の影響などを評価し、改善すべき問題をより客観的にそして定量的に明らかにすることを目的とする。また、SF-36 の調査対象とならない小児に関しても、別途調査票を作成して調査を行う。

## B. 研究方法

### (対象と方法)

血液凝固異常症全国調査で構築されたネットワークをもとに全国の医療施設の担当医、患者会などの患者組織を介し患者および保護者に配布し、記入された調査用紙を料金後納郵便として匿名で事務局に直接返送してもらう。調査用紙の回収と整理は聖マリアンナ医科大学小児科で行い、集計および解析は同大学医学統計学分野および附属研究施設で行う。SF-36 の調査票に記入された項目から 8 つの下位尺度および 2 つのサマリースコアを計算する。これらの尺度のそれぞれを従属変数、各患者データの諸項目を独立変数として取り扱い、相互の関連性を統計解析することをデータ解析の中心項目とする。

独立変数とする項目は、出血および出血の後遺症、非加熱製剤に因る HIV 感染、肝疾患（肝硬変、肝癌）および社会生活項目の回答から、合計 20 項目以下を選定する。

名義変数と順位変数の独立変数については群間比較、計量変数についても適切な区分けによって層別化した後、群間比較を行う。

### (倫理面への配慮)

研究対象者である血友病等の血液凝固異常症患者に対する人権擁護上の配慮は、患者個人が特定できる調査項目を調査項目に含めないなど倫理面への配慮には十分留意する。この調査の実施にあたり、疫学に関する倫理指針 11「他の機関等の試料の利用」に基づく本調査の運用形態について、聖マリアンナ医科大学医科大学倫理委員会臨床試験部会に審査を申請し、承認された（承認番号第 2188 号）。

## C. 研究結果

研究結果を出すのは次年度以降であるので、ここでは本年度行った本研究の進捗状況を示す。この血液凝固異常症の QOL に関する研究は多角的な視点から行う必要があるため、小児科医師、血液内科医師、整形外科医師、リハビリテーション科医師、看護師、臨床心理士、教育学者、医学統計専門家の他、患者代表数名を研究協力者として依頼し、血液凝固異常症 QOL 調査委員会を新たに組織した。委員を五十音順に示す。大平勝美（はばたき福祉事業団）、小野織江（産業医科大学血友病センター）、小島賢一（荻窪病院血液科臨床心理士）、白幡 聡（北九州八幡東病院）、竹谷英之（東京大学医科学研究所附属病院関節外科）、立浪 忍（聖マリアンナ医科大学医学統計学）、長江千愛（聖マリアンナ医科大学小児科）、仁科豊（仁科・深道法律事務所）、牧野健一郎（相生リハビリテーションクリニック）、松本剛史（三重大学医学部附属病院輸血部）、村上由則（宮城教育大学・岩手へモヒリー友の会）、森戸克則（むさしの会・つつじの会）、吉川喜美枝（聖マリアンナ医科大学病院看護部）、和田育子（荻窪病院看護部）。委員でワーキング・グループを作り、調査票の患者属性に関する調査項目の作成、小児の QOL に関する調査票の作成を行い、最終的に血液凝固異常症 QOL 調査委員会で調査票の内容を決定した。全国の血友病および類縁疾患の患者会などの患者組織に本調査の主旨を説明し、調査の協力を依頼した。その結果、24 組織が協力して頂けることになった。11 月末に、上記の患者組織および全国の 711 箇所の医療施設の担当医を介し患者および保護者に調査用紙を配布した。

調査票の回収は平成25年5月末日まで行い、その後、集計・解析の予定である。

#### D. 考察

このQOL調査研究により、諸外国の患者との比較、他の疾患との比較、病型、重症度、インヒビター患者、HIV感染、HCV感染などがどのように患者のQOLに影響しているかを明らかにすることが期待される。その結果、血液凝固異常症患者の治療の向上とQOLの向上に貢献することが期待される。

#### E. 結論

本年度から開始された研究では、国際的に定量化されたSF-36を用い、健康関連QOLを本邦の凝固異常症患者を評価し、他の国のそれと比較する。また、病型、重症度、HIV感染、HCV感染の影響などを評価し、改善すべき問題をより客観的にそして定量的に明らかにする。本年度は、本研究を遂行するため患者を含めた多職種の研究協力者より構成される血液凝固異常症QOL調査委員会を組織した。次いで、調査票を作成し、全国の医療施設の担当医、患者会などの患者組織を介し患者および保護者に配布した。

#### F. 研究発表

##### (1) 論文発表

1. 瀧 正志:血友病治療の現状と今後の展望、日本医事新報、No.4596, 69-74, 2012
  2. 瀧 正志:定期補充療法、みんなに役立つ血友病の基礎と臨床 改訂版、白幡聡編集、医薬ジャーナル社、p192-201, 2012
  3. 長江千愛、瀧 正志:補充療法(iv)類縁疾患、みんなに役立つ血友病の基礎と臨床 改訂版、白幡聡編集、医薬ジャーナル社、p165-174, 2012
  4. 瀧 正志: Comment from an expert 血友病B患者に対する定期補充療法の開始、継続に関するヒント、血液フロンティア、22(9): 1381-1388, 2012
  5. 山下敦己、長江千愛、足利朋子、武藤真二、瀧 正志:治療歴のある血友病 B患者における血漿由来血液凝固第IX因子製剤(ノバクト<sup>RM</sup> 静注用)の生体内回収率、新薬と臨床、61(10):1972-1978, 2012
- ##### (2) 学会発表
1. 長江千愛、足利朋子、山下敦己、武藤真二、瀧 正志:小児血友病 B患者に対する定期補充療法の有効性、第115回日本小児科学会、2012.4
  2. 山下敦己、長江千愛、足利朋子、武藤真二、秋田美恵子、山崎哲、高山成伸、瀧正志:インヒビター歴のない血友病A患者における凝固第VIII因子製剤の回収率に関する検討、第34回血栓止血学会、2012.6
  3. 新居登紀子、鈴木典子、高橋儀行、辻村浩司、山崎哲、瀧 正志:ACL-TOP500による第VIII因子活性測定の検討、第13回日本検査血液学会、2012.7
  4. 山崎 哲、鈴木典子、山崎法子、高山成伸、瀧 正志、血栓止血検査標準化小委員会:APTT標準化に向けたパネル血漿作成の検討ー凝固因子感受性ー、第13回日本検査血液学会、2012.7
  5. Shinobu Tatsunami, Junichi Mimaya, Akira

- Ahirahata, Masashi Taki : Analysis on annual number of deaths in HIV-negative Japanese patients with coagulation disorders. The 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2012.10
6. 立浪 忍、三間屋純一、白幡聡、大平勝美、仁科豊、花井十伍、桑原理恵、秋田美恵子、瀧 正志 : HIV 感染血液凝固異常症における肝疾患の治療状況について : 平成 23 年度血液凝固異常症全国調査より、第 26 回日本エイズ学会、2012.11
  7. 瀧 正志 (教育講演) : 出血性疾患に対する臨床的ならびに検査からのアプローチ、第 54 回日本小児血液・がん学会、2012.11-12
  8. 山下敦己、長江千愛、足利朋子、武藤真二、秋田美恵子、山崎哲、高山成伸、瀧正志 (シンポジウム) : L-asparaginase による凝固障害の発症機序、第 54 回日本小児血液・がん学会、2012.11-12
  9. Masashi Taki, Hideji Hanabusa, Katsuyuki Fukutake, Tadashi Matsushita, Midori Shima, Akira Shirahata and the Advate PASS study group: Clinical experience of previously untreated patients (PUPs) with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method from post-authorization safety surveillance in Japan: Five years update. XXX International Congress of the WFH, 2012.7
  10. Katsuyuki Fukutake, Hideji Hanabusa, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Midori Shima, Akira Shirahata and the Advate PASS study group: A prospective post-authorization safety surveillance (J-PASS) evaluating clinical experience in Japanese PTPs with antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin free method (rAHF-PFM). XXX International Congress of the WFH, 2012.7
  11. Takeshi Matsumoto, Shinobu Tatsunami, Katsumi Ohira, Terue Suzuki, Yutaka Nishina, Jugo Hanai, Yasuo Horikoshi and Masashi Taki: Income and anxiousness of working people with hemophilia in Japan, XXX International Congress of the WFH, 2012.7
  12. Shinobu Tatsunami, Rie Kuwabara, Mieko Akita, Junichi Mimaya, Akira Ahirahata, Masashi Taki: Number of patients with coagulation disorders in Japan : 2010 annual report from the Research Committee for the National Surveillance on Coagulation Disorders in Japan. XXX International Congress of the WFH, 2012.7
  13. Shinobu Tatsunami, Akira Shirahata, Masashi Taki: Quantitative word mapping of hemophiliac patients' opinions based on free-answer descriptions on a quality-of-life questionnaire. XXX International Congress of the WFH, 2012.7
  14. Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Shinji Muto, Mieko Akita, Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Masashi Taki: Large individual differences in the in vivo recovery of factor VIII concentrates in Japanese hemophilia A patient. XXX International Congress of the WFH, 2012.7
  15. Shinji Muto, Tomoko Ashikaga, Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Mieko Akita,

Satoshi Yamazaki, Shigenobu Takayama, Chiaki Okuse, Masashi Taki: HCV infection of hemophilia and the associated disease patients in St. Marianna University Hospital. XXX International Congress of the WFH, 2012.7

16. Kagehiro Amano, Michio Sakai, Hideyuki Takedani, Ichiro Tanaka, Kazuko Kudo, Masashi Taki, The Committee for Improvement of Adherence with prophylaxis in haemophilia: Observational study for improving adherence with prophylaxis in haemophilia, XXX International Congress of the WFH, 2012.7
17. Chiai Nagae, Tomoko Ashikaga, Atsuki Yamashita, Shinji Muto, Mieko Akita, Kenji Uehara, Hiroyuki Onuma, Kimie Yoshikawa, Masashi Taki: An effectiveness of a continuous infusion of rFVIIa for synovectomy in a hemophilia A patient with high-titer inhibitor. The 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology, 2012.11–12
18. Akira Yoshioka, Eisaburo Ishii, Tamaki Ueno, Ikuya Usami, Masao Kobayashi, Ryoji Kobayashi, Akira Shimada, Akira Shirahata, Takashi Suzuki, Masashi Taki, Kiriko Tokuda, Tadashi Matsushita: The principal results of the International Immune Tolerance Induction Study including 16 Japanese subjects in the inhibitor patients with hemophilia A. The 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology, 2012.11–12

Takashi Suzuki, Katsuyuki Fukutake, Kagehiro Amano, Hideji Hanabusa, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Midori Shima, Michio Sakai, Masahiro Iizuka and Yoshiyuki Shibasaki: Evaluation of the Safety, Efficacy of Recombinant Factor IX (nonacog alfa) in Japanese Patients with Hemophilia B -Interim Result of Post Marketing Surveillance Study-. , The 54<sup>th</sup> ASH, 2012.12

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

本研究とは関係がない。

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

薬害H I V感染被害者・家族等の現状からみた、  
血友病に係わる今後の課題及び課題克服への支援研究

研究分担者：柿沼 章子（社会福祉法人はばたき福祉事業団）

研究要旨

本研究では、当事者参加型実証研究として、薬害H I V被害者・家族に対し、血友病とともに生きる生活の質の向上、心理社会的な問題の解決、薬害被害の歴史を伝える等の観点から、1) 国際的にも課題である、支援脆弱性についての血友病保因者（5名）に対するパイロットスタディとしての半構造化インタビュー調査。2) 血友病家系の女性を対象とした生活史に関わる継続的な支援・意思決定ニーズおよび支援特性の検討。3) 機縁法・自記式質問紙による支援ニーズ調査（30名程度）を計画、調査票作成および配布を実施した。

A. 研究目的

薬害H I V感染被害者・家族等の現状と困難経験については、血友病・H I Vと関連した病気の受け止めやその後の意思決定・将来計画について顕著な困難を継続していることが明確化しつつあり、準備性支援の欠如が課題となっている。血友病家系の女性に対する支援は、慢性疾患・遺伝子性疾患特有の家族問題等に対応できる遺伝相談体制、自己決定に関する情報共有に課題があり、世界的にもアウトリーチの重要課題である（MARK W. SKINNER, Haemophilia, 2012）。

そこで、本研究は、血友病家系女性、特に血友病保因者の心理社会的影響や、保因者自身の健康状態についての十分な調査が我が国では十分に行われていない現状を踏まえ、まず、保因者女性に対してパイロットスタディとしてインタビュー調査

を実施する。一連の健康史を把握したうえで、課題を抽出し、遺伝相談に関わる支援プロセスについて分析と検討を行う。

つぎに、本研究では、保因者における準備性の課題を焦点化し、分析と検討を行う。準備性とは、保因者が血友病・遺伝に関する個別の課題に対し、意思決定する前段階（無関心期・関心期・準備期）のことである。

さらに本研究では、保因者の支援特性を多角的に明らかにし、今後の課題克服・支援に必要な情報共有・相談体制の構築のために必要となる科学的・論理的・実践的な枠組みを提供したい。

B. 研究方法

1) 調査準備

遺伝・血友病はケースセンシティブなテーマであり、調査目的、意義、調査内容の

説明に慎重な配慮を要する。そこで、説明内容、対応について事前検討した。

## 2) 聞き取り調査・自記式質問紙調査

パイロットスタディとして、参加同意の得られた5名の血友病家系女性（保因者）に対して半構造化インタビュー調査を実施した。

質問項目は、遺伝および血友病の保因に関わる生活史、および検査・告知に関わる出来事、情報の共有・開示範囲、開示意图等について尋ねた。

## 3) 分析

複数の研究者、遺伝カウンセラー、医療従事者、当事者によって、対象者の支援特性について検討を行う。準備性支援においては、ケース対応を基本にし、協働により支援研究のありかたや、支援の仕組みについても検討を行う。

### （倫理面への配慮）

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」等を遵守する形で、社会福祉法人はばたき福祉事業団倫理審査委員会に諮り、平成21年4月12日承認を得た上で、研究を実施した（承認番号1）。

また質問紙調査については、「生物医学的研究に関する倫理指針」等を遵守する形で、お茶の水女子大学生物医学的研究の倫理特別委員会に諮り、平成24年12月13日承認を得た上で、研究を実施した。（通知番号第24・20号）

## C. 研究結果

### 1) 調査準備

支援課題について、国内外での学会発表を

行うことを通じて、支援動向・支援事例などの情報収集を行った。また医療関係者等へのヒアリング等も合わせて実施した。

## 2) 聞き取り調査・自記式質問紙調査

調査対象のリクルートを行い、同意を得た対象者に対しても十分な説明と情報を提示したうえで聞き取り調査（5件）を実施した。また、自記式質問紙調査（調査対象：血友病保因者、30名、機縁法）を計画し、調査票の作成、配票を完了した。

## 3) 分析

調査結果に基づき、分析検討会を行い、疾病のもつ社会的課題の特殊性を踏まえたうえで、以下の4つの課題を抽出した。

### 1) 遺伝に関する課題

### 2) 高齢化に関する課題

### 3) 地域における保健医療、教育に関する支援課題

### 4) 情報提供、情報共有に係わるツール開発と評価、および普及・啓発に関する課題

具体的なケースについて、ライフステージを通じた個別の発達段階ごとの支援・連携の問題について分析し、保因者全体としての課題についても考察を加えた。

## D. 考察

### 1) 調査準備

入念な調査準備として、保因者への聞き取り調査（5件）、関連する支援理論の系統的整理を行った。この作業結果について、分担研究者、研究協力者、及び専門家や支援者を含め当事者参加型勉強会・研究会を実施し、支援課題について重点的に検討を取りまとめた。これらは、患者参加型研究として質的研究・量的研究・介入研究を組み合わせた研究デザインであり、理論構築



および実践を行う上で重要な、課題克服プロセスの設計へとつながった。

## 2) 血友病保因者の支援特性および、準備性支援への着眼

課題克服プロセスの設計においては、疾病のもつ社会的課題の特殊性に十分配慮しながら、病気 (disease and/or illness) に関する準備性支援に着眼した。情報共有・相談体制の構築の課題、特に、遺伝・家族関係支援、地域専門家連携および当事者参画を視野に入れた課題を含み、支援層の意思決定に対し、十分な情報提供、将来予測が必要であることから、さらなる支援研究が必要だと考えられた。

## 3) 支援研究

一連の検討により、参加型活動研究 (participatory action research) 型の研究デザインを採用した。心理的侵襲性、スティグマやPTSD等に関するフォロー体制の観点より、医療的な調査対応として当面は薬害 HIV 感染被害者・家族に限ることの条件で医療機関側からの支援協力が得られたため、慎重に調査内容、対応について事前説明を行った。質問紙調査 (調査対象：血友病保因者、30名、機縁法) を計画し、今年度までに自記式質問紙票の開発、配票を完了した。

今後、一連の支援研究について分析・検討を行い、理論的考察を加え、支援コンセプトマップ・支援ツールを作成したい。

## E. 結論

患者参加型アクションリサーチ法を用いて、疾病のもつ社会的課題の特殊性に十分配慮しながら、血友病保因者の支援特性の把握と、課題認識・意思決定に関する準備

性支援への取り組みを支援設計した。血友病保因者の健康・社会問題に対し関心期および準備期にある対象者を機縁法にて約30名をリクルートする質問紙調査を計画、配票を終了した。参加型活動研究デザインにより、支援特性の明確化および調査デザインを設計した。各専門家と受益者となりうる保因者との協働を確立するため、調査方法、データの収集と分析、可能性のある解決策の提示、それぞれの意思決定プロセスへの当事者の参画に配慮した。このデザインでは、非専門家 (保因者) は各専門家の知識の検証と補完を行い、専門家はコミュニティ組織化を通じた支援に貢献することが期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1) 柿沼章子, 久地井寿哉, 井上佳世, 関由紀子, 北村弥生, 玉井真理子, 井上洋士, 大平勝美. 薬害HIV感染被害者・家族の現状からみた、血友病に係わる今後の課題及び課題克服への支援研究(第三報)—生活の再構築支援と支援展開 健康の多様性 (Health Diversity) の観点から—第38回日本保健医療社会学会大会. 2012.5

2) 久地井寿哉, 柿沼章子, 井上洋士, 井上佳世, 関由紀子, 北村弥生, 玉井真理子, 大平勝美. 薬害HIV感染被害者・家族の現状からみた、血友病に係わる今後の課題及び課題克服への支援研究(第四報)—生活再構築のための、自己支援・相互支援・専門的支援の連携における課題—, 第38回日本保健医療社会学会大会. 2012.5

3) 柿沼章子, 久地井寿哉, 井上佳世, 玉井真理子, 大平勝美, 薬害H I V感染被害者・家族の支援環境構築 (第一報) ~ 自立と意思決定に関する課題: 第 53 回日本社会医学会特別号

(0910-9919)2012page111-112(2012.07)

4) 久地井寿哉, 柿沼章子, 井上佳世, 玉井真理子, 大平勝美: 薬害H I V感染被害者・家族の支援環境構築 (第二報) ~ 情報支援とFACTアプローチ: 第 53 回日本社会医学会特別号

(0910-9919)2012page113-114(2012.07)

5) 井上佳世, 玉井真理子, 久地井寿哉, 柿沼章子, 大平勝美薬害H I V感染被害者・家族の支援環境構築 (第三報) ~ 遺伝性疾患であることの課題と支援: : 第 53 回日本社会医学会特別号

(0910-9919)2012page115-116(2012.07)

6) Akiko Kakinuma, Toshiya Kuchii, Yukiko Seki, Yoji Inoue, Yayoi Kitamura, Yayoi Kitamura, Mariko Tamai, Kayo Inoue, Katsumi Ohira: Restructuring and improving QOL in Japanese HIV victims with hemophilia and their families: How do we rebuild our life with effective support?: WORLD FEDERATION OF

HEMOPHILIA, WFH 2012 World Congress, 8-12 July, 2012, Paris, FRANCE

7) Yukiko Seki, Akiko Kakinuma, Mariko Tamai, Yayoi Kitamura, Yoji Inoue, Toshiya Kuchii, Kayo Inoue, Katsumi Ohira: Difficulties faced by haemophilic students in Japan: Yukiko Seki (Saitama University): WORLD

FEDERATION OF HEMOPHILIA, WFH 2012 World Congress, 8-12 July, 2012, Paris, FRANCE

8) Yayoi Kitamura, Akiko Kakinuma, Toshiya Kuchii, Yukiko Seki, Yoji Inoue, Yayoi Kitamura, Mariko Tamai, Kayo Inoue, Katsumi Ohira: Feelings, Experiences on the Sibling Relationship and the Perception of Heredity on Hemophilia by Patients and Siblings.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, WFH 2012 World Congress, 8-12 July, 2012, Paris, FRANCE

9) Eiichi Mizukoshi, Akiko Kakinuma, Ysuhiko Sugwara, Shinichi Oka, Katsumi Ohira A 10-year follow up of an HIV/HCV co-infected hemophilia A after living donor liver transplantation:

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, WFH 2012 World Congress, 8-12 July, 2012, Paris, FRANCE

10) 久地井寿哉, 柿沼章子, 関由紀子, 岩野友里, 大平勝美. 職域におけるH I V / A I D S と就労に関する意識調査. 第 21 回日本健康教育学会学術大会. 2012.7

11) 柿沼章子, 久地井寿哉, 関由紀子, 岩野友里, 大平勝美. 慢性疾患患者の自立・将来計画支援~, 血友病・遺伝に関する情報支援プログラムの開発. 第 21 回日本健康教育学会学術大会 2012.7

12) 久地井 寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 大平勝美, 近年における薬害 HIV 感染被害者の累積死亡者数および粗死亡率の地

域特性に関する分析, 第 71 回日本公衆衛生学.2012.10

13) 柿沼章子, 岩野友里, 久地井寿哉, 大平勝美 .HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究(第一報) 患者背景. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2012.11

14) 岩野友里, 柿沼章子, 久地井寿哉, 大平勝美. HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究(第二報) 困難経験の類型化. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2012.11

15) 久地井寿哉, 柿沼章子, 岩野友里, 田中純子, 大津留晶. HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する患者参加型研究(第三報) ADL の社会心理特性評価. 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2012.11

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

謝辞

本研究は以下の協力研究者の尽力によりなされたことに深く御礼申し上げます。

井上 佳世(お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科)、久地井 寿哉(社会福祉法人はばたき福祉事業団)、関 由起子(埼玉大学教育学部学校保健講座)、玉井 眞理子(信州大学医学部保健学科)、丹 明

彦(目白大学人間学部心理カウンセリング学科)

# 厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

## 分担研究報告書

### 脂肪組織由来幹細胞シートによる細胞遺伝子治療の開発

研究分担者 大橋 一夫 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 准教授

研究協力者 辰巳 公平 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教

渡辺 夏巳 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教

In Kyong Shim 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 博士研究員

研究要旨：遺伝子修飾細胞を用いた治療は、遺伝子治療分野ならびに再生医療分野において、新しい開発領域としてその発展が注目されている。本研究においては、脂肪由来幹細胞(ADSC)を用いて血液凝固第 IX 因子を産生する機能的組織を作製することによる新しい血友病 B に対する治療を確立することを最終目的として検討を行った。昨年度までの本研究事業においては、血友病マウス個体からの ADSC の樹立、非増殖型レンチウイルスベクター(SIV)を用いた培養下でのヒト第 IX 因子の遺伝子導入、および遺伝子導入 ADSC の細胞シート作成法の確立に成功した。本年度は、ヒト第 IX 因子遺伝子導入の ADSC シートを用いた皮下移植を行い、マウス内でのヒト第 IX 因子を産生する組織作製を目指した。結果、ADSC シート移植マウスにおいて、治療域には至らないものの血中ヒト第 IX 因子を検出し、その値は移植シート枚数依存的な増加を示した。また、ヒト第 IX 因子染色においても、皮下移植部位においてヒト第 IX 因組織を確認した。

#### A. 研究目的

生体内に機能的組織を作製する再生医療は、次世代の医療としてその確立が大きく期待されている分野である。血友病の新規治療としても、再生医療の実現化の期待は高い。再生医療開発の意義は、現行治療において血液凝固因子補充療法が唯一の選択肢という現状において、新たな治療法の提供をめざすものである。本研究では、血液凝固因子を産生する細胞を用いて、生体内に組織を構築する展開を軸とした開発を行う。特徴としては、自己細胞を用いること、ならびにそれら細胞を用いた細胞・遺伝子治療を基盤とすることが挙げられる。具体的には、細胞としては、脂肪組織から分離・増殖が期待できる脂肪組織由来幹細胞(ADSC)を、ADSC への遺伝子修飾には、サル免疫不全ウイルス(SIV)由来非増殖型レンチウイルスベクターを用いる。昨年度の本研究事業において血友病 B 病態のマウス ADSC が、その特性において非病態個体の ADSC と差異のないこと、また、血友病 B 由来 ADSC への第 IX 因子遺伝子導入により、生理活性を有する第 IX 因子を産生・分泌する能力を有することを明らかとした。本年度は、SIV ベクターの感染

により第 IX 因子遺伝子導入を行った血友病 B 由来 ADSC を細胞シートとして組みあげ、その ADSC シートを様々な手法を用いてマウス体内に移植し、血友病治療を目的とした組織を作製する研究開発を行った。

さらに、我々が势力的に開発している細胞シート工学を積極的に応用し、それら細胞を用いた組織化を目指すことが本研究の主題である。

#### B. 研究方法

血友病 B マウスからの脂肪組織由来細胞(mouse adipose tissue-derived stem cells : mADSCs)の分離-

昨年度までの本研究において確立した方法に従い、血友病 B マウス(FIX-KO)から mADSCs を分離・樹立した。具体的には、鼠蹊部から脂肪組織を取り出し、collagenase による分散の後、培養し mADSCs を調製した。得られた mADSCs のキャラクターはフローサイトメトリーにより解析し、CD29<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, CD90.2<sup>+</sup>, CD31<sup>-</sup>, CD45<sup>-</sup>と既報告の ADSC マーカー発現と同一であり、また、野生型

マウス由来の mADSCs のそれとも同一であることを確認した。

#### FIX 遺伝子導入 mADSC シートの作製-

血友病 B マウス由来の mADSCs に対し、培養下にて SIV-CMV-hFIX を感染させることによりヒト FIX 遺伝子を導入した (MOI=10)。その後、同細胞を温度応答性培養皿 (Type-E UpCell, 35 mm) に播種し 2 日~5 日間の培養後、低温処理 (20°C, 20 分間) を行うことにより mADSC シートを作製した。

#### FIX 遺伝子導入 ADSC シートの皮下移植-

作製した FIX 遺伝子導入 mADSC シートの、野生型マウス皮下への移植を試みた。野生型マウス背部皮膚に L 字切開を施し、同部位に用意した mADSC シートを支持膜を用いながら貼付移植した。移植シートからのヒト FIX 分泌量を、レシピエント血漿サンプルを用いたヒト FIX 特異的 ELISA にて定量した。移植する細胞シートの枚数は 1~6 枚とした。

#### (倫理面への配慮)

マウスを用いた動物実験は、東京女子医科大学の定める動物実験指針規定に基づき、動物倫理的側面を十分に配慮した上で行った。また、ウイルスベクターを用いる実験は、遺伝子組み換え実験安全委員会の規定に従って行った。本研究にて使用している SIV ベクター (SIVagm TYO-1 株) は、アフリカミドリザルから単離した免疫不全ウイルスを基本骨格として開発されたベクターである。SIVagm TYO-1 株は、サル免疫不全ウイルスの一種であるが、サルやヒトに対する病原性の報告はないことから、HIV ベクターに比べて安全性が高く、環境に与える影響は小さい。さらに安全性を高めるために SIV で複製に関与する可能性のある遺伝子領域を欠失させている。

#### C. 研究結果

##### FIX 遺伝子導入 ADSC シートを用いたマウス皮下組織による血液中 FIX の検出-

作製した FIX 遺伝子導入 mADSC シート 1 枚を、野生型マウス背部皮下部位への貼付移植により組織作製を行った結果、移植翌日から 5 ng/mL 前後の血中ヒト FIX 抗原値を検出した。

##### FIX 遺伝子導入 ADSC シートの複数枚貼付移植による積層組織体作製の成功-

細胞シートを重層化する形で複数枚移植を行ったところ、血中ヒト FIX 抗原値は、1 枚移植時に 5 ng/mL であったレベルが、3 枚移植で 16 ng/mL、6 枚移植で 32 ng/mL と、移植細胞シート枚数依存性の血中レベルが増加した。組織学的検索においては、ADSC シート 1 枚移植群では、薄層組織が、複数枚移植群においては、移植シート枚数に応じた厚みを有する組織体の形成を確認した。また、組織構成細胞が FIX 染色陽性であることも確認した。特に、複数枚移植群においては、一部に管腔様の構造体も形成し、内腔には赤血球が認められたことから、血管網の構築にも移植 mADSC シートが関与していることが示唆された。

#### D. 考察

自己細胞を利用した細胞・遺伝子治療による血友病治療体系が確立を目指す開発研究は、新しい血友病治療選択肢を臨床現場に提供できることから、極めて意義深い開発である。本研究は、ADSC という血友病患者自身から増殖・樹立が比較的容易な細胞を基盤としており、ES 細胞や他家由来の細胞を用いる場合と比較して、倫理的問題の生じにくい細胞である。血友病患者由来の細胞ゆえに、また、肝臓以外の細胞であるゆえに、本来は凝固第 IX 因子産生能を欠くが、遺伝子導入によって、ADSCs は生理活性を有する凝固第 IX 因子を産生することを昨年度までに確認している。また、血友病個体由来の ADSCs と、非血友病正常個体由来の ADSCs 間には、細胞増殖特性や、分化特性、細胞表面マーカー、SIV ベクターによる遺伝子導入効率等の諸性質に差異がないことを既に確認している。これらの成果のもとに、本年度は動物への移植実験を中心に展開した。

本研究において強調されるべき点は、遺伝子修飾をした自己 ADSC を特殊培養環境下にて細胞シートという移植可能な 2 次元組織体を作製することにある。東京女子医大で開発した温度応答性培養機材システムを基盤として作製される細胞シートは、角膜上皮幹細胞の重度障害の患者に対する口腔粘膜細胞シートの移植治療や、拡張型心筋症の患者に対する骨格筋細胞シートの貼布移

植治療で臨床応用が開始されている技術である。このように、臨床応用が可能な技術を取り入れていることは、本研究成果を将来的に臨床応用する際には加速的要素となり、利点は大きいものと考えている。

本年度の研究によって、SIV ベクターにより遺伝子導入した ADSC シートを皮下移植することにより、皮下での生着と、FIX 発現を行う組織作製に至ることが明らかとなった。皮下作製組織から産生される FIX によって、血中 FIX を検出したことは、ADSC シートを基盤とした移植法は、血友病治療の開発の上で有意義であることが示された。また、同一皮下局所に ADSC シートを積層する移植法を行ったところ、移植シートの枚数依存的に作製組織が厚みを増し、また、血中 FIX 濃度も上昇した。このことは、ADSC シートの積層化により、厚みのある立体的組織の作製が可能なことを示している。ADSC シートの積層枚数の至適化によって、小さな手術でより高機能な治療用組織の構築にむすびつく事を示唆しており、さらなる検討を加えたい。今後の検討課題としては、ADSC での hFIX 発現における至適プロモーター選択と ADSC シートの作製条件の至適化を検討している。それに加え、皮下以外の部位（例：肝臓表面）への ADSC シート移植法を探索し、より高いレベルでの hFIX 血中濃度の獲得をめざしたい。

## E. 結論

平成 24 年度までの本研究において、血友病個体の脂肪組織からも正常個体と同じ phenotype を有する ADSC の樹立が可能であることが明らかとなった。本結果は、自己細胞を基盤とした再生医療を今後展開するにあたり、患者脂肪組織 ADSC を軸とした治療体系の有用性を強く示唆するものである。また、①血友病個体からの ADSC の樹立と特性評価、②SIV による ADSC への高効率遺伝子導入と細胞シート化の成功、③遺伝子導入 ADSC シートの貼付皮下移植による組織作製と血中 FIX の検出、という一連の成果は、治療用組織を生体内に組み上げることでの新規血友病治療の開発という最終目標を目指すにあたって極めて重要な成果である。これらの成果を基に、次年度は血友病 B モデルマウスにおける ADSC シートを用いた組織作製法の開発と、治療効果の掌握を計画し

ている。また、ラグタイムなく実験成果を臨床へ橋渡しすることを念頭に、ヒト ADSC を用いた研究展開も進捗をみながら企画したい。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Watanabe N, Ohashi K, Tatsumi K, Utoh R, Kanegae K, Kashiwakura Y, Ohmori T, Sakata Y, Inoue M, Hasegawa M, Okano T. Potential of lentiviral transduced adipose tissue-derived stem/stromal cells for gene and cell therapies toward hemophilia B. *Hum. Gene Ther.* 2013, in press.
- 2) Kim K, Ohashi K, Utoh R, Kano K, Okano T. Preserved liver-specific functions of hepatocytes in 3D co-culture with endothelial cell sheets. *Biomaterials.* 33: 1406-13, 2012.
- 3) Tatsumi K, Ohashi K, Teramura Y, Utoh R, Kanegae K, Watanabe N, Mukobata S, Nakayama M, Iwata H, Okano T. The non-invasive cell surface modification of hepatocytes with PEG-lipid derivatives. *Biomaterials.* 33: 821-8, 2012.
- 4) Puppi J, Strom SC, Hughes RD, Bansal S, Castell JV, Dagher I, Ellis EC, Nowak G, Ericzon BG, Fox IJ, Gómez-Lechón MJ, Guha C, Gupta S, Mitry RR, Ohashi K, Ott M, Reid LM, Roy-Chowdhury J, Sokal E, Weber A, Dhawan A. Improving the Techniques for Human Hepatocyte Transplantation: Report from a Consensus Meeting in London. *Cell Transplant.* 21: 1-10, 2012.
- 5) Ohashi K, Mukobata S, Utoh R, Yamashita S, Masuda T, Sakai H, Okano T. Production of islet cell sheet using cryopreserved islet cells. *Transplant. Proc.* 43: 3188-3191, 2011.
- 6) Ohashi K, Tatsumi K, Tatenno C, Kataoka M, Utoh R, Yoshizato K, Okano T. Liver tissue engineering utilizing hepatocyte propagated in mouse livers in vivo. *Cell Transplant.* 21: 429-436, 2012.
- 7) Tatsumi K, Ohashi K, Mukobata S, Kubo A, Koyama F, Nakajima Y, Shima M, Okano T. Hepatocyte is a sole cell type responsible for the production of coagulation factor IX in vivo. *Cell Medi.* 3: 25-31, 2012.
- 8) Tatsumi K, Ohashi K, Tatenno C, Yoshizato K, Yoshioka A, Shima M, Okano T. Human hepatocyte

propagation system in the mouse livers: functional maintenance of the production of coagulation and anti-coagulation factors. Cell Transplant. 21: 437-445, 2012.

- 9) Nagamoto Y, Tashiro K, Takayama K, Ohashi K, Kawabata K, Sakurai F, Tachibana M, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. The promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets. Biomaterials 33: 4526-4534, 2012.
- 10) Ohashi K, Matsubara Y, Tatsumi K, Kohori A, Utoh R, Kakidachi H, Horii A, Tsutsumi M, Okano T. Cell therapy using adipose-derived stem cells for chronic liver injury in mice. Cell Med. 3: 113-119, 2012.

## 2. 学会発表

### 海外

- 1) Watanabe N, Ohashi K, Inkyong Shim, Tatsumi K, Utoh R, Kanegae K, Kashiwakura Y, Ohmori T, Sakata Y, Inoue M, Okano T. Potential of lentiviral transduced adipose tissue-derived stem/stromal cells toward hemophilia B using cell sheet technology. European Society of Gene and Cell Therapy Congress 2012 (Versailles, France) 2012年10月25日-29日
- 2) Inkyong Shim, Ohashi K, Watanabe N, Tatsumi K, Kashiwakura Y, Ohmori T, Sakata Y, Inoue M, Okano T. Potential of bioengineered cell sheets prepared with lentivirally transduced adipose tissue-derived stem/stromal cells for hemophilia B therapy. 3rd TERMIS (Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society) World Congress 2012 (Vienna, Austria). 2012年9月5日～8日
- 3) Ohashi K. In-animal Propagation of Hemophilic Hepatocytes toward Gene Transduction and Cell

Therapy. 11<sup>th</sup> Workshop On Novel Technologies and Gene Transfer for Hemophilia. The Children's Hospital, Philadelphia, USA. 2012年3月2日～3日

### 国内

- 1) 渡辺夏巳、大橋一夫、辰巳公平、鶴頭理恵、沈仁卿、鐘ヶ江佳寿子、柏倉裕志、大森司、坂田洋一、井上誠、岡野光夫 細胞シート工学を用いた血友病に対する新規遺伝子細胞治療法の開発 第11回日本再生医療学会(横浜) 2012年6月12日～14日
- 2) 大橋一夫 細胞の単層配列から展開する肝臓/膵組織創生とその意義. 第39回日本臓器保存生物医学学会学術集会 2012年11月15日～17日

### H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

研究は現在、モデル動物を用いて、治療実験にむけた条件検討中にある。動物実験の結果が出た段階で、自治医科大学病態治療研究センター分子病態研究部(大森司講師)とDNAVEC株式会社(井上誠様)と、知的財産権の出願についての随時協議を行う予定である。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Mimuro J</u> , <u>Mizukami H</u> , <u>Hishikawa S</u> , Ikemoto T, Ishiwata A, Sakata A, <u>Ohmori T</u> , <u>Madoiwa S</u> , Ono F, <u>Ozawa K</u> , <u>Sakata Y</u> .	Minimizing the Inhibitory Effect of Neutralizing Antibody for Efficient Gene Expression in the Liver with Adeno-associated Virus 8 Vectors.	Molecular Therapy	21(2)	318-323	2013
Kashiwakura Y, <u>Mimuro J</u> , Onishi A, Iwamoto M, <u>Madoiwa S</u> , Fuchimoto D, Suzuki S, Misae M, Sembon S, Ishiwata A, Yasumoto A, Sakata A, <u>Ohmori T</u> , Hashimoto M, Yazaki S, <u>Sakata Y</u> .	Porcine Model of Hemophilia A.	PLoS One	7(11)	e49450	2012
Kashiwakura Y, <u>Ohmori T</u> , <u>Mimuro J</u> , Yasumoto A, Ishiwata A, Sakata A, <u>Madoiwa S</u> , Inoue M, <u>Hasegawa M</u> , <u>Ozawa K</u> , <u>Sakata Y</u> .	Intra-articular injection of mesenchymal stem cells expressing coagulation factor ameliorates hemophilic arthropathy in factor VIII-deficient mice.	J Thromb Haemost	10(9)	1802-1813	2012
Suzuki S, Iwamoto M, Saito Y, Fuchimoto D, Sembon S, Suzuki M, Mikawa S, Hashimoto M, Aoki Y, Najima Y, Takagi S, Suzuki N, Suzuki E, Kubo M, <u>Mimuro J</u> , Kashiwakura Y, <u>Madoiwa S</u> , <u>Sakata Y</u> , Perry AC, Ishikawa F, Onishi A.	Il2rg gene-targeted severe combined immunodeficiency pigs.	Cell Stem Cell	10(6)	753-758	2012
<u>Ohmori T</u> , Yano Y, Sakata A, Ikemoto T, Shimpo M, <u>Madoiwa S</u> , Katsuki T, <u>Mimuro J</u> , Shimada K, Kario K, <u>Sakata Y</u> .	Lack of association between serum paraoxonase-1 activity and residual platelet aggregation during dual anti-platelet therapy.	Thromb Res	129(4)	e36-40	2012



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Madoiwa S</u> , Kobayashi E, Kashiwakura Y, Sakata A, Yasumoto A, <u>Ohmori T</u> , <u>Mimuro J</u> , <u>Sakata Y</u> .	Immune response against serial infusion offactor VIII antigen through an implantable venous-access device system in haemophilia A mice.	Haemophilia	18(3)	E323-380	2012
Uchibori R, Tsukahara T, Mizuguchi H, Saga Y, Urabe M, <u>Mizukami H</u> , Kume A, <u>Ozawa K</u> .	NF- $\kappa$ B activity regulates mesenchymal stem cell accumulation at tumor sites.	Cancer Res	73(1)	364-372	2012
Ogura M, Urabe M, Akimoto T, Onishi A, Ito C, Ito T, Tsukahara T, <u>Mizukami H</u> , Kume A, Muto S, Kusano E, <u>Ozawa K</u> .	Interleukin-10 expression induced by adeno-associated virus vector suppresses proteinuria in Zucker obese rats.	Gene Ther	19	476-482	2012
Yagi H, Sanechika S, Ichinose H, Sumi-Ichinose C, <u>Mizukami H</u> , Urabe M, <u>Ozawa K</u> , Kume A.	Recovery of neurogenic amines in phenylketonuria mice following liver-targeted gene therapy.	Neuroreport	23	30-34	2012
Shirahata A, Fukutake K, Mimaya J, Takamatsu J, <u>Shima M</u> , Hanabusa H, <u>Takedani H</u> , Takashima Y, Matsushita T, Tawa A, Higasa S, Takata N, Sakai M, Kawakami K, Ohashi Y, Saito H	Results of clot waveform analysis and thrombin generation test for a plasma-derived factor VIIa and X mixture (MC710) in haemophilia patients with inhibitors-phase I trial: 2nd report.	Haemophilia		[Epub ahead of print]	2012
de Paula EV, Kavakli K, Mahlangu J, Ayob Y, Lentz SR, Morfini M, Nemes L, Šalek SZ, <u>Shima M</u> , Windyga J, Ehrenforth S, Chuansumrit A; 1804 (adept(TM)1) Investigators.	Recombinant factor VIIa analog (vatreptacog alfa [activated]) for treatment of joint bleeds in hemophilia patients with inhibitors: a randomized controlled trial.	J Thromb Haemost	10(1)	81-89	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, Yoshihashi K, Okuyama-Nishida Y, Saito H, Tsunoda H, Suzuki T, Adachi H, Miyazaki T, Ishii S, Kamata-Sakurai M, Iida T, Harada A, Esaki K, Funaki M, Moriyama C, Tanaka E, Kikuchi Y, Wakabayashi T, Wada M, Goto M, Toyoda T, Ueyama A, Suzuki S, Haraya K, Tachibana T, Kawabe Y, <u>Shima M</u> , Yoshioka A, Hattori K.	A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model.	Nat Med	18 (10)	1570- 1574	2012
Nanishi E, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Ihara K, Takada H, <u>Shima M</u> , Hara T.	Complete immunotolerance induction after FEIBA prophylaxis in a haemophilia A patient with high-titre inhibitor.	Haemophilia	18(3)	e75-77	2012
Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, <u>Shima M</u> .	A putative inhibitory mechanism in the tenase complex responsible for loss of coagulation function in acquired haemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies.	Thromb Hae most	107 (2)	288- 301	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Griesenbach U, Inoue M, Meng C, Farley R, Chan M, Newman NK, Brum A, You J, Kerton A, Shoemark A, Boyd AC, Davies JC, Higgins TE, Gill DR, Hyde SC, Innes JA, Porteous DJ, <u>Hasegawa M</u> , Alton EW.	Assessment of F/HN-Pseudotyped Lentivirus as a Clinically Relevant Vector for Lung Gene Therapy.	Am J Respir Crit Care Med	186 (9)	846-856	2012
<u>Inaba H</u> , Koyama T, Shinozawa K, Amano K, Fukutake K.	Identification and characterization of an adenine to guanine transition within intron 10 of the factor VIII gene as a causative mutation in a patient with mild haemophilia A.	Haemophilia	19(1)	100-105.	2012
山下敦己、長江千愛、足利朋子、武藤真二、 <u>瀧 正志</u>	治療歴のある血友病 B 患者における血漿由来血液凝固第 IX 因子製剤 (ノバクト <sup>®</sup> M 静注用) の生体内回収率	新薬と臨床	61 (10)	1972-1978	2012
<u>Ohashi K</u> , Tatsumi K, Tateno C, Kataoka M, Utoh R, Yoshizato K, Okano T.	Liver tissue engineering utilizing hepatocyte propagated in mouse livers in vivo.	Cell Transplant	21	429-436	2012
Tatsumi K, <u>Ohashi K</u> , Tateno C, Yoshizato K, Yoshioka A, Shima M, Okano T.	Human hepatocyte propagation system in the mouse livers: functional maintenance of the production of coagulation and anti-coagulation factors.	Cell Transplant	21	437-445	2012
Tatsumi K, <u>Ohashi K</u> , Mukobata S, Kubo A, Koyama F, Nakajima Y, Shima M, Okano T	Hepatocyte is a sole cell type responsible for the production of coagulation factor IX in vivo.	Cell Med	3	25-31	2012
Tatsumi K, <u>Ohashi K</u> , Teramura Y, Utoh R, Kanegae K, Watanabe N, Mukobata S, Nakayama M, Iwata H, Okano T.	The non-invasive cell surface modification of hepatocytes with PEG-lipid derivatives.	Biomaterials	33	821-828	2012

## 研究成果の刊行物・別刷