

- factor ristocetin cofactor activity (VWF:RCo). International Journal of Hematology. 2015; 101(2): 126-132
- 8) Yoshioka A, Ishii E, Ueno T, Usami I, Kobayashi M, Kobayashi R, Sotomatsu M, Shirahata A, Suzuki T, Taki M, Ishida Y, Matsushita T, Shima M, Nogami K, Sakai M, Kigasawa H, Fukutake K. The International Immune Tolerance Induction Study and its follow-up study on Japanese hemophilia A patients with inhibitors. International Journal of Hematology. 2015; 101(4): 362-368
- 9) Yada K, Nogami K, Takeyama M, Ogiwara K, Wakabayashi H, Shima M. Mild hemophilia A patient with novel Pro1809Leu mutation develops an anti-C2 antibody inhibiting allogeneic but not autologous factor VIII activity. J Thromb Haemost. 2015; 13(10): 1843-53
- 10) Furukawa S, Nogami K, Ogiwara K, Yada K, Minami H, Shima M. Systematic monitoring of hemostatic management in hemophilia A patients with inhibitor in the perioperative period using rotational thromboelastometry. J Thromb Haemost. 2015; 13(7): 1279-84
- 11) Nogami K, Shima M. Phenotypic Heterogeneity of Hemostasis in Severe Hemophilia. Semin Thromb Hemost. 2015; 41(8): 826-31
- 12) Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D, Mann K, Shima M, Young G. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015; 12(1):103-6
- 13) Shima M, Hermans C, de Moerloose P. Novel products for haemostasis. Haemophilia. 2014; 20(4): 29-35
- 14) Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, Sakamoto Y, Haraya K, Kawabe Y, Shima M, Yoshioka A, Hattori K. Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. J Thromb Haemost. 2014; 12(2): 206-213.
- 15) Yada K, Nogami K, Kawamura T, Minami H, Shima M. The first case of int1h-related inversion in Japanese haemophilia A patients. Haemophilia. 2014; 20(6): 408-410
- 16) Haku J, Nogami K, Matsumoto T, Ogiwara K, Shima M. Optimal monitoring of bypass therapy in hemophilia A patients with inhibitors by the use of clot waveform analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014; 12(3): 355-362.
2. 学会発表
 第 25 回日本産婦人科・新生児血液学会 (2015. 6. 5-6)
 「最近明らかにされた遺伝子血栓症」野上恵嗣
- G. 知的財産権の出願・登録状況、参考文献
 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究」

－ 分担研究報告書 －

2014年度、2015年度の2年間の総合

研究テーマ：1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討、
2) 抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血学的モニタリングの検討

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

山下 敦己

聖マリアンナ医科大学小児科

森 美佳

聖マリアンナ医科大学小児科

長江 千愛

聖マリアンナ医科大学小児科

足利 朋子

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

研究要旨

1) 本邦の血栓症患者における先天性血栓性素因の遺伝子異常の発現頻度、各遺伝子異常の血栓症発症リスクについて検討するため、血栓症を発症した患者のアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの遺伝子解析を行った。解析した5家系の内、3家系において先天性血栓性素因の遺伝子異常を認めた。遺伝子解析により先天性血栓性素因を正確に診断でき、更に家族への適切な遺伝カウンセリングから血栓予防教育が可能となり、遺伝子解析の臨床的有用性は極めて高いことが示唆された。血栓症患者における遺伝子異常の発現頻度や各遺伝子異常の血栓症発症リスクについては今後症例を増やして検討したい。

2) 抗 Xa 阻害薬の凝血学的モニタリング法として凝固波形解析(CWA)の有用性について検討するため、薬剤添加時のトロンビン生成能、凝固波形解析の変化について検討した。Rivaroxaban においては、APTT系のCWAから得られる最大凝固加速度の変化がトロンビン生成能の変化と相関性が高く、凝血学的モニタリングとして有用である可能性が示された。一方 Apixaban においては PT 系の CWA から得られる最大凝固加速度の変化がトロンビン生成能の変化と相関性が高く、凝血学的モニタリングとして有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討

日本人における先天性血栓性素因の多くは、アンチトロンビン(AT)異常症、プロテインC(PC)異常症、プロテインS(PS)異常症の3つであることが知られている。そこで先天性血栓性素因の遺伝子異常の発現頻度、各遺伝子異常の血栓症発症リスクについて検討するため、血栓症を発症した患者のAT、PC、PSの遺伝子解析を行った。

2) 抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血学的モニタリングの検討

近年血栓症の治療および予防薬として抗 Xa 阻害薬が広く使用されるようになった。抗 Xa 阻害薬はトロンビンに対する直接的な阻害作用が少ないため出血の危険性が低いとされているが、出血性合併症は決して皆無とは言えない。しかしながら、従来の凝固時間法による薬効モニタリングは困難とされ、現時点で有効な凝血

学的モニタリング法は確立されていない。そこで我々は、抗 Xa 阻害薬使用時の凝血学的モニタリング法として凝固波形解析 (CWA) の有用性について検討するため、抗 Xa 阻害薬添加時のトロンビン生成能、CWA の変化について検討した。

B. 研究方法

1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討

対象は、血栓塞栓症を発症し先天性血栓性素因の存在が疑われ、遺伝子検査のための検体採取に対して同意が得られた患者である。患者の静脈血を採取し、九州大学病院臨床検査部でアンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S の遺伝子検査を行った。遺伝子検査はダイレクトシーケンス法により行った。この遺伝子検査のために必要な採血量は 1 回 2ml であり、採血は 1 回のみである。

(倫理面への配慮)

聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会へ本研究の実施申請を行い、2013 年 3 月に「血栓症患者の遺伝子解析」の実施が承認された (承認番号 第 2365 号)。

2) 抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血学的モニタリングの検討

健常成人 9 名から得られた乏血小板血漿 (2 回遠心、1800g、15 分間) に各濃度の Rivaroxaban、Apixaban を添加し、PT、APTT、トロンビン生成能、CWA より得られる最大凝固加速度を測定した。トロンビン生成能は、トロンビンの総生成量を表す ETP (Endogenous thrombin potential) で評価した。各薬剤添加時の凝固時間および ETP の変化率 (投与後/投与前) を求め、それぞれの変動係数 (CV) を比較した。次に各薬剤添加による ETP の変化と最大凝固加速度との相関関係について検討した。ETP の変化は、添加後の ETP 値を添加前の ETP 値で除して 100 を

