

日本人における免疫原性 TTP の疾患感受性 HLA の網羅的解析

研究分担者：松本雅則 奈良県立医科大学 輸血部 教授

研究協力者：酒井和哉 奈良県立医科大学 輸血部 診療助教

研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 9 割以上を占める後天性の免疫原性 TTP (immune TTP: iTTP) は、ADAMTS13 に対する自己抗体が産生されることで発症する自己免疫性疾患である。自己免疫性疾患の発症リスク因子の一つとして疾患感受性 HLA が存在する。いくつかの自己免疫性疾患では疾患感受性 HLA の同定がされており、iTTP においても 2010 年以降に欧州の複数のグループから白人では DRB1*11 が iTTP の疾患感受性 HLA の一つと報告されている。また、*in vitro* 実験より、iTTP 患者の樹状細胞上の DRB1*11 由来 DR 分子は ADAMTS13 の CUB2 ドメイン由来のペプチド FINVAPHAR と複合体を形成し、ヘルパー T 細胞の活性化に関与するという結果が得られている。

今回我々は、白人とは遺伝的背景が大きく異なる日本人において、52 例の iTTP 患者の HLA 解析研究を実施し、DRB1*08:03 が疾患感受性 HLA と同定した。さらに興味深いことに DRB1*08:03 由来 DR 分子については *in silico* 解析より、FINVAPHAR と比べて N 末端側に 1 アミノ酸残基ずれた LFINVAPHA が高親和性ペプチドと予測された。今後、*in vitro* での T 細胞アッセイや Mass spectrometry を行い、DRB1*08:03 において LFINVAPHA がアレル拘束性を有する T 細胞エピトープであることを証明する必要がある。

A. 研究の目的

TTP は全身の微小血管に血小板と von Willebrand 因子 (VWF) を中心とした血栓が形成される致死的血栓症である。TTP の 9 割以上を占める iTTP は VWF 切断酵素である ADAMTS13 に対する自己抗体が産生されることで発症する自己免疫性疾患である。ADAMTS13 活性が著減した TTP 患者では、血管内皮細胞から血中に放出された血小板凝集能の強い超高分子量 VWF 重合体が切断されずに存在する。微小血管内で血小板血栓を形成することで、腎臓や脳などの虚血性臓器障害を引き起こす。自己免疫性疾患の発症リスク因子の一つ

として疾患感受性 HLA が存在する。関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患では疾患感受性 HLA の同定がされており、iTTP においても 2010 年以降に欧州の複数のグループから白人では DRB1*11 (DRB1*11:01) が疾患感受性 HLA の一つと報告されている。また、*in vitro* 実験より、iTTP 患者の樹状細胞上の DRB1*11 由来 DR 分子は ADAMTS13 の CUB2 ドメイン由来のペプチド FINVAPHAR と複合体を形成し、ヘルパー T 細胞の活性化に関与するという結果が得られている。

白人とは遺伝的背景が大きく異なる日本

人において、多数の iTTP 患者を対象とした HLA 解析研究は存在しない。今回、日本人 iTTP 患者の HLA 解析研究を実施し、疾患感受性 HLA を同定したので報告する。

B. 研究方法

対象患者

2017 年 9 月より 2019 年 3 月までに日本国内の 19 施設の医療機関を受診した iTTP 患者 52 名を解析対象とした。TTP 診療ガイド 2017 に基づき、原因不明の血小板減少と溶血性貧血を呈し、ADAMTS13 活性が健常人プールの 10% 未満かつ ADAMTS13 インヒビター陽性 (0.5 Bethesda Unit/mL 以上) の場合に iTTP と診断した。

HLA 解析

同意の得られた患者より EDTA 採血管に 2mL の採血を行い、白血球成分よりゲノム DNA を抽出し、次世代シーケンサー Illumina Miseq による HLA 解析を行った。解析対象アレルは HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1 の 11 遺伝子座とした。疾患感受性 HLA を同定するためにコントロールとして中島らの日本人の健常人を対象とした解析結果を参照とした。この報告では HLA-DPA1 に関するデータがなく、10 遺伝子座についてアレル頻度の同定を行った。

