

201510013B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究

(H26-難治等(難)-一般-016)

平成 26-27 年度 総合研究報告書

研究代表者 南学 正臣

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究

(H26-難治等(難)一般-016)

平成 26-27 年度 総合研究報告書

平成 28 (2016) 年 3 月

研究組織

研究代表者	南学 正臣	東京大学	腎臓・内分泌内科
研究分担者	香美 祥二	徳島大学大学院	小児科学
	宮田 敏行	国立循環器病研究センター	脳血管内科
	松本 雅則	奈良県立医科大学	輸血部
	宮川 義隆	埼玉医科大学	総合診療内科
	丸山 彰一	名古屋大学	腎臓内科
	加藤 秀樹	東京大学	腎臓・内分泌内科
	吉田 瑤子	東京大学	腎臓・内分泌内科
研究協力者	藤村吉博	奈良県立医科大学	輸血部
	碓井知子	東京大学	保健・健康推進本部
	内田裕美子	国立循環器病研究センター	分子病態部

目 次

I. 総合研究報告書

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の全国調査研究	-----1
-----------------------------	--------

研究代表者

南学 正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

II. 分担研究報告書

1. 本邦の非典型溶血性尿毒症症候群患者における病態解析の総括	-----19
---------------------------------	---------

研究分担者

香美祥二 徳島大学大学院医歯薬学研究部 小児科学

宮川義隆 埼玉医科大学 総合診療内科

丸山彰一 名古屋大学 腎臓内科

加藤秀樹 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

吉田瑤子 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

研究協力者

碓井知子 東京大学 保健・健康推進本部

2. 日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析 補体系因子と DGKE の遺伝子変異：2年間の総括	-----31
--	---------

研究分担者

宮田敏行 国立循環器病研究センター 脳血管内科

松本雅則 奈良県立医科大学 輸血部

研究協力者

藤村吉博 奈良県立医科大学 輸血部

内田裕美子 国立循環器病研究センター 分子病態部

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----41
---------------------	---------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----46
-----------------	---------

I. 統括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
総括研究報告書

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の全国調査研究

研究代表者 南学 正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 教授

研究要旨：非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は血栓性微小血管症 (TMA) のうち、志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群、ADAMTS13 活性の著減による血栓性血小板減少性紫斑病、二次性 TMA 疾患を除いた、補体関連因子の異常を主な原因とする症候群である。本研究班は、平成 26 年度より厚生労働科学研究 難治性疾患等政策研究事業の採択を受け、奈良県立医科大学輸血部から aHUS 患者診断システムを移行し、東大病院において羊赤血球を用いた溶血試験と補体 H 因子に対する自己抗体の解析系を立ち上げ、aHUS の全国的な疫学調査ならびに病態解析を開始した。

本研究班の活動を通じて全国から 105 件のコンサルテーションを受け、aHUS 診断に必要な検査を実施し、51 名で aHUS と診断した。奈良県立医科大学輸血部において診断された症例と合わせると、合計 138 名の aHUS 患者コホートを樹立した。研究機関中に本疾患が指定難病に認定され、難病センターに情報が掲載されるなど、広く本疾患が正確に認知されつつあると考えられる。さらに本疾患の概要・診断方法・診断基準・治療法をまとめた「非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド」が日本腎臓学会と日本小児科学会から公表された。本研究の成果は、我が国における aHUS 患者の医療水準の向上に貢献したと考えられる。今後は本疾患の基礎的、病態学的解析、疫学的解析を進めていくと共に、これまでに集積されたコホート患者の遺伝学的背景の解明、新規病的遺伝子の探索を行っていく予定である。

A. 研究目的

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は、血栓性微小血管症 (TMA) のなかで、志賀毒素による溶血性尿毒症症候群 (HUS) や ADAMTS13 の異常による血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、基礎疾患のある二次性 TMA を除いた、補体関連の異常を主な原因とする症候群である。1998 年に補体調節蛋白の 1 つである H 因子の遺伝子異常が

原因として報告されてから、本邦においても様々な補体調節因子の遺伝子異常が報告されているが、本邦での発症数、総患者数、病態、原因遺伝子の頻度、予後に関しては不明であった。

aHUS の診断は非常に困難であり、臨床所見、一般病院で施行される検査所見、詳細な問診の他に、特殊な補体調節因子等の蛋白質学的解析 (羊赤血球を用いた

溶血試験等)や遺伝学的検査が必要であるが、大半の大学病院においても実施できず、診断の保険収載もされていない。また最近では、補体系以外の因子の異常も同定されるなど、その疾患背景は多様化しており、診断のみならず治療の面においても複雑性を増している。

そこで本研究班はまず、本邦におけるTMA疾患のうちaHUS患者解析は東京大学腎臓・内分泌内科・名古屋大学腎臓内科、TTPは奈良県立医科大学輸血部、両者の遺伝子解析は国立循環器病研究センターで樹立する解析システムの立ち上げを行うこととした。また本疾患は、本邦でこれまでに200人弱程度しか診断されていない希少疾患であることから、本研究事業を通して、本邦での遺伝学的背景や疫学的データを集積し、本邦の実情に即した診療ガイドを作成することで診療の質を向上させることを目的とした。

B. 研究方法

1) aHUS診断体制の樹立

aHUSはTTPと臨床症状が似ているため、TTPを精力的に研究してきた奈良県立医科大学輸血部に診断が依頼されることが多く、これまでは本邦aHUS患者の解析は奈良県立医科大学の藤村吉博、松本雅則、国立循環器病研究センターの宮田敏行らを中心に解析されてきた。しかしながらTMAに含まれる疾患のうち、aHUSに関しては患者の約半数が腎不全に至ること等から、病態解析の発展には腎臓専門医の知見が必要であると考えられた。これより、TMAに含まれる疾患の中で、TTPに関しては奈良県

立医科大学輸血部、aHUSに関しては東大腎臓・内分泌内科(東日本の解析拠点)と名古屋大学(西日本の解析拠点)で解析を引き継ぎ、遺伝子診断は引き続き国立循環器病研究センター研究所で施行する、本邦TMA解析のネットワークシステムを樹立した。

2) 対象症例

aHUSの診断基準は研究代表者の南学と分担研究者の藤村が委員として加わった日本腎臓学会と日本小児科学会合同のワーキンググループによって、平成25年に作成された。本診断基準においては、aHUSを広く定義することで本疾患の認知度を高めることを目的としたことから、aHUSを「TMAからHUSとTTPを除外した疾患」とであると定義した。よって、本診断基準ではaHUSは遺伝性の補体制御異常や後天性の抗H因子抗体によるもの(狭義のaHUS)だけでなく、代謝性、感染、薬剤性、妊娠関連、自己免疫疾患・膠原病、骨髄移植・臓器移植関連のaHUS(二次性TMA)も含む”広義のaHUS”を指す。補体関連遺伝子異常によるaHUS、また後天性の抗H因子抗体陽性のaHUSは「補体制御異常によるaHUS」と命名されている。

しかしながら、本来aHUSという名称は補体系遺伝子異常によるTMAのみを指す用語として用いられることから、平成26年より本研究班員参加のもと日本腎臓学会と日本小児科学会合同で非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会が開催された。補体関連HUSと二次性TMAを区別する方向で協議が行われ、平成28年2月には正式にaHUS診療ガイドが公開された。

上記のような経緯を踏まえ、本研究ではTMAからHUS、TTP、二次性TMAを除外し、臨床的に補体関連HUSが疑われる症例を対象とし、以下の解析を実施した。

3) 補体調節因子の蛋白質学的解析

患者血漿を用いた補体調節因子の蛋白質学的解析は藤村吉博の指導の下、分担研究者である加藤、吉田が解析の樹立を行った。具体的には、羊赤血球を用いた定量的溶血試験、抗H因子抗体検査（ELISA法、ウェスタンブロット）、また抗H因子抗体陽性例では*CFHR*遺伝子欠損が多くみられるという報告があるため、血漿中の*CFHR1*～*5*のウェスタンブロット法を用いた半定量解析を施行した。

4) 遺伝子検査

東大で匿名化した患者血球を国立循環器病研究センター研究所に輸送し、分担研究者である宮田敏行が、既知の原因遺伝子として知られている*CFH*、*MCP*、*CFI*、*CFB*、*C3*、*THBD*、*DGKE*、*CFHR5*の8つの遺伝子解析をサンガー法にて行った。一部のサンプルで次世代シーケンサーを使用したwhole exome解析を実施した。また抗H因子抗体陽性例ではMLPA法による*CFH*および*CFHR*領域の遺伝子copy数解析を行った。

5) 疫学的調査

aHUSの臨床試験を開始するにあたり、東大医学部ヒトゲノム倫理委員会の承認を受け、大学病院医療情報ネットワーク研究センターにおけるUMIN-CTRにて臨床試験登録を行った。疫学調査方法としては、臨床所見、検査所見、薬剤使用状況などを記

入する調査票を作成、各医療機関へ送付し、各主治医に経過を記載していただいた上で、得られたデータの集積を行った。また本疾患は希少疾患であり、一元的な本邦の疫学調査が必要と考えられたことから、大学病院臨床試験アライアンスと契約し、ACReSSという患者登録・解析システムを構築した。このシステムを用いてaHUS疫学調査の前向き、後ろ向き研究を開始し、日本腎臓学会、日本小児科学会を通じて研究協力の呼びかけを行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京大学及び名古屋大学における臨床研究、疫学研究倫理委員会とヒトゲノム・遺伝子解析研究の承認を得ている。

各医療機関でaHUS疑いの患者を診断し、本人、家族の同意が得られた場合は東大病院の専門外来を受診していただき、詳細な問診、家族歴の聴取などを行い、解析の同意を得た上で採血を行った。実際には多くの症例が重症であり、遠方であること等から、東大病院を受診できなかったため、各医療機関で東大病院において解析を施行することについて当該施設の倫理委員会に申請していただき、承認後に患者の同意を得たうえで解析を実施した。

C. 研究結果

1) aHUS 患者コホートの樹立

平成26年9月より東大病院において本格的にaHUS患者の解析受入れを開始し、図1に示すような患者解析システムの構

築を行った。

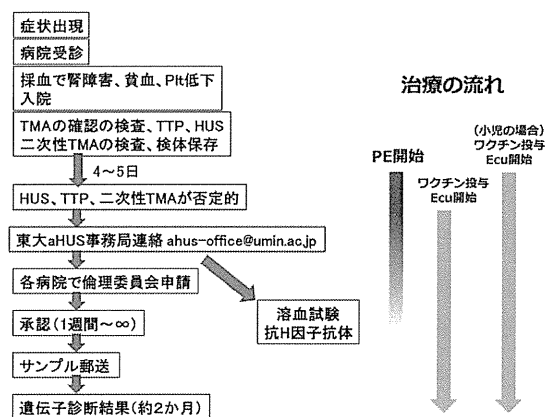


図 1 : aHUS 疑い患者の診断・治療までの流れ

平成 26 年 9 月～平成 27 年 12 月末までに 105 件の解析依頼を受けた。そのうち、臨床的に補体関連異常による HUS が疑われた症例は 51 例(男性 30 例、女性 21 例)であった。奈良医大輸血部(分担研究者藤村)で平成 26 年 8 月末までに集積した aHUS 患者と合計すると、計 138 例(男性 87 例、女性 51 例)という本邦最大の aHUS コホートの樹立を成し得た。

2) 蛋白質学的解析及び遺伝子解析

本研究事業を通じて依頼を受けた aHUS 疑い患者のうち、51 例全例で溶血試験を実施した。東京大学と奈良県立医科大学で溶血試験を実施した例に関して、溶血試験で得られた溶血度と原因遺伝子変異や抗 H 因子抗体の有無との関連性を検討した。CFH 異常および抗 H 因子抗体陽性患者では、ほぼ全例で溶血度 50%以上の溶血

亢進を認め、C3 異常や遺伝子変異未同定症例、正常人に比べ有意に高かった ($p < 0.01$)。このことから溶血試験は H 因子系異常症例の同定に有用であることが示された。

また遺伝子解析では、宮田らの報告にあるように aHUS 疑い患者 66 家系 73 人を対象に候補遺伝子解析を行った。2 歳未満で aHUS を発症した患者 17 人を対象に *DGKE* 遺伝子の塩基配列解析を行った。aHUS ではこれまでに 7 つの原因遺伝子が知られているが、*CFI* を除く 6 つの遺伝子から 26 種の変異が見つかった。また本邦ではこれまで報告されていなかった 2 例の *DGKE* 変異を同定した。

本結果を踏まえ、奈良医大と東大病院で集積した aHUS 患者のうち遺伝子解析を実施した者の変異の種類、抗体の有無等の頻度を算出した表を以下に示す(表 1)。

遺伝子異常及び 抗H因子抗体	頻度(%)	
	欧米	日本 (n=95)
H因子	20~30%	7.4%
抗H因子抗体	5~10%	10.5%
C3	2~10%	30.5%
CD46 (MCP)	10~15%	9.5%
トロンボモジュリン	3~4%	5.3%
B因子	1~4%	1.1%
I因子	4~10%	0%
未同定	~30%	48.4%

表 1 : 奈良医大及び東大病院で集積した aHUS 患者解析結果による本邦 aHUS 患者に見られる遺伝子頻度

依然として欧米諸国に比べ、C3 異常の頻度が多い傾向にある。しかしながら、近

年、変異の病的意義解釈にはタンパク質の構造変化等の予測から判断するだけでなく、in vitroにおける発現実験等の機能的な解析による検証、データベースの活用など様々な側面からの解釈が勧められている。健常人でも多数 rare variants を有しているため、本邦 aHUS 症例に同定された変異の病的意義についても慎重に検討する必要があると考えられる。

抗 H 因子抗体は 3 例の患者に同定された。これらの患者に対して MLPA 法による CFHR 領域の copy 数解析を行い、CFHR3/1 の欠損、CFHR1 の heterozygous 欠損を同定しえた。また次世代シーケンサーを用いて、whole exome 解析を 12 例の患者で実施した。aHUS の原因遺伝子として知られている 7 つの遺伝子の全エクソンをサンガー法の結果と検証し、同じ結果が得られる事を確認できた。また CFHR 領域の遺伝子欠損は、homozygous 欠損に関しては whole exome 解析でも検出できることを確認した。

3) 施策面

平成 27 年 1 月より aHUS が指定難病としてあらたに登録されたことを受け、重症度分類の作成や、指定医向け難病テキスト作成、難病センターのホームページ作成 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3846>)、などの啓蒙に取り組んだ。

また平成 26 年 10 月 8 日、平成 27 年 4 月 23 日、7 月 25 日に日本腎臓学会と日本小児科学会の合同で非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会を開催し、平成 27 年 10 月に非典型溶血性尿毒症症候

群診療ガイド(案)を日本腎臓学会、日本小児科学会ホームページにて公開しパブリックコメントを募集した。本診療ガイドでは、TMA から TTP, STEC-HUS、そして 2 次性 TMA を除外した補他関連異常によるものを aHUS と定義した(図 2)。

TMA							
2013年aHUS診断基準							
HUS	TTP	aHUS					
		補体制御異常	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患
2015年aHUS診療ガイド							
STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA(その他のTMA)				
		補体関連HUS	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患

図 2: 本邦における aHUS 診断基準(平成 25 年(2013 年))と aHUS 診療ガイド(平成 27 年(2015 年))における aHUS の定義の比較

日本血液学会、日本血栓・止血学会にも査読を依頼し、得られた回答を基に修正を行い、平成 28 年 2 月に正式に公表された。今後は日本腎臓学会誌、日本小児科学会誌に掲載予定である。

4) aHUS 患者の臨床登録

東大病院に解析依頼があった 51 例の aHUS 患者については、随時、解析依頼主治医に質問票や家系図の作成を依頼し、データが得られた症例から登録を行った。また、過去に aHUS と診断された患者の臨床登録を希望する旨の連絡を 15 施設より受け、随時、これらの施設が有する症例の登録も行っている。

D. 考察

aHUS は 2008 年に本邦で初めて見つかり、これまでに 100 から 200 例程度が診断されたと推察される希少疾患である。確定診断は多くの血液学的検査、多数の遺伝子検査が必要であるため非常に困難であり、一般病院はもちろんのこと、大学病院においても診断のために必要な検査を実施できる機関はほぼない。本研究活動を通じて、本邦における aHUS 疑い患者の診断体制を樹立し、国内において難病情報センターホームページ、非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド、各種学会、東大病院腎臓・内分泌内科などで周知することが可能となった。その結果、aHUS 疑い患者が発生した場合には、各病院で必要な検査、臨床的な相談、鑑別、などについて当研究班に多数の問い合わせをいただき、補体系血液検査、遺伝子検査を実施する体制を樹立し得た。

aHUS は希少疾患であり、必要な検査も多く、各病院で実施することは困難である。また症例も少ないことから個人や施設内においても経験を積むことは困難であり、本体制の様な拠点病院・拠点研究所にて解析・診断を行う体制が望ましいと考えられる。

羊赤血球溶血試験を用いた検査は、本疾患における診断に有効であることが報告されており、数日で結果がでる検査である。本研究班での活動においても溶血試験陽性例は、その後の遺伝子検査で病的変異が見つかっており、溶血試験の有用性が示された。また本研究により遺伝子変異別の溶血試験の検証を行う事が可能となり、今後の診療へ有益であると考

えられる。

本疾患は多数の遺伝子疾患を含み、鑑別が非常に困難な疾患であるが、本研究活動を通じて疾患概念が明確になりつつある。平成 27 年には指定難病に認定され、平成 28 年にあらたに公表された非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドには、疾患に対する説明、新しい診断基準、鑑別疾患、鑑別に必要な検査、治療法、遺伝子別の説明、重症度分類についても掲載することが可能となった。

本研究活動を通じて、研究班・本疾患の認知度が高まるとともに本邦における診断基準も定まり、診療ガイドを公布することが可能となった。これにより、本邦における診断・診療レベルの向上に寄与したと考えられる。今後も本疾患の診断を継続し、本研究班で実施している検査のさらなる評価、疫学的調査を継続する予定である。

E. 結論

本疾患の認知度の向上、診療の質の改善、本邦における疫学的調査が可能となり、本研究事業の目的である診断基準の改訂、診療ガイドの公示が可能となった。今後は本疾患への研究活動を継続し、基礎的病態解明、新規原因遺伝子探索、疫学的調査の発展を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文発表)

英文

1. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Exp Nephrol* 18, 4-9, 2014.
2. Kanakura Y, Miyakawa Y, Wilde P, Smith J, Achenbach H, Okamoto S. Phase III, single-arm study investigating the efficacy, safety, and tolerability of anagrelide as a second-line treatment in high-risk Japanese patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol.* 100, 353-360, 2014.
3. Matsukuma E, Imamura A, Iwata Y, Takeuchi T, Yoshida Y, Fujimura Y, Fan X, Miyata T, Kuwahara T: Postoperative atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement C3 mutation. *Case Rep Nephrol* 2014, Article ID 784943, 5, 2014.
4. Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T: Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3 p.I1157T mutation. *Int J Hematol*, 100, 437-442, 2014.
5. Morioka M, Matsumoto M, Saito M, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y: A first bout of TTP triggered by herpes simplex infection in a 45-year-old nonparous female with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood Transfus*, 12 suppl 1, s153-155, 2014.
6. 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* 2, 240-244, 2014.
7. Sorvillo N, Kaijen PH, Matsumoto M, Fujimura Y, van der Zwaan C, Verbijs FC, Pos W, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer AB: Identification of N-linked glycosylation and putative O-fucosylation, C-mannosylation sites in plasma derived ADAMTS13. *J Thromb Haemost* 12, 670-679, 2014.
8. Ohta T, Urayama K, Tada Y, Furue T, Imai S, Matsubara K, Ono H, Sakano T, Jinno K, Yoshida Y, Miyata T,

- Fujimura Y: Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in an infant leads to cessation of peritoneal dialysis and improvement of severe hypertension. *Pediatr Nephrol* 30, 603–608, 2015.
9. Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: A case of autoimmune-type HUS treated with eculizumab, as a first-line therapy. *Pediatr Int* 57, 313–317, 2015.
 10. Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirovani-Ikejima H, Uchida Y, Oyama Y, Kokubo T, Fujimura Y: A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan, *PLoS ONE* 10, e0124655, 2015.
 11. Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata T, Nunoi H: Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant*, 30(5), 862–864, 2015.
 12. Miyata T. GWA study for ADAMTS13 activity (Inside Blood). *Blood* 125, 3833–3834, 2015.
 13. Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y, Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations, *Thromb Haemost* 114, 862–863, 2015.
 14. Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y: A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver. *Transfus Med Hemotherapy* 42, 59–63, 2015.
 15. Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, Matsumoto M, Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, Fujimura Y: The STEC–HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange. *Clinical Case Reports* 3, 208–212, 2015.
 16. Kato S, Tanaka M, Isonishi A, Matsumoto M, Samori T, Fujimura Y: A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser. *Br J Haematol* 171, 355–358, 2015.
 17. Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheifflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y: Poor-responder to

- plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion* 55, 2321-2330, 2015.
18. Sei Y, Mizuno M, Suzuki Y, Imai M, Higashide K, Harris CL, Sakata F, Iguchi D, Fujiwara M, Kodera Y, Maruyama S, Matsuo S, Ito Y. Expression of membrane complement regulators, CD46, CD55 and CD59, in mesothelial cells of patients on peritoneal dialysis therapy. *Mol Immunol* 65, 302-9, 2015.
19. Miwa Y, Yazaki S, Iwamoto M, Suzuki S, Iwasaki K, Haneda M, Yamamoto K, Maruyama S, Onishi A, Kobayashi T. Functional difference between membrane-bound and soluble human thrombomodulin. *Transplantation* 99, 702-709, 2015.
20. Ito N, Hataya H, Saida K, Amano Y, Hidaka Y, Motoyoshi Y, Ohta T, Yoshida Y, Terano C, Iwasa T, Kubota W, Takada H, Hara T, Fujimura Y, Ito S: Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol.* in press.
21. Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyayama K, Ko S, Fujimura Y, Nakajima Y: von Willebrand factor-rich platelet thrombi in the liver cause sinusoidal obstruction syndrome following Oxaliplatin-based chemotherapy. *PLoS ONE* 10, e0143136, 2015.
22. Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol.* in press.
23. Fan X, Kremer Hovinga JA, Shirotani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kokame K, Taleghani MM, von Krogh AS, Yoshida Y, Fujimura Y, Lämmle B, Miyata T. Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with renal insufficiency. *Int J Hematol.* in press.

和文

1. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群と eculizumab. *内科* 114, 285-291, 2014.
2. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断基準. *小児科* 55, 203-210, 2014.

3. 宮川義隆. TTP と非典型 HUS の最新治療 医学のあゆみ 251; 149-156, 2014
4. 宮川義隆. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 血栓止血誌 25; 697-705, 2014
5. 宮川義隆. ITP と TTP に対するリツキシマブ 日本内科学会雑誌 103; 1654-1659, 2014
6. 宮田敏行、中村敏子. 「補体反応」救急・集中治療、第 26 巻、第 5・6 号、徹底ガイド DIC のすべて 2014-2015 IV 章 病態生理と病理、668-673, 2014
7. 藤村吉博. 血栓性微小血管障害症 (TMA) である TTP と HUS の診断と治療 update. 日本医師会雑誌. 143, 86-88, 2014
8. 吉田瑤子, 藤村吉博. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) ー病態・診断およびエクリズマブの効果ー. Medical Practice, 31, 100-102, 2014
9. 吉田瑤子, 藤村吉博、宮田敏行. 非典型 HUS における補体異常とその解析. 細胞, 46, 57-60, 2014
10. 吉田瑤子, 藤村吉博. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の病態と治療戦略. 血液内科. 69, 589-594, 2014
11. 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病と溶血性尿毒症症候群. 小児科, 55, 1663-1674, 2014
12. 金光剛史、加藤秀樹、南学正臣. 溶血性尿毒症症候群 (HUS). 内科【内科疾患 最新の治療 明日への指針】(第 3 章)腎臓, 113, 1162-1163, 2014.
13. 加藤秀樹、南学正臣. 非典型 HUS. 細胞, 46, 68-71, 2014.
14. 加藤秀樹、吉田瑤子、南学正臣. 補体・凝固関連 aHUS の病態. 日本腎臓学会誌 56, 1058-1066, 2014.
15. 加藤秀樹. 血栓性微小血管症, 腎臓内科レジデントマニュアル改訂第 7 版, 200-203, 2015
16. 宮田敏行、瀬谷 司. 「特集 補体のすべて、機能から病態まで、疾患から見た補体の活性化と制御」血液フロンティア、25, 23-32, 2015
17. 吉田瑤子、松本雅則. 「補体関連因子の異常による aHUS」臨床血液 第 56 巻、第 2 号、185-193 頁、2015
18. 松本雅則. 「TMA の診断と治療」臨床血液、56, 2092-2099, 2015
19. 松本雅則. 「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の病態」診断と治療、16, 23-231, 2015
20. 吉田瑤子、松本雅則. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の分類と治療の進歩. Annual Review 血液 2015 225-231, 2015.
21. 吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第 3 章)腎臓 診断メモ 血栓性微小血管症 内科 115, 1035, 2015
22. 古瀬 智、加藤秀樹. TTP/HUS と血液浄化 腎臓内科・泌尿器科 1; 580-584, 2015
23. 前園 知宏、福岡 利仁、駒形 嘉紀、要 伸也、有村 義宏、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣. SLE の長期治療

- 経過中に TMA を発症した一例 日本腎臓学会誌 57; 991, 2015
24. 宮田 敏行、加藤 秀樹、藤村 吉博、南学 正臣、他. 日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異 補体 52; 71-72, 2015
 25. 永原 靖子、佐藤 由香、鈴木 康弘、加藤 規利、勝野 敬之、尾崎 武徳、小杉 智規、坪井 直毅、水野 正司、丸山 彰一、伊藤 恭彦、松尾 清一. Eculizumab が奏功した aHUS(atypical hemolytic uremic syndrome)の一例. 補体 52; 84-85, 2015
 26. 大村 拓、渡邊 栄三、大塚 泰史、吉田 瑤子、加藤 秀樹、南学 正臣、織田 成人. 非志賀毒素産生性菌による腸炎を契機に発症しエクリズマブが奏功した血栓性微小血管症の一例 補体 52; 83, 2015
 27. 南学 正臣、吉田 瑤子、加藤 秀樹. TMA HUS と atypical HUS 日本内科学会雑誌 104, 1959-1963, 2015
 28. 木下ゆき子、香美祥二. 腎疾患と補体 血液フロンティア 25, 1307-1314, 2015
 29. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群 免疫症候群 (第 2 版) I(日本臨床社) 445-449, 2015
 30. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑤子、南学正臣. 臨床免疫・アレルギー科, in press, 2016
 31. 加藤 秀樹、吉田 瑤子、藤澤 まどか、南学 正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群と遺伝子異常 医学のあゆみ、in press, 2016
 32. 小丸 陽平、加藤 秀樹、南学 正臣. 血栓性微小血管症 (悪性高血圧、HUS、TTP) 腎と透析診療指針, in press, 2016
 33. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑤子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群. 臨床透析, in press, 2016
 34. 加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑤子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群の臨床. 血栓と循環, in press, 2016
 35. 加藤秀樹、藤澤まどか. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の最新の話題と今後の展開, 医学のあゆみ, in press, 2016
 36. 菅原有佳、加藤秀樹、南学正臣. 透析患者診療のための診断基準・重症度スコア TTP, HUS, aHUS、臨床透析, in press, 2016
2. 学会発表
 1. 芦田明、山本大助、吉田瑤子、範新 萍、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、玉井 浩. 「非典型溶血性尿毒症症候群の原因として日本人で同定された補体因子 C3 遺伝子異常の分子構造解析」、第 117 回日本小児科学会学術集会、2014 年 4 月 11-13 日、名古屋市、愛知県
 2. Miyata T, Fujimura Y. Symposium 2, Thrombosis, leukocytes and vascular cells, “Registry of hereditary thrombotic microangiopathies in Japan”, The

- 18th International Vascular Biology Meeting, April 14-17, 2014, Kyoto, Japan.
3. 長谷川真弓、西田幸世、前田美和、辻内智美、門池真弓、馬場由美、下村志帆、内池敬男、早川正樹、松本雅則、藤村吉博. 「奈良医大付属病院における輸血後感染症検査の実施状況」第62回日本輸血細胞治療学会総会、2014年5月15日、奈良市、奈良県
 4. 松本雅則. シンポジウム「TTPの診断と治療」第62回日本輸血細胞治療学会総会、2014年5月16日、奈良市、奈良県
 5. 石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 「後天性TTPの血漿交換療法の影響によるADAMTS13自己抗体の動態解析」第62回日本輸血細胞治療学会総会、2014年5月16日、奈良市、奈良県
 6. 早川正樹、松本雅則、吉井由美、八木秀男、藤村吉博. 「造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症の発症と予防的血小板輸血との関連性」第62回日本輸血細胞治療学会総会、2014年5月16日、奈良市、奈良県
 7. 宮田敏行. シンポジウム「TTPとHUS（総会長シンポジウム）」、「TTP/HUSの遺伝子解析」、第62回日本輸血・細胞治療学会総会、2014年5月16日、奈良市、奈良県
 8. 吉田瑤子、範新萍、古久保哲朗、岩本顕聰、森俊雄、松本雅則、池島裕子、宮田敏行、藤村吉博. 「定量的溶血試験と遺伝子解析を用いた本邦aHUS患者の病態解析」、第36回日本血栓止血学会学術集会、2014年5月29日-31日、大阪市、大阪府
 9. 田井義彬、西尾健治、大野史郎、吉本清巳、赤井靖宏、吉田瑤子、松本雅則、藤村吉博、池島裕子、宮田敏行. 「インフルエンザ感染から血栓性微少血管障害をきたして診断された非典尿毒症症候群の1例」、第36回日本血栓止血学会学術集会、2014年5月29-31日、大阪市、大阪府
 10. 池島裕子、Xinping Fan、平井秀憲、本田繁則、吉田瑤子、藤村吉博、Johanna A. Kremer Hovinga、Bernhard Lammle、宮田敏行. 「腎障害を示した先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者の補体制御因子の遺伝子解析」、第36回日本血栓止血学会学術集会、2014年5月29日-31日、大阪市、大阪府
 11. 八木秀男、早川正樹、山口尚子、山下慶悟、松本雅則、谷口繁樹、杉本充彦、椿和央、藤村吉博. 「重症大動脈弁狭窄症患者の弁置換術前後におけるVWF依存性血小板血栓形成の計時的変化の検討」第36回日本血栓止血学会学術集会、2014年5月31日、大阪市、大阪府
 12. 樋口（江浦）由佳、小亀浩市、高蓋寿朗、田中亮二郎、小林光、石田文宏、久永修一、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行. 「ダイレクトシーケンシング、定量PCR、次世代シーケンシングを用いたTTP患者の遺伝子解析」第36回日本血栓止血学会学術集会、2014年5月31日、大阪市、大阪府

13. 早川正樹、松本雅則、八木秀男、天野逸人、田中晴之、木村弘、藤村吉博. 「造血幹細胞移植患者における好中球生着と UL- VWF 出現との関連」第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 31 日、大阪市、大阪府
14. 松本雅則、早川正樹、石西綾美、吉田瑤子、吉井由美、田中賢治、前田琢磨、宮田茂樹、藤村吉博. 「維持血液透析患者の血小板減少に対する抗血小板第 4 因子／ヘパリン抗体の関与」第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 31 日、大阪市、大阪府
15. 小亀浩市、樋口（江浦）由佳、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行. 「デジタル PCR を用いた ADAMTS13 遺伝子変異のヘテロ接合性の解析」第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29-31 日、大阪市、大阪府
16. 吉田瑤子、内田裕美子、宮田敏行、芦田 明、服部元史、松本雅則、藤村吉博. 「本邦における非典型溶血性尿毒症症候群患者の登録状況と診断法の確立」、第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会、2014 年 6 月 5-7 日、秋田市、秋田県
17. 藤村吉博. 本邦 TMA の診断と治療の進歩. 第 18 回 Skill Up Nephrology in Tokai、2014 年 6 月 5 日、名古屋市、愛知県
18. 藤村吉博. TTP, HUS, aHUS の鑑別診断と治療. 第 59 回臨床病理近畿支部例会、2014 年 6 月 21 日、天理市、奈良県
19. 芦田明、山本大助、吉田瑤子、範新、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、玉井浩. 「日本人家系で非典型溶血性尿毒症症候群の原因と同定された C3 変異の分子構造解析」、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014 年 7 月 4-6 日、横浜市、神奈川県
20. 松本雅則. 特別講演「TTP の診断と治療」第 15 回日本検査血液学会学術集会、2014 年 7 月 20-21 日、仙台市、宮城県
21. 藤村吉博. TMA の診断と治療の UPDATE. 第 13 回 VOD/TMA 発症予防に関する臨床研究会、2014 年 8 月 1 日、大阪市、大阪府
22. 宮田敏行、内田裕美子、吉田瑤子、池島裕子、Fan Xinping、芦田明、和田英夫、大塚泰史、中村健治、石川智朗、八田和大、服部元史、久野正貴、才田謙、西尾健治、瀧本智仁、幡谷浩史、大原敦子、川村尚久、波多江健、松本雅則、加藤秀樹、南学正臣、藤村吉博、「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者 41 人の遺伝子解析」、第 51 回補体シンポジウム、2014 年 8 月 22-23 日、神戸市、兵庫県
23. 藤村吉博. ADAMTS13 と血小板輸血—過去、現在、未来. 第 20 回 ADAMTS13 研究会、特別講演、2014 年 9 月 18 日、奈良市、奈良県
24. 松本雅則. シンポジウム「腎臓内科領域におけるアフェレシスの未来展望～血栓性微小血管障害症に対する治療法の進歩～」第 35 回日本アフェレシス学会学術大会、2014 年 9 月 28 日、新宿区、東京都

25. Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y. Symposium, “Registry of congenital TMAs in Japan”, The 8th Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis-2014, October 9-11, 2014, Hanoi, Vietnam
26. Miyata T. “Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS13”, 2014 Suzhou International Symposium on Basic and Translational Vascular Research, October 11-13, 2014, Suzhou, China
27. Fujimura Y, Miyata T. “Thrombotic microangiopathy (TMA) with special references to a registry of congenital TMAs in Japan”, The 3rd ASEAN Federation of Hematology, October 23-25, 2014, Bangkok, Thailand
28. 南学正臣. 糸球体疾患の最近の進歩：FSGS と aHUS. 第44回日本腎臓学会東部学術大会 教育講演、2014年10月24日、新宿区、東京都
29. Yagi H, Hayakawa M, Yamaguchi N, Yamashita K, Taniguchi S, Matsumoto M, Tsubaki K, Fujimura Y. “Decreased platelet thrombus size, due to a heightened proteolysis of VWF by ADAMTS13 is quickly restored after valve replacement in aortic stenosis patients.” The 56th Annual meeting of American Society of Hematology, 2014年12月7日、San Francisco/USA
30. Yoshii Y, Matsumoto M, Kurumatani N, Isonishi A, Uemura M, Hori Y, Hayakawa M, Yagi H, Bennett CL, Fujimura Y. “Introduction of a quick assay for ADAMTS13 activity improved a survival of acquired TTP patients who received platelet transfusions.” The 56th Annual meeting of American Society of Hematology, 2014年12月8日、San Francisco/USA
31. 藤村吉博. TMA：最近の考え方と治療法の選択. Nagoya Hematology Forum 特別講演、2015年2月6日、名古屋市、愛知県
32. 早川正樹、藤村吉博、松本雅則. 「von Willebrand 因子による造血幹細胞移植後 TMA/VOD の病態解析」第37回日本造血細胞移植学会総会、2015年3月6日、神戸市、兵庫県
33. 南学正臣. TMA: HUS と atypical HUS. 第112回日本内科学会 教育講演、2015年4月11日、京都市、京都府
34. Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Symposium, “Japanese experience of congenital thrombotic microangiopathies”, The 11th Congress of the Asian Society for Pediatric Research, April 15-18, 2015, Osaka.
35. 宮田敏行、内田裕美子、大田敏之、浦山耕太郎、吉田瑤子、藤村吉博. 「非典型溶血性尿毒症症候群患者に見られた diacylglycerol kinase e の遺伝子変異」第37回日本血栓止血学会学術集会 2015年5月21-23日、甲府市、山梨県

36. 森山雅人、玉木悦子、松本雅則、石西綾美、松本吉史、富永麻理恵、工藤理沙、安達聡介、生野寿史、高桑好一、宮腰淑子、小堺貴司、小林弘典、牛木隆志、柴崎康彦、増子正義、瀧澤淳、成田美和子、曾根博仁、西條康夫。「妊娠を契機に診断された Upshaw-Schulman 症候群症例における第二子妊娠の周産期管理」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
37. 金谷秀平、小川孔幸、平形絢子、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、内藤千晶、半田寛、早川正樹、石西綾美、松本雅則、野島美久。「若年性脳梗塞を契機に診断された高ホモシスチン血症合併 Upshaw-Schulman 症候群の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
38. 内藤千晶、小川孔幸、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、半田寛、石西綾美、早川正樹、松本雅則、野島美久。「腹部大動脈瘤切迫破裂術後に重症意識障害で発症した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
39. 吉井由美、藤村吉博、石西綾美、堀勇二、早川正樹、車谷典男、Charles L Bennett、松本雅則。「血小板輸血は後天性 TTP の予後を悪化させるか？」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
40. 狩野泰輝、松下文雄、浜子二治、松本雅則、藤村吉博、近藤一直、松井太衛。「ヒト VWF に存在する ABO(H) 血液型抗原の付加経路の解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
41. 山下真理子、松本雅則、石西綾美、早川正樹、吉田瑤子、藤村吉博、緒方奈保子。「滲出性加齢黄斑変性患者における Factor H と von Willebrand 因子による病態解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
42. 高岸波穂、堀有沙、浜子二治、松下文雄、松本雅則、早川正樹、藤村吉博、狩野泰輝、近藤一直、松井太衛。「変異導入組換えボトロセチン-2 を用いた血小板凝集の制御」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 23 日、甲府市、山梨県
43. 隅志穂里、長谷川真弓、辻内智美、門池真弓、下村志帆、前田美和、早川正樹、松本雅則。「血漿分画製剤による副作用の検討」第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会、2015 年 5 月 29 日、新宿区、東京都
44. 香美祥二。よくわかるシリーズ 8 TTP/HUS 診断と治療、第 58 回日本腎臓学会総会、2015 年 6 月 6 日、名古屋市、愛知県
45. 藤井寛、大田敏之、宮田敏行、浦山耕太郎、多田昌弘、古江健樹、今井清香、松原啓太、小野浩明、坂野堯、神野和彦、吉田瑤子、藤村吉博。エクリズマブが著効を示した DGKE 遺伝子異常による非典型溶血性尿毒症症候群の一男児例、第 50 回日本小児腎

- 臓病学会学術集会、2015年6月18-20日、神戸市、兵庫県
46. Mansouri M, Matsumoto M, Cermakova Z, Friedman K, George J, Hrachovinova I, Knöbl P, Kokame K, von Krogh AS, Schneppenheim R, Vesley S, Fujimura Y, Lämmle B, Johanna A, Hovinga K. “Hereditary TTP—a young patient population with high prevalence of arterial thromboembolic events. First results from the hereditary TTP registry” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
47. Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Takagishi N, Kondo K, Kano T, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. “Regulation of VWF-GPIB interaction with modified recombinant botrocetin.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
48. Yamashita M, Matsumoto M, Isonishi A, Yoshida Y, Hayakawa M, Fujimura Y, Ogata N. “Analysis of plasma von willebrand factor and complement factor H polymorphisms in patients with age-related macular degeneration.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
49. Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Fujimura Y, Nakajima Y. “Analysis of oxaliplatin-based chemotherapy induced liver injury in patients with advanced colorectal cancer with special references to von willbrand factor.” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada
50. Matsumoto M, Isonishi A, Kokame K, Hayakawa M, Yagi H, Miyata T, Fujimura Y. “Characteristics and outcomes of patients with Upshaw-Schulman syndrome receiving maintenance hemodialysis due to chronic renal failure” , XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25, 2015, Toronto, Canada.
51. 宮田敏行、加藤秀樹、内田裕美子、吉田瑤子、小亀浩市、福岡利仁、要伸也、大田敏之、浦山耕太郎、藤永周一郎、櫻谷浩志、喜瀬智郎、渡邊栄三、織田成人、永田裕子、玉井宏史、小松真太郎、前沢浩司、川村尚久、永野幸治、河野智康、松本雅則、藤村吉博、南学正臣. 「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変