

- Ichihara M, Ito H, Tanaka K, Iwaki S, Fujii S, Ito Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Naoe T, Suzuki M, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T.: Sphingosine kinase 1 expression is downregulated during differentiation of Friend cells due to decreased c-MYB. *Biochim Biophys Acta*. 2013 May; 1833(5): 1006-16.
- 14) 高木夕希、小嶋哲人: 活性化プロテインC (APC) レジスタンス 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 23 血液症候群 (第2版) (III) - その他の血液疾患を含めて-日本臨牀社 大阪 pp27-30, 2013.
- 15) 鈴木敦夫、小嶋哲人: 新規抗凝固薬の薬力学的特徴 呼吸と循環61(5). 402-409, 2013.
- 16) 小嶋哲人: 新しい経口抗凝固薬 検査と技術 41(5). 430-434, 2013.
- 17) Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y: ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan (review). *Hamostaseologie*, 33(2), 131-137, 2013
- 18) Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y: Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol*, 54(2), 238-246, 2013
- 19) Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y: The Satb1 Protein Directs Hematopoietic Stem Cell Differentiation toward Lymphoid Lineages. *Immunity*, 38(6), 1105-1115, 2013
- 20) Akiyama M, Nakayama D, Takeda S, Kokame K, Takagi J, Miyata T: Crystal structure and enzymatic activity of an ADAMTS-13 mutant with the East Asian-specific P475S polymorphism. *J Thromb Haemost*, 11(7), 1399-1406, 2013
- 21) Mise K, Ubara Y, Matsumoto M, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Ohashi K, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y, Takaichi K: Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years: a case report. *BMC Nephrol*, 14:156, 2013
- 22) Liu W, Yin T, Okuda H, Harada KH, Li Y, Xu B, Yang J, Wang H, Fan X,

- Koizumi A, Miyata T: Protein S K196E mutation, a genetic risk factor venous thromboembolism, is limited to Japanese. *Thromb Res*, 132, 314-315, 2013
- 23) Muratsu J, Morishima A, Mizoguchi K, Ataka K, Yamamoto H, Fan X, Miyata T, Sakaguchi K: Budd-Chiari Syndrome with multiple thrombi due to a familial Arg42Ser mutation in the protein C gene. *Case Reports in Medicine*, Volume 2013, Article ID 270419, 6 pages, 2013
- 24) Shinozaki S, Chiba T, Kokame K, Miyata T, Kaneko E, Shimokado K: A deficiency of Herp, an endoplasmic reticulum stress protein, suppresses atherosclerosis in apoE knockout mice by attenuating inflammatory responses. *PLoS ONE*, 8(10), e75249, 2013.
- 25) Kamide K, Asayama K, Katsuya T, Ohkubo T, Hirose T, Inoue R, Metoki H, Kikuya M, Obara T, Hanada H, Thijs L, Kuznetsova T, Noguchi Y, Sugimoto K, Ohishi M, Morimoto S, Nakahashi T, Takiuchi S, Ishimitsu T, Tsuchihashi T, Soma M, Higaki J, Matsuura H, Shinagawa T, Sasaguri T, Miki T, Takeda K, Shimamoto K, Ueno M, Hosomi N, Kato J, Komai N, Kojima S, Sase K, Miyata T, Tomoike H, Kawano Y, Ogiwara T, Rakugi H, Staessen JA, Imai Y: Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study. *Pharmacogenomics*, 14(14), 1709-1721, 2013
- 26) Honda S, Shirotani-Ikejima H, Tadokoro S, Tomiyama Y, Miyata T: The integrin-linked kinase-PINCH-parvin complex supports integrin α IIb β 3 activation. *PLoS ONE*, 8(12), e85498, 2013
- 27) Yin T, Miyata T: Dysfunction of protein C anticoagulant system, main genetic risk factor for venous thromboembolism in Northeast Asians (review). *J Thromb Thrombolysis*, 2013 Nov 15. [Epub ahead of print]
- 28) Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T: Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: Identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome, *Mol Genet Genomic Med*, 2014, in press.
- 29) 宮田敏行、森下英理子「先天性血栓性素因」血栓と循環、第21巻、第1号、6-11頁、2013
- 30) 宮田敏行、小亀浩市、小久保喜弘「先天性ADAMTS欠損症」臨床検査、第57巻、第5号、556-561頁、2013
- 31) 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*, 第3巻、第2号、36-43頁、2013
- 32) 芦田 明、吉田瑤子、範 新萍、松本雅則、服部元史、宮田敏行、藤村吉博「Atypical HUSにおける補体制御異常症診断システムの構築と腎移植」*日本臨床腎移植学会雑誌*、第1巻、第1号、39-44頁、2013
- 33) 藤村吉博、吉田瑤子、範 新萍、宮田敏行「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)」*臨床血液*、第54巻、第10号、351(1897)-360(1906)頁、2013
- 34) 岡 政史、大塚泰史、稲田由紀子、佐藤忠司、吉田瑤子、藤村吉博、Fan Xinping、宮田敏行、濱崎雄平「抗CFH抗体陽性およびCFHR1遺伝子欠失を伴うDEAP-HUSの1例」*日本小児腎臓病学会雑誌*、第26巻、第2号、109(285)-115(291)頁、2013
- 35) 秋山正志、武田壮一、宮田敏行「東アジア人特有のP475S変異を持つADAMTS13の立体構造と機能解析」*血栓止血学会誌*、第25巻、第1号、2014、印刷中
- 36) 宮田敏行、水口純、鈴木敦夫、小嶋哲人「特集 血液凝固の制御機構と臨床応用への展望：プロテインC/プロテインSの基礎」*血栓止血学会誌*、第25巻、第1号、2014、印刷中
- 37) Sakata, A., Ohmori, T., Nishimura, S., Suzuki, H., Madoiwa, S., Mimuro, J., Kario, K. & Sakata, Y. Paxillin is an intrinsic negative regulator of platelet activation in mice. *Thrombosis journal* 12, 1, 2014.
- 38) Koyama, K., Madoiwa, S., Nunomiya, S., Koinuma, T., Wada, M., Sakata, A., Ohmori, T., Mimuro, J. & Sakata, Y. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Critical care* 18, R13, 2014.
- 39) Kashiwakura, Y., Ohmori, T., Mimuro, J., Madoiwa, S., Inoue, M., Hasegawa, M., Ozawa, K. & Sakata, Y. Production of functional coagulation factor VIII from iPSCs using a lentiviral vector. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia* 20, e40-44, 2014.
- 40) Yasumoto, A., Madoiwa, S., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Ohmori, T., Mizukami, H., Ozawa, K., Sakata, Y. & Mimuro, J. Overexpression of factor VII ameliorates bleeding diathesis of factor VIII-deficient mice with inhibitors. *Thrombosis research* 131, 444-449, 2013.
- 41) Watanabe, H., Kikkawa, I., Madoiwa, S., Sekiya, H., Hayasaka, S. & Sakata, Y. Changes in Blood Coagulation-Fibrinolysis Markers By Pneumatic Tourniquet During Total Knee Joint Arthroplasty With

