

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

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	シニア研究員
研究協力者	内田裕美子	国立循環器病研究センター	分子病態部	非常勤研究員
研究分担者	藤村吉博	奈良県立医科大学	輸血部	元教授
研究分担者	松本雅則	奈良県立医科大学	輸血部	教授

### 研究要旨

欧米の研究によると、非典型溶血性尿毒症症候群 ( atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS ) の約半数に、補体第二経路にかかわる因子の遺伝子異常が同定されている。本研究では、日本人 aHUS患者の遺伝的背景を明らかにするため、aHUS 66家系73人の補体系因子 CFH, C3, MCP, CFI, CFB, THBD をサンガー法でシーケンスした。また、CFHR1/R3 遺伝子欠損を MLPA 法で検査し、2歳未満でaHUSを発症した患者17人はDGKE遺伝子をシーケンスした。その結果、44人 ( 60% ) にまれな nonsynonymous 変異を同定した。これらのうち、THBD: D488Y, CFH: Y1058H, V1060Y, C3: S562Lなど8変異は、日本人遺伝子変異データベースである Human Genetic Variation Database に登録されていた。これらの低頻度変異を除くと、predisposing変異と考えられる変異は18変異で、35人 ( 48% ) に見られた。以上の結果から、日本人aHUS患者にも補体系因子の遺伝子異常およびDGKE遺伝子異常が同定された。

#### A . 研究目的

非典型 HUS ( atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS ) では、補体調節因子である CFH, MCP, CFI, THBD 遺伝子の機能喪失型変異、補体因子である C3 と CFB 遺伝子の機能亢進型変異、CFH に対する自己抗体により、主に血管内皮細胞が補体の攻撃を受け微小血管障害を生じ急性腎障害などの病態を示すことが明らかになっている。最近では、diacylglycerol kinase epsilon ( DGKE ) 遺伝子の劣性変異も aHUS 患者に報告され、その遺伝的背景はますます多様性を示している。欧米の研究から、これらの遺伝子変異や自己抗体は

aHUS 患者の半数程度にしか見られないことから、aHUS の発症には多様な病因が考えられる。

本研究では、日本人 aHUS 患者の遺伝的背景を明らかにすることを目的として、aHUS 患者 66 家系 73 人を対象に候補遺伝子解析を行った。

#### B . 研究方法

本コホート研究でのaHUSの診断は、日本のaHUS診断基準にしたがって古典的3徴候 ( 溶血性貧血、血小板減少、腎障害 ) を示し、かつ ADAMTS13活性著減のTTP、志賀毒素関連の STEC-HUS、感染や移植などに伴う二次性

TMAを除外したものとした。本診断基準に基づき、東京大学腎臓内分泌内科および奈良県立医科大学輸血部でaHUSと診断されたaHUS 66家系 73人の補体関連因子(CFH, MCP, CFI, THBD, C3, CFB)のタンパク質をコードする領域の塩基配列解析を行った。また、CFHに対する自己抗体の有無を調べた。これまで収集したaHUS患者の中から、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。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立循環器病研究センター、東京大学、および奈良県立医科大学の倫理審査委員会で承認を得て実施した。

### C. 研究結果

サンガー法で同定された nonsynonymous 変異のうち、i)すでに欧米の aHUS 患者に同定されている変異、ii)稀な頻度の変異を、aHUS 発症にかかわる変異とすると、26 種の変異がこの基準に合致した。これに CFHR1/R3 ホモ欠損を加えると 27 種類となる(図)。これらの変異は、aHUS 患者 66 家系 73 人のうち、44 人(60%)が保有していた。

日本人 1,208 人のエクソン・シークエンスの変異情報が Human Genetic Variation Database (HGVD) で公開されている(<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/index.html>)。このデータベースには低頻度変異も公開されている。例えば、aHUS 患者に同定された THBD: D486Y の頻度は 0.007、CFH: Y1058H および V1060L の頻度は 0.015、C3: S562L の頻度は 0.008 である(図)。aHUS 発

症にかかわると考えられた 26 種の変異のうち、8 種は低頻度変異として HGVD で公開されていた。そこで、これらの変異は aHUS 発症と関連しないとして除外すると、aHUS 発症に関わると考えられる変異 (predisposing mutation) は 18 変異で 35 人(48%)に見られることになった(図)。

### D. 考察

本研究では、日本人 aHUS 患者 66 家系 73 人を対象に候補遺伝子解析を行った。その結果、補体系因子などに aHUS 発症に関わると考えられる nonsynonymous 変異を同定したが、どの変異が predisposing mutation であるかの判断は難しい。nonsynonymous 変異のうち、i)すでに欧米の aHUS 患者に同定されている変異、ii)稀な頻度の変異を predisposing mutation とすると、aHUS 患者 73 人のうち、44 人(60%)が predisposing mutation を保有することになる。しかし、HGVD に登録されている低頻度変異を除外すると、predisposing mutation は 18 変異で 35 人(48%)に見られることになる。現時点では、変異蛋白質の機能解析が十分に行われていないので、どちらが正しいのかを判定できない。いずれにしても、日本人 aHUS 患者は補体系因子や DGKE 遺伝子に遺伝子変異を持つことが、今回の私達の解析から明らかになった。

aHUS の治療薬としてエクリツマブが使用され補体関連 aHUS に著効を示すので、補体系因子に遺伝子異常を持つかどうかの判定は今後重要性を増すと考えられる。その際、低頻度変異の扱いに注意を払う必要がある。

本研究では、predisposing mutation として、DGKE 遺伝子の複合ヘテロ変異(p.L24Cfs\*145, c.1213-2A>G)を、生後4ヶ月時に血漿交換に抵抗性を示す aHUS 患者に同定した。本変異を保有する患者は、極めて重篤な高血圧症を示す。本例は日本人では初の DGKE 変異による aHUS 発症例である。本患者はエクリズマブ投与により、腹膜透析からの離脱、血小板数の増加、C3 値の上昇、LDH 値の低下が観察された。DGKE に変異を有する aHUS 患者は、エクリズマブで病態が改善しないと報告されているが、本患者はエクリズマブが著効した点が特筆に値する。

#### E . 結論

日本人 aHUS 患者に補体系の遺伝子異常および DGKE 遺伝子異常を同定した。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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**, Volume 2014, Article ID 784943, 5 pages, 2014 Nov.

2) 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(5), 437-442, 2014 Nov.

3) 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.

4) Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as first-line therapy. **Pediatr Int**, 57(2), 313-317, 2015.

5) Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirotani-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(5), e0124655, 2015.

6) 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 May.

7) 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(4):862-863, 2015 Sep.

- 8) Morioka M, Matsumoto M, Saito M, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y: The 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.
- 9) 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(3), 240-244, 2014.
- 10) Sorvillo N, Kaijen PH, Matsumoto M, Fujimura Y, van der Zwaan C, Verbij 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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(2), 313-317, 2015.
- 14) 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(4): 355-358, 2015.
- 15) 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.
- 16) Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama 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. doi: 10.1371/journal.pone.0143136.2015.
- 17) 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頁, 2014
- 18) 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、第 25 巻、第 9 号、23-32 頁、2015

19) 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

20) 松本雅則「TMA の診断と治療」臨床血液、第 56 巻、第 10 号、2092-2099 頁、2015

21) 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、第 16 巻、第 3 号、223-231 頁、2015

## 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

2) Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, 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) 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

4) 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

5) 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型尿毒症症候群の 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

6) 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

7) 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

8) 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、「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

9) 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

- 10) Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, “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
- 11) Toshiyuki Miyata, “Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS13”, 2014 Suzhou International Symposium on Basic and Translational Vascular Research, October 11-13, 2014, Suzhou, China
- 12) Masanori Matsumoto, Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, Symposium, “Registry of congenital TMAs in Japan”, The 8<sup>th</sup> Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis-2014, October 9-11, 2014, Hanoi, Vietnam
- 13) Masanori Matsumoto, Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, Symposium, “Japanese experience of congenital thrombotic microangiopathies”, The 11th Congress of the Asian Society for Pediatric Research, April 15-18, 2015, Osaka.
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Hideo Yagi, Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, “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.
- 17) 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 の遺伝子変異」第 52 回補体シンポジウム、2015 年 8 月 21-22 日、名古屋市、愛知県
- 18) T. Miyata, X. P. Fan, H. Shirotani-Ikejima, Y. Eura, H. Hirai, S. Honda, J. A. Kremer Hovinga, M. Mansouri Taleghani, A.S. von Krogh, Y. Yoshida, B. Lämmle, Y. Fujimura, “Mutations in complement factors in patients with Upshaw-Schulman syndrome with renal insufficiency” 優秀ポスター発表、第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16-18 日、金沢市、石川県
- 19) 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

20) 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

21) 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

22) 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

23) 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

24) 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

25) 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

26) 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

27) 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

28) 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

29) 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、東京都

30) 宮川義隆、松本雅則、上田恭典、村田満、阿部貴行、三宅真二、菊池佳代子、岡本真一郎、太田秀一、半田寛、朝倉英策、和田英夫、西尾健治、椿和央、日笠聡、野村昌作、一戸辰夫、藤村吉博、「血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第 2 相医師主導治験」第 76 回日本血液学会学術集会、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日、大阪市

31) Hayakawa M, Yagi H, Yamaguchi N, Yamashita K, Hayata Y, Abe T, Taniguchi S, Fujimura Y, Matsumoto M "The changes of von Willebrand factor multimers in patients with aortic stenosis by valve replacement" 第 76 回日本血液学会学術集会、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日、大阪市

32) 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

33) 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

34) 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

35) 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

36) 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

37) 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

38) 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

39) 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

40) 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

41) 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

42) 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、東京都

43) 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

44) 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

45) 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

46) 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

47) Yoshii Y, Yagi H, Hayakawa M, Isonishi A, Yoshida N, Fujimura Y, Matsumoto M. "Characteristics and outcomes in 247 patients with ADAMTS13 activity-deficient primary acquired TTP" 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16日、金沢市、石川県

48) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Yamane Y, Nishio K, Abe T, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S. "Investigator-initiated clinical trial of rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura" 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16日、金沢市、石川県

49) 松本雅則、教育講演、「TMAの診断と治療」第77回日本血液学会学術集会、2015年10月16日、金沢市、石川県

50) 松本雅則、シンポジウム「血栓性微小血管症(TMA)～診断と輸血療法を含めた治療法～」第22回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、2015年10月23日、長野県

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし