

特発性血栓症研究グループ 研究総括

分担研究者・サブグループリーダー：横山健次

研究要旨

- 1) 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究：アンケートを各施設に送付してPC、PS、ATの検査法、基準値、遺伝子解析施行の有無、および症例の臨床情報を収集、解析した。
- 2) 周産期領域の遺伝性血栓性素因のガイドラインの策定：「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の作成および発行した。
- 3) 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：新生児・小児期における血栓症の臨床像の多様性と後天性因子が明らかになり、遺伝性血栓症の効率的早期診断法の確立や小児血栓症遺伝子パネル解析を進め、個別治療管理を実施し評価している。また、PC 欠乏症の遺伝子解析の有用性を明らかにした。
- 4) 先天性血栓性素因の分子病態解析：特発性血栓症 9 症例の遺伝子解析を行った。AT 欠乏症は 2 症例解析し、全てに SERPINC1 の遺伝子変異を同定した。PC 欠乏症は 1 症例を解析し、PROC に遺伝子変異を同定した。PS 欠乏症は 2 症例解析し、1 症例に PROS1 の遺伝子変異を同定した。
- 5) COVID-19 関連血栓症の全国アンケート調査：COVID-19 関連血栓症について、日本血栓止血学会、日本動脈硬化学会との合同で全国アンケート調査を行い、6000 例の回答を解析した。さらに、その調査結果については当研究班の HP に掲載し、かつ全国の医療者・国民に向けて web セミナーを開催した。

研究分担者

大賀正一・九州大学大学院医学研究院
成長発達医学 教授

松下 正・名古屋大学医学部附属病院
教授

根木玲子・国立研究開発法人国立循環
器病研究センター・ゲノム医療支援部
室長

- 1) PC 欠乏症・異常症、PS 欠乏症・異常症、AT 欠乏症・異常症と診断された症例の診療実態を明らかにする。
- 2) 近年、我が国でも増加している静脈血栓塞栓症 (VTE) のエビデンス収集とともに、その発症要因である遺伝性血栓性素因の診療ガイドの作成を通して、VTE の予知・予防の対策確立を目的としている。
- 3) 新生児・小児期血栓症の包括的な診療アルゴリズム作成のため、遺伝性素因の

A. 研究目的

影響を明らかにし、効率的な早期診断法、治療管理法および予防法を確立する。

4) SERPINC1 変異の中でも血栓発症率が極めて高いミスセンス変異 SERPINC1 c.652A>T p. Ile218Phe (AT I218F) について、AT 強制発現系を用いた分子病態解析を行う。

5) エコノミークラス症候群をはじめとして様々な状況における血栓症について医療者や市民に向けて血栓症予防の啓発を行うことを目的として、COVID-19 関連血栓症について本邦における疫学的調査を行う。

B. 研究方法

1) 一次調査で二次調査に協力していただけると回答のあった医療機関宛にアンケートを送付する。

2) 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を作成する。

3) 血栓症発症例の前向きな症例集積より、遺伝性プロテイン C (PC) 欠乏症の効率的早期診断法の確立と、小児血栓症遺伝子パネル解析を進め診断技術を向上させる。また新生児血栓症発症例の全国調査を実施し、治療管理案とモニター法を確立し、新規治療の適応についても情報集積を行う。後天性 PC 欠乏症例の追跡調査を行い PC 活性値の推移とその素因を解析する。

4) 分子病態を明らかにするために、本研究では Recombinant AT I218F (rAT-I218F) 発現ベクターを HEK293 細胞に遺伝子導入し、ウェスタンブロットと免疫細胞化学染色で解析した。

5) COVID-19 で 2020 年 8 月 31 日まで入院した症例についてアンケート調査を実施、アンケートは全国の医療会館 399 施設に

送付した。

C. 研究結果

1) 2014 年 4 月～2019 年 3 月に PC 欠乏症・異常症、PS 欠乏症・異常症、AT 欠乏症・異常症と診断された症例を診療した施設は 59 施設、症例数は各々 96 例 (77 例)、212 例 (149 例)、175 例 (85 例) であった。() 内は血栓症発症症例数を示す。二次調査に協力していただける施設は 54 施設となった。

2) 本診療の手引きは、特発性血栓症研究グループが中心となって国内外の文献や診療ガイドラインなどを参考にし、安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供することを目的に、クリニカルクエスチョン (clinical question, CQ) に回答する形で「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を作成した。

3) 新生児血栓症の全国調査を行い、遺伝子型、診療情報、治療選択および長期予後を解析し、新生児血栓症における PC 欠乏症の遺伝子解析の有用性を明らかにした。当研究班のレジストリ症例に血栓症遺伝子パネル解析を行い、網羅的解析を継続し、同定された変異/バリエーションの病的意義を検討している。PC 欠乏症の追跡調査を行い、診療情報、PC 活性値の推移を解析している。

4) 細胞溶解液と培養上清それぞれに rAT-I218F を検出した。しかし、培養上清中に検出される rAT-I218F のバンドは野生型 rAT (rAT-WT) と比較して中程度の減少を認めるとともに、細胞培養液では rAT-I218F のバンド増強が認められた。こ

の結果より rAT-I218F の分泌障害が示唆されたため、免疫細胞化学染色法で rAT-I218F の細胞内局在を検討した。しかし、rAT-I218F について小胞体およびゴルジ体における異常な細胞内局在を認めなかった。

5) 109 の病院 (回収率 27.3%) から、6,082 症例の回答が得られた。血栓症は全体の 1.85%に発症し、軽・中等症以下の症例では 0.59%の発症率であったが、人工呼吸・ECMO 中には 13.2%と高率に発症していた。D-dimer は全体の 72%の症例で測定され、入院中に基準値の 3-8 倍の上昇を認めた症例は 9.5%、8 倍以上の上昇を認めた症例は 7.7%と、多くの症例で血栓傾向が窺われた。血栓症としては深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症が最も多かったが、症候性脳梗塞の発症が比較的多く、血栓症の 21%を占めた。血栓症は症状悪化時に多かったが、回復期にもかなりの数が発症していた。抗凝固療法は、COVID-19 入院患者の 14.5%に、多くは D-dimer 高値や症状の悪化のために施行されていた。

D. 考察

1) 一次調査の結果からは実際に遺伝性血栓性素因の患者の診療を行っているのは限られた医療機関であり、研究対象期間に診断された症例数も限られていた。日本人での PC 遺伝子、PS 遺伝子 AT 遺伝子異常のヘテロ接合体の頻度は 0.13%、1.9%、0.15%程度とされている。しかし実際に診断される症例は血栓症を発症した症例、およびその血縁者のみであり、今回の研究対象期間の症例数は遺伝子異常の頻度

から推定される症例数とは大きく異なると考えられる。

2) 作成した診療の手引きを、学会、Web 講演会などを通じて広く発信し、安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供する。今後、研究がさらに発展し新しい知見が得られれば改訂版を発刊し、診療ガイドラインにする予定である。

3) 症例集積から新生児・小児期血栓症発症例のうち、PC 欠乏症では片アレル変異の患者が PC 欠乏症患者の半数をこえるようになった。全国調査でも、PC 遺伝子変異例 9 名のうち 5 名が片アレル変異であり、PC 遺伝子片アレル変異例は両アレル例と同等に新生児特発性血栓症の発症に関与することが明らかになった。アジア人種の PC 欠乏症に対する個別化医療を目指すために、新生児遺伝子パネルが必要と考えられた。

4) Trans ゴルジ体から分泌小胞が形成されるエキソサイトーシスでの障害や、プロテアソーム系などによる産生された変異 AT の分解亢進などが考えられ、今後より詳細な細胞内挙動解析を行う予定である。

5) 本邦においても、COVID-19 重症患者では血栓症を発症することがあり、ヘパリン類による予防的抗凝固療法が必要であることが推測された。

E. 結論

1) 二次調査の回答を回収中であり、今後結果を解析する。
2) 日本産婦人科・新生児血液学会誌 30(2):5-54, 2021 年に掲載した。

- 3) 本邦からの報告を集積し、小児期発症遺伝性血栓症の臨床像、遺伝子型、治療法および治療予後の検討を行って、個別化医療に向けたエビデンスの集積を進めている。
- 4) 血栓症発症家系に新規 SERPINC1 変異 AT I218F を同定し、その病態分類は type II PE であることを明らかにした。

F. 健康危険情報 該当なし

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. 31(4):274-278. 2020 Mar 9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000902.
- 3) 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.
- 4) Takako Terakami, Akiko Sekiya, Kenshi Hayashi, Takeshi Suzuki, Hiroshi Furusho, Hidesaku Asakura, Eriko Morishita, Takashi Wada. The effect of direct oral anticoagulants on blood protein C activity. Journal of Wellness and Health Care. 44(1):33-41
- 5) Hiroko Tsuda, Kenta Noguchi, Doyeun Oh, Zsuzsanna Bereczky, Lai H Lee, Dongchon Kang, Luci M S Dusse, Maria das G Carvalho, Eriko Morishita. Racial differences in protein S Tokushima and two protein C variants as genetic risk factors for venous thromboembolism. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 4(8):1295-1300. 2020
- 6) Kazuyuki Saito, Kazuyuki Ishii, Konosuke Furuta, Masaki Kobayashi, Yoshiaki Wada, Eriko Morishita. Recurrent Cerebral Venous Thrombosis Treated with Direct Oral Anticoagulants in a Japanese

- Man with Hereditary Protein C Deficiency. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 30(1):105320.
- 7) Hirokazu Miyashita, Kazuki Tobita, Eriko Morishita, Shigeru Saito. Ilio-femoral venous thrombosis with hereditary antithrombin deficiency: a case report of rare thrombotic disease and successful treatment with catheter directed thrombolysis. *European heart journal. Case reports* 5(2): ytaa531.
- 8) Kaori Uchino, Lam Vu Quang, Shohei Mizuno, Tomohiro Horio, Hidesuke Yamamoto, Ichiro Hanamura, Yoshihisa Kodera, J Luis Espinoza, Makoto Onizuka, Koichi Kashiwase, Yasuo Morishima, Takahiro Fukuda, Noriko Doki, Koichi Miyamura, Takehiko Mori, Eriko Morishita, Shinji Nakao, Akiyoshi Takami. Donor UNC-93 Homolog B1 genetic polymorphism predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation. *Genes and immunity* <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00122-y>.
- 9) Hisanori Horiuchi, Eriko Morishita, Tetsumei Urano, Kenji Yokoyama. COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2021 .28(4): 406-416.
- 10) Nagaya S, Araiso Y, Yamaguchi K, Omote Y, Matsui A, Asakura H, Morishita E. Evaluation of Optimal Sample Processing Conditions for Accurate Measurement of Protein S Activity. *Ann Clin Lab Sci.* 2021; 51(2):3-9.
- 11) 森下英理子. 遺伝性血栓性素因（先天性血液凝固阻止因子欠乏症. *臨床化学.* 49: 172-181. 2020
- 12) 森下英理子. 出血傾向の鑑別診断. *日本内科学会雑誌.* 109(7):1340-1346. 2020.
- 13) 森下英理子. 直接型抗凝固薬（DOAC）と凝固関連検査 薬剤の検査への影響およびモニタリングへの応用. *臨床検査.* 64(12):1394-1401. 2020.
- 14) 森下英理子. 指定難病に見る出血・凝固の異常—病態研究と診療「特発性血栓症（指定難病 327）」. *Thrombosis Medicine.* 11(1):39-45. 2021
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Ohga S, Ishimura M, Eguchi K, Hasegawa I, Ogura H, Utsugisawa T, Kanno H. Diagnosis and management of early-onset thrombophilia/thrombosis: a review. *Rinsho Ketsueki.* 2020;61(5):484-490.
- 18) Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A; Histiocytosis study group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):137-148.
- 19) Nagata H, Sakamoto I, Fukuoka S, Ishikita A, Uike K, Nagatomo Y, Hirata Y, Yamamura K, Ohga S. Portosystemic venous shunt in the patients with Fontan circulation. *Int J Hematol.* 2020 Jan;111(1):137-148.
- 20) 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 Jun;8(6):2071-2074.
- 21) 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.
- 22) Motomura C, Matsuzaki H, Odajima H, Oki T, Yasunari Y, Kawano T, Iwata M, Okabe K, Wakatsuki M, Murakami Y, Taba N, Honjo S, Ohga S. Effect of age on exercise-induced bronchoconstriction in children and adolescents with asthma. *J Asthma.* 2020 Dec;7:1-14.
- 23) Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, Ohga S; Neonatal Research Network of Japan. Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016. *J Pediatr.* 2021 Mar;230:119-125.
- 24) Imai T, Nishiyama K, Ueki K, Tanaka T, Kaku Y, Hara T, Ohga S. Involvement of activated cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Transl Immunology.* 2020 Nov 24;9(11):e1212.
- 25) Egami N, Muta R, Anami A, Koga H.

- Impact of clinical practice guidelines for vacuum-assisted delivery on maternal and neonatal outcomes in Japan: A single-center observational study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Jan;47(1): 167-173.
- 26) Egami N, Muta R, Korematsu T, Koga H. Mild neonatal complications following guideline-compliant vacuum-assisted delivery in Japan: improvements still needed. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Sep 13;1-7.
- 27) Matsuoka R, Furuno K, Nanishi E, Onoyama S, Nagata H, Yamamura K, Sugitani Y, Kuraoka A, Mizuno Y, Sagawa K, Honjo S, Hara T, Ohga S. Delayed Development of Coronary Artery Aneurysm in Patients with Kawasaki Disease Who Were Clinically Responsive to Immunoglobulin. *J Pediatr.* 2020 Dec;227:224-230.
- 28) Yuri Hayakawa, Shogo Tamura, Nobuaki Suzuki, Koya Odaira, Mahiru Tokoro, Fumika Kawashima, Fumihiko Hayakawa, Akira Takagi, Akira Katsumi, Atsuo Suzuki, Shuichi Okamoto, Takeshi Kanematsu, Tadashi Matsushita, and Tetsuhito Kojima. 2021. "Essential role of a carboxyl-terminal α -helix motif in the secretion of coagulation factor XI". *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 19(4): 920-930. DOI: 10.1111/jth.15242
- 29) Takeshi Kanematsu, Nobuaki Suzuki, Shogo Tamura, Atsuo Suzuki, Yuichi Ishikawa, Akira Katsumi, Hitoshi Kiyoi, Hidehiko Saito, Shinji Kunishima, Tetsuhito Kojima, Tadashi Matsushita. 2021. "Myh9 R702C is associated with erythroid abnormality with splenomegaly in mice". *Nagoya Journal of Medical Science.* 83. 75-86. doi:10.18999/nagjms.83.1.752.
- 30) Atsuo Suzuki, Nobuaki Suzuki, Takeshi Kanematsu, Shuichi Okamoto, Shogo Tamura, Ryosuke Kikuchi, Akira Katsumi, Hitoshi Kiyoi, Tetsuhito Kojima, Tadashi Matsushita. 2020. "Impact of variation in reagent combinations for one-stage clotting assay on assay discrepancy in nonsevere haemophilia A". *International journal of laboratory hematology* August:1-8. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13335>
- 31) 鈴木敦夫, 鈴木伸明, 兼松 毅, 岡本修一, 田村彰吾, 篠原 翔, 新井信夫, 菊地良介, 安藤善孝, 小嶋哲人, 松下 正. 2020. 血小板膜糖蛋白質 GPIb 変異体を用いた von Willebrand 因子 活性測定試薬 「INNOVANCE® VWF Ac」の基本性能評価. *日本血栓止血学会誌* 31(4):