臨床データの収集

急性期の採血結果より血小板数、ADAMTS13 活性、ADAMTS13 インヒビター、ヘモグロビン、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総ビリルビン、血清クレアチニンを抽出した。ADAMTS13 活性および ADAMTS13 インヒビター力価は ADAMTS13-act-ELISA 法を用

いて測定した。

疾患感受性 HLA の *in silico* モデルを利用した結合エピトープの推測

同定された疾患感受性 HLA 由来の HLA 分子において、どのような ADAMTS13 由来ペプチドを認識するかを *in silico* 予測ソフト NetMHCIIpan version 3.2 (<http://services.healthtech.dtu.dk/>) を用いて予測した。既報の ADAMTS13 分子のアミノ酸配列 (GenBank: AAL11095.1) を用い、%Rank が 2 未満のものを Strong binder と定義した。

統計解析

2 群間の HLA アレル頻度の差は Fisher の正確検定を用いて解析の上で、多重検定による α エラーの増大を防ぐため、Bonferroni 補正を行った。各遺伝子座において日本人健常人におけるアレル頻度が 1% 以上のアレル数を p 値に掛け合わせ、補正 p 値 (corrected P-value: Pc) を算出した。また、臨床パラメータの 2 群間の中央値の差の検定は Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。有意水準を 5% とし、p 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意差があると判定した。解析ソフトは EZR を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、全ての参加施設にて医の倫理審査委員会の承認を受け、患者より文書での同意を得て実施した。

C. 研究成果

iTTP 患者背景

男女比は 22 : 30 と女性に多く、発症時の年齢中央値は 56.5 歳 (1-81) であった。38 例が原発性 iTTP、12 例が膠原病関連 iTTP、1 例が悪性腫瘍関連 iTTP (胃癌)、

1例が膵炎関連 iTTP であった。膠原病関連 iTTP の内訳は6例がSLE、3例が混合性組織結合病、2例がシューグレン症候群、1例が原発性胆汁性胆管炎であった。急性期の ADAMTS13 活性は全症例で3%未満であり、ADAMTS13 インヒビターの中央値は2.5 BU/mL (0.5-113 BU/mL) であった。全症例で著しい血小板減少(血小板数中央値 $11.5 \times 10^9/L$) と溶血性貧血(LDH 中央値 968 U/L およびヘモグロビン中央値 8.0 g/dL) を認めた。一方ほとんどの症例で腎障害はそれほど強くなかった(血清クレアチニン中央値 0.88 mg/dL)。iTTP の急性期に52人中49人が新鮮凍結血漿を置換液とする血漿交換療法とステロイドによる標準治療を受けていた。血漿交換実施回数の中央値は11回(3-42回)で、血漿交換を受けた49人中19人が治療抵抗性と判定された。

日本人における iTTP 患者と健常人におけるアレル頻度の比較

表1に iTTP 患者と健常人のアレル頻度を比較した結果を示す。HLA クラス II アレルについて以下のアレルが日本人における iTTP の疾患感受性 HLA として同定された。DRB1*08:03 (オッズ比 3.06、 $P_c=0.005$)、DRB3/4/5*blank (オッズ比 2.3、 $P_c=0.007$)、DQA1*01:03 (オッズ比 2.25、 $P_c=0.006$)、DQB1*06:01 (オッズ比 2.41、 $P_c=0.003$)。これら4つのアレルは連鎖不均衡の関係にあると推測された。一方、疾患抵抗性 HLA として強い連鎖不均衡の関係にある DRB1*15:01 (オッズ比 0.23、 $P_c=0.76$) および DRB5*01:01 (オッズ比 0.23、 $P_c=0.34$) が抽出された。HLA クラス I アレルでは iTTP 患者と健常人間

にアレル頻度の有意な差はみられなかった。

なお、白人で危険因子および保護因子とされる DRB1*11 および DRB1*04 は、日本人では抗原レベルにおいても iTTP 患者と日本人でアレル頻度に有意差はみられなかった。

急性期臨床データと疾患感受性 HLA

iTTP 発症の危険因子として同定されたハプロタイプのうち、DRB1*08:03 が最もオッズ比が大きく、過去の HLA 研究などから主となる疾患感受性アレルと判定した。引き続き、患者データシートの記載内容に基づき DRB1*08:03 が iTTP の臨床データおよび治療反応に影響しうるかを検討した。DRB1*08:03 が陽性であったのは52人中16人であり、14人がヘテロ接合体、2人がホモ接合体であった。急性期の採血結果の比較を表2に示す。LDH と総ビリルビン値は DRB1*08:03 陽性例では陰性例よりも有意に低値であった。一方、ADAMTS13 活性、ADAMTS13 インヒビター、血小板数、ヘモグロビン値、血清クレアチニンは両群で有意差がみられなかった。また、血漿交換の実施回数および治療抵抗例の割合も2群間で同等であり差はなかった。

DRB1*08:03 および DRB1*11:01 の in silico モデルを用いた高親和性ペプチドの検索

NetMHCIIpan を用いて、ヒト ADAMTS13 の全アミノ酸配列と DRB1*08:03 および DRB1*11:01 アレル由来 DR 分子との HLA-ペプチド結合予測を行った。DRB1*11:01 では先行研究と同様に CUB2 ドメイン由来のペプチド FINVAPHAR が Strong binder と予測された。DRB1*08:03 の Strong

binder として5つのペプチド (VLTNLNIGA、FLTVTPLNT、LCMDSALRV、LFINVAPHA、IHALATNMG) が同定されたが、このうち CUB2 ドメイン由来ペプチドの LFINVAPHA は白人で報告されている FINVAPHAR と1アミノ酸がずれたペプチドであった (図1)。

D. 考察

本研究は遺伝的に孤立した日本人 iTTP52 名を対象とした HLA 解析研究であり、疾患感受性アレルの候補として連鎖不均衡の関係にある DRB1*08:03、DRB1*3/4/5*blank、DQA1*01:03、DQB1*06:01 の4つのアレルを同定した。また疾患抵抗性アレルの候補として同じく連鎖不均衡の関係にある DRB1*15:01、DRB5*01:01 の2つのアレルを同定した。その他先行研究に倣い、オッズ比が最も高い DRB1*08:03 と疾患感受性 HLA と判定した。DRB1*08:03 は東アジアに限局し、欧米ではまれな DRB1 アレルとして知られている。また今回の解析では白人において同定されている疾患感受性 HLA (DRB1*11) および疾患抵抗性 HLA (DRB1*04) は遺伝的背景の異なる日本人においては患者と健常人で有意な差がみられなかった。DRB1*08:03 の有無と臨床的特徴の関連を検討したが、治療反応性や治療抵抗性、血小板数などの項目は DRB1*08:03 の有無では明確な差異がみられなかった。DRB1*08:03 は日本人における iTTP 発症リスクであるが iTTP の予後に関与しない可能性がある。

次に、*in silico* の HLA-ペプチド結合予測アッセイを DRB1*08:03 および

DRB1*11:01 を対象に実施し、ADAMTS13 アミノ酸配列中の高親和性ペプチドを予測した。DR 分子は DRA および DRB にコーディングされる DR α 鎖と DR β 鎖によって形成されるヘテロダイマーである。そして、DRA のペプチド結合領域の多型性が極めて乏しいことから、DR 分子のペプチド親和性は DRB アレルに依存している。今回の解析では DRB1*08:03 および DRB1*11:01 由来の DR 分子は結合モチーフ (アンカーアミノ酸が異なる) がお互いに異なることが判明した。しかし、それぞれの DR 分子は ADAMTS13 の CUB2 ドメイン由来ペプチド“FINVAPHA”を共通の高親和性ペプチドとして認識しうるということが判明した。すなわち、DRB1*11:01 由来 DR 分子は既知のアレル拘束性 T 細胞エピトープとして FINVAPHAR が知られており、一方 DRB1*08:03 由来 DR 分子については *in silico* 解析より N 末端側に1アミノ酸残基ずれた LFINVAPHA が高親和性ペプチドと予測された。異なるペプチド結合モチーフで共通のペプチドを認識しうるという結果は非常に興味深いものであり、なぜ遺伝的背景の異なる2つの人種が同一の自己免疫性疾患を発症するのかという疑問の一部に答えるものである。

ただし、今回の解析は *in silico* 予測に留まるため、今後 DRB1*11:01 での先行研究と同様 *in vitro* での T 細胞アッセイや Mass spectrometry を行い、DRB1*08:03 において LFINVAPHA がアレル拘束性を有する T 細胞エピトープであることを証明する必要がある。

E. 結論

日本人 iTTP 患者の HLA 解析研究を実施し、疾患感受性 HLA として DRB1*08:03 を同定した。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) 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* 19;105(11):235549. doi:10.3324/haematol.2019.235549.
- 2) 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. *Int J Hematol.* 111(3)467-470, 2020.
- 3) 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.* 27(4)353-362, 2020.

doi.org/10.5551/jat.49494

- 4) Sakai K, Kuwana M, Tanaka H, Hosomichi K, Hasegawa A, Uyama H, Nishio K, Omae T, Hishizawa M, Matsui M, Iwato K, Okamoto A, Okuhiro K, Yamashita Y, Itoh M, Kumekawa H, Takezako N, Kawano N, Matsukawa T, Sano H, Oshiro K, Hayashi K, Ueda Y, Mushino T, Ogawa Y, Yamada Y, Murata M, Matsumoto M. HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR. *Blood* 135(26):2413-2419, 2020. doi.10.1182/blood.2020005395
- 5) Yada N, Yoshimoto K, Kawashima H, Yoneima R, Nishimura N, Tai Y, Tsushima E, Miyamoto M, Ono S, Matsumoto M, Fujimoto T, Nishio K. Plasma Level of von Willebrand Factor Propeptide at Diagnosis: A Marker of Subsequent Renal Dysfunction in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 26:1-9, 2020. DOI:10.1177/1076029620938874
- 6) Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiwara M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T, Kokame K, Miyata T, Hatakeyama K, Matsumoto M. Success and limitations of plasma treatment in pregnant

- women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* Aug, 18(11)2929-2941, 2020.
doi.org/10.1111/jth.15064
- 7) Kubo M, Sakai K, Yoshii Y, Hayakawa M, Matsumoto M. Rituximab prolongs the time to relapse in patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura: analysis of off-label use in Japan. *Int J Hematology.* 112(2)764-772, 2020.
doi10.1007/s12185-020-02974-y
- 8) Tanabe S, Fujimura Y, Lämmle B, Kimura T, Isonishi A, Sakai K, Matsumoto M. Stealth thrombosis of brain and kidney in a girl with Upshaw-Schulman syndrome not receiving prophylactic plasma infusions. *Int J Hematol.* 112, 603-604, 2020.
doi.10.1007/s12185-020-02997-5
- 9) Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH Guidelines for the Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 18: 2486-2495, 2020
doi.org/10.1111/jth.15006
- 10) Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. Good Practice Statements (GPS) for the Clinical Care of Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 18: 503-2512, 2020
doi.org/10.1111/jth.15009
- 11) Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost* 18: 2496-2502, 2020
doi.org/10.1111/jth.15010
- 12) 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.* 36, 436-442, 2021 doi:10.1177/0885066619899637.
- 13) Takaya H, Namisaki T, Moriya K, Shimozato N, Kaji K, Ogawa H, Ishida K, Tsuji Y, Kaya D, Takagi H, Fujinaga Y, Nishimura N, Sawada Y, Kawaratani H, Akahane T, Matsumoto M, Yoshiji H. Association between ADAMTS13 activity-VWF antigen imbalance and the therapeutic effect of HAIC in patients with hepatocellular

- carcinoma. *World J Gastroenterol* 26(45):7232-7241. doi: 10.3748/wjg.v26.i45.7232
- 14) Hayakawa M, Takano K, Kayashima M, Kasahara K, Fukushima H, Matsumoto M. Management of a COVID-19 patient during ECMO: paying attention to acquired von Willebrand syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 28 396-401 2021. doi.org/10.5551/jat.58362
- 15) Shiraishi Y, Tachizaki Y, Inoue Y, Hayakawa M, Yamada A, Kayashima M, Matsumoto M, Horiuchi H, Yambe T. Hemolysis and von Willebrand Factor Degradation in Mechanical Shuttle Shear Flow Tester. *J Artif Organs.* in press
- 16) Tarasco E, Lukas Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova IV, Knöbl P, Matsumoto M, von Krogh AS, Aebi-Huber I, Cermakova Z, Górská-Kosicka M, Jalowiec KA, Largiadèr CR, Prohaszka Z, Sinkovits G, Windyga J, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Annual Incidence and Severity of Acute Episodes in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood,* in press. DOI:https://doi.org/10.1182/blood.2020009801
- 17) Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and Management of Bleeding during ECMO in a COVID-19 Patient. *J Atheroscler Thromb.* 28: 404-405, 2021
- 18) Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas M, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M. Redefining outcomes in immune TTP: An International Working Group Consensus Report. *Blood.* 137:1855-1861, 2021. doi:10.1182/blood.2020009150.
- 和文
- 1) 酒井 和哉、松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態、診断と治療. *日本内科学会雑誌* 109(7)1355-1362, 2020
- 2) 久保 政之、松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療 *臨床血液* 61(5)529-535, 2020
- 3) 早川 正樹、松本 雅則. 後天性フォンヴィレブランド症候群 *臨床血液* 61(7)809-817, 2020

2. 学会発表

- 1) 松本 雅則, フォン・ヴィレブランド病の病態・診断・治療～リコンビナントという新たな選択肢を加えて～, 第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 札幌コンベンションセンター (WEB開催) 2020年5月28日～30日
- 2) 松本雅則, フィブリノゲン濃縮製剤とクリオプレチピテートの違い, 第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 札幌コンベンションセンター

- (WEB開催) , 2020年5月28日~30日
- 3) 久保 政之、松本 雅則. 種々の血小板減少症の病態と血小板輸血:TTPと血小板輸血. 第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 札幌コンベンションセンター (WEB開催) , 2020年5月28日~30日
 - 4) 久保 政之、中村 文彦、松本 雅則. 奈良県内における静注用免疫グロブリン製剤の使用実態調査—なぜ急激に使用料が増加したのか? 第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 札幌コンベンションセンター (WEB開催) 2020年5月28日~30日
 - 5) 長谷川 真弓、上野 華恵、隅 志穂里、谷山 歩、梅木 弥生、酒井 和哉、松本 雅則. 持続的に保有する不規則抗体 IgG 型抗 E の証明にプロテイン G カラムが有用であった 1 症例. 第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 札幌コンベンションセンター (WEB開催) . 2020年5月28日~30日
 - 6) 松本 雅則、藤村 吉博. von Willebrand 因子異常症からみた血栓止血制御機構—出血と血栓の両方向への ADAMTS13 の重要性. 第42回日本血栓止血学会学術集会. 大阪国際会議場 (WEB開催) 2020年6月18日~20日
 - 7) 松本 雅則. ADAMTS13 検査と TTP の治療. 第42回日本血栓止血学会学術集会. 大阪国際会議場 (WEB開催) . 2020年6月18日~20日
 - 8) 酒井 和哉、藤村 吉博、松本 雅則. 先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者における新鮮凍結血漿定期輸注療法の現状と問題点. 第42回日本血栓止血学会学術集会. 大阪国際会議場 (WEB開催) 2020年6月18日~20日
 - 9) 松田 安史、近澤 亮、位田 奈緒子、森田 美穂子、細野 奈穂子、白藤 文、吉田 好雄、朝倉 英策、松本 雅則、山内 高弘. 診断に苦慮した成人発症型先天性 TTP の一例. 第21回日本検査血液学会学術集会 (WEB開催) 2020年7月11日~12日
 - 10) E. Tarasco, L. Bütikofer, G. Sinkovits, Z. Prohászka, A.S. von Krogh, P.N. Knöbl, K.D. Friedman, J.N. George, I. Aebi-Huber, K.A. Jalowiec, Z. Cermakova, M. Górska-Kosicka, J. Windyga, I. Hrachovinova, C.R. Largiadèr, M. Matsumoto, B. Lämmle, J.A. Kremer Hovinga. Severity of Acute Events in Patients with Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (hTTP) with or without Regular Plasma Prophylaxis: Results from the International Hereditary TTP Registry. XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). VIRTUAL. 2020年7月12日~14日
 - 11) M. Kubo, K. Sakai, Y. Yoshii, M. Hayakawa, M. Matsumoto. Rituximab Prolongs the Time to Relapse in Patients with Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura:

- Analysis of Off-Label Use in Japan. XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). VIRTUAL, 2020年7月12日~14日
- 12) Masanori Matsumoto. Development of a Therapeutic Anti-ADAMTS13 Inhibitory Antibody for Acquired Von Willebrand Syndrome Caused by Excessive ADAMTS13 Cleavage. 第84回日本循環器学会学術集会 (JCS2020). Kyoto International Conference Center (WEB開催). 2020年7月27日~8月2日
 - 13) 松本 雅則. 循環器疾患に合併する後天性 von Willebrand 症候群の治療薬の開発 : von Willebrand 因子切断酵素 ADAMTS13 活性を阻害する抗体. 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会. WEB開催 2020年7月17日~31日
 - 14) 松本 雅則. TTP (血栓性血小板減少性紫斑病)に対する新規治療法. 第12回日本血液疾患免疫療学会学術集会, 千里ライフサイエンスセンター, 2020年9月12日
 - 15) 井上 雄介、早川 正樹、山田 昭博、佐原 玄太、白石 泰之、佐藤 康史、武輪 能明、堀内 久徳、松本 雅則、山家 智之. 機械循環の高せん断によるフォンウィルブランド因子マルチマー切断に関する研究. 第58回日本人工臓器学会大会. 高知県立県民文化ホール. 2020年11月13日
 - 16) 早川 正樹、高野 啓佑、福島 英賢、笠原 敬、松本 雅則. 新型コロナウイルス感染症に対する体外式膜型人工肺治療中に後天性フォンヴィレブランド症候群を呈した一例. 第58回日本人工臓器学会大会. 高知県立県民文化ホール. 2020年11月13日
 - 17) 白石 泰之、中地 真太郎、舘崎 祐馬、早川 正樹、萱島 道徳、山田 昭博、井上 雄介、堀内 久徳、松本 雅則、山家 智之. 往復動微量流体負荷剪断装置を用いた von Willebrand 因子損傷の実験的評価. 第58回日本人工臓器学会大会. 高知県立県民文化ホール 2020年11月13日
 - 18) 松本 雅則. 集中治療領域におけるTMAの鑑別診断と治療第48回日本集中治療医学会学術集会. Web会議. 2021年2月12日
 - 19) 松本 雅則. 医療環境に応じた輸血療法の実施体制のあり方に関する研究. 令和2年度輸血関連研究班合同班会議. Web会議. 2021年2月20日
 - 20) Masanori Matsumoto. Presentations Pathophysiology and Management of Congenital TTP (Upshaw-Schulman Syndrome). The 11th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. Web. 2021年3月19日
 - 21) Masanori Matsumoto. Presentation A 20-Year Study of Thrombotic Microangiopathy Using a Japanese Registry. The 11th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. Web. 2021年3月19日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1) 出願番号：特願 2021-3539

2、発明の名称：抗 ADAMTS13 抗体およびその用途, 出願日：2021 年 3 月 5 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

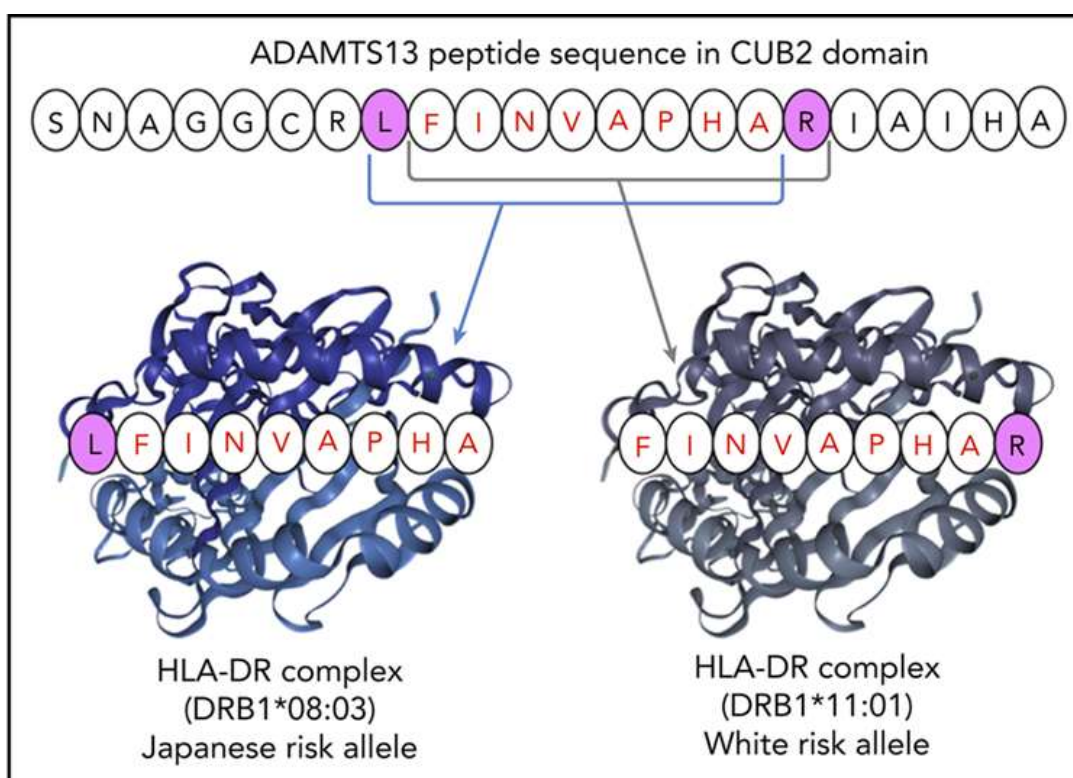


図1. 共通ペプチドFINVAPHAは日本人と白人で異なるポケットモチーフで認識される。
*in silico*解析ではDRB1*08:03（日本人）とDRB1*11:01（白人）は近接した高親和性ペプチドLFINAVPHAおよびFINVAPHARで結合することが予測された。

表1. 日本人におけるiTTP患者と健常人のアリル頻度の比較結果

HLA type	iTTP患者における アリル頻度(%)	健常人における アリル頻度(%)	P値	補正P値 (Pc)	オッズ比(95% 信頼区間)
	n=52	n=516			
DRB1					
DRB1*08:03	17.3%	6.4%	2.86×10^{-4}	0.005	3.06 (1.63–5.51)
DRB1*15:01	2.9%	11.6%	4.22×10^{-3}	0.076	0.23 (0.05–0.70)
DRB3/4/5					
Blank	27.9%	14.3%	9.13×10^{-4}	0.007	2.30 (1.40–3.72)
DRB5*01:01	2.9%	11.6%	4.22×10^{-3}	0.034	0.23 (0.05–0.70)
DQA1					
DQA1*01:03	29.8%	15.9%	8.94×10^{-4}	0.006	2.25 (1.38–3.60)
DQB1					
DQB1*06:01	29.8%	14.9%	2.49×10^{-4}	0.003	2.41 (1.48–3.88)

注: AおよびB、C、DPB1座では2群間で統計学的有意差のあるアリルは同定されなかった。

表2. iTTP患者の急性期血液検査結果とHLA-DRB1*08:03

	HLA-DRB1*08:03		p値*
	陽性 (n=16)	陰性 (n=36)	
ADAMTS13活性(%)	<0.5 (<0.5, <0.5)	<0.5 (<0.5, <0.5)	0.766
ADAMTS13インヒビター (BU/mL)	3.15 (1.78, 4.65)	2.0 (1.0, 3.5)	0.254
血小板数($10^9/L$)	15.5 (7.0, 32.3)	11.0 (9.0, 14.0)	0.211
ヘモグロビン (g/dL)	7.95 (6.93, 9.63)	8.0 (7.2, 9.3)	0.873
LDH (U/L)	742 (509, 965)	1138 (725, 1598)	0.017
総ビリルビン(mg/dL)	2.25 (1.2, 2.43)	3.3 (2.2, 4.9)	0.015
血清クレアチニン(mg/dL)	0.8 (0.68, 0.9)	1.0 (0.7, 1.1)	0.103

*Mann-Whitney U 検定, 数値は中央値 (25%, 75% 四分位)で表記。