

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08643

研究課題名(和文)ヘムオキシゲナーゼ-1が造血幹細胞移植後治療成績におよぼす効果と新規治療戦略

研究課題名(英文)The impact of hemoxygenase-1 (HO-1) on the treatment outcome after bone marrow transplantation and the possibility of HO-1 as a new therapeutic target

研究代表者

森下 英理子 (MORISHITA, Eriko)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：50251921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄バンクからの非血縁者間同種骨髄移植患者・ドナーのDNAと臨床データを用いて、Fc receptor-like 3遺伝子の一塩基置換(s3761959)が生存率(全生存)と治療関連死亡と関連があることを明らかにした。  
また、移植後急性移植片対宿主病(GVHD)予防などに用いられる免疫抑制剤タクロリムス(FK506)は血管内皮細胞を傷害し、血管透過性亢進を惹起すること、遺伝子組換えトロンボモジュリン前投与が内皮機能障害を改善する可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：We investigated the impact of the Fc receptor-like 3 variant (s3761959) on transplantation outcomes in a cohort of 1029 patients who underwent unrelated HLA-matched bone marrow transplantation (BMT) for hematologic malignancies through the Japan Marrow Donor Program. We revealed that the recipient T/T genotype was associated with significantly better overall survival rates and a lower incidence of treatment-related death than the recipient C/C or C/T genotype. Tacrolimus (FK506) calcineurin inhibitor is an effective immunosuppressant which is essential to prevent allograft rejection. We showed that FK506 impaired the function of coagulation and fibrinolytic systems and permeability in the human umbilical endothelial cells in vitro. Moreover, pre-treatment of recombinant thrombomodulin prevented these endothelial dysfunction.

研究分野：血栓止血

キーワード：造血幹細胞移植 移植後合併症 ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) 一塩基置換 Fc receptor-like 3遺伝子 タクロリムス (FK506) 遺伝子組換えトロンボモジュリン

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植(HSCT)は、白血病など血液悪性腫瘍の根治を期待して、HLA が一致した他人の造血幹細胞を移植する治療法である。しかし、その長期生存率は40-50%に過ぎず、その成績は20年間改善していない。その原因として「HLA 以外の免疫を調整する遺伝子」の影響が考えられ、すでに複数の免疫調整遺伝子の一塩基多型(SNP)が移植後転帰に影響することが報告されている。Fc receptor-like 3 (FCRL3)の発現制御部位に存在する SNP は、関節リウマチをはじめとした種々の自己免疫疾患発症への関与が知られていることに加えて、HSCT 予後不良の一因である慢性 GVHD 発症への関与も報告されている。

また、これまでの報告によると、移植前処置やドナー細胞、免疫抑制剤の投与などによって、血管内皮細胞が刺激を受け、凝固系、炎症などが亢進することや、T細胞・単球・顆粒球の活性化および組織への遊走が亢進することにより、移植後合併症が起ると考えられている。

2. 研究の目的

(1)免疫抑制剤であるFK506投与が血管内皮細胞の凝固・線溶系因子および炎症性サイトカイン、HO-1、接着因子発現に及ぼす影響について検討した。

(2) FK506投与が血管透過性に影響を及ぼす因子に着目し、血管新生関連因子として知られているアンジオポエチン-1(Ang-1)およびそのアンタゴニストであるアンジオポエチン-2(Ang-2)、Ang-1のレセプターであるTie-2についてmRNA発現量を検討した。

(3)造血幹細胞移植治療成績に影響を与える因子として FCRL3 に着目し、HLA 一致同種間骨髄移植後患者を対象として FCRL3 SNP(rs3761959、rs10489678、rs10158440)と移植転帰について検討した。

3. 研究の方法

(1)FK506 が凝固・線溶系因子および炎症性サイトカイン、HO-1、接着因子 mRNA 発現に及ぼす影響

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)にFK506を投与し、凝固・線溶系因子および炎症性サイトカイン、HO-1、接着因子のmRNA発現量を検討した。FK506投与によるシグナル伝達経路を明らかにするために、シグナル伝達阻害剤 p38MAPK、JNK、PI3Kを用いて検討した。

