

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

## 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究

(H26-難治等(難)-一般-016)

平成 26-27 年度 総合研究報告書

研究代表者 南学 正臣

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業

## 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究

(H26-難治等(難)-一般-016)

平成 26-27 年度 総合研究報告書

平成 28 (2016) 年 3 月

### 研究組織

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

## 目 次

### ・ 総合研究報告書

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

#### 研究代表者

南学 正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

### ・ 分担研究報告書

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

#### 研究分担者

香美祥二 徳島大学大学院医歯薬学研究部 小児科学  
宮川義隆 埼玉医科大学 総合診療内科  
丸山彰一 名古屋大学 腎臓内科  
加藤秀樹 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科  
吉田瑤子 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

#### 研究協力者

碓井知子 東京大学 保健・健康推進本部

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

#### 研究分担者

宮田敏行 国立循環器病研究センター 脳血管内科  
松本雅則 奈良県立医科大学 輸血部

#### 研究協力者

藤村吉博 奈良県立医科大学 輸血部  
内田裕美子 国立循環器病研究センター 分子病態部

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

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

**厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患政策研究事業)  
総括研究報告書**

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の全国調査研究

研究代表者 南学 正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 教授

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

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

A. 研究目的

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

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

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

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

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

## B. 研究方法

### 1) aHUS診断体制の樹立

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

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

### 2) 対象症例

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

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

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

### 3) 補体調節因子の蛋白質学的解析

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

### 4) 遺伝子検査

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

### 5) 疫学的調査

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

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

### (倫理面への配慮)

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

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

## C. 研究結果

### 1) aHUS患者コホートの樹立

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

築を行った。

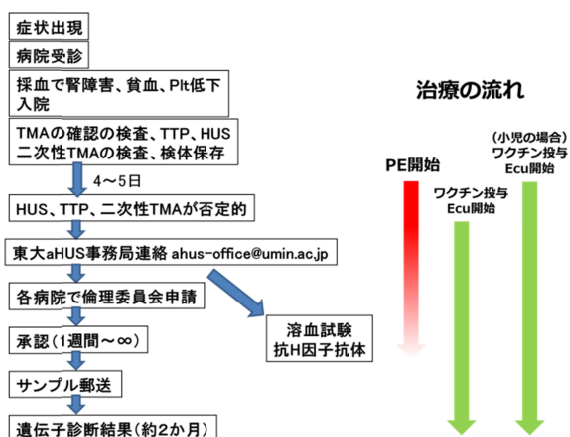


図 1：aHUS 疑い患者の診断・治療までの流れ

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

## 2) 蛋白質学的解析及び遺伝子解析

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3) 施策面

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

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

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

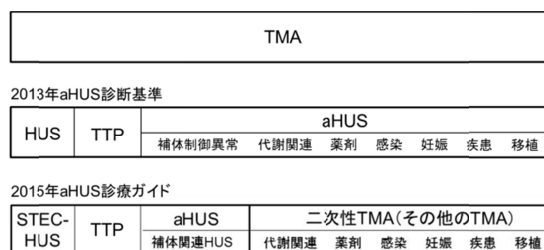


図 2 : 本邦における aHUS 診断基準 (平成 25 年 (2013 年)) と aHUS 診療ガイド (平成 27 年 (2015 年)) における aHUS の定義の比較

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

### 4) aHUS 患者の臨床登録

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



#### D. 考察

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

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

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

えられる。

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

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

(論文発表)

英文

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

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

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

#### 和文

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

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

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

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

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



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

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

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

- 異」第 52 回補体シンポジウム、2015 年 8 月 21-22 日、名古屋市、愛知県
52. Miyata T, Fan X, Shirodani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kremer Hovinga J.A, Mansouri Taleghani M, von Krogh A.S, Yoshida Y, Lämmle B, Fujimura Y. “Mutations in complement factors in patients with Upshaw-Schulman syndrome with renal insufficiency” 優秀ポスター発表、第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16-18 日、金沢市、石川県
53. 宮川義隆、松本雅則、上田恭典、村田満、阿部貴行、三宅真二、菊池佳代子、岡本真一郎、太田秀一、半田寛、朝倉英策、和田英夫、西尾健治、椿和央、日笠聡、野村昌作、一戸辰夫、藤村吉博. 「血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第 2 相医師主導治験」第 76 回日本血液学会学術集会、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日、大阪市、大阪府
54. Hayakawa M, Yagi H, Yamaguchi N, Yamashita K, Hayata Y, Abe T, Taniguchi S, Fujimura Y, Matsumoto M. “The changes of von Willebrand factor multimers in patients with aortic stenosis by valve replacement” 第 76 回日本血液学会学術集会、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日、大阪市、大阪府
55. Yoshii Y, Yagi H, Hayakawa M, Isonishi A, Yoshida N, Fujimura Y, Matsumoto M. “Characteristics and outcomes in 247 patients with ADAMTS13 activity-deficient primary acquired TTP” 第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16 日、金沢市、石川県
56. Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Yamane Y, Nishio K, Abe T, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S. “Investigator-initiated clinical trial of rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura” 第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16 日、金沢市、石川県
57. 松本雅則. 教育講演、「TMA の診断と治療」第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16 日、金沢市、石川県
58. 松本雅則. シンポジウム「血栓性微小血管症 (TMA) ~ 診断と輸血療法を含めた治療法 ~」第 22 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム、2015 年 10 月 23 日、北佐久郡、長野県
59. 香美祥二. 教育講演 aHUS 診療 update、第 37 回日本小児腎不全学会学術集会、2015 年 11 月 26 日、加賀市、石川県
60. 加藤秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群の診断・病態・治療、日本小児血液・がん学会学術集会、シンポジウム、2015 年 11 月 27 日、甲府市、山梨県
61. 加藤秀樹. aHUS の診断 国内の現況、aHUS Forum2015、2015 年 9 月 12、港区、東京都
62. 加藤秀樹. aHUS 診療ガイドラインと registry について、第 14 回日本腎病理協会研究会、特別セミナー、

2016年1月17日、新宿区、東京都

### 3. その他

- ・日本腎臓学会において、本研究班への「非典型溶血性尿毒症症候群の臨床登録のお願い」を公示した（2015年3月）
- ・日本小児科学会において、本研究班への「非典型溶血性尿毒症症候群の臨床登録のお願い」を公示した（2015年3月）
- ・日本腎臓学会、日本小児科学会において「エクリズマブ使用に関する注意喚起のお願い」の周知を行った（2014年6月）
- ・厚生労働省の新規の指定難病申請に向けて申請した。また疾患特異的な重症度分類を策定した
- ・難病情報センター「非典型溶血性尿毒症症候群」のホームページ執筆
- ・「非典型溶血性尿毒症症候群」指定難病テキスト作成
- ・第一回、第二回、第三回 日本腎臓学会と日本小児科学会の合同で非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会を開催した（2014年10月、2015年4月、2015年7月）
- ・非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドの作成を行い、日本腎臓学会、日本小児科学会を通じてパブリックコメントの募集を開始
- ・2016年2月に非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドが正式に公表

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

特になし。

**厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患政策研究事業)  
研究分担者報告書**

本邦の非典型溶血性尿毒症症候群患者における病態解析の総括

研究分担者

香美祥二	徳島大学大学院医歯薬学研究部	小児科学	教授
宮川義隆	埼玉医科大学	総合診療内科	教授
丸山彰一	名古屋大学	腎臓内科	准教授
加藤秀樹	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	助教
吉田瑤子	東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	研究員

研究協力者

碓井知子	東京大学	保健・健康推進本部	助教
------	------	-----------	----

**研究要旨：**非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は血栓性微小血管症（TMA）のうち、志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群、ADAMTS13 活性の著減による血栓性血小板減少性紫斑病、二次性 TMA を除いた補体関連因子の異常を主な原因とする症候群である。本研究班は 2014 年度より aHUS の全国的な疫学調査ならびに病態解析を開始し、本邦 aHUS 患者の病態および疫学的実態をより詳細に解明することで本邦の実情に即した診断基準策定を通じて、診療の質を高めることを目的とした。

2 年間の研究期間を通じて 51 例の新規 aHUS 症例を同定し、奈良医大蓄積症例と合計すると計 138 例の本邦最大の aHUS コホートを樹立した。また妊娠を契機に発症した aHUS 症例を同定し、さらには世界的にも稀な DGKE 変異例を同定しえた。施策面においては新たに aHUS 診療ガイドの作成を行い、公示を行った。今後も引き続き本研究を発展させ、遺伝子変異別・治療別の長期的予後の解析を通してエビデンスに基づいた診断・治療の実現を目指す。

A. 研究目的

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)は、血栓性微小血管症(TMA)のうち、志賀毒素による溶血性尿毒症症候群(HUS)やADAMTS13の異常による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、基礎疾患に伴い発症する二次性TMAを除いた補体関連の異常を主な原因とする疾患である。aHUSは主に

第二経路の制御異常に起因する疾患であり、現在までに機能喪失型変異としてH因子(CFH)、I因子(CFI)、CD46(MCP)、トロンボモジュリン(THBD)が、機能亢進型変異としてC3やB因子(CFB)が報告されている。また、後天性要因として抗H因子自己抗体によるaHUSも報告されており、抗体の産生にはH因子関連(CFHR)

蛋白質の遺伝子欠損が関与するとされる。最近では、血小板活性化に必須のアラキドン酸代謝経路シグナルを遮断する diacylglycerol kinase (DGKE) の遺伝子変異が小児 aHUS 患者で同定されるなど、その疾患背景は年々、多様化している。

本邦では 2008 年に初めて CFH 変異を有する aHUS 患者が同定され、その後も他の因子の変異を有する aHUS 患者が同定されたが、いずれも症例報告に留まり、全国的な発症数はもとより疑診患者を診断する有効な手段すら存在しなかった。そこで分担研究者である藤村吉博(平成 27 年度は研究協力者として参加)と宮田敏行は 2011 年より本邦 aHUS 患者解析を開始し、補体調節因子等の蛋白質学的解析、遺伝子診断を行うシステムを立ち上げ、解析を開始した。その結果、計 89 名の先天性 aHUS 患者を同定し、うち 45 例について海外との原因遺伝子頻度の違いなどを報告した (Fan X, et al. 2014, Yoshida Y, et al. 2015)。一方で aHUS 患者は初期には急性腎不全などの症状を呈することが多く、最終的にも腎不全が問題となる疾患であり、臨床的な経験、集積も必要と考えられたことから、2014 年より東大腎臓・内分泌内科、名古屋大学腎臓内科で aHUS の診断体制、患者集積、疫学調査を引き継ぐ体制となった。

このように本邦における aHUS 解析は、ここ数年で飛躍的に進歩したものの、依然として全国レベルでの発症数、原因遺伝子の頻度・予後に関しては不明である。aHUS は希少疾患であることから、これらのデータ蓄積には全国レベルでの集約的な解析が望まれる。そこで本研究班は

aHUS 疑い症例の診断、治療コンサルテーションを行なう全国的なシステムの確立を目指し、その病態および疫学的実態をより詳細に解明し、本邦 aHUS 患者の実情に即した診断基準、ガイドラインの策定を通じて aHUS 患者の診断・治療の質を高めることを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 患者集積(香美、南学、松本、宮川、丸山、加藤)

患者集積に際しては徳島大学、埼玉医科大学を診療拠点に据え、各種研究会や学会等を通じて広く啓蒙活動を行った。また奈良県立医科大学は従来、本邦 TMA 解析拠点として機能していることから当該施設が有する TMA コホートより aHUS 患者の発掘を行った。さらに東大病院の腎臓・内分泌内科ホームページ内で aHUS 患者の解析受付を開始した旨の文書を掲載した。なお本研究班では TMA から HUS、TTP、二次性 TMA を除外し、臨床的に補体関連 aHUS が疑われる症例を対象とした。

### 2) 補体系因子の蛋白質学的解析(丸山、加藤、吉田)

各施設で aHUS 疑診症例を認めた場合には、患者解析拠点である東大病院ならびに名古屋大学にて蛋白質学的解析を実施した。患者血漿を用いた補体調節因子の蛋白質学的解析は分担研究者である藤村吉博の指導のもと実施し、羊赤血球を用いた定量的溶血試験、H因子蛋白量定量、抗H因子抗体検査(ELISA法、ウエスタンブロット)を行った。抗H因子抗体陽性が疑われた症

例では、ウェスタンブロット法を用いて血漿中のCFHR1～5蛋白質の発現を解析した。

### 3) 遺伝子検査 (宮田)

東大で匿名化した患者血球を国立循環器病研究センター研究所に輸送し、分担研究者である宮田敏行が、既知の原因遺伝子として知られている *CFH*, *CFI*, *MCP*, *THBD*, *CFB*, *C3*, *CFHR5* の遺伝子解析をサングー法にて行った。なお、2歳未満の発症例については上記7因子に加え *DGKE* の解析も実施した。一部のサンプルは東大医学部ゲノム医学センターにご協力いただき、次世代シーケンサーを使用した whole exome 解析を実施した。

### 4) 疫学的調査

aHUSの臨床試験を開始するにあたり、東大医学部ヒトゲノム倫理委員会の承認を受け、大学病院医療情報ネットワーク研究センターにおけるUMIN-CTRにて臨床試験登録を開始した。

aHUSの疫学調査に際しては東大病院が共同開発したUHCTACReSS(臨床研究用症例登録割付・データ収集管理システム)を利用して患者の臨床登録を実施した。患者情報の収集に際しては東大病院より臨床情報を記載する調査票と家系図を各主治医に送付し、臨床項目、臨床経過、薬剤使用状況などの経過を記載の上、返送して頂いた。集積したデータは東大病院においてACReSSへ登録を行った。

### 5) 診断基準の改訂

日本腎臓学会、日本小児科学会合同のaHUS診断基準改訂委員会に当研究班のメ

ンバーである南学、香美、宮川、丸山、加藤、吉田が参加した。計3回(2014年10月8日、2015年4月23日、7月25日)の会議を経て、あらたにaHUS診療ガイドの作成を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究は東京大学、名古屋大学、国立循環器病研究センターにおける臨床研究、疫学研究倫理委員会とヒトゲノム・遺伝子解析研究の承認を得ている。解析に際して、本人・家族の同意が得られた場合は東大病院の専門外来を受診していただき、詳細な問診、家族歴の聴取などを行い、解析の同意を得た上で採血を行った。東大病院の受診が困難な症例については、解析依頼施設の倫理委員会の承認、患者の同意を得たうえで解析を実施した。

## C. 研究結果

### 1) aHUS患者の集積

2年間の研究期間を通して解析依頼を受けたaHUS症例は計105件であった。そのうち臨床的にaHUSが強く疑われた症例は51例であった。奈良医大で集積したaHUS例と併せると、合計138例(男:87例、女:51例)の症例の蓄積を成し得た。51例aHUS疑診例のうち、現時点までに蛋白質学的・遺伝学的解析を終えた33例について、以下に蛋白質学的・遺伝学的解析の結果を報告する。