掛けた値である Residual ETP で表した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に関しては、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された (承認番号 第 1210 号)。

C. 研究結果

1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討

5 家系 6 名の遺伝子解析を行い、その内 3 家系 3 名において先天性血栓性素因の遺伝子異常を認めた。その内訳は、AT 異常症が 1 家系、PC 異常症が 1 家系、PS 異常症が 1 家系であった。一方、2 家系 3 名においては、いずれも PS 活性の低下を認めるものの PS 遺伝子に異常を認めなかった。遺伝子解析により先天性血栓性素因を正確に診断し、適格な遺伝カウンセリングを行うことができた。

2) 抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血学的モニタリングの検討

Rivaroxaban 添加により、PT および APTT は濃度依存性に延長し、ETP は濃度依存性に低下した。両者の CV 値を比較すると、ETP の CV 値は APTT の CV 値に比べ大きい傾向が認められた (表 1)。

表 1. Rivaroxaban 添加時の TG パラメータの変化率

	Rivaroxaban							
	62.5 μg/L		125 μg/L		250 μg/L		500 μg/L	
	Mean ± SD	CV (%)	Mean ± SD	CV (%)	Mean ± SD	CV (%)	Mean ± SD	CV (%)
PT	1.83 ± 0.01	0.8	1.88 ± 0.01	1	1.19 ± 0.05	3.9	1.68 ± 0.15	9.7
APTT	1.16 ± 0.01	1.2	1.25 ± 0.03	2.3	1.41 ± 0.05	3.9	1.83 ± 0.14	7.5
ETP	0.67 ± 0.10	14	0.52 ± 0.14	27	0.32 ± 0.12	37	0.15 ± 0.09	82

※変化率 = 添加後値 / 添加前値

(n=9)

Apixaban 添加による PT および APTT の延長効果は極めて僅かであったが、ETP は濃度依存性に低下した。両者の CV 値を比較すると、ETP の CV 値は APTT の CV 値に比べ大きい傾向が認められた (表 2)。

表2. Apixaban添加時の凝固時間およびETPの変化率

	Apixaban							
	50ng/ml		100ng/ml		200ng/ml		400ng/ml	
	Mean±SD	CV(%)	Mean±SD	CV(%)	Mean±SD	CV(%)	Mean±SD	CV(%)
PT	1.01±0.01	0.9	1.01±0.01	1.4	1.05±0.01	1.3	1.11±0.02	1.5
APTT	1.16±0.01	1.3	1.10±0.02	1.4	1.15±0.02	1.6	1.21±0.03	2.2
ETP	0.72±0.08	11	0.60±0.10	17	0.47±0.10	28	0.36±0.08	24

※変化率=添加後値/添加前値 (n=9)

各薬剤添加時の ETP の変化率と APTT 系の最大凝固加速度の変化率の相関関係について検討したところ、Rivaroxaban 添加時においては両者の間に有意な正の相関関係が認められた (図1、 $r=0.81$ 、 $p<0.01$)。

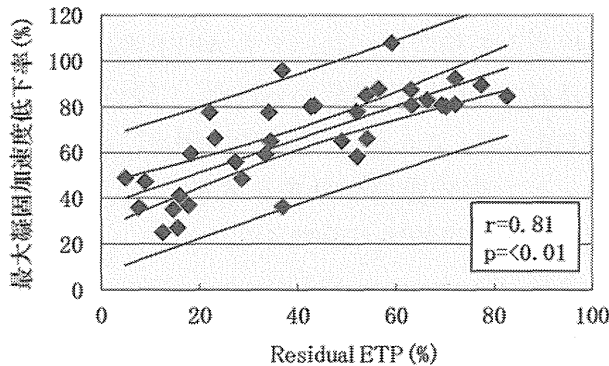


図1. Rivaroxaban添加時のAPTT系の最大凝固加速度減少率とResidual ETPとの相関関係

Apixaban 添加時には両者の間に有意な正の相関関係が認められたが、APTT 系の最大凝固加速度の変化が乏しく、その相関係数は低値であった (図2、 $r=0.43$ 、 $p=0.01$)。

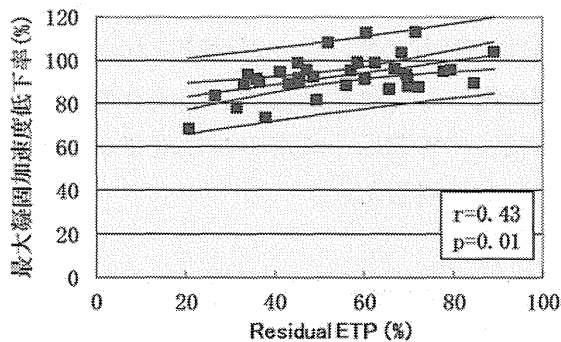


図2. Apixaban添加時のAPTT系の最大凝固加速度減少率とResidual ETPとの相関関係

Apixaban 添加による PT 系の凝固加速度の変化について検討したところ、PT 系の凝固加速度は APTT 系の凝固加速度に比較して薬剤添加による変化量大きいことが示された (図3)。

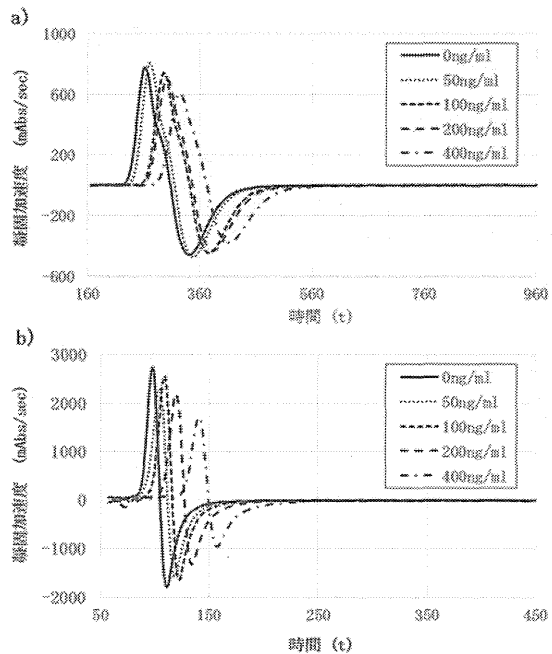


図3. Apixaban添加により得られるAPTT系、PT系の凝固加速度の変化の比較
a) APTT系の凝固波形解析、b)PT系の凝固波形解析

Apixaban 添加時の ETP の変化率と PT 系の最大凝固加速度の変化率の相関関係について検討したところ、両者間には有意な正の相関関係が認められ、APTT 系の最大凝固加速度に比べて相関係数が高値であった (図4、 $r=0.83$ 、 $p<0.01$)。

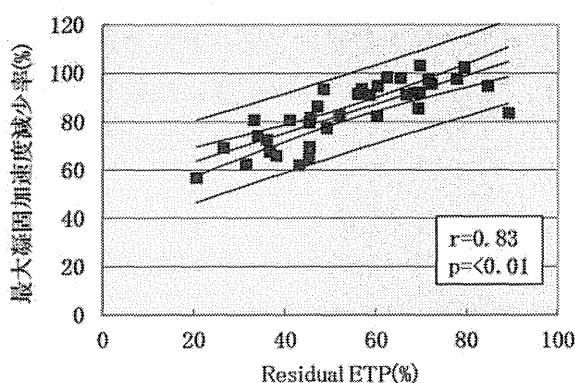


図4. Apixaban添加時のPT系の最大凝固加速度減少率とResidual ETPとの相関関係

D. 考察

1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討

遺伝子異常が認められた3家系の患者家族に対して、先天性血栓性素因を正確に診断し、正しい情報提供を行うことができた。今後希望に応じて家族の検査を行う予定である。遺伝子検査の結果に基づいた適切な血栓症の予防教育は、血栓症の一次予防において極めて重要と考えられる。一方、遺伝子異常が認められなかった2家系においては、凝固制御因子の活性値測定を経時的に行い、凝固制御因子の一過性の活性値低下か否かを追跡する予定である。またダイレクトシーケンス法だけでなくMLPA法やマイクロアレイ法を用いた遺伝子解析の必要性も検討する必要があると考えられた。

凝固制御因子の活性値測定のみによる診断は、正確性に欠け、先天性血栓性素因の診断に遺伝子解析は極めて有用であることが示唆された。

2) 抗Xa阻害薬使用時の有効な凝血的モニタリングの検討

薬剤添加時のETP変化率のCV値はいずれの薬剤においても大きく、これは両薬剤のトロンビン生成能抑制効果には大きな個人差が存

在することを示唆する成績と考えられた。

Rivaroxaban添加によるAPTT系の最大凝固加速度の変化率はETP変化率と正の相関関係にあり、最大凝固加速度はRivaroxaban添加時の個々に異なるトロンビン生成能抑制効果を鋭敏に捉えうる検査法である可能性が示唆された。Apixabanにおいても同様に検討したところ、薬剤添加によるAPTT系の最大凝固加速度の変化率は小さく、本法をApixabanの凝固モニタリング法として応用することは困難と考えられた。そこでPT系のCWAについて検討したところ、PT系の最大凝固加速度は、APTT系に比べApixaban添加による変化率が大きく、ETP変化率との相関性においてもAPTT系に比較して良好な相関関係が認められた。これはPT系のCWAが、Apixaban添加時の個々に異なるトロンビン生成能抑制効果を鋭敏に捉えうる検査法である可能性が示唆された。

今後、RivaroxabanやEdoxabanについてもPT系のCWAの有用性について検討したいと考えている。

E. 結論

1) 血栓症患者の遺伝子異常についての検討

先天性血栓性素因の正確な診断に遺伝子解析は極めて有用であることが示唆された。更に家族への適切な遺伝カウンセリングから血栓予防教育が可能となり、遺伝子解析の臨床的有用性は極めて高いことが示唆された。今後症例を増やして血栓症患者における遺伝子異常の頻度や各遺伝子異常の血栓症発症リスクについて検討したい。

2) 抗Xa阻害薬使用時の有効な凝血的モニタリングの検討

抗Xa阻害薬が凝固機能検査に与える影響は薬剤毎に異なるため、凝固モニタリング法を確

立するためには各薬剤の特徴を明らかにし、その特徴を活かした最適な方法を応用していく必要がある。今回検討した2薬剤については、APTT系のCWAはRivaroxabanについては凝固モニタリング法として応用できる可能性があるが、Apixabanについて応用することは困難である。PT系のCWAは、Rivaroxabanにおける有用性については検討できていないが、Apixabanの凝固モニタリング法として応用できる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木典子、山崎 哲、辻村浩司、高山成伸、瀧 正志：自動分析によるフォン・ヴィレブランドファクターリストセチンコファクター活性（VWF:RCo）測定およびフォン・ヴィレブランドファクター抗原（VWF:Ag）測定の評価、日本検査血液学会雑誌、15(3):311-318, 2014
- 2) 山下敦己、瀧 正志：von Willebrand 病、内科、114 (2) : 259-261, 2014
- 3) 瀧 正志：新生児・小児の血液学的検査—凝固・線溶検査、検査と技術、42 (12) :1308-1311、2014
- 4) 瀧 正志：血友病、小児科、55 (11) : 1681-1686、2014
- 5) 瀧 正志：播種性血管内凝固、小児血液・腫瘍学、日本小児血液・がん学会編集、診断と治療社、東京、p453-456, 2015
- 6) 足利朋子、瀧 正志：止血・血栓に関連する血漿とその成分、小児血液・腫瘍学、日本小児血液・がん学会編集、診断と治療社、東京、p25-27, 2015
- 6) 瀧 正志：特発性血栓症、難病辞典、尾崎承一編集、学研、東京 p289-291, 2015
- 7) Atsuki Yamashita, Chiai Nagae, Mika Mori, Tomoko Ashikaga, Mieko Akita,

Noriko Suzuki, Satoshi Yamazaki, Shinobu Tatsunami, Shigenobu Takayama, Masashi Taki: Analysis of anticoagulant effect of unfractionated heparin by using thrombin generation assay in vitro. J. St. Marianna. Univ. 6(1):15-21, 2015