(2) FK506の血管透過性に及ぼす影響の検討

HUVECを高用量のFK506で刺激し、Ang-1、Ang-2、Tie-2のmRNA発現量を測定した。同種造血幹細胞移植予後を改善すると期待

される遺伝子組換え可溶性TM(rTM)前投与が、FK506刺激による内皮傷害を軽減されるかどうかについても検討した。

(3) FCRL3 SNP と移植転帰の関連について

日本骨髄バンクを通じ血液腫瘍に対する非T細胞除去初回移植を実施されたHLA-A/B/C/DRB1/DQB1アリル一致非血縁者間同種骨髄移植患者およびそのドナー、1029ペアを対象とした。また、バリデーションとしてrs3761959との連鎖不平衡が報告されているrs7528684を用い、バリデーションコホートではHLA-A/B/C/DRB1/DQB1/DPB1アリル一致T細胞除去骨髄移植を行った患者とそのドナーのペア305例について解析した。詳細は表1に示す。

全ての統計解析にはEZR software package(Saitama Medikal Center, Jichi Medical University)を用いた。FCRL3遺伝子型に関連したHRを評価するために、多変量Coxモデルによる解析を行い、両側P値が0.05未満を有意差ありとした。

表1.患者の特性

	Discovery cohort	Validation cohort
患者数	1029	305
患者年齢 中央値 (歳)	34 (1-70)	37 (1-67)
患者性別, n (%)		
男性	633(61.5)	177(58.3)
女性	396(38.5)	128(42)
ドナー性別, n (%)		
男性	654(63.6)	24(66.9)
女性	375(36.4)	11(33.1)
疾患, n (%)		
急性骨髄性白血病	317(3.9)	135(44.3)
急性リンパ性白血病	271(26.3)	61(2)
慢性骨髄性白血病	183(17.8)	13(4.3)
骨髄異形成症候群	137(13.3)	44(14.4)
骨髄増殖性疾患	1(1)	4(1.3)
悪性リンパ腫	112(1.9)	31(1.2)
その他の白血病	8(0.8)	17(5.6)
再発リスク, n (%)		
高リスク群	261(25.4)	115(37.7)
低リスク群	768(74.6)	19(62.3)
移植前処置, n (%)		
破壊的	735(71.4)	227(74.4)
非破壊的	294(28.6)	78(25.6)
患者FCRL3 SNP遺伝子型 (rs3761959), n (%)		
C/C	372(36.2)	
C/T	505(49.8)	
T/T	173(16.8)	
ドナーFCRL3 SNP遺伝子型 (rs3761959), n (%)		
C/C	351(34.1)	
C/T	505(49.8)	
T/T	173(16.8)	
患者FCRL3 SNP遺伝子型 (rs10489678), n (%)		
A/A	22(2.1)	
A/G	256(24.9)	
G/G	751(73)	
ドナーFCRL3 SNP遺伝子型 (rs10489678), n (%)		
A/A	27(2.6)	
A/G	256(24.9)	
G/G	746(72.5)	
患者FCRL3 SNP遺伝子型 (rs10158440), n (%)		
A/A	2(0.2)	
A/G	91(8.8)	
G/G	936(10)	
ドナーFCRL3 SNP遺伝子型 (rs10158440), n (%)		
A/A	4(0.4)	
A/G	87(8.5)	
G/G	938(91.2)	
患者FCRL3 SNP遺伝子型 (rs7528684), n (%)		
C/C		54(17.7)
C/T		13(42.6)
T/T		121(39.7)
ドナーFCRL3 SNP遺伝子型 (rs7528684), n (%)		
C/C		41(13.4)
C/T		15(49.2)
T/T		114(37.4)

全ての統計解析にはEZR software package (Saitama Medikal Center, Jichi

Medical University)を用いた。FCRL3 遺伝子型に関連した HR を評価するために、多変量 Cox モデルによる解析を行い、両側 P 値が 0.05 未満を有意差ありとした。