- Venous Thromboembolism. The Journal of arthroplasty, 2013.
- 42) Mimuro, J., Mizukami, H., Shima, M., Matsushita, T., Taki, M., Muto, S., Higasa, S., Sakai, M., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ozawa, K. & Sakata, Y. The prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus capsids is reduced in young Japanese individuals. Journal of medical virology, 2013.
- 43) Mimuro, J., Mizukami, H., Hishikawa, S., Ikemoto, T., Ishiwata, A., Sakata, A., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ono, F., Ozawa, K. & Sakata, Y. Minimizing the inhibitory effect of neutralizing antibody for efficient gene expression in the liver with adeno-associated virus 8 vectors. Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy 21, 318-323, 2013.
- 44) Madoiwa, S., Kitajima, I., Ohmori, T., Sakata, Y. & Mimuro, J. Distinct reactivity of the commercially available monoclonal antibodies of D-dimer and plasma FDP testing to the molecular variants of fibrin degradation products. Thrombosis research 132, 457-464, 2013.
- 45) Koyama, K., Madoiwa, S., Tanaka, S., Koinuma, T., Wada, M., Sakata, A., Ohmori, T., Mimuro, J., Nunomiya, S. & Sakata, Y. Evaluation of hemostatic biomarker abnormalities that precede platelet count decline in critically ill patients with sepsis. Journal of critical care 28, 556-563, 2013.
- 46) Ashizawa, M., Kimura, S., Wada, H., Sakamoto, K., Sato, M., Terasako, K., Kikuchi, M., Nakasone, H., Okuda, S., Kako, S., Yamazaki, R., Oshima, K., Matsuura, K., Ohmori, T., Madoiwa, S., Nishida, J., Mimuro, J., Tabei, K., Sakata, Y. & Kanda, Y. Acquired factor V inhibitor associated with life-threatening bleeding and a mixing test result that indicated coagulation factor deficiency. Hematology 18, 300-304, 2013.
- 47) 小林隆夫 : ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針. Thrombosis Medicine 3(4): 71-75, 2013
- 48) 小林隆夫 : II. 各論 1. 産婦人科 A 産科. 瀬尾憲正, 古家仁編集, 周術期深部静脈血栓/肺血栓塞栓症. 克誠堂出版, 東京, 101-119, 2013
- 49) 小林隆夫 : ヘパリン在宅自己注射療法の適応と導入方法. 脈管学 53(No. November): 167-170, 2013
- 50) 小林隆夫 : 研修コーナー. 妊産婦救急疾患の管理 1) 重症妊娠悪阻に対する肺塞栓症とウェルニッケ脳症の予防. 日本産科婦人科学会誌 65(10) 別冊: N244-N249, 2013
- 51) 小林隆夫 : 妊婦の静脈血栓塞栓症.

- Medical Practice 30(9): 1621-1622, 2013
- 52) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症発症の予知と早期診断. 心臓 45(7): 924-927, 2013
- 53) 小林隆夫: 深部静脈血栓症/肺塞栓症. 産婦人科当直医マニュアル. 臨床婦人科産科 67(4): 73-77, 2013
- 54) 榛沢和彦 「深部静脈血栓症」糖尿病患者のための災害時糖尿病診療マニュアル、文光堂 2013 (in printing)
- 55) K Hanzawa, S Matsuoka, H Takahashi, H Takekawa, M Tsuchida, T Nakajima, M Ikura. Frequency of Below-The-Knee Deep Vein Thrombosis in Japanese Residents: Control Study for Residents in the Area Without Earthquake. International Angiology 2013, vol 32 suppl 1 to No 5, 56
- 56) K Hanzawa, M Ikura, T Nakajima, T Okamoto, M Tsuchida. Pulmonary Embolism or Ischemic Stroke Increase 8-Year after Mid Niigata Prefecture Earthquake 2004 in the Residents with Asymptomatic Below-The-Knee Deep Vein Thrombosis. International Angiology 2013, vol 32 suppl 1 to No 5, 78
- 57) Yokoyama K. Involvement of glycoprotein Ib, α IIb β 3 and von Willebrand factor in platelet production. J Bone Marrow Res. 2013;1: 102.
- 58) Hosokawa R, Ohyama M, Murakami K, Abe D, Yokoyama K, Okamoto S, Amagai M. Improvement of mucocutaneous involvement of immunoglobulin light chain amyloidosis after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. J Dermatol. 2013; 40: 768-9.
- 59) 横山健次. 多発性骨髄腫治療の最近の動向について。東京内科医会会誌 2013;29:37-41.
- 60) 竹尾映美、末久悦次、川崎富夫、徳雅幸、林 貞夫、日高 洋: 凝固因子インヒビター測定法における血漿 pH の安定化法. 日本検査血液学会雑誌 第14巻第1号 2013年
- 61) 川崎富夫 生体移植と医師倫理規範 生命倫理 Vol23 (通巻24号) 31-37, 2013

2. 学会発表

- 1) Ando Y, Suzuki A, Murata M, Takagi Y, Kato I, Nakamura Y, Takagi A, Murate T, Kojima T: Pleiotropic effect of anti-HCV agent, ribavirin; upregulation of clotting factor mRNA expressions in HepG2 cells. 第36回日本分子生物学会年会、神戸、平成25年12月
- 2) Takagi Y, Takagi A, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Nakamura Y, Murate T, Saito H, Kojima T: Evaluation of antithrombin resistance in the prothrombin

- mutants at R596. 第 75 回日本血液学会学術集会、札幌、平成 25 年 10 月 11-13 日
- 3) Kojima T: Genetic risk factors for thrombophilia in Japanese. 2013 Annual Meeting of Korean Society on Thrombosis and Haemostasis, Seoul, Korea 平成 25 年 9 月 6 日
- 4) Ando Y, Suzuki A, Murata M, Takagi Y, Kato I, Nakamura Y, Takagi A, Murate T, Kojima T: Ribavirin effects on expression of coagulation factors in HepG2 cells. XXIV ISTH, Amsterdam 平成 25 年 6 月 29 日-7 月 4 日
- 5) Kato I, Ando Y, Takagi Y, Suzuki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Nakashima T, Matsushita T, Saito T, Kojima T: Molecular analysis of SERPINC1 abnormalities in 19 Japanese patients with hereditary antithrombin deficiency. XXIV ISTH, Amsterdam 平成 25 年 6 月 29 日-7 月 4 日
- 6) Takagi Y, Takagi A, Murata M, Suzuki A, Ando Y, Kato I, Matsushita T, Saito T, Kojima T: Effects of prothrombin Yukuhashi mutation on thrombomodulin-protein C system. XXIV ISTH, Amsterdam 平成 25 年 6 月 29 日-7 月 4 日
- 7) Murata M, Takagi A, Suzuki A, Takagi Y, Kato I, Ando Y, Murate T, Matsushita T, Saito T, Kojima T: A clinical laboratory test detecting antithrombin resistance of the new thrombophilia. XXIV ISTH, Amsterdam 平成 25 年 6 月 29 日-7 月 4 日
- 8) Kojima T: Abstract Symposium 11: New genetic determinants of venous thrombosis; A novel mechanism of hereditary thrombosis by antithrombin resistance. XXIV ISTH, Amsterdam 平成 25 年 6 月 29 日-7 月 4 日
- 9) 高木夕希、高木 明、鈴木敦夫、奥山恵理子、村田 萌、加藤衣央、安藤裕実、中村友紀、松下 正、齋藤英彦、小嶋哲人: プロトロンビン Yukuhashi 由来変異型トロンビンのトロンボモジュリン・プロテイン C 系に及ぼす影響 第 14 回日本検査血液検査血液学会学術集会、東京、平成 25 年 7 月 27-28 日
- 10) 村田 萌、高木 明、中村友紀、加藤衣央、安藤裕実、高木夕希、村手隆、松下 正、小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性解析法の改良と評価 第 14 回日本検査血液検査血液学会学術集会、東京、平成 25 年 7 月 27-28 日
- 11) 加藤衣央、安藤裕実、高木夕希、中村友紀、村田 萌、高木 明、村手隆、鈴木伸明、岸本磨由子、松下 正、齋藤英彦、中島忠亮、小嶋哲人: アンチトロンビン欠損症症例に見られた大規模なアンチトロンビン遺伝子全欠失 第 35 回日本血栓止血学会学術集会、山形、平成 25 年 5 月 30 日-6 月 1 日

- 12) 小嶋哲人：新規血栓性素因：アンチトロンビン・レジスタンス・会長要望シンポジウム 第35回日本血栓止血学会学術集会、山形、平成25年5月30日-6月1日
- 13) 宮田敏行、宮田茂樹、長束一行、第35回日本血栓止血学会学術集会、日本血栓止血学会・日本循環器学会ジョイントシンポジウム、抗血小板療法の多様性について、「Pharmacogenomicsは抗血小板剤の個別化医療の救世主となり得るか？」2013年5月30日-6月1日、山形市
- 14) 小亀浩市、秋山正志、宮田敏行、「ADAMTS13の正常な分泌にはシクロフィリンBによるプロリン残基異性化が必要である」、第35回日本血栓止血学会学術集会、2013年5月30日-6月1日、山形市
- 15) 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, SPCシンポジウム4, 第35回日本血栓止血学会学術集会、2013年5月30日-6月1日、山形市
- 16) 土井政明、松井英人、竹田征治、齋藤能彦、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、2013年5月30日-6月1日、山形市
- 17) 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、2013年5月30日-6月1日、山形市
- 18) 小堺貴司、森山雅人、布施一郎、柴崎康彦、増子正義、瀧澤淳、鳥羽健、吉田邦彦、小亀浩市、宮田敏行、松本雅則、藤村吉博、曾根博仁、「妊娠を契機に診断された新規の遺伝子変異を伴うUpshaw-Schulman症候群(USS)の一例」、第35回日本血栓止血学会学術集会、2013年5月30日-6月1日、山形市
- 19) 平井秀憲、秋山正志、宮田敏行、「哺乳類細胞を用いたADAMTS13ドメインの一過性大量発現」、第13回日本蛋白質科学会年会、2013年6月12日-14日、鳥取市
- 20) 宮田敏行、医薬基盤研究所セミナー、「疾患モデルマウスを用いた血栓性疾患の研究」、2013年6月28日、箕面市
- 21) 吉田瑤子、範新萍、本田繁則、芦田明、服部元史、松本雅則、大山良文、古久保哲郎、南学正臣、宮田敏行、藤村吉博、「本邦の非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の患者登録とその表現型-遺伝子型解析」、第48回日本小児腎臓病学会学術集会、2013年6月28日-29日、徳島市
- 22) Yoshihiro Fujimura, Yoko Yoshida, Xinping Fan, Toshiyuki Miyata,

- “Registry of congenital atypical HUS in Japan”, ISTH-APSTH joint symposium, XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 29 - July 4, 2013, Amsterdam, Netherlands
- 23) Jun Muratsu, Atsuyuki Morishima, Masayoshi Kukida, Anzu Tanaka, Xinpeng Fan, Toshiyuki Miyata, Katsuhiko Sakaguchi, “Familial screening in the case of Budd-Chiari syndrome with multiple thrombi due to Arg42Ser mutation in the protein C gene”, XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 29 - July 4, 2013, Amsterdam, Netherlands
- 24) 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”, XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4, 2013, Amsterdam, Netherlands
- 25) Fumiaki Banno, Toshiyuki Kita, Hiroji Yanamoto, Yuko Tashima, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, “Exacerbated venous thromboembolism in mice with the protein S Tokushima mutation”, XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4, 2013, Amsterdam, Netherlands
- 26) Yuka Eura, Koichi Kokame, Toshiro Takafuta, Ryojiro Tanaka, Hikaru Kobayashi, Fumihiro Ishida, Shuichi Hisanaga, Masanori Matsumoto, Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, “Quantitative PCR assay demonstrated exon deletions of ADAMTS13 in two unrelated patients with Upshaw-Schulman syndrome, XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 29-July 4, 2013, Amsterdam, Netherlands
- 27) 宮田敏行、ミニシンポジウム：補体系と凝固系、「凝固系・補体系の接点としての血管内皮細胞障害」、第50回補体シンポジウム、2013年7月5-6日、旭川市
- 28) 光黒真菜、根木玲子、岡本章、城ノ内芳枝、宮田茂樹、佐野道隆、宮田敏行、吉松淳、「妊産婦における長期へパリン療法モニタリング-APTTおよび抗Xa活性の比較検討」、第14回日本検査血液学会学術集会、2013年7月27日-28日、東京都
- 29) 樋口（江浦）由佳、小亀浩市、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行、「血栓性血小板減少性紫斑病患者のADAMTS13遺伝子に伏在していた変異の発見：ゲノムDNAを用いた定量PCR法の開発」、第18回日本病態プロテアーゼ

- 学会学術集会、2013年8月16日-17日、吹田市
- 30) 田嶋優子, 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、2013年9月11日-13日、横浜市
- 31) 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 松本雅則, 藤村吉博, 宮田敏行、「日本における先天性ADAMTS13欠損症の遺伝子解析」、第86回日本生化学会大会、2013年9月11日-13日、横浜市
- 32) 宮田敏行、「血栓性細小血管障害症の発症機構と診断・治療」、第33回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会、「国立循環器病研究センターにおける研究活動、循環器病対策に向けた予防・診断・治療戦略」2013年9月24日、吹田市
- 33) 和田英夫, 松本剛史, 大石剛史, 片山直之, 宮田敏行, 藤村吉博, 「三重大で経験した非典型溶血性尿毒症症候群」、第75回日本血液学会学術集会、2013年10月11日-13日、札幌市
- 34) Yoshihiro Fujimura, Yumi Yoshii, Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Hideo Yagi, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, A long-term phenotype analysis of 51 patients with Upshaw-Schulman syndrome in Japan, with special references to pregnancy and renal failure that requires hemodialysis, 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, New Orleans, December 7-10, 2013
- 35) Yoko Yoshida, Xinping Fan, Yoshifumi Ohyama, Tetsuro Kokubo, Masanori Matsumoto, Hideo Yagi, Hiroko Shirotani-Ikejima, Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, “Atypical Hemolytic Uremic Syndrome In Japan Characterized By The Inhibitory Antibody-Based Hemolytic Assay and The Gene Analysis”, 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, New Orleans, USA, December 7-10, 2013
- 36) Takuya Okata, Kazunori Toyoda, Akira Okamoto, Toshiyuki Miyata, Kazuyuki Nagatsuka, Kazuo Minematsu, “Anticoagulation intensity of low-dose rivaroxaban for Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation”, International Stroke Conference 2014, San Diego, USA, February 12-14, 2014.
- 37) Takuya Okata, Kazunori Toyoda, Akira Okamoto, Toshiyuki Miyata, Junji Takasugi, Masatoshi Koga, Kazuyuki Nagatsuka, Kazuo Minematsu, “Successful resolution of the cardiac thrombus using novel oral anticoagulants”, International Stroke Conference 2014, San Diego, USA, February 12-14, 2014.

- 38) 坂田 飛鳥, 大森 司, 西村 智, 鈴木 英紀, 窓岩 清治, 三室 淳, 荻尾 七臣, 坂田 洋一. Paxillin は Rap1b の修飾を介して血小板活性化を負に制御する. 第35回日本血栓止血学会学術集会. 2013年5月30日(山形).
- 39) 窓岩 清治, 小山 寛介, 坂田 飛鳥, 大森 司, 三室 淳, 坂田 洋一. 重症患者の凝固線溶系異常とその対策エキスパートの管理 血液凝固線溶系と敗血症. 第40回日本集中治療医学会学術集会. 2013年2月28日(松本)
- 40) 窓岩 清治, 大森 司, 三室 淳, 小澤 敬也, 坂田 洋一. 静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法施行患者におけるPT-INR自己測定的安全性に関する臨床研究. 第60回日本臨床検査医学会学術集会. 2013年10月31日(神戸).
- 41) 窓岩 清治, 牧野 伸子, 大森 司, 三室 淳, 坂田 洋一. 【細胞間応答と線溶】組織再生・免疫応答におけるプラスミノゲンアクチベーター-プラスミン系. 第35回日本血栓止血学会学術集会. 2013年5月30日(山形)
- 42) Kobayashi T, Hirai K, Kasamatsu K, Kobayashi M, Iwase T, Kanai T, Matsuoka T, Sugiyama K, Tsuda T. Normalized activated protein C sensitivity ratio and protein S-specific activity are useful predictive markers for venous thromboembolism. XXIVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Amsterdam, 2013. 6. 29-7. 4
- 43) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 鳥取産婦人科研修会. 米子, 2013. 12. 19
- 44) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 名古屋医療センター静脈血栓塞栓症予防セミナー. 名古屋, 2013. 12. 5
- 45) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 和歌山ろうさい病院静脈血栓塞栓症予防教育セミナー. 和歌山, 2013. 11. 15
- 46) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 埼玉県産婦人科医会東部ブロック勉強会. 越谷, 2013. 11. 13
- 47) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 第6回大和市産婦人科医会研究会. 大和, 2013. 11. 12
- 48) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 長野赤十字病院医療安全講習会. 長野, 2013. 11. 5
- 49) 小林隆夫: 肺塞栓症予防と医療訴訟. 徳島県立中央病院院内セミナー. 徳島, 2013. 10. 11
- 50) 小林隆夫: 妊産婦における静脈血栓塞栓症の予防対策－ヘパリン在宅自己注射の役割－. 第34回日本妊娠高血圧学会ランチョンセミナー. 富山, 2013. 10. 5
- 51) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と血栓症. 薬の安全処方を考える会. 仙台, 2013. 9. 27
- 52) 小林隆夫: 女性ホルモン剤と肺塞栓症. 一宮産婦人科医会講演会. 一宮,

2013. 9. 21
- 53) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 拡大一土会特別講演. 静岡, 2013. 9. 4
- 54) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 宮崎市郡産婦人科医会学術講演会. 宮崎, 2013. 8. 26
- 55) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 千葉市地区産婦人科医会講演会. 千葉, 2013. 8. 22
- 56) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症. 薬の安全処方を考える会. 広島, 2013. 8. 10
- 57) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 町田市産婦人科医会学術講演会. 町田, 2013. 8. 8
- 58) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 月経困難症学術講演会. 大阪, 2013. 8. 3
- 59) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 中信産婦人科医会学術講演会. 松本, 2013. 8. 2
- 60) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 沖縄県産婦人科学術講演会. 那覇, 2013. 7. 26
- 61) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 練馬区産婦人科医会研修会. 東京, 2013. 7. 20
- 62) 小林隆夫：産婦人科における肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）の現状と予防対策. 第10回肺血栓塞栓症研究会. 宇都宮, 2013. 7. 19
- 63) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 第214回大分市医師会産婦人科臨床検討会特別講演. 大分,
2013. 7. 12
- 64) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 熊谷市産婦人科医会学術講演会特別講演. 熊谷, 2013. 7. 11
- 65) 小林隆夫：肺塞栓症予防対策と肺塞栓症予知は可能か. 平成25年度第2回血液研究班研修会. 静岡, 2013. 7. 6
- 66) 小林隆夫：月経困難症治療におけるルナベル配合錠の安全処方とは？～血栓症リスクを回避するコツ～. Webカンファレンス. 浜松, 2013. 6. 20
- 67) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症. 薬の安全処方を考える会. 名古屋, 2013. 6. 14
- 68) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 第135回東北連合産科婦人科学会学術講演会特別講演. 山形, 2013. 6. 9
- 69) 小林隆夫：手術後の静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症）の現状と予防. いばらき VTE シンポジウム. 笠間, 2013. 5. 17
- 70) 小林隆夫：重症妊娠悪阻に対する肺塞栓症とウェルニッケ脳症の予防. 第65回日本産科婦人科学会学術講演会生涯研修プログラム. 札幌, 2013. 5. 12
- 71) 小林隆夫：産科領域における肺塞栓症予防と医療訴訟. 第65回日本産科婦人科学会モーニングセミナー. 札幌, 2013. 5. 11
- 72) 小林隆夫：女性ホルモン剤と肺塞栓症. 日産婦日産医群馬県支部集談会. 前橋, 2013. 4. 13
- 73) 小林隆夫：女性ホルモン剤と血栓症.