- 409-419.
<https://doi.org/10.2491/jjsth.31.409>
- 32) Tokoro M, Tamura S, Suzuki N, Kakihara M, Hattori Y, Odaira K, Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T. 2020. "Aberrant X chromosomal rearrangement through multi-step template switching during sister chromatid formation in a patient with severe hemophilia A". *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 8(9), e1390.
<https://doi.org/10.1002/mgg3.1390>
- 33) Miyoshi T, Maruyama K, Oku H, Asahara S, Hanada H, Neki R, Yoshimatsu J, Kokame K, Miyata T, Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation, *Thromb Res*, 185 : 1-4, 2020. 査読有
- 34) 小林隆夫、森下英理子、津田博子、根木玲子、小嶋哲人、大賀正一、落合正行、安達知子、宮田敏行「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」*日本産婦人科・新生児血液学会誌* 30(2) : 5-54, 2021年
- 35) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. National survey of confirmed thromboembolism related to female hormones in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2020 May 25; 46(7): 1173-1182. doi:10.1111/jog.14303.
- 36) Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan—Results of a national survey. *J Obstet Gynecol Res* 2021; 47(1): 198-207.
<https://doi.org/10.1111/jog.14452>

2. 学会発表

- 1) 森下英理子. 遺伝性血栓性素因の検査をする際に知っておきたいこと. 第21回日本検査血液学会学術集会 教育講演. 2020.7.11. 金沢 WEB.
- 2) 森下英理子. 知っておきたい妊娠時の凝固・線溶系因子、分子マーカーの変動. 第21回日本検査血液学会学術集会共催セミナー. 2020.7.11-12. 金沢.
- 3) 森下英理子. COVID-19 と血栓症へパリン等の抗凝固薬使用上の注意点. 「COVID-19 と血栓症」日本血栓止血学会 Web Seminar. 2020.8.3. 金沢 WEB
- 4) 森下英理子. 造血器悪性腫瘍の凝固障害. 第82回日本血液学会学術集会ランチョンセミナー3-16. 2020.10.11. 金沢.
- 5) 森下英理子. 不育症と血栓性素因. 第6回日本産婦人科遺伝診療学会学術集会 生殖シンポジウム 2. 2020.12.15. 金沢 (WEB).
- 6) 小林隆夫、森下英理子、津田博子、小嶋哲人、根木玲子、宮田敏行、大賀正一、落合正行、安達知子. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診

- 療の手引き. 第 15 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム 教育講演. 2021.2.27. 東京 (WEB)
- 7) Eriko Morishita. COVID-19-associated coagulopathy. 第 28 回日本血管生物医学学術大会シンポジウム. 2021.3.13. WEB
- 8) 辻 明宏, 和田 英夫, 森下英理子, 野上 恵嗣, 荻原 義人, 松下 正, 小嶋 哲人, 大郷 剛, 根木 玲子, 小亀 浩市, 安田 聡, 山田 典一, 関根 章博, 宮田 敏行. 特発性血栓症患者のゲノム情報を用いた層別化による病態解明研究. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会. 2020.6.18-20. 大阪.
- 9) 森下英理子, 森 広太郎, 丸山 慶子, 小亀 浩一, 長屋 聡美, 今井 湧太, 富樫 朋貴, 大森 健聖, 牧田 友香, 山口 浩一, 目黒 牧子, 廣島 美紀, 堀家 慎一, 朝倉 英策, 渡邊 淳. 性腺モザイクが原因と考えられる遺伝性プロテイン S 欠乏症の一家系. 第 42 回日本血栓止血学会学術集会. 2020.6.18-20. 大阪.
- 10) 小林隆夫, 森下英理子, 津田博子, 杉浦和子, 平井久也, 尾島俊之. 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および標準周産期管理. 第 42 回日本血栓止血学会「第 9 回プロテイン S 研究会シンポジウム」. 大阪, 2020.6.19
- 11) 落合正行, 市山正子, 園田素史, 石村匡崇, 後藤和人, 堀田多恵子, 康東天, 大賀正一. 新生児血栓症の全国調査
- 第 14 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム 2020 年 2 月 22 日 東京都
- 12) 落合正行. 総合シンポジウム 小児の診療ガイドライン-Up To Date-新生児に対する鉄剤投与のガイドライン 2017 -新生児領域のガイドラインの展望- 第 123 回日本小児科学会 2020 年 8 月 21~23 日 Web 開催/神戸市
- 13) 石村匡崇, 落合正行, 大賀正一. 新生児の遺伝性血栓症~疫学と病因, 治療選択~. 第 30 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 2020 年 12 月 21-26 日 Web 開催/福岡市
- 14) 大賀正一, 落合正行, 石村匡崇, 園田素史, 江上直樹, 市山正子, 堀田多恵子, 内海健, 康東天, 小原收, 石黒精, 西久保敏也, 嶋緑倫, 末延聡一. 特発性血栓症・先天性血栓性素因領域 新生児・乳児特発性血栓症における進捗報告 令和 2 年度第 1 回「血液凝固異常症等に関する研究」森下班会議 2020 年 8 月 28 日 Web 会議
- 15) 落合正行, 石村匡崇, 園田素史, 江上直樹, 市山正子, 大賀正一, 堀田多恵子, 内海 健, 康 東天, 小原 収: 令和 2 年度進捗報告 令和 2 年度第 1 回 難治性疾患等政策研究事業「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療アルゴリズムの確立」大賀班会議 2020 年 10 月 2 日 Web 開催/福岡市
- 16) 大賀正一, 落合正行, 石村匡崇, 園田素史, 江上直樹, 市山正子, 堀田多恵子, 内海健, 康東天, 小原收, 石黒精,

- 西久保敏也、嶋緑倫、末延聡一:特発性血栓症・先天性血栓性素因領域 新生児・乳児特発性血栓症における進捗報告 令和2年度第2回「血液凝固異常症等に関する研究」森下班会議 2021年1月29日 Web会議
- 17) 落合正行、石村匡崇、園田素史、江上直樹、市山正子、大賀正一、堀田多恵子、内海 健、康 東天、小原 収: 令和2年度進捗報告 令和2年度第2回 難治性疾患等政策研究事業「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療アルゴリズムの確立」大賀班会議 2021年3月5日 Web開催/福岡市
- 18) 落合正行、倉田浩昭、井上普介、市山正子、藤吉順子、渡部晋一、廣間武彦、中村友彦、大賀正一、ならびに新生児医療連絡会. 本邦NICUにおける経皮ガスモニタリングの使用状況 第22回新生児呼吸療法モニタリングフォーラム 2020年2月13-15日 大町市
- 19) 河島史華、田村彰吾、鈴木伸明、大平晃也、所真昼、早川友梨、早川文彦、岡本修一、兼松毅、高木明、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因子遺伝子イントロン1内の深部大挿入変異. 日本血栓止血学会誌. 31(2)p219. 2020
- 20) 早川友梨、田村彰吾、鈴木伸明、大平晃也、所真昼、河島史華、早川文彦、高木明、鈴木敦夫、岡本修一、兼松毅、松下正、小嶋哲人. C末端伸長変異型Factor XIにおける分泌異常の解析. 日本血栓止血学会誌. 31(2)p220. 2020
- 21) 鈴木敦夫、鈴木伸明、兼松毅、岡本修一、田村彰吾、安藤善孝、清井仁、松下正. 凝固一段法による第VIII因子活性測定における試薬の組み合わせに関する検討. 日本血栓止血学会誌. 31(2)p231. 2020
- 22) 鈴木伸明、高橋伸典、鈴木敦夫、田村彰吾、鈴木幸子、服部郁那、垣原美沙樹、小嶋俊久、小川実加、兼松毅、清井仁、小嶋哲人、石黒直樹、松下正. 関節内出血を未発症であるにもかかわらず血友病性関節症を発症した症例の検討. 日本血栓止血学会誌. 31(2):233. 2020
- 23) 兼松毅、鈴木伸明、岡本修一、鈴木敦夫、田村彰吾、早川文彦、小嶋哲人、清井仁、松下正. 当施設における新生児・乳幼児に対するエミシズマブの使用経験. 日本血栓止血学会誌. 31(2):248. 2020
- 24) 所真昼、田村彰吾、鈴木伸明、大平晃也、河島史華、早川友梨、早川文彦、岡本修一、兼松毅、勝見章、松下正、小嶋哲人. Template switchingによるF8エクソン15欠失が認められた重症血友病A症例. 日本血栓止血学会誌. 31(2):265. 2020
- 25) 岡本修一、鈴木伸明、兼松毅、鈴木敦夫、大平晃也、所真昼、早川友梨、田村彰吾、早川文彦、清井仁、小嶋哲人、松下正. Endothelial colony forming cells (ECFCs)樹立法の標準化への試み. 日本血栓止血学会誌. 31(2):284. 2020
- 26) 根木玲子、小西妙、中西篤史、吉松淳

- 「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」第72回日本産科婦人科学会学術講演会、4月、2020年、Web開催
- 27) 根木玲子「妊娠と先天性プロテインS欠乏症」第42回日本血栓止血学会学術集会 第9回プロテインS研究会シンポジウム 7月、2020年、Web開催
- 28) 伊田和史、丸山慶子、辻明宏、宮田敏行、小亀浩市、根木玲子「当院の遺伝カウンセリング外来来談者における遺伝性血栓性素因の遺伝子解析の検討」第44回日本遺伝カウンセリング学会、7月、2020年、Web開催
- 29) Neki R, Miyata T, Ohtani K, Hidaka Y, Ida K, Yokouchi-Konishi T, Nakanishi A, Yoshimatsu J, Kokame K, Wakamiya N, Inoue N: Alternative complement pathway activation in the severe hypertensive disorders of pregnancy, The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2020), July, 2020, Web開催
- 30) Tsuji A, Sekine A, Wada H, Morishita E, Ogihar Y, Nogami K, Kojima T, Matsushita T, Yamada N, Ogo T, Neki R, Kokame K, Yasuda S, Miyata T: Genetic study for idiopathic venous thromboembolism in Japanese using short-read and long-read sequencers: A pilot study of Japanese Group of Idiopathic Thromboembolism, The XXXVIII Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2020), July, 2020, Web開催
- 31) 小林隆夫: OC/LEPに関連する静脈血栓症アップデート. 第72回日本産科婦人科学会ランチョンセミナー. 東京 Web講演, 2020.4.25
- 32) 小林隆夫: わが国における女性ホルモン剤に起因した血栓塞栓症アップデート. 第42回日本エンドメトリオージス学会 セミナー2. 大阪 Web講演, 2021.2.13
- 33) 小林隆夫: 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き. 第15回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム教育講演. 東京 Web講演, 2021.2.27
- 34) 小林隆夫: 遺伝性血栓性素因妊婦の周産期管理—全国調査結果を踏まえて—. 先天性アンチトロンビン欠乏症セミナー. 東京 Web講演, 2021.3.12

3. 市民公開講座

- 1) 森下英理子. 新型コロナウイルス感染と血栓症. 世界血栓症デー2020市民公開講座. 2020.6.15. WEB.
- 2) 森下英理子. COVID-19と血栓症総合討論とQ&A. 世界血栓症デー2021医療者向け公開講座. 2020.6.16. WEB.
- 3) 森下英理子. 新型コロナウイルスに立ち向かう～動脈硬化学会からのメッセージ. 日本動脈硬化学会市民公

開講座 2. 2020. 7. 17. WEB.

- 4) 森下英理子. COVID-19 関連血栓症アンケート調査. 厚労科研難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究班」. 2020. 12. 8. WEB.
- 5) 森下英理子. 全国アンケート調査. 医療従事者向け COVID-19 関連血栓症 WEB セミナー. 2020. 12. 23. 金沢 WEB
- 6) 森下英理子、堀内久徳、浦野哲盟、横山健次. COVID-19 関連凝固異常症—全国アンケート調査 6,000 例のデータから—. 2021. 2. 27. 東京 (WEB)
- 7) 森下英理子. ITP をめぐる最近の話

題～研究班の成果を分かりやすく解説 市民公開講座開催にあたって. 厚労科研難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究班」市民公開講座. 2021. 3. 7. 金沢 WEB

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし