厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
総合研究報告書

プラスミノーゲン-A622T 変異をもつモデルマウスの作製と解析

研究分担者　坂野史明　国立循環器病研究センター分子病態部　研究員
研究協力者　田嶌優子　国立循環器病研究センター分子病態部　流動研究員
研究協力者　喜多俊行　国立循環器病研究センター分子病態部　流動研究員
研究協力者　井本ひとみ　国立循環器病研究センター分子病態部　非常勤研究員

研究要旨
血液凝固、線溶やその制御に関わる因子の先天的異常は血栓症のリスクとなる。日本人には線溶因子プラスミノーゲンの A620T 変異（マウスでは A622T 変異）が約 25 人に 1 人の頻度で認められ、約 5 万人がホモ接合体であると推計される。本変異は日本人を含む東アジア人に特異的であり、白人には存在しない。現在まで、本変異と血栓症との関連は示されていないが、変異保有者では持続的に線溶活性が低下するため、潜在的な血栓性リスクとなっている可能性がある。本研究では、プラスミノーゲン-A622T 変異マウスを作製し、日本人の血栓症における本変異の位置づけを明らかにすることを目的としている。まずジーンターゲティングにより、C57BL/6J マウス系統の遺伝的背景を持つプラスミノーゲン-A622T 変異マウスの作製に成功した。得られた変異マウスはヘテロ接合体およびホモ接合体ともに、正常に出生し、繁殖力も保持した。しかし、変異マウスでは血漿プラスミノーゲン活性が低下しており、ホモ接合体の活性は野生型マウスの約 8%に低下していた。変異マウスではフィブリン塊溶解活性も低下したことから、プラスミノーゲン-A620T 変異が線溶活性低下の原因となることをマウス個体で確認できた。さらに、深部静脈血栓症モデルおよび肺塞栓モデルを用いて静脈血栓症に対する変異の影響を、局所脳虚血再灌流モデルを用いて脳梗塞形成に対する変異の影響を、背部皮膚創傷モデルを用いて組織修復に対する変異の影響を解析したが、いずれもプラスミノーゲン-A622T 変異マウスと野生型マウスの症状に違いは見られなかった。したがって、日本人を含む東アジア人に高頻度に見られるプラスミノーゲン-A620T 変異は線溶活性低下をもたらすものの、少なくとも単独ではこれらの疾患の一次的なリスクとはならないと考えられた。プラスミノーゲン-A622T 変異マウスを（独）医薬基盤研究所メディカル・バイオリソース・データベースに登録し、外部機関に提供する体制を確立した。

A．研究目的

血液凝固、線溶やその制御に関わる因子の先天的異常は血栓症のリスクとなるが、原因となる遺伝子変異は人種間で大きく異なる。白人種では凝固第 V 因子の R506Q 変異が血栓症の遺伝的リスクとなっており、変異を保有するモデルマウスも確立されているが、この変異は日本人には存在しない。日本人には線溶因子プラスミノーゲンの A620T 変異（マウスでは A622T 変異）が広く存在し、我々が一般住民を対象に行った検討でもアレル頻度 2%（約 25 人に 1 人がヘテロ接合体）と高頻度に認められた。

プラスミノーゲンは、フィブリン分解反応の鍵となる酵素プラスミンの前駆体であり、組織型プラスミノーゲン活性化因子やウロキナーゼにより、プラスミンに変換され、血栓を溶解する。A620T 変異はプラスミノーゲン活性を著減させるため、変異保有者では血栓溶解能が低下する。現在まで、本変異と血栓症との関連は示されておらず、一次的なリスクとはならないと予想されるが、変異保有者は感染や外傷、手術等に引き続いて血栓症を発症する例があり、血栓形成を助長する要因が重なった場合には血栓症が引き起こると考えられる。

本研究ではジーンターゲティングにより、プラスミノーゲン遺伝子を A622T 変異型に置換したマウスを作製し、日本人の血栓症における本変異の位置づけを明確にすることを目的としている。また、作製したマウスは（独）医薬基盤研究所に登録して、国内外の研究者に譲渡する。

このため、まず C57BL/6J マウスの遺伝的背景を持つプラスミノーゲン-A622T 変異ヘテロ接合体マウス、ホモ接合体マウスを樹立し、こ

れらのマウスでは血漿プラスミノーゲン活性およびフィブリン塊溶解活性が低下することを確認した。また、プラスミノーゲン-A622T変異がマウスの静脈血栓症に及ぼす影響を調べるため、下大静脈障害による深部静脈血栓症モデルおよび、組織因子投与による肺塞栓モデルを用いた解析を行った。さらに、脳梗塞および組織修復に及ぼす変異の影響を調べるため、局所脳虚血再灌流モデルおよび皮膚創傷モデルを用いた解析を行った。また、プラスミノーゲン-A622T変異マウスを（独）医薬基盤研究所メディカル・バイオリソース・データベースに登録した。

B．研究方法

プラスミノーゲン-A622T変異マウスの作製

プラスミノーゲン-A622T変異マウスは、マウス*Plg*遺伝子のエキソン15に一塩基置換c.1864G>Aを導入したターゲティングベクターを、C57BL/6Jマウス由来のES細胞にエレクトロポレーションして得られた相同組換えESクローンを用いて作製した。ES細胞スクリーニングのために導入したNeomycin耐性遺伝子（loxP配列で挟まれている）は、Creリコンビナーゼを発現するC57BL/6Jマウスとの交配により除去し、外来遺伝子挿入によるプラスミノーゲン遺伝子発現への影響を排除した。

野生型C57BL/6JマウスおよびC57BL/6J遺伝的背景のプラスミノーゲン-A622T変異ホモ接合体マウスを本研究の解析対象とした。

血漿プラスミノーゲン活性および抗原量の測定

マウスからクエン酸採血後、1000×g、10分間遠心分離して血漿を回収した。マウス血漿に0.1N塩酸を加えて酸性化後、等量の0.1N NaOHで中和した。この血漿にヒトウロキナーゼを添加してプラスミノーゲンをプラスミンに活性化した後、合成基質（S-2403）切断活性を血漿プラスミノーゲン活性として測定した。また、血漿プラスミノーゲン抗原量をMouse Plasminogen Total Antigen EIA Kit（Oxford Biomedical Research）を用いて測定した。

血漿フィブリン塊溶解活性の測定

マウス血漿にヒト組織型プラスミノーゲンアクティベーターを加えて室温、30分間反応することによりプラスミノーゲンをプラスミンに活性化後、トロンビンと塩化カルシウムを添加してフィブリン形成を惹起し、波長405 nmの吸光度変化を5分間隔でモニターした。吸光度はフィブリン形成により一旦上昇するが、プラスミンによる分解で緩やかに低下する。この吸光度変化を元にフィブリン塊溶解活性を測定した。

深部静脈血栓症モデル

マウス下大静脈にステンレス電極を挿入して250 μA・15分間通電した。電極の電気分解の結果生じるフリーラジカルにより、血管内皮細胞が活性化し、血栓形成が誘発される。生じる血栓が最大となる処置2日後に血栓重量および末梢血血小板数を測定した。また、血栓の退縮、溶解に対する変異の影響を解析するため、処置7日後のマウスについても同様の解析を行った。

肺塞栓モデル

マウスに外因系凝固を活性化する組織因子を下大静脈から投与することで肺塞栓を惹起し、呼吸停止までの時間を20分間測定して生存率をもとめた。また、呼吸停止2分後に右心室からEvans blueを注入し、肺全体の染色像から肺血管閉塞スコア（0 = 閉塞無し～4 = 完全閉塞の5段階）を判定した。

局所脳虚血再灌流モデル

マウス左中大脳動脈M1末端部を電気焼灼して閉塞した。両側総頸動脈を血管クリップで一過性に閉塞することで、左中大脳動脈支配領域に局所虚血を誘導し、15分後にクリップを外して再灌流させた。虚血負荷24時間後に神経学的スコアの判定を行い、脳を摘出した。脳スライスの生細胞をトリフェニルテトラゾリウムクロライドにより染色し、脳梗塞巣体積、浮腫率を判定した。

皮膚創傷モデル

マウス背部を剃毛し、生検トレパンを用いて直径5 mmの皮膚全層欠損創を一匹あたり4ヶ所作製した。各創部の面積を経日的に2週間測定し、治癒過程の進行度に違いが見られるか解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は国立循環器病研究センター遺伝子組換え実験安全委員会および動物実験委員会

の承認を得て実施した。また、動物愛護の観点から、マウスに与える苦痛を最小限にするよう配慮して進めた。

C．研究結果

プラスミノーゲン−A622T 変異マウスは、ヘテロ接合体およびホモ接合体ともに、正常に出生し、発育にも異常は認められなかった。また、雌雄とも生殖能力は正常であった。