- 薬の安全処方を考える会．東京，2013. 4. 12
- 74) Kazuhiko Hanzawa, Venous Thrombo-Embolism from Car Shelter after Emilia Earthquake in Italy, 第 77 回日本循環器学会総会 2013. 4. 17、パシフィコ横浜
- 75) 榛沢和彦「避難所の静脈血栓症(エコノミークラス症候群)と簡易ベッドの必要性、新潟県中越地震~東日本大震災及びイタリア北部地震における検討」防災シンポジウム in Suita, 2013. 5. 18, 関西大学, 吹田市
- 76) 榛沢和彦「大震災後における血栓症の慢性期医療と次への備え：静脈血栓/肺塞栓症」第 35 回日本血栓止血学会シンポジウム、2013. 5. 30-6. 1 山形
- 77) 榛沢和彦「東日本大震災後における D-ダイマーと NT-proBNP の POCT(point of care testing)の有用性について」第 35 回日本血栓止血学会ランチョンセミナー 2013. 5. 30-6. 1 山形
- 78) 榛沢和彦「大規模災害からの教訓と課題下肢深部静脈血栓症・肺塞栓症」第 19 回日本心臓リハビリ学会教育講演、2013. 7. 13. 仙台国際センター
- 79) K Hanzawa, S Matsuoka, H Takahashi, H Takekawa, M Tsuchida, T Nakajima, M Ikura. “Frequency of Below-The-Knee Deep Vein Thrombosis in Japanese Residents: Control Study for Residents in the Area Without Earthquake” UIP/ACP2013, 2013. 9. 9-14, Boston
- 80) K Hanzawa, M Ikura, T Nakajima, T Okamoto, M Tsuchida. “Pulmonary Embolism or Ischemic Stroke Increase 8-Year after Mid Niigata Prefecture Earthquake 2004 in the Residents with Asymptomatic Below-The-Knee Deep Vein Thrombosis”, UIP/ACP2013, 2013. 9. 9-14, Boston
- 81) Hanzawa K, Ueda S, Shibata M, Kashiwaya G, Sasaki K, Chiba H, Taniguchi T, Takase S, Yamamura O, Okamoto T, Tsuchida M, Severe circumstances of evacuation facility induced deep vein thrombosis after East Japan Great Earthquake 2011, European Society of Vascular Surgery 2013. 9. 19-21, Budapest
- 82) 榛沢和彦「震災と静脈血栓症」シンポジウム 3「東日本大震災と血栓・塞栓症」第 16 回日本栓子検出と治療学会、2013. 10. 11-3、名古屋
- 83) 榛沢和彦「新潟県中越地震被災者の下腿 DVT による二次的健康被害について」日本栓子検出と治療学会、2013. 10. 11-3、名古屋
- 84) 榛沢和彦「イタリア北部地震被災者における DVT と車中泊との関連」第 16 回日本栓子検出と治療学会、2013. 10. 11-3、名古屋
- 85) 榛沢和彦「エコノミークラス症候群を予防しよう！~災害避難所での雑魚寝の危険と簡易ベッド~」第 42 回埼玉県医学検査学会市民公開講座、2013. 12. 1. ソニック大宮

- 86) K. Hanzawa, T. Okamoto, O. Namura, K. Aoki, H. Sato, Stephan Stipa, Marzia Lugli, Keiko Kitagawa, DVT increase and relate with sleeping in car after North Italian Earthquake 2012 (Emilia Earthquake), 2013 Disaster Risk Management Symposium, 2013. 12. 13. 佐賀大学
- 87) 榛沢和彦「イタリア北部地震震災地におけるDVT検診結果」277回新潟循環器談話会, 2012. 12. 14
- 88) 横山健次, 岡本真一郎. 自家末梢血幹細胞移植療法を施行した日本人多発性骨髄腫患者における静脈血栓塞栓症発症の解析. 第35回日本血栓止血学会総会. 201305 (口演)
- 89) 太田覚史ら:「全国調査からみた肺血栓塞栓症の治療の現状と変遷」2013年9月日本心臓病学会総会(於熊本)
- 90) 太田覚史ら:「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症の全国調査研究」2013年6月日本肺循環学会(於東京)
- 91) 太田覚史ら:「The Feature of Deep Vein Thrombosis causing Pulmonary Thromboembolism -National Survey in Japan-」2014年3月(未)日本循環器学会総会(於東京)
- 92) 太田覚史ら:「全国調査からみた深部静脈血栓症の治療の現状」2014年5月(未)日本静脈学会(於沖縄)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

出願番号：特願2013-182541

出願日：2013. 9. 3

発明の名称：血栓症のリスク検査法

発明者：高木明、小嶋哲人、高木夕希、村田萌

特許出願人：【識別番号】504139662

【氏名又は名称】国立大学法人名古屋大学

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

ご回答日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

ご回答先生氏名 _____

1. 2003年から現在までの女性ホルモン剤使用中の静脈血栓症・動脈血栓症の有無及び調査のご協力についてご回答ください。

<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 調査に協力できない
症例数の推定精度を上げるため、期間中に女性ホルモン剤使用中の血栓症症例がない場合や 調査にご協力いただけない場合にも必ずこの用紙をご返送ください。 (ご協力いただけない場合は、上記のご氏名欄等は無記入でも結構です。)

2. 下記期間中における女性ホルモン剤使用中の血栓症症例数を以下にご記入下さい。

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1. 症例の有無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
2. 静脈血栓症											
1) 肺血栓塞栓症											
2) 深部静脈血栓症											
3) その他の静脈血栓症											
3. 動脈血栓症											
1) 脳梗塞											
2) 心筋梗塞											
3) その他の動脈血栓症											

3. 上記のご回答は、次のどの情報源に基づきますか。

電子カルテの検索 紙カルテの検索 回答者の記憶 その他 (_____)

4. 上記のご回答は、貴科における全該当症例のどのぐらいが把握されていますか。近年の状況でお答え下さい。

(1) 静脈血栓症： ほとんど把握 半数以上 半数未満 あまり把握できていない

(2) 動脈血栓症： ほとんど把握 半数以上 半数未満 あまり把握できていない

5. 『ほとんど把握』とご回答いただいた方に伺います。何年以降について把握できていますか。

(1) 静脈血栓症： 全ての年次 (_____) 年以降

(2) 動脈血栓症： 全ての年次 (_____) 年以降

6. 備考

ご協力いただきまして、ありがとうございました。この用紙のみ返信用封筒に入れてご返送下さい。

二次調査回答用紙

ご回答先生連絡先:

ご回答先生E-mail:

No.1(裏面あり)

設問1. 該当項目にご記入、もしくは該当箇所の口に✓を入れてください。

1) 発症年月日: 年 月 日 初めての発症 再発(前回発症日 年 月 日)

2) 発症 ①発症場所: 医療機関内 医療機関外(自宅・福祉施設・屋外等) 不明
 ②紹介医療機関の有無: 無 有 (病院 クリニック その他())

3) 発症時(受診時)年齢: _____ 歳

4) 性別: 女 男

5) 血液型(ABO型): _____ 型

6) 発症時(受診時)の身体状況: 身長・体重はBMIの算出のため必ずご記入ください。
 身長 _____ cm 体重 _____ kg 血圧 _____ / _____ mmHg

7) 転帰: 生存(重度後遺症以外) 重度後遺症 死亡 不明

8) 女性ホルモン剤処方施設: 貴診療科 貴施設の他診療科 他施設 その他(個人輸入等)

9) 女性ホルモン剤の使用目的:
避妊 ホルモン補充 月経痛(月経困難症) 子宮内膜症 月経周期変更 不妊治療
骨粗鬆症 乳がん治療 前立腺がん治療 性同一性障害 その他())

10) 女性ホルモン剤の種類:
卵胞ホルモン(E)製剤(商品名: _____)
黄体ホルモン(P)製剤(商品名: _____)
EP合剤(経口避妊薬)(商品名: _____)
その他(商品名: _____)

11) 発症までの女性ホルモン剤使用期間
 ①使用開始: 年 月 日 ~ 発症時 年 月 日
 ②使用期間: 1か月以内 ~3か月 ~6か月
~1年 ~2年 ~3年 ~4年 4年以上

12) 女性ホルモン剤の使用歴: 今回の使用が初めて
使用歴あり())

13) 既往妊娠分娩歴: 妊娠回数 () 回・分娩回数 () 回

14) 女性ホルモン剤以外の薬剤使用の有無: 不明 無 有())

15) 発症前の危険因子
下記のいずれも該当なし
喫煙(本/日) 高血圧 糖尿病 心疾患 心房細動 脳血管疾患 高脂血症
肝疾患 ネフローゼ 慢性呼吸器疾患 活動性の悪性腫瘍 癌化学療法 自己免疫疾患
炎症性の腸疾患 重症感染症 3か月以内の手術(手術部位: _____)
4日以上長期臥床 ギプス固定 3か月以内の外傷・骨折 分娩(流産)後3か月以内
3時間以上の座位
 【長期旅行 仕事 法要 災害避難 ゲーム ネットカフェ その他())
中心静脈カテーテル留置 カテーテル検査・治療 下肢静脈瘤 血管炎
抗リン脂質抗体症候群 血栓症素因())
脱水症 多血症 その他())

16) 家族歴: 下記のいずれも確認されない
高血圧 糖尿病 心疾患 脳血管疾患 悪性疾患
血栓症() その他())

裏面の症例に該当する血栓塞栓症についてご記入ください。

二次調査回答用紙

No.2
(表面より続く)

設問2. 症例に該当する 1)~6)の血栓塞栓症の種類に☑し、次に各項目の該当箇所の口に☑してください。
(なお、血栓塞栓症が同時に複数合併している場合は、それぞれの血栓塞栓症毎にご回答ください。)

<input type="checkbox"/> 1) 肺血栓塞栓症 (1) 症状: <input type="checkbox"/> 心肺停止 <input type="checkbox"/> ショック <input type="checkbox"/> 失神意識障害 <input type="checkbox"/> 呼吸困難 <input type="checkbox"/> 無症候 <input type="checkbox"/> その他 () (2) 発症タイプ: <input type="checkbox"/> 急性 <input type="checkbox"/> 慢性 <input type="checkbox"/> 無症候性 <input type="checkbox"/> 不明 (3) 心エコー上右心負荷: <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 施行せず
<input type="checkbox"/> 2) 深部静脈血栓症(DVT) (複数回答可) (1) DVTの症状: <input type="checkbox"/> 疼痛 <input type="checkbox"/> 腫脹・浮腫 <input type="checkbox"/> 色調変化 <input type="checkbox"/> 歩行障害 <input type="checkbox"/> 無症候 <input type="checkbox"/> その他() (2) DVTの部位: <input type="checkbox"/> 左下腿 <input type="checkbox"/> 左大腿 <input type="checkbox"/> 右下腿 <input type="checkbox"/> 右大腿 <input type="checkbox"/> 骨盤内 <input type="checkbox"/> その他()
<input type="checkbox"/> 3) その他の静脈血栓塞栓症 [1), 2)以外] (1) 症状 () (2) 部位()
<input type="checkbox"/> 4) 脳梗塞 (1) タイプ: <input type="checkbox"/> アテローム血栓性脳梗塞 <input type="checkbox"/> ラクナ梗塞 <input type="checkbox"/> 脳塞栓症 <input type="checkbox"/> その他() (2) 症状 () (3) 部位()
<input type="checkbox"/> 5) 心筋梗塞 (1) タイプ: <input type="checkbox"/> ST上昇型 <input type="checkbox"/> 非ST上昇型 <input type="checkbox"/> 不安定狭心症 <input type="checkbox"/> その他() (2) 症状 () (3) 部位()
<input type="checkbox"/> 6) その他の動脈血栓塞栓症 [4), 5)以外] (1) 症状 () (2) 部位()