### 2) 蛋白質学的・遺伝学的解析

解析を実施した37例のうち、溶血試験で溶血度50%以上を認めた症例は5例で



あり、3例に CFH 変異 (H651Y, G1198V, p.S1191L, p.R1215G) を認めた。残りの2例のうち1例は ELISA 法を用いた抗 H 因子抗体解析で抗体強陽性 (> 250 AU/mL) を示し、ウェスタンブロット法でも抗体を認めたことから H 因子抗体による aHUS と診断した。もう1例については、ELISA 法で低抗体価 (10.5 AU/mL, 同時に検討した正常人の平均値 + 3SD : 2.6 + 2.4 AU/mL) を認めた。低抗体価を示した1例は通常の抗体陽性例に比べて抗体価が極端に低値であったこと、またウェスタンブロット法を用いた解析では抗体を認めなかったことから、抗体陽性例とは判断し難い結果であった。なお、本患者の CFHR1~5 蛋白質には欠損を認めなかった。

溶血試験の有用性を評価するため、解析を実施した症例について遺伝子変異や抗 H 因子抗体別の溶血度の比較を行った。図1に示すように H 因子変異症例及び抗 H 因子抗体陽性症例は、C3 異常や遺伝子変異未同定症例及び正常人に比べて優位に高い溶血度を示した ( $p < 0.01$ )。よって、本邦 aHUS 患者においても溶血試験は H 因子関連異常の同定に有用である可能性が示唆された。C3 変異症例及び遺伝子変異未同定症例の一部は 50% 以上の溶血度を示したことから、これらの症例ではさらなる精査の必要性が示唆された。

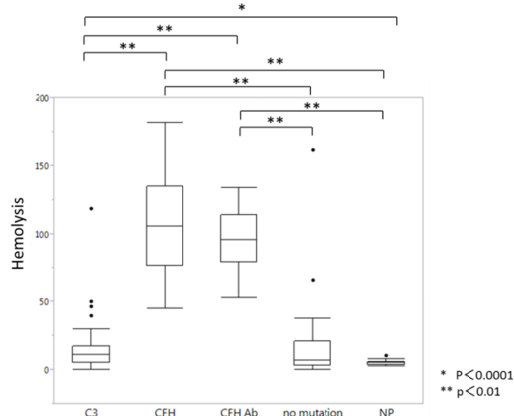


図1: 遺伝子異常別の溶血度を比較した箱ひげ図

CFH 変異: 6 例、H 因子抗体陽性例: 6 例、C3 変異: 26 例、遺伝子変異未同定症例: 25 例、正常人 20 例について、各々の溶血度を比較した。

抗 H 因子抗体陽性例は 3 例であり、MLPA 法を用いて CFHR 領域の copy 数解析を行った。その結果、CFHR3/1 の欠損、CFHR1 の heterozygous 欠損を同定しえた(図2)。

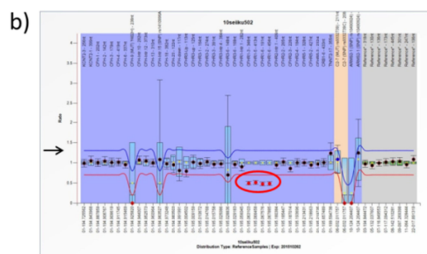
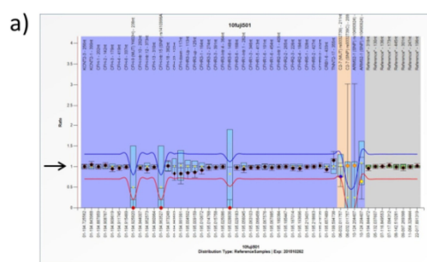


図 2: MLPA 解析を用いた CFHR 遺伝子の解析例 (a) 正常人、(b) H 因子抗体陽性例 (b) に示す H 因子抗体陽性例では、赤丸で囲まれた領域に示されるようにアレル数の低下が見られた。このことから CFHR1 の領域の heterozygous 欠損と判断した。

また 12 例の症例について、東大医学ゲノムセンターのもの whole exome 解析を実施した。whole exome のリードデータである FASTQ ファイルから変異の検出、コピー数解析方法の立ち上げを行い、サンガー法による変異との検証を行った。結果、サンガー法の遺伝子解析結果と相違がないことを確認した。また、CFHR 欠損例についても whole exome 解析の結果から欠損部位を同定することができることを確認した。

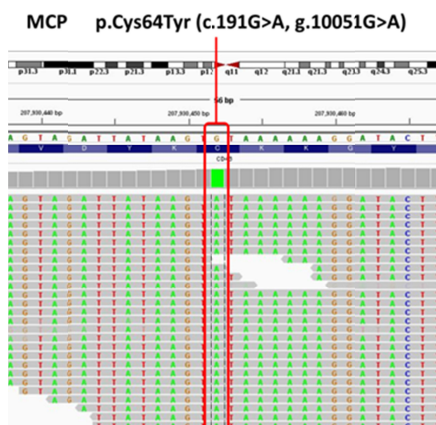


図 3: 次世代シーケンサーを用いた whole exome 遺伝子診断の解析結果 24 歳男性、過去に aHUS を 5 回発症。兄も 0 歳時に aHUS を発症している。サンガー法を用いた解析結果と同様に MCP に p.Cys64Tyr 変異を認めた。

### 3) 疫学的解析

30 例の症例について、ACReSS への臨床登録を行った。治療の面では、血漿療法を施行された症例は 28 例、エクリズマブ (抗 C5 モノクローナル抗体) 治療例は 14 例であり、この 14 例は全て血漿療法と併用で治療を実施されていた。今後は遺伝子別の治療反応性や予後を注意深く観察する必要があると考えられる。

aHUS の多くは小児期に発症することが多いとされるが、今回我々が集積した 37 例の aHUS コホートについて小児例と成人例に分けると、0~18 歳未満: 14 例、18 歳以上: 23 例であり、小児例の比率は約 40% であった。コホート全体 (ただし、明らかな初発年齢が分かっている 126 例) で見ると、0~18 歳未満: 88 例、18 歳以上: 38 例と、小児例の比率は 70% 程度であった。

### 4) 施策面・診療ガイドの作成

2015 年 1 月より aHUS が指定難病として新たに登録されたことを受け、重症度分類の作成や、指定医向け難病テキスト作成、難病センターのホームページ作成 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3846>) などの啓蒙に取り組んだ。

診療ガイドに関して、計 3 回の会議を経て診療ガイドの作成を行った。本診療ガイドでは aHUS の定義を TMA から志賀毒素関連 HUS 及び血栓性血小板減少性紫斑病、さらには 2 次性 TMA を除いた “補体系の異常による TMA” とした。このように 2 次性 TMA と aHUS を明確に区別することで、個々の TMA に応じた適切な診断・治療の実施を促すように努めた。

作成した診療ガイドは日本腎臓学会、日本小児科学会を通じて公表し、パブリックコメントの募集を行うとともに、日本血栓止血学会及び日本血液学会にも査読を依頼した。得られたコメントを基に診療ガイドの訂正を終え、2016年2月に正式に公表された。

#### D. 考察

aHUS患者解析システムの樹立・解析の実施については、支障なく遂行することができた。aHUSコホートについて、従来、奈良医大輸血部で集積したaHUS患者の約6割は小児例であったが、東大病院への移行後は、腎臓内科等からの成人aHUS症例の紹介も増えており、より幅広い年齢層での症例蓄積を成し得たと言える。