#### 4. 研究成果

(1) FK506 が凝固・線溶系因子および炎症性サイトカイン、HO-1、接着因子 mRNA 発現に及ぼす影響

HUVECにFK506を投与した結果、HO-1以外の全ての因子のmRNA発現量が有意に増加した。シグナル伝達阻害剤による検討では、IL-6はp38MAPK、PI3Kの阻害により、ICAM-1はp38MAPK、JNK、PI3Kの阻害により、TMはMEKの阻害により、PAI-1はp38MAPK、JNK、PI3Kの阻害により、有意な発現抑制がみられた。FK506投与によりp38MAPK、MEK、JNK、PI3Kなどのシグナル伝達経路が活性化され、TF、TM、PAI-1、IL-6、ICAM-1の発現が増加することが明らかとなった。フルバスタチンは、FK506刺激によるTF、IL-6の発現増加を抑制することが明らかとなった。

以上の結果より、FK506刺激により血管内皮細胞が傷害を受けると、p38 MAPK、MEK、JNK、PI3Kなどのシグナル伝達経路が活性化され、炎症性サイトカインやインターフェロン、細胞接着因子などに加えて、TF、PAI-1などの凝固・線溶系因子の産生を誘導すると考えられた。また、発現が増加したTF、IL-6などによりシグナル伝達経路がさらに活性化され、過凝固・炎症亢進状態になると考えられた。今回の検討では、HO-1は変動を示さずFK506の内皮傷害にはほとんど関与しないと考えられた。また、スタチン投与により、TF、IL-6などの発現増加が抑制され、過凝固・炎症亢進状態が軽減することが示され、合併症予防薬としての可能性が示唆された。

(2) FK506の血管透過性に及ぼす影響の検討

FK506(30 µg/ml)刺激により、IL-6、ICAM-1、VCAM-1、PAI-1 mRNA発現量が増加し、Ang-1 mRNA発現量は約50%減少し、Ang-2 mRNAもやや減少、Tie-2 mRNAは有意な変動を示さなかった。高用量のrTM(50 µg/ml)前投与により、ICAM-1発現の増加を抑制し、Ang-1発現減少を抑制した。

以上のことから、高用量のFK506はAng-1発現の著減により血管透過性の亢進を惹起する可能性が示唆された。一方、rTM前投与がFK506によるICAM-1発現の増加を抑制、Ang-1発現減少を抑制し、内皮機能障害の軽減をもたらす、結果として急性GVHD、類洞閉塞症、血栓性微小血管障害症などの移植後合併症の予防のために有効な治療戦略となる可能性が示唆された。

(3) FCRL3 SNPと移植転帰の関連について s3761959 について患者の遺伝子型が TT

型の場合 CC 型または CT 型(CC/CT 型)と比べて全生存(OS)と治療関連死亡(TRM)が改善した(P=0.05、表2)。

表2. Discovery cohortにおける同種骨髄移植後転帰とFCRL3多型の相関(多変量解析)

	OS		DFS		TRM		Relapse	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
患者FCRL3 SNP遺伝子型 (rs3761959)								
T/T vs. C/C or C/T	0.70 (0.50-0.98)	<b>0.035 *</b>	0.83 (0.61-1.13)	0.25	0.52 (0.33-0.82)	<b>0.0051**</b>	1.51 (0.95-2.38)	0.08
ドナーFCRL3 SNP遺伝子型 (rs3761959)								
T/T vs. C/C or C/T	0.85 (0.61-1.18)	0.34	0.81 (0.59-1.12)	0.2	0.78 (0.5-1.2)	0.25	1.11 (0.68-1.82)	0.67
患者FCRL3 SNP遺伝子型 (rs10489678)								
G/G vs. A/A or A/G	0.93 (0.47-1.85)	0.84	1.07 (0.54-2.11)	0.85	0.54 (0.23-1.26)	0.15	2.72 (0.78-9.47)	0.12
ドナーFCRL3 SNP遺伝子型 (rs10489678)								
G/G vs. A/A or A/G	0.96 (0.52-1.80)	0.91	0.82 (0.47-1.46)	0.5	1.46 (0.56-3.8)	0.44	0.51 (0.23-1.11)	0.087
患者FCRL3 SNP遺伝子型 (rs10158440)								
G/G vs. A/A or A/G	1.23 (0.17-8.97)	0.84	0.67 (0.16-2.79)	0.59	0.66 (0.17-2.53)	0.54	0.69 (0.1-4.9)	0.71
ドナーFCRL3 SNP遺伝子型 (rs10158440)								
G/G vs. A/A or A/G	0.45 (0.14-1.47)	0.19	0.44 (0.14-1.42)	0.17	0.88 (0.09-8.45)	0.91	0.38 (0.06-1.74)	0.21