設問3. 症例の診断について該当する口に☑を入れてください(複数回答可)。

1) 診断医療機関: <input type="checkbox"/> 貴施設 (<input type="checkbox"/> 貴診療科 <input type="checkbox"/> 他診療科) <input type="checkbox"/> 貴施設以外(<input type="checkbox"/> 病院 <input type="checkbox"/> クリニック <input type="checkbox"/> その他)
2) 診断法: <input type="checkbox"/> 超音波検査 (<input type="checkbox"/> 心エコー <input type="checkbox"/> 血管エコー <input type="checkbox"/> その他) <input type="checkbox"/> CT検査 <input type="checkbox"/> MRI検査 <input type="checkbox"/> 血管造影法 <input type="checkbox"/> Dダイマー <input type="checkbox"/> 心電図 <input type="checkbox"/> 胸部エックス線写真 <input type="checkbox"/> 血液ガス分析 <input type="checkbox"/> その他()

設問4. 症例の治療について該当する口に☑を入れてください(複数回答可)。

治療法: <input type="checkbox"/> ヘパリン <input type="checkbox"/> ワルファリン <input type="checkbox"/> tPA <input type="checkbox"/> ウロキナーゼ <input type="checkbox"/> 血管内治療 <input type="checkbox"/> 下大静脈フィルター <input type="checkbox"/> 外科的血栓摘出術 <input type="checkbox"/> その他()
--

設問5. 備考欄(症例の概要・紹介時などの所見等について補足事項等がありましたらご記入ください。)

日本人血栓症患者における血栓性素因の調査研究

研究分担者 小嶋 哲人 名古屋大学医学部 教授

研究要旨

我々はこれまで先天性血栓性素因の原因となるアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) 欠損症の遺伝子異常解析、さらには新たな先天性血栓性素因のアンチトロンビンレジスタンスの原因遺伝子異常としてプロトロンビン異常症を報告してきた。今回、本研究班の3年間にそれぞれ AT 欠損症 11 家系、PC 欠損症 10 家系、PS 欠損症 9 家系の遺伝子解析を行ったのでそのまとめを報告する。特発性血栓症を発症し AT 欠損症、PC 欠損症、PS 欠損症の疑われた症例家系において、それぞれ *SERPINC1*、*PROC*、あるいは *PROS1* 遺伝子解析を行った結果、合計 29 家系中 15 家系 (52%) に遺伝子変異を同定した。また、これらの症例のうち 1 家系では当初 PS 欠損症を疑われたが *PROS1* 遺伝子に変異は認められず、今回の解析で *PROC* 遺伝子に変異が同定され、*PROS1* 遺伝子変異は未同定であるものの、PS/PC 合併欠損症家系であることが示唆された。

A. 研究目的

日本人にも決して少なくなく、加齢とともに増加する静脈血栓塞栓症の予知・予防の対策は、高齢化社会を迎えた日本において大きな課題である。特発性血栓症の要因となる日本人での先天性血栓性素因にアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) などの生理的凝固制御因子の欠乏が知られているが、AT 欠損症、PC 欠損症は欧米人とほぼ同頻度に、PS 欠損症は欧米人に比べ高頻度に見られる。我々は、これまでに本研究班においてこれら凝固制御因子の先天性欠損症が疑われた症例において、それぞれ原因となる遺伝子変異を同定し、さらに同定した変異分子の発現実験などを通して欠損症発症の分子病態解析を行ってきた。

今回我々は、本研究班の3年間に特発性血栓症を発症し、AT 欠損症、PC 欠損症、PS 欠損症の疑われた症例家系において、

それぞれ *SERPINC1*、*PROC*、あるいは *PROS1* 遺伝子解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもとでインフォームドコンセントを得た後、患者の白血球よりゲノム DNA を抽出し、それぞれ *SERPINC1*、*PROC*、あるいは *PROS1* 遺伝子 *S* の全エクソンをそのイントロンとの境界領域を含めて PCR 増幅後、直接シーケンス法により塩基配列解析を行った。また、塩基配列解析にて原因遺伝子変異を認めなかった症例については、MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 法を用いて遺伝子欠失の有無を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年度文部科学

省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守するとともに、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て解析した。

C. 研究結果

各エクソン PCR 産物のダイレクトシーケンス法では AT 欠損症 11 家系中 8 家系 (73%) に、PC 欠損症 10 家系中 4 家系 (40%) に、PS 欠損症 9 家系中 2 家系 (22%) にそれぞれ原因と思われる遺伝子変異を同定した (表 1-3)。また、MLPA 法にて遺伝子欠失解析を行った症例には現在のところ遺伝子欠失の同定症例はなかった (表)。なお、1 家系において、当初すでにワルファリン治療中の父親が PS 欠損症を疑われた (PT-INR 2.1, PC 活性 40%、PS 活性 16%) が、*PROS1* 遺伝子配列解析に異常がなく、10 年後にその家族の解析から *PROC* 遺伝子変異が同定された家族を経験した。なお、同家系での *PROS1* 遺伝子の異常は未だ同定に至っていない。

D. 考察

静脈血栓塞栓症を発症し特発性血栓症の原因となる AT 欠損症、PC 欠損症、PS 欠損症の疑われた症例家系において、それぞれ *SERPINC1*、*PROC*、あるいは *PROS1* 遺伝子解析を行った結果、合計 29 家系中 15 家系 (52%) に遺伝子変異を同定したが、その発見率は AT 欠損症 > PC 欠損症 > PS 欠損症の順で低かった。また、これらの症例のうち 1 家系では当初 PS 欠損症を疑われたが、*PROC* 遺伝子変異が同定され、*PROS1* 遺伝子変異はいまだ同定できていないものの、PS/PC 合併欠損症家系であることが示唆された。それぞれ、遺伝子変異の未

同定問題については、それぞれ同定方法の改善が必要と思われた。また、解析症例の男女比は 8:22 と女性に多く、しかも妊娠合併例が 10 症例、ホルモン療法 2 症例とエストロゲンによる PS 低下の関与が疑われ、リスクの重複が血栓症発症につながっていることが示唆された。

E. 結論

平成 23 年度以降の本研究班にて、特発性血栓症の原因として AT 欠損症、PC 欠損症、PS 欠損症の疑われた症例家系において、それぞれ *SERPINC1*、*PROC*、あるいは *PROS1* 遺伝子解析を行った結果、合計 29 家系中 15 家系 (52%) に遺伝子変異を同定したが、それぞれの発見率は従来からの知見と同様、AT 欠損症 > PC 欠損症 > PS 欠損症の順であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, Takayama M, Komori K, Yamada N, Origasa H, Satokawa H, Maeda H, Tanabe N, Unno N, Shibuya T, Tanemoto K, Kondo K, Kojima T: Current venous thromboembolism management and its outcomes in Japan: the nationwide JAVA observational study. *Circ J*. 2014 in press.
- 2) Murata M, Takagi A, Suzuki A, Okuyama E, Takagi Y, Ando Y, Kato I, Nakamura Y, Murate T, Matsushita T, Saito H,

- Kojima T: Development of a new laboratory test to evaluate antithrombin resistance in plasma. *Thromb Res.* 133(2): 293-298, 2014.
- 3) 安藤裕実、小嶋哲人: 新規抗凝固薬 (抗 Xa、抗トロンビン約) のポテンシャル 血液疾患 最新の治療 2014-2016 直江知樹、小澤敬也、中尾眞二編 南江堂 東京 pp54-58, 2014.
 - 4) 小嶋哲人: 血栓症・血栓性素因の臨床検査 日本内科学会雑誌 102(12), 3147-3153, 2013.
 - 5) 村田萌、小嶋哲人: アンチトロンビンレジスタンス *International Review of Thrombosis* 8(4), 30-33, 2013.
 - 6) Djordjevic V, Kovac M, Miljic P, Murata M, Takagi A, Pruner I, Francuski D, Kojima T, Radojkovic D.: A novel prothrombin mutation in two families with prominent thrombophilia- the first cases of antithrombin resistance in a Caucasian population. *J Thromb Haemost.* 2013 Oct;11(10):1936-9.
 - 7) 小嶋哲人: 凝固障害、線溶障害 改訂第8版 内科学書 Vol. 6 血液・造血器疾患、神経疾患 小川聡編 中山書店 東京pp187-192, 2013. 1
 - 8) 高木 明、小嶋哲人: 凝固因子 臨床に直結する血栓止血学 朝倉英策編 中外医学社 東京pp67-69, 2013.
 - 9) Suzuki N, Kunishima S, Ikejiri M, Maruyama S, Sone M, Takagi A, Ikawa M, Okabe M, Kojima T, Saito H, Naoe T, Matsushita T. Establishment of Mouse Model of MYH9 Disorders: Heterozygous R702C Mutation Provokes Macrothrombocytopenia with Leukocyte Inclusion Bodies, Renal Glomerulosclerosis and Hearing Disability. *PLoS One.* 2013 Aug 20;8(8): e71187.
 - 10) 竹下享典、小嶋哲人: 動脈硬化、血栓性疾患の発症と予防における抗凝固薬の役割 動脈硬化予防 12(2), 85-93, 2013.
 - 11) Okuyama E, Suzuki A, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito H, Kojima T: Molecular mechanisms of syndecan-4 upregulation by TNF- α in the endothelium-like EAhy926 cells. *J Biochem.* 2013 Jul;154(1):41-50.
 - 12) Fukuda T, Kamisato C, Honda Y, Matsushita T, Kojima T, Furugohri T, Morishima Y, Shibano T.: Impact of antithrombin deficiency on efficacy of edoxaban and antithrombin-dependent anticoagulants, fondaparinux, enoxaparin, and heparin. *Thromb Res.* 2013 Jun;131(6):540-6.
 - 13) Mizutani N, Kobayashi M, Sobue S, Ichihara M, Ito H, Tanaka K, Iwaki S, Fujii S, Ito Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Naoe T, Suzuki M, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T.: Sphingosine kinase 1 expression is downregulated during differentiation of Friend cells due to decreased c-MYB. *Biochim Biophys Acta.* 2013 May;1833(5):1006-16.

- 14) 高木夕希、小嶋哲人：活性化プロテインC (APC) レジスタンス 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 23 血液症候群 (第2版) (III) -その他の血液疾患を含めて-日本臨牀社 大阪 pp27-30, 2013.
- 15) 鈴木敦夫、小嶋哲人：新規抗凝固薬の薬力学的特徴 呼吸と循環 61(5). 402-409, 2013.
- 16) 小嶋哲人：新しい経口抗凝固薬 検査と技術 41(5). 430-434, 2013.
2. 学会発表
- 1) Ando Y, Suzuki A, Murata M, Takagi Y, Kato I, Nakamura Y, Takagi A, Murate T, Kojima T: Pleiotropic effect of anti-HCV agent, ribavirin; upregulation of clotting factor mRNA expressions in HepG2 cells. 第36回日本分子生物学会年会、神戸、平成25年12月
- 2) Takagi Y, Takagi A, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Nakamura Y, Murate T, Saito H, Kojima T: Evaluation of antithrombin resistance in the prothrombin mutants at R596. 第75回日本血液学会学術集会、札幌、平成25年 10月11-13日
- 3) Kojima T: Genetic risk factors for thrombophilia in Japanese. 2013 Annual Meeting of Korean Society on Thrombosis and Haemostasis, Seoul, Korea平成25年9月6日
- 4) Ando Y, Suzuki A, Murata M, Takagi Y, Kato I, Nakamura Y, Takagi A, Murate T, Kojima T: Ribavirin effects on expression of coagulation factors in HepG2 cells. XXIV ISTH, Amsterdam 平成25年6月29日-7月4日
- 5) Kato I, Ando Y, Takagi Y, Suzuki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Nakashima T, Matsushita T, Saito T, Kojima T: Molecular analysis of SERPINC1 abnormalities in 19 Japanese patients with hereditary antithrombin deficiency. XXIV ISTH, Amsterdam 平成25年6月29日-7月4日
- 6) Takagi Y, Takagi A, Murata M, Suzuki A, Ando Y, Kato I, Matsushita T, Saito T, Kojima T: Effects of prothrombin Yukuhashi mutation on thrombomodulin- protein C system. XXIV ISTH, Amsterdam 平成25年6月29日-7月4日
- 7) Murata M, Takagi A, Suzuki A, Takagi Y, Kato I, Ando Y, Murate T, Matsushita T, Saito T, Kojima T: A clinical laboratory test detecting antithrombin resistance of the new thrombophilia. XXIV ISTH, Amsterdam 平成25年6月29日-7月4日
- 8) Kojima T: Abstract Symposium 11: New genetic determinants of venous thrombosis; A novel mechanism of hereditary thrombosis by antithrombin resistance. XXIV ISTH, Amsterdam 平成25年6月29日-7月4日
- 9) 高木夕希、高木 明、鈴木敦夫、奥山恵理子、村田 萌、加藤衣央、安藤裕実、中村友紀、松下 正、齋藤英彦、小嶋哲人：プロトロンビンYukuhashi由来変異型トロンビンのトロンボモジ