8) 瀧 正志：DICの病態解明の進歩と新しい診断基準、小児科診療 78(12):1747-1752, 2015

2. 学会発表

国内学会

- 1) 長江千愛、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋大二郎、高橋幸博、瀧 正志、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：新生児 DIC に対する遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤の使用指針、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
- 2) 川口千晴、高橋幸博、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、沢田健、高橋大二郎、瀧 正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：新生児 DIC の診断基準（案）、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
- 3) 高橋大二郎、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋幸博、瀧 正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：アンチトロンビン製剤の再評価、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
- 4) 大賀正一、茨聡、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋大二郎、高橋幸博、瀧 正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡：補充療法の適応、第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
- 5) 山下敦己、長江千愛、森美佳、足利朋子、秋田美恵子、山崎哲、高山成伸、瀧 正志：トロンビン生成試験および凝固波形解析を用いた抗 Xa 阻害薬の抗凝固効果の解析、第 15 回第日本検査血液学会、2014.7

6) 辻村浩司、井本清美、鈴木典子、山崎哲、高山成伸、瀧 正志：凝固検査用検体の遠心条件に関する検討～残存血小板数について～、第16回日本検査血液学会、名古屋、2015.7.11-12

7) 大賀 正一，康 東天、嶋 緑倫，落合 正行，福嶋 恒太郎，金子 政時，高橋 幸博，瀧 正志，石黒 精：新生児と小児に発症する特発性血栓症、第10回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム、2016.2.20

国際学会

1) A. Yamashita, C. Nagae, T. Ashikaga, M. Akita, S. Yamazaki, S. Takayama, S. Tatsunami, M. Taki:

Challenges to establishment of monitoring method for anticoagulant effect of anti factor Xa inhibitor, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5

2) Shouichi Ohga, Masashi Taki, Dongchon Kang, Masayuki Ochiai, Akira Ishiguro, Yukihiro Takahashi, Midori Shima, Masatoki Kaneko, Kotaro Fukushima, Toshiro Hara : The role of coagulopathy in children with ischemic stroke. AOCCN2015, Taipei, 2015.5.14-17

G. 知的財産権の出願・登録状況

本研究とは関係がない。

凝固検査標準化 および診断法の開発
新生児・小児の血漿中抗凝固能の測定法の開発

研究分担者

高橋 幸博 奈良県立医科大学 総合周産期母子医療センター 教授

研究協力者

中川 隆志 奈良県立医科大学 総合周産期センター 助教

研究要旨

新生児の血栓症の病因・病態解析は、その診断、予防および治療に重要である。従来、血栓症の診断には、個々の抗凝固因子量の測定や、欠乏抗凝固因子の遺伝子解析によった。しかし、病態には凝固過程における凝固・抗凝固のバランス下での血漿中のトロンビン形成を知ることが重要と考え、我々は、プロテイン C 制御系の評価法として開発された ThromboPath[®] (Hemosll) を用い、新生児の新たな抗凝固能の評価法を確立した。

A. 研究目的

血漿中の主たる抗凝固能因子は、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンで、これら抗凝固因子は、肝臓で産生されている。プロテイン C およびプロテイン S は、凝固活性化の律速因子の活性化 V 因子・VIII 因子を特異的に分解することで凝固を抑制する。一方、アンチトロンビンは、セリンプロテアーゼ・インヒビターとしてトロンビン・活性化 IX 因子や活性化 X 因子などと結合し、それら活性化凝固因子を不活化することで凝固過程を制御する。従来から、血栓症の診断や予防および治療は、これら抗凝固因子の個々の因子を測定することで評価してきた。しかし、新生児・小児、とりわけ乳児や播種性血管内凝固、肝障害では、これら抗血栓因子の複合的な生理的あるいは病的な低下があることから、その病態の理解には、抗血栓因子全体での抗凝固能を測定する必要があると考えた。そこで、すでに新たな血漿中のプロテイン C 凝固制御系の評価法として開発された Hemosll 社の ThromboPath[®] (アイ

エルジャパン社、東京) を利用し、新たな血漿抗凝固能を測定法を確立した。

B. 研究方法

測定は、IL Japan Co., Ltd、社の ThromboPath[®] を使用した。同測定法の原理は、被検クエン酸 Na 血漿に、生理的なプロテイン C 活性化のトロンビン・トロンボモジュリン複合体系を介さず、直接、特異的にプロテイン C を活性化する蛇毒成分のプロタックを用い、プロタック添加、あるいは非添加後に、組織因子およびリン脂質で凝固を惹起し、プロタック添加、非添加でのトロンビン産生量をトロンビン特異合成発色基質で測定するものである。同法では、プロタック添加、非添加で得られた吸光度測定値から、血漿中のプロテイン C 抗凝固能を算出するものがある。ThromboPath[®] の検査法では、その測定値が算出され、 $PiCi\% = (\text{プロタック非添加トロンビン産生量} - \text{プロタック添加トロンビン産生量}) \div \text{プロタック非添加トロンビン産生量} \times 100$ で、プロテイン C 凝固制御

能を評価する。通常、基準値は90%以上とされる。

我々は、これらプロタック C の添加、非添加時のトロンビン産生量の測定値に着目し、添加・非添加時に得られるトロンビン産生量から、血漿中の凝固能・抗凝固能を評価した。

対象は、当院で止血検査として提出された新生児(n=10)・乳児(n=20)、および成人(n=20)のクエン酸 Na 血漿で、止血検査終了後に廃血となった血漿を用いた。また、プロテイン C およびアンチトロンビンの生理的な血漿中での抗凝固能を、それぞれプロテイン C 欠乏血漿(免疫吸着欠乏血漿; 活性<1%) およびアンチトロンビン欠乏血漿(免疫吸着欠乏血漿; 活性<1%) を用いて評価し、さらに、それぞれの欠乏血漿に純化プロテイン C および純化アンチトロンビンを添加し、その補正効果を検討した。(倫理面への配慮)

本研究は本学の倫理委員会の承認を得て実施した(本学受付番号 807-2)。

C. 研究結果

1. 新生児・乳児の抗凝固能

新生児・乳児では、プロタック非添加時でのトロンビン産生量(生理的な凝固・抗凝固能のバランスから産生されるトロンビン産生量)は、成人と比較し低下していた。

一方、プロタック添加時では被検血漿中のプロテイン C を活性化することで、プロテイン C 凝固制御機構をフルに活性化した際のトロンビン産生量を示し、新生児・乳児では、ともにトロンビン産生量が成人より多く、新生児は乳児よりもさらに高値を示した。

また、PiCi%は、新生児・乳児は、成人に比して低値で、新生児は乳児よりさらに低値を示した。

PiCi%とプロテイン C 活性、アンチトロンビ

ン量との相関を解析し、PiCi%とプロテイン C 活性との間に良好な相関($r=0.8$)を得られたが、両者の間で解離するものがみられた。また、アンチトロンビン量との間にも相関($r=0.5$)が得られた。

2. プロテイン C およびアンチトロンビン凝固制御機構での補正基準値

同法を用いて、被検検体をプロテイン C 欠乏血漿、あるいはアンチトロンビン欠乏血漿を用い、それぞれの純化プロテイン C、あるいは純化アンチトロンビンを用いて、トロンビン産生量からみた補正基準値を検証した。(ただし、今回本研究では、これらの欠乏血漿は成人血に相当として検証)。プロテイン C 欠乏血漿での研究は、さらに追加検討中であるが、アンチトロンビンでは70%補正以下ではトロンビン産生抑制が不十分であることが、同法でも確認された。

D. 考察

新生児・乳児は、生理的に凝固因子と抗凝固因子の産生低下がある。プロタック非添加での成績から、両者のバランス下で新生児の全体の凝固能は評価したところ、成人と比較しトロンビン産生量が少なく凝固能全体として低下していることが明らかとなった。また、プロタック添加時の成績から、プロテイン C 凝固制御機構(プロテイン S を含む)によるトロンビン産生抑制は、成人と比較し低下していることが判明した。すなわち、新生児や乳児では生理的にプロテイン C やその他の抗凝固因子の産生低下があり、そのことを反映していると考えられる。

ThromboPath[®]の本来の評価値、すなわち PiCi%を指標とした場合においても、新生児・乳児は成人に比較し低値で、プロテイン C 制御機構の未熟性が示された。PiCi%とプロテイン

C 活性との間に $r=0.8$ での良好な相関がみられた。しかし、解離例も存在し、他の抗凝固因子低下の影響も示唆された。

また、アンチトロンビン欠乏血漿でのアンチトロンビン添加によるトロンビン産生抑制試験から、既に臨床で観察されるアンチトロンビン投与基準の 70%以下ではトロンビン産生への制御が困難となる成績が得られ、臨床での同基準の妥当性を示唆した。今後、新生児・乳児での制御下限値を、同法で検討する準備を進めている。

E. 結論

従来、止血の観点から凝固能に視点を置いた検査法の開発が行われてきた。しかし、新生児・乳児の特発性血栓症や DIC などの二次性血栓症への診断、予防および治療法の開発には血栓症に対する新たな検査診断法の実用化が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 中川隆志、嶋 緑倫、野上恵嗣、豆田 清美、大賀正一、高橋幸博：新生児・乳児の抗凝固能 第 25 回日本産婦人科・新生児血液学会 JA 共済ビル カンファレンスホール 2015 年 6 月 5-6 日、東京

2) 中川 隆志、西久保敏也、高橋 幸博、武山 雅博、野上 恵嗣、豆田 清美、山口 直子、嶋 緑倫：新生児の止血機能での antithrombin の意義についての検討 第 37 回日本血栓止血学会 甲府市総合市民会館、2015 年 5 月 21-23 日、山梨

G. 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

プロテイン C 欠乏症に肝移植という新しい治療選択肢の提示

研究分担者

石黒 精 国立成育医療研究センター 教育研修部 部長

研究要旨

昨年度、本研究班で診断した複合ヘテロ変異によるプロテインC欠乏症に肝移植療法がプロテインC欠乏症の根治療法として成功した。メープルシロップ尿症患者から摘出した肝を用いて世界初の生体ドミノ肝移植を23か月児に実施した。本年度はさらに、小児ドナーから提供を受け、わが国初の脳死肝移植を7歳児に実施した。従来は対症療法しか選択肢のなかったプロテインC欠乏症患者に対して、新しい治療選択肢を提供可能にした点で意義深い。

A. 研究目的

小児の血栓症は稀とされてきたが、新生児医療や心臓外科手術の進歩などを背景に、近年先進国で増加している。ホモ変異や複合ヘテロ変異を持つプロテイン C (PC) 欠乏症の患者は、新生児・乳児期から生命に危険な血栓症を起こすことが知られている。さらに、PC 欠乏症患者は新鮮凍結血漿の定期補充にもかかわらず、急速進行性の皮膚の出血性壊死である電撃性紫斑病を反復して苦しむ。昨年度、本研究班で診断した複合ヘテロ変異による PC 欠乏症の 23 か月児に、メープルシロップ尿症患者から摘出した肝を用いて成功した、世界初の生体ドミノ肝移植について報告した。本年度はさらに PC 欠乏症を根治しうる、新しい治療管理法について検討した。

B. 研究方法

昨年度に実施した対象は、本研究班で診断した複合ヘテロ変異による PC 欠乏症の 23 か月患児である。血中 PC 値は<5%であった。新生児・乳児期に頭蓋内および眼球内に出血性梗塞を起こしたために視力は消失し、精神運動発達遅滞、てんかんを来していた。また、新鮮凍結血漿の定期補充およびワルファリンまたはダ

ビガトラン内服にもかかわらず、電撃性紫斑病を反復し、血漿由来活性化 PC 製剤（アナクト C[®]）を適時使用していた。

本年度の対象は、本研究班で診断した複合ヘテロ変異による PC 欠乏症の 7 歳女兒である。出生直後に、電撃性紫斑、頭蓋内出血、右眼球出血を来し、血中 PC 活性が 16%であり、PC 欠乏症と診断された。さらに、日齢 52 に左足が壊死し切断術を受けた。右の視力は消失したので摘出し義眼を装用していた。また、左不全片麻痺、てんかん、発達遅滞を来していた。ワルファリン（5.4 mg/日）を内服し、PT-INR 3～4 に調節されていた。電撃性紫斑の既往が 4 回あり、血漿由来活性化 PC 製剤を適時使用していた。

（倫理面への配慮）

プロテイン C 遺伝子の解析は、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って、九州大学において実施された。今回のドミノ生体肝移植に先だって、日本肝移植学会、国立成育医療研究センターの倫理委員会において承認を受けた。

C. 研究結果

昨年度に実施した肝移植の両親は PC のヘテロ変異であったので生体肝移植ドナーからは除外された。また、患児は死体臓器移植の待機リストでは低い順位であった。そのため、部分生体肝移植を受けるために摘出された、生後 12 か月のメープルシロップ尿症患者の肝を用いて生体肝移植を行うと決定した。移植手術直前から血漿由来活性化 PC 製剤を持続輸注し、術後 4 日まで継続した。生体肝移植後に血漿由来活性化 PC 製剤を中止後も血中 PC 値は 70~91% と正常範囲に維持できた。周術期に血栓は起こらなかった。この結果、新鮮凍結血漿の定期補充は中止できた。さらに、心配されたメープルシロップ尿症患者の肝を用いたことから心配された血中分枝アミノ酸値の上昇は見られなかった。

今年度に実施した肝移植の両親は PC のヘテロ変異であったので生体肝移植ドナーからは除外された。移植手術直前から血漿由来活性化 PC 製剤を持続輸注し、国立成育医療研究センターにおいて脳死肝移植を実施した。移植肝は当初、機能不全であり、高アンモニア血症となり持続的血液濾過透析を 5 日間行った。凝固因子が欠乏したので、新鮮凍結血漿も補充した。PC 製剤は PC 活性が 25% 以上になる術後 12 日まで継続した。患者の血中 PC 値は、術後 23 日目に正常化した。周術期に血栓は起こらなかった。この結果、ワルファリン治療は中止できた。肝移植後、血栓・止血症状は消失した。

D. 考察

昨年度、メープルシロップ尿症患者から摘出した肝を用いて、PC 患者を根治に導いた世界初の生体ドミノ肝移植を実施した。詳細は、研究発表業績 1 に記載した。

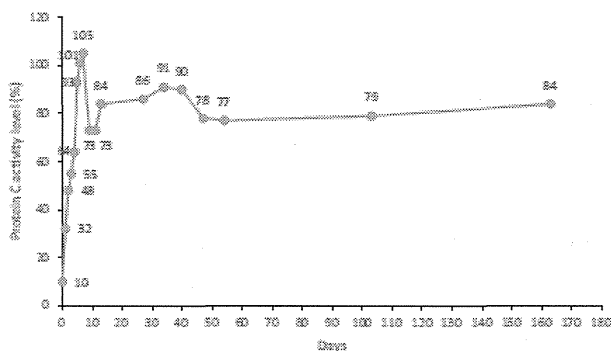
メープルシロップ尿症患者の肝を用いたこ

とから、ロイシンを含む分枝アミノ酸の代謝異常が懸念された。しかし、本例では血中分枝アミノ酸値は上昇しなかった。分枝アミノ酸を代謝する分枝 α ケト酸デヒドロゲナーゼは活性の 60% が骨格筋に存在するため、肝の分枝 α ケト酸デヒドロゲナーゼが消失しても、分枝アミノ酸代謝に明らかな問題は起きないことが確認された。

本年度はさらに、小児ドナーから提供を受け、わが国初の脳死肝移植肝を行い、PC 欠乏症患者を根治に導いた。

2 年間の研究成果として、生体ドミノ肝移植または脳死肝移植の選択肢を提示可能になった。新しい治療選択肢を患者に提供可能にした点で本研究は意義がある。

図 1 生体ドミノ肝移植の周術期および術後における血中 PC 濃度（研究発表業績 1 から引用）



周術期には血漿由来活性化 PC 製剤を持続輸注した。

E. 結論

従来は対症療法しか選択肢のなかった PC 欠乏症患者に対し、生体ドミノ肝移植または脳死肝移植の選択肢が提示可能になった。新しい治療選択肢を患者に提供可能にした点で本研究は意義がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsunami M, Ishiguro A, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Kanazawa H, Sakamoto S, Ohta, Nakadate H, Horikawa R, Nakazawa A, Ishige M, Mizuta K, Kasahara M: Successful living domino liver transplantation in a child with protein C deficiency. *Pediatr Transplant* 2015 May; 19(3):E70-E74.
- 2) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanezaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara, A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E: Loss of function mutations in *RPL27* and *RPS27* identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anemia. *Br J Haematol* 2015 Mar; 168(6): 854-864.
- 3) Mizuguchi K, Miyazaki O, Nishimura G, Ishiguro A: Craniovertebral junction stenosis in Lenz-Majewski syndrome. *Pediatr Radiol* 2015 Sep; 45(10): 1567-1570.
- 4) Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T, Ishiguro A, Okuyama T, Otsu M, Yamada M, Hershfield MS, Ariga T, Onodera M: Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol*. 2015 Dec;161(2):391-393.
- 5) Hashimoto N, Yotani N, Michihata N, Tang J, Sakai H, Ishiguro A: Efficacy of pediatric acute pancreatitis scores at a Japanese tertiary center. *Pediatr Int* 2015 Aug 7. doi: 10.1111/ped.12774. [Epub ahead of print]
- 6) Fujimaru T, Ito S, Masuda H, Oana S, Kamei K, Ishiguro A, Kato H, Abe J: Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine* 2014; 70(2):156-160.
- 7) Maekawa T, Oba M, Katsunuma T, Ishiguro A, Ohya Y, Nakamura H: Modified pulmonary index score was sufficiently reliable to assess the severity of acute asthma exacerbations in children. *Allergol Int* 2014; 63(4):603-607.
- 8) Yotani N, Ishiguro A, Sakai H, Ohfuji S, Fukushima W, Hirota Y: Factor-associated caregiver burden in medically complex patients with special health care needs. *Pediatr Int* 2014; 56(5): 742-747.
- 9) Minowa K, Arai K, Kasahara M, Sakamoto S, Shimizu H, Nakano N, Ito R, Obayashi N, Nakazawa A, Ishiguro A: Romiplostim treatment allows for platelet transfusion-free liver transplantation in pediatric thrombocytopenic patient with primary sclerosing cholangitis. *Pediatr Transplant* 2014; 18(6):E212-215.
- 10) Nomura O, Hashimoto N, Ishiguro A, Miyasaka M, Nosaka S, Oana S, Sakai H, Takayama JI: Comparison of patients with Kawasaki disease with retropharyngeal edema and patients with retropharyngeal abscess. *Eur J Pediatr* 2014; 173(3): 381-386.
- 11) Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, Komuro H, Shoji K, Morita K, Katsuta T, Yamamoto M, Miyairi I, Ohya Y, Ishiguro A,

Onodera M: Augmentation of antitubercular therapy with interferon- γ in a patient with dominant partial interferon- γ receptor 1 deficiency. Clin Immunol 2014; 151(1):25-28.

12) 鈴木信寛、大賀正一、酒井道生、山下敦己、武山雅博、石黒 精、工藤寿子、百名伸之、脇坂宗親、金廣裕道：小児血友病患者に対する中心静脈カテーテル使用のコンセンサスガイドライン. 日小血がん誌 2015; 52(2):G1-G43.

13) 藤井輝久、天野景裕、渥美達也、石黒 精、大平勝美、岡本好司、勝沼俊雄、嶋 緑倫、高橋芳右、松下 正、松本剛史、森下英理子：日本血栓止血学会 血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2014 年補遺版. 日本血栓止血誌 2015; 26(1):75-78.

14) 小川英輝、余谷暢之、船木孝則、宮入 烈、石黒 精、阪井裕一：乳児期の乳腺炎 5 例. 日児誌、2015;119(12):1742-1745.

15) 加久翔太郎、益田博司、余谷暢之、石黒 精、横井 匡、中山百合、仁科幸子、東 範行、阪井裕一：色鉛筆による穿通性頭蓋顔面外傷の 1 例. 外来小児科、2015;18(3):363-365.

16) 吉田和恵、新関寛徳、野崎 誠、中村秀文、佐古まゆみ、中舘尚也、石黒 精、石川洋一、花岡一雄、大久保明弘：リドカインおよびプロピトカイン共融混合物のクリーム剤 (SKA-01) を用いた小児血管腫、母斑患者に対する有効性および安全性の検討—第Ⅲ相一般臨床試験—. 臨床医薬、2015;31(7): 669-682.

17) 鉄原健一、伊藤友理枝、内田桂子、辻 聡、多田欣司、石黒 精：外傷が契機と考えられた小児副腎出血の 2 例. 日救急医学会誌 2014; 35(2):286-289

18) 野中航仁、松本正太郎、六車 崇、榎本有希、細川 透、石黒 精：自己免疫性溶血性貧血による心原性ショックに対し、extracorporeal membrane oxygenation 導入により救命した乳

児例. 日集中医誌 2014;21(5):497-500.

19) 松井 鋭、小林由典、伊藤友里枝、伊藤友弥、道端伸明、石黒 精、阪井裕一：循環不全徴候を示す細菌性髄膜炎急性期における急速輸液の影響. 日小児救急医学会誌 2014; 13(3): 377-381.

20) 上田理誉、前川貴伸、野村理、石黒 精、阪井裕一、中川聡：小児専門病院における乳幼児突発性危急事態 (ALTE) 112 例の臨床像解析. 日児誌 2014;118(8):1213-1218.

21) 飯尾美沙、竹中晃二、成田雅美、二村昌樹、濱口真奈、福島加奈子、山野織江、原口 純、阪井 裕一、石黒 精、大矢幸弘：気管支喘息患児の保護者を対象としたテイラー化教育プログラムの開発および効果の検証. アレルギー 2014;63 (2):187-203.

22) 千葉剛史、伊藤友弥、山本しほ、佐々木隆司、植松悟子、辻 聡、武田憲子、石黒 精、阪井裕一：気管支喘息として治療されていた食道異物の 1 例. 日小児救急医学会誌 2014;13(1):34-38.

23) 清水 武、石黒 精、高柳隆章、松井猛彦、利根川尚也、前川貴伸、板橋家頭夫：アデノウイルス胃腸炎とマイコプラズマ肺炎に続発したループスアンチコアグラント陽性・低プロトロンビン血症. 日臨免誌 2014; 37(1): 55-60.

24) 大賀正一、落合正行、石黒 精、高橋幸博、瀧 正志、嶋 緑倫、金子政時、福嶋恒太郎、康東天：遺伝性血栓症：小児期における診断と治療の問題. 日小血がん誌 2014; 51(5):470-474.

25) 石黒 精：後天性血友病 A、後天性 von Willebrand 病. 小児内科 2014; 46(2): 235-238.

書籍

1) 石黒 精：造血と栄養：鉄、ビタミンなど. 小児血液・腫瘍学テキスト、日本小児血液・がん学会 (編)、p13-15、診断と治療社、東京、

2015.

石黒 精：貧血. 小児血液・腫瘍学テキスト、日本小児血液・がん学会（編）、p31-33、診断と治療社、東京、2015.

2) 石黒 精：出血傾向・血栓傾向. 小児血液・腫瘍学テキスト、日本小児血液・がん学会（編）、p33-35、診断と治療社、東京、2015.

3) 石黒 精：好中球減少症. 今日の小児治療指針、水口 雅、市橋 光、崎山 弘（編）、第16版、p553-555、医学書院、東京、2015.

4) 石黒 精：出血傾向・凝固障害. 小児科研修ノート、五十嵐 隆など（編）、第2版、p497-499、診断と治療社、東京、2014.

5) 石黒 精：ITP/血友病での急性出血. 当直医のための小児救急ポケットマニュアル、辻 聡、小穴慎二、石黒 精など（編）、p257-261、中山書店、東京、2014.

6) 田中康子、石黒 精：貧血. 当直医のための小児救急ポケットマニュアル、辻 聡、小穴慎二、石黒 精など（編）、p124-126、中山書店、東京、2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 謝辞

患児の長期管理をされた大分大学小児科の末延聡一教授、肝移植術を実施された国立成育医療研究センター移植外科の笠原群生センター長、福田晃也医長、および全身管理をされた国立成育医療研究センター集中治療科の西村奈穂医長、中川 聡医長に厚く御礼申し上げます。

IV. 診断ガイドラインおよび 重症度分類（新生児・小児）

IV. 診断ガイドラインおよび重症度分類（新生児・小児）

新生児・小児における遺伝性栓友病*の診断基準 *プロテインC, プロテインS, アンチトロンビン欠損症

<診断基準>

- 1) 各抗凝固因子活性が、常に年齢基準値の下限**である
- 2) 年齢に応じて下記の特徴的な発症様式をとる
 - 新生児・乳児早期： 胎児脳室拡大(水頭症)、新生児脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓、電撃性紫斑病、硝子体出血
 - 幼児・学童期： 脳出血・梗塞、脳静脈洞血栓、上腸管膜動脈血栓
 - 思春期以降： 深部静脈血栓症、肺塞栓・梗塞、脳梗塞
- 3) 各遺伝子変異が確認されるか、家族集積性から遺伝性と判断できる

上記1)-3)を全て満たすものを、遺伝性栓友病発症者、1)と3)を満たすが年齢的にまだ発症していないものを、遺伝性栓友病未発症者とよぶ。

**年齢別各活性値の下限（単位%）			
	PC	PS	AT
0日 - 89日	45 (<60%)	42 (<60%)	52 (<65%)
90日 - 2歳	64 (<85%)	51 (<85%)	52 (<65%)
3歳 - 6歳	64 (<85%)	51 (<85%)	68 (<85%)
7歳 - 20歳	75 (100%)	60 (100%)	80 (100%)
成人	75	60	80

但し括弧内は成人基準の%

新生児・小児における遺伝性栓友病*の重症度分類 *プロテインC, プロテインS, アンチトロンビン欠損症

<重症度分類>

- | | |
|--------------|--------------------------|
| Stage 1: 未発症 | 遺伝性栓友病と診断されたが、無症候である |
| Stage 2: 軽症 | 発症早期に適切に治療され、補充療法を必要としない |
| Stage 3: 中等症 | 発症後補充しながら、独立して日常生活が可能である |
| Stage 4: 重症 | 発症後補充と支持がなくては日常生活が不可能である |

- 付1) 補充療法とは、新鮮凍結血漿かつ/または各因子濃縮製剤を示す。
- 2) 成人の遺伝性栓友病では発症後抗凝固療法は必須だが、小児では新生児期をこえると小学校低学年までは、生活指導のみで管理可能な場合もある。
 - 3) 両アレル変異(異常)によるアンチトロンビン欠損症とプロテインS欠損症の報告は極めて稀であり胎生致死と考えられる。一方、両アレル変異(異常)プロテインC欠損症はほとんどが活性値が5%未満を呈する重症型となる。従って、プロテインC欠損症は下記のとおり活性値から重症度を分類する。
 - 4) 3因子遺伝子の各ヘテロ変異を複数有する中等症あるいは重症型もある。

血漿プロテインC	濃度 (IU/ml)	活性 (%)
健常成人	0.65~1.35	64~146
プロテインC欠損症		
軽症 mild	>0.2	>20
中等症 moderately severe	0.01~0.2	1~20
重症 severe	<0.01	<1

V. 指定難病診断ガイドライン案
(新生児から成人まで)

特発性血栓症(先天性血栓性素因による)

○ 概要

1. 概要

特発性血栓症(先天性血栓性素因による)は、血液凝固制御因子のプロテインC(PC)、プロテインS(PS)およびアンチトロンビン(AT)の先天性な欠乏などにより、若年性に重篤な血栓症を発症する疾患群である。新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こすが、小児期・思春期・成人では時に致死性となる静脈血栓症の若年発症や繰り返す再発の原因となる。

2. 原因

PC、PS および AT の遺伝子変異による血液凝固制御活性低下は、重篤な血栓症を引き起こすと考えられている。いずれも常染色体優性遺伝形式をとる。PC はプロテアーゼ型血液凝固制御因子で PS はその補酵素、AT はセリンプロテアーゼインヒビター型血液凝固制御因子であり、いずれの因子の活性低下によっても血液凝固反応が過度に亢進する。単一因子のヘテロ接合体に比して、ホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体では血液凝固亢進の程度が増すと考えられているが、症例により症状に差があること、新生児・乳児期と小児期・思春期・成人で何故症状が違うか、成人女性では何故習慣流産をきたすかなど、明らかになっていない点も多い。

3. 症状

ホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体では、新生児・乳児期より頭蓋内出血・梗塞、脳静脈洞血栓症などの重篤な頭蓋内病変が先行して発症することが多く、さらには電撃性紫斑病や硝子体出血をきたす(ただし、先天性 AT 欠乏症のホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体は一般的には胎生致死である)。ヘテロ接合体では、妊娠・出産、女性ホルモン剤服用、長時間不動、手術侵襲、感染、脱水などの誘因を契機に小児期以降から若年成人期にかけて、再発性の静脈血栓症(深部静脈血栓症や肺塞栓症など)を発症する。成人ではまれに脳梗塞などの動脈血栓症を発症したり、成人女性では習慣流産をきたす場合もある。

4. 治療法

小児期～成人における血栓症急性期には、重症度に応じて抗凝固療法、線溶療法、血栓吸引療法などを行い、慢性期には再発予防として長期に抗凝固薬を内服する。小児期の抗凝固療法の適応と方法は年齢を考慮して慎重に決定する。血栓症の既往のある妊婦は、経口抗凝固薬は催奇形性があるため内服できず、妊娠期間中毎日ヘパリンの自己注射を行う必要がある。また、AT 欠乏症妊婦では AT 製剤を補充する場合がある。新生児・乳児期での発症例では、補充療法として新鮮凍結血漿かつ/または AT 製剤や活性化 PC 製剤が必要となる。

5. 予後

新生児・乳児の頭蓋内病変発症例は致命的な場合もあり、救命できても生涯にわたり重篤な後遺症を残し、血漿製剤の補充療法が長期に必要となる場合がある。小児期～成人発症例においても、肺塞栓による死亡例、頭蓋内病変による中枢神経合併症などを伴うことがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

研究班の全国調査から、本邦での症例数は以下のように推定される。

患者総数は、約 2,000 人

年間発症患者数は、新生児・乳児期発症患者は 100 人未満、成人発症患者は約 500 人

2. 発症の機構

不明(血液凝固制御因子 PC、PS、AT の先天的な欠乏の関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(血栓症の再発や臓器障害のため)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

研究班の重症度分類を用いて Stage II 以上を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(平成 26～28 年度)

「血液凝固異常症等に関する研究班」

代表者 慶應義塾大学医学部 教授 村田満

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(平成 26～27 年度)

「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究班」

代表者 山口大学大学院医学系研究科 教授 大賀正一

日本血液学会

代表者 九州大学医学研究院 教授 赤司 浩一