血漿プラスミノーゲン抗原量（N = 10）は、プラスミノーゲン-A622T 変異ホモ接合体マウスで野生型マウスの 47.5±23.2%（平均値±標準偏差）に低下した。ヒトプラスミノーゲン−A620T 変異保有者に明らかなプラスミノーゲン抗原量低下はみられないため、マウスプラスミノーゲン−A622T 変異体に特有の現象と考えられる。血漿プラスミノーゲン活性（N = 10）は、プラスミノーゲン−A622T 変異マウスで低下が認められ、ホモ接合体マウスの活性は野生型マウスの 8.1±4.1%と著減した。さらに、血漿フィブリン塊溶解活性（N = 8）を測定した結果、プラスミノーゲン-A622T 変異ホモ接合体マウスでは、野生型マウスに比べて顕著な活性低下が認められた。また、反応系にα2-プラスミンインヒビターを加えることで、吸光度の低下はほぼ完全に抑制されたことから、本測定にてプラスミン依存的なフィブリン溶解が起きていることを確認した。これらの結果から、プラスミノーゲン-A622T 変異マウスでは、血漿プラスミノーゲンの合成基質切断活性だけでなく、フィブリン溶解活性が低下していることが明らかとなった。

深部静脈血栓症モデル実験において、処置 2 日後の血栓重量（N = 10）は、野生型マウスで 8.2±5.4g、プラスミノーゲン−A622T 変異ホモ接合体マウスで 10.0±6.4g であり、両群間に有意差は認められなかった。血小板減少の程度も群間で違いが無かったことから、プラスミノーゲン−A620T 変異は深部静脈血栓症の増悪要因ではないと考えられた。また、処置 7 日後の血栓重量（N = 5）も野生型マウスで 5.4±3.5g、プラスミノーゲン−A622T 変異ホモ接合体マウスで 5.4±4.6g と群間に違いは無く、プラスミノーゲン−A622T 変異による血栓退縮の遅延も見られなかった。

肺塞栓モデル実験において、組織因子投与後の生存率は野生型マウス（N = 18）で 83.3%、プラスミノーゲン−A622T 変異ホモ接合体マウス（N = 20）で 80.0%であり、両群間に差は認められなかった。肺血管閉塞スコアも、野生型マウスで 1.86±1.47、プラスミノーゲン−A622T 変異ホモ接合体マウスで 2.25±1.60 と、群間に有意差は見られなかった。したがって、プラスミノーゲン−A620T 変異は肺塞栓症状悪化の原因とはならないと考えられた。

局所脳虚血再灌流実験において、虚血負荷 24 時間後の脳梗塞巣体積（N = 10）は、野生型マウスで 28.8±5.8 ㎣、プラスミノーゲン−A622T 変異ホモ接合体マウスで 30.5±7.1 ㎣であり、両群間に有意差は認められなかった。脳浮腫率および神経学的スコアも群間で違いが無かったことから、プラスミノーゲン−A620T 変異は脳梗塞の増悪要因ではないと考えられた。

皮膚創傷モデル実験において、作製した皮膚創は野生型マウス、プラスミノーゲン−A622T 変異ホモ接合体マウスで共に 12～14 日でほぼ完全に修復された。創面積の経日変化にも、両群間で違いは無く、プラスミノーゲン−A620T 変異は創傷治癒遅延の原因とはならないと考えられた。

本研究で樹立したプラスミノーゲン-A622T 変異マウスを国内外の研究者に譲渡するため、（独）医薬基盤研究所メディカル・バイオリソース・データベースに登録した。

D．考察

プラスミノーゲン−A622T 変異マウスは、少なくとも SPF 飼育環境下では正常に発育し、外見上明らかな異常は呈さなかった。プラスミノーゲン欠損マウスでは、成長遅延や寿命の短縮、生殖能の低下、脱腸などの異常が報告されているが、プラスミノーゲン-A620T 変異はこうした異常の原因にはならないことが明らかとなった。本変異は胚発生および個体の成育には影響を与えないと考えられる。

プラスミノーゲン−A622T 変異ホモ接合体マウスでは、血漿プラスミノーゲン活性が野生型マウスの約 8%に低下しており、血漿フィブリン塊溶解活性も低下した。しかし、深部静脈血栓症モデルおよび肺塞栓モデルを用いた検討では、プラスミノーゲン−A622T 変異マウスに野生型マウスと比べて症状の悪化は見られなかった。日本人を含むアジア人に広く分布するプラスミノーゲン−A620T 変異は少なくとも単独では、静脈血栓症を悪化させる遺伝要因とはならないと推定される。本変異とプロテインＳ-K196E 変異の両方を持つ重症静脈血栓症患者が見つかっているため、プラスミノーゲン

-A620T 変異が他の血栓性素因と重なることで、血栓症症状の修飾因子として働く可能性が残っている。引き続き、プラスミノーゲン-A622T とプロテインＳ-K196E の二重変異マウス(前章参照）を解析することでこの点を明らかにしていく必要がある。

局所脳虚血再灌流モデルを用いた検討の結果、プラスミノーゲン-A622T 変異マウスに野生型マウスと比べて症状の悪化は見られなかった。プラスミノーゲン-A620T 変異は脳梗塞を悪化させる遺伝要因にもならないと推定される。急性期脳梗塞の治療薬として唯一承認されている組換え体組織プラスミノーゲン活性化因子は、プラスミノーゲン活性化を介して治療効果を発揮する。プラスミノーゲン-A620T 変異はこの治療効果の減弱あるいは出血副作用の軽減に寄与する可能性がある。今後、プラスミノーゲン-A622T マウスの脳梗塞における組換え体組織プラスミノーゲン活性化因子投与の影響についても検討が必要と思われる。

プラスミノーゲンの活性化は血栓溶解だけでなく、細胞外マトリックスの分解を介した組織の再構築にも寄与しており、プラスミノーゲン欠損ホモ接合体マウスでは、皮膚創傷治癒の著しい遅延が認められる。しかし、プラスミノーゲン-A622T 変異ホモ接合体マウスに同様の皮膚創傷治癒遅延は認められなかった。プラスミノーゲン-A620T 変異体は創傷修復に必要な活性を残存しており、本変異は組織再構築異常にはつながらないと推定される。

Ｅ．結論

プラスミノーゲン-A622T 変異マウスを樹立し、本変異が線溶活性低下を引き起こすことを個体レベルで確認した。本変異マウスに深部静脈血栓症、肺塞栓、脳梗塞症状および創傷治癒の悪化は見られず、プラスミノーゲン-A620T 変異はこれらの疾患の一次的なリスクとはならないことが明らかとなった。今後、他の血栓性素因と本変異が重なった場合の症状修飾作用の検証が必要である。

Ｆ．健康危険情報

なし

Ｇ．研究発表

１．論文発表

Miroslaw Rybaltowski, Yuko Suzuki, Hideo Mogami, Iwona Chlebinska, Tomasz Brzoska, Aki Tanaka, Fumiaki Banno, Toshiyuki Miyata, Tetsumei Urano: In vivo imaging analysis of the interaction between unusually large von Willebrand factor multimers and platelets on the surface of vascular wall. Pflugers Arch, 461(6), 623-633, 2011.

Xinghua Hou, Yuko Tashima, Pamela Stanley: Galactose differentially modulates lunatic and manic fringe effects on Delta1-induced NOTCH signaling. J Biol Chem, 287(1), 474-483, 2012.

Fumiaki Banno, Takahiro Nojiri, Sachiko Matsumoto, Kei Kamide, Toshiyuki Miyata: RGS2 deficiency in mice does not affect platelet thrombus formation at sites of vascular injury. J Thromb Haemost, 10(2), 309-311, 2012.

Kaoru Orihashi, Hiromasa Tojo, Katsuya Okawa, Yuko Tashima, Takashi Morita, Gen Kondoh: Mammalian carboxylesterase (CES) releases GPI-anchored proteins from the cell surface upon lipid raft fluidization. Biol Chem, 393(3), 169-176, 2012.

Toshiyuki Kita, Fumiaki Banno, Hiroji Yanamoto, Yukako Nakajo, Koji Iihara, Toshiyuki Miyata: Large infarct and high mortality by cerebral ischemia in mice carrying the factor V Leiden mutation. J Thromb Haemost, 10(7), 1453-1455, 2012.

Masayuki Fujioka, Takafumi Nakano, Kazuhide Hayakawa, Keiichi Irie, Yoshiharu Akitake, Yuya Sakamoto, Kenichi Mishima, Carl Muroi, Yasuhiro Yonekawa, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kenji Nishio, Kazuo Okuchi, Katsunori Iwasaki, Michihiro Fujiwara, Bo K. Siesjö: ADAMTS13 gene deletion enhances plasma high-mobility group box1 elevation and neuroinflammation in brain ischemia-reperfusion injury. Neurol Sci, 33(5), 1107-1115, 2012.

Masaaki Doi, Hideto Matsui, Yukiji Takeda, Yoshihiko Saito, Maiko Takeda, Yasunori Matsunari, Kenji Nishio, Midori Shima, Fumiaki Banno, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Mitsuhiko Sugimoto: ADAMTS13 safeguards the

myocardium in a mouse model of acute myocardial infarction. Thromb Haemost, 108(6), 1236-1238, 2012.

宮田敏行，喜多俊行: DICと外因系凝固反応, マイクロパーティクル. 医学のあゆみ, 238(1), 5-9, 2011.

宮田敏行，喜多俊行: 内因系凝固反応と血栓症, Annual Review 血液 2012, 高久史麿・小澤敬也・坂田洋一・金倉譲・小島勢二 編集, 中外医学社, 236-244, 2012.

宮田敏行，小亀浩市，秋山正志，坂野史明，中山大輔，武田壮一: ADAMTS13 研究の最先端. 臨床血液 53(7), 672-679, 2012.

坂野史明，宮田敏行，藤岡政行，杉本充彦: 遺伝子改変血栓モデル:ADAMTS13 遺伝子欠損マウスを中心に. Thrombosis Medicine 3(2), 216-223, 2013.

宮田敏行，坂野史明: 血栓症と炎症におけるポリリン酸の役割. Annual Review 血液 2014, 高久史麿・小澤敬也・坂田洋一・金倉譲・小島勢二 編集, 中外医学社, 132-139, 2014.

２．学会発表

Fumiaki Banno: Genetic mouse models for evaluating pathophysiological roles of ADAMTS13. 57th Annual SSC Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.

Tomasz Brzoska, Miroslaw Rybaltowski, Yuko Suzuki, Hideo Mogami, Iwona Chlebinska, Aki Tanaka, Fumiaki Banno, Toshiyuki Miyata, Tetsumei Urano: Imaging analysis of the interaction between unusually large von-Willebrand factor multimers and platelets on vascular endothelial cells in living animals. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.

Fumiaki Banno, Takahiro Nojiri, Sachiko Matsumoto, Kei Kamide, Naoki Mochizuki, Toshiyuki Miyata: A lack of regulator of G-protein signaling 2 (RGS2) in mice does not affect thrombus formation at sites of vascular injury. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.
Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Hiroji Yanamoto, Koichi Kokame, Koji Iihara, Toshiyuki Miyata: Generation of knock-in mice carrying a K196E point mutation in protein S. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.

Toshiyuki Kita, Fumiaki Banno, Yukako Nakajo, Hiroji Yanamoto, Koji Iihara, Toshiyuki Miyata: Factor V Leiden mice are vulnerable for ischemic stroke, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July, 2011.

喜多俊行，坂野史明，中城有香子，柳本広二，飯原弘二，宮田敏行: 血液凝固第V因子Leiden 変異マウスの虚血性脳梗塞に対する脆弱性. 第 84 回日本生化学会大会，京都市，2011 年 9 月.

宮田敏行，小亀浩市，秋山正志，武田壮一，坂野史明: ADAMTS13 研究の最先端，シンポジウム６ 血栓止血学・血管生物学の最近の進歩，第 73 回日本血液学会学術集会，名古屋市，2011 年 10 月.

坂野史明，喜多俊行，柳本広二，小亀浩市，宮田敏行: プロテイン S 徳島（K196E）変異がマウスの肺塞栓症および虚血性脳梗塞に及ぼす影響. 第 74 回日本血液学会学術集会，京都市，2012 年 10 月.

Masaaki Doi, Hideto Matsui, Yukiji Takeda, Yoshihiko Saito, Maiko Takeda, Yasunori Matsunari, Kenji Nishio, Midori Shima, Fumiaki Banno, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Mitsuhiko Sugimoto: Protective role of ADAMTS13 for myocardium in mouse model of experimental myocardial infarction. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, December 2012.

Hideto Matsui, Masaaki Doi, Yasunori Matsunari, Maiko Takeda, Kenji Nishio, Midori Shima, Kenji Soejima, Fumiaki Banno, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Mitsuhiko Sugimoto: ADAMTS13

improving the cell engraftment efficacy in mouse model of bone marrow transplantation. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, December 2012.

田嶌優子, Pamela Stanley: Detection of O-GlcNAc on cell surface glycoproteins. 第85回日本生化学会大会, 福岡市, 2012年12月.

坂野史明, 喜多俊行, 柳本広二, 小亀浩市, 宮田敏行: 日本人の遺伝的血栓性リスクを有するモデルマウスの作製と解析. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡市, 2012 年 12 月.

Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Hiroji Yanamoto, Yuko Tashima, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata: Generation of protein S-Tokushima mutant mice to provide an in vivo evaluation system for thrombosis in Japanese. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会 SPC シンポジウム 4, 山形市, 2013 年 5 月.

田嶌優子, 坂野史明, 喜多俊行, 松田泰幸, 柳本広二, 宮田敏行: プラスミノーゲン栃木変異ホモ接合体マウスの血栓傾向の解析. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会, 山形市, 2013 年 5 月.

土井政明, 松井英人, 竹田征治, 斎藤能彦, 武田麻衣子, 松成泰典, 西尾健治, 嶋　緑倫, 坂野史明, 秋山正志, 小亀浩市, 宮田敏行, 杉本充彦: マウス急性心筋梗塞モデルにおける ADAMTS13 の心筋保護作用. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会, 山形市, 2013 年 5 月.

松井英人, 土井政明, 武田麻衣子, 松成泰典, 西尾健治, 嶋　緑倫, 副島見事, 粕田承吾, 坂野史明, 宮田敏行, 杉本充彦: マウス骨髄移植モデルにおける ADAMTS13 の移植ドナー細胞生着促進効果. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会, 山形市, 2013 年 5 月.

Fumiaki Banno: Genetic mouse models of venous thrombosis for Japanese. 59th Annual SSC Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Amsterdam, Netherlands, June 2013.

Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Hiroji Yanamoto, Yuko Tashima, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata: Exacerbated venous thromboembolism in mice with the protein S Tokushima mutation. The International Society on Thrombosis and Haemostasis XXIV Congress, Amsterdam, Netherlands, July 2013.

Yuko Tashima, Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Yasuyuki Matsuda, Hiroji Yanamoto, Toshiyuki Miyata: Generation and characterization of homozygous plasminogen-Tochigi mutant mice bearing reduced fibrinolytic activity. The International Society on Thrombosis and Haemostasis XXIV Congress, Amsterdam, Netherlands, July 2013.

Hideto Matsui, Masaaki Doi, Yasunori Matsunari, Maiko Takeda, Kenji Nishio, Midori Shima, Kenji Soejima, Fumiaki Banno, Toshiyuki Miyata, Mitsuhiko Sugimoto: ADAMTS13 accelerates the cell engraftment efficacy in mouse model of bone marrow transplantation. The International Society on Thrombosis and Haemostasis XXIV Congress, Amsterdam, Netherlands, July 2013.

田嶌優子, 坂野史明, 喜多俊行, 松田泰幸, 柳本広二, 宮田敏行: マウスプラスミノーゲン栃木変異は血漿プラスミン活性を低下させるが血栓塞栓症の原因にはならない. 第 86 回日本生化学会大会, 横浜市, 2013 年 9 月.

坂野史明: 日本人の血栓性遺伝素因を持つモデルマウスの樹立と解析. 第８回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム, 東京都, 2014 年 2 月.

Yuko Tashima "Generation and Characterization of Homozygous Plasminogen-Tochigi Mutant Mice Bearing Reduced Fibrinolytic Activity, 15-min talk", Plasminogen Activation & Extracellular Proteolysis, Gordon Research Seminar, February 8-9, 2014, Ventura, CA, USA.

Yuko Tashima, Flash talk, "Generation and Characterization of Homozygous Plasminogen-Tochigi Mutant Mice Bearing Reduced Fibrinolytic Activity" Gordon Research Conferences, Plasminogen Activation & Extracellular Proteolysis,

February 9-14, 2014, Ventura, CA, USA.

坂野史明: モデルマウスを利用した日本人の静脈血栓症の遺伝的特異性の解明. 第 39 回日本脳卒中学会総会, 大阪市, 2014 年 3 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし