

グループ研究報告書

ITP サブグループ

グループリーダー： 富山佳昭 大阪大学医学部附属病院 病院教授
班員： 桑名正隆 日本医科大学 教授
羽藤高明 愛媛大学医学部附属病院 病院教授
村田 満 慶應義塾大学医学部 教授
研究協力者： 藤村欣吾 安田女子大学 教授
倉田義之 四天王寺悲田院
高蓋寿朗 広島市立舟入市民病院 病院長
柏木浩和 大阪大学大学院医学系研究科 講師
島田直樹 国際医療福祉大学 教授

ITP サブグループ総括

分担研究者：富山佳昭

研究要旨

ITP に関して、本研究班では継続して 1) 疫学調査、2) 治療の標準化（特に ITP 治療の参照ガイドの作成および改訂）、3) ITP 診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討、を中核としてグループ研究および個別研究を行っている。平成 29 年～令和 2 年の 3 年間に於いて、今までで最高の研究成果を挙げる事ができ、ITP 診療に大きく貢献できた。疫学調査では、平成 17 年度から 26 年度（10 年間）の ITP 臨床調査個人票のデータを用いて出血症状出現のリスク因子を調査し、著名な英文誌「Blood Advance」にて成績を発表した。治療の標準化に関しては、本研究班にて作成した「成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版」を改訂し「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」を日本血液学会の公式雑誌である「臨床血液」および英文誌「Int. J. Hematol.」に公開した。個別研究では、診断に関して抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞測定キット (ELISPOT アッセイ) およびトロンボポエチン (TPO) 測定法を企業と共にキット化を試みたが、ELISPOT アッセイキットはその再現性に問題があるため断念し、TPO 測定キットを全自動検査システムで短時間に大量の検体測定が可能な化学発光試薬にアップグレードした。体外診断薬として製造承認を得る準備を整えた。

A. 研究目的

ITP は平成 26 年度までは特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、平成 27 年 1 月よりは指定難病医療費助成制度の対象疾患として、難病に位置づけられる疾患である。本研究班では本疾患を克服すべくその疫学を初めとして、治療ならびに診断を向上させることを課題として継続して検討を重ねている。この目的のために、本研究班では ITP に関して、1) 疫学調査、2) 治療の標準化とその啓発（治療の参照ガイドの作成および改訂）、3) ITP 診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討（特に病態に則した新たな診断基準の作成）を大きな柱として検討してきた。

平成 29 年～令和 2 年の 3 年間に於いては、特定疾患治療研究事業の対象疾患であることから、平成 17 年度から 26 年度（10 年間）の ITP 臨床調査個人票のデータを用いて皮膚・粘膜・臓器の出血症状と血小板数・年齢との関連やその他のリスク因子について調査した。

治療に関しては治療プロトコルを履行するに当たり保険医療上の制約を克服すると共に、本疾患の治療の標準化をめざし「成人 ITP 治療の参照ガイド」、「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」の作成および公開を行ってきた。本年度は、「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」を作成し、日本血液学会の公式雑誌にオープンアクセ

スにて公開した。ITPに関する新たな診断法として、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞測定キット (ELISPOT アッセイ) およびトロンボポエチン (TPO) 測定法を企業と共にキット化を試みたが、ELISPOT アッセイキットはその再現性に問題があるため断念し、TPO 測定キットを全自動検査システムで短時間に大量の検体測定が可能な化学発光試薬にアップグレードした。

B. 研究方法

1. 疫学研究に関しては特定疾患治療研究事業の対象疾患にともなって毎年行われる ITP 臨床個人調査票 (平成 17 年度から 26 年度) をもとに入力されたデータの提供を受けた。このデータを用いて皮膚・粘膜・臓器の出血症状と血小板数・年齢との関連やその他のリスク因子について調査した。

2. 治療の標準化に関しては、「成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版」、の公開と啓発に努めたが、今年度は 2012 年版の改訂作業を行った。方法としては、班員間でのメール審議を通して、参照ガイド改訂に向けて各項目の執筆担当者を決定し、改訂委員会にて討議し、その後もメール審議などを通して、改訂の最終作業を行い日本血液学会の公式雑誌である「臨床血液」英文誌の「Int. J. Hematol.」誌に発表した。

3. ITP 診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討、(個別研究)

ITP の補助診断法として血中トロンボポエチン (TPO) 濃度測定キットの開発を企業と共に行い、本年度はさらに汎用性が高

く、迅速かつ大量の検体を同時測定できる化学発光試薬 (CLEIA; Chemiluminescent Enzyme Immunoassay) へのアップグレードを試みた。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関しては、当該施設の臨床研究倫理審査委員会での承認を得たのち、インフォームドコンセントを得て施行した。また、一部研究では、オプトアウトにて残余検体を用いた。

C. 研究結果

1. ITP の疫学研究 (羽藤、倉田、島田)

1). 解析対象患者

臨床調査個人票の新規登録患者で成人 (18 歳以上) の患者を対象とした。2005 年度から 2014 年度の 10 年間における新規登録患者数は 21,811 人であり、このうち、血小板数値を含む報告データに欠損のない新規登録成人患者 19,415 人を調査対象とした。

2). 紫斑

紫斑は、19,415 人中 12,581 人 (64.5%) にみられた。男性より女性に出現しやすく、平均年齢は 61.0 歳であった。血小板数と紫斑出現頻度には直線的な負の相関があり、紫斑が出現しやすくなる血小板数閾値は存在しなかった。多変量解析では、血小板数 1 万未満は独立したリスク因子として同定され、オッズ比は 5.07 (95%CI: 4.691-5.480) であった。また、紫斑は年齢の増加につれて多くなったが、60 歳以上のオッズ比は 1.272 (95%CI: 1.187-1.362) であり、血小板数よりも弱い相関をもつリスク因子であった。

3). 歯肉出血

歯肉出血は、19,415 人中 3,936 人 (20.2%) にみられた。男性にやや出現しやすく、平均年齢は 61.3 歳であった。歯肉出血の頻度は血小板数 1.5 万以上ではあまり変わらないが、1.5 万未満になると急激に増加した。多変量解析では、血小板数 1 万未満は独立したリスク因子として同定され、オッズ比は 4.169 (95%CI: 3.807-4.565) であった。また、歯肉出血は年齢の増加につれて多くなったが、60 歳以上のオッズ比は 0.982 (95%CI: 0.902-1.070, P=0.685) であり、独立リスク因子ではなかった。

4). 鼻出血

鼻出血は、19,415 人中 2,424 人 (12.4%) にみられた。男性に出現しやすく、平均年齢は 61.3 歳であった。鼻出血の頻度は血小板数 1.5 万以上ではあまり変わらないが、1.5 万未満になると急激に増加した。多変量解析では、血小板数 1 万未満は独立したリスク因子として同定され、オッズ比は 2.285 (95%CI: 2.052-2.546) であった。また、鼻出血は 39 歳以下の若年層に多く、60 歳以上のオッズ比は 0.814 (95%CI: 0.739-0.896) であり、他の出血症状と異なって、高齢者のほうが有意に少なかった。

5). 血尿

血尿は、19,415 人中 1,240 人 (6.2%) にみられた。男性に出現しやすく、平均年齢は 64.0 歳であった。血尿の頻度は血小板数 2 万以上ではあまり変わらないが、2 万未満になると急激に増加した。多変量解析では、血小板数 1 万未満は独立したリスク因子として同定され、オッズ比は 2.933 (95%CI: 2.488-3.457) であった。また、

血尿は年齢の増加につれて多くなったが、60 歳以上のオッズ比は 1.098 (95%CI: 0.958-1.260, P=0.179) であり、独立リスク因子ではなかった。

6). 下血

下血は、19,415 人中 1,206 人 (6.1%) にみられた。男性に出現しやすく、平均年齢は 70.5 歳であった。下血の頻度は血小板数 1.5 万以上ではあまり変わらなかったが、1.5 万未満になると急激に増加した。多変量解析では、血小板数 1 万未満は独立したリスク因子として同定され、オッズ比は 4.153 (95%CI: 3.3513-4.910) であった。また、下血は年齢の増加につれて多くなり、60 歳以上のオッズ比は 2.629 (95%CI: 2.246-3.078) であり、血小板数よりも弱い、独立したリスク因子であった。また、下血は歯肉出血および鼻出血の出現と有意に相関していた。

7). 脳出血

脳出血は、19,415 人中 222 人 (1.1%) にみられた。男性にやや出現しやすく、平均年齢は 71.5 歳であった。脳出血の頻度は血小板数 1 万未満になると急激に増加した。多変量解析では、血小板数 1 万未満は独立したリスク因子として同定され、オッズ比は 2.962 (95%CI: 2.112-4.154) であった。また、下血は年齢の増加につれて多くなり、60 歳以上のオッズ比は 3.086 (95%CI: 2.131-4.468) であり、血小板数とともに独立したリスク因子であった。さらに、血尿の存在が独立リスク因子として同定され、オッズ比は 1.562 (95%CI: 1.037-2.351) であった。

8). 年齢別の脳出血リスク因子

患者を 18-49 歳、50-69 歳、70 歳以上

の3つの年齢層に分けて脳出血を起こした血小板数を解析した。18-49歳の若年齢層では血小板数と脳出血頻度の中に明らかな相関は見られず、全年齢層での解析と違って、血小板数1万未満は脳出血のリスク因子ではなくなった（オッズ比 0.96, 95%CI: 0.35-2.65, p=0.936）。しかし、50-69歳と70歳以上の年齢層では血小板数1万未満で脳出血は急増しており、多変量解析でも全年齢層での解析結果と同様に有意な脳出血リスク因子として同定された。また、70歳以上では血小板数2.5万未満で脳出血が明らかに増加していた。これらの結果から、患者の年齢を考慮した脳出血のリスクを判断する必要があると考えられた。

上記の研究成果は2020年3月にBlood Advanceに受理された。

2. ITP治療の参照ガイドの改訂と公開

(柏木、高蓋、羽藤、桑名、村田、藤村、倉田)

研究班では、司法においても用いられる可能性のある拘束性の強いメッセージではなく、拘束性を若干弱めた形での治療の参照ガイドを作成し「臨床血液」誌(53巻4号:433-442, 2012; 2012年4月)に掲載し公開した。これらの成果はすべてオープンアクセス化している。

https://www.jstage.jst.go.jp/article/inketsu/53/4/53_433/_article/-char/ja/

本研究班では、「参照ガイド」との名称を意識して使用しているが、その理由としては、エビデンスレベルが高くなく専門家のコンセンサスにて作成していること、ITPに用いられている薬剤に関して保険適

用が無い薬剤が多いこと、があげられ、あくまで標準的な目安を提示している。個別の症例に対しては、個々に存在する状況を鑑み、総合的に診療を行うべきである。本年度においても研究班が作成した上記参照ガイドの普及、啓発に学会シンポジウムや総説原稿にて活発に行った。実際「臨床血液」誌のダウンロード数において、一位が成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2012年版であり、二位は妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイドであり、この2編が圧倒的なダウンロード数(約1,500/月)であり、その使命を果たしていることが裏付けられた。

「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版」は日本血液学会学会誌である臨床血液8月号で公開した。本改訂版はITPに関する総論と治療各論のパートからなり、治療の各論においては、2012年の参照ガイドをベースに、最初に各治療について概論(有効性、安全性)を記載し、一般的な投与方法を具体的に記載し、最後に個別のQuestionに関して、Answerを記載し、解説を加えた。

2019年改訂版における最も大きな変更点は、副腎皮質ステロイド不応例に対して脾摘、TPO受容体作動薬およびリツキシマブをセカンドラインとして同等に推奨したことである。それぞれの治療法の選択は、患者の状態やライフスタイルを考慮して個々に判断する、とし、それぞれの治療の長所・短所について、表を用いて提示した。

また副腎皮質ステロイド治療において最近用いられることが増えているデキサメサゾン大量療法に関しては、プレドニゾン通常量を上回るエビデンスに乏しく、

旧参照ガイドと同様にプレドニゾロン通常量を推奨することとした。しかし、早期の血小板増加が必要な若年者ではデキサメサゾン大量療法を選択することもよいとした。

サードライン治療に関しては、複数の薬剤を掲載したが、いずれもエビデンスレベルが低く副作用を十分考慮しながら投与の是非を判断することとした。

日本のITP治療の現状を海外に発信するために本参照ガイドの英訳を行い、日本血液学会の英文誌である“International Journal of Hematology” 2020年3月号で世界に公開した。

3. 病態解析に基づいたITP診断法の標準化：TPO測定キットの開発（桑名、富山、柏木）

ITP の診断の基本は除外診断であるが、本研究班では、ITP の診断における網状血小板比率（RP%あるいはIPF%）と血中トロンボポエチン（TPO）濃度の有用性を明らかにしてきた。昨年度は2種類の抗TPO抗体を組み合わせたサンドイッチELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）としてTPO測定系を構築したが、臨床検査試薬として展開するためには汎用性が高く、迅速かつ大量の検体を同時測定できる化学発光試薬（CLEIA；Chemiluminescent Enzyme Immunoassay）へのアップグレードが必要である。そこで、本年度はCLEIAによるTPO測定系の確立を目標とした。

CLEIA測定系の構築のため、昨年度に作成したマウス抗ヒトTPOモノクローナル抗体クローンTN1結合磁性粒子、horshradish peroxidase（HRP）標識抗ヒ

トTPOモノクローナル抗体一本鎖IgG-Fab¹を用いた。すべての過程を全自動診療検査システムSTACIA®（LSIメディエンス）で行い、19分で結果が得られ種々の検討を行い、CLEIA法を用いた汎用性の高い体量の検体を迅速に処理できるTPO測定系を確立した。基礎性能評価試験で大きな問題はなく、測定範囲は1.6-700 pg/mLと広範囲で健常人からAA患者検体まで幅広くカバーできた。血清、血漿ともに試料として使用可能だが、これまでの研究報告との対比から血漿を用いた測定が望ましい。すでにキット最終仕様が確立できたことから、今後はITP、AAなど血小板減少症患者を対象とした臨床性能試験の実施に向けた準備を進める予定である。

D. 考案

ITPの診療は、近年大きく変化している。本年度は、3年間の研究の集大成といっても過言ではない大きな業績をあげることができた。

まず、疫学調査ではITPに関して、世界最大規模のデータより、ITPにおいて皮膚・粘膜・臓器の出血症状と血小板数・年齢との関連やその他のリスク因子について明らかにし、その成果をBlood Advanceにて世界に発信できた。

治療法の標準化と啓発に関しては、リツキシマブは2017年3月にITPに対して保険収載されたこと、さらに2012年に参照ガイドを公開してから多くの年月が経過しているため、その7年後に2019改訂版を公開することができた。ステロイド不応性のITP患者における2nd Line治療としてのTPO受容体作動薬の安全性に関して

は、メタアナリシスの結果から (Wang, et al. Sci Rep. 2016 Dec 19;6:39003)、その有効性と安全性が確立されてきている。またリツキシマブに関しては、欧米の報告では短期的には 60%程度、長期的には 20-30%程度の有効率であり、本邦における臨床試験においても 30%程度の有効率が報告されている (Miyakawa Y, et al. Int J Hematol 2015, 102: 654-661)。脾摘に関しては、現時点においても最も有効率が高い治療法ではあるが、敗血症や血栓症の頻度の増加が報告されてきている (Boyle S et al. Blood 2013;121: 4782-4790)。以上のような点から、2nd Line 治療として、TPO 受容体作動薬、リツキシマブ、脾摘の選択は個々の症例毎に、年齢や合併症を考慮し選択すべきであると提言した。また、2019 改訂版では、1st Line 治療および 3rd Line 治療に関しても、最新の情報を整理して提示し、臨床家が使用しやすいように改訂した。これらの成果は「臨床血液」にて公開したのに加えて、英文誌「Int. J. Hematol.」にて世界にも発信した。

さらに ITP の診断はいまだ除外診断である現状を打開し、より良い診療を確立するために、本研究班では、ITP 診断基準案を 2004 年に提唱しているが、その検査法の保険収載にむけて、一步一步前進しているところである。今後、これらの検査法に関して他施設共同で評価していく予定である。

以上のように今後も、研究班として確実に成果をあげ正しい情報を発信していく予定である。

E. 結論

ITP の病態およびその治療に関し、問題点を早期把握すると共に、新たな薬剤に関してその適正使用を含め「ITP 治療の参照ガイド」を改訂、公開し、継続して情報発信に努めていく。本年度は、研究成果を国際誌を含め論文で発表することができ、ITP の診療の標準化や病態解析に大きく貢献することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomiya Y. Autoantigens in ITP. “Autoimmune thrombocytopenia” (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, p53-62, 2017
- 2) Tomiya Y. Thrombopoietin receptor agonists. “Autoimmune thrombocytopenia” (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, p171-181, 2017
- 3) Tomiya Y. Differential diagnosis: Hypoplastic thrombocytopenia. “Autoimmune thrombocytopenia” (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, p107-114, 2017
- 4) Kashiwagi H, Tomiyama Y. ITP in adults. “Autoimmune thrombocytopenia” (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, p75-84, 2017
- 5) Kashiwagi H, Tomiyama Y. Diagnosis

- in General. “Autoimmune thrombocytopenia” (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, p87-95, 2017
- 6) Hato T, Kurata Y: Epidemiology. Autoimmune Thrombocytopenia. “Autoimmune thrombocytopenia” (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, p41-49, 2017
- 7) Hato T: Transfusion. Autoimmune Thrombocytopenia. (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, pp191-197, 2017
- 8) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kiyokawa T, Nagamaine K., Fujita J, Maeda T, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Immature platelet fraction (IPF) as a predictive value for thrombopoietic recovery after allogeneic stem cell transplantation. Int J Hematol, 2018;107(3):320-326.
- 9) Morikawa Y, Kato H, Kashiwagi H, Nishiura N, Akuta K, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. Protease-activated receptor-4 (PAR4) variant influences on platelet reactivity induced by PAR4-activating peptide through altered Ca²⁺ mobilization and ERK phosphorylation in healthy Japanese subjects. Thromb Res. 162:44-52, 2018
- 10) Casey N, Fujiwara H, Azuma T, Murakami Y, Yoshimitsu M, Masamoto I, Nawa Y, Yamanouchi J, Narumi H, Yakushijin Y, Hato T, Yasukawa M: An unusual, CD4 and CD8 dual-positive, CD25 negative, tumor cell phenotype in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. Leuk Lymphoma 2018 in press
- 11) Mori S, Yamanouchi J, Okamoto K, Hato T, Yasukawa M: A novel frameshift mutation leading to inherited type I antithrombin deficiency. Blood Coagul Fibrin 28:189-192, 2017
- 12) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 臨床検査 61: 124-130, 2017
- 13) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 内科学第11版(矢崎義雄総編集), 朝倉書店, 東京, 2017, p2023-2025
- 14) 富山佳昭. ワンポイントアドバイス. 出血傾向のない見かけ上の血小板減少症. Medical Practice34:1211, 2017
- 15) 富山佳昭. ITP-最新の話題-. 臨床血液 58:537-541, 2017
- 16) 富山佳昭. 参照ガイドに基づいた成人特発性血小板減少性紫斑病の治療戦略. 臨床血液 58:843-848, 2017
- 17) 酒井道生、天野景裕、小川孔幸、高見昭良、徳川多津子、野上恵嗣、羽藤高明、藤井輝久、松本功、松本剛史 後天性血友病A診療ガイドライン 2017年改訂版 日本血栓止血学会誌 28:715-747, 2017
- 18) 羽藤高明、横山健次、國島伸治 2016 Hot Topics 血小板分野 日本血栓

- 止血学会誌 28:79-82, 2017
- 19) 羽藤高明 輸血・血液型検査 今日の臨床検査 2017-2018 pp129-136, 2017 南江堂 東京
- 20) 羽藤高明 HLA 検査 今日の臨床検査 2015-2016 pp137-142, 2017 南江堂 東京
- 21) Kono M, Matsuhiroya S, Nakazawa F, Kaido M, Wada A, Tomiyama Y. Morphological and optical properties of human immature platelet-enriched population produced in immunodeficient mice. Platelets. 30:1-6, 2018.
- 22) Hosokawa M, Kashiwagi H, Nakayama K, Sakuragi M, Nakao M, Morikawa T, Kiyokawa T, Aochi H, Nagamine K, Shibayama H, Tomiyama Y. Distinct effects of daratumumab on indirect and direct antiglobulin tests: a new method employing 0.01 mol/L dithiothreitol for negating the daratumumab interference with preserving K antigenicity (Osaka method). Transfusion. 58:3003-3013, 2018.
- 23) Akuta K, Kashiwagi H, Yujiri T, Nishiura N, Morikawa Y, Kato H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. A unique phenotype of acquired Glanzmann thrombasthenia due to non-function-blocking anti- α IIb β 3 autoantibodies. J Thromb Haemost. 17:206-219, 2019
- 24) Ikeda Y, Yamanouchi J, Hato T, Yasukawa M, Takenaka K: Safe childbirth for a type 1 antithrombin-deficient woman with novel mutation in the SERPINC1 gene undergoing antithrombin concentrate therapy. Blood Coagul Fibrinolysis 30:47-51, 2019
- 25) Yamanouchi J, Tokumoto D, Ikeda Y, Maruta M, Kaneko M, Hato T, Yasukawa M. Development of an FVIII Inhibitor in a Mild Hemophilia Patient with a Phe595Cys Mutation Internal Med 57:3179-3182, 2018
- 26) Casey N, Fujiwara H, Azuma T, Murakami Y, Yoshimitsu M, Masamoto I, Nawa Y, Yamanouchi J, Narumi H, Yakushijin Y, Hato T, Yasukawa M: An unusual, CD4 and CD8 dual-positive, CD25 negative, tumor cell phenotype in a patient with adult T-cell leukemia/ lymphoma. Leuk Lymphoma 59:2740-2742, 2018
- 27) Ikeda Y, Yamanouchi J, Kumon Y, Yasukawa M, Hato T: Association of platelet response to cilostazol with clinical outcome and CYP genotype in patients with cerebral infarction. Thromb Res 172:14-20, 2018
- 28) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019 (門脇孝, 小室一成, 宮地良樹 監修), メディカルレビュー社, 大阪, 2018, pp465-469

- 29) 富山佳昭. 難治性特発性血小板減少性紫斑病症例における治療選択. 血液学 NAVI, 4:11-13, 2018
- 30) 富山佳昭. ITP に対する治療の進展—TPO 受容体作動薬、リツキシマブの臨床効果. 血液内科, 77:54-60, 2018
- 31) 富山佳昭. 血小板数異常. *Medicina*, 55:1234-1236, 2018
- 32) 富山佳昭. 免疫性血小板減少症 (ITP) の病態. *Thrombosis Medicine*, 8:165-173, 2018
- 33) 富山佳昭. 血小板数, MPV, PDW. 臨床に直結する血栓止血学 (朝倉英策編), 中外医学社, 東京, 2018, pp119-121
- 34) 富山佳昭. 妊娠時の ITP 管理. 臨床に直結する血栓止血学 (朝倉英策編), 中外医学社, 東京, 2018, pp163-167
- 35) 富山佳昭. アテローム血栓症発症の分子機構の解明: Patient-Oriented Research からの解析. 日本血栓止血学会誌, 29:765-774, 2018
- 36) 富山佳昭. 抗血小板抗体の検出とその臨床的意義. 日本輸血細胞治療学会誌, 64:681-687, 2018
- 37) 清川知子, 高陽淑, 桑鶴知一郎, 中山小太郎純友, 細川美香, 櫻木美基子, 森川珠世, 中尾まゆみ, 青地寛, 石井博之, 木瀬知一郎, 永峰啓丞, 木村正, 富山佳昭. 3 種類の HPA 抗体, HPA4b, HPA5a, HPA15b 抗体を有した NAIT 症例. 日本輸血細胞治療学会誌, 64:597-601, 2018
- 38) 羽藤高明. 血液製剤の適正使用 血小板輸血学 (改訂第 4 版) PP857-865, 2018 中外医学社 東京
- 39) 羽藤高明. 輸血・血液型検査 今日の臨床検査 2019-2020 pp110-117, 2019 南江堂 東京
- 40) 羽藤高明. ヒト白血球抗原 (HLA) 検査 今日の臨床検査 2019-2020 pp118-123, 2019 南江堂 東京
- 41) Hato T, Shimada N, Kurata Y, Kuwana M, Fujimura K, Kashiwagi H, Takafuta T, Murata M, Tomiyama Y: Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv* (in press)
- 42) Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, Murata M, Tomiyama Y; Committee for the Revision of “Reference Guide for Management of adult ITP” Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour and Welfare Science Research Grants. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol*. 2020 111:329-351, 2020
- 43) Nishiura N, Kashiwagi H, Akuta K, Hayashi S, Kato H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Reevaluation of platelet function in chronic immune thrombocytopenia: impacts of platelet size, platelet-associated anti- α IIb β 3 antibodies and thrombopoietin receptor agonists. *Br J Haematol*.

- 2020 Feb 27. doi: 10.1111/bjh.16439. [Epub ahead of print]
- 44) Akuta K, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Nishiura N, Banno F, Kokame K, Kato H, Kanakura Y, Miyata T, Tomiya Y. Knock-in mice bearing constitutively active α IIb(R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction. *J Thromb Haemost.* 18:497-509, 2020
- 45) Akuta K, Kashiwagi H, Yujiri T, Nishiura N, Morikawa Y, Kato H, Honda S, Kanakura Y, Tomiya Y. A unique phenotype of acquired Glanzmann thrombasthenia due to non-function-blocking anti- α IIb β 3 autoantibodies. *J Thromb Haemost.* 17:206-219, 2019.
- 46) Hosokawa M, Kashiwagi H, Nakayama K, Sakuragi M, Nakao M, Morikawa T, Kiyokawa T, Aochi H, Nagamine K, Shibayama H, Tomiya Y. Additional validation of Osaka method (0.01 mol/L dithiothreitol) for negating the daratumumab interference. *Transfusion.* 59:2479-2480, 2019.
- 47) Ikeda Y, Yamanouchi J, Hato T, Yasukawa M, Takenaka K: Safe childbirth for a type 1 antithrombin-deficient woman with novel mutation in the SERPINC1 gene undergoing antithrombin concentrate therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 30:47-51, 2019
- 48) Joko K, Hato T: Acute liver failure and intractable gastric ulcer in plasma prekallikrein deficiency 松山赤十字病院医学雑誌 44:21-27, 2019
- 49) 柏木浩和, 桑名正隆, 羽藤高明, 高蓋寿朗, 藤村欣吾, 倉田義之, 村田満, 富山佳昭. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版. *臨床血液* 60:877-896, 2019
- 50) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 未来型血液治療学 (小松則夫編), 中外医学社, 東京, 2019, pp231-238
- 51) 富山佳昭. 高齢者の免疫性血小板減少症. *血液フロンティア* 29:63-70, 2019
- 52) 富山佳昭. 血小板減少症診断のための検査法と最近の進歩. *血液フロンティア* 29:365-373, 2019
- 53) 富山佳昭. 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 診療について【妊娠合併 ITP における出産時の目標血小板数】. *日本医事新報* 4962:45, 2019
- 54) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム (改訂第4版) (日本輸血・細胞治療学会認定医制度審議会カリキュラム委員会編), 杏林舎, 東京, 2019, p189-192
- 55) 富山佳昭. 播種性血管内凝固症候群 (DIC). 日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム (改訂第4版) (日本輸血・細胞治療学会認定医制度審議会カリキュラム委員会編), 杏林舎, 東京, 2019, p200-202
- 56) 富山佳昭. 血管性紫斑病. 内科学書

- 改訂第9版(南学正臣総集編), 中山書店, 東京, 2019, pp232-233
- 57) 富山佳昭. 血小板の異常. 内科学書改訂第9版(南学正臣総集編), 中山書店, 東京, 2019, pp233-240
- 58) 富山佳昭. 血小板β3インテグリンと血小板血栓形成. 日本血栓止血学会誌 30:579-585, 2019
- 59) 富山佳昭. 再生不良性貧血の治療にTPO受容体作動薬登場. 日経メディカル 622:48-49, 2019
- 60) 富山佳昭. 脾摘. 血液専門医テキスト(改訂第3版)(日本血液学会編) 南江堂, 東京, 2019, pp121-123
- 61) 富山佳昭. 血管障害による出血性疾患: 血管性紫斑病. 血液専門医テキスト(改訂第3版)(日本血液学会編) 南江堂, 東京, 2019, pp409-411
- 62) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 血液専門医テキスト(改訂第3版)(日本血液学会編), 南江堂, 東京, 2019, pp412-415
- 63) 富山佳昭. 抗血小板抗体の検出とその臨床的意義. 日本輸血細胞治療学会誌 64:681-687, 2019
- 64) 細川美香, 柏木浩和, 中山小太郎純友, 櫻木美基子, 中尾まゆみ, 森川珠世, 清川知子, 青地 寛, 永峰啓丞, 柴山浩彦, 富山佳昭. Daratumumabの間接抗グロブリン試験および直接抗グロブリン試験に対する異なる作用: K抗原の反応性を維持し Daratumumabの偽陽性反応を解消する 0.01 mol/l DTTを用いた新たな対処法(大阪法). 日本輸血細胞治療学会誌 65:117-127, 2019
2. 学会発表
- 1) **International Society on Thrombosis and Hemostasis 2017 Congress (2017.7.8-13, City Cube Berlin and Messe Berlin, Berlin, Germany)** (Poster) Kato H, Ito Y, Kashiwagi H, Morikawa Y, Akuta K, Nishiura N, Honda S, Kokame K, Miyata T, Kanakura Y, Tomiya Y. Complete failure of integrin αIIbβ3 activation in kinetic assay associates with severe bleeding tendency in a patient with Kindlin-3 deficiency.
- 2) **International Society on Thrombosis and Hemostasis 2017 Congress (2017.7.8-13, City Cube Berlin and Messe Berlin, Berlin, Germany)** (Poster) Akuta K, Kashiwagi H, Yujiri T, Nishiura N, Morikawa Y, Kato H, Honda S, Kanakura Y, Tomiya Y. Acquired Glanzmann thrombasthenia due to marked reduction of surface αIIbβ3 expression with non function blocking anti-αIIbβ3 antibodies.
- 3) **International Society on Thrombosis and Hemostasis 2017 Congress (2017.7.8-13, City Cube Berlin and Messe Berlin, Berlin, Germany)** (Poster) Morikawa Y, Kato H, Akuta K, Kashiwagi H, Honda S, Kanakura Y, Tomiya Y. The association of PAR4 polymorphism with human platelet reactivity in Japanese.

- 4) **International Society on Thrombosis and Hemostasis 2017 Congress** (2017.7.8-13, City Cube Berlin and Messe Berlin, Berlin, Germany) Yamanouchi J, Hato T, Ikeda Y, Takeda H, Yasukawa M: A heterozygous mutation of G-protein-coupled receptor 25 in a family with thrombocytopenia and thrombosis.
- 5) **The 32nd Annual Congress of Korean Society on Thrombosis and Hemostasis** (2017.9.8, Seoul National University, Seoul, Korea). Tomiya Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia.
- 6) **第 39 回日本血栓止血学会学術集会** (2017.6.8-10. 名古屋国際会議場) (口演) 加藤 恒、伊藤康彦、柏木浩和、森川陽一郎、芥田敬吾、西浦伸子、金倉讓、富山佳昭. Kindlin-3 欠損に起因した血小板無力症/白血球接着不全症 (LAD-III) の解析
- 7) **第 39 回日本血栓止血学会学術集会** (2017.6.8-10. 名古屋国際会議場) (口演) 芥田敬吾、柏木浩和、湯尻俊昭、西浦伸子、森川陽一郎、加藤恒、本田繁則、金倉讓、富山佳昭. GPIIb/IIIa の著明な発現低下を認めた後天性血小板無力症.
- 8) **第 39 回日本血栓止血学会学術集会** (2017.6.8-10. 名古屋国際会議場) 山之内純、池田祐一、羽藤高明 ゲノム定量 PCR 法と X 染色体不活化偏位解析が有用であった女性血友病 B 患者の遺伝子解析
- 9) **第 79 回日本血液学会学術集会** (2017.10.20-22, 東京フォーラム、東京、木崎昌弘) (口演) 加藤 恒、伊藤康彦、柏木浩和、森川陽一郎、芥田敬吾、西浦伸子、本田繁則、小亀浩市、金倉讓、富山佳昭. α IIb β 3 activation kinetics reveals distinctive roles of critical molecules in inside-out signaling.
- 10) **第 79 回日本血液学会学術集会** (2017.10.20-22, 東京フォーラム、東京、木崎昌弘) (口演) 芥田敬吾、柏木浩和、湯尻俊昭、西浦伸子、森川陽一郎、加藤恒、本田繁則、金倉讓、富山佳昭. 非機能阻害抗体により血小板表面の著明なインテグリン α IIb β 3 発現低下を来した後天性血小板無力症
- 11) **第 79 回日本血液学会学術集会** (2017.10.20-22, 東京フォーラム、東京、木崎昌弘) 山之内純、羽藤高明、池田祐一、竹田浩之、安川正貴 先天性血小板減少症と血栓症を有する家系における GPR25 遺伝子変異
- 12) **第 24 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム** (2017.10.13, ホルトホール大分, 大分, 佐分利能生) (シンポジウム) 富山佳昭. 血小板の質的・量的異常症と血小板輸血
- 13) **第 24 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム** (2017.10.13, ホルトホール大分, 大分, 佐分利能生) 羽藤高明 急性白血病における血小板輸血 第 24 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム 2017.10.13 大分

- 14) 羽藤高明 血小板減少と出血傾向
第 11 回日本血栓止血学会学術標準化
委員会シンポジウム 2017.1.21 東
京
- 15) **The 10th Congress of the Asian-
Pacific Society on Thrombosis and
Hemostasis (2018.6.28-30, Royton
Sapporo, Hokkaido, Japan)** Akuta K,
Kashiwagi H, Yujiri T, Nishiura N,
Morikawa Y, Kato H, Honda S,
Kanakura Y, Tomiyama Y (発表日
6.30) (Poster) Acquired Glanzmann
thrombasthenia due to marked
reduction of surface α IIb β 3
expression with non function-
blocking anti- α IIb β 3 antibodies.
- 16) **The American Society of Hematology
60th Annual Meeting (2018.12.1-4,
San Diego Convention Center, CA,
USA)** Kato H, Nishiura N, Akura K,
Kashiwagi H, Kokame K, Miyata T,
Kanakura Y, Tomiyama Y (発表日
12.1) (Poster) Platelet integrin
 α IIb β 3 activation kinetics in
inherited platelet functional
disorders - the role of ADP
receptor P2Y₁₂, CalDAG-GEFI and
kindlin-3 in α IIb β 3 activation
by inside-out signaling.
- 17) **The American Society of Hematology
60th Annual Meeting (2018.12.1-4,
San Diego Convention Center, CA,
USA)** Ueda T, Maeda T, Kusakabe S,
Fujita J, Fukushima K, Yokota T,
Shibayama H, Tomiyama Y, Kanakura
Y (発表日 12.1) (Poster) Addition
of melphalan to fludarabine /
busulfan (FLU/BU4/MEL) provides
survival benefit for patients with
myeloid malignancy following
allogeneic bone marrow
transplantation/peripheral blood
stem cell transplantation.
- 18) **The American Society of Hematology
60th Annual Meeting (2018.12.1-4,
San Diego Convention Center, CA,
USA)** Kruse C, Krusel A, Watson S,
Morgan M, Cooper N, Ghanima W,
Provan A, Arnold DM, Santoro C, Hou
M, Tomiyama Y, Laborde S,
Lovrencic B, Waller J, Taylor-
Stokes G, Bailey T, Stankovic M,
Bussel JB (発表日 12.1) (Poster)
Patients with Immune
Thrombocytopenia (ITP) Frequently
Experience Severe Fatigue but Is
It Under-Recognized By Physicians:
Results from the ITP World Impact
Survey (I-WISH).
- 19) **The American Society of Hematology
60th Annual Meeting (2018.12.1-4,
San Diego Convention Center, CA,
USA)** Akuta K, Kiyomizu K,
Kashiwagi H, Kunishima S, Banno F,
Kokame K, Nishiura N, Kato H, Honda
S, Kanakura Y, Miyata T, Tomiyama
Y (発表日 12.3) (Poster)
 α IIb(R990W), a Gain-of Function
Mutation of α IIb β 3, Knock-in
Mice Show Moderately Impaired
Thrombopoiesis.
- 20) **The American Society of Hematology**

- 60th Annual Meeting (2018.12.1-4, San Diego Convention Center, CA, USA) Cooper N, Krusel A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Bussel JB, Ghanima W, Arnold DM, Santoro C, Hou M, Tomiyama Y, Laborde S, Lovrencic B, Waller J, Bailey T, Taylor-Stokes G, Stankovic M, Provan A (発表日 12.3) (Poster) Results from the ITP World IMPACT Survey (I-WISh): Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) Experience Impaired Quality of Life (QoL) Regarding Daily Activities, Social Interactions, Emotional Well-Being and Working Lives.
- 21) 第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2018.5.24-26, 栃木県総合文化センター/宇都宮東武ホテルグランデ, 栃木, 室井一男) 細川美香, 柏木浩和, 中山小太郎純友, 櫻木美基子, 中尾まゆみ, 森川珠世, 清川知子, 青地 寛, 永峰啓丞, 柴山浩彦, 富山佳昭 (発表日 5.25) (口演) Daratumumab による不規則抗体検査偽陽性への改良対処法-0.01M DTT を用いた検討-
- 22) 第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2018.5.24-26, 栃木県総合文化センター/宇都宮東武ホテルグランデ, 栃木, 室井一男) 富山佳昭 (発表日 5.26) (教育講演) 血小板抗体の検出とその臨床的意義
- 23) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会 (2018.6.28-30, ロイトン札幌, 北海道, 渥美達也) 富山佳昭 (発表日 6.28) (岡本賞受賞講演) 「Shosuke Award」 Molecular mechanism of atherothrombosis: lessons from patient-oriented research
- 24) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会 (2018.6.28-30, ロイトン札幌, 北海道, 渥美達也) 西浦伸子, 柏木浩和, 芥田敬吾, 森川陽一郎, 加藤 恒, 本田繁則, 金倉讓, 富山佳昭 (発表日 6.29) (口演) FCM を用いた血小板減少患者における血小板機能～凝集能を含めた検討～
- 25) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会 (2018.6.28-30, ロイトン札幌, 北海道, 渥美達也) 加藤 恒, 柏木浩和, 森川陽一郎, 芥田敬吾, 西浦伸子, 本田繁則, 小亀浩市, 宮田敏行, 金倉 讓, 富山佳昭 (発表日 6.30) (口頭) 血小板機能異常症におけるフィブリノゲン受容体インテグリン α IIb β 3 活性化キネティックスの評価
- 26) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会 (2018.6.28-30, ロイトン札幌, 北海道, 渥美達也) 芥田敬吾, 清水一亘, 柏木浩和, 國島伸治, 坂野史明, 小亀浩市, 西浦伸子, 森川陽一郎, 加藤 恒, 本田繁則, 金倉 讓, 宮田敏行, 富山佳昭 (発表日 6.30) (口頭) インテグリン α IIb β 3 活性化変異 α IIb (R990W) ノックインマウスにおける血小板産生障害
- 27) 第 80 回日本血液学会学術集会 (2018.10.12-14, 大阪国際会議場, 大阪, 松村到) 芥田敬吾, 清水一亘, 柏木浩和, 國島伸治, 坂野史明, 小亀浩市, 西浦伸子, 森川陽一郎, 加

- 藤恒, 本田繁則, 金倉讓, 宮田敏行, 富山佳昭 (発表日 10.13) (一般口演) インテグリン α IIb β 3 活性化変異 α IIb (R990W)ノックインマウスにおける血小板産生障害
- 28) 第 80 回日本血液学会学術集会 (2018.10.12-14, 大阪国際会議場, 大阪, 松村到) 西浦伸子, 芥田敬吾, 森川陽一郎, 加藤恒, 柏木浩和, 金倉讓, 富山佳昭 (発表日 10.13) (口演) フローサイトメトリーを使った ITP 患者の血小板機能解析
- 29) 第 80 回日本血液学会学術集会 (2018.10.12-14, 大阪国際会議場, 大阪, 松村到) 中澤英之, 酒井 均, 仁科さやか, 川上徹, 柏木浩和, 富山佳昭, 石川真澄, 山口智美, 古庄知己, 石田文宏 (発表日 10.12) (口演) 家族歴を有する血小板減少症の女性に認めたインテグリン β 3L744P 変異の一例
- 30) 第 62 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会 (2018.11.24 BB プラザ, 兵庫, 藤盛好啓) 細川美香, 柏木浩和, 中山小太郎純友, 櫻木美基子, 中尾まゆみ, 森川珠世, 清川知子, 青地 寛, 永峰啓丞, 柴山浩彦, 富山佳昭 (発表日 11.24) (招待講演・追加発言) ダラツムマブによる輸血検査異常への対応 -0.01MDTT を用いた新規簡便法 (大阪法) の開発-
- 31) 第 62 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会 (2018.11.24 BB プラザ, 兵庫, 藤盛好啓) 櫻木美基子, 味村和哉, 中山小太郎純友, 細川美香, 中尾まゆみ, 森川珠世, 清川知子, 青地 寛, 永峰啓丞, 遠藤誠之, 木村 正, 富山佳昭 (発表日 11.24) (口演) 胎児輸血と交換輸血によって出生に成功した, 高力価抗Rh17 (抗Hro) による新生児溶血性疾患 (HDFN) の一例
- 32) 第 13 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム 2019.2.16 東京 羽藤高明, 島田直樹, 富山佳昭, 村田満 全国 ITP 患者統計からみた出血症状と血小板数の関連性
- 33) 第 13 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム 2019.2.16 東京 羽藤高明 今後の血友病診療を考える 地域中核病院としての取り組み
- 34) The American Society of Hematology 60th Annual Meeting (2018.12.1-4, San Diego Convention Center, CA, USA) Yamanouchi J, Ikeda Y, Hato T, Yasukawa M, Takenaka K: A heterozygous mutation of G-protein-coupled-receptor 25 in a family with thrombocytopenia and thrombosis.
- 35) 第 80 回日本血液学会学術集会 (2018.10.12-14, 大阪国際会議場, 大阪, 松村到) Yamanouchi J, Hato T, Ikeda Y, Asai H, Ochi T, Tanimoto T, Takeuchi K, Azuma T, Fujiwara H, Yakushijin Y, Yasukawa M: Characterization of bleeding symptoms in patients with essential thrombocythemia
- 36) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会 (2018.6.28-30, ロイトン札幌, 北海道, 渥美達也) 池田祐一, 山之内純,

- 羽藤高明 脳梗塞患者におけるシロスタゾールに対する血小板反応性と臨床転帰およびCYP遺伝子多型との関連
- 37) 第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2018. 5. 24-26, 栃木県総合文化センター/宇都宮東武ホテルグランデ, 栃木, 室井一男) 山之内純、池田祐一、秋田誠、越智千晶、岡本康二、谷口裕美、土居靖和、羽藤高明 たこつぼ型心筋症による心不全を呈した TACO 症例
- 38) 第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2018. 5. 24-26, 栃木県総合文化センター/宇都宮東武ホテルグランデ, 栃木, 室井一男) 秋田誠、土居靖和、越智千晶、岡本康二、小笠原健一、宮崎孔、鈴木由美、伊佐和美、常山初江、内川誠、米元めぐみ、猿渡晃、熊本誠、山之内純、谷口裕美、西宮達也、宮本仁志、羽藤高明 抗 CROZ と考えられる抗体が検出された一例
- 39) The 24th European Hematology Association (2019. 6. 13-16 RAI Amsterdam Convention Centre, Amsterdam, The Netherlands, Pieter Sonneveld) Cooper N, Bird R, Hato T, Kuter D, Lozano M, Michel M, Platzbecker U, Provan D, Scheinberg P, Tomiyama Y, Wong R, Bussel JB (発表日 6.14) (Poster) Tapering and discontinuation of thrombopoietin agonists in ITP: expert consensus opinions.
- 40) The 24th European Hematology Association (2019. 6. 13-16 RAI Amsterdam Convention Centre, Amsterdam, The Netherlands, Pieter Sonneveld) Cooper N, Kruse A, Morgan M, Provan D, Tomiyama Y, Michel M, Ghanima W, Hou M, Santoro C, Lovrencic B, Waller J, Stankovic M, Bussel JB (発表日 6.14) (Poster) Patient perceptions on splenectomy outcomes: results from the ITP world impact survey (I-Wish).
- 41) The American Society of Hematology 61th Annual Meeting (2019.12.7-10 Orange County Convention Center, Florida, USA) Hisashi Kato, Shigenori Honda, Hirokazu Kashiwagi, Nobuko Nishiura, Keigo Akuta, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Yoshiaki Tomiyama (発表日 12.7) (Poster) The critical role of Kindlin-3 in initiation of physiological thrombus formation-analysis of Kindlin-3 deficient patient.
- 42) The American Society of Hematology 61th Annual Meeting (2019.12.7-10 Orange County Convention Center, Florida, USA) Bussel JB, Ghanima W, Tomiyama Y, Arnold DM, Provan D, Hou M, Santoro C, Serge Laborde S, Kruse A, Kruse C, Morgan M, Lovrencic11 B, Waller J, Haenig J and Cooper N (発表日 12.7) (Poster) Physicians' and Patients' Perspectives on Treatments in ITP - a Multi-Country Perspective:

- Results from the ITP World Impact Survey (I-WISh)
- 43) The XXVII Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (2019. 7. 6-10 Melbourne Convention Exhibition Centre, Melbourne, Australia) Nshiura N, Kashiwagi H, Akuta K, Kato H, Kanakura Y, Tomiyama Y (発表日 7. 7) (Poster) Platelet function of chronic immune thrombocytopenia: Impact of platelet size, platelet-associated anti- α IIb β 3 antibodies and thrombopoietin receptor agonists.
- 44) 第 67 回日本輸血・細胞治療学会学術集会 (2019. 5. 23-25, ホテル日航熊本, 熊本, 米村雄士) 柏木浩和, 富山佳昭 (発表日 5. 24) (シンポジウム) 抗血小板同種抗体および自己抗体の特徴とその臨床的意義
- 45) 第 67 回日本輸血・細胞治療学会学術集会 (2019. 5. 23-25, ホテル日航熊本, 熊本, 米村雄士) 富山佳昭 (発表日 5. 25) (シンポジウム「難病血液疾患の病態、診断、治療(輸血を含む)」) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の病態と治療
- 46) 第 67 回日本輸血・細胞治療学会学術集会 (2019. 5. 23-25, ホテル日航熊本, 熊本, 米村雄士) 細川美香, 柏木浩和, 中山小太郎純友, 櫻木美基子, 中尾まゆみ, 森川珠世, 清川知子, 青地 寛, 永峰啓丞, 柴山浩彦, 富山佳昭 (発表日 5. 25) (口演) Daratumumab 投与後の DAT は陽性になるとは限らない
- 47) 第 67 回日本輸血・細胞治療学会学術集会 (2019. 5. 23-25, ホテル日航熊本, 熊本, 米村雄士) 櫻木美基子, 味村和哉, 中山小太郎純友, 細川美香, 中尾まゆみ, 森川珠世, 清川知子, 青地 寛, 永峰啓丞, 遠藤誠之, 木村正, 富山佳昭 (発表日 5. 25) (口演) 高力価抗 Rh17 (抗 Hro) を有する D-型 の母親からの出生に成功した、胎児・新生児溶血性疾患 (HDFN) の一例～当院での対応と工夫～
- 48) 第 81 回日本血液学会学術集会 (2019. 10. 11-13, 東京国際フォーラム, 東京, 小松則夫) 芥田敬吾, 柏木浩和, 西浦伸子, 加藤恒, 金倉譲, 富山佳昭 (発表日 10. 11) (口頭) 新規のインテグリン α IIb β 3 非活性化変異 β 3 (R734C) を認めた一家系
- 49) 第 13 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム (2019. 2. 16 野村カンファレンスプラザ日本橋, 東京, 藤井輝久) 柏木浩和 (発表日 2. 16) (シンポジウム) Flow cytometry を用いた慢性 ITP 患者の血小板機能解析
- 50) 第 13 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム (2019. 2. 16 野村カンファレンスプラザ日本橋, 東京, 藤井輝久) 羽藤高明 今後の血友病診療を考える 地域中核病院としての取り組み
- 51) 第 13 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム (2019. 2. 16 野村カンファレンスプラザ日本橋, 東京, 藤井輝久) 羽藤高明, 島田直樹, 富山佳昭, 村田満 全国 ITP 患者統計からみた出血症状と血小板数の関連性

- 52) 第 67 回日本輸血・細胞治療学会学術
 総会 2019. 5. 23 熊本 土居靖和、秋
 田誠、岡本康二、田尾美冴、山之内純、
 谷口裕美、西宮達也、宮本仁志、羽藤
高明 当院の危機的出血への対応：10
 年間の実績報告
- 53) 第 67 回日本輸血・細胞治療学会学術
 総会 2019. 5. 23 熊本 山之内純、新
 家敏之、秋田誠、越智千晶、岡本康二、
 谷口裕美、土居靖和、竹中克斗、羽藤
高明 APTT 延長に対して術前に FFP
 が輸注された先天性プレカリクレイ
 ン欠乏症
- 54) 第 41 回日本血栓止血学会学術総会
 2019. 6. 22 津 山之内純、池田祐一、
羽藤高明 妊娠分娩管理における血
 友病保因者遺伝子診断の有用性
- 【市民公開講座】
- 1) 市民公開講座 血液の難病に挑む-出
 血と血栓に関連する血液難病について
 - (2018. 2. 3. 大手町サンケイプラザ、
 東京、村田 満) 富山佳昭：特発性血小
 板減少性紫斑病 (ITP)
- 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

TTP サブグループ

グループリーダー：松本雅則 奈良県立医科大学輸血部 教授
班員：宮川義隆 埼玉医科大学総合診療内科・血栓止血センター 教授
小亀浩市 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 部長
研究協力者：藤村吉博 日本赤十字社近畿ブロック血液センター
和田英夫 三重大学
日笠 聡 兵庫医科大学
上田恭典 倉敷中央病院
宮田敏行 国立循環器病研究センター
八木秀男 近畿大学奈良病院

TTP グループ総括

分担研究者：松本雅則 奈良県立医科大学輸血部 教授

研究要旨

2017年に本研究3ヵ年計画の当初目標として以下の6項目を掲げた。1) TMA（血栓性微小血管障害）レジストリの継続、2) ADAMTS13 遺伝子解析の継続、3) ADAMTS13 検査(活性とインヒビター)の保険適用の取得、4) リツキシマブの後天性 TTP への保険適用拡大、5) 後天性 TTP に対する血漿交換の回数制限の撤廃、6) TTP 診療ガイドラインの改定。このうち3) と5) が1年で実現したので、2018年に以下の3項目を追加した。7) 後天性 TTP における HLA 解析、8) MINDS 方式による TTP ガイドラインの作成、9) 造血幹細胞移植後 TMA の病態解析。

1) TMA レジストリは2019年末までに1550例を集積した。このうちTTPは684例であった。2) TMA レジストリで発見した先天性 TTP 67例のうち65例で遺伝子解析を実施した。61例について遺伝子異常を同定した。3) 2018年4月達成。4) 2020年2月達成。5) 2018年4月達成。6) 2020年3月に作成。7) 2019年までに後天性 TTP 52例に実施し、HLA-DRB1*08:03を日本人後天性 TTP の危険因子として同定した。8) 国際血栓止血学会から発表される TTP ガイドラインを参考にして今後作成予定。9) 血漿 VWF/ADAMTS13 の解析を造血幹細胞移植後45症例で実施し、補体 C5b-9 の血漿中と組織中の解析を行っている。

A. 研究の目的

日本国内の TMA (血栓性微小血管症) 症例の集積と病態解析を行い、TTP (血栓性血小板減少性紫斑病) の実態を明らかにし、予後の改善を図る。

B. 研究方法

2017年に本研究の3年研究期間の開始時の目標として以下の6つを掲げた。

- 1) TMA レジストリの継続
- 2) ADAMTS13 遺伝子解析の継続
- 3) ADAMTS13 検査(活性とインヒビター)の保険適用の取得

- 4) リツキシマブの後天性 TTP への保険適用拡大
- 5) 後天性 TTP に対する血漿交換の回数制限の撤廃
- 6) TTP 診療ガイドラインの改定
- 7) このうち3) と5) が1年で達成したので、2018年に以下の3つを追加した。
- 8) 後天性 TTP における HLA 解析
- 9) MINDS 方式による TTP ガイドラインの作成
- 10) 造血幹細胞移植後 TMA の病態解析

(倫理面への配慮)

検体採取に際しては、主治医より十分な説明を行い、同意を得た。また、TMA コホート研究は奈良医大と倫理委員会、遺伝子解析は奈良医大、国立循環器病研究センターのヒトゲノム倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究成果

1) TMA レジストリの継続

1998 年に奈良医大輸血部で開始した TMA レジストリは、2019 年 12 月末で 1550 例の症例を登録した。これは全国の医療機関から TMA 疑い症例において ADAMTS13 検査を依頼されたものをデータベース化したものである。TMA レジストリの登録患者数の年次推移を図 1 に示す。この 3 年間に登録された症例数は 130 例であった。その内訳を表 1 に示すが、ADAMTS13 活性が 10% 未満の TTP 症例が 684 例であった。このうち、先天性 TTP (Upshaw- Schulman 症候群、USS) が 67 例で、残りが後天性 TTP で 617 例であった。

2) ADAMTS13 遺伝子解析の継続

67 例の USS のうち 65 例について ADAMTS13 遺伝子解析を実施した。65 例のうち 61 例 (93.8%) で責任遺伝子変異を同定した。11 例がホモ接合体遺伝子異常、50 例が複合ヘテロ接合体異常であった。日本人で発見した ADAMTS13 遺伝子異常は、欧米から報告されているものと同じのはほとんど無かった。遺伝子解析で責任遺伝子異常を発見できなかった 4 例において、NGS を用いた Long read (PacBio) で解析中であるが、興味深い結果が得られている。

3) ADAMTS13 検査(活性とインヒビター)の保険適用の取得

2016 年に我々が開発した ELISA キットの臨床性能試験を実施し、2017 年に対外診断薬として承認された。その結果、2018 年 4 月に保険収載された。

4) リツキシマブの後天性 TTP への保険適用拡大

別組織の厚労研究班 (主任研究者 宮川) において、2014 年に後天性 TTP に対するリツキシマブの医師主導治験を実施した。その後、2017 年 8 月に日本血液学会を通じて「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に要望書を提出した。2018 年 7 月に同部会の専門作業部会で承認され、2019 年 5 月に公知申請が認められた。2020 年 2 月にリツキシマブの後天性 TTP に対する適応拡大が正式に認められた。添付文章では後天性の中でも再発性、難治性へのみ使用を考慮するように記載されている。

5) 後天性 TTP に対する血漿交換の回数制限の撤廃

以前は日本国内の血漿交換の回数は、1 週間に 3 回まで、3 ヶ月間のみで保険診療上認められていた。しかし、海外の標準的な治療法では血小板数が 15 万/uL を超えて 2 日後まで連日実施されている。日本国内では海外の標準的な治療法が実施できないことが長く問題となっており、我々の作成した「TTP 診療ガイド 2017」で海外の方法を推奨した。この研究班と日本血液学会から、血漿交換の回数制限撤廃の要望を

厚生労働省に行き、2018年4月の診療報酬改定で回数制限が撤廃された。

6) TTP 診療ガイドラインの改定

本グループの活動により3)-5)のような成果が得られ、2017年に作成した「TTP 診療ガイド2017」の記載が古くなり、改定が必要となった。本来 MINDS 方式の科学的根拠に従ったガイドラインを目指していたが、8)に述べるように今回は大幅な改定は行わず、「TTP 診療ガイド2020」として完成させた。添付資料1として添付するが、「TTP 診療ガイド2017」からの変更部位をアンダーラインで示した。

7) 後天性 TTP における HLA 解析

海外からの報告によれば白人の後天性 TTP において HLA-DRB1*11:01 が発症のリスク因子であることが報告されている。我々は日本人の後天性 TTP 52 例において NGS による HLA 解析を実施した。その結果、図1に示すように HLA-DRB1*08:03 が日本人において後天性 TTP の発症リスクであることを報告した。さらに、*in silico* の解析で DRB1*08:03 が DRB1*11:01 が認識する CUB ドメインのほぼ同じペプチドを認識する可能性を報告した。

8) MINDS 方式による TTP ガイドラインの作成

ガイドラインの作成は、科学的根拠をもとに作成することが求められているが、特に日本国内では MINDS 方式を準拠することが望ましいとされている。我々も MINDS 方式を準拠するため、clinical question (CQ) を策定し、網羅的に文献検索を行う

ことを考えた。ただし、国際血栓止血学会 (ISTH) が作成した TTP ガイドラインの素案が公表されている状況であり、我々のガイドラインの記載と大きく異なることは混乱をきたす可能性がある。そのため、ISTH のガイドラインが正式に発表される2020年度以降に本格的に作成を開始することを計画している。

9) 造血幹細胞移植後 TMA の病態解析

TMA の中でも TTP は病態解析が進み、新たな治療法が次々と登場しているが、二次性 TMA は病態が明らかでなく、有効な治療法が開発されていない状況である。そのため、TTP グループとして二次性 TMA の病態解析を実施することを2018年以降から計画した。二次性 TMA の中から造血幹細胞移植後 TMA を取り上げて解析している。解析する症例として、奈良医大の症例の他に倉敷中央病院血液内科の症例で実施している。倉敷では2006年9月以降に造血幹細胞移植を受けた症例の血漿が移植前より保存されており、2013年から2016年の移植症例45例の解析を終了した。

造血幹細胞移植後 TMA に対して補体 C5 に対するモノクローナル抗体エクリズマブが有効であることが報告されている。C5b-9 は補体活性の最終産物で、活性化の重要な指標と考えられている。血液中の可溶性 C5b-9 の測定と組織中の C5b-9 の染色で検討することが可能である。皮膚と腸管の生検組織を使って C5b-9 の染色を造血幹細胞移植後 GVHD 患者で実施した。腸管では11/12、皮膚では6/17で陽性となり、腸管では陽性率が高過ぎることより、皮膚生検で検査の方が有用である可能

性が示唆された。

D. 考察

TTP グループとしてのこの3年間の活動により保険診療上で非常に大きな成果が得られた。上記の3)-5)の項目は長く日常臨床で問題となっていた項目である。特に3) ADAMTS13 検査の保険収載は TTP 診断の必須の検査であり、また非典型溶血性尿毒症症候群の除外診断などに必要であり、臨床的に大きなインパクトがある。また、4) リツキサシ、5) 血漿交換の回数に関して、海外では実施され有効性が確認されているが、日本国内では保険適用になっていない状況が長く続いた。これが保険適用となったことは、TTP の予後改善に大きく貢献する可能性がある。

また、日本人の後天性 TTP の病態解析で進歩があったのが、後天性 TTP における HLA 解析である。後天性 TTP は ADAMTS13 に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患である。そのため、HLA との関連が予想され、実際に白人においては HLA-DRB1*11:01 がリスクとして報告されている。さらに DRB1*11:01 の認識するペプチドが ADAMTS13 の CUB ドメインの9アミノ酸(FINVAPHAR)であることが報告されている。今回、我々が後天性 TTP のリスク因子として発見した HLA-DR は白人のものと全く違っていた。これは予想された結果であるが、なぜ異なった HLA が同じ後天性 TTP を発症させるのか説明できなかった。In silicoではあるが、認識ペプチドを予想したところ、同じ CUB ドメインの1個アミノ酸がずれた部位(LFINVAPHA)と結合することが予想された。このような発症機序は他

の自己免疫疾患では報告されておらず、自己免疫疾患の HLA を考える際に非常に有用な発見の可能性はある。

奈良医大で20年間継続してきた TMA レジストリは、本グループの基盤となっている。この3年間で登録された症例数は130例である。ADAMTS13 検査が外注検査となったが、現在でも TTP 症例を中心に症例の集積が継続できている。この中には先天性 TTP が67例含まれており、65例で ADAMTS13 遺伝子解析を実施し、61例で責任遺伝子異常を同定した。遺伝子異常を発見できなかった4例に関して、他のアプローチを継続しており、Long read を使った PacBio で解析中である。Preliminary な結果であるが、興味深い結果が得られており、先天性 TTP 確定診断に繋がりたいと考えている。

「TTP 診療ガイド 2017」の改定に関しては、MINDS の方法ではできなかったが、最近の保険診療の進歩を取り入れた「TTP 診療ガイド 2020」が作成できた。国際血栓止血学会から TTP ガイドラインがもうすぐ公表される予定であるので、その内容を確認して、新たなガイドラインの作成を行いたい。

以上のように TTP の病態解析や治療法は大幅に進歩した。しかし、二次性 TMA に関してはほとんど進歩を認めない。我々の研究グループでは、造血幹細胞移植後 TMA を今後の研究対象として実施している。それ以外にも膠原病合併 TMA など解決すべき病態は多いことから、今後は違ったアプローチも必要と考えている。

E. 結論

TTP グループの活動により、保険診療上

で大きな進歩を得ることができた。それに基づいて TTP ガイドラインの改定を行ったが、今後科学的根拠に基づいたガイドラインの作成が必要であると考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

欧文

1. Otani T, Hatakeyama K, Yamashita K, Hayata Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Taniguchi S, Ohbayashi C. A histological description of intestinal 'angiodysplasia' in an autopsy case of Heyde's syndrome. *Pathol Int.* 69(12)727-729, 2019. doi:10.1111/pin.12874.
2. Fujimura Y, Lämmle B, Tanabe S, Sakai K, Kimura T, Kokame K, Miyata T, Takahashi Y, Taniguchi S, Matsumoto M. Patent ductus arteriosus generates neonatal hemolytic jaundice with thrombocytopenia in Upshaw-Schulman syndrome. *Blood Adv.* 3(21)3191-3195, 2019
3. Takaya H, Namisaki T, Kitade M, Kaji K, Nakanishi K, Tsuji Y, Shimozato N, Moriya K, Seki K, Sawada Y, Saikawa S, Sato S, Kawaratani H, Akahane T, Noguchi R, Matsumoto M, Yoshiji H. VWF/ADAMTS13 ratio as a potential biomarker for early detection of hepatocellular carcinoma. *BMC gastroenterology.* 19(1)167, 2019
4. Yoshikawa T, Nomi T, Sakai K, Hayakawa M, Hokuto D, Matsuo Y, Sho M, Matsumoto M. Ischaemia-reperfusion injury with Pringle's maneuver induces unusually large von Willebrand factor multimers after hepatectomy. *Thrombosis research.* 183, 20-27, 2019
5. Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, Inoue N, Ito S, Kagami S, Kaname S, Matsumoto M, Mizuno M, Matsuda T, Shimono A, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Okada H. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clinical and Experimental Nephrology.* 23(1)65-75, 2019
6. Ito S, Hidaka Y, Inoue N, Kaname S, Kato H, Matsumoto M, Miyakawa Y, Mizuno M, Okada H, Shimono A, Matsuda T, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Kagami S. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clinical and Experimental Nephrology.* 23(1)112-121, 2019
7. van Dorland HA, Mansouri Taleghani M, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, von

- Krogh AS, Schneppenheim R, Aebi-Huber I, Bütikofer L, Largiadèr CR, Cermakova Z, Kokame K, Miyata T, Yagi H, Terrell DR, Vesely SK, Matsumoto M, Lämmle B, Fujimura Y, Kremer Hovinga JA. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Key findings at enrolment until 2017. *Haematologica*. 104(10):2107-2115, 2019 Feb 21. pii: haematol.2019.216796. doi:10.3324/haematol.2019.216796.
8. Hayakawa M, Kato S, Matsui T, Sakai K, Fujimura Y, Matsumoto M. Blood group antigen A on von Willebrand factor is more protective against ADAMTS13 cleavage than antigens B and H. *J Thromb Haemost*. 17(6):975-983, 2019
 9. Tsujii N, Nogami K, Matsumoto M, Yoshizawa H, Takase T, Tanaka I, Sakai T, Fukuda K, Hayakawa M, Sakai K, Isonishi A, Matsuura K, Fujimura Y, Shima M. Involvement of the ADAMTS13-VWF axis in acute Kawasaki disease and effects of intravenous immunoglobulin. *Thromb Res*. 179:1-10, 2019 Apr. doi: 10.1016/j.thromres.2019.04.026.
 10. Horiuchi H, Doman T, Kokame K, Saiki Y, Matsumoto M. Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 26(4):303-314, 2019. doi:10.5551/jat.RV17031.
 11. Takaya H, Namisaki T, Shimozato N, Kaji K, Kitade M, Moriya K, Sato S, Kawaratani H, Akahane T, Matsumoto M, Yoshiji H. ADAMTS13 and von Willebrand factor are useful biomarkers for sorafenib treatment efficiency in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 11(5):424-435, May 15, 2019. doi: 10.4251/wjgo.v11.i5.424.
 12. Nakayama S, Hirashio S, Yorishima H, Doi T, Yoshida Y, Matsumoto M, Masaki T. Atypical reduction of plasma ADAMTS13 activity by a non-IgG-type inhibitor in a patient with hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *CEN Case Reports*. 2019 Jun 8. doi.org/10.1007/s13730-019-00405-4.
 13. Sakai K, Someya T, Harada K, Yagi H, Matsui T, Matsumoto M. Novel aptamer to von Willebrand factor A1 domain (TAGX-0004) shows total inhibition of thrombus formation superior to ARC1779 and comparable to caplacizumab. *Haematologica*. 2019.235549; doi:10.3324/haematol.2019.235549. [Epub ahead of print]
 14. Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. Characteristics behaviors of

- coagulation and fibrinolysis markers in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Intensive Care Med.* 2020 Jan 22:885066619899637. doi: 10.1177/0885066619899637. [Epub ahead of print]
15. Shigekiyo T, Yagi H, Sekimoto E, Shibata H, Ozaki S, Matsumoto M. Identification of a missense mutation (p.Leu1733Pro) in the A3 domain of von Willebrand factor in a family with type 2M von Willebrand disease. *International journal of hematology.* 111(3) 467 - 470 2020.
 16. Sakurai S, Kato H, Yoshida Y, Sugawara Y, Fujisawa M, Yasumoto A, Matsumoto M, Fujimura Y, Yatomi Y, Nangaku M. Profiles of Coagulation and Fibrinolysis Activation-Associated Molecular Markers of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Acute Phase. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 27(4) 353 - 362 2020. doi.org/10.5551/jat.49494
 17. Kazuya Sakai, Masataka Kuwana, Hidenori Tanaka, Kazuyoshi Hosomichi, Atsushi Hasegawa, Hiroki Uyama, Kenji Nishio, Takashi Omae, Masakatsu Hishizawa, Masashi Matsui, Koji Iwato, Akinao Okamoto, Kazuki Okuhiro, Yukiko Yamashita, Masataka Itoh, Hanae Kumekawa, Naoki Takezako, Noriaki Kawano, Toshihiro Matsukawa, Haruna Sano, Kazuiku Oshiro, Kunio Hayashi, Yasunori Ueda, Toshiki Mushino, Yoshiyuki Ogawa, Yuji Yamada, Mitsuru Murata, Masanori Matsumoto. HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR. *Blood.* 2020
 18. Seiko Nakajima-Doi, Osamu Seguchi, Yasuhiro Shintani, Tomoyuki Fujita, Satsuki Fukushima, Yorihiro Matsumoto, Yuka Eura, Koichi Kokame, Shigeki Miyata, Sachi Matsuda, Hiroki Mochizuki, Keiichiro Iwasaki, Yuki Kimura, Koichi Toda, Yuto Kumai, Kensuke Kuroda, Takuya Watanabe, Masanobu Yanase, Junjiro Kobayashi, and Norihide Fukushima: Experience of the use of octreotide for refractory gastrointestinal bleeding in a patient with Jarvik2000 left ventricular assist device. *J. Artif. Organs* 22 (5), 334-337, 2019
 19. Yuka Sugawara, Hideki Kato, Yoko Yoshida, Madoka Fujisawa, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Yuko Akioka, Kenichiro Miura, Motoshi Hattori, and Masaomi Nangaku: Novel CFHR2-CFHR1 hybrid in C3 glomerulopathy identified by genomic structural variation analysis. *Kidney Int. Rep.* 4 (12),

- 1759-1762, 2019
20. Miyu Usui, Tadashi Ozawa, Younhee Kim, Takafumi Mashiko, Kosuke Matsuzono, Keiko Maruyama, Koichi Kokame, Rie Usui, Reiji Koide, and Shigeru Fujimoto: Cerebral venous sinus thrombosis associated with protein S deficiency during pregnancy: a case report. *J. Obstet. Gynaecol.* 40 (1), 135-136, 2020
 21. Takekazu Miyoshi, Keiko Maruyama, Hisato Oku, Saiko Asahara, Hironori Hanada, Reiko Neki, Jun Yoshimatsu, Koichi Kokame, and Toshiyuki Miyata: Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation. *Thromb. Res.* 185, 1-4, 2020
 22. Keigo Akuta, Kazunobu Kiyomizu, Hirokazu Kashiwagi, Shinji Kunishima, Nobuko Nishiura, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Hisashi Kato, Yuzuru Kanakura, Toshiyuki Miyata, and Yoshiaki Tomiyama: Knock-in mice bearing constitutively active α IIb (R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction. *J. Thromb. Haemost.* 18 (2), 497-509, 2020
 23. Miyakawa Y. [Rituximab for treatment of immune thrombocytopenia and thrombotic thrombocytopenic purpura]. *Rinsho Ketsueki.* 2019;60(5):480-487.
 24. Ito S, Hidaka Y, Inoue N, Kaname S, Kato H, Matsumoto M, Miyakawa Y, Mizuno M, Okada H, Shimono A, Matsuda T, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Kagami S. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Jan;23(1):112-121.
 25. Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, Inoue N, Ito S, Kagami S, Kaname S, Matsumoto M, Mizuno M, Matsuda T, Shimono A, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Okada H. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Jan;23(1):65-75.
- 和文
1. 久保 政之, 松本 雅則. 【専門家による私の治療】血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). *日本医事新報* 4987号 54, 2019
 2. 久保 政之, 松本 雅則. 未来型血液治療学 4章 血小板・凝固線溶系疾患 血栓性血小板減少性紫斑病. *中外医学社* 239-245, 2019
 3. 酒井 和哉, 松本 雅則. 血液領域における免疫療法と抗体医薬—最近の展開 後天性 TTP に対する

- caplacizumab の臨床効果. 血液内科 79 巻 1 号 76-81, 2019
4. 酒井 和哉, 松本 雅則. ADAMTS13 が関与する多様な病態 先天性 TTP の臨床所見. Thrombosis Medicine 9 巻 3 号 206-211, 2019
 5. 松本 雅則. TMA(血栓性微小血管症)とHELLP 症候群. 産科と婦人科 89 巻 2 号 231-236, 2019
 6. 岡崎 仁, 池田 敏之, 大石 晃嗣, 加藤 栄史, 浜口 功, 藤井 康彦, 松本 雅則, 松下 正, 日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会輸血有害事象検討タスクフォース. 科学的根拠に基づいた輸血有害事象対応ガイドライン. 日本輸血細胞治療学会誌 65 巻 1 号 1-9, 2019
 7. 松本 雅則. 【血栓止血の臨床-研修医のために[第 2 版]】 血小板減少を伴う血栓性疾患 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断と治療. 日本血栓止血学会誌 30 巻 1 号 155-159, 2019
 8. 國島 伸治, 山崎 昌子, 松本 雅則. 2018 Hot Topics 血小板分野. 日本血栓止血学会誌 30 巻 1 号 248-251, 2019
 9. 久保 政之, 松本 雅則. 【検査項目と異常値からみた-緊急・重要疾患レッドページ】(7 章)血液・造血器疾患 血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床検査 63 巻 4 号 508-509, 2019
 10. 松本 雅則. 輸血管理部門の将来像 血漿分画製剤管理と臨床研究. 日本輸血細胞治療学会誌 65 巻 3 号 723-724, 2019
 11. 高見 昭良, 松下 正, 緒方 正男, 藤井 伸治, 久富木 庸子, 藤原 慎一郎, 松本 雅則, 富山 佳昭, 日本輸血・細胞治療学会血小板使用ガイドライン小委員会, 日本輸血・細胞治療学会「指針改訂検討委員会」日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会, 血小板製剤使用ガイドライン小委員会. 科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン[2019 年改訂版]. 日本輸血細胞治療学会誌 65 巻 3 号 554-561, 2019
 12. 松下 正, 長谷川 雄一, 玉井 佳子, 宮田 茂樹, 安村 敏, 山本 晃士, 松本 雅則, 日本輸血・細胞治療学会「ガイドライン委員会」, 新鮮凍結血漿の使用指針に関する小委員会. 科学的根拠に基づいた新鮮凍結血漿(FFP)の使用ガイドライン[改訂第 2 版]. 日本輸血細胞治療学会誌 65 巻 3 号 525-537, 2019
 13. 松本 雅則. 【全身性疾患と腎 update】(第 5 章)血液疾患 血栓性微小血管症・血液専門医の視点より. 腎と透析 86 巻 274-277, 2019
 14. 松本 雅則. 【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 血液系 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)[指定難病 64]. 日本医師会雑誌 148 巻 S189-S190, 2019
 15. 秋山正志, 小亀浩市: ADAMTS13 の構造変化と機能発現. Thromb. Med. 9 (3), 189-198, 2019
 16. 宮田敏行, 小亀浩市: TMA の遺伝子診断: TTP と aHUS. 日本血栓止血誌, 31 (1), 17-27, 2020

学会発表

1. 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病. 第 67 回日本輸血細胞治療学会, 熊本, 2019 年 5 月 25 日
2. 長谷川 真弓, 田中 宏明, 谷山 歩, 隅志穂里, 梅木 弥生, 田中 忍, 酒井 和哉, 早川 正樹, 松本 雅則. 輸血検査におけるフローサイトメトリーの有用性. 第 67 回日本輸血細胞治療学会, 熊本, 2019 年 5 月 25 日
3. 松本 雅則. aHUS 以外の TMA の診断と治療. 第 41 回日本血栓止血学会, 三重, 2019 年 6 月 20 日~22 日
4. 藤村 吉博, レムレ ベルンハルト, 田辺 さおり, 高橋 幸博, 酒井 和哉, 谷口 繁樹, 松本 雅則. Severe hemolytic jaundice with thrombocytopenia at birth in Upshaw-Schulman syndrome is caused by physical constriction of ductus arteriosus. 第 41 回日本血栓止血学会, 三重, 2019 年 6 月 20 日~22 日
5. 石川 哲也, 小川 孔幸, 内藤 千晶, 松本 彬, 宮澤 悠里, 石崎 卓馬, 柳澤 邦雄, 松村 郁子, 外山 耕太郎, 松本 雅則, 半田 寛. Inhibitor boosting により長期入院を要した難治性の血栓性血小板減少性紫斑病症例. 第 41 回日本血栓止血学会, 三重, 2019 年 6 月 20 日~22 日
6. 平形 絢子, 小林 靖子, 池内 由果, 小笠原 聡, 武井 麻里子, 小川 孔幸, 半田 寛, 松本 雅則, 荒川 浩一. 血栓性血小板減少性紫斑病を契機に診断された全身性エリテマトーデスの小児例. 第 41 回日本血栓止血学会, 三重, 2019 年 6 月 20 日~22 日
7. 酒井 和哉, 中塚 優希, 吉田 瑤子, 早川 正樹, 和田 英夫, 松本 雅則. 凝固マーカーを含むルーチン血液検査による TMA と DIC の比較. 第 41 回日本血栓止血学会, 三重, 2019 年 6 月 20 日~22 日
8. 矢田 憲孝, 川島 浩正, 垣脇 文香, 佐和 明裕, 千崎 聡士, 西村 伸城, 米今 諒, 田井 義彬, 對馬 恵美子, 大野 史郎, 吉本 清巳, 酒井 和哉, 福島 英賢, 松本 雅則, 西尾 健治. 敗血症性 DIC と血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の鑑別診断における FDP/D-dimer 比および LDH/Hb 比の有用性. 第 41 回日本血栓止血学会, 三重, 2019 年 6 月 20 日~22 日
9. H.A. van Dorland, M. Mansouri Taleghani, K. Sakai, K.D. Friedman, J.N. George, I. Hrachovinova, P.N. Knöbl, A.S. von Krogh, R. Schneppenheim, E. Tarasco, C.R. Largiadèr, Z. Cermakova, K. Kokame, T. Miyata, D.R. Terrell, S.K. Veseley, M. Matsumoto, B. Lämmlel, Y. Fujimura, J.A. Kremer Hovinga. Age at First Disease Manifestation in Relation to Residual ADAMTS13 Activity in Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, 2019 年 7 月 6 日~10 日
10. K. Sakai, Y. Fujimura, A. Isonishi,

- M. Hayakawa, H. Yagi, M. Matsumoto. Successful Treatment of Pregnant Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Using Prophylactic Fresh Frozen Plasma Infusion. XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, 2019年7月6日～10日
11. H. Shimizu, K. Matsuura, Y. Miura, N. Takahashi, K. Sugie, K. Hatakeyama, M. Matsumoto. Immunohistologic Analysis of von Willebrand Factor in Thrombi Retrieved from Patients with Acute Ischemic Stroke. XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, 2019年7月6日～10日
12. Y. Fujimura, B. Laemmle, S. Tanabe, Y. Takahashi, K. Sakai, S. Taniguchi, M. Matsumoto. Severe Hemolytic Jaundice with Thrombocytopenia at Birth in Congenital TTP Is Caused by Physiological Constriction of Ductus Arteriosus. XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, 2019年7月6日～10日
13. J.Y. Tiao, R. Baker, J. Sathar, Y.Y. Yap, P. Angchaisuksiri, D. Oh, S.-S. Yoon, J. Kim, R. Wong, E. Merriman, P. Choi, E. Gardiner, C.-G. Ruan, Z. Yu, M. Matsumoto, S.L. Tien, M.-C. Shen, S. Nair, R. Yang, M. Smith. Successful International Standardisation of ADAMTS13 Assays Highlights Challenges in the Result Interpretation for the Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) - results of the Asia-Pacific Microangiopathic (APMAT) Network. XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, 2019年7月6日～10日
14. 松本 雅則. 血液製剤適正使用ガイドライン update. 第43回日本血液事業学会総会. 仙台, 2019年10月2日～4日
15. M Hayakawa, H Horiuchi, K Kokame, T Yambe, Y Shiraishi, A Yamada, Y Inoue, Y Saiki, T Yasui, T Minamitani, M Matsumoto. Acquired von Willebrand syndrome. 第81回日本血液学会学術集会. 東京, 2019年10月11日～13日
16. K Sakai, M Kuwana, H Kojima, H Tanaka, M Matsumoto. A susceptibility locus for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Japanese patients. 第81回日本血液学会学術集会. 東京, 2019年10月11日～13日
17. 谷山 歩, 隅 志穂里, 梅木 弥生, 長谷川 真弓, 久保 政之, 酒井 和哉, 早川 正樹, 松本 雅則. AB型クリオ製剤使用時の安全性の検討. 第63回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会. 大阪,

- 2019年11月9日
18. K Sakai, M Kuwana, H Kojima, H Tanaka, M Kubo, H Yagi, M Matsumoto. Next-Generation Sequencing of HLA Loci Identifies Predisposing and Protective Factors for Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Japanese Population. 61st ASH Annual Meeting and Exposition. Orlando, 2019年12月7日~10日
 19. 丸山 慶子, 小亀 浩市: 公開データベースから抽出したプロテインS変異の機能解析. 第41回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019年6月20日~22日
 20. 山崎 泰男, 樋口(江浦) 由佳, 小亀 浩市: プロトンポンプ V-ATPase は von Willebrand 因子の細胞内貯蔵オルガネラであるWeibel-Palade小体に局在する. 第41回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019年6月20日~22日
 21. 秋山 正志, 樋口(江浦) 由佳, 小亀 浩市: ADAMTS13 クリアランス受容体としてのSIGLEC5の同定と機能解析. 第41回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019年6月20日~22日
 22. 武田 壮一, 秋山 正志, 荒木 聡彦, 小亀 浩市: シェディング酵素 ADAMファミリープロテアーゼの成熟化とプロドメインによる活性制御の構造基盤. 第41回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019年6月20日~22日
 23. 根木 玲子, 伊田 和史, 光黒 真菜, 岡本 章, 柏木 浩和, 丸山 慶子, 小亀 浩市: 家系構成員の遺伝子解析が発端者の診断に有用であった遺伝性血栓性素因患者における遺伝子解析の検討. 第41回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019年6月20日~22日
 24. S. Miyata, Y. Nakamura, K. Kuramochi, O. Sawada, Koichi Kokame, and Takuma Maeda: Safety and efficacy of argatroban therapy using ethnic-specific doses in Japanese patients suspected of having heparin-induced thrombocytopenia: nationwide post-marketing surveillance studies. The 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Melbourne, Australia, 2019年7月6日~10日
 25. T. Miyoshi, H. Oku, S. Asahara, A. Okamoto, K. Kokame, M. Nakai, K. Nishimura, F. Otsuka, Higashiyama, J. Yoshimatsu, and T. Miyata: Effects of low-dose combined oral contraceptives and protein S K196E mutation on anticoagulation factors: a prospective observational study. The 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Melbourne, Australia, 2019年7月6日~10日
 26. H.A. van Dorland, M. Mansouri Taleghani, K. Sakai, K.D. Friedman, J.N. George, I. Hrachovinova, P.N. Knöbl, A.S. von Krogh, R.

- Schneppenheim, L.B. Lukas Bütikofer, C.R. Lariadèr, Z. Cermakova, K. Kokame, T. Miyata, D.R. Terrell, S.K. Veseley, M. Matsumoto, B. Lämmle, Y. Fujimura, J.A. Kremer Hovinga, and Hereditary TTP Registry: Age at first disease manifestation in relation to residual ADAMTS13 activity in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. The 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Melbourne, Australia, 2019年7月6日～10日
27. 伊田 和史, 光黒 真菜, 岡本 章, 柏木 浩和, 丸山 慶子, 小亀 浩市, 根木 玲子: 血縁者の解析から明らかになった2つの遺伝性血栓性素因を併せ持つ深部静脈血栓症患者における遺伝子変異の検討. 第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 札幌, 2019年8月2日～4日
28. 根木 玲子, 宮田 敏行, 伊田 和史, 小西 妙, 中西 篤史, 吉松 淳, 小亀 浩市, 大谷 克城, 日高 義彦, 若宮 伸隆, 井上 徳光: 妊娠高血圧症候群における補体マーカー検査と補体関連遺伝子解析の検討. 第56回日本補体学会学術集会, 東京, 2019年8月23日～24日
29. 根木 玲子, 伊田 和史, 光黒 真菜, 岡本 章, 宮田 敏行, 丸山 慶子, 小亀 浩市: ホルモン補充周期法による不妊治療中に脳静脈洞血栓症を発症した先天性アンチトロンビン欠乏症の検討. 第34回日本女性医学学会学術集会, 福岡, 2019年11月2日～3日
30. 根木 玲子, 宮田 敏行, 伊田 和史, 小西 妙, 中西 篤史, 吉松 淳, 小亀 浩市, 大谷 克城, 日高 義彦, 若宮 伸隆, 井上 徳光: 妊娠高血圧症候群における補体マーカー検査および補体関連遺伝子解析についての検討. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019年11月6日～9日
31. 根木 玲子, 伊田 和史, 光黒 真菜, 岡本 章, 小亀 浩市, 宮田 敏行: 妊娠初期に静脈血栓塞栓症を発症した先天性プロテインS欠乏症の遺伝子解析の検討. 第5回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会, 東京, 2019年12月20日～21日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

aHUS（非典型溶血性尿毒症症候群）サブグループ

グループリーダー：丸山彰一 名古屋大学
班員：香美祥二 徳島大学
研究協力者：南学正臣 東京大学
伊藤秀一 横浜市立大学
芦田 明 大阪医科大学
加藤秀樹 東京大学
池田洋一郎 東京大学

aHUS グループ総括

分担研究者 丸山彰一

研究要旨

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は補体関連因子の遺伝的・後天的異常により発症する疾患である。平成 29 年度より aHUS は本研究班のサブグループに加わり、日本国内の aHUS 症例の疫学的・蛋白質学的・遺伝学的解析を通して、本研究班独自の aHUS 診療ガイドラインを作成することを目的として研究活動を開始した。

奈良県立医科大学輸血部設立の aHUS 患者コホートならびに診断システムは、平成 26 年 9 月に東京大学医学部附属病院へ引き継がれ、aHUS 事務局を設立して全国から aHUS の診療におけるコンサルテーション、溶血試験、抗 CFH 抗体検査、遺伝子検査が精力的に行われるようになった。

集積した遺伝学的検査の結果、本邦の遺伝的背景は C3 変異が占める割合が最も高いという特徴が見られ、特に *C3 p. I1157T* 変異が多く見られた。一方 CFH の変異の割合は西洋諸国で多く見られるほどは高くなかった。それ以外に CFI の変異は 4 例のみと少ないながらも全例で R201S という同一の変異であることがわかった。また妊娠関連の aHUS/HELLP 症候群の症例は 6 例集積し、そのうち 5 例は分娩直後の発症であった。6 例全例で補体関連因子の遺伝子異常が認められた。同定された遺伝子異常が aHUS の発症にどの程度影響を及ぼすか今後検討課題である。

Sanger 法あるいは WES 法にて補体関連因子に変異が見つからなかった aHUS 症例において MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) を実施したところ、一部に CFH-CFHR の融合遺伝子が検出された。これらは病的変異と考えられ、今後の aHUS の診断における MLPA の重要性を示した。

溶血試験において CFH の C 末領域の変異、抗 CFH 抗体陽性例、CFH/CFHR の遺伝子融合および C3 の変異の一部において高度の溶血が認められることがわかった。aHUS 診断に於いて、この様な補体機能検査は比較的迅速に結果が得られるため今後、同様な補体機能検査の改良、開発を行う。

2013 年より治療薬として承認された Eculizumab の長期治療の有効性と安全性を確認するために小児と成人、それぞれにわけて市販後調査を行った。引き続き病態解明・疫学調査に努め、本邦の疾患背景を考慮した独自のガイドライン策定に向け研究を継続する。

A. 研究目的

栓性微小血管症（TMA）に含まれる疾患で
非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は血 あり、補体関連因子の遺伝的・後天的異常

により発症する。約 60%の症例で補体や補体制御因子（H 因子、I 因子、C3、MCP）の遺伝子異常、H 因子に対する自己抗体の存在が報告されているが、近年では凝固系因子の異常も原因となりうることが分かってきた。ただしそれらの遺伝子に変異が通常の遺伝学的検査で検出されない症例も約 40%は存在しており、これらの症例が aHUS なのかどうか鑑別することが大きな問題となっていた。また aHUS は臨床的には二次性 TMA と鑑別が時として困難であり、これらを容易に鑑別する方法が必要とされていた。

当研究班は aHUS 診断のための体系的な検査体制を構築しており、本邦最大の aHUS 患者コホートを有する唯一の組織である。これまでのコホート情報に新規の aHUS 症例を累積していき、日本人独自のより質の高いデータを構築する必要があった。

aHUS の治療に関して Eculizumab は 2013 年に本邦にて保険適用で臨床使用できることとなった。本邦における長期治療による有効性と安全性が明確に示されていないため、検討する必要があると同時に、投与中止/中断に関わる基準もないのが実情である。

また aHUS の診断には上述の様に遺伝学的検査が必要になるが、治療開始に緊急を要する重篤な疾患であるにもかかわらず、すぐに結果を得ることが出来ないというジレンマがある。また生体内での補体機能を正確にモニターする為に、ヒツジ赤血球溶血試験が確立され、aHUS の早期診断につながっている (Yoshida Y, et al. *PLoS One* 10, e0124655, 2015)。この他にも C5b-9 の測定を中心とした補体機能検査開

発の報告もみられ、溶血試験を改良した検査系の開発に着手している。

aHUS の発症機序の解明、治療薬の登場を背景に、2016 年には日本腎臓学会・日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会のもとで、「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015」が公表された。その後も前述の aHUS 事務局における症例データの蓄積、また諸外国における Consensus opinion の発表が相次ぎ、更には今後 aHUS を対象とした新規薬剤の上市も予定されている。

最終的には得られた知見をもとに本邦における aHUS 診療ガイド改訂を目標とする。

B. 研究方法

疫学調査

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科において臨床所見、検査所見、薬剤使用状況などを記載する質問票と家系図を作成、これらの書式を各解析依頼施設の主治医に送付し、データの集積を行った。凝固系プロフィールについては急性期の症例でデータが収集できた症例のみの解析とした。

aHUS 診療の現状分析に関して、エクリズマブの中断の判断について、診療における遺伝子検査の有用性に焦点をあて調査を行った。(文献 7, 8)

蛋白質学的解析

1. 羊赤血球溶血試験

奈良県立医科大学輸血部で樹立した手法を用い (Yoshida Y, et al. *PLoS One* 10, e0124655, 2015)、羊赤血球と患者の

血漿を混合、37°Cで30分間反応させた後に羊赤血球の溶血度を算出した。なお、本試験ではH因子に対する機能阻害モノクローナル抗体(clone: 072)を陽性コントロールとして用い、この072抗体を正常人血漿に添加した際に見られる羊赤血球の溶血度を100%と定義し、患者の溶血度を定量的に算出した。

2. 抗H因子抗体解析

Abnova社のCFH Ab ELISA kit (cat no. KA1477)を用いて測定した。抗体陽性の判定はkitのプロトコルを参考に、正常人検体における平均値+3SDより高い値を陽性と判断とした。

遺伝子解析

共同研究先である国立循環器病研究センター研究所(研究責任者:宮田敏行)において、aHUS発症に関連する6因子(*CFH*, *CFI*, *MCP*, *C3*, *CFB*, *THBD*, *DGKE*)のエクソン領域をSanger法で解析するか、東京大学ゲノム医学センターあるいはGeneNexにてWhole Exome Sequencing (WES)法にて全エクソンを解析した。

MLPAはMRC-Holland社製造のSalsa MLPA® kitを用いてPCRをかけた後にフラグメント解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京大学における臨床研究、疫学研究倫理委員会、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の承認を得ており、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にも登録済みである。

全国の各医療機関でaHUS疑い患者が発

生した場合は、同院での倫理委員会にて溶血試験・抗体検査・遺伝子検査の審査を行うか、東大病院にて他施設のものも一括審査を行うかのどちらかで審査を通過したのちに、患者より同意書などを取得する手続きをとった。患者の同意を得たうえで採血検体を送付してもらい、解析を実施した。

C. 研究結果

aHUS コホート患者背景

2018年12月末までに集積した臨床的にaHUSと診断された264例の中から184例の遺伝子解析を実施した(うち、77例は1998年から2014年8月末の間に奈良県立医科大学輸血部で診断された症例)。成人発症(18歳以上)が55%であった。コホート全体における男性の割合は56%であった。

妊娠はaHUS発症の1つのトリガーであることが報告されているが、当研究班のコホートで妊娠を契機にTMAを発症した症例は6例存在していた。その全例でaHUSの原因と考えられる遺伝子変異が同定された。

蛋白質学的解析結果

当事務局に問い合わせ・コンサルテーションのあった264例のうち、aHUS発症急性期の採血検体が得られた症例は49例であった。49例の溶血試験の結果を解析すると、溶血度の中央値は33.9%であり、正常人(5.2%(3.8-5.9%), n=20)や2次性TMA症例(11.9%(1.6-19.2%), n=19)に比べ、有意に高い値を示した。

異常因子別に見ると、CFH:7例、抗CFH抗体陽性:7例、CFH/CFHR融合遺伝子:2

例、C3 : 14 例、MCP : 3 例、DGKE : 1 例、変異なし : 15 例であった。

CFH の変異においてホットスポットである C 末領域の変異では全例高度の溶血を示したのに対し、N 末領域の変異 (n=1) では溶血を示さなかった。CFH/CFHR 融合遺伝子および抗 CFH 抗体陽性例でも高度の溶血を示した。この結果は CFH の融合により CFH の C 末領域に変異が起こること、また抗 CFH 抗体の出現により CFH の C 末領域の機能が阻害されることで矛盾なく説明される。また、C3 変異の多くは溶血試験で高度の溶血を認めなかったが、*p. K1105Q* という変異のみ CFH 関連異常と同等の溶血亢進を示した。本邦で最多の変異である *C3 I1157T* 変異は弱陽性になる傾向があったが、今後、検証が必要である。

抗 H 因子抗体は 21 例に同定され、急性期に検体が得られた症例における抗体価の中央値は 2882 AU/mL (正常人 : 約 8~15 AU/mL) であった。抗体陽性例の 20% は成人期に aHUS を発症していたが、小児例に比べ溶血や血小板減少の程度が軽度であるという特徴を示した。

aHUS を早期に診断するバイオマーカーが欠如しており、溶血試験のような補体機能検査は診断に有益である。そこで、補体最終産物である C5b-9 をもって細胞膜上の補体活性を測定する検査系の開発を開始した。

遺伝学的解析結果

184 例の患者について解析を実施した結果、遺伝子異常の内訳は次に示す通りであった : C3 42 例 (23%)、CFH 16 例 (8.7%)、MCP 12 例 (6.5%)、CFI 4 例 (2.2%)、CFB

2 例 (1.1%)、DGKE 2 例 (1.11%) THBD 9 例 (4.9%)、抗 CFH 抗体陽性 21 例 (11%) であり異常因子特定率は 61% であった。以前より、本邦では欧米諸国や米国に比べ CFH 変異の割合が低く、C3 変異の割合が高い (諸外国における CFH 変異の割合 : 20-30%、C3 変異の割合 : ~10%) ことが報告されていたが (Fan X, et al. *Mol Immunol* 54, 238-246, 2013, Yoshida Y, et al. *PLoS One* 10, e0124655, 2015)、いずれも少数例での報告であった。東京大学からの報告 (Fujisawa M, et al. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Oct;22(5):1088-1099) では 100 例を上回る症例の遺伝的背景を明らかにしたことで、信憑性が高いデータを得ることができたと言えるが、それをさらにアップデートしてこれまで検出されなかった変異などが検出されたことなどより精度の高いコホートデータになったと考えられる。

本邦好発変異として知られる *C3 p. I1157T* は遺伝子検査を行った症例のなかで 42 例と最も多い変異であり、三重・奈良を中心とする関西地域に集簇するが、それ以外の地域の症例においてもこの変異が認められた。また *C3 I1157T* 以外には CFI の変異が 4 例認められ、その変異はすべて R201S の変異であった。そのうち 1 例は CFI の変異に加え、CFH の変異と抗 CFH 抗体が検出されている複合変異症例であるが、残りの 3 例は CFI 単独変異であった。現時点ではこの変異が病的かどうかの判断はできていないが、R201S は日本特有の変異であることが示唆されており、近傍のアミノ酸変異 R202I、T203I が aHUS の病的変異であることが報告されていること

から病的である可能性は十分にありと考
えられる。

CFH の変異は多彩でありこれまでに
F176L, R232Q, H651Y, L697F, D798N,
V837I, W1058H, V1060L, I1115M, S1191L,
E1198D, E1198V, R1215G, R1215Q が変異
として同定されたが、既報にないあるいは
病的変異かはっきりしない変異も多く認
められ、病的変異かどうかの判断をどのよ
うに行っていくかが今後の課題である。

妊娠関連の aHUS/HELLP 症候群の症例は
6 例が集積しており、そのうち 5 例は分娩
直後の発症であり、残りの 1 例は妊娠 9 週
での発症であった。6 例全例で補体関連因
子の遺伝子異常が認められた。その変異に
同一のものではなく (CFH R1215G, CFB K533R,
C3 V555I, C3 S562L, CFI R201S, MCP S13F)、
またこれらの変異は妊娠関連 aHUS に特異
的な変異ではなかった。この 6 例はフォ
ローアップの結果、妊娠・分娩時以外では
aHUS を再発しておらず、1 例のみその後の
妊娠・分娩が確認されたがその時の再燃は
認められなかった。また非分娩関連 aHUS
(通常の aHUS) 症例では周産期に aHUS を
再発していない可能性も示唆されており、
妊娠関連あるいは分娩直後に発症する
aHUS (pregnancy associated / postpartum
aHUS) の発症機序や臨床経過の特徴を同定
された遺伝子変異および WES の補体関連因
子以外の遺伝子異常の情報を組み合わせ
ることで解明することが今後の課題と
なった。

補体関連因子に一塩基遺伝子変異ある
いは短い変異を認めなかった症例のうち
①抗 CFH 抗体陽性例、②溶血試験陽性例、
③WES にてリード数に不自然な偏りがある

症例に対して multiplex ligation-
dependent probe amplification (MLPA) に
よって CFH および CFHR 領域の copy number
variant を調査すると 12 例中 3 例で copy
number の異常が認められた。当該領域に対
して long PCR および direct Sanger
sequencing を施行することで break point
を含めた遺伝子の構造変化を明確にした。
3 例のうち 2 例は CFH/CFHR1 の融合遺伝子
であり、CFH の C 末部分に CFHR1 の C 末の
遺伝子が融合することで CFH の機能の異
常 (低下) が想定され、これが aHUS の発
症につながるものと考えられた。もうひと
つの構造異常は CFH の広範な欠失および
CFHR4-2-5 の広範な欠損であり、これは新
規の構造多型異常であった。

aHUS の凝固プロファイルの検討

東大のコホートの症例 (aHUS 15 例、二
次性 TMA 20 例、正常コントロール 15 例)
で凝固系プロファイルについて解析した
結果、aHUS 群では有意に凝固系亢進マー
カー (PT ratio, APTT, FDP, FMC, PIC)
は上昇していた。しかし二次性 TMA 群でも
同様に上昇しており、両群での比較では有
意差を認めなかった。また DIC 基準を満
たす症例は aHUS 群では 20% に留まり、aHUS
において DIC 基準を満たす症例は少ない
ことが示された。二次性 TMA 群でも 25%
であり、DIC 基準を満たす症例数にほぼ差
は認められなかった。本研究から DIC は
aHUS の除外診断にはならないことも示さ
れた。

本邦における aHUS 診療の現状とエクソ マブの効果、中断について

小児例に関する報告(文献 7)では 18 歳未満で診療ガイドに基づき診断され、エクリズマブが使用された児 48 例が対象で、最終 aHUS 27 例、二次性 TMA 17 例の計 44 例で検討された。遺伝子変異はそれぞれ 27 例中 27 例 (100%)、17 例中 5 例 (29.4%) で施行されていた。aHUS での原因遺伝子は 20 例で判明し 74%の判明率であった。

副反応については 31 人の aHUS 患者を解析し、そのうち 8 人の患者に 24 の副反応が発生した。27 例中 3 例が肺出血、急性心不全、急性肝不全・腎機能増悪で死亡した。

エクリズマブ治療の継続/中止に関しては、aHUS で継続例が 18 例、中止例が 9 例で中止理由としては医師の判断がその多数を占めた。

成人例(文献 8)では 18 歳以上の症例で診療ガイドに基づき診断されエクリズマブが使用された 60 例が対象で最終 aHUS 29 例、二次性 TMA 27 例の計 56 例で検討された。遺伝子検査および抗 CFH 抗体検査はそれぞれ 29 例中 18 例(62.1%)、27 例中 8 例(29.6%)で施行され、aHUS では 11 例(61.1%)で遺伝子変異が同定されたが、抗 CFH 抗体症例は存在しなかった。一方、二次性 TMA においても 8 例中 3 例で変異が同定された。

患者背景では aHUS 群でエクリズマブ使用前 1 年間以内に血漿治療を 18 例(62.1%)の症例が受け、47 例(58.6%)が透析を受けていた。また、既往歴として肝障害や悪性腫瘍などを 17 例(58.6%)に認めた。

治療効果は TMA event free status が 67.9%で、完全寛解率は 27.8%、血液学的正常化率も 38.9%であった。

副反応に関して aHUS 症例では 13 名の

患者に 33 の副反応が発生したが、髄膜炎菌感染症は発生しなかった。最終的な aHUS の生存率は 88.2%であった。

エクリズマブ治療の継続/中止に関しては、aHUS で継続例が 10 例(34.5%)、中止例が 19 例(65.5%)で、中止理由としては医師の判断と効果不十分が多数をしめた。

aHUS 診療ガイド改訂について

2016 年には、日本腎臓学会・日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会のもとで、「溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015」が公表された。その後も aHUS に対する診療体制(遺伝子診断、疾患レジストリー)の充実に沿って、aHUS 症例データの蓄積が進んでいる。また海外での Expert opinion の発表、今後ラブリズマブと言った新規薬剤開発が見込まれる事を踏まえ、現在我々は今後の aHUS 診療の向上に資すると必思われるところに焦点を当てた新しい aHUS 診療ガイドライン策定に向けて活動している。現在ガイドライン改訂委員会が組織され、改定作業が立ち上がっている。

D. 考察

昨年度に引き続き 250 例を超える aHUS 症例のコホートを樹立し、200 例近くの症例に溶血試験・抗体検査・遺伝子解析を実施してきたことにより、本邦における aHUS 患者の実情をより正確に把握できるようになった。また CFR2-CFR1 ハイブリッド遺伝子など新たな変異の発見にもつながっている。これらのデータは、新たな診療ガイド作成に向けて非常に重要な知見とな

ると考えられる。検査の面に関しては、溶血試験の有用性が明らかになりつつあることから、より正確な診断につながることを期待される。

Eculizumab の有効性と安全性に関する検討では今回の本邦における臨床実績調査から小児・成人とも血液データの改善は比較的速やかにもたらされ、また有効性は大きいと考えられたが、その半面で特に成人において腎機能改善効果は海外の先行するデータには及ばないと考えられた。診断されてから Eculizumab 投与までの時間に大きな差があるが、これが腎機能改善効果が減弱する要因になりうると考えられる。また Eculizumab 不応性の C5 変異がどのくらい認められたか明確にされていないが、この変異による影響も考えられる。

E. 結論

本研究班での aHUS 解析活動を通して、本邦における aHUS 患者の独自の疾患背景が明らかにされつつある。今後も引き続き、各々の原因因子ごとの解析を推し進め、こういった症例にどのような治療が必要か、という点を明らかにしていく必要がある。本邦において Eculizumab は安全に臨床使用でき、また aHUS 発症後に一定の治療効果があることが示された。これらの成果を通して、本邦独自の診療ガイドライン策定を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

1. Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Fujimoto M, Wada H, Uchida Y, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T, Nangaku M. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Clin Exp Nephrol. 22:1088-1099, 2018
2. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. J Atheroscler Thromb. 26: 99-110, 2019
3. Ikeda Y, Yoshida Y, Sugawara Y, Nangaku M. Geographic Diversity in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): The Genetic Background of aHUS Cohort in Japan. Rare Dis Res Treat. (2018) 3(3): 1-3
4. Yamamura T, Nozu K, Ueda H, Fujimaru R, Hisatomi R, Yoshida Y, Kato H, Nangaku M, Miyata T, Sawai T, Minamikawa S, Kaito H, Matsuo M, Iijima K. Functional splicing analysis in an infantile case of atypical hemolytic uremic syndrome caused by digenic mutations in C3 and MCP genes. J Hum Genet. 63: 755-759, 2018
5. Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. Clin Exp Nephrol. 22:979-980, 2018

6. Matsumoto T, Toyoda H, Amano K, Hirayama M, Ishikawa E, Fujimoto M, Ito M, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Kawamura N, Ikejiri M, Kawakami K, Miyata T, Wada H. Clinical Manifestation of Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome With the C3 p.I1157T Variation in the Kinki Region of Japan. *Clin Appl Thromb Hemost.* 24: 1301-1307, 2018
 7. Ito S, Hidaka Y, Inoue N, Kaname S, Kato H, Matsumoto M, Miyakawa Y, Mizuno M, Okada H, Shimono A, Matsuda T, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Kagami S. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol*, 23: 112-121, 2019
 8. Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, Inoue N, Ito S, Kagami S, Kaname S, Matsumoto M, Mizuno M, Matsuda T, Shimono A, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Okada H. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 23:65-75, 2019
 9. Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. *Clin Exp Nephrol.* 22:979-980, 2018
 10. Sugawara Y, Kato H, Yoshida Y, Fujisawa M, Kokame K, Miyata T, Akioka Y, Miura K, Hattori M, Nangaku M Novel *CFHR2-CFHR1* Hybrid in C3 Glomerulopathy Identified by Genomic Structural Variation Analysis. *Kidney Int Rep.* 2019 Sep 19;4(12):1759-1762.
 11. Sakurai S, Kato H, Yoshida Y, Sugawara Y, Fujisawa M, Yasumoto A, Matsumoto M, Fujimura Y, Yatomi Y, Nangaku M Profiles of Coagulation and Fibrinolysis Activation-Associated Molecular Markers of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Acute Phase. *J Atheroscler Thromb.* 2020 Apr 1;27(4):353-362.
 12. Fujisawa M, Yasumoto A, Kato H, Sugawara Y, Yoshida Y, yatomi Y, Nannaku M. The role of anti-complement factor H antibodies in the development of atypical hemolytic uremic syndrome: a possible contribution to abnormality of platelet function. *Cr J Haematol.* 2020 Apr; 189(1): 182-186
- (和文)
1. 川端 千晶, 池田洋一郎. 非典型溶血性尿毒症症候群の遺伝子診断. *血液内科* 78 (2) : 234-238, 2019
 2. 池田洋一郎. 非典型溶血性尿毒症症

- 候群 (aHUS). 日本血栓止血学会誌 30 (1): 164-167, 2019
3. 吉田 瑠子, 南学 正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の病態と臨床検査. 炎症と免疫 27, 41-17, 2019
 4. 吉田 瑠子, 加藤 秀樹, 菅原 有佳, 南学 正臣. フォンヴィレブランド因子. 腎と透析ベッドサイド検査辞典 84 増刊号, 226-228, 2018
 5. 吉田 瑠子, 加藤 秀樹, 菅原 有佳, 南学 正臣. 補体関連非典型溶血性尿毒症症候群. 腎と透析 84, 603-608, 2018
 6. 香美 祥二: 抗補体薬、腎疾患、透析: 最新の治療 2020-2022 p351-353, 南江堂 2020
 7. 香美 祥二: 指定難病 aHUS、指定難病ペディア 2019 日本医師会誌 148: p249. 2019
 8. 芦田 明: 非典型溶血性尿毒症症候群 小児科診療ガイドライン第 4 版 2019:436-439
 9. 芦田 明: 志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌関連溶血性尿毒症症候群 (STEC-HUS) 日本血栓止血学会誌 2020;31:37-44
 10. 加藤 規利, 立峯 良崇, 丸山 彰一 aHUS の病態と臨床 日本血栓止血学会誌 2020; 31(1): 45-54
 2. 加藤 秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群. 第 55 回日本補体学会学術集会シンポジウム「補体を標的とする治療の現状と展望」、2018 年 8 月、北九州
 3. 香美 祥二. ランチョンセミナー: aHUS の診断と治療、第 53 回小児腎臓病学会、2018 年 6 月、福島市
 4. Shoichi Maruyama; Approaches to Diagnosis and Management in aHUS. 2nd Asia Pacific AKI CRRT 2018 年 9 月 23 日 Taipei, Taiwan
 5. 香美 祥二. 教育講演: Atypical HUS の診断と治療、第 35 回中国四国小児腎臓病学会、2018 年 11 月、高知市
 6. 丸山 彰一. aHUS の診断と治療 第 39 回 日本妊娠高血圧学会学術集会 2018 年 11 月 3 日、大阪府
 7. 香美 祥二: 補体系と腎疾患 in シンポジウム 補体系と臨床医学第 122 回 日本小児科学会学術集会、2019 年 4 月、金沢市
 8. 香美 祥二: 小児医学、医療の最前線 (aHUS 診療の進歩) 徳島臨床内科医会 2019 年 5 月 16 日 (徳島県医師会館、徳島市)
 9. Ashida A: Atypical hemolytic uremic syndrome. in Symposium 14. The 12th World Congress of International Society for Apheresis (2019 年 10 月、京都)
 10. Ashida A: Hemolytic uremic syndrome in pediatric patients. in Symposium 18. The 12th World Congress of International Society for Apheresis (2019 年 10 月、京都)
 11. 山崎 哲司 松村 英樹 藤井 裕子 白
- ## 2. 学会発表
1. 芦田 明. 血栓性微小血管症. 第 39 回日本アフェリシス学会シンポジウム 9 「小児重症疾患治療におけるアフェリシス治療の位置づけ」、2018 年 10 月、倉敷

数明彦 田中智子 中倉兵庫 渡邊
栄三 菅原有佳 吉田瑤子 池田洋
一郎 芦田明：インフルエンザ感染を
契機に発症した C3 p. I1157T 変異を
有する非典型溶血性尿毒症症候群の 2
例 第 41 回日本小児腎不全学会
(2019 年 11 月、高知)

12. Shoichi Maruyama; Evolving
Japan aHUS guideline compared to
KDIGO guideline with renal

practice in Japan. aHUS Symposium
in Korea 2019 年 7 月 4 日 Incheon,
South Korea

3. その他

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし。

特発性血栓症サブグループ

グループリーダー：森下英理子 金沢大学
班員：大賀正一 九州大学 教授
小嶋哲人 名古屋大学 教授(2017-2018)
松下 正 名古屋大学 教授(2019)
小林隆夫 浜松医療センター 名誉院長
津田博子 中村学園大学 教授
研究協力者：宮田敏行 国立循環器病研究センター
小嶋哲人 名古屋大学
坂田洋一 自治医科大学
横山健次 東海大学
中村真潮 村瀬病院
榛沢和彦 新潟大学
尾島俊之 浜松医科大学
杉浦和子 名古屋市立大学
根木玲子 国立循環器病研究センター

特発性血栓症 サブグループ総括

研究分担者：森下英理子

研究要旨

特発性血栓症サブグループは、日本人における VTE の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、静脈血栓塞栓症 (VTE) の予知・予防のための対策確立を目的としている。

平成 29 (2017) 年 4 月に、「特発性血栓性素因 (遺伝性血栓性素因に限る。)」が指定難病に認定され (告示番号 327)、重症型先天性プロテイン C (PC) 欠乏症患者らの小児期から成人への移行医療と助成が滞りなく行われるようになり、疾患の周知度もあがってきた。本研究サブグループはさらに診療ガイドラインの策定に向けて、新生児血栓症の全国調査、新生児血栓症遺伝子解析パネル検査の作成、遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究と診療ガイドラインの素案作成、先天性凝固阻止因子欠乏症患者の phenotype と genotype についての検討と新たな遺伝性血栓性素因 AT 抵抗性 (ATR) の病態解析、PS 活性測定の変動要因および診断特性の検討、国際共同研究による遺伝性血栓性素因の人種差の検討、スクリーニング検査として使用可能な ATR 検出法の開発、AT 活性測定試薬の標準化と健常成人における AT 活性基準値の設定、などの個別研究を実施した。

これまでの研究成果を元に、今後展開する成人対象の遺伝性血栓性素因患者の全国調査結果なども加え、欧米の論文報告や指針などを参考にして、診療ガイドライン策定に向けての準備を開始したい。また、新生児・小児血栓症を早期に診断し、適切な急性期治療と長期治療管理の方針を確立するために、全国の解析ネットワークを拡充、血栓傾向を正確に評価するための凝固機能測定法の確立、パネル診断の解析効率の向上、また根治療法、特異的因子補充療法および新規凝固療法の有効性を解析し、包括的診療アルゴリズムの確立を目指していく。

A. 研究目的

静脈血栓塞栓症 (VTE) は、近年エコーミークラス症候群としても国民からも注目されており、本邦においては増加傾向にある。本研究サブグループは、日本人における VTE の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、特発性血栓症 (VTE) の予知・予防のための対策確立を目的とする。

平成 29 (2017) 年 4 月に、「特発性血栓

性素因 (遺伝性血栓性素因に限る。)」が指定難病に認定され (告示番号 327)、重症型先天性プロテイン C (PC) 欠乏症患者らの小児期から成人への移行医療と助成が滞りなく行われるようになった。また、アンチトロンビン (AT)・PC・プロテイン S (PS) 欠乏症などの遺伝性血栓性素因について、血液内科をはじめとして、循環器、脳神経内科等多くの診療科の医師に周知される

ようになり、症例も集積されつつある。一方で、いまだに原因不明の VTE も多く、その発症原因とメカニズムを明らかにすることは重要である。

また、遺伝性血栓性素因を診断するには、活性を測定し、健常成人の基準値の下限未満であることが条件となるが、その活性測定に関していくつかの問題点が出てきた。たとえば、現在活性測定試薬は多く、測定原理も異なり、各医療機関におけるそれぞれの基準値も様々であるため、同一検体でも測定された活性値の判定が異なる場合がある。また、日本人特有の遺伝性血栓性素因である PS Tokushima 変異アレル保有者の PS 活性低下は中等度であり、スクリーニングが困難である。そこで、本研究サブグループでは、AT 試薬の標準化に向けて健常成人の AT 活性基準値の設定に関する検討や、近年開発された総 PS 測定系（総 PS 活性、総 PS 抗原量）を用いた PS Tokushima 変異診断の有効性についての検討も行った。

B. 研究方法

特発性血栓症サブグループは、平成29年度から31年度まで以下の研究に取り組んだ。

1. 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究(大賀ら)

1) 新生児血栓症遺伝子解析パネル検査の作成

新生児では PC、PS および AT の活性値から各因子欠乏による遺伝性血栓症を診断することが困難なため、効率的な遺伝子診断が必要となる。そこで、公益財団法人か

ずさ DNA 研究所の協力で、PC (*PROC*)、PS (*PROSI*) および AT (*SERPINC1*) を含む遺伝子解析パネル作成した。

2) 新生児血栓症の全国調査

全国の周産期母子医療センターと新生児・小児診療施設（総計 744 施設）を対象に全国調査を行い、血栓症の疫学を調査した。二次調査では、個別の症例調査と高次医療（移植医療、特異的因子補充療法、新規抗凝固療法等）の診療実績を問うものとした。

2. 遺伝性血栓性素因の分子病態解析

1) 先天性凝固阻止因子欠乏症患者の phenotype と genotype についての検討、ならびに変異 AT 蛋白の分子病態解析(森下ら)

先天性 AT、PC、PS 欠乏症が疑われ遺伝子解析を施行した発端者およびその家系員、228 家系 327 症例（AT : 52 家系 85 症例、PC : 76 家系 118 症例、PS : 100 家系 124 症例）を対象として、phenotype と genotype について検討した。

2) *SEPINC1* 遺伝子異常の分子病態解析(小嶋・松下ら)

21 症例の先天性 AT 欠乏症・異常症についてダイレクトシーケンスによる全エクソン解析をおこなった。全エクソン解析で変異を認めなかった場合、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) や定量 PCR にてゲノム上の遺伝子量解析を行った。遺伝子量解析で異常を認めた場合、Long-range PCR などで遺伝子の構造解析を行った。

3) 新たな遺伝性血栓性素因 AT 抵抗性 (ATR) の病態解析(小嶋・松下ら)

ATR 症例では、変異プロトロンビンから生じた異常トロンビンが AT による不活化に抵抗性をもつため静脈血栓リスクとなり、これまで Yukuhashi 変異 (Arg596Leu)、Belgrade 変異 (Arg596Gln)、および Padua 2 変異 (Arg596Trp) が血栓症リスクとして報告されている。今回、Arg596 以外での ATR 変異候補探索のため Na⁺結合領域 (Thr540、Arg541、Glu592、および Lys599) での単一ヌクレオチド置換変異体の凝固活性特性を調べた。

3. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究と診療ガイドラインの策定 (小林、森下ら)

アンケート調査の対象施設は日本産科婦人科学会周産期登録施設 415 施設とした。調査は 2 段階で、一次調査では施設の遺伝性血栓性素因患者の実態概要の把握と症例の有無について把握し、二次調査では遺伝性血栓性素因合併症例ありの施設に対し個票調査を行った。

4. 血栓性素因検査法の検討

1) スクリーニング検査として使用可能な ATR 検出法の開発 (小嶋・松下ら)

ATR 検出検査法を汎用血液凝固自動分析装置 ACL TOP500 CTS (IL) を用いた応用が可能かを検討した。

2) AT 活性測定試薬の標準化と健常成人における AT 活性基準値の設定 (森下ら)

参加 11 施設にて①基準試薬でサーベイランス試料を測定し、AT 国際標準品 (NIBSC) を用いて基準検量線を決定、②参加施設における試料の測定結果と基準検量線より AT 測定試薬毎の換算式を求め

た。次に、各施設において健常人成人血漿、述べ 214 例の AT 活性を測定し、この測定値を基準検量線との換算式による試薬間ハーモナイズを施行し、205 例における健常成人の AT 活性基準値算出を試みた。3) PS 活性測定の変動要因および診断特性の検討 (津田ら)

経口避妊薬内服、無月経など PS 活性に影響を与える要因を有する者を除いた PS Tokushima の野生型ホモ接合体 (Lys/Lys) 130 名、ヘテロ接合体 (Lys/Glu) 9 名について、総 PS 活性、総 PS 抗原量、PT-based PS 活性、free PS 抗原量を測定し、PS Tokushima 判定の診断特性を比較検討した。

5. 国際共同研究による遺伝性血栓性素因の人種差の検討 (津田ら)

東アジア (日本、韓国)、東南アジア (シンガポール)、東ヨーロッパ (ハンガリー)、南アメリカ (ブラジル) の 4 地域、5 カ国の研究者との国際共同研究の解析結果について統計解析を実施した。VTE 患者 1,074 名と健常者 1,789 名の合計 2,863 名を対象として、PS Tokushima、PC p.Arg189Trp、PC p.Lys193del の遺伝子型および臨床所見 (性、年齢、人種、VTE の種類) との関連について解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して、各施設の倫理委員会の承認を得た後に実施した。研究対象者には人権を配慮し、研究への参加は自由意思で書面にてインフォームドコンセントを得て施行した。

C. 研究結果

1. 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究(大賀ら)

1) 新生児血栓症遺伝子解析パネル検査

PROS1 とプラスミノゲン (*PLG*) はゲノム上の重複配列が多く、次世代シーケンサーを用いた単独解析では配列解析精度が低くなる可能性が予測されていたが、遺伝性 PC 欠乏症、無フィブリノゲン血症とプラスミノゲン異常症の家系で、Sanger 法と同様の結果が得られた。

2) 新生児血栓症の全国調査

一次調査票の回収率は 63.1% であり、対象として 117 症例が報告された。該当年の出生数で換算すると、年間推定患者数は 10 万出生対 3.45 例 (0.0035%) であった。

117 名に二次調査票を送付し、74 名で解析を行った結果、遺伝性 PC 欠乏症は 6 例報告された。新生児では、直接経口抗凝固薬 (DOAC) の使用例が 1 例報告され、プロトロンビン複合体濃縮製剤 (PCC) 使用例は報告されなかった。

2. 遺伝性血栓性素因の分子病態解析

1) 先天性凝固阻止因子欠乏症患者の phenotype と genotype についての検討、ならびに変異 AT 蛋白の分子病態解析 (森下ら)

先天性 AT 欠乏症は、PC、PS 欠乏症より発症年齢が若いこと、血栓症のリスクが高く家系内発症率が高いこと、妊娠を契機に発症することが多いこと等が明らかとなった。遺伝子変異同定率は AT 欠乏症が約 9 割と高く、遺伝子解析は確定診断の手法として有用である。新規の変異として、

AT 欠乏症では 3 変異: c.546delA (p.Lys182Asn fsX102)、c.657-660delCAAA、c.409G>T (p.Val105Leu)、PC 欠乏症では 2 変異: c.518T>C (p.Leu173Pro)、エクソン 7, 8 欠失、PS 欠乏症では 1 変異: イントロン G c.728-2A>C が同定された。

2) *SEPN1* 遺伝子異常の分子病態解析 (小嶋・松下ら)

AT 欠乏症・異常症 21 症例において、遺伝子解析を行い、大規模欠失 4 例を認め、Alu 関連のエクソン欠失と Alu 非関連 *SERPINC1* 構造異常がそれぞれ 2 例ずつ検出された。

3) 新たな遺伝性血栓性素因 ATR の病態解析 (小嶋・松下ら)

トロンビン Na⁺ 結合領域を構成するアミノ酸のミスセンス変異体は、多くが ATR を示すことが明らかになった。また、RCA スコアによる血栓リスク推定の結果、Lys599Arg 変異と Glu592Gln 変異は Yukhashi 変異や Belgrade 変異と同等の血栓リスクを呈するプロトロンビン異常症となることが示唆された。

3. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究と診療ガイドラインの策定 (小林・森下ら)

1) 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究

調査票の回収終了時点での一次調査回収数は 242 (58.6%)、5 年間の総分娩数が 722,933 件、遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩数が 599 例、二次調査票での回答症例は 541 例 (90.3%) であった。血栓性素因別では PS 欠乏症が圧倒的に多く 443 例 (総分娩数に対し 0.061%)、次いで AT 欠乏症

84 例 (同 0.012%)、PC 欠乏症 67 例 (同 0.009%)、その他 5 例であった。

2) 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療ガイドラインの策定

今回の全国調査研究の結果を基に蓄積されたデータの解析や文献を参考にしながら、適切な予知方法を盛り込んだ遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療ガイドラインの素案を策定した。Q & A 方式の診療ガイドラインの項目としては、下記の通りとなっている。

1. 遺伝性血栓性素因とは？
2. アンチトロンビン欠乏症とは？
3. プロテイン S 欠乏症とは？
4. プロテイン C 欠乏症とは？
5. 妊娠前の血栓性素因スクリーニングの必要性は？
6. 妊娠中に静脈血栓塞栓症が発症したら？
7. 血栓性素因保有妊婦の妊娠中の管理は？
8. 血栓性素因保有妊婦の分娩時の管理は？
9. 血栓性素因保有妊婦の分娩後の管理は？
10. 血栓性素因保有妊婦から出生した新生児の管理は？
11. 血栓性素因保有女性に対する不妊/不育症治療の注意点は？

4. 血栓性素因検査法の検討

1) スクリーニング検査として使用可能な ATR 検出法の開発 (小嶋・松下ら)

ATR 検出検査法を血液凝固自動分析装置に適用し、少量検体や多数検体の解析処理が可能となり、一般病院でもスクリーニン

グ検査として使用可能であることが示された。

2) AT 活性測定試薬の標準化と健常成人における AT 活性基準値の設定 (森下ら)

今回のサーベイ結果により、基準検量線を基に換算することで試薬間差および施設間差を軽減することが可能であると考えられた。今回の検討において健常成人の AT 活性基準値は 75.1~135.7%と算出され、AT 欠損症患者における AT 活性値を測定してその分布と比較したところ、その妥当性が示された。

3) PS 活性測定の変動要因および診断特性の検討 (津田ら)

凝固時間法による PS 活性の感度は 22.2%であり、スクリーニングには不適當であることを確認した。一方、総 PS 測定系 (比色法) による総 PS 活性の感度は 77.8%、総 PS 活性/総 PS 抗原量比では感度 100%、特異度 96.9%であった。

5. 国際共同研究による遺伝性血栓性素因の人種差の検討 (津田ら)

PS Tokushima、PC p.Arg189Trp、PC p.Lys193del は東アジア、東南アジアのモンゴロイドに分布する遺伝性血栓性素因であり、コーカソイド、ブラジル人 (コーカソイド、アフリカ黒人、アメリカインディアンの混血) には存在しないことが分かった。

D. 考察

特発性血栓症は診断基準・重症度分類が策定され指定難病に認定されたが、診療ガイドライン作成に向けての重要な課題が残っている。本研究サブグループは臨床ガ

イドライン策定という最終的な目標に向かって様々な活動を展開し、様々な成果を上げることができた。

新生児・小児期における遺伝性血栓症例を前向きに集積し、遺伝子検査と診療を行ってきた結果、臨床像の多様性と後天性因子が明らかになった。また、公益財団かずさDNA研究所との協力のもと、効率的な遺伝子解析パネルを作成することができたため、今後レジストリされた症例の検体を用いてその有用性を確立することができれば、診断効率の向上に貢献するものと思われる。さらに、新生児血栓症の全国調査で算出された年間推定患者数は、入院当たり0.039%となり、2012年度(0.063%)と2004年度(0.031%)の全国調査と同等であった(川口ら、日本産婦人科・新生児血液学会誌2012)。この結果は、推定患者数と遺伝子解析例の整合性が高いことより、大賀らが構築している疾患レジストリの悉皆性の高さを確認することができた。

遺伝性血栓性素因患者の phenotype と genotype の検討によると、先天性AT・PC・PS欠乏症は、遺伝子変異同定率、血栓症初発年齢、症状、家族歴、などがそれぞれ異なっており、個々の疾患の特徴をよく理解し診療にあたることで、再発予防あるいは家系内保因者の血栓予防において重要であることが示された。また、現在は異常の3つの疾患しか指定難病に認定されていないが、今後は、ATRなども特発性血栓症に含め、診療ガイドラインを作成する必要がある。

遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究で明らかになった遺伝性血栓性素因妊婦の総分娩数に対す

る頻度は、一般人口における発症頻度と比較すると非常に少ない。この事実は、周産期に診断されない症例も多く、血栓性素因自体は妊婦のVTEの強いリスク因子ではない可能性がある。ただし、AT欠乏症、とくに抗原と活性がともに低下するI型欠乏症では、周産期VTEの発症リスクは高いため注意を要する。なお、PS欠乏症の診断は妊婦では困難であり、妊娠中のPS活性の低下をもってPS欠乏症と診断されている症例も若干みられるため、二次調査票の解析を待たないと正確な症例数は把握できないと思われる。

血栓性素因の検査法の検討では、ATR検出検査が汎用血液凝固自動分析装置を用いてスクリーニング検査として実施可能であること、AT活性測定法の標準化された値をもとに妥当な基準値の設定が可能であること、PS遺伝子多型(PS Tokushima)の検出には総PS測定系によるは総PS活性/総PS抗原量比がスクリーニングだけでなく診断確定にも有用であることを明らかにした。これらの検討は、診断の向上に貢献すると思われる。

国際共同研究による血栓性素因の人種差の検討では、PS Tokushima、PC p.Arg189Trp、PC p.Lys193delの人種分布は、コーカソイドに主に分布する遺伝性血栓性素因の血液凝固第V因子遺伝子多型(FV Leiden)と第II因子遺伝子多型(FII G20210A)とは対照的であり、特発性血栓症の予防、治療において人種差を考慮する必要があることが明らかになった。

E. 結論

今後は、新生児・小児血栓症を早期に診

断し、適切な急性期治療と長期治療管理の方針を確立するために、全国の解析ネットワークを拡充し、血栓傾向を正確に評価するための凝固機能測定法の確立、パネル診断の解析効率の向上、また根治療法、特異的因子補充療法および新規凝固療法の有効性を解析し、包括的診療アルゴリズムの確立を目指していく。

また、遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査結果をもとに、欧米の論文報告や指針などを参考にして、診療ガイドラインの策定を近日中に実施する。さらには、成人発症の遺伝性血栓症患者の全国調査も現在実施中であり、その結果の解析ならびに、様々な検査法の検討結果も合わせて、遺伝性血栓性素因患者の診療ガイドライン策定に向けての準備を開始したい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Togashi T, Meguro-Horike M, Nagaya S, Sugihara S, Ichinohe T, Araiso Y, Yamaguchi K, Mori K, Imai Y, Kuzasa K, Horike SI, Asakura H, Watanabe A, Morishita E: Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC. *Thromb Res.* 2020 Apr;188:115-118. doi: 10.1016/j.thromres.2020.03.009. Epub 2020 Mar 10.
- 2) Yamada S, Okumura H, Morishita E, Asakura H: Complete hemostasis achieved by factor XIII concentrate administration in a patient with bleeding after teeth extraction as a complication of aplastic anemia and chronic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020 Mar 9. doi: 10.1097/ MBC.0000000000000902.
- 3) Watanabe S, Matsumoto S, Nakahara I, Ishii A, Hatano T, Mori M, Morishita E, Nagata I: A case of ischemic stroke with congenital protein C deficiency and carotid web successfully treated by anticoagulant and carotid stenting. *Front Neurol.* 2020 Feb 18;11:99. doi: 10.3389/fneur.2020.00099.
- 4) Horio T, Morishita E, Mizuno S, Uchino K, Hanamura I, Espinoza JL, Morishima Y, Kodera Y, Onizuka M, Kashiwase K, Fukuda T, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Takami A: Donor heme oxygenase-1 promoter gene polymorphism predicts survival after unrelated bone marrow transplantation for high-risk patients. *Cancers (Basel).* 2020 Feb 12;12(2):424. doi: 10.3390/cancers 12020424.
- 5) Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, Asakura H: Coagulation and

- fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. *Int J Hematol.* 2020 Apr;111(4):550-558. doi: 10.1007/s12185-019-02811-x.
- 6) Togashi T, Nagaya S, Nagasawa M, Meguro-Horike M, Nogami K, Imai Y, Kuzasa K, Sekiya A, Horike SI, Asakura H, Morishita E: Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):51-56. doi: 10.1007/s12185-019-02767-y.
- 7) Yamashita M, Komaki T, Tashiro K, Inada Y, Iwata A, Morishita E, Miura SI: Hereditary antithrombin deficiency presenting with deep venous thrombosis during the second pregnancy: A case report. *Intern Med.* 2020 Jan 15; 59(2): 235-239. doi: 10.2169/internalmedicine.3268-1.
- 8) Yamada S, Arahita M, Morishita E, Ichinose A, Asakura H: The first reported case of acquired haemophilia A in which bleeding episodes were successfully treated via administration of a single-dose mixture of activated factor VIIa/X. *Haemophilia.* 2019 Sep;25(5):e350-e352.
- 9) Ueda k, Morishita E, Shiraki H, Matsuoka S, Imashuku S: Aortic mural thrombus associated with congenital protein C deficiency in an elderly patient. *J Atheroscler Thromb.* 2020 Jan 1; 27(1): 100-103. doi: 10.5551/jat.48819.
- 10) Setaka T, Hirano K, Moriya K, Morita S, Shinakai T, Morishita E, Ichida T: Portal vein thrombosis in a patient with hereditary antithrombin deficiency. *Intern Med.* 2019 Jun 15;58(12):1733-1737. doi: 10.2169/internalmedicine.2295-18.
- 11) Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Doki N, Miyamura k, Mori T, akao S, Morishita E: Recipient ADAMTS13 single-nucleotide polymorphism predicts relapse after unrelated bone marrow transplantation of hematologic malignancy. *Int J Mol Sci,* 2019 Jan 8;20(1):214. doi: 10.3390/ijms20010214.
- 12) Esumi S, Morishita E, Yasuda M, Nakajima K, Imashuku S: Portal cavernoma cholangiopathy due to extrahepatic portal vein and supra-mesenteric vein thromboses associated with congenital protein C deficiency in a young adult. *Arch Clin Med Case Rep* 2019; 3 (6): 436-441.
- 13) Imai T, Shiraishi A, Nishiyama K,

- Ishimura M, Ohga S. Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan 28.
- 14) Ochiai M, Kurata H, Inoue H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Watabe S, Hiroma T, Nakamura T, Ohga S. Transcutaneous blood gas monitoring among neonatal intensive care units in Japan. *Pediatr Int*. 2020 Feb;62(2):169-174.
- 15) Taira R, Inoue H, Sawano T, Fujiyoshi J, Ichimiya Y, Torio M, Sanefuji M, Ochiai M, Sakai Y, Ohga S. Management of apnea in infants with trisomy 18. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Nov 25.
- 16) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol*. 2020 Jan;111(1):131-136.
- 17) Matsushita Y, Sakai Y, Torio M, Inoue H, Ochiai M, Yasuoka K, Kurata H, Fujiyoshi J, Ichiyama M, Taguchi T, Kato K, Ohga S; Neonatal Research Network of Japan (NRNJ). Association of perinatal factors of epilepsy in very low birth weight infants, using a nationwide database in Japan. *J Perinatol*. 2019 Nov;39(11):1472-1479.
- 18) Ochiai M, Nagata H, Tanaka K, Ihara K, Ohga S. Critical association of Pallister-Hall syndrome and congenital heart disease. *Pediatr Int*. 2019 Aug;61(8):827-828.
- 19) Ishimura M, Ohga S. [Cancer predisposition in inherited bone marrow failure syndromes and primary immunodeficiency diseases]. *Rinsho Ketsueki*. 2019;60(6):702-707.
- 20) Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome KI, Ohga S. Systemic Epstein-Barr Virus-Positive T/NK Lymphoproliferative Diseases With SH2D1A/XIAP Hypomorphic. *Front Pediatr*. 2019 May 21;7:183.
- 21) Yasuoka K, Inoue H, Egami N, Ochiai M, Tanaka K, Sawano T, Kurata H, Ichiyama M, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Sakai Y, Ohga S; Neonatal Research Network of Japan. Late-Onset Circulatory Collapse and Risk of Cerebral Palsy in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr*. 2019 Sep;212:117-123. e4.
- 22) Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S. Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with

- Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2019 Apr;39(3):264-266.
- 23) Ogiwara K, Nogami K, Mizumachi K, Nakagawa T, Noda N, Ohga S, Shima M. Hemostatic assessment of combined anticoagulant therapy using warfarin and prothrombin complex concentrates in a case of severe protein C deficiency. *Int J Hematol.* 2019 Jun;109(6):650-656.
- 24) Taguchi T, Yanagi Y, Yoshimaru K, Zhang XY, Matsuura T, Nakayama K, Kobayashi E, Yamaza H, Nonaka K, Ohga S, Yamaza T. Regenerative medicine using stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): a promising new treatment in pediatric surgery. *Surg Today.* 2019 Apr;49(4):316-322.
- 25) Fujiyoshi J, Yamaza H, Sonoda S, Yuniartha R, Ihara K, Nonaka K, Taguchi T, Ohga S, Yamaza T. Therapeutic potential of hepatocyte-like-cells converted from stem cells from human exfoliated deciduous teeth in fulminant Wilson's disease. *Sci Rep.* 2019 Feb 7;9(1):1535.
- 26) Kurata H, Ochiai M, Inoue H, Ichiyama M, Yasuoka K, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Honjo S, Sakai Y, Ohga S; Neonatal Research Network of Japan. A nationwide survey on tracheostomy for very-low-birth-weight infants in Japan. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Jan;54(1):53-60.
- 27) Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S. Posttransplant recipient-derived CD4(+) T-cell lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Mar;66(3):e27529.
- 28) Ichiyama M, Inoue H, Ochiai M, Ishimura M, Shiraishi A, Fujiyoshi J, Yamashita H, Sato K, Matsumoto S, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S. Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency. *J Perinatol.* 2019 Feb;39(2):212-219.
- 29) Sonoda Y, Yamamura K, Ishii K, Ohkubo K, Ihara K, Sakai Y, Ohga S. A Child with Prostaglandin I(2)- associated Thyrotoxicosis: Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019 May 28;11(2):207-210.
- 30) Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S. Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. *Pediatr Neonatol.* 2019 Aug;60(4):382-388.
- 31) Nagata H, Terashi E, Muraoka M, Uike K, Hirata Y, Tatewaki H, Fujita Y, Yamamura K, Ohga S: High incidence of ductal closure or narrowing at birth in patients

- with right ventricular outflow tract obstruction with normal orientation of the ductus arteriosus. *Cardiol Young*. Jan;29(1):54-58, 20, 2019.
- 32) Noguchi K, Nakazono E, Tsuda T, Jin X, Sata S, Miya M, Nakano S, Tsuda H: Plasma phenotypes of protein S Lys196Glu and protein C Lys193del variants prevalent among young Japanese women. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30:393-400.
- 33) Moffat KA, Kiencke V, Blanco AN, McLintock C, Peyvandi F, de Maat MPM, Adams MJ, Angchaisuksiri P, Nair S, Tsuda H, Haddad M, Renne T, Clark RC, Ross MT: International Society on Thrombosis and Haemostasis core curriculum project: core competencies in laboratory thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2019; 17:1848-1859.
- 34) Okamoto S, Suzuki N, Suzuki A, Suzuki S, Tamura S, Suzuki M, Takahashi N, Kojima T, Kanematsu T, Kojima T, Kiyoi H, Ishiguro N, Matsushita T. Successful Perioperative Combination of High-Dose FVIII Therapy Followed by Emicizumab in a Patient with Hemophilia A with Inhibitors. *TH Open*. 2019;3:e364-e366.
- 35) Odaira K, Tamura S, Suzuki N, Kakiyama M, Hattori Y, Tokoro M, Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T. Apparent synonymous mutation F9 c.87A>G causes secretion failure by in-frame mutation with aberrant splicing. *Thromb Res*. 2019; 179:95-103.
- 36) Tamura S, Hashimoto E, Suzuki N, Kakiyama M, Odaira K, Hattori Y, Tokoro M, Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T. Molecular basis of SERPINC1 mutations in Japanese patients with antithrombin deficiency. *Thromb Res*. 2019;178:159-170.
- 37) 森下英理子: 血液疾患における遺伝子検査の現状と展望 (1) 非腫瘍性疾患—凝固異常症の遺伝子検査を中心に—. 『血液検査を使いこなす』, 臨床病理レビュー特集第161号 2019; 122-126.
- 38) 森下英理子: 妊娠中・授乳中の抗凝固療法. 『妊娠と薬の使い方』, 日本医師会雑誌 2019;148(2):225-228.
- 39) 森下英理子: 特発性血栓症, 『指定難病ペディア 2019』. 日本医師会雑誌 2019;148・特別号(1):192.
- 40) 森下英理子: 血栓性素因の検査の際にプロテインCやプロテインSはいつ測定したらよいのか? *Medical Practice* 2020;37(4):625.
- 41) 森下英理子: 遺伝性血栓性素因. 医学のあゆみ 268(9):809-814, 2019.
- 42) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の予防と治

- 療指針. 岡元和文編著, 救急・集中治療最新ガイドライン 2020-' 21, 総合医学社, 東京, 2020; pp335-340.
- 43) 小林隆夫: 産科・婦人科領域の DIC. 丸山征郎編集, ファーマナビゲーターDIC 編改訂版. メディカルレビュー社, 東京, 2019;pp156- 165.
- 44) 小林隆夫: 産褥期の静脈血栓塞栓症. 猿田亨男, 北村惣一郎監修, 1361 専門家による 私の治療 2019-20 年度版. 日本医事新報社, 東京, 2019;pp1369-1371.
- 45) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症. 特集 妊産婦死亡をどう防ぐか I. 産婦人科の実際 2019;68(12): 1455-1463.
- 46) 小林隆夫: 連載「DIC 診療の新たな展開」第 6 回 産科 DIC における遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤の有用性. Thromb Med 2019;Vol. 9, No. 2:63-68.
- 47) 小林隆夫: 血液疾患合併妊娠. 永井良三総監修, 綾部琢哉, 大須賀穰編集, 産婦人科研修ノート. 診断と治療社, 東京, 2019;pp456- 459.
- 48) 杉浦和子, 尾島俊之, 浦野哲盟, 小林隆夫: わが国における経口避妊薬に関連した血栓塞栓症の年齢別発症数とその予後. 日産婦誌 71(3):546, 2019.
- 49) 津田博子: 2019 年度日本血栓止血学会岡本賞 Utako Award: ビタミン K 依存性タンパク質プロテイン S -機能と病態との関連- 日本血栓止血学会誌, 30(4): 642-651, 2019.
- 50) 梶山倫未, 安武健一郎, 森口里利子, 宮崎瞳, 阿部志磨子, 増田隆, 今井克己, 岩本昌子, 津田博子, 大部正代, 河手久弥, 上野宏美, 小野美咲, 川崎遥香, 能口健太, 市川彩絵, 鬼木愛子, 前田翔子, 中野修治: 食物摂取頻度調査報告 (FFQ 中村) で推定された女子大学生のナトリウム、カリウム摂取量の妥当性: 24 時間尿中排泄量との比較. 中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要. 51:105-111, 2019
- 51) 田村彰吾, 井上克枝, 尾崎由基男, 早川文彦, 小嶋哲人. CLEC-2/PDPN axis を介した細動脈近傍における骨髓巨核球造血微小環境. 臨床血液 2019;60:834-842.
- 52) Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Morishita E. Recipient *ADAMTS13* Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Relapse after Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancy. Int J Mol Sci. 2019 Jan 8;20(1).
- 53) Abe N, Oku K, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Mori R, Morishita E, Suzuki-Inoue K, Atsumi T. Potential therapeutics for antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Mod Rheumatol. 2018 Dec 17:1-21.
- 54) Kadohira Y, Yamada S, Hayashi T, Morishita E, Asakura H, Ichinose A. A discrepancy between

- prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors. *Int J Hematol.* 2018 Aug;108(2):145-150.
- 55) Kamijima S, Sekiya A, Takata M, Nakano H, Murakami M, Nakazato T, Asakura H, Morishita E. Gene analysis of inherited antithrombin deficiency and functional analysis of abnormal antithrombin protein (N87D). *Int J Hematol.* 2018 Apr;107(4):490-494.
- 56) Nagaya S, Akiyama M, Murakami M, Sekiya A, Asakura H, Morishita E. Congenital coagulation factor X deficiency: Genetic analysis of five patients and functional characterization of mutant factor X proteins. *Haemophilia.* 2018 Sep;24(5): 774-785. doi: 10.1111/hae.13606.
- 57) Yoshida R, Seki S, Hasegawa J, Koyama T, Yamazaki K, Takagi A, Kojima T, Yoshimura M: Familial pulmonary thromboembolism with a prothrombin mutation and antithrombin resistance. *J Cardiol Cases.* 17(6): 197-199, 2018.
- 58) Sanda N, Suzuki N, Suzuki A, Kanematsu T, Kishimoto M, Hasuwa H, Takagi A, Kojima T, Matsushita T, Nakamura S: Vwf K1362A resulted in failure of protein synthesis in mice. *Int J Hematol.* 107(4): 428-35, 2018
- 59) Tamura S, Suga Y, Tanamura M, Murata-Kawakami M, Takagi Y, Hattori Y, Kakihara M, Suzuki S, Takagi A, Kojima T: Optimisation of antithrombin resistance assay as a practical clinical laboratory test: development of prothrombin activator using factors Xa/Va and automation of assay. *Int J Lab Hematol.* 40(3): 312-319, 2018
- 60) Morikawa M, Umazume T, Hosokawa-Miyaniishi A, Watari H, Kobayashi T, Seki H, Saito S: Relationship between antithrombin activity and interval from diagnosis to delivery among pregnant women with early-onset pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Feb 3. doi: 10.1002/ijgo. 12780.
- 61) Koizumi J, Hara T, Sekiguchi T, Ichikawa T, Tajima H, Takenoshita N, Tanikake M, Suyama Y, Kaji T, Kato K, Sone M, Arai Y, Anai H, Kichikawa K, Fujieda H, Nishibe T, Yamada N, Nakamura M, Nakano T, Kunieda T, Kuriyama T, Sugimoto T, Takayama M, Kobayashi T, Goto S, Kanazawa M, Itou M, Shirato K: Multicenter investigation of the incidence of inferior vena cava filter fracture. *Jpn J Radiol.* 2018 Nov;36(11):661-668. doi: 10.1007/s11604- 018-0764-x. Epub 2018.
- 62) Sugiura K, Ojima T, Urano T, Kobayashi T. The incidence and

- prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: age-dependent difference in Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Sep;44(9):1766-1772. doi: 10.1111/jog.13706. Epub 2018.
- 63) Kuma H, Matsuda R, Nakashima A, Motoyama K, Takazaki S, Hatae H, Jin X, Tsuda T, Tsuda H, Hamasaki N: Protein S-specific activity assay system is not affected by direct oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2018; 168:60- 62.
- 64) Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S: Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. *Pediatr Neonatol.* 2018 Sep 24. pii: S1875-9572(18)30128-1.
- 65) Itami H, Hara S, Matsumoto M, Imamura S, Kanai R, Nishiyama K, Ishimura M, Ohga S, Yoshida M, Tanaka R, Ogawa Y, Asada Y, Sekita-Hatakeyama Y, Hatakeyama K, Ohbayashi C: Complement activation associated with ADAMTS13 deficiency may contribute to the characteristic glomerular manifestations in Upshaw-Schulman syndrome. *Thromb Res.* 2018 Oct;170:148-155.
- 66) Okuzono S, Ishimura M, Kanno S, Sonoda M, Kaku N, Motomura Y, Nishio H, Oba U, Hanada M, Fukushi JI, Urata M, Kang D, Takada H, Ohga S: Streptococcus pyogenes-purpura fulminans as an invasive form of group A streptococcal infection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018 Jul 9;17(1):31.
- 67) Uehara E, Nakao H, Tsumura Y, Nakadate H, Amari S, Fujinaga H, Tsutsumi Y, Kang D, Ohga S, Ishiguro A: Slow elevation in protein C activity without a PROC mutation in a neonate with intracranial hemorrhage. *AJP Rep.* 2018 Apr;8(2):e68-e70.
- 68) Matsunaga Y, Ishimura M, Nagata H, Uike K, Kinjo T, Ochiai M, Yamamura K, Takada H, Tanoue Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Hara T, Ohga S: Thrombotic microangiopathy in a very young infant with mitral valvuloplasty. *Pediatr Neonatol.* 2018 Dec;59(6):595-599.
- 69) 菅原夢穂, 小野 南月, 森下英理子, 高島 洋: プロテインC 遺伝子変異が同定された再発性脳静脈血栓症の1例. *臨床神経学*, Nov 29, cn-001221, 2018.
- 70) 榊佑介, 石東光司, 上床武史, 森下英理子, 杉森宏: 一過性脳虚血性発作を契機に診断し得た先天性プロテインC 欠損症の1例. *脳卒中*, 40(5):377-381, 2018.
- 71) 森下英理子: 抗凝固療法. *臨床血液*, 59(6): 774-783, 2018.

- 72) 長屋聡美、森下英理子：ホモシステイン。『腎と透析 ベッドサイド検査事典』（編集：「腎と透析」編集委員会），東京医学社，東京，2018年5月，pp108-110.
- 73) 森下英理子：血栓性素因の検査の進め方。『臨床に直結する血栓止血学 改訂2版』（編集：朝倉英策），中外医学社，東京，2018年10月，pp30-35.
- 74) 森下英理子：出血性素因の検査の進め方。『臨床に直結する血栓止血学 改訂2版』（編集：朝倉英策），中外医学社，東京，2018年10月，pp36-41.
- 75) 森下英理子：アンチトロンビン，プロテインS，プロテインC。『臨床に直結する血栓止血学 改訂2版』（編集：朝倉英策），中外医学社，東京，2018年10月，pp71-76.
- 76) 森下英理子，寺上貴子：DOACのAT・PC・PS測定への影響。『臨床に直結する血栓止血学 改訂2版』（編集：朝倉英策），中外医学社，東京，2018年10月，pp77-81.
- 77) 關谷暁子，森下英理子：先天性AT・PC・PS欠乏症の遺伝子検査。『臨床に直結する血栓止血学 改訂2版』（編集：朝倉英策），中外医学社，東京，2018年10月，pp82-84.
- 78) 森下英理子：Lp(a)，ホモシステイン。『臨床に直結する血栓止血学 改訂2版』（編集：朝倉英策），中外医学社，東京，2018年10月，pp151-153.
- 79) 森下英理子：稀な先天性凝固因子欠乏/異常症。『臨床に直結する血栓止血学 改訂2版』（編集：朝倉英策），中外医学社，東京，2018年10月，pp185-192.
- 80) 長屋聡美，森下英理子：先天性第X因子欠乏症の臨床と遺伝子検査。『臨床に直結する血栓止血学 改訂2版』（編集：朝倉英策），中外医学社，東京，2018年10月，pp193-195.
- 81) 森下英理子：アミロイドーシス。『臨床に直結する血栓止血学 改訂2版』（編集：朝倉英策），中外医学社，東京，2018年10月，pp272-276.
- 82) 森下英理子：先天性アンチトロンビン(AT)・プロテインC(PC)・プロテインS(PS)欠乏症。『臨床に直結する血栓止血学 改訂2版』（編集：朝倉英策），中外医学社，東京，2018年10月，pp424-431.
- 83) 森下英理子：多発性骨髄腫の凝固異常。日本臨床 76(7)：1262-1270，2018.
- 84) 森下英理子：特発性血栓症の診断と治療。Medical Practice 35(7)：1123-1128，2018.
- 85) 森下英理子：抗凝固薬の最近の話題。臨床血液 59(6)：774-783，2018.
- 86) 森下英理子：DIC診断に関連するその他の検査と意義。臨床検査 62(9)：1032-1042，2018.
- 87) 森下英理子：動脈硬化性疾患における血栓形成機序とスタチンの抗血栓作用。冠疾患誌 24：137-142，2018.
- 88) 小嶋哲人：プロテインC、プロテインS。ベッドサイド検査事典『腎と透析』編集委員会：編 腎と透析 Vol 84 2018増刊号 231-2333，2018.
- 89) 小嶋哲人：IX 治療薬ヘパリン類似物質 徹底ガイドDICのすべて 丸藤哲編 救急・集中治療臨時増刊号 総合医学社 東京 pp354-359，2018.

- 90) 小林隆夫: エビデンスからみる OC・EP 配合剤の血栓症リスクとマネジメン ト. *Female Hormone Digest* 第2回: 1-5, 2018.
- 91) 小林隆夫, 杉浦和子: 連載「周術期に留意すべき凝固異常」第4回 後天性血栓性素因～女性ホルモン剤～. *Thromb Med* Vol.8, No.3: 206-210, 2018.
- 92) 小林隆夫: 月経困難症治療におけるルナベル配合錠ULDの適正使用－血栓症リスクを考える－. 東京 no.194, i-vii, 2018.
- 93) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の予防と治療指針. 岡元和文編著, 救急・集中治療最新ガイドライン2018-'19, 総合医学社, 東京, pp327-331, 2018.
- 94) 小林隆夫: 産科領域における血栓塞栓症に対する薬物療法. *周産期医学* 48(1): 92-94, 2018.
- 95) Taniguchi F, Morishita E, Sekiya A, Nomoto H, Katsu S, Kaneko S, Asakura H, Ohtake S. Gene analysis of six cases of congenital protein S deficiency and functional analysis of protein S mutations (A139V, C449F, R451Q, C475F, A525V and D599TfsTer13). *Thromb Res.* 2017; 151:8-16.
- 96) Sekiya A, Hayashi T, Kadohira Y, Shibayama M, Tsuda T, Jin X, Nomoto H, Asakura H, Wada T, Ohtake S, Morishita E: Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 23(7):844-850, 2017.
- 97) Kadohira Y, Matsuura E, Hayashi T, Morishita E, Nakao S, Asakura H: A case of aortic aneurysm-associated DIC that responded well to a switch from warfarin to rivaroxaban. *Int Med.* 56(21), 2913-2917, 2017.
- 98) Sugiura-Ogasawara M, Omae Y, Kawashima M, Toyo-Oka L, Khor SS, Sawai H, Horita T, Atsumi T, Murashima A, Fujita D, Fujita T, Morimoto S, Morishita E, Katsuragi S, Kitaori T, Katano K, Ozaki Y, Tokunaga K: The first genome-wide association study identifying new susceptibility loci for obstetric antiphospholipid syndrome. *J Hum Genet.* 62(9):831-838, 2017.
- 99) Ando J, Masuda A, Iizuka K, Ochiai T, Shingai N, Yasuda H, Homma Y, Kobayashi E, Morishita E, Komatsu N: Factor XI deficiency as a result of a novel Tyr347Stop nonsense mutation in an elderly Japanese woman. *Geriatr Gerontol Int.* 17(6):1029-1031, 2017.
- 100) Kadohira Y, Yamada S, Matsuura E, Hayashi T, Morishita E, Nakao S, Asakura H: Aortic aneurysm-associated disseminated intravascular coagulation that responded well to a switch from warfarin to rivaroxaban. *Intern Med.* 56(21):2913-2917, 2017.
- 101) Moriyasu F, Furuichi Y, Tanaka A,

- Takikawa H, Yoshida H, Sakaida I, Obara K, Hashizume M, Kage M, Ohfuji S, Kitano S, Kawasaki S, Kokubu S, Matsutani S, Eguchi S, Shiomi S, Kojima T, Maehara Y, Kuniyoshi Y: Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics. *Hepatol Res.* 47(5): 373-386, 2017.
- 102) Miljic P, Gvozdenc M, Takagi Y, Takagi A, Pruner I, Dragojevic M, Tomic B, Bodrozic J, Kojima T, Radojkovic D, Djordjevic V: Clinical and biochemical characterization of the Prothrombin Belgrade mutation in a large Serbian pedigree: new insights into antithrombin resistance mechanism. *J Thromb Haemost.* 15(4):670-677, 2017.
- 103) Yamashita A, Nagae C, Mori M, Ashikaga T, Kojima T, Taki M.: First case report of hemophilia B Leyden in Japan. *Int J Hematol.* 106(1):135-137, 2017.
- 104) Tamura S, Murata-Kawakami M, Takagi Y, Suzuki S, Katsumi A, Takagi A, Kojima T: In vitro exploration of latent prothrombin mutants conveying antithrombin resistance. *Thromb Res.* 159:33-38, 2017.
- 105) Suzuki S, Nakamura Y, Suzuki N, Yamazaki T, Takagi Y, Tamura S, Takagi A, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T: Combined deficiency of factors V and VIII by chance coinheritance of parahaemophilia and haemophilia A, but not by mutations of either *LMANI* or *MCFD2*, in a Japanese family. *Haemophilia.* 24(1): e13-e16, 2018.
- 106) Kobayashi T, Kajiki M, Nihashi K, Honda G. Surveillance of the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with obstetrical disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 159: 109-115, 2017.
- 107) Ota S, Matsuda A, Ogihara Y, Yamada N, Nakamura M, Mori T, Hamada M, Kobayashi T, Ito M: Incidence, characteristics and management of venous thromboembolism in Japan during 2011. *Circ J.* 82(2): 555-560, 2018.
- 108) Otsuka Y, Ueda M, Nakazono E, Tsuda T, Jin X, Noguchi K, Sata S, Miyazaki H, Abe S, Imai K, Iwamoto M, Masuda T, Moriguchi R, Nakano S, Tsuda H: Relationship between plasma protein S levels and apolipoprotein C-II in Japanese middle-aged obese women and young nonobese women. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 20(1):39-47, 2018.
- 109) Yasutake K, Moriguchi R, Kajiyama T, Miyazaki H, Abe S, Masuda T, Imai K, Iwamoto M, Tsuda H, Obe M, Kawate H, Ueno H, Ono M, Goromaru R, Ohe K, Enjoji M, Tsuchihashi T,

- Nakano S: Interannual Study of Spot Urine-evaluated Sodium and Potassium Excretion in Young Japanese Women. *J Clin Hypertens.* 19:653-660, 2017.
- 110) Inoue H, Terachi S, Uchiumi T, Sato T, Urata M, Ishimura M, Koga Y, Hotta T, Hara T, Kang D, Ohga S: The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations. *Pediatr Blood Cancer.* 64(7): 2017.
- 111) Inoue H, Ochiai M, Yasuoka K, Tanaka K, Kurata H, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Suga S, Nonaka K, Taguchi T, Kato K, Ohga S, on behalf of the Neonatal Research Network of Japan (NRNJ): Early Mortality and Morbidity of the Infants with Birth Weight of 500 grams or less in Japan. *J Pediatr.* 190: 112-117. e3, 2017.
- 112) Kirino M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Kusuda T, Kinjo T, Ishimura M, Ohga S: Transient hemi-lower limb ischemia in the newborn: arterial thrombosis or persistent sciatic artery? *Am J Perinatol Reports.* 7:e13-16, 2017.
- 113) 森下英理子: 深部静脈血栓症・肺塞栓症の発症機序と危険因子. *日本医師会雑誌* 146(1): 22-26, 2017.
- 114) 森下英理子: 遺伝性血栓性素因の診断と治療. *臨床血液*58(7): 866-874, 2017.
- 115) 森下英理子: 動脈・静脈の疾患 (上) —最近の診断・治療動向— 静脈疾患の検査, *日本臨床* 75(増刊号4):196-200, 2017.
- 116) 森下英理子: 周術期に留意すべき凝固異常 第1回 先天性血栓性素因～先天性プロテインC・プロテインS欠損症. *Thrombosis Medicine* 12月, 2017.
- 117) 森下英理子: Diagnosis and treatment of inherited thrombophilia. *臨床血液* 58(7): 866-874, 2017.
- 118) 門平靖子, 森下英理子: DOAC療法が先天性血栓性素因に及ぼす影響. *日本血栓止血学会誌*29(1):20-27, 2018.
- 119) 田村彰吾、井上克枝、小嶋哲人: 巨核球造血の微小環境 特集・巨核球造血と血小板産生の新知見 *血液フロンティア* Vol. 27(6): 811-820, 2017.
- 120) 高木夕希、小嶋哲人: アンチトロンビンレジスタンス *Coagulation & Inflammation* 3(1): 27-31, 2017.
- 121) 小嶋哲人: 血栓止血学のトピックス *Cardio-Coagulation* 4(2), 53-58, 2017.
- 122) 朝倉英策, 高橋芳右, 内山俊正, 江口豊, 岡本好司, 川杉和夫, 小林隆夫, 瀧正志, 辻仲利政, 松下正, 松野一彦, 窓岩清治, 矢富裕, 和田英夫: 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版. *日本血栓止血学会誌* 28(3): 369-391, 2017.
- 123) 小林隆夫: 産褥期の静脈血栓塞栓症. 猿田享男, 北村惣一郎監修, 私の治療 2017-2018 年度版. 日本医事新報社, 東京, pp1541-1543, 2017.
- 124) 小林隆夫: 産科 DIC. 日本産婦人科・新生児血液学会編集 (小林隆夫, 瀧正

- 志, 板倉敦夫編集委員), 産婦人科・新生児領域の血液疾患診療の手引き. メディカルビュー社, 東京, pp97-108, 2017.
- 125) 小林隆夫: 血栓塞栓症合併妊娠. 日本産婦人科・新生児血液学会編集 (小林隆夫、瀧正志、板倉敦夫編集委員), 産婦人科・新生児領域の血液疾患診療の手引き. メディカルビュー社 東京, pp41-52, 2017.
- 126) 小林隆夫, 杉浦和子: わが国における女性ホルモン剤使用に関連する血栓塞栓症の現況. 日本生殖内分泌学会雑誌 22: 9-15, 2017.
- 127) 小林隆夫: 診療ガイドに基づいた静脈血栓塞栓症の予防と治療. 臨床血液 58(7): 875-882, 2017.
- 128) 小林隆夫: (2) 静脈血栓塞栓症の危険因子 7) 妊娠. 動脈・静脈の疾患 (上). 日本臨床 75 巻増刊号: 120-123, 2017.
- 129) 小林隆夫: 遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤. 産科と婦人科 84(5): 547-552, 2017
- 130) 小林隆夫: 女性と静脈血栓塞栓症. 日本医師会雑誌 146(1): 42, 2017.
- 131) 津田博子: 特発性血栓症. 臨床血液, 58 (10): 279-287, 2017.
- 132) 津田博子: 特発性血栓症 (遺伝性血栓性素因による) の診療ガイドライン策定に向けて. 第11回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム報告. 日本血栓止血学会誌, 28 (4): 566-567, 2017.
- 133) 津田博子: 静脈血栓症の遺伝要因, in 「動脈・静脈の疾患 (上)-最新の診断・治療の動向-」. 日本臨床, 75 (増刊号 4): 129-134, 2017
- 134) 市山正子, 井上普介, 井上裕文, 落合正行, 石村匡崇, 楠田剛, 山下博徳, 佐藤和夫, 堀田多恵子, 内海健, 康東天, 大賀正一: 新生児のプロテインC活性基準値と遺伝性プロテインC欠乏症の診断. 日本産婦人科新生児血液学会雑誌. 26:17-22, 2017.

2. 学会発表

- 1) Morishita E: Impact of direct oral anticoagulants on APC-cofactor activity of protein S assay - New method to test protein S -. XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, Australia, 2019. 7. 9-12.
- 2) Ochiai M, Ichiyama M, Ishimura M, Hotta T, Uchiumi T, Ishiguro A, Nishikubo T, Shima M, Suenobu T, Osamu O, Kang D, Ohga: Next-generation diagnostic strategy for pediatric-onset heritable thrombophilia in Japan. The 8th East Asia Hemophilia Forum, Tianjin, China, 2019. 8. 8-10.
- 3) Fukuda I, Hirayama A, Kazuo Kawasugi K, Kobayashi T, Maeda H, Nakamura M, Nakanishi N, Yamada N, Hayashi Y, Kidani Y, Okayama Y, Sunaya T, Sato S, Yamanaka S: The interim analysis of the rivaroxaban post marketing surveillance in Japanese patients with venous thromboembolism. The

- 11th Meeting of the German Japanese Society for Vascular Surgery, Oita, 2019. 9.6-7.
- 4) Kobayashi T: Diagnosis of DIC in Obstetrics: The Japanese scoring. XXVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, Australia, 2019. 7.8.
 - 5) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T: Epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan: Results of a national survey. XXVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, Australia, 2019. 7.7.
 - 6) Kobayashi T, Kajiki M, Nihashi K, Honda G: Safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with obstetrical disseminated intravascular coagulation (DIC). 8th International Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis, Madrid, 2019. 3.29.
 - 7) Tokoro M, Tamura S, Suzuki N, Kakihara M, Hattori Y, Odaira K, Suzuki S, Takagi A, Hayakawa F, Okamoto S, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T: A Complex F8 Rearrangement Associated with Template Switching and intlh-related Homologous Recombination in a Patient with Severe Hemophilia A. XXVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, Australia, 2019. 7.9-12.
 - 8) Odaira K, Tamura S, Suzuki N, Kakihara M, Hattori Y, Tokoro M, Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T: F9 c.87A>G is a Double-faced Deleterious Mutation which Causes a Synonymous and Inframed-mutant FIX due to an Aberrant mRNA Splicing. XXVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, Australia, 2019. 7.9-12.
 - 9) Kakihara M, Tamura S, Tokoro M, Odaira K, Hattori Y, Suzuki S, Hayakawa F, Ogawa M, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Kojima T: An Inv22-like F8 Inverted Disruption in Severe Hemophilia a Brothers Possibly Occurring from Template Switching between Sister Chromatids. XXVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, Australia, 2019. 7.9-12.
 - 10) Hattori Y, Tamura S, Suzuki N, Kakihara M, Suzuki S, Odaira K, Tokoro M, Hayakawa F, Okamoto S, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T: Genetic Abnormalities of Japanese Patient with Symptomatic-

- and Asymptomatic-dysfibrinogenemia. XXVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, Australia, 2019. 7.9-12.
- 11) Tsuda H, Noguchi K, Oh D, Bereczky Z, Lee L.H, Dusse L, Carvalho M, Kang D: Racial differences of protein S Tokushima and two protein C variants as genetic risk factors for venous thromboembolism. XXVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, Australia, 2019. 7.7.
- 12) Noguchi K, Nakazono E, Tsuda T, Jin X, Sata S, Miya M, Nakano S, Tsuda H: Genetic and phenotypic analyses of protein S Tokushima and two protein C variants on healthy Japanese young women. XXVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Melbourne, Australia, 2019. 7.7.
- 13) 山口孝一, 長屋聡美, 花村美帆, 谷口容, 森広太郎, 森下英理子: 可溶性血漿CLEC2の測定における検体安定性の検討. 第59回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会, 岐阜, 2020年2月23日.
- 14) 森広太郎, 長屋聡美, 今井湧太, 富樫朋貴, 丸山慶子, 小亀浩一, 大森健聖, 牧田友香, 山口孝一, 目黒牧子, 森下英理子: 当研究室で解析した先天性ア
- ンチトロンビン(AT)・プロテインC(PC)・プロテインS(PS)欠乏症の遺伝子解析ならびに臨床所見. 第59回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会, 岐阜, 2020年2月23日.
- 15) 山口孝一, 長屋聡美, 花村美帆, 谷口容, 森広太郎, 森下英理子: 可溶性血漿CLEC2の測定における検体安定性の検討. 第20回TTMフォーラム. 東京, 2020年2月29日.
- 16) 内藤澄悦, 家子正裕, 大村一将, 森下英理子, 日本AT標準化WG: アンチトロンビン活性測定試薬の標準化と健康成人におけるアンチトロンビン活性基準値の設定. 第20回TTMフォーラム. 東京, 2020年2月29日.
- 17) 山田真也, 奥村廣和, 森下英理子, 朝倉英策: 慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害薬使用による心血管イベント発症のリアルワールドデータ. 第20回TTMフォーラム. 東京, 2020年2月29日.
- 18) 中村昌史, 三木浩和, 大浦雅博, 川田知代, 堀太貴, 村井純平, 住谷龍平, 曾我部公子, 高橋真美子, 原田武志, 藤井志朗, 中村信元, 賀川久美子, 菅崎幹樹, 徳永尚樹, 池亀彰茂, 森下英理子, 安倍正博: クロスミキシングテストの特徴的な所見が診断の契機となったプレカリクレイン欠乏症の1例. 第59回日本血液学会中国四国地方会, 岡山, 2020年3月14日.
- 19) 今井湧太, 目黒牧子, 富樫朋貴, 九笹加菜, 關谷暁子, 堀家慎一, 朝倉英策, 森下英理子: 先天性アンチトロンビン欠乏症5症例における異常アンチトロ

- ンビン蛋白の機能解析. 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019 年 6 月 20 日-22 日.
- 20) 山田真也, 門平靖子, 荒幡昌久, 林朋恵, 森下英理子, 朝倉英策, 中尾眞二: 血漿由来第 X 因子活性化第 VII 因子製剤の単剤・単回投与で止血が得られた後天性血友病 A の 1 例. 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019 年 6 月 20 日-22 日.
- 21) 富樫朋貴, 長屋聡美, 長澤正之, 目黒牧子, 今井湧太, 九笹加菜, 關谷暁子, 堀家慎一, 朝倉英策, 森下英理子: 複合ヘテロ接合体性先天性第 X 因子欠乏症患者の遺伝子解析ならびに PPSB-HT による定期補充療法. 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019 年 6 月 20 日-22 日.
- 22) 九笹加菜, 目黒牧子, 長屋聡美, 杉原清香, 一戸辰夫, 今井湧太, 富樫朋貴, 關谷暁子, 堀家慎一, 朝倉英策, 渡邊淳, 森下英理子: PROC の 2 エクソン欠失を認めた先天性プロテイン C 欠乏症の一症例. 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019 年 6 月 20 日-22 日.
- 23) 山田真也, 奥村廣和, 森下英理子, 朝倉英策: 第 XIII 因子製剤が凝固・線溶に与える影響とその臨床的意義. 第 20 回日本検査血液学会学術集会, 天理, 2019 年 7 月 6 日-7 日.
- 24) 寺上貴子, 森下英理子, 宮嶋良康, 中出祐介, 大江宏康, 森三佳, 林研至, 朝倉英策, 酒井佳夫, 和田隆志: 当院における下肢静脈エコー検査の現状. 第 20 回日本検査血液学会学術集会, 天理, 2019 年 7 月 6 日-7 日.
- 25) 荒幡昌久, 林朋恵, 門平靖子, 森下英理子, 朝倉英策: 一過性に抗リン脂質抗体陽性を示した造血幹細胞移植後の成人水痘の 1 例. 第 20 回日本検査血液学会学術集会, 天理, 2019 年 7 月 6 日-7 日.
- 26) 山口孝一, 荒幡昌久, 山下剛史, 上田幹夫, 山田真也, 奥村廣和, 高松博幸, 朝倉英策, 中尾眞二, 森下英理子: 多発性骨髓腫患者と血栓塞栓症の関連. 第 2 回日本腫瘍循環器学会学術集会, 旭川, 2019 年 9 月 21 日-22 日.
- 27) 荒幡昌久, 森下英理子, 山崎宏人, 貫井友貴, 門平靖子, 朝倉英策, 中尾眞二: 抗リン脂質抗体症候群による血栓症との鑑別に苦慮した腸管気腫症合併感染性心内膜炎の 1 例. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月 11 日-13 日.
- 28) 谷口容, 野本明華, 高見昭良, Luis Espinoza, 鬼塚真仁, 柏瀬貢一, 森島 泰雄, 福 隆浩, 小寺良尚, 土岐典子, 宮村耕一, 森毅彦, 中尾眞二, 森下英理子: 悪性リンパ腫への非血縁者間骨髓移植に ADAMTS 一塩基多型は有意な影響を及ぼさない. 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京, 2019 年 10 月 11 日-13 日.
- 29) 内藤澄悦, 家子正裕, 森下英理子, 日本 AT 標準化 WG: 指定難病に即したアンチトロンビン活性基準値の標準化への試み. 第 66 回日本臨床検査医学会学術集会, 岡山, 2019. 11. 21-24.

- 30) 金重里沙, 清水直人, 吉田美香, 關谷暁子, 奥健志, 森下英理子, 家子正裕, 野島順三:市販 ELISA キットと自動分析装置による抗リン脂質抗体価の比較. 第7回学術集会日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ, 東京, 2019年12月7日.
- 31) 吉田美香, 關谷暁子, 金重里沙, 奥健志, 森下英理子, 家子正裕, 野島順三:自動分析装置を用いた抗リン脂質抗体測定 of 標準化 - 3社の自動分析装置による抗体価および陽性率の比較. 第7回学術集会日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ, 東京, 2019年12月7日.
- 32) 齋藤和幸, 小林正樹, 和田義明, 森下英理子:脳静脈血栓症を発症した先天性プロテインC血栓症の32歳男性例. 第231回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2019年12月7日.
- 33) 江角隼, 安田光徳, 中島貫太, 今宿晋作, 森下英理子:先天性プロテインC欠損症による門脈血栓を契機にPortal cavernoma cholangiopathyを生じた一例. 第226回日本内科学会近畿地方会, 大阪, 2019年12月21日.
- 34) 森下英理子:造血器悪性腫瘍関連血栓症—多発性骨髄腫と血栓症—, 多発性骨髄腫診療を考える会, 金沢, 2019年1月18日.
- 35) 森下英理子:多発性骨髄腫と血栓症, Multiple Myeloma のトータルマネジメント〜Bone & Thrombosis〜, 京都, 2019年2月7日.
- 36) 森下英理子:未発症の先天性アンチトロンビン欠乏症ヘテロ接合体保持者が血栓症を発症するまで, 第13回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム, 東京, 2019年2月16日.
- 37) 關谷暁子, 吉田美香, 本木由香里, 金重里沙, 家子正裕, 森下英理子, 野島順三:抗リン脂質抗体値測定 of 標準化に向けた自動分析装置による測定法の有用性, 第13回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム, 東京, 2019年2月16日.
- 38) 森下英理子:がん患者における血栓症, 泌尿器腫瘍と血栓症を考える会, 金沢, 2019年3月1日.
- 39) 山田真也, 奥村廣和, 森下英理子, 朝倉英策:第XIII因子製剤投与により完全止血を得た再生不良性貧血、慢性DIC合併抜歯後出血例, 第19回T T Mフォーラム, 東京, 2019年3月2日.
- 40) 森下英理子:血友病診療ガイドラインの実践, 出血性疾患と抗体治療セミナー, 金沢, 2019年3月22日.
- 41) 落合正行, 市山正子, 石村匡崇, 大賀正一:平成30年度進捗報告 平成30年度 難治性疾患等政策研究事業「新生児・乳児に発症する特発性血栓症の病態解明および治療管理法と根治療法の確立に関する研究」. 第1回班会議, 福岡, 2019年1月11日.
- 42) 市山正子, 石村匡崇, 落合正行, 石黒精, 末延聡一, 山座孝義, 西久保敏也, 嶋緑倫, 堀田多恵子, 内海健, 康東天, 大賀正一:平成30年度 難治性疾患等政策研究事業「新生児・乳児に発症する特発性血栓症の病態解明および治療管理法と根治療法の確立に関する

- 研究」. 平成30年度AMED6事業報告会, 東京, 2019年2月7-8日.
- 43) 落合正行, 市山正子, 石村匡崇, 大賀正一: 令和元年度進捗報告 1. 新生児血栓症の全国調査報告 2. 遺伝子パネル検査の検証 令和元年度 難治性疾患等政策研究事業「新生児・乳児に発症する特発性血栓症の病態解明および治療管理法と根治療法の確立に関する研究」第1回班会議, 福岡, 2019年11月8日.
- 44) Nina Lehartová, 落合正行, 安岡和昭, 藤吉順子, 井上普介: Standard erythroferrone levels in very low birth weight infants during the neonatal period. 第64回日本新生児成育医学会学術集会, 鹿児島, 2019年11月27日-29日.
- 45) 井上普介, 澤野徹, 藤吉順子, 金城唯宗, 落合正行: 18トリソミー児の無呼吸に対する管理と予後 第64回日本新生児成育医学会学術集会, 鹿児島, 2019年11月27-29日.
- 46) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 岩手県立中央病院医療安全研修会, 盛岡, 2020年2月14日.
- 47) 小林隆夫: 遺伝性血栓性素因妊婦の周産期管理ー全国調査結果を踏まえてー. 先天性アンチトロンビン欠乏症セミナー, 東京, 2020年2月8日.
- 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～. VTE 医療安全セミナー2019 in 沖縄. 那覇, 2019年12月21日.
- 49) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー2019 in 静岡. 静岡, 2019年11月23日.
- 50) 小林隆夫: 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー2019 in 熊本. 熊本, 2019年11月10日.
- 51) 小林隆夫: 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー2019 in 青森. 青森, 2019年10月26日.
- 52) 小林隆夫: 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー2019 in 水戸. 水戸, 2019年10月14日.
- 53) 小林隆夫: 「血栓症ってどんな病気? 予防が大切!」産婦人科疾患と血栓症って関係あるの? 世界血栓症デー日本・市民公開講座 2019 北九州, 小倉, 2019年10月12日.
- 54) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー2019 in 久留米, 久留米, 2019年9月23日.
- 55) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 獨協医科大学埼玉医療センター医療安全講習会. 越谷, 2019年9月18日.
- 56) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー2019 in 奈良, 奈良, 2019年8月3日.
- 57) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 豊橋市民病院 VTE 予防セミナー. 豊橋, 2019年7月24日.

- 58) 小林隆夫：産科 DIC スコア改訂の是非を問う。第 29 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会基調講演，名古屋，2019 年 6 月 7 日。
- 59) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。第 11 回広島県臨床工学技士会学術大会 共催学術セミナー。広島，2019 年 6 月 2 日。
- 60) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。VTE 医療安全セミナー2019 in 旭川。旭川，2019 年 5 月 25 日。
- 61) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。VTE 医療安全セミナー2019 in 横浜。横浜，2019 年 5 月 11 日。
- 62) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。VTE 医療安全セミナー2019 in 米子。米子，2019 年 4 月 20 日。
- 63) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。社会保険田川病院 VTE セミナー。田川，2019. 3. 22
- 64) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。VTE 医療安全セミナー in 広島。広島，2019. 3. 9
- 65) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。VTE 医療安全セミナー in 多摩。立川，2019. 2. 23
- 66) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。VTE 医療安全セミナー in 福岡。福岡，2019. 2. 10
- 67) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～。VTE 医療安全セミナー in 埼玉。大宮，2019. 1. 26
- 68) 小林隆夫：OC/LEP に関連する静脈血栓症—SHBG と APC-sr の意義。第 40 回日本エンドメトリオーシス学会ランチョンセミナー。東京，2019. 1. 20
- 69) 能口健太，中園栄里，津田友秀，金秀日，佐田志穂子，宮真南，中野修治，津田博子。日本人若年女性における血液凝固制御因子プロテイン S，プロテイン C 遺伝子多型と血中活性・抗原量の検討。第 41 回日本血栓止血学会学術集会，津，2019 年 6 月 22 日。
- 70) 津田博子：総プロテイン S 測定系の診断特性の検討 - PS Tokushima 判定および SSC/ISTH 標準血漿の値付け-。第 8 回プロテイン S 研究会シンポジウム「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による）～診断の現状と課題」，第 41 回日本血栓止血学会学術集会，津，2019 年 6 月 22 日。
- 71) 能口健太，中園栄理，津田友秀，金秀日，佐田志穂子，宮真南，中野修治，津田博子：日本人若年女性における血液凝固制御因子プロテイン S，プロテイン C 遺伝子多型と血中活性・抗原量についての検討。第 22 回日本病態栄養学会年次学術集会，京都，2019 年 1 月 26 日。
- 72) 宮真南，能口健太，中野修治，津田博子：日本人若年成人女性における β_3 アドレナリン受容体遺伝子多型 Trp64Arg と身体・血液指標との関連。第 22 回日本病態栄養学会年次学術集会，京都，2019 年 1 月 25 日。
- 73) 田村彰吾，高木明，早川文彦，小嶋哲人：シンポジウム「最近の血栓止血異常のとらえかた～検査室や研究室か

- ら〜」SY-2 先天性凝固異常症の遺伝子解析 「解析の Strategy と Pitfall」. 第 20 回日本検査血液学会学術集会, 天理, 2019 年 7 月 6 日.
- 74) 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 鈴木幸子, 田村彰吾, 高木明, 小嶋哲人, 松下正: プロトロンビン R593L マウスの作製と解析, 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019 年 6 月 20 日-22 日.
- 75) 所真昼, 田村彰吾, 鈴木伸明, 垣原美紗樹, 服部有那, 大平晃也, 鈴木幸子, 高木明, 早川文彦, 岡本修一, 兼松毅, 松下正, 小嶋哲人: int1h-1 を介した組換えではあるが Inv1 ではなく F8 イントロン 1 での複雑な大規模欠失挿入変異による重症血友病 A. 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019 年 6 月 20 日-22 日.
- 76) 大平晃也, 田村彰吾, 所真昼, 垣原美紗樹, 服部有那, 鈴木幸子, 高木明, 早川文彦, 岡本修一, 兼松毅, 鈴木伸明, 松下正, 小嶋哲人: F9 サイレント変異 c.87A > G(p. Thr29 =) に起因するスプライシング異常の分子病態解析. 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019 年 6 月 20 日-22 日.
- 77) 早川友梨, 田村彰吾, 鈴木伸明, 大平晃也, 垣原美紗樹, 服部有那, 所真昼, 河島史華, 鈴木幸子, 早川文彦, 高木明, 岡本修一, 兼松毅, 松下正, 小嶋哲人: 新規伸長型変異を認めた先天性血液凝固第 XI 因子欠乏症の 1 例. 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019 年 6 月 20 日-22 日.
- 78) 鈴木幸子, 垣原美紗樹, 服部有那, 大平晃也, 所真昼, 河島史華, 早川友梨, 岡本修一, 兼松毅, 中野知子, 今井健史, 牛田貴文, 森山佳則, 小谷友美, 鈴木伸明, 田村彰吾, 早川文彦, 小嶋哲人, 松下正: 産科関連静脈血栓症における血栓性素因検索 -名古屋大学医学部附属病院における症例 第 2 報-. 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019 年 6 月 20 日-22 日.
- 79) 兼松毅, 鈴木伸明, 岡本修一, 鈴木敦夫, 川上萌, 三田直美, 田村彰吾, 小嶋哲人, 清井仁, 松下正: 特発性血小板減少性紫斑病の病勢に対しサイトメガロウイルス再活性化の関与が疑われた 2 例. 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 津, 2019 年 6 月 20 日-22 日.
- 80) Kojima T: Antithrombin resistance: a unique inherited thrombophilia. Symposium 2: Enlarging horizon of thrombosis and hemostasis: emerging new therapeutic targets The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo, 2018. 6. 28-30.
- 81) Hattori Y, Takagi Y, Kakihara M, Suzuki S, Odaira K, Tokoro M, Tamura S, Suzuki N, Matushita T, Kojima T: Functional analysis of a variant fibrinogen from dysfibrinogenemia patient with cerebral (P1-26) The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo, 2018. 6. 28-30.
- 82) Kakihara M, Tamura S, Hattori Y, Suzuki S, Odaira K, Tokoro M,

- Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Kojima T: Haploid origin of unusual Inv22 X-chromosome carrying wild-type telomere region in severe hemophilia A patients. The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo, 2018.6.28-30.
- 83) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T, National survey of thromboembolism patients among Japanese users of female hormones. The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (APSTH), Sapporo, 2018.6.29
- 84) 大平晃也, 田村彰吾, 坂根寛人, 所真昼, 垣原美紗樹, 服部有那, 橋本恵梨華, 鈴木幸子, 高木夕希, 高木明, 兼松毅, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 松下正, 小嶋哲人: スプライシング異常を引き起こす血液凝固第 IX 遺伝子サイレント変異・血友病 B 分子病態. 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018 年 6 月 28-30 日
- 85) 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 高橋伸典, 田村彰吾, 兼松毅, 高木明, 小嶋俊久, 清井仁, 小嶋哲人, 石黒直樹, 松下正: 血友病 A において関節症の進行抑制には出血抑制よりも高い FVIII 活性が必要である. 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018 年 6 月 28-30 日
- 86) 鈴木幸子, 高木夕希, 坂根寛人, 橋本恵梨華, 垣原美紗樹, 服部有那, 大平晃也, 所真昼, 田村彰吾, 高木明, 鈴木敦夫, 鈴木伸明, 松下正, 山崎鶴夫, 小嶋哲人: 血液凝固第 V 因子欠乏症を合併する血友病 A 症例: 第 2 報・凝血学的評価. 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018 年 6 月 28-30 日
- 87) 鈴木敦夫, 鈴木伸明, 兼松毅, 岸本磨由子, 田村彰吾, 高木明, 川上萌, 梶浦容子, 小嶋哲人, 松下正: 凝固一段法と合成基質法による第 VIII 因子活性測定において乖離を示した血友病 A 症例. 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018 年 6 月 28-30 日
- 88) 兼松毅, 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 高木明, 岸本磨由子, 川上(村田)萌, 田村彰吾, 三田直美, 小山大輔, 小嶋哲人, 清井仁, 松下正: ループプスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群(LAHPs)の 2 例. 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018 年 6 月 28-30 日
- 89) 勝見章, 渡辺浩, 松下正, 小嶋哲人: 臨床研究 DB システム D☆D を用いた静脈血栓塞栓症の発症率推計. 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018 年 6 月 28-30 日
- 90) 三田直美, 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 兼松毅, 岸本磨由子, 高木明, 小嶋哲人, 松下正, 中村栄男: VWF K1362A ノックインマウスの解析. 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018 年 6 月 28-30 日
- 91) 高木明, 田村彰吾, 小嶋哲人: アンチプロトロンビン抵抗性の診断—凝検査法を中心に— (SY1-3) 第 19 回日本検査血液学会学術集会、大宮, 2018 年 7 月 21~22 日
- 92) 田村彰吾, 高木明, 藤岡亮也, 服部有那, 垣原美紗樹, 高木夕希, 鈴木幸子,

- 小嶋哲人：血漿検体測定を目指したアンチトロンビン抵抗性凝固第X因子検出法の構築．第19回日本検査血液学会学術集会，大宮，2018年7月21～22日
- 93) Tamura S, Suzuki-Inoue K, Ozaki Y, Kojima T: Peri-arteriolar megakaryopoietic microenvironment via reciprocal CLEC-2/PDPN axis mouse bone marrow. 第80回日本血液学会学術集会、大阪、2018年10月12～14日
- 94) Hattori Y, Tamura S, Kakihara M, Suzuki S, Odaira K, Tokoro M, Hayakawa H, Kanemetsu T, Suzuki N, Matsushita T, Kojima T: Molecular genetic analysis of dysfibrinogenemia including novel mutations with thrombosis. 第80回日本血液学会学術集会、大阪、2018年10月12～14日
- 95) Katsumi A, Ikeno S, Watanabe H, Matsushita T, Kojima T: Relevance of venous thromboembolism in a single institut. 第80回日本血液学会学術集会、大阪、2018年10月12～14日
- 96) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．VTE医療安全セミナー in 釧路．釧路，2018.12.15
- 97) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．VTE医療安全セミナー in 神戸．神戸，2018.12.8
- 98) 小林隆夫：リスク評価と予防こそが最高の武器～VTE予防システムの確立と内科入院患者の取り組み～．第13回医療の質・安全学会学術集会教育セミナー．名古屋，2018.11.24
- 99) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．VTE医療安全セミナー in 函館．函館，2018.11.10
- 100) 小林隆夫：わが国におけるOC/LEP使用時の血栓塞栓症の現状と課題．千葉産婦人科研究会特別講演．千葉，2018.11.1
- 101) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．熊本赤十字病院医療安全研修会．熊本，2018.10.26
- 102) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．VTE医療安全セミナー in 千葉．柏，2018.10.20
- 103) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．小倉医療センター平成30年度第1回医療安全管理研修．北九州，2018.9.28
- 104) 小林隆夫：先天性AT欠乏症の周産期管理．先天性AT欠乏症セミナー．東京，2018.9.22
- 105) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～．宮崎大学医学部附属病院医療安全講演会．宮崎，2018.9.14
- 106) 小林隆夫：院内における静脈血栓塞栓症のリスク評価と予防対策．徳島大学病院平成30年度安全管理研修会．徳島，2018.9.7
- 107) 小林隆夫：OC・LEP配合剤の血栓症リスクと管理．沼津産婦人科医会講演会．沼津，2018.8.31

- 108) 小林隆夫: 院内における肺血栓塞栓症の予防対策. 住友病院平成30年度第1回リスクマネージメント大会. 大阪, 2018. 6. 5
- 109) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 下関市立病院医療安全講演会. 下関, 2018. 5. 25
- 110) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 湘南藤沢徳洲会病院 VTE 医療安全セミナー, 藤沢, 2018年3月13日.
- 111) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第33回VTE医療安全セミナー in 福岡. 福岡, 2018年3月3日.
- 112) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第32回VTE医療安全セミナー in 茨城. 筑波, 2018年2月15日.
- 113) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー in 名古屋. 名古屋, 2018年2月10日.
- 114) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE 医療安全セミナー in 徳島. 徳島, 徳島, 2018年1月27日.
- 115) 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 平成29年度長崎県臨床工学技士会主催 第3回医療機器関連学術セミナー. 長崎, 2018年1月20日.
- 116) Hirayama AT, Fukuda I, Kawasugi K, Kobayashi T, Nakanishi N, Nakamura M, Maeda H, Yamada N, Takeichi M, Okayama Y, Sunaya T, Ohashi Y, Sakaguchi T, Yamamoto N, Yamanaka S. The Interim Analysis of the Xarelto Post-marketing Surveillance in Japanese Patients with Venous Thromboembolism. 第82回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2018. 3. 23
- 117) 津田博子: 血中プロテインS濃度とアポリポタンパク質C-IIの関連、第7回プロテインS研究会シンポジウム「血液凝固制御因子プロテインS～最新の話題」. 第40回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018年6月29日
- 118) Noguchi K, Nakazono E, Miya M, Sata S, Tsuda H: Genetic and functional analyses of two protein C gene mutations on healthy Japanese young women. 10th Congress of Asian-Pacific Soc. Thromb. Haemost, Sapporo, Japan, Jun 30, 2018
- 119) Tsuda H: Investigation into racial differences in genetic risk factor for venous thromboembolism. “Plasma coagulation inhibitors”, 64th Annual SSC Meeting of Int. Soc. Thromb. Haemost., Dublin, Ireland, July 19, 2018
- 120) Tsuda H: Total protein S assay system: Clinical significance and pre-analytical quality control. 8th Annual World Congress of Molecular & Cell Biology-2018, Fukuoka, Japan, Oct 16, 2018
- 121) Otsuka Y, Ueda M, Nakazono E, Tsuda T, Jin X, Noguchi K, Sata S,

- Miyazaki H, Abe S, Imai, K, Iwamoto M, Masuda T, Moriguchi R, Nakano S, and Tsuda H: Relationship between plasma protein S levels and apolipoprotein C-II in Japanese middle-aged obese women and young nonobese women. 第20回日本血液学会学術集会, 大阪, 2018年10月12日
- 122) 津田博子: 血中プロテイン S 濃度はアポリポタンパク質 C- II と正に相関する. 第65回日本臨床検査医学会総会, 東京, 2018年11月16日
- 123) 市山正子, 井上普介, 白石暁, 石村匡崇, 藤吉順子, 山下博徳, 佐藤和夫, 落合正行, 大賀正一: 遺伝性プロテインC欠乏症新生児を予測するための血漿プロテインC/S活性比: 第121回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018年4月20~22日.
- 124) 金城唯宗, 井上普介, 藤吉順子, 市山正子, 落合正行, 高畑靖, 原寿郎, 大賀正一: 一過性異常骨髄増殖症を合併したDown症候群における肝障害の進行と血清ケモカイン値の関連: 第28回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会, 宮崎, 2018年6月15日
- 125) 安岡和昭, 田中幸一, 井上普介, 藤吉順子, 松下悠紀, 落合正行, 古賀友紀, 松浦俊治, 田口智章, 大賀正一: 生体肝移植を施行した一過性骨髄異常増殖症の1例: 第28回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会, 宮崎, 2018年6月15日.
- 126) 園田素史, 石村匡崇, 市山正子, 藤吉順子, 井上普介, 落合正行, 大賀正一: 新生児HSV関連血球貪食性リンパ組織球症 (HSV-HLH) ~病態と予後因子の検討~: 第28回日本産婦人科・新生児血液学会, 宮崎, 2018年6月16日
- 127) 大賀正一, 市山正子, 落合正行, 石村匡崇, 石黒精, 末延聡一, 西久保敏也, 高橋幸博, 嶋緑倫, 瀧正志, 堀田多恵子, 内海健, 康東天: シンポジウム「小児の遺伝性血栓性素因の特徴とその治療」: 第19回日本検査血液学会学術集会, さいたま, 2018年7月22日
- 128) 井上普介, 江上直樹, 安岡和昭, 澤野徹, 市山正子, 藤吉順子, 金城唯宗, 落合正行, 大賀正一: 一過性異常骨髄増殖症における肝障害と血清ケモカイン値の推移との関連: 第63回日本新生児成育医学会学術集会, 東京, 2018年11月22~24日.
- 129) 市山正子, 江上直樹, 安岡和昭, 澤野徹, 井上普介, 藤吉順子, 落合正行, 大賀正一: 新生児発症遺伝性プロテインC欠乏症の効率的診断法に関する検討: 第63回日本新生児成育医学会学術集会, 東京, 2018年11月22~24日.
- 130) Abe N, Oku K, Amengual O, Yasuda D, Mori R, Morishita E, Suzuki-Inoue K, Atsumi T: Efficacy of treatments for antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. APSTH, Sapporo, 2018. 6. 28-30.
- 131) Nishioka K, Morishita E, Furukawa N, Imanaka S, Noguchi T, Kajihara H, Horie K: A case of congenital coagulant factor V deficiency that

- has been disclosed after the incidence of repeated postpartum hemorrhage. APSTH, Sapporo, 2018. 6. 28-30.
- 132) Morishita E: Molecular basis and thrombotic manifestations of antithrombin deficiency in Japanese patients, 64th Annual SSC meeting of ISTH, Dublin, 2018. 7. 18-21.
- 133) 木村浩, 大辻道雄, 大槻希美, 森下英理子: 難治性下腿潰瘍を伴った 48XXXY/47XXY モザイク型 Klinefelter 症候群の 1 例. 第 117 回日本皮膚科学会総会, 広島, 2018 年 5 月 31 日~6 月 3 日.
- 134) 長屋聡美, 秋山正志, 關谷暁子, 朝倉英策, 森下英理子: 先天性第 X 因子欠乏症 5 症例から検出された遺伝子変異を有する変異型第 X 因子蛋白の機能解析. 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018 年 6 月 28 日~6 月 30 日.
- 135) 山田真也, 門平靖子, 荒幡昌久, 林朋恵, 森下英理子, 菅幸生, 朝倉英策, 中尾眞二: ヘパリン類・トラネキサム酸併用療法の週末期固形癌 DIC への効果, 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018 年 6 月 28 日~6 月 30 日.
- 136) 阿部靖矢, 奥健志, Olga Amengual, 藤枝雄一郎, 加藤将, 坊垣暁之, 保田晋助, 森臨太郎, 森下英理子, 井上克枝, 渥美達也: 抗リン脂質抗体関連血小板減少症に対する治療法: システムティックレビューとメタ解析. 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 2018 年 6 月 28 日~6 月 30 日.
- 137) 森下英理子: 静脈血栓塞栓症の病態・診断・治療~悪性腫瘍および先天性血栓性素因を中心に~, Cancer-VTE セミナー~造血器腫瘍, 長崎, 2018 年 7 月 11 日.
- 138) 森下英理子: 遺伝性・後天性血栓性素因が関与する血栓症 (シンポジウム), 第 50 回日本動脈硬化学会, 大阪, 2018 年 7 月 13 日.
- 139) 村上森花, 丸山慶子, 脇坂真穂, 森広太郎, 上島沙耶香, 關谷暁子, 小亀浩一, 朝倉英策, 森下英理子: 当研究室で解析した先天性アンチトロンビン (AT)・プロテイン C (PC)・プロテイン S (PS) 欠損症の遺伝子解析ならびに所見, 第 19 回日本検査血液学会学術集会, 大宮, 2018 年 7 月 21 日~7 月 22 日.
- 140) 長屋聡美, 森下英理子: 遺伝性血栓性素因の診断 (シンポジスト), 第 19 回日本検査血液学会学術集会, 大宮, 2018 年 7 月 21 日~22 日.
- 141) 森下英理子: 悪性腫瘍に合併する DIC, エキスパートから学ぶ DIC パート 5, 仙台, 2018 年 7 月 28 日.
- 142) 森下英理子: がんと血栓—血液内科医の立場から, INNOVATE プログラム 2018 群馬, 高崎, 2018 年 9 月 15 日.
- 143) 森下英理子: 先天性アンチトロンビン欠乏症~総論~, 先天性アンチトロンビン欠乏症セミナー, 東京, 2018 年 9 月 22 日.
- 144) 森下英理子: DIC の基礎から臨床まで, 第 10 回 DIC 治療フォーラム, 浦安,

- 2018年10月5日.
- 145) 森下英理子: 静脈血栓塞栓症の臨床～血栓止血学の立場から～, 婦人科腫瘍と静脈血栓塞栓症を考える会, 金沢, 2018年10月11日.
- 146) 長屋聡美、脇坂真穂、森広太朗、村上森花、門平靖子、朝倉英策、森下英理子: 当研究室における先天性アンチトロンビン欠乏症の遺伝子解析および臨床背景, 第80回日本血液学会学術集会, 大阪, 2018年10月12日～14日.
- 147) 森下英理子: がん患者における血栓形成のメカニズム (第10回 JCAC Symposium) 第59回脈管学会, 広島, 2018年10月25日.
- 148) 森下英理子: 血液内科領域での静脈血栓塞栓症の管理について, Hematology Expert Meeting, 千葉, 2018年11月22日.
- 149) 森下英理子: 産婦人科で遭遇する血栓症, 婦人科疾患を考える, 弘前, 2018年11月30日.
- 150) 本木由香里, 吉田美香, 關谷暁子, 新井次郎, 小川正昌起, 阪田敏幸, 金重里沙, 家子正裕, 森下英理子, 野島順三: 自動分析装置を用いた抗リン脂質抗体測定の有用性. 第6回日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ, 東京, 2018年12月1日.
- 151) 吉田美香, 本木由香里, 關谷暁子, 金重里沙, 野島順三, 森下英理子, 家子正裕: 日本における抗リン脂質抗体ELISAの標準化に向けて—EliAによる抗リン脂質抗体測定の有用性—. 第6回日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ, 東京, 2018年12月1日.
- 152) 森下英理子: 静脈血栓塞栓症の成因と治療, 緩和ケアカンファレンス, 神戸, 2018年1月25日.
- 153) 森下英理子: 静脈血栓塞栓症の成因と治療, 骨髄腫治療のトータルマネジメント～VTEとSREへの対応～, 大阪, 2018年2月1日.
- 154) 森下英理子: 特発性血栓症/先天性血栓性素因, 市民公開講座 血液の難病に挑む, 東京, 2018年2月3日.
- 155) 森下英理子: 部会活動の紹介ならびに指定難病「特発性血栓症」の診断に際しての問題点, 第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム, 東京, 2018年2月10日.
- 156) 長屋聡美, 朝倉英策, 森下英理子: 先天性第X因子欠乏症5症例のphenotypeおよびgenotype, 第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム, 東京, 2018年2月10日.
- 157) 森下英理子: 遺伝性血栓性素因と検査. 石川県医師会臨床検査制度管理調査合同報告会, 石川県医師会館 (金沢), 2018年2月11日.
- 158) 森下英理子: 基礎から学ぶ播種性血管内凝固症候群 (DIC), 血液・凝固セミナー, 東京, 2018年2月20日.
- 159) 森下英理子: 静脈血栓塞栓症の成因と治療, 第五回抗凝固療法セミナー, 福山, 2018年2月26日.
- 160) 森下英理子: 静脈血栓塞栓症の成因と治療—悪性腫瘍を中心に—, Cancer VTE Seminar in Yokohama, 横浜, 2018

- 年 3 月 1 日.
- 161) 山田真也, 門平靖子, 荒幡昌久, 林朋恵, 森下英理子, 朝倉英策, 中尾眞二: ヘパリンから DOAC への変更に伴い治療効果が著変下血管腫に伴う慢性 DIC の一例, 第 18 回 TTM フォーラム, 東京, 2018 年 3 月 3 日.
- 162) 佐藤祐樹, 片桐孝和, 森広太朗, 小川恵子, 森下英理子: 十全大補湯による NK 細胞機能増強効果の検討. 第 57 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会, 第 336 回日本臨床化学会東海・北陸支部例会, 金沢, 2018 年 3 月 11 日.
- 163) 森下英理子: 先天性血友病の診断と治療, 中外製薬研修会, 金沢, 2018 年 3 月 14 日.
- 164) Abe N, Oku K, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Mori R, Morishita E, Suzuki-Inoue K, Atsumi T. Possible therapeutics for antiphospholipid antibody related thrombocytopenia: A systemic review and meta-analysis. The American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals 2017 annual meeting. San Diego Convention Center (San Diego), November 3-8, 2017.
- 165) 森下英理子: 知っておきたい静脈血栓塞栓症の傾向と対策, 血栓塞栓症を考える会, 仙台, 2017 年 4 月 6 日.
- 166) 門平靖子, 林朋恵, 森下英理子, 朝倉英策, 中尾眞二: 当院で経験した第 V 因子インヒビター 4 例の特徴. 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017 年 6 月 8 日~10 日.
- 167) 森下英理子: 静脈血栓塞栓症の病態・診断・治療~悪性腫瘍および先天性血栓性素因を中心に~, iMET in KOBE, 神戸, 2017 年 6 月 22 日.
- 168) 森下英理子: PTT 延長を認めたらどんな病態を考えますか? 45nd SEKISUI Coagulation Seminar in Ariake, 東京, 2017 年 7 月 1 日.
- 169) 關谷暁子, 森下英理子, 朝倉英策: 先天性血栓性素因の病態と解釈~臨床検査技師の視点から~, 第 18 回日本検査血液学会学術集会ワークショップ, 札幌, 2017 年 7 月 22 日.
- 170) 本木由香里, 吉田美香, 關谷暁子, 原和冴, 家子正裕, 森下英理子, 野島順三: EliA による自動分析装置を用いた抗リン脂質抗体価測定の有用性, 第 18 回日本検査血液学会学術集会, 札幌, 2017 年 7 月 22 日~23 日.
- 171) 森下英理子: 血栓・止血のピットフォーラム, トロンボモジュリンフォーラム in Fukushima, 郡山, 2017 年 8 月 25 日.
- 172) 村上森花, 中野明華, 上島沙耶香, 關谷暁子, 森下英理子: 当研究室で解析した先天性アンチトロンビン(AT)・プロテイン C(PC)・プロテイン S(PS)欠損症の遺伝子解析ならびに所見, 第 42 回北陸臨床病理集談会, 金沢, 2017 年 9 月 2 日.
- 173) 上島沙耶香, 宮崎香織, 關谷暁子, 村上森花, 中野明華, 森下英理子: 先天性プロテイン C 欠損症の遺伝子解析および異常プロテイン C 蛋白(K437E)の機能解析, 第 42 回北陸臨床病理集談

- 会, 金沢, 2017年9月2日.
- 174) 河内佑紀, 佐藤祐樹, 片桐孝和, 森下英理子: ヒト iPS 細胞由来造血幹細胞を用いた 6pL0H マウスモデルの作製, 第 42 回北陸臨床病理集談会, 金沢, 2017年9月2日.
- 175) 佐藤祐樹, 片桐孝和, 小川恵子, 森下英理子: 十全大補湯による NK 細胞機能増強効果の検討, 第 42 回北陸臨床病理集談会, 金沢, 2017年9月2日.
- 176) 寺上貴子, 森下英理子, 關谷暁子, 森三佳, 林研至, 末武司, 鈴木健史, 小濱聖佳, 古莊浩司, 朝倉英策, 和田隆志: 直接経口抗凝固薬が血中アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S 活性測定値に与える影響, 第 79 回日本血液学会学術集会, 東京, 2017年10月20日~22日.
- 177) 森下英理子: 静脈血栓塞栓症の病態・診断・治療~悪性腫瘍および先天性血栓性素因を中心に~, 東葛 HEART 研究会, 千葉, 2017年11月14日.
- 178) 森下英理子: 悪性腫瘍に関連する血栓症、第 17 回群馬血栓止血研究会, 高崎, 2017年11月16日.
- 179) 森下英理子: 静脈血栓塞栓症の病態・診断・治療~悪性腫瘍および先天性血栓性素因を中心に~, VTE BOARD FORUM 2017, 東京, 2017年12月4日.
- 180) 森下英理子: 播種性血管内凝固症候群 (DIC) と輸血, 愛知県臨床検査技師輸血研究班講演会, 名古屋, 2017年12月9日.
- 181) Takagi Y, Kawamura N, Makiyama A, Hashimoto E, Tamura S, Takagi A, Kojima T: Prothrombin missense mutations at 596Arg reduced the affinity of mutant thrombin to thrombomodulin controlled by Na⁺ concentration. XXIX International Symposium on Technical Innovations in Laboratory Hematology (ISLH), Milano, Italy, May 12-14, 2017.
- 182) 垣原美紗樹, 田村彰吾, 服部有那, 坂根寛人, 橋本恵梨華, 藤岡亮也, 槇山愛弓, 河村奈美, 鈴木幸子, 高木夕希, 高木明, 小川実加, 松下正, 小嶋哲人: Inv22 の逆位型および健常型ゲノム構造が同時に検出された重症血友病 A 症例, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 183) 坂根寛人, 田村彰吾, 橋本恵梨華, 藤岡亮也, 槇山愛弓, 河村奈美, 鈴木幸子, 高木夕希, 高木明, 兼松毅, 岸本磨由子, 小川実加, 鈴木伸明, 松下正, 矢田弘史, 嶋緑倫, 小嶋哲人: 血友病 B における血液凝固第 IX 因子遺伝子変異とインヒビターの関連性の検討, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 184) 高木夕希, 鈴木幸子, 河村奈美, 槇山愛弓, 坂根寛人, 橋本恵梨華, 藤岡亮也, 田村彰吾, 高木明, 小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性はトロンビン生成試験 (TGA) により検出可能か, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 185) 藤岡亮也, 中田悠紀子, 坂根寛人, 橋本恵梨華, 河村奈美, 槇山愛弓, 鈴木幸子, 高木夕希, 田村彰吾, 高木明, 小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性凝固第 Xa 因子検出法の開発, 第 39 回

- 日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 186) 兼松毅, 鈴木伸明, 小川実加, 岸本磨由子, 村田萌, 三田直美, 鈴木敦夫, 小嶋哲人, 清井仁, 松下正: インヒビター保有 von Willebrand 病 type3 の止血治療の検討, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 187) 橋本恵梨華, 高木夕希, 鈴木幸子, 河村奈美, 榎山愛弓, 坂根寛人, 藤岡亮也, 田村彰吾, 高木明, 上原貴博, 國島伸治, 小嶋哲人: 新規変異 *ITGA2B* p.Cys198Ser を含む複合ヘテロ変異をもつ血小板無力症の一例, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 188) 小川実加, 鈴木伸明, 竹下享典, 内藤真理子, 平川晃弘, 笹木優賢, 兼松毅, 小嶋哲人, 若井建志, 清井仁, 松下正: 血友病患者における加齢性変化と動脈硬化の検討, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 189) 小川実加, 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 垣原美紗樹, 村田萌, 田村彰吾, 兼松毅, 岸本磨由子, 小嶋哲人, 清井仁, 松下正: 血友病患者の出血頻度と相関する因子の検討, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 190) 長江千愛, 山下敦己, 梅沢陽太郎, 森美佳, 足利朋子, 秋田美恵子, 鈴木典子, 山崎哲, 小嶋哲人, 瀧正志: 当院で経験した血友病 B Leyden 変異の兄弟例, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 191) 鈴木幸子, 兼松毅, 岸本磨由子, 高木夕希, 河村奈美, 榎山愛弓, 橋本恵梨華, 坂根寛人, 藤岡亮也, 田村彰吾, 高木明, 小川実加, 津田弘之, 小谷友美, 鈴木伸明, 小嶋哲人, 松下正: 活性化プロテイン C 抵抗性 (Activated Protein C Resistance: APCR) と産科関連静脈血栓症, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 192) 服部有那, 垣原美紗樹, 高木夕希, 鈴木幸子, 榎山愛弓, 河村奈美, 橋本恵梨華, 坂根寛人, 藤岡亮也, 田村彰吾, 高木明, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 松下正, 小嶋哲人: フィブリノゲン低下症 3 症例における遺伝子解析, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 193) 榎山愛弓, 田村彰吾, 村田萌, 橋本恵梨華, 高木夕希, 河村奈美, 鈴木幸子, 坂根寛人, 藤岡亮也, 高木明, 小嶋哲人: *F9* 全欠失を伴う X 染色体の複雑な遺伝子再構成を認めた血友病 B の一症例, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 194) 鈴木幸子, 高木夕希, 河村奈美, 榎山愛弓, 橋本恵梨華, 坂根寛人, 藤岡亮也, 垣原美紗樹, 服部有那, 田村彰吾, 高木明, 小川実加, 兼松毅, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 松下正, 小嶋哲人: 血友病 A 患者における血液凝固第 VIII 因子の遺伝子解析, 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 2017年6月8-10日.
- 195) Sakane H, Tamura S, Hashimoto E,

- Fujioka A, Makiyama A, Kawamura N, Suzuki S, Takagi Y, Kanematsu T, Kishimoto M, Ogawa M, Suzuki N, Matsushita T, Yada H, Shima M, Kojima T: Assessment of *F9* mutation associated with inhibitor development in Japanese hemophilia B patients. XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany, July 8-13, 2017.
- 196) Takagi Y, Suzuki S, Kawamura N, Makiyama A, Sakane H, Hashimoto E, Fujioka A, Tamura S, Takagi A, Djordjevic V, Kojima T: Thrombin generation assay CANNOT identify antithrombin resistance during anticoagulant therapy. XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany, July 8-13, 2017.
- 197) Hashimoto E, Kunishima S, Takagi Y, Suzuki S, Makiyama A, Sakane H, Fujioka A, Uehara T, Tamura S, Takagi A, Kojima T: Compound heterozygosity for mutations in *ITGA2B* including a novel p.Cys198Ser in Glanzmann Thrombasthenia (PB 755) XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany, July 8-13, 2017.
- 198) Tamura S, Kakihara M, Hattori Y, Hashimoto E, Sakane H, Takagi Y, Ogawa M, Kanematsu T, Suzuki N, Takagi A, Matsushita T, Kojima T: Unusual Genomic Rearrangement combined with Inv22 and wild-type X-chromosome in severe hemophilia A patients. XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany, July 8-13, 2017.
- 199) 橋本恵梨華, 高木夕希, 鈴木幸子, 坂根寛人, 田村彰吾, 高木明, 金子誠, 勝見章, 松下正, 小嶋哲人: 新規大欠失症例を含む先天性アンチトロンビン欠乏症の *SERPINC1* 解析. 第18回日本検査血液検査血液学会学術集会, 札幌, 2017年7月22-23日.
- 200) Hattori Y, Kakihara M, Sakane H, Fujioka A, Hashimoto E, Makiyama A, Suzuki S, Takagi Y, Tamura S, Takagi A, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Kojima T: Recent decade data of *PROS1* abnormality analysis in Nagoya University, 第79回日本血液学会学術集会, 東京, 2017年10月20-22日.
- 201) Murata M, Katsumi A, Kato K, Matsuda A, Nishioka T, Amano M, Matsushita T, Kiyoi H, Naoe T, Maruyama M, Kojima T, Kaibuchi K: Arachidonate 12-lipoxygenase binds to GTP-RhoA through Daam1, 第79回日本血液学会学術集会, 東京, 2017年10月20-22日.
- 202) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. The number of thromboembolism patients among of female hormone users estimated from a national epidemiological survey in Japan.

- The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017), Saitama, August 21, 2017.
- 203) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T, Urano T. The incidence and prognosis of venous thromboembolism (VTE) and arterial thromboembolism (ATE) associated with oral contraceptives by age groups in Japan. XXVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Berlin, Germany, July 8-13, 2017.
- 204) Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives in Japanese women compared to Western women. Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis, 63rd Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Berlin, Germany, July 8-13, 2017.
- 205) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第28回VTE医療安全セミナー in 山口. 山口, 2017年12月16日.
- 206) 小林隆夫：月経困難症治療におけるルナベル配合錠ULDの安全処方とは？～血栓症リスクを回避するコツ～. ルナベル Webカンファ. 浜松, 2017年11月9日.
- 207) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE医療安全セミナー in 熊本, 熊本, 2017年10月14日.
- 208) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 順天堂大学静岡病院医療安全セミナー. 長岡, 2017年9月25日.
- 209) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE医療安全セミナー in 仙台. 仙台, 2017年9月2日.
- 210) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第23回VTE医療安全セミナー in 大分. 大分, 2017年7月22日.
- 211) 小林隆夫：わが国におけるOC/LEP使用時の血栓塞栓症の現状と課題. 中部地区産婦人科医会研修会. 東広島, 2017年6月28日.
- 212) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. 第22回VTE医療安全セミナー in 東京, 東京, 2017年5月27日.
- 213) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策～. VTE医療安全セミナー in 福岡. 福岡, 2017年4月2日.
- 214) Tsuda H: Racial differences. "Plasma coagulation inhibitors", 63rd Annual SSC Meeting of Int. Soc. Thromb. Haemost., Berlin (CityCube Berlin), Germany, July 8, 2017.
- 215) 津田博子：特発性血栓症. 第79回日本血液学会学術集会「教育講演」, 東京 (東京国際フォーラム), 2017年10月

- 22 日.
- 216) 津田博子：特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による）の指定難病認定、第 6 回プロテイン S 研究会シンポジウム「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による）の診断と治療」、第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、2017 年 6 月 9 日.
- 217) 津田博子：血栓症と栄養学の関わり。第 71 回日本栄養・食糧学会大会「教育講演」、沖縄、2017 年 5 月 20 日.
- 218) Otsuka Y., Ueda M, Nakazono E., Tsuda T., Jin, X., Noguchi K., Miyazaki H., Nakano S., Tsuda H.: Positive correlation of plasma protein S levels to apolipoprotein C-II in middle-aged obese women and young non-obese women. XXVI Congr. Int. Soc. Thromb. Haemost., Berlin, Germany, July 11, 2017.
- 219) 宮真南, 能口健太, 宮崎瞳, 中野修治, 津田博子：女子大学生における $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子多型 Trp64Arg の検討. 第 64 回日本栄養改善学会学術総会, 徳島, 2017 年 9 月 15 日.
- 220) 能口健太, 宮真南, 佐田志穂子, 津田博子：韓国とハンガリーの健常者におけるプロテイン S, プロテイン C 遺伝子多型の検討. 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、2017 年 6 月 9 日.
- 221) 宮真南, 能口健太, 宮崎瞳, 中野修治, 津田博子：若年成人女性における $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子多型 Trp64Arg の検討—身体指標および血液検査データとの関連—, 第 71 回日本栄養・食糧学会大会, 沖縄, 2017 年 5 月 20 日.
- 222) Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Tanaka K, Matsunaga Y, Kusuda T, Inoue H, Ishimura M, Takimoto T, Koga Y, Hotta T, Kang D, Hara T: Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism. 28th Fukuoka International Symposium on Pediatric/ Maternal-Child Health Research, Fukuoka, Aug 27, 2017.
- 223) 市山正子, 井上普介, 藤吉順子, 山下博徳, 佐藤和夫, 落合正行：新生児のプロテイン C 活性値と遺伝性プロテイン C 異常症患者の効果的スクリーニング. 第 62 回日本新生児成育医学会学術集会, さいたま, 2017 年 10 月 12-14 日.
- 224) 落合正行, 倉田浩昭, 安岡和昭, 井上普介, 藤吉順子, 松下悠紀, 石村匡崇, 大賀正一：極低出生体重児における高フェリチン血症. 第 27 回日本産婦人科・新生児血液学会, 福島, 2017 年 6 月 2 日.
- 225) 松隈知恵, 川原紘子, 木村献, 高橋一雅, 楠田剛, 大賀正一, 長谷川俊史：胎児母体間輸血症候群 5 例の臨床的特徴. 第 27 回日本産婦人科・新生児血液学会, 福島, 2017 年 6 月 2 日.

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。

先天性血栓性素因の分子病態解析

研究分担者：小嶋哲人 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授

研究要旨

分担課題として、トロンビンの主たる中和物質であるアンチトロンビンに対するトロンビン側の抵抗性およびアンチトロンビンそのものの異常に焦点を当てた。アンチトロンビン抵抗性 (ATR) は、変異プロトロンビンから生じた異常トロンビンがアンチトロンビン (AT) による不活化に抵抗性をもつため血栓リスクとなる。我々は、ATR 検出検査法として多数検体処理や一般病院でのスクリーニング検査に用いることを目的に、血液凝固自動分析装置に対して本法適用を検討し、汎用血液凝固自動分析装置に応用可能とした。次に ATR 変異候補探索のためトロンビンの Na⁺結合領域 (Thr540、Arg541、Glu592、および Lys599) での単一ヌクレオチド置換変異体の凝固活性特性を調べた。その結果 Lys599Arg および Glu592Gln が血栓症リスク示す可能性のあることが判明した。最後に、21 例の AT 欠乏症・異常症における AT 遺伝子 (*SERPINC1*) の遺伝子変異解析を行い、8 つの新規変異を含む 19 の *SERPINC1* 変異を同定した。そのうち大規模欠失とした 4 例のうち 2 例が *Alu* 関連のエクソン欠失であった。一方、*Alu* 非関連 *SERPINC1* 構造異常の症例における染色体再構成メカニズムは、DNA 複製時のエラーによって生じる fork stalling and template switching (FoSTeS)/microhomology-mediated break-induced replication (MMBIR) モデルが想定された。

A. 研究目的

静脈血栓塞栓症は様々な先天的／後天的リスクにより発症する多因性疾患で、従来欧米人に多く日本人には少ないとされてきた。しかし、診断技術の向上や食生活の欧米化などにより日本人にも決して少なくないことが明らかにされている。遺伝性血栓症の原因として様々な凝固関連因子の遺伝子異常が同定されているが、いまだに原因不明な遺伝性血栓症もある。

我々は長らく原因不明であった遺伝性静脈血栓症家系において、通常は出血症状を示すプロトロンビン異常症で逆に血栓

症の原因となる遺伝子変異を発見した。これはプロトロンビン遺伝子・*F2* のミスセンス変異 (c.1787G>T, p.Arg596Leu: Yukuhashi 変異) で、変異型トロンビンがアンチトロンビン (AT) 抵抗性 (ATR) を示し、トロンビン活性が長時間持続するために血栓症の原因となる。また、トロンビンと結合してその凝固活性を阻害する生理的凝固制御因子・トロンボモジュリン (TM) による凝固抑制作用に対しても、変異型トロンビンは抵抗性 (TMR) を示すことも明らかになっている。

本研究班においてもこれまで我々は、*F2*

の Arg596 コドン (CGG) の一塩基置換により生ずる 596Leu (CTG) 以外のミスセンス変異体 (596Gln (CAG)、596Trp (TGG)、596Gly (GGG)、596Pro (CCG)) の AT ならびに TM による抗凝固作用に及ぼす影響を評価し、すべての Arg596 ミスセンス変異型プロトロンビン (596Gln、596Trp、596Gly) が ATR ならびに TMR を示し、生体内では各変異型プロトロンビンの凝固能に依存して血栓症の引き起こしやすさにつながることを報告した。

以上の取り組みに引き続き、29年度は、ATR 検出検査法としてプロトロンビン不活性化動態解析法を開発・改良し、多数検体処理や一般病院でのスクリーニング検査に用いることを目的に、血液凝固自動分析装置に対して本法適用を検討した。30年度は、Arg596 以外での ATR 変異候補探索のため Na⁺結合領域 (Thr540、Arg541、Glu592、および Lys599) での単一ヌクレオチド置換変異体の凝固活性特性を調査検討した。最終年度は ATR によって破壊・減弱されるプロトロンビン制御の本体である AT の先天性欠乏・異常症について我々がこれまで行ってきた解析に加え、新たな DNA 複製エラーを検出したためこの検討を中心に展開を行った。

B. 研究方法

29年度:血液凝固自動分析機器として、今回は ACL TOP500 CTS (IL) を使用した。希釈検体反応液量は用手法の約 5 分の 1 (100 μ L) とした。検体希釈液は 50 mmol/L Tris-HCl とし、NaCl でイオン強度を調整した。希釈検体 100 μ L にリン脂質・CaCl₂・ウシ FVa 混液 20 μ L、ウシ FXa

液 20 μ L を加えプロトロンビンを一定時間活性化した。AT 液 20 μ L を添加し不活性化反応後、発色性合成基質 S-2238 液 40 μ L を添加し、経時的に残存プロトロンビン活性を測定した。HEK293 細胞を用いて作製した野生型および変異型リコンビナント・プロトロンビンをプロトロンビン欠乏血漿に添加し再構成血漿としてそれぞれ検討に用いた。さらに、ワルファリン服用時血漿検体の検討も行った。

30年度:野生型および変異型プロトロンビン発現ベクターを作製し、HEK293 細胞に遺伝子導入後、各プロトロンビン安定発現細胞株を取得した。変異型プロトロンビンの凝固活性と ATR は、HEK293 細胞を用いて作製した各リコンビナント・プロトロンビンをプロトロンビン欠乏血漿に添加し再構成血漿を作製しそれぞれ検討に用いた。

31年度: *SERPINC1* 解析は、AT 欠乏・分子異常症の約 80% にエクソン内の小規模変異を認めるため、まずダイレクトシーケンスによる全エクソン解析から開始した。全エクソン解析で変異を認めなかった場合、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) や定量 PCR にてゲノム上の遺伝子量解析を行った。遺伝子量解析で異常を認めた場合、Long-range PCR などで遺伝子の構造解析を行った。

(研究年度全体にわたる倫理面への配慮)

本研究は、名古屋大学大学院医学系研究科倫理審査委員会の承認のうえ、被験者から書面によるインフォームドコンセントを得て行った。

C. 研究結果

29年度：各反応系成分等における検討を行ったところ、検体希釈液における至適pHは8.1、NaCl至適濃度は0.2 mol/Lで、希釈倍率は200倍が適当であった。リン脂質・Ca・FVa混液20 μL中のリン脂質は25%PTT試薬RD、CaCl₂は15 mmol/L、ウシFVa濃度は1 μg/mL、FXa液20 μL中のウシFXaは0.05 μg/mLが至適であった。プロトロンビン活性化時間は2分、AT液20 μL中のAT濃度は75 μg/mLを至適とし、不活化時間は0、10、20、30分の経時的観察が適していた。(図1)

以上の設定条件において、変異型プロトロンビン由来トロンビンのATによる不活化不良を検出できた。プロトロンビンが低値となるワルファリン服用時においても、トロンビン残存率の算出によりATRの検出が可能であった。(図2)

図1 アンチトロンビンでの不活化条件

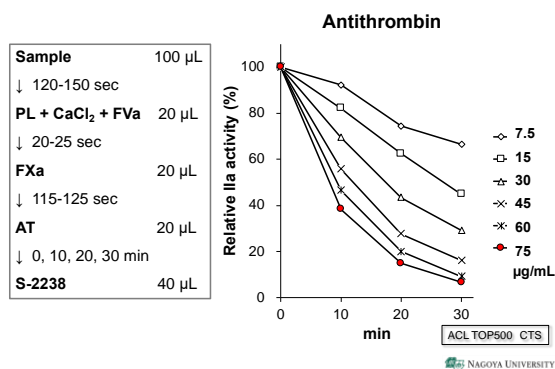
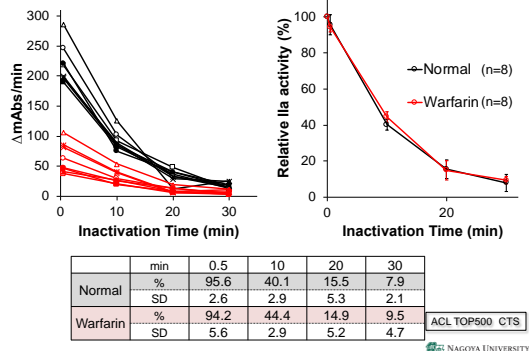


図2 ワルファリン服用検体



30年度：各変異プロトロンビンの凝固一段法によるプロトロンビン活性は1.7～79.5%であった(表1)。一方、ATRを評価するATによる不活化30分後の残存トロンビン活性(30' RRTA)は、野生型プロトロンビンでは5.1%であるのに対し、Lys599とThr540の各変異体では>84%、Glu592ではGlu592Val(30' RRTA: 40.9%)を除いて30' RRTAは83.6～87.0%と高度なATRを示し、Arg541の変異体では30' RRTAが16.3～38.7%と中等度のATRを示した(表1)。これら変異体の血栓性リスクを推定するため、我々はプロトロンビン活性と30' RRTAから残存凝固活性(residual clotting activity: RCA)を算出し、さらに野生型プロトロンビンに対する相対値(RCAスコア)を算出した(図1)。今回検討した変異プロトロンビンでは、Lys599Arg変異(5.35)とGlu592Gln変異(4.71)がプロトロンビンYukhashi変異(4.36)およびBelgrade変異(5.19)に匹敵する高いRCAスコアとなった。

表1 Na⁺結合領域でのミスセンス変異体の凝固因子活性

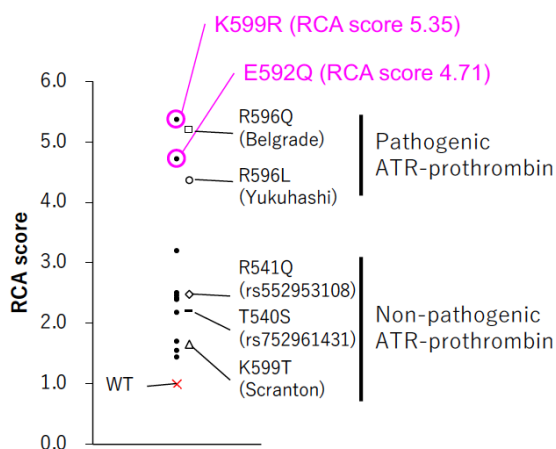
	Clot Ac*	30' RRTA	ATR-phenotype	
K599T	8.46	101.40	Severe	Scranton
K599R	32.74	85.60	Severe	
K599E	13.43	84.20	Severe	
K599I	3.44	92.70	Severe	
K599N	8.43	94.80	Severe	
K599Q	8.37	88.80	Severe	
E592K	4.15	83.60	Severe	
E592Q	28.89	85.50	Severe	
E592A	3.66	85.80	Severe	
E592V	30.58	40.90	Moderate	
E592D	14.49	87.00	Severe	
T540A	9.35	94.60	Severe	
T540I	13.48	92.40	Severe	
T540N	4.17	89.00	Severe	
T540P	1.67	95.00	Severe	
T540S	12.67	90.30	Severe	rs752961431
R541G	38.72	33.20	Moderate	
R541W	45.54	28.60	Moderate	
R541Q	79.49	16.30	Mild	rs552953108
R541P	43.25	38.70	Moderate	
R541L	24.59	18.70	Mild	
WT	102.74	5.10	-	
R596L	25.13	90.90	Severe	Yukhashi
R596Q	30.64	88.70	Severe	Belgrade

図1 残存凝固活性スコア (RCA score)

$$30' \text{ RCA} = (\text{Clot Ac}) \times (30' \text{ RRTA})$$

$$\text{RCA score} = \frac{30' \text{ RCA in mutant}}{30' \text{ RCA in wild type}}$$

	Clot Ac*	30' RRTA	30' RCA	RCA score	
WT	102.74	5.10	523.97	1.00	
R596L	25.13	90.90	2284.32	4.36	Yukuhashi
R596Q	30.64	88.70	2717.77	5.19	Belgrade



31年度：

・21例のAT欠乏・分子異常症の *SERPINC1* 変異の内訳

我々がこれまでに解析したAT欠乏症・異常症における、AT遺伝子 *SERPINC1* 遺伝子変異の内訳は、ミスセンス変異9例(42.9%)、ナンセンス変異3例(14.3%)、スプライスサイト変異1例(4.8%)、小規模塩基挿入2例(9.5%)、小規模塩基欠失2例(9.5%)、大規模欠失4例(19.0%)であった。多くは小規模の変異であるものの、大規模欠失(>50塩基)を19%認める結果となった。

・ *Alu* 間相同組み換えにより遺伝子大欠失を呈したAT欠乏症の一例

本症例は妊娠9週で深部静脈血栓症を発症した24歳女性である。本症例のAT活性値は24%であり、家族歴はない(AT抗原

量は未測定)。*SERPINC1*の全エクソン解析では小規模変異を認めなかった。そこでMLPAによる遺伝子量解析を行ったところ、エクソン5が健常者との相対値で半量であることが判明した。Long-PCRとダイレクトシーケンスによる解析結果、本症例はイントロン4に存在するAlu4から、イントロン5に存在するAlu7に接続する異常構造の *SERPINC1* であることがわかった。

・ *Alu* 非関連遺伝子大欠失を呈したAT欠乏症の一例

本研究で新たに同定した *Alu* 非関連 *SERPINC1* 構造異常は2症例でありそれぞれ、*SERPINC1* イントロン6から近傍の *ZBTB37* までを含む35 kbaseの大欠失例と、*SERPINC1* 全欠失例であった。これら *Alu* 非関連構造異常の染色体再構成メカニズムは、ともに数塩基のマイクロホモロジーを介した遺伝子接続であった。

D. 考察

ATRは、変異プロトロンビンから生じた異常トロンビンがATによる不活化に抵抗性をもつため血栓リスクとなるが、従前の臨床検査法ではこのATRを検出できない。今回、血液凝固自動分析装置に対して本法適用を検討した結果、変異型プロトロンビン由来トロンビンのATによる不活化不良を検出できる条件を設定し、これはワルファリン服用時検体においてもトロンビン残存率の算出によるATR検出でき、かつ少量検体や多数検体の解析処理も可能な一般病院でのスクリーニング検査法としても使用でき、極めて有用な検査法であると考えられる。

プロトロンビン異常症は、通常ではその

凝固活性低下のため出血症状を示す。しかし、トロンビン Na⁺ 結合領域のミスセンス変異では、その一部は凝固活性が比較的保たれ、かつ変異型トロンビンが ATR を示すことにより凝固活性が長時間持続するため、血栓傾向となる。今回、検討したミスセンス変異体の多くが ATR を示したが、同時に凝固活性も低値を示した。出血傾向も血栓傾向もないと報告されている既報の Scranton 変異 (Lys599Thr) もその一つであり、凝固能と抗凝固能のバランスが取れて無症候となっていることが考えられた。一方、Lys599Arg 変異と Glu592Gln 変異は、比較的凝固能は保たれ、しかも高度な ATR を示すことから、この変異が生じた場合には Yukuhashi 変異や Belgrade 変異と同様に血栓リスクとなることが推測された。

SERPINC1 は Alu (Short interspersed nuclear element (SINE, 短鎖散在反復配列) と呼ばれる重複配列の 1 種) を遺伝子内に 10 個、5' フランキング領域を含めると 14 個も保持する特殊な構造をもつ遺伝子である。この *Alu* 間で相同組み換えが起こりやすい。今回同定した遺伝子大欠失症例も、4 例中 2 例がこの *Alu* 関連相同組み換えによる *SERPINC1* の大規模欠失症例であった。一方、残り 2 症例は *Alu* 非関連大規模欠失であり、数塩基のマイクロホモロジーを介した多段階遺伝子接続が特徴的な変異であった。その遺伝子再構成メカニズムとしては、DNA 複製時のエラーによって生じる fork stalling and template switching (FoSTeS)/microhomology-mediated break-induced replication (MMBIR) が想定された。

E. 結論

ATR 検出検査法を血液凝固自動分析装置に適用し、少量検体や多数検体の解析処理が可能となり、一般病院でもスクリーニング検査として使用可能であることが示された。

トロンビン Na⁺ 結合領域を構成するアミノ酸のミスセンス変異体は、多くが ATR を示すことが明らかになった。また、RCA スコアによる血栓リスク推定の結果、Lys599Arg 変異と Glu592Gln 変異は Yukuhashi 変異や Belgrade 変異と同等の血栓リスクを呈するプロトロンビン異常症となることが示唆された。

AT 欠乏症・異常症 21 症例において、遺伝子解析を行い、大規模欠失は *Alu* 関連のエクソン欠失と *Alu* 非関連 *SERPINC1* 構造異常が検出された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriyasu F, Furuichi Y, Tanaka A, Takikawa H, Yoshida H, Sakaida I, Obara K, Hashizume M, Kage M, Ohfuji S, Kitano S, Kawasaki S, Kokubu S, Matsutani S, Eguchi S, Shiomi S, Kojima T, Maehara Y, Kuniyoshi Y: Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics. *Hepatol Res.* 2017 Apr;47(5): 373-386.
- 2) Miljic P, Gvozdenov M, Takagi Y, Takagi A, Pruner I, Dragojevic M,

- Tomic B, Bodrozic J, Kojima T, Radojkovic D, Djordjevic V: Clinical and biochemical characterization of the Prothrombin Belgrade mutation in a large Serbian pedigree: new insights into antithrombin resistance mechanism. *J Thromb Haemost.* 2017 Apr;15(4):670-677.
- 3) 田村彰吾、井上克枝、小嶋哲人: 巨核球造血の微小環境 特集・巨核球造血と血小板産生の新知見 血液フロンティア Vol. 27(6), 811-820, 2017
- 4) 高木夕希、小嶋哲人: アンチトロンビンレジスタンス *Coagulation & Inflammation* 3(1), 27-31, 2017. June. 20.
- 5) 小嶋哲人: 血栓止血学のトピックス *Cardio-Coagulation* 4(2), 53-58, 2017. July. 31.
- 6) Yamashita A, Nagae C, Mori M, Ashikaga T, Kojima T, Taki M.: First case report of hemophilia B Leyden in Japan. *Int J Hematol.* 2017 Jul;106(1):135-137.
- 7) Tamura S, Murata-Kawakami M, Takagi Y, Suzuki S, Katsumi A, Takagi A, Kojima T: In vitro exploration of latent prothrombin mutants conveying antithrombin resistance. *Thromb Res.* 2017 Nov;159:33-38.
- 8) Suzuki S, Nakamura Y, Suzuki N, Yamazaki T, Takagi Y, Tamura S, Takagi A, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T: Combined deficiency of factors V and VIII by chance coinheritance of parahaemophilia and haemophilia A, but not by mutations of either *LMANI* or *MCFD2*, in a Japanese family. *Haemophilia.* 2018 Jan;24(1): e13-e16.
- 9) Yoshida R, Seki S, Hasegawa J, Koyama T, Yamazaki K, Takagi A, Kojima T, Yoshimura M: Familial pulmonary thromboembolism with a prothrombin mutation and antithrombin resistance. *J Cardiol Cases.* 17(6): 197-199, 2018.
- 10) Sanda N, Suzuki N, Suzuki A, Kanematsu T, Kishimoto M, Hasuwa H, Takagi A, Kojima T, Matsushita T, Nakamura S.: Vwf K1362A resulted in failure of protein synthesis in mice. *Int J Hematol.* 107(4): 428-35, 2018.
- 11) Tamura S, Suga Y, Tanamura M, Murata-Kawakami M, Takagi Y, Hattori Y, Kakihara M, Suzuki S, Takagi A, Kojima T: Optimisation of antithrombin resistance assay as a practical clinical laboratory test: development of prothrombin activator using factors Xa/Va and automation of assay. *Int J Lab Hematol.* 40(3): 312-319, 2018.
- 12) 小嶋哲人: プロテインC、プロテインS ベッドサイド検査事典 『腎と透析』 編集委員会: 編 腎と透析 Vol 84 2018増刊号 231-2333, 2018.
- 13) 小嶋哲人: IX 治療薬へ パリン類似

- 物質 徹底ガイドDICのすべて 丸藤
哲編 救急・集中治療臨時増刊号 総
合医学社 東京pp354-359, 2018.
- 14) Okamoto, S., N. Suzuki, A. Suzuki,
S. Suzuki, S. Tamura, M. Suzuki,
N. Takahashi, T. Kojima, T.
Kanematsu, T. Kojima, H. Kiyoi, N.
Ishiguro, and T. Matsushita. 2019.
Successful Perioperative
Combination of High-Dose FVIII
Therapy Followed by Emicizumab in
a Patient with Hemophilia A with
Inhibitors. *TH Open*. 3:e364-e366.
- 15) Inoue, O., M. Osada, J. Nakamura,
F. Kazama, T. Shirai, N. Tsukiji,
T. Sasaki, H. Yokomichi, T. Dohi,
M. Kaneko, M. Kurano, M. Oosawa,
S. Tamura, K. Satoh, K. Takano, K.
Miyachi, H. Daida, Y. Yatomi, Y.
Ozaki, and K. Suzuki-Inoue. 2019.
Soluble CLEC-2 is generated
independently of ADAM10 and is
increased in plasma in acute
coronary syndrome: comparison with
soluble GPVI. *Int. J. Hematol.*
110:285-294.
- 16) Odaira, K., S. Tamura, N. Suzuki,
M. Kakihara, Y. Hattori, M.
Tokoro, S. Suzuki, A. Takagi, A.
Katsumi, F. Hayakawa, S. Okamoto,
A. Suzuki, T. Kanematsu, T.
Matsushita, and T. Kojima. 2019.
Apparent synonymous mutation F9
c.87A>G causes secretion failure
by in-frame mutation with aberrant
splicing. *Thromb Res*. 179:95-103.
- 17) Tamura, S., E. Hashimoto, N.
Suzuki, M. Kakihara, K. Odaira, Y.
Hattori, M. Tokoro, S. Suzuki, A.
Takagi, A. Katsumi, F. Hayakawa,
A. Suzuki, S. Okamoto, T.
Kanematsu, T. Matsushita, and T.
Kojima. 2019. Molecular basis of
SERPINC1 mutations in Japanese
patients with antithrombin
deficiency. *Thromb Res*. 178:159-
170.
- 18) 田村彰吾, 井上克枝, 尾崎由基男,
早川文彦, and 小嶋哲人. 2019.
CLEC-2/PDPN axis を介した細動脈近
傍における骨髄巨核球造血微小環境.
臨床血液. 60:834-842.

2. 学会発表

- 1) Takagi Y, Kawamura N, Makiyama A,
Hashimoto E, Tamura S, Takagi A,
Kojima T: Prothrombin missense
mutations at 596Arg reduced the
affinity of mutant thrombin to
thrombomodulin controlled by Na⁺
concentration. XXIX International
Symposium on Technical Innovations
in Laboratory Hematology (ISLH),
Milano, Italy、平成 28 年 5 月 12-14
日
- 2) 垣原美紗樹, 田村彰吾, 服部有那, 坂根
寛人, 橋本恵梨華, 藤岡亮也, 槇山愛
弓, 河村奈美, 鈴木幸子, 高木夕希, 高
木明, 小川実加, 松下正, 小嶋哲人 :
Inv22 の逆位型および健常型ゲノム
構造が同時に検出された重症血友病
A 症例 (O-005, P-047) 第 39 回日本

- 血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
- 3) 坂根寛人, 田村彰吾, 橋本恵梨華, 藤岡亮也, 榎山愛弓, 河村奈美, 鈴木幸子, 高木夕希, 高木明, 兼松毅, 岸本磨由子, 小川実加, 鈴木伸明, 松下正, 矢田弘史, 嶋緑倫, 小嶋哲人: 血友病 B における血液凝固第 IX 因子遺伝子変異とインヒビターの関連性の検討 (0-007, P-037) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
 - 4) 高木夕希, 鈴木幸子, 河村奈美, 榎山愛弓, 坂根寛人, 橋本恵梨華, 藤岡亮也, 田村彰吾, 高木明, 小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性はトロンビン生成試験(TGA)により検出可能か (0-015, P-025) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
 - 5) 藤岡亮也, 中田悠紀子, 坂根寛人, 橋本恵梨華, 河村奈美, 榎山愛弓, 鈴木幸子, 高木夕希, 田村彰吾, 高木明, 小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性凝固第 Xa 因子検出法の開発 (0-016, P-026) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
 - 6) 兼松毅, 鈴木伸明, 小川実加, 岸本磨由子, 村田萌, 三田直美, 鈴木敦夫, 後藤辰徳, 入山智沙子, 小嶋哲人, 清井仁, 松下正: 原発性マクログロブリン血症に合併した後天性 von Willebrand 症候群の 1 例 (0-034, P-076)
 - 7) 兼松毅, 鈴木伸明, 小川実加, 岸本磨由子, 村田萌, 三田直美, 鈴木敦夫, 小嶋哲人, 清井仁, 松下正: インヒビター保有 von Willebrand 病 type3 の止血治療の検討 (0-035, P-077) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
 - 8) 橋本恵梨華, 高木夕希, 鈴木幸子, 河村奈美, 榎山愛弓, 坂根寛人, 藤岡亮也, 田村彰吾, 高木明, 上原貴博, 國島伸治, 小嶋哲人: 新規変異 *ITGA2B* p.Cys198Ser を含む複合ヘテロ変異をもつ血小板無力症の一例 (0-047, P-064) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
 - 9) 小川実加, 鈴木伸明, 竹下享典, 内藤真理子, 平川晃弘, 笹木優賢, 兼松毅, 小嶋哲人, 若井建志, 清井仁, 松下正: 血友病患者における加齢性変化と動脈硬化関連疾患の検討 (0-076) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
 - 10) 小川実加, 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 垣原美紗樹, 村田萌, 田村彰吾, 兼松毅, 岸本磨由子, 小嶋哲人, 清井仁, 松下正: 血友病患者の出血頻度と相関する因子の検討 (0-077, P-038) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
 - 11) 長江千愛, 山下敦己, 梅沢陽太郎, 森美佳, 足利 朋子, 秋田美恵子, 鈴木典子, 山崎哲, 小嶋哲人, 瀧正志: 当院で経験した血友病 B Leyden 変異の兄弟例 (0-082, P-036) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
 - 12) 鈴木幸子, 兼松毅, 岸本磨由子, 高木夕希, 河村奈美, 榎山愛弓, 橋本恵梨華, 坂根寛人, 藤岡亮也, 田村彰吾, 高木明, 小川実加, 津田弘之, 小谷友美, 鈴木伸明, 小嶋哲人, 松下正: 活性化プロテ

- ン C 抵抗性(Activated Protein C Resistance: APCR)と産科関連静脈血栓症 (P-021) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 平成 29 年 6 月 8-10 日
- 13) 服部有那, 垣原美紗樹, 高木夕希, 鈴木幸子, 榎山愛弓, 河村奈美, 橋本恵梨華, 坂根寛人, 藤岡亮也, 田村彰吾, 高木明, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 松下正, 小嶋哲人: フィブリノゲン低下症 3 症例における遺伝子解析 (P-027) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 平成 29 年 6 月 8-10 日
- 14) 榎山愛弓, 田村彰吾, 村田萌, 橋本恵梨華, 高木夕希, 河村奈美, 鈴木幸子, 坂根寛人, 藤岡亮也, 高木明, 小嶋哲人: *F9* 全欠失を伴う X 染色体の複雑な遺伝子再構成を認めた血友病 B の一症例 (P-043) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 平成 29 年 6 月 8-10 日
- 15) 鈴木幸子, 高木夕希, 河村奈美, 榎山愛弓, 橋本恵梨華, 坂根寛人, 藤岡亮也, 垣原美紗樹, 服部有那, 田村彰吾, 高木明, 小川実加, 兼松毅, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 松下正, 小嶋哲人: 血友病 A 患者における血液凝固第 VIII 因子の遺伝子解析 (P-044) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋, 平成 29 年 6 月 8-10 日
- 16) Hiroto Sakane, Shogo Tamura, Erika Hashimoto, Akiya Fujioka, Ayumi Makiyama, Nami Kawamura, Sachiko Suzuki, Yuki Takagi, Tsuyoshi Kanematsu, Mayuko Kishimoto, Mika Ogawa, Nobuaki Suzuki, Tadashi Matsushita, Hiroshi Yada, Midori Shima, Tetsuhito Kojima: Assessment of *F9* mutation associated with inhibitor development in Japanese hemophilia B patients (PB 1988) XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany 平成 29 年 7 月 8-13 日
- 17) Yuki Takagi, Sachiko Suzuki, Nami Kawamura, Ayumi Makiyama, Hiroto Sakane, Erika Hashimoto, Akiya Fujioka, Shogo Tamura, Akira Takagi, Valentina Djordjevic, Tetsuhito Kojima: Thrombin generation assay CANNOT identify antithrombin resistance during anticoagulant therapy (PB 2123) XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany 平成 29 年 7 月 8-13 日
- 18) Erika Hashimoto, Shinji Kunishima, Yuki Takagi, Sachiko Suzuki, Ayumi Makiyama, Hiroto Sakane, Akiya Fujioka, Takahiro Uehara, Shogo Tamura, Akira Takagi, Tetsuhito Kojima: Compound heterozygosity for mutations in *ITGA2B* including a novel p.Cys198Ser in Glanzmann Thrombasthenia (PB 755) XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany 平成 29 年 7 月 8-13 日
- 19) Shogo Tamura, Misaki Kakihara,

- Yuna Hattori, Erika Hashimoto, Hiroto Sakane, Yuki Takagi, Mika Ogawa, Takeshi Kanematsu, Nobuaki Suzuki, Akira Takagi, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima: Unusual Genomic Rearrangement combined with Inv22 and wild-type X-chromosome in severe hemophilia A patients (PB 10765) XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany 平成 29 年 7 月 8-13 日
- 20) 橋本恵梨華, 高木夕希, 鈴木幸子, 坂根寛人, 田村彰吾, 高木明, 金子誠, 勝見章, 松下正, 小嶋哲人: 新規大欠失症例を含む先天性アンチトロンビン欠乏症の *SERPINC1* 解析. 第 18 回日本検査血液検査血液学会学術集会, 札幌、平成 29 年 7 月 22-23 日
- 21) Yuna Hattori, Misaki Kakihara, Hiroto Sakane, Akiya Fujioka, Erika Hashimoto, Ayumi Makiyama, Sachiko Suzuki, Takagi Yuki, Shogo Tamura, Akira Takagi, Tsuyoshi Kanematsu, Nobuaki Suzuki, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima: Recent decade data of *PROS1* abnormality analysis in Nagoya University (PS-2-34-4) 第 79 回日本血液学会学術集会, 東京, 平成 29 年 10 月 20-22 日
- 22) Moe Murata, Akira Katsumi, Katsuhiko Kato, Asami Matsuda, Tomoki Nishioka, Mutsuki Amano, Tadashi Matsushita, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe, Mitsuo Maruyama, Tetsuhito Kojima, Kozo Kaibuchi: Arachidonate 12-lipoxygenase binds to GTP-RhoA through Daam1 (PS-1-33-2) 第 79 回日本血液学会学術集会, 東京、平成 29 年 10 月 20-22 日
- 23) 大平晃也, 田村彰吾, 坂根寛人, 所真昼, 垣原美紗樹, 服部有那, 橋本恵梨華, 鈴木幸子, 高木夕希, 高木明, 兼松毅, 岸本麻由子, 鈴木伸明, 松下正, 小嶋哲人: スプライシング異常を引き起こす血液凝固第 IX 遺伝子サイレント変異・血友病 B 分子病態 (0-001, P-002) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 24) 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 高橋伸典, 田村彰吾, 兼松毅, 高木明, 小嶋俊久, 清井仁, 小嶋哲人, 石黒直樹, 松下正: 血友病 A において関節症の進行抑制には出血抑制よりも高い FVIII 活性が必要である (0-070) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 25) 鈴木幸子, 高木夕希, 坂根寛人, 橋本恵梨華, 垣原美紗樹, 服部有那, 大平晃也, 所真昼, 田村彰吾, 高木明, 鈴木敦夫, 鈴木伸明, 松下正, 山崎鶴夫, 小嶋哲人: 血液凝固第 V 因子欠乏症を合併する血友病 A 症例: 第 2 報・凝血学的評価 (P-005) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 26) 鈴木敦夫, 鈴木伸明, 兼松毅, 岸本磨由子, 田村彰吾, 高木明, 川上萌, 梶浦容子, 小嶋哲人, 松下正: 凝固一段法と合成基質法による第 VIII 因子活性測定

- において乖離を示した血友病 A 症例 (P-008) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会、札幌、平成 30 年 6 月 28-30 日
- 27) 兼松毅, 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 高木明, 岸本磨由子, 川上(村田)萌, 田村彰吾, 三田直美, 小山大輔, 小嶋哲人, 清井仁, 松下正: ループプスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群(LAHPs)の 2 例 (P-041) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 28) 勝見章, 渡辺浩, 松下正, 小嶋哲人: 臨床研究 DB システム D☆D を用いた静脈血栓塞栓症の発症率推計 (P-046) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 29) 三田直美, 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 兼松毅, 岸本磨由子, 高木明, 小嶋哲人, 松下正, 中村 栄男: VWF K1362A ノックインマウスの解析 (P-054) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会, 札幌, 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 30) Tetsuhito Kojima: Antithrombin resistance: a unique inherited thrombophilia. Symposium 2: Enlarging horizon of thrombosis and hemostasis: emerging new therapeutic targets The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 31) Hattori Y, Takagi Y, Kakiyama M, Suzuki S, Odaira K, Tokoro M, Tamura S, Suzuki N, Matsushita T, Kojima T: Functional analysis of a variant fibrinogen from dysfibrinogenemia patient with cerebral (P1-26) The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 32) Misaki Kakiyama, Shogo Tamura, Yuna Hattori, Sachiko Suzuki, Koya Odaira, Mahiru Tokoro, Takeshi Kanematsu, Nobuaki Suzuki, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima: Haploid origin of unusual Inv22 X-chromosome carrying wild-type telomere region in severe hemophilia A patients (P1-38) The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 33) 高木明, 田村彰吾, 小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性の診断—凝検査法を中心に— (SY1-3) 第 19 回日本検査血液学会学術集会, 大宮, 平成 30 年 7 月 21-22 日
- 34) 田村彰吾, 高木明, 藤岡亮也, 服部有那, 垣原美紗樹, 高木夕希, 鈴木幸子, 高木夕希, 小嶋哲人: 血漿検体測定を目指したアンチトロンビン抵抗性凝固第 X 因子検出法の構築 (023-2) 第 19 回日本検査血液学会学術集会, 大宮, 平成 30 年 7 月 21-22 日
- 35) Shogo Tamura, Katsue Suzuki-Inoue, Yukio Ozaki, Tetsuhito Kojima: Peri-arteriolar megakaryopoietic microenvironment via reciprocal CLEC-2/PDPN axis mouse bone marrow

- (SY-7-6) 第80回日本血液学会学術集会、大阪、平成30年10月12-14日
- 36) Yuna Hattori, Shogo Tamura, Misaki Kakiyama, Sachiko Suzuki, Koya Odaira, Mahiru Tokoro, Humihiko Hayakawa, Tsuyoshi Kanemetsu, Nobuaki Suzuki, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima: Molecular genetic analysis of dysfibrinogenemia including novel mutations with thrombosis (PS2-29-1) 第80回日本血液学会学術集会、大阪、平成30年10月12-14日
- 37) Akira Katsumi, Seara Ikeno, Hiroshi Watanabe, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima: Relevance of venous thromboembolism in a single institute (PS2-31-6) 第80回日本血液学会学術集会、大阪、平成30年10月12-14日
- 38) 第20回日本検査血液学会学術集会 (2019年7月6日) シンポジウム「最近の血栓止血異常のとらえかた～検査室や研究室から～」SY-2 先天性凝固異常症の遺伝子解析 「解析のStrategyとPitfall」田村彰吾, 高木明, 早川文彦, 小嶋哲人
- 39) 第41回日本血栓止血学会学術集会 (2019年6月開催) 0-016 プロトロンビン R593L マウスの作製と解析 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 鈴木幸子, 田村彰吾, 高木明, 小嶋哲人, 松下正
- 40) 第41回日本血栓止血学会学術集会 (2019年6月開催) 0-017 血小板・巨核球上のC型レクチン様受容体 (CLEC-2)が, 赤血球造血に及ぼす役割 大竹志門, 白井俊光, 築地長治, 佐々木知幸, 田村彰吾, 尾崎由基男, 井上克枝
- 41) 第41回日本血栓止血学会学術集会 (2019年6月開催) 0-053 P-001 int1h-1 を介した組換えではあるが Inv1 ではなく F8 イントロン1での複雑な大規模欠失挿入変異による重症血友病A 所真昼, 田村彰吾, 鈴木伸明, 垣原美紗樹, 服部有那, 大平晃也, 鈴木幸子, 高木明, 早川文彦, 岡本修一, 兼松毅, 松下正, 小嶋哲人
- 42) 第41回日本血栓止血学会学術集会 (2019年6月開催) 0-054 P-002 F9 サイレント変異 c.87A > G(p. Thr29 =>)に起因するスプライシング異常の分子病態解析 大平晃也, 田村彰吾, 所真昼, 垣原美紗樹, 服部有那, 鈴木幸子, 高木明, 早川文彦, 岡本修一, 兼松毅, 鈴木伸明, 松下正, 小嶋哲人
- 43) 第41回日本血栓止血学会学術集会 (2019年6月開催) 0-056 P-004 新規伸長型変異を認めた先天性血液凝固第XI因子欠乏症の1例 早川友梨, 田村彰吾, 鈴木伸明, 大平晃也, 垣原美紗樹, 服部有那, 所真昼, 河島史華, 鈴木幸子, 早川文彦, 高木明, 岡本修一, 兼松毅, 松下正, 小嶋哲人
- 44) 第41回日本血栓止血学会学術集会 (2019年6月開催) P-024 産科関連静脈血栓症における血栓性素因検索 -名古屋大学医学部附属病院における

- 症例 第 2 報- 鈴木 幸子 , 垣原美
紗樹, 服部 有那, 大平 晃也, 所 真
昼, 河島 史華, 早川 友梨, 岡本 修
一, 兼松 毅, 中野 知子, 今井 健史,
牛田 貴文, 森山 佳則, 小谷 友美, 鈴
木 伸明, 田村 彰吾, 早川 文彦, 小嶋
哲人, 松下 正
- 45) 第 41 回日本血栓止血学会学術集会
(2019 年 6 月開催) P-063 特発性血
小板減少性紫斑病の病勢に対し, サイ
トメガロウイルス再活性化の関与が
疑われた 2 例 兼松 毅, 鈴木 伸明,
岡本 修一, 鈴木 敦夫, 川上 萌, 三田
直美, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 清井 仁,
松下 正
- 46) ISTH2019 PB0212 A Complex F8
Rearrangement Associated with
Template Switching and intlh-
related Homologous Recombination
in a Patient with Severe
Hemophilia A. M. Tokoro, S. Tamura,
N. Suzuki, M. Kakihara, Y. Hattori,
K. Odaira, S. Suzuki, A. Takagi,
F. Hayakawa, S. Okamoto, T.
Kanematsu, T. Matsushita, T.
Kojima
- 47) ISTH2019 PB0217 F9 c.87A>G is a
Double-faced Deleterious Mutation
which Causes a Synonymous and
Inframed-mutant FIX due to an
Aberrant mRNA Splicing. K. Odaira,
S. Tamura, N. Suzuki, M. Kakihara,
Y. Hattori, M. Tokoro, S. Suzuki,
A. Takagi, A. Katsumi, F. Hayakawa,
S. Okamoto, A. Suzuki, T.
Kanematsu, T. Matsushita, T.
Kojima
- 48) ISTH2019 PB0218 An Inv22-like F8
Inverted Disruption in Severe
Hemophilia a Brothers Possibly
Occurring from Template Switching
between Sister Chromatids. M.
Kakihara, S. Tamura, M. Tokoro, K.
Odaira, Y. Hattori, S. Suzuki, F.
Hayakawa, M. Ogawa, T. Kanematsu,
N. Suzuki, T. Matsushita, T.
Kojima
- 49) ISTH2019 PB0654 Genetic
Abnormalities of Japanese Patient
with Symptomatic- and
Asymptomatic-dysfibrinogenemia. Y.
Hattori, S. Tamura, N. Suzuki, M.
Kakihara, S. Suzuki, K. Odaira, M.
Tokoro, F. Hayakawa, S. Okamoto, T.
Kanematsu, T. Matsushita, T.
Kojima
- 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。