今回実施した溶血試験及び抗H因子抗体解析は主にH因子異常を同定する試験である。溶血試験はH因子関連異常の同定には有用であったが、解析依頼症例の病歴を見ると臨床の現場においては依然としてaHUSと2次性TMAの鑑別が困難であることが伺われた。このことから、今後は遺伝子変異の種類、有無に関わらずaHUSと他のTMA疾患鑑別することができる試験の樹立が重要であると考え。また本研究班で実施した蛋白質学的・遺伝子学的診断法は保険収載されていない。aHUSは超希少疾患ではあるが確立された遺伝病であり、診断は本来、保険医療で行われるべきものであると考える。確たる診断法の実績を作り、保険医療での検査、診断への道筋にしたいと考える。また今後は、原因遺伝子別の予後について

のデータを収集することで、現在施行されている血漿交換療法への反応の予測や、補体C5に対するモノクローナル抗体療法の適正使用を目指す。

#### E. 結論

本研究期間の解析を通して、全国レベルでaHUS患者の解析を行うシステムを確立した。新規症例の集積も成し得、本邦最大のaHUSコホートを確立するとともに、一定症例数について分子病態学的・臨床学的データを蓄積した。これらの結果をもとに作成した本診療ガイドを通して、aHUSの適切な診断・治療の向上が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

(英文)

1. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. Clin Exp Nephrol 18: 4-9, 2014.

2. Kanakura Y, Miyakawa Y, Wilde P, Smith J, Achenbach H, Okamoto S. Phase III, single-arm study investigating the efficacy, safety, and tolerability of anagrelide as a second-line treatment in high-risk Japanese patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol*. 100: 353-360, 2014
3. Matsukuma E, Imamura A, Iwata Y, Takeuchi T, Yoshida Y, Fujimura Y, Fan X, Miyata T, Kuwahara T: Postoperative atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement C3 mutation. *Case Rep Nephrol*, Volume 2014, Article ID 784943, 5 pages, 2014.
4. Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T: Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3 p.I1157T mutation. *Int J Hematol*, 100(5), 437-442, 2014.
5. Ohta T, Urayama K, Tada Y, Furue T, Imai S, Matsubara K, Ono H, Sakano T, Jinno K, Yoshida Y, Miyata T, Fujimura Y: Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in an infant leads to cessation of peritoneal dialysis and improvement of severe hypertension. *Pediatr Nephrol*, 30, 603-608, 2015.
6. Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirovani-Ikejima H, Uchida Y, Oyama Y, Kokubo T, Fujimura Y: A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan, *PLoS ONE*, 10(5), e0124655, 2015.
7. Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata T, Nuno H: Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. *Nephrol Dial Transplant*, 30(5), 862-864, 2015.
8. Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y, Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with DGKE genetic mutations, *Thromb Haemost*, 114(4):862-863, 2015.
9. Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: A case of autoimmune-type HUS treated with eculizumab, as a first-line therapy. *Pediatr Int*, 57(2), 313-317, 2015.
10. Sei Y, Mizuno M, Suzuki Y, Imai M, Higashide K, Harris CL, Sakata F, Iguchi D, Fujiwara M, Koderu Y,

- Maruyama S, Matsuo S, Ito Y. Expression of membrane complement regulators, CD46, CD55 and CD59, in mesothelial cells of patients on peritoneal dialysis therapy. *Mol Immunol*. 2015. 65(2):302-9.
11. Miwa Y, Yazaki S, Iwamoto M, Suzuki S, Iwasaki K, Haneda M, Yamamoto K, Maruyama S, Onishi A, Kobayashi T. Functional difference between membrane-bound and soluble human thrombomodulin. *Transplantation*. 2015. 99(4):702-9.
12. Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol*. in press, 2015
13. Fan X, Kremer Hovinga JA, Shirotani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kokame K, Taleghani MM, von Krogh AS, Yoshida Y, Fujimura Y, Lämmle B, Miyata T. Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with renal insufficiency. *Int J Hematol*. in press, 2016
- (和文)
1. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群と eculizumab. *内科* 114, 285-291, 2014.
  2. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の診断基準. *小児科* 55(2), 203-210, 2014.
  3. 宮川義隆. TTP と非典型 HUS の最新治療 *医学のあゆみ* 251; 149-156, 2014
  4. 宮川義隆. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) *血栓止血誌* 25; 697-705, 2014
  5. 宮川義隆. ITP と TTP に対するリツキシマブ *日本内科学会雑誌* 103; 1654-1659, 2014
  6. 吉田瑶子, 藤村吉博. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) - 病態・診断およびエクリズマブの効果 - . *Medical Practice*, 31, 100-102, 2014
  7. 吉田瑶子, 藤村吉博, 宮田敏行. 非典型 HUS における補体異常とその解析. *細胞*, 46, 57-60, 2014
  8. 吉田瑶子, 藤村吉博. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の病態と治療戦略. *血液内科*. 69, 589-594, 2014
  9. 金光剛史, 加藤秀樹, 南学正臣. 溶血性尿毒症症候群(HUS). *内科【内科疾患 最新の治療 明日への指針】* (第3章)腎臓, 113, 1162-1163, 2014.
  10. 加藤秀樹, 南学正臣. 非典型 HUS. *細胞*, 46, 68-71, 2014.
  11. 加藤秀樹, 吉田瑶子, 南学正臣. 補体・凝固関連 aHUS の病態. *日本腎臓*

- 学会誌 56, 1058-1066, 2014.
12. 加藤秀樹. 血栓性微小血管症, 腎臓内科レジデントマニュアル改訂第7版, 200-203, 2015
  13. 吉田瑤子、松本雅則. 「補体関連因子の異常による aHUS」臨床血液 第56巻、第2号、185-193頁、2015
  14. 吉田瑤子、松本雅則. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の分類と治療の進歩. Annual Review 血液 2015 225-231, 2015.
  15. 吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第3章)腎臓 診断メモ 血栓性微小血管症 内科 115, 1035, 2015
  16. 前園 知宏、福岡 利仁、駒形 嘉紀、要 伸也、有村 義宏、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣. SLE の長期治療経過中に TMA を発症した一例 日本腎臓学会誌 57; 991, 2015
  17. 宮田敏行、加藤秀樹、藤村吉博、南学正臣、他. 日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異 補体 52; 71-72, 2015
  18. 永原 靖子、佐藤 由香、鈴木 康弘、加藤 規利、勝野 敬之、尾崎 武徳、小杉 智規、坪井 直毅、水野 正司、丸山 彰一、伊藤 恭彦、松尾 清一. Eculizumab が奏功した aHUS(atypical hemolytic uremic syndrome)の一例. 補体 52; 84-85, 2015
  19. 大村 拓、渡邊 栄三、大塚 泰史、吉田瑤子、加藤秀樹、南学正臣、織田 成人. 非志賀毒素産生性菌による腸炎を契機に発症しエクリズマブが奏功した血栓性微小血管症の一例 補体 52; 83, 2015
  20. 南学正臣、吉田瑤子、加藤秀樹. TMA HUS と atypical HUS 日本内科学会雑誌 104, 1959-1963, 2015
  21. 木下ゆき子、香美祥二. 腎疾患と補体 血液フロンティア 25(9) 1307-1314, 2015
  22. 香美祥二. 非典型溶血性尿毒症症候群 免疫症候群(第2版)I(日本臨床社) 445-449, 2015
  23. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑤子、南学正臣. 臨床免疫・アレルギー科, in press, 2016
  24. 加藤秀樹、吉田瑤子、藤澤まどか、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群と遺伝子異常 医学のあゆみ, in press, 2016
  25. 小丸 陽平、加藤秀樹、南学正臣. 血栓性微小血管症(悪性高血圧、HUS、TTP) 腎と透析診療指針, in press, 2016
  26. 藤澤まどか、加藤秀樹、吉田瑤子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群. 臨床透析, in press, 2016
  27. 加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑤子、南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群の臨床. 血栓と循環, in press, 2016
  28. 加藤秀樹、藤澤まどか. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の最新の話題と今後の展開, 医学のあゆみ, in press, 2016

29. 菅原有佳、加藤秀樹、南学正臣. 透析患者診療のための診断基準・重症度スコア TTP, HUS, aHUS、臨床透析, in press, 2016
2. 学会発表
1. 芦田明、山本大助、吉田瑤子、範新萍、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、玉井 浩. 「非典型溶血性尿毒症症候群の原因として日本人で同定された補体因子 C3 遺伝子異常の分子構造解析」、第 117 回日本小児科学会学術集会、2014 年 4 月 11-13 日、名古屋市、愛知県
  2. 吉田瑤子、範新萍、古久保哲朗、岩本顕聰、森俊雄、松本雅則、池島裕子、宮田敏行、藤村吉博. 「定量的溶血試験と遺伝子解析を用いた本邦 aHUS 患者の病態解析」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29 日-31 日、大阪市、大阪府
  3. 田井義彬、西尾健治、大野史郎、吉本清巳、赤井靖宏、吉田瑤子、松本雅則、藤村吉博、池島裕子、宮田敏行. 「インフルエンザ感染から血栓性微少血管障害をきたして診断された非典型尿毒症症候群の 1 例」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29-31 日、大阪市、大阪府
  4. 池島裕子、Xinping Fan、平井秀憲、本田繁則、吉田瑤子、藤村吉博、Johanna A. Kremer Hovinga、Bernhard Lammle、宮田敏行. 「腎障害を示した先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者の補体制御因子の遺伝子解析」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29 日-31 日、大阪市、大阪府
  5. 松本雅則、早川正樹、石西綾美、吉田瑤子、吉井由美、田中賢治、前田琢磨、宮田茂樹、藤村吉博. 「維持血液透析患者の血小板減少に対する抗血小板第 4 因子 / ヘパリン抗体の関与」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 31 日、大阪市、大阪府
  6. 吉田瑤子、内田裕美子、宮田敏行、芦田 明、服部元史、松本雅則、藤村吉博. 「本邦における非典型溶血性尿毒症症候群患者の登録状況と診断法の確立」、第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会、2014 年 6 月 5-7 日、秋田市、秋田県
  7. 芦田明、山本大助、吉田瑤子、範新萍、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、玉井浩. 「日本人家系で非典型溶血性尿毒症症候群の原因と同定された C3 変異の分子構造解析」、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014 年 7 月 4-6 日、横浜市、神奈川県
  8. 宮田敏行、内田裕美子、吉田瑤子、池島裕子、Fan Xinping、芦田明、和田英夫、大塚泰史、中村健治、石川智朗、八田和大、服部元史、久野正貴、才田謙、西尾健治、瀧本智仁、幡谷浩史、大原敦子、川村尚久、波多江健、松本雅則、加藤秀樹、南学正臣、藤村吉博. 「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者 41 人の遺伝子解析」、第 51 回補体シンポジウム、2014 年 8 月 22-23 日、神戸市、兵庫県

9. 南学正臣. 糸球体疾患の最近の進歩：FSGS と aHUS. 第 44 回 日本腎臓学会東部学術大会 教育講演、2014 年 10 月 24 日、新宿区、東京都
10. 早川正樹、藤村吉博、松本雅則. 「von Willebrand 因子による造血幹細胞移植後 TMA/VOD の病態解析」第 37 回日本造血細胞移植学会総会、2015 年 3 月 6 日、神戸市、兵庫県
11. 宮田敏行、内田裕美子、大田敏之、浦山耕太郎、吉田瑤子、藤村吉博. 「非典型溶血性尿毒症症候群患者に見られた diacylglycerol kinase e の遺伝子変異」第 37 回日本血栓止血学会学術集会 2015 年 5 月 21-23 日、甲府市、山梨県
12. 山下真理子、松本雅則、石西綾美、早川正樹、吉田瑤子、藤村吉博、緒方奈保子. 「滲出性加齢黄斑変性患者における Factor H と von Willebrand 因子による病態解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 22 日、甲府市、山梨県
13. 香美祥二. よくわかるシリーズ 8 TTP/HUS 診断と治療、第 58 回日本腎臓学会総会、2015 年 6 月 6 日、名古屋市、愛知県
14. 藤井寛、大田敏之、宮田敏行、浦山耕太郎、多田昌弘、古江健樹、今井清香、松原啓太、小野浩明、坂野堯、神野和彦、吉田瑤子、藤村吉博. エクリズマブが著効を示した DGKE 遺伝子異常による非典型溶血性尿毒症症候群の一男児例、第 50 回日本小児腎臓病学会学術集会、2015 年 6 月 18-20 日、神戸市、兵庫県
15. Yamashita M, Matsumoto M, Isonishi A, Yoshida Y, Hayakawa M, Fujimura Y, Ogata N. “ Analysis of plasma von willebrand factor and complement factor H polymorphisms in patients with age-related macular degeneration. ” XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015 年 6 月 23 日、Toronto/Canada
16. 宮田敏行、加藤秀樹、内田裕美子、吉田瑤子、小亀浩市、福岡利仁、要伸也、大田敏之、浦山耕太郎、藤永周一郎、櫻谷浩志、喜瀬智郎、渡邊栄三、織田成人、永田裕子、玉井宏史、小松真太郎、前沢浩司、川村尚久、永野幸治、河野智康、松本雅則、藤村吉博、南学正臣. 「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異」第 52 回補体シンポジウム、2015 年 8 月 21-22 日、名古屋市、愛知県
17. Miyata T, Fan X, Shirohani-Ikejima H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kremer Hovinga J.A, Mansouri Taleghani M, von Krogh A.S, Yoshida Y, Lämmle B, Fujimura Y. “ Mutations in complement factors in patients with Upshaw-Schulman syndrome with renal insufficiency ” 優秀ポスター発表、第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16-18 日、金沢市、石川県
18. 香美祥二. 教育講演 aHUS 診療 update、第 37 回日本小児腎不全学会



- 学術集会、2015年11月26日、加賀市、石川県
19. 加藤秀樹. 非典型溶血性尿毒症症候群の診断・病態・治療、日本小児血液・がん学会学術集会、シンポジウム、2015年11月27日、甲府市、山梨県
20. 加藤秀樹. aHUSの診断 国内の現況、aHUS Forum2015、2015年9月12日、港区、東京都
21. 加藤秀樹. aHUS診療ガイドラインとregistryについて、第14回日本腎病理協会研究会、特別セミナー、2016年1月17日、新宿区、東京都
- 催した(2014年10月、2015年4月、7月)
- ・非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドの作成を行い、日本腎臓学会、日本小児科学会を通じてパブリックコメントの募集を開始
  - ・2016年2月に非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイドが正式に公表
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
- 特になし

### 3. その他

- ・日本腎臓学会において、本研究班への「非典型溶血性尿毒症症候群の臨床登録のお願い」を公示した(2015年3月)
- ・日本小児科学会において、本研究班への「非典型溶血性尿毒症症候群の臨床登録のお願い」を公示した(2015年3月)
- ・日本腎臓学会、日本小児科学会において「エクリズマブ使用に関する注意喚起のお願い」の周知を行った(2014年6月)
- ・厚生労働省の新規の指定難病申請に向けて申請した。また疾患特異的な重症度分類を策定した
- ・難病情報センター 「非典型溶血性尿毒症症候群」のホームページ執筆
- ・「非典型溶血性尿毒症症候群」指定難病テキスト作成
- ・第一回、第二回、第三回 日本腎臓学会と日本小児科学会の合同で非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会を開

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

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

### 研究要旨

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

#### A . 研究目的

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

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

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

#### B . 研究方法

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

TMAを除外したものとしました。本診断基準に基づき、東京大学腎臓内分泌内科および奈良県立医科大学輸血部でaHUSと診断されたaHUS 66家系 73人の補体関連因子(CFH, MCP, CFI, THBD, C3, CFB)のタンパク質をコードする領域の塩基配列解析を行った。また、CFHに対する自己抗体の有無を調べた。これまで収集したaHUS患者の中から、2歳未満でaHUSを発症した患者17人を対象にDGKE遺伝子の塩基配列解析を行った。

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

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

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

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

### D. 考察

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

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

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

#### E . 結論

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

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1 ) Matsukuma E, Imamura A, Iwata Y, Takeuchi T, Yoshida Y, Fujimura Y, Fan X, Miyata T, Kuwahara T: Postoperative atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement C3 mutation. **Case Rep Nephrol**, Volume 2014, Article ID 784943, 5 pages, 2014 Nov.

2 ) Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T: Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3

p.I1157T mutation. **Int J Hematol**, 100(5), 437-442, 2014 Nov.

3 ) Ohta T, Urayama K, Tada Y, Furue T, Imai S, Matsubara K, Ono H, Sakano T, Jinno K, Yoshida Y, Miyata T, Fujimura Y: Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in an infant leads to cessation of peritoneal dialysis and improvement of severe hypertension. **Pediatr Nephrol**, 30, 603-608, 2015.

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

5 ) Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirotani-Ikejima H, Uchida Y, Oyama Y, Kokubo T, Fujimura Y: A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan, **PLoS ONE**, 10(5), e0124655, 2015.

6 ) Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata T, Nunoi H: Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B. **Nephrol Dial Transplant**, 30(5), 862-864, 2015 May.

7 ) Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y, Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with *DGKE* genetic mutations, **Thromb Haemost**, 114(4):862-863, 2015 Sep.

- 8) Morioka M, Matsumoto M, Saito M, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y: The first bout of TTP triggered by herpes simplex infection in a 45-year-old nonparous female with Upshaw-Schulman syndrome. **Blood Transfus**, 12 suppl 1; s153–155, 2014.
- 9) Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T: Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome. **Mol Genet Genomic Med**, 2(3), 240-244, 2014.
- 10) Sorvillo N, Kaijen PH, Matsumoto M, Fujimura Y, van der Zwaan C, Verbij FC, Pos W, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer AB: Identification of N-linked glycosylation and putative O-fucosylation, C-mannosylation sites in plasma derived ADAMTS13. **J Thromb Haemost**, 12: 670-679, 2014.
- 11) Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y: A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver. **Transfus Med Hemotherapy**, 42: 59-63, 2015.
- 12) Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, Matsumoto M, Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, Fujimura Y: The STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange. **Clinical Case Reports**, 3: 208-212, 2015.
- 13) Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M: A case of autoimmune-type HUS treated with eculizumab, as a first-line therapy. **Pediatr Int**, 57(2), 313-317, 2015.
- 14) Kato S, Tanaka M, Isonishi A, Matsumoto M, Samori T, Fujimura Y: A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser. **Br J Haematol**, 171(4): 355-358, 2015.
- 15) Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheifflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y: Poor-responder to plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma. **Transfusion**, 55: 2321-2330, 2015.
- 16) Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Ko S, Fujimura Y, Nakajima Y: von Willebrand factor-rich platelet thrombi in the liver cause sinusoidal obstruction syndrome following Oxaliplatin-based chemotherapy. **PLoS ONE**; 10: e0143136. doi: 10.1371/journal.pone.0143136.2015.
- 17) 宮田敏行、中村敏子、「補体反応」救急・集中治療、第26巻、第5・6号、徹底ガイド DICのすべて2014-2015 IV章 病態生理と病理、668-673頁, 2014
- 18) 宮田敏行、瀬谷 司「特集 補体のすべて、機能から病態まで、疾患から見た補体の活性化

と制御」血液フロンティア、第 25 巻、第 9 号、23-32 頁、2015

19) 吉田瑤子、松本雅則「補体関連因子の異常による aHUS」臨床血液 第 56 巻、第 2 号、185-193 頁、2015

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

21) 松本雅則「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の病態」診断と治療、第 16 巻、第 3 号、223-231 頁、2015

## 2. 学会発表

1) 芦田 明、山本大助、吉田瑤子、範 新萍、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、玉井 浩、「非典型溶血性尿毒症症候群の原因として日本人で同定された補体因子 C3 遺伝子異常の分子構造解析」、第 117 回日本小児科学会学術集会、2014 年 4 月 11-13 日、名古屋市

2) Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, Symposium 2, Thrombosis, leukocytes and vascular cells, “Registry of hereditary thrombotic microangiopathies in Japan”, The 18th International Vascular Biology Meeting, April 14-17, 2014, Kyoto, Japan.

3) 宮田敏行、シンポジウム「TTP と HUS (総会長シンポジウム)」、「TTP/HUS の遺伝子解析」、第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会、2014 年 5 月 16 日、奈良市

4) 吉田瑤子、範 新萍、古久保哲朗、岩本顕聰、森 俊雄、松本雅則、池島裕子、宮田敏行、藤村吉博、「定量的溶血試験と遺伝子解析を用いた本邦 aHUS 患者の病態解析」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29 日-31 日、大阪市

5) 田井義彬、西尾健治、大野史郎、吉本清巳、赤井靖宏、吉田瑤子、松本雅則、藤村吉博、池島裕子、宮田敏行、「インフルエンザ感染から血栓性微少血管障害をきたして診断された非典型尿毒症症候群の 1 例」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29-31 日、大阪市

6) 池島裕子、Xinping Fan、平井秀憲、本田繁則、吉田瑤子、藤村吉博、Johanna A. Kremer Hovinga、Bernhard Lammle、宮田敏行、「腎障害を示した先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者の補体制御因子の遺伝子解析」、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29 日-31 日、大阪市

7) 吉田瑤子、内田裕美子、宮田敏行、芦田 明、服部元史、松本雅則、藤村吉博、「本邦における非典型溶血性尿毒症症候群患者の登録状況と診断法の確立」、第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会、2014 年 6 月 5-7 日、秋田市

8) 芦田 明、山本大助、吉田瑤子、範 新萍、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、玉井 浩、「日本人家系で非典型溶血性尿毒症症候群の原因と同定された C3 変異の分子構造解析」、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014 年 7 月 4-6 日、横浜市

9) 宮田敏行、内田裕美子、吉田瑤子、池島裕子、Fan Xinping、芦田 明、和田英夫、大塚泰史、中村健治、石川智朗、八田和大、服部元史、久野正貴、才田 謙、西尾健治、瀧本智仁、幡谷浩史、大原敦子、川村尚久、波多江健、松本雅則、加藤秀樹、南学正臣、藤村吉博、「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者 41 人の遺伝子解析」、第 51 回補体シンポジウム、2014 年 8 月 22-23 日、神戸市

- 10) Yoshihiro Fujimura, Toshiyuki Miyata, “Thrombotic microangiopathy (TMA) with special references to a registry of congenital TMAs in Japan”, The 3rd ASEAN Federation of Hematology, October 23-25, 2014, Bangkok, Thailand
- 11) Toshiyuki Miyata, “Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS13”, 2014 Suzhou International Symposium on Basic and Translational Vascular Research, October 11-13, 2014, Suzhou, China
- 12) Masanori Matsumoto, Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, Symposium, “Registry of congenital TMAs in Japan”, The 8<sup>th</sup> Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis-2014, October 9-11, 2014, Hanoi, Vietnam
- 13) Masanori Matsumoto, Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, Symposium, “Japanese experience of congenital thrombotic microangiopathies”, The 11th Congress of the Asian Society for Pediatric Research, April 15-18, 2015, Osaka.
- 14) 宮田敏行、内田裕美子、大田敏之、浦山耕太郎、吉田瑤子、藤村吉博「非典型溶血性尿毒症症候群患者に見られた diacylglycerol kinase e の遺伝子変異」第 37 回日本血栓止血学会学術集会 2015 年 5 月 21-23 日、甲府市、山梨県
- 15) 藤井寛、大田敏之、宮田敏行、浦山耕太郎、多田昌弘、古江健樹、今井清香、松原啓太、小野浩明、坂野堯、神野和彦、吉田瑤子、藤村吉博エクリズマブが著効を示した DGKE 遺伝子異常による非典型溶血性尿毒症症候群の一男児例、第 50 回日本小児腎臓病学会学術集会、2015 年 6 月 18-20 日、神戸市、兵庫県
- 16) Masanori Matsumoto, Ayami Isonishi, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Hideo Yagi, Toshiyuki Miyata, Yoshihiro Fujimura, “Characteristics and outcomes of patients with Upshaw-Schulman syndrome receiving maintenance hemodialysis due to chronic renal failure”, XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20-25, 2015, Toronto, Canada.
- 17) 宮田敏行、加藤秀樹、内田裕美子、吉田瑤子、小亀浩市、福岡利仁、要伸也、大田敏之、浦山耕太郎、藤永周一郎、櫻谷浩志、喜瀬智郎、渡邊栄三、織田成人、永田裕子、玉井宏史、小松真太郎、前沢浩司、川村尚久、永野幸治、河野智康、松本雅則、藤村吉博、南学正臣、「日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異」第 52 回補体シンポジウム、2015 年 8 月 21-22 日、名古屋市、愛知県
- 18) T. Miyata, X. P. Fan, H. Shirotani-Ikejima, Y. Eura, H. Hirai, S. Honda, J. A. Kremer Hovinga, M. Mansouri Taleghani, A.S. von Krogh, Y. Yoshida, B. Lämmle, Y. Fujimura, “Mutations in complement factors in patients with Upshaw-Schulman syndrome with renal insufficiency” 優秀ポスター発表、第 77 回日本血液学会学術集会、2015 年 10 月 16-18 日、金沢市、石川県
- 19) 長谷川真弓、西田幸世、前田美和、辻内智美、門池真弓、馬場由美、下村志帆、内池敬男、早川正樹、松本雅則、藤村吉博、「奈良医大付属病院における輸血後感染症検査の実施状況」第 62 回日本輸血細胞治療学会総会、2014 年 5

月 15 日、奈良市

20) 松本雅則、シンポジウム「TTP の診断と治療」第 62 回日本輸血細胞治療学会総会、2014 年 5 月 16 日、奈良市

21) 石西綾美、松本雅則、藤村吉博、「後天性 TTP の血漿交換療法の影響による ADAMTS13 自己抗体の動態解析」第 62 回日本輸血細胞治療学会総会、2014 年 5 月 16 日、奈良市

22) 早川正樹、松本雅則、吉井由美、八木秀男、藤村吉博、「造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症の発症と予防的血小板輸血との関連性」第 62 回日本輸血細胞治療学会総会、2014 年 5 月 16 日、奈良市

23) 八木秀男、早川正樹、山口尚子、山下慶悟、松本雅則、谷口繁樹、杉本充彦、椿和央、藤村吉博、「重症大動脈弁狭窄症患者の弁置換術前後における VWF 依存性血小板血栓形成の計時的変化の検討」第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 31 日、大阪市

24) 樋口(江浦)由佳、小亀浩市、高蓋寿朗、田中亮二郎、小林光、石田文宏、久永修一、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行、「ダイレクトシーケンシング、定量 PCR、次世代シーケンシングを用いた TTP 患者の遺伝子解析」第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 31 日、大阪市

25) 早川正樹、松本雅則、八木秀男、天野逸人、田中晴之、木村弘、藤村吉博「造血幹細胞移植患者における好中球生着と UL- VWFM 出現との関連」第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 31 日、大阪市

26) 松本雅則、早川正樹、石西綾美、吉田瑤子、吉井由美、田中賢治、前田琢磨、宮田茂樹、藤

村吉博「維持血液透析患者の血小板減少に対する抗血小板第 4 因子/ヘパリン抗体の関与」第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 31 日、大阪市

27) 小亀浩市、樋口(江浦)由佳、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行、「デジタル PCR を用いた ADAMTS13 遺伝子変異のヘテロ接合性の解析」第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014 年 5 月 29-31 日、大阪市

28) 松本雅則 特別講演「TTP の診断と治療」第 15 回日本検査血液学会学術集会、2014 年 7 月 20-21 日

29) 松本雅則、シンポジウム「腎臓内科領域におけるアフェレシスの未来展望～血栓性微小血管障害症に対する治療法の進歩～」第 35 回日本アフェレシス学会学術大会、2014 年 9 月 28 日、東京都

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

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

32) Yagi H, Hayakawa M, Yamaguchi N, Yamashita



K, Taniguchi S, Matsumoto M, Tsubaki K, Fujimura Y. "Decreased platelet thrombus size, due to a heightened proteolysis of VWF by ADAMTS13 is quickly restored after valve replacement in aortic stenosis patients." The 56th Annual meeting of American Society of Hematology, 2014年12月7日、San Francisco/USA

33) Yoshii Y, Matsumoto M, Kurumatani N, Isonishi A, Uemura M, Hori Y, Hayakawa M, Yagi H, Bennett CL, Fujimura Y. "Introduction of a quick assay for ADAMTS13 activity improved a survival of acquired TTP patients who received platelet transfusions." The 56th Annual meeting of American Society of Hematology, 2014年12月8日、San Francisco/USA

34) 早川正樹、藤村吉博、松本雅則「von Willebrand 因子による造血幹細胞移植後 TMA/VOD の病態解析」第 37 回日本造血細胞移植学会総会、2015年3月6日、神戸市

35) 森山雅人、玉木悦子、松本雅則、石西綾美、松本吉史、富永麻理恵、工藤理沙、安達聡介、生野寿史、高桑好一、宮腰淑子、小堺貴司、小林弘典、牛木隆志、柴崎康彦、増子正義、瀧澤淳、成田美和子、曾根博仁、西條康夫「妊娠を契機に診断された Upshaw-Schulman 症候群症例における第二子妊娠の周産期管理」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015年5月22日、甲府市、山梨県

36) 金谷秀平、小川孔幸、平形絢子、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、内藤千晶、半田寛、早川正樹、石西綾美、松本雅則、野島美久、「若年性脳梗塞を契機に診断された高ホモシスチン血症合併 Upshaw-Schulman 症候群の 1 例」第

37 回日本血栓止血学会学術集会、2015年5月22日、甲府市、山梨県

37) 内藤千晶、小川孔幸、柳澤邦雄、石崎卓馬、三原正大、半田寛、石西綾美、早川正樹、松本雅則、野島美久、「腹部大動脈瘤切迫破裂術後に重症意識障害で発症した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015年5月22日、甲府市、山梨県

38) 吉井由美、藤村吉博、石西綾美、堀勇二、早川正樹、車谷典男、Charles L Bennett、松本雅則「血小板輸血は後天性 TTP の予後を悪化させるか？」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015年5月22日、甲府市、山梨県

39) 狩野泰輝、松下文雄、浜子二治、松本雅則、藤村吉博、近藤一直、松井太衛、「ヒト VWF に存在する ABO(H)血液型抗原の付加経路の解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015年5月22日、甲府市、山梨県

40) 山下真理子、松本雅則、石西綾美、早川正樹、吉田瑤子、藤村吉博、緒方奈保子、「滲出性加齢黄斑変性患者における Factor H と von Willebrand 因子による病態解析」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015年5月22日、甲府市、山梨県

41) 高岸波穂、堀有沙、浜子二治、松下文雄、松本雅則、早川正樹、藤村吉博、狩野泰輝、近藤一直、松井太衛、「変異導入組換えボトロセチン-2 を用いた血小板凝集の制御」第 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015年5月23日、甲府市、山梨県

42) 隅志穂里、長谷川真弓、辻内智美、門池真弓、下村志帆、前田美和、早川正樹、松本雅則「血漿分画製剤による副作用の検討」第 63 回

日本輸血・細胞治療学会総会、2015年5月29日、東京都

43) Mansouri M, Matsumoto M, Cermakova Z, Friedman K, George J, Hrachovinova I, Knöbl P, Kokame K, von Krogh AS, Schneppenheim R, Vesley S, Fujimura Y, Lämmle B, Johanna A, Hovinga K. "Hereditary TTP-a young patient population with high prevalence of arterial thromboembolic events. First results from the hereditary TTP registry" XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada

44) Matsui T, Hori A, Hamako J, Matsushita F, Takagishi N, Kondo K, Kano T, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. "Regulation of VWF-GPIB interaction with modified recombinant botrocetin." XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada

45) Yamashita M, Matsumoto M, Isonishi A, Yoshida Y, Hayakawa M, Fujimura Y, Ogata N. "Analysis of plasma von willebrand factor and complement factor H polymorphisms in patients with age-related macular degeneration." XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada

46) Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Fujimura Y, Nakajima Y. "Analysis of oxaliplatin-based chemotherapy induced liver injury in patients with

advanced colorectal cancer with special references to von willbrand factor." XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting、2015年6月23日、Toronto/Canada

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

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

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S.	Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society.	Clin Exp Nephrol	18(1)	4 - 9	2014
Kanakura Y, Miyakawa Y, Wilde P, Smith J, Achenbach H, Okamoto S.	Phase III, single-arm study investigating the efficacy, safety, and tolerability of anagrelide as a second-line treatment in high-risk Japanese patients with essential thrombocythemia.	Int J Hematol.	100(4)	353-360	2014
Matsukuma E, Imamura A, Iwata Y, Takeuchi T, Yoshida Y, Fujimura Y, Fan X, Miyata T, Kuwahara T	Postoperative atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement C3 mutation.	Case Rep Nephrol	784943	5	2014
Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikejiri M, Wada H, Miyata T	Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3 p.I1157T mutation.	Int J Hematol	100(5)	437-442	2014
Morioka M, Matsumoto M, Saito M, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y	A first bout of TTP triggered by herpes simplex infection in a 45-year-old nonparous female with Upshaw-Schulman syndrome.	Blood Transfus	12 suppl 1	s153-155	2014

Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T	Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome.	Mol Genet Genomic Med	2(3)	240-244	2014
Sorvillo N, Kaijen P H, Matsumoto M, Fujimura Y, van der Zwaan C, Verbij FC, Pos W, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer AB	Identification of N-linked glycosylation and putative O-fucosylation, C-mannosylation sites in plasma derived ADAMTS13.	J Thromb Haemost	12	670-679	2014
Ohta T, Urayama K, Tada Y, Furue T, Imai S, Matsubara K, Ono H, Sakano T, Jinno K, Yoshida Y, Miyata T, Fujimura Y	Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in an infant leads to cessation of peritoneal dialysis and improvement of severe hypertension.	Pediatr Nephrol	30(4)	603-608	2015
Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M	Autoimmune-type atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab as first-line therapy.	Pediatr Int	57(2)	313-317	2015
Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirohani-Ikejima H, Uchida Y, Oyama Y, Kokubo T, Fujimura Y	A Novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan.	PLoS ONE	10(5)	e0124655	2015
Imamura H, Konomoto T, Tanaka E, Hisano S, Yoshida Y, Fujimura Y, Miyata T, Nunoi H	Familial C3 glomerulonephritis associated with mutations in the gene for complement factor B.	Nephrol Dial Transplant	30(5)	862-864	2015
Miyata T	GWA study for ADAMTS13 activity	Blood	125(25)	3833-3834	2015

Miyata T, Uchida Y, Ohta T, Urayama K, Yoshida Y, Fujimura Y	Atypical haemolytic uremic syndrome in a Japanese patient with <i>DGKE</i> genetic mutations.	Thromb Haemost	114(4)	862-863	2015
Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y	A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver.	Transfus Med and Hemotherapy	42(1)	59-63	2015
Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, Matsumoto M, Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, Fujimura Y	The STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange.	Clin Case Reports	3(4)	208-212	2015
Kato S, Tanaka M, Isonishi A, Matsumoto M, Samori T, Fujimura Y	A rapid, fully automated and highly sensitive ADAMTS13 gold particle immunoassay using a routine biochemistry analyser.	Br J Haematol	171(4)	655-658	2015
Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y	Poor-responder to plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma.	Transfusion	55(10)	2321-2330	2015

Sei Y, Mizuno M, Suzuki Y, Imai M, Higashide K, Harris CL, Sakata F, Iguchi D, Fujiwara M, Kodera Y, Maruyama S, Matsuo S, Ito Y.	Expression of membrane complement regulators, CD46, CD55 and CD59, in mesothelial cells of patients on peritoneal dialysis therapy.	Mol Immunol	65(2)	302-309	2015
Ito N, Hataya H, Saida K, Amano Y, Hidaka Y, Motoyoshi Y, Ohta T, Yoshida Y, Terano C, Iwasa T, Kubota W, Takada H, Hara T, Fujimura Y, Ito S	Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan.	Clin Exp Nephrol	in press		
Nishigori N, Matsumoto M, Koyama F, Hayakawa M, Hatakeyama K, Ko S, Fujimura Y, Nakajima Y	von Willebrand Factor-rich platelet thrombi in the liver cause sinusoidal obstruction syndrome following oxaliplatin-based chemotherapy.	PLoS ONE	10(11)	e0143136	2015
Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S.	Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy.	Int J Hematol	102(6)	654-661	2015
Fan X, Kremer Hovinga JA, Shirovani H, Eura Y, Hirai H, Honda S, Kokame K, Taleghani MM, von Krogh AS, Yoshida Y, Fujimura Y, Lämmle B, Miyata T.	Genetic variations in complement factors in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with renal insufficiency.	Int J Hematol	in press		
宮田敏行、中村敏子	徹底ガイド DICのすべて2014-2015 章病態生理と病理、 「補体反応」	救急・集中 治療	第26巻、 第5・6号	668-673	2014

加藤秀樹、吉田瑤子、南学正臣	補体・凝固関連aHUSの病態	日本腎臓学会誌	第56巻、第7号	1058-1066	2014
宮田敏行、瀬谷 司	特集 補体のすべて、機能から病態まで「疾患から見た補体の活性化と制御」	血液フロンティア	第25巻、第9号	23-32	2015
南学 正臣、吉田 瑤子、加藤 秀樹	TMA HUSとatypical HUS	日本内科学会雑誌	第104巻、第9号	1959-1963	2015

その他、平成28年2月に日本腎臓学会と日本小児科学会より正式に公表された「非典型溶血性尿毒症症候群診療ガイド」を添付