一方 rs10489678、rs10158440 では OS、TRM、無病生存期間(DFS)、移植関連疾患と有意な関連を認めなかった。また、Validation cohort において rs7528684 と移植転帰の関連を検討したところ、患者の遺伝子型が CC 型の場合 TT 型または CT 型(TT/CT 型)と比べて OS と DFS が改善した(P=0.05、表3)。

表3. Validation cohortにおける同種骨髄移植後転帰とFCRL3多型の相関(多変量解析)

	OS		DFS		TRM		Relapse	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
患者FCRL3 SNP遺伝子型 (rs7528684)								
C/C vs. C/T or T/T	0.54 (0.31-0.94)	<b>0.026 *</b>	0.52 (0.31-0.89)	<b>0.016 *</b>	0.61 (0.32-1.19)	0.15	0.58 (0.24-1.43)	0.24
ドナーFCRL3 SNP遺伝子型 (rs7528684)								
C/C vs. C/T or T/T	0.89 (0.47-1.66)	0.7	0.92 (0.50-1.69)	0.79	0.95 (0.44-2.04)	0.89	0.80 (0.26-2.44)	0.7

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計26件)

Kamijima S, Morishita E, (他5名, 8番目). Gene analysis of inherited antithrombin deficiency and functional analysis of abnormal antithrombin protein (N87D), *Int J Hematol*, 査読有, 107(4), 2018, pp. 490-494, doi: 10.1007/s12185-017-2352-8.

門平靖子, 森下英理子, DOAC療法が先天性血栓性素因に及ぼす影響、*血栓止血誌*, 査読有, 29(1), 2018, 20-27

Taniguchi F, Morishita E, (他6名, 2番目). Gene analysis of six cases of congenital protein S deficiency and functional analysis of protein S mutations (A139V, C449F, R451Q, C475F, A525V and D599TfsTer13, *Thromb Res*, 査読有, 151, 2017, 8-16, doi: 10.1016/j.thromres.2016.12.018.

Sekiya A, Morishita E, (他8名, 10番目). Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost*, 査読有, 23(7), 2017, 844-850, doi: 10.1177/1076029616673732.

Sugiura-Ogasawara M, Morishita E, (他16名, 13番目). The first genome-wide association study identifying new susceptibility loci for obstetric antiphospholipid syndrome. *J Hum Genet*.

査読有, 62(9),2017, 831-838, doi: 10.1038/jhg.2017.46.

Ando J, Morishita E, (他 8 名, 9 番目). Factor XI deficiency as a result of a novel Tyr347Stop nonsense mutation in an elderly Japanese woman. *Geriatr Gerontol Int*, 査読有, 17(6),2017 1029-1031, doi: 10.1111/ggi.13000.

Kadohira Y, Morishita E, (他 5 名, 5 番目). Aortic aneurysm-associated disseminated intravascular coagulation that responded well to a switch from warfarin to rivaroxaban. *Intern Med*, 査読有, 56(21), 2017, 2913-2917, doi: 10.2169/internal medicine.8666-16.

森下英理子、深部静脈血栓症・肺塞栓症の発症機序と危険因子、日本医師会雑誌、査読無、146(1)、2017、22-26

森下英理子、遺伝性血栓性素因の診断と治療。臨床血液、査読有、58(7)、2017、866-874, doi: 10.11406/rinketsu.58.866.

森下英理子、動脈・静脈の疾患(上) - 最近の診断・治療動向 - 静脈疾患の検査、日本臨床、査読無、75(増刊号 4)、2017、196-200

森下英理子、周術期に留意すべき凝固異常第 1 回 先天性血栓性素因～先天性プロテイン C・プロテイン C 欠損症、Thrombosis Medicine、査読無、7(4)、2017、68-72

Sekiya A, Morishita E,(他 10 名, 12 番目). Causative genetic mutations for antithrombin deficiency and their clinical background among Japanese patients. *Int J Hematol*, 査読有, 105(3), 2017, 287-294, doi: 10.1007/s12185-016-2142-8.

Kagami K, Yamazaki R, Minami T, Okumura N, Morishita E, (他 4 名, 5 番目). Familial discrepancy of clinical outcomes associated with fibrinogen Dorfen: A case of huge genital hematoma after episiotomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 査読有, 42(6), 2016, 722-725, doi: 10.1111/jog.12972.

Miyasaka N, Morishita E, (他 13 名, 5 番目). Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol*. 査読有, 103(6),2016, 703-712, doi: 10.1007/s12185-016-1946-x.

本木由香里、森下英理子、(他 5 名, 6 番目)、ELISA による抗リン脂質抗体価測定 の標準化に向けて、日本血栓止血学会誌、査読有、27(6)、2016、644-652

森下英理子、林朋恵、血栓性血小板減少性紫斑病:検査と技術、査読無、44(11)、2016、

1080-1087

森下英理子、フォンウィルブランド因子の臨床検査、BIO Clinica、査読無、31(6)、2016、39-43

森下英理子、先天性血栓性素因の検査 アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S、臨床検査、査読無、60(2)、2016、158-164

Nomoto H, Morishita E, (他 14 名, 16 番目). A donor thrombomodulin gene variation predicts graft-versus-host disease development and mortality after bone marrow transplantation. *Int J Hematol*, 査読有, 102(4),2015, 460-70, doi: 10.1007/s12185-015-1852-7.

Maruyama K, Morishita E, (他 4 名, 5 番目). ELISA-based detection system for protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. 査読有, *PLoS One*. 10(7), 2015, e0133196, doi: 10.1371/journal.pone.0133196.

21 Taniguchi F, Morishita E, (他 9 名, 2 番目). Late onset thrombosis in two Japanese patients with compound heterozygote protein S deficiency. *Thromb Res*, 査読有, 135(6), 2015, 1221-1223, doi: 10.1016/j.thromres.2015.03.023.

22 Sekiya A, Morishita E, Maruyama K, Torishima H, Ohtake S: Fluvastatin upregulates the expression of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells. *J Atheroscler Thromb*. 査読有, 22(7),2015,660-668, doi: 10.5551/jat.28175.

23 森下英理子、細血管障害性溶血性貧血の診断と治療、臨床血液、査読有、56(7)、2015、795-806

24 森下英理子、血栓止血性疾患の遺伝子診断 - 血栓性疾患、日本血栓止血学会誌、査読無、26(5)、2015、518-523

25 森下英理子、先天性血栓性素因の診断。日本検査血液学会雑誌、査読無、16(1)、2015、1-10

26 森下英理子、凝固溶系のメカニズムと血栓形成、Medicina、査読無、52(13)、2015、2300-2304

[学会発表](計 30 件)

佐藤祐樹、片桐孝和、森広太郎、小川恵子、森下英理子、十全大補湯によるNK細胞機能増強効果の検討、第 57 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会、第 336 回日本臨床化学会東海・北陸支部例会、金沢勤労者プラザ(石川県金沢市) 2018 年 3 月 11 日

Abe N, Oku K, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Mori R, Morishita E, Suzuki-Inoue K, Atsumi T.

Possible therapeutics for antiphospholipid antibody related thrombocytopenia: A systemic review and meta-analysis. The American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals 2017 annual meeting. San Diego (USA), 2017. 11.3-8

寺上貴子、森下英理子、關谷暁子、森三佳、林研至、末武司、鈴木健史、小濱聖佳、古莊浩司、朝倉英策、和田隆志、直接経口抗凝固薬が血中アンチトロンピン、プロテインC、プロテインS活性測定値に与える影響、第79回日本血液学会学術集会。東京国際フォーラム(東京都千代田区)、2017年10月20日~22日

佐藤祐樹、片桐孝和、小川恵子、森下英理子、十全大補湯によるNK細胞機能増強効果の検討、第42回北陸臨床病理集談会、北陸大学(石川県金沢市)、2017年9月2日

河内佑紀、佐藤祐樹、片桐孝和、森下英理子、ヒトiPS細胞由来造血幹細胞を用いた6pLOHマウスモデルの作製、第42回北陸臨床病理集談会、北陸大学(石川県金沢市)、2017年9月2日

上島沙耶香、宮崎香織、關谷暁子、村上森花、中野明華、森下英理子、先天性プロテインC欠損症の遺伝子解析および異常プロテインC蛋白(K437E)の機能解析、第42回北陸臨床病理集談会、北陸大学(石川県金沢市)、2017年9月2日

村上森花、中野明華、上島沙耶香、關谷暁子、森下英理子、当研究室で解析した先天性アンチトロンピン(AT)・プロテインC(PC)・プロテインS(PS)欠損症の遺伝子解析ならびに所見、第42回北陸臨床病理集談会、北陸大学(石川県金沢市)、2017年9月2日

本木由香里、吉田美香、關谷暁子、原和冴、家子正裕、森下英理子、野島順三、EliAによる自動分析装置を用いた抗リン脂質抗体価測定の有用性、第18回日本検査血液学会学術集会、札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)、2017年7月22日~23日

門平靖子、林朋恵、森下英理子、朝倉英策、中尾眞二、当院で経験した第V因子インヒビター4例の特徴、第39回日本血栓止血学会学術集会、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)、2017年6月8日~10日

中野明華、高見昭良、森下英理子、トロンボモジュリンが同種骨髄移植における移植後転帰に与える影響、第17回TTMフォーラム、大手町サンケイプラザ(東京都千代田区)、2017年3月4日

Morishita E, Takata M, Akiyama M, Miyata T, Takagi A, Kojima T, Sekiya A, Taniguchi F: Asymptomatic dysprothrombinemia (Prothrombin Himi)

with p.M380T and p.R431H shows severely reduced clotting activity, moderate antithrombin resistance and severe thrombomodulin binding defect. 58<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting. San Diego (USA), 2016.12.3-6

金森尚美、古莊浩司、關谷暁子、高島伸一郎、加藤武史、村井久純、薄井莊一郎、林研至、森下英理子、高村雅之、抗凝固療法が先天性凝固異常のスクリーニング検査に与える影響、第64回日本心臓病学会学術集会、東京国際フォーラム(東京都千代田区)、2016年9月23日~25日

金秀日、津田友秀、森下英理子、關谷暁子、康東天、濱崎直孝、プロテインS比活性によるプロテインS異常症のスクリーニング、第48回日本臨床検査自動化学会、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)、2016年9月21日~23日

本木由香里、吉田美香、關谷暁子、原和冴、家子正裕、森下英理子、野島順三、抗リン脂質抗体価測定ELISAの標準化に向けた取組み、第17回日本検査血液学会学術集会、福岡国際会議場(福岡県福岡市)、2016年8月6日~7日

關谷暁子、鈴木健史、三澤絵梨、末武司、古莊浩司、林研至、朝倉英策、大竹茂樹、森下英理子、直接経口抗凝固薬が血中アンチトロンピン、プロテインC、プロテインS活性値に与える影響、第17回日本検査血液学会学術集会、福岡国際会議場(福岡県福岡市)、2016年8月6日~7日

勝詩織、關谷暁子、金子将ノ助、朝倉英策、大竹茂樹、森下英理子、先天性AT欠乏症24家系の臨床所見ならびに遺伝子変異部位の検討、第38回日本血栓止血学会学術集会、奈良春日野国際フォーラム(奈良県奈良市)、2016年6月16日~18日  
Maruyama K, Akiyama M, Kokame K, Sekiya A, Morishita E, Miyata T. Development of ELISA system for detection of Protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. ISTH, Toronto(Canada), 2015.6.20-24

〔図書〕(計4件)

森下英理子、南江堂、むかしの頭で診ていませんか?血液診療をスッキリまとめました、2017、pp.95-102

森下英理子、南江堂、血液疾患最新の治療2017-2019、小澤敬也、中尾眞二、松村到編者、2017、pp.242-247

森下英理子、医薬ジャーナル社、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、金倉謙、西村純一編者、2015、pp.100-111

森下英理子、金芳堂、第X因子とプロトロンピン、新・血栓止血血管学 凝固と炎症一瀬白帝、丸山征郎、家子正裕編者、2015、pp.20-27

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森下 英理子 (MORISHITA, Eriko)  
金沢大学・保健学系・教授  
研究者番号：50251921

(2) 研究分担者

谷内江 昭宏 (YACHIE, Akihiro)  
金沢大学・医学系・教授  
研究者番号：40210281

(3) 連携研究者

なし