

令和元年6月11日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09820

研究課題名(和文)自己免疫性出血病13の分子病態；抗第XIII因子自己抗体の解析と発生機序の解明

研究課題名(英文) Molecular pathology of autoimmune hemorrhaphilia XIII/13; analysis of anti-factor XIII autoantibodies and elucidation of the mechanism of their generation

研究代表者

一瀬 白帝 (ICHINOSE, Akitada)

山形大学・医学部・名誉教授

研究者番号：10241689

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：多数の自己免疫性第XIII/13因子(F13)欠乏症(AiF13D)症例の血漿・血清を用いて、抗F13A抗体と抗F13B抗体を詳細に解析し、各症例の抗体のエピトープを大まかに決定した。次に、ある症例からヒト抗F13Aモノクローン抗体産生クローンを得て、結合様式、F13機能の阻害機序等を明らかにし、エピトープ部位を同定した。ラット抗F13Bモノクローン抗体を作製し、F13Bの構造・機能関連解析を行った。

AiF13D 20例で全エクソーム解析を実施し、レファレンスと異なる配列を同定した。抗原提示に関係するHLA-IであるHLA-A、B、FやHLA-IIであるHLA-DQA1も含まれていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界で初めてヒト抗F13Aモノクローン抗体産生クローンを作製することに成功したので、それぞれの抗体がF13Aの何処に結合するのか、何故F13AとF13Bの異種4量体形成、F13活性化、活性型F13の触媒能を阻害するのかなどを明らかにした。これらは、抗F13A自己抗体検出法の陽性対照に利用することができるのみならず、将来F13機能を阻害する抗体医薬に応用できる可能性がある。

20名のAiF13D症例のDNAを全エクソーム解析して、日本人の標準塩基配列と異なる多数の部位を同定した。それらの一部は抗原提示機能に深く関与するので、自己抗体を産生し易く本疾患に罹患する傾向を生じているかも知れない。

研究成果の概要(英文)：By using plasma and serum of a number of Japanese patients with autoimmune Factor XIII/13 (F13) deficiency (AiF13D), their anti-F13A and anti-F13B antibodies were analyzed in detail. Epitopes of patients' antibodies were also roughly mapped. However, antibodies of each patient must be oligoclonal or polyclonal so that their exact functions and epitopes cannot be determined.

Therefore, anti-human F13A monoclonal antibodies' clones were produced from a single case for the first time, and their binding pattern, inhibitory mechanisms as well as ectopic sites were identified. Rat anti-F13B monoclonal antibodies were generated and used for the structure-function relationship analyses of F13B.

When whole exome analyses were carried out in 20 AiF13D cases, large numbers of nucleotide sequences which differ from the Japanese reference sequences were identified; These are included in the genes coding HLA-A, -B, -F and -DQA1, etc., which are closely related to the antigen-presenting function.

研究分野：血液内科学

キーワード：血栓止血 自己免疫疾患 致死性出血病 抗第XIII/13因子抗体 厚労省指定難病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

第 XIII 因子(FXIII)は、トロンピンによって活性化され(FXIIIa)、フィブリン分子同士やフィブリンと α_2 -plasmin inhibitor(α_2 -PI)を架橋結合して安定化する酵素である。FXIIIは酵素活性部位を持つAサブユニット(FXIII-A)とそれを安定化するBサブユニット(FXIII-B)から構成されるので、どちらかが先天的に欠損すると生涯続く重篤な出血傾向を示す。本申請者は、その分子病態学的研究を1980年代から長年にわたりリードしてきた(Ichinoe, STH 1996; TH 2001; IJH 2012)。

一方、後天性のFXIII欠乏症は、その産生低下、消費亢進をもたらす多くの疾患に二次的に合併するが、出血症状を呈することは少ない。これに対して後天性に抗FXIII自己抗体を生じる自己免疫性FXIII欠乏症(AiF13D)は稀と従来は考えられており、1996年までは全世界で我が国の2例を含む合計22例が報告されていたに過ぎなかった(Egbring, Haemostaseologie 1996)。

ところが、21世紀初頭から本申請者へのAiF13D疑い症例の相談が増加し、毎年1例ずつ確定診断するようになった。そこで、2009年から厚労科研の班研究による全国調査を実施したところ、より多くのAiF13D症例が発見されるようになり、2015年10月現在通算57例を確認あるいは確定診断している。これは、日本を除く全世界の報告症例の合計(33例)を凌駕しており、AiF13Dは日本人に多い疾患である可能性がある。

本申請者は、我が国での調査結果を国際血栓止血学会やその科学及び標準化委員会、国際FXIIIシンポジウムなどで毎年発表し、本疾患の診断基準、検査アルゴリズム、治療指針などを提案してきた(STH, 2014; 血栓止血学会誌, 2014)。2015年6月にはカナダでの国際血栓止血学会でこれらを改訂し「AH13 (=AiF13D) Japan Criteria 2015」を提唱した。2014年10月には、厚労省の求めに応じてその成果を提出して、2015年7月1日から厚労省指定難病に追加して頂き、9月には日本血栓止血学会の診断基準を作成している。

本申請の研究計画の前身である3年間の研究においては、「何故、抗FXIII自己抗体がFXIII機能を低下させるのか? どの段階/構造を阻害するのか?」について追究し、本疾患の原因である抗FXIII自己抗体の性状を解析して、阻害様式や結合様式によってAa(活性化阻害)、Ab(活性阻害)、B(除去亢進)型に分類し、その作用機序を解明することに成功している(JTH, 2015)。また、マウス抗ヒトFXIII-A単クローン抗体(mAb)の結合部位を決定して、イムノクロマトアッセイに利用し、臨床現場迅速検査法を開発した(TH, 2015)。

抗FXIII自己抗体のAa, Ab型は抗FXIII-A抗体であり、B型は抗FXIII-B抗体である。しかし、「これらの抗FXIII自己抗体が、FXIII-A、FXIII-Bのどの部位を標的にしているのか、その部位へ結合した結果どのようにしてFXIII活性低下を惹起するのか?」その分子機序は未だに解明されていない。また、より根源的な「どのようにして抗FXIII自己抗体が形成されるのか?」についても、追究の途上にある。

2. 研究の目的

後天性血友病は致死性の出血性疾患である。抗FXIII自己抗体による後天性血友病類似疾患が近年徐々に増加している。本申請者らが実施している全国調査活動や広報活動に基づき診断基準を作成し、平成27年7月1日から厚労省指定難病として頂いた。昨年度までに、本疾患の原因である抗体の性状を解析して3型に分類したが、未だに抗体の標的部位や発生機序については不明であり、超高齢社会を迎え益々増加することが予想される本疾患の本態を解明する必要がある。この自己抗体のFXIII阻害作用と抗体産生の分子機序を解明して世界に発信し、診断、治療、予防に貢献することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

- 1) 抗FXIII自己抗体が、FXIII-A、FXIII-Bのどの部位を標的にしているのか?
- 2) 標的部位に結合した抗FXIII自己抗体がどのようにしてFXIII活性低下を惹起するのか? という疑問に答える為に、症例の抗体の認識部位と性状を解析する
- 3) 何故、その標的部位に対して抗FXIII自己抗体が形成されるのか?
- 4) 症例によっては難治化したり、再燃する機序は何か? という疑問に答える為に、健常人、抗体陰性/非自己免疫性欠乏症とAiF13D症例のF13遺伝子、免疫応答関連遺伝子の多型性や変異などを解析して比較した。

平成28年度

多数のAiF13D症例の保存、新規検体血漿・血清を用いて、抗FXIII-A抗体を詳細に解析した。

1. AiF13D症例の自己抗体のエピトープマッピング; 1) 症例の抗FXIII-A抗体の解析: mAbの研究で開発した方法で分析した。2) 症例の抗FXIII-B抗体の解析: 上述したように抗FXIII-A抗体と同様に解析した。3) 抗体標的配列の同定: 症例の血漿・血清とFXIII-A、FXIII-Bを混合して免疫複合体を形成させ、各種のタンパク質分解酵素によって切断したペプチドを質量分析によって同定し、切断から保護された部位をエピトープの候補とした。抗体が結合した領域からデザインした多数の合成ペプチドを作製して、AiF13D症例の抗体が結合するか否か、ELISAやドットプロット法などにより判定して詳細にマッピングし、各症例の抗体のエピトープを決定した。

2. 基質認識を阻害する機能性抗体の検索と解析; FXIIIaのフィブリン/フィブリノゲンへの

結合に対する阻害抗体、FXIII-Aの細胞外への放出、フィブリン/フィブリノゲン鎖の架橋結合/2量体化、フィブリン/フィブリノゲン鎖の架橋結合/多量体化、フィブリン/フィブリノゲン鎖と2-PI、フィブロネクチンとの架橋結合、その他の基質の架橋結合などを特異的に阻害するタイプについて、FXIII-A、FXIII-B発現細胞を用いた細胞生物学的実験やタンパク質化学的実験にて詳細に解析した。

3. 非機能性抗体の解析; FXIII抗原抗体複合体を形成してそのクリアランスが亢進している抗体を持つAiF13D症例も少なくない。このような症例ではFXIII活性のみならずFXIII、FXIII-Aなどの抗原量が激減している。そこで、結合はするがFXIII機能を阻害しない抗体をdot blot、ELISAなどの免疫学的アッセイを組み合わせて検出し、その性状を解析した。

平成29年度

1. 抗FXIII-B自己抗体を生成する根本的な原因(免疫寛容の破綻)の追究を、新規に発症する症例の検体を用いて継続した。

2. ヒト単クローン抗体のクローニングとエピトープマッピング; AiF13D症例の末梢血を用いて、富山大学の小澤龍彦先生との共同研究により、マイクロウェルアレイチップを用いて生きたリンパ球を網羅的に解析し、低頻度で存在する抗原特異的リンパ球を検出して抗FXIII-B特異的抗体を作製した。得られた抗体を各種のマウス単クローン抗体やAiF13D症例の自己抗体と共にそれぞれのエピトープの詳細な解析と比較に用いた。なお、多くのAiF13D症例に共通な「ユニバーサルエピトープ」の存在が複数推定されている。

平成30年度

1) 本研究の第一の目的は、AiF13Dの原因である抗FXIII自己抗体の作用機序を解明することである。そこで、これまでに作出した19種類に上るヒト抗FXIII-A単クローン抗体とそれらから選抜して作出した8種類のF(ab')₂抗体を用いて、AiF13D症例の病態を試験管内で再現できるか否か、組み合わせや濃度を変えて実験し、機能的、構造的性状を解析した。

2) 本研究の第二の目的は、それまで健常であった人が高齢になって初めて抗FXIII自己抗体が発生する根本的な原因を探索することである。そこで、その遺伝的背景を統計学的に検証するために、AiF13D症例のエクソーム解析を完成した。1症例あたり10万円のコストが掛かるため、今年度の支出を極力抑制した。今年度の残予算と来年度の予算を用いて、少なくとも15名のAiF13D症例のエクソーム解析を実施することが目標である。

3) 今年度の研究で、血小板や培養細胞の抽出物を用いたウエスタンブロット解析で複数例の検体に異なる細胞内タンパク質と結合するIgGが認められたので、これらのタンパク質のバンドを切除して質量分析によってそれぞれがどのタンパク質であるか、あるいはどのタンパク質の断片であるか同定する。その結果次第では、同じ細胞内タンパク質に対する自己抗体を多くのAiF13D症例で検出することが可能になると期待される。

4. 研究成果

平成28年度

多数のAiF13D症例の血漿・血清を用いて、抗FXIII-A抗体を詳細に解析した。

1. AiF13D症例の自己抗体のエピトープマッピング; 1) 症例の抗FXIII-A抗体の解析: mAbの研究で開発した方法で分析した。2) 症例の抗FXIII-B抗体の解析: 上述したように抗FXIII-A抗体と同様に解析した。3) 抗体標的配列の同定: 症例の血漿・血清とFXIII-A、FXIII-Bを混合して免疫複合体を形成させ、各種のタンパク質分解酵素によって切断したペプチドを質量分析によって同定し、切断から保護された部位をエピトープの候補とした。FXIII-Aアミノ酸配列からデザインした合成ペプチドを作製して、AiF13D症例の抗体が結合するか否か、ELISAやドットプロット法などにより判定して、各症例の抗体のエピトープを大まかに決定した。

2. 基質認識を阻害する機能性抗体の検索と解析; FXIIIaのフィブリン/フィブリノゲンへの結合に対する阻害抗体、フィブリン/フィブリノゲン鎖の架橋結合/2量体化、フィブリン/フィブリノゲン鎖の架橋結合/多量体化、フィブリン/フィブリノゲン鎖と2-PIとの架橋結合などを特異的に阻害するタイプについて、タンパク質化学的実験にて詳細に解析した。

3. 非機能性抗体の解析; FXIII抗原抗体複合体を形成してそのクリアランスが亢進している抗体を持つAiF13D症例も少なくない。このような症例ではFXIII活性のみならずFXIII、FXIII-Aなどの抗原量が激減している。そこで、結合はするがFXIII機能を阻害しない抗体をdot blot、ELISAなどの免疫学的アッセイを組み合わせて検出し、その性状を解析した。

平成29年度

1. AiF13D症例から得られたヒト抗FXIII-A単クローン抗体19クローンのうち、液相でFXIII-Aと結合した8クローンの認識部位を検索した。液相で反応するクローンのF(ab')₂断片を作出し、各単クローン抗体とFXIII-Aの結合に競合阻害が起こるか否かを調べた。78のF(ab')₂断片では01、78(A群)と競合阻害が認められたが、他の抗体(11、26、36、53、53、69; B群)とは競合阻害が認められなかった。一方、69のF(ab')₂断片ではB群との競合阻害が認められたが、A群とは競合阻害が認められなかった。69と78について詳細にエピトープ情報を得るために、プロテアーゼプロテクションアッセイをそれぞれのF(ab')₂断片を用いて実施した。IgG分子全体、F(ab')₂断片共通で保護された領域は69では-サンドウィッチ領域のNH₂末端側とバレル2のCOOH末端側、78ではバレル1のCOOH

末端側であった。

2. AiF13D 症例の大半に FXIII-A 二量体 (A_2) に強く反応して FXIII-B との複合体形成を阻害する抗体があるが、 A_2 は巨核球・血小板や単球・マクロファージ細胞内に存在するので、細胞の崩壊に伴って他の細胞内タンパク質と共に抗原提示されている可能性がある。そこで、血小板や巨核球系 (MEG-01)・単球系培養細胞 (THP1) を用いて、細胞内タンパク質に対する抗体の有無を検討したところ、AiF13D の 35 例中 MEG-01 に対して 18 例、マクロファージ様に分化させた THP-1 に対して 16 例に結合する IgG が検出された。血小板や培養細胞の抽出物を用いたウエスタンブロット解析でも、複数例の検体に異なる細胞内タンパク質と結合する IgG が認められた。

平成 30 年度

1. AiF13D 20 例について全エクソーム解析を実施した。レファレンス配列と異なる一塩基多型 (SNP)、多塩基多型、欠失、挿入は、各々の症例で 45,494~49,919 個、348~470 個、1,236~1,718 個、953~1,221 個あった。PROVEAN 解析したところ、SNP データベースに未登録の変異が各症例で 2,781~3,141 個が認められ、この内エクソンの変異は 711~846 個、イントロンの変異は 2,057~2,598 個で、前者の内 Damaging (進化的保存性が高いアミノ酸の変異、または性質が異なるアミノ酸への置換) は 266~365 個、Tolerated (進化的保存性が低いアミノ酸の置換で、影響の少ないと考えられるアミノ酸置換) は 436~538 個だった。Damaging 変異のうち、頻度が 0.2 より大きいものは 65 変異 (60 タンパク質) あり、抗原提示に関係する HLA-I である HLA-A,B,F や HLA-II である HLA-DQA1 も含まれていた。

2. AiF13D 症例から得られたヒト抗 FXIII-A 単クローン抗体 19 クローンの内、液相で FXIII-A と結合した 8 クローンの認識部位を決定したので、現在、論文準備中である。

3. AiF13D B 型の抗 FXIII-B 自己抗体による血中 FXIII 除去亢進の機序を追究するために、抗 FXIII-B 単クローン抗体をラット腸間膜法にて作製し、構造・機能関連解析を行った。FXIII-B 第 10 Sushi ドメインに結合するクローンはいずれも血漿中でのフィブリン架橋反応を阻害し、また、FXIII-B かつフィブリノゲン依存性にトロンビンによる FXIII-A 活性化ペプチドの切断を抑制した。各クローンとも FXIII-A₂B₂ との結合性は FXIII-B と同等であったが、多くのクローンが異種四量体形成を弱く阻害した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

1. Arishima H, Neishi H, Kikuta KI, Morita M, Hosono N, Yamauchi T, Souri M, Ichinose A. Lobar Hemorrhage Induced by Acquired Factor XIII Deficiency in a Patient with Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Oct;26(10):e203-e205. 査読あり
2. Ichinose A. Japanese Collaborative Research Group on AIF13D. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. *Blood Rev.* 2017 Jan;31(1):37-45. Review. 査読あり
3. Ichinose A, Kohler HP, Philippou H. Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH. Recommendation for ISTH/SSC Criterion 2015 for autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency. *Thromb Haemost.* 2016 Sep 27;116(4):772-774. 査読あり
4. Tsuda M, Kiyasu J, Sugio K, Hidaka D, Ikeda M, Fujioka E, Souri M, Osaki T, Yufu Y, Ichinose A. Spontaneous splenic rupture accompanied by hepatic arterial dissection in a patient with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Haemophilia.* 2016 Jul;22(4):e314-7. 査読あり
5. Kojima M, Ichinose A, Souri M, Osaki T, Kawai H, Amaki J, Numata H, Miyamoto M, Ogiya D, Tsuboi K, Ogawa Y, Ozawa S, Ando K. Erratum to: Successful bypass surgery for esophageal carcinoma under adequate factor XIII/13 replacement therapy in a case of intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-Factor XIII/13 antibodies. *Int J Hematol.* 2016 May;103(5):602-3. 査読あり
6. Souri M, Mokuda S, Inanami H, Osaki T, Takasugi K, Ichinose A. Non-autoimmune combined factor XIII A and B subunit deficiencies in rheumatoid arthritis patients treated with anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab). *Thromb Res.* 2016 Apr;140:100-105. 査読あり
7. 一瀬白帝. 自己免疫性凝固因子欠乏症における検査医学の意義. *臨床病理.* 66 (12); 2018.12:1324-1337. 査読なし
8. 一瀬白帝. 第 XIII/13 因子インヒビター (厚生労働省指定難病 288-1). 臨床に直結する血栓止血学 改訂 2 版 (朝倉英策編), 中外医学社, 東京, 2018.10, 56-59. 査読なし
9. 一瀬白帝. 自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (厚生労働省指定難病 288-1). 臨床に直結する血栓止血学 改訂 2 版 (朝倉英策編), 中外医学社, 東京, 2018.10, 221-227. 査読なし
10. 一瀬白帝. 指定難病最前線 (Volume69) 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症. *新薬と臨床.* 2018.09;67(9): 1132-1139. 査読なし

11. 一瀬白帝. 【自己抗体による出血・血栓:基礎と臨床の現状】わが国における自己免疫性凝固因子欠乏症の実態と診療ガイド. 日本血栓止血学会誌. 2018.06;29(3):251-261. 査読あり
 12. 鈴木 聡, 安田 俊, 遠藤 雄太, 平岩 幹, 石橋 真輝帆, 齋藤 史子, 経塚 標, 山口 明子, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬白帝, 藤森敬也. 常位胎盤早期剥離を繰り返した妊娠性第XIII因子欠乏および家族性プロテインS欠乏症の1例. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2018.05; 54(1):178-183. 査読あり
 13. 一瀬白帝, 和田 英夫, 惣宇利 正善, 橋口 照人, 矢富 裕, 小川 孔幸, 北島 勲, 朝倉 英策, 岡本 好司, 家子 正裕, 山本 晃士, 江口 豊, 保田 晋助, 松本 功, 自己免疫性出血病FXIII/13診療ガイド・自己免疫性出血病FXIII/13日本血栓止血学会診療ガイド作成委員会, 日本血栓止血学会学術標準化委員会. 日本血栓止血学会誌 2017, 28(3):393-420. 査読あり
 14. 一瀬白帝. 【希少難病を見捨てない!】[第2部]苦節12年!自己免疫性出血(血友)病XIII/13(AH13D)の難病指定に至る道. 難病と在宅ケア 2016.10; 22:(7)7-11 査読なし
 15. 一瀬白帝. 【後天性凝固異常症の病態と診療】後天性第XIII/13因子欠乏症の診療と課題. Thrombosis Medicine 2016.06;6(2):115-123. 査読なし
- [学会発表](計 27件)
1. Ichinose A. Acquired FXIII deficiency. 61st Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH), Special Symposium (Clinical Aspects of Factor XIII), Congress Center Basel (Switzerland), February 15-18, 2017
 2. Ichinose A. Molecular Mechanisms of Autoimmune Hemorrhaphilia Due to Anti-Factor XIII Antibodies. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis, Symposium 9 (S9-4), Taipei International Convention Center (TICC) (Taipei, Taiwan), October 6-9, 2016
 3. 惣宇利 正善, 尾崎 司, 小澤 龍彦, 村口 篤, 一瀬白帝. 橋渡し研究のシーズとなった止血血栓学領域の基礎研究:自己免疫性第XIII因子欠乏症例で生じた抗第XIII因子自己抗体のモノクローン化による機能解析. 日本生化学会大会プログラム・講演要旨集 91回 (2018.09) p3S07m-04
 4. 寺崎 幸恵, 小川 孔幸, 柳澤 邦雄, 中山 敬太, 田原 研一, 石崎 卓馬, 惣宇利 正善, 一瀬白帝, 半田 寛. 機能的寛解達成後2年以上経過して病勢再燃した自己免疫性出血病FXIII/13症例. 日本血栓止血学会誌. 29巻2号 (2018.05) Page180
 5. 小川孔幸, 一瀬白帝. 群馬大学での自己免疫性出血病XIII/13の診療経験. 第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム, 野村コンファレンスプラザ日本橋(東京都中央区); 2018年2月10日
 6. 惣宇利 正善, 尾崎 司, 一瀬白帝. 巨核球における凝固XIII因子の活性と基質. 生命科学系学会合同年次大会 2017年度 (2017.12) Page [1P-0292]
 7. 尾崎 司, 惣宇利正善, 小澤龍彦, 村口 篤, 一瀬白帝. 自己免疫性出血病XIII/13症例より作製したヒト単クローン抗体のエピトープ解析(ワークショップ 1AW06-7). 2017年度生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会, 第90回日本生化学会大会), 神戸ポートアイランド(神戸市中央区); 2017年12月6日
 8. 一瀬白帝. 後天性第13因子欠乏症の全て. 第7回後天性第XIII(13)因子欠乏症研究会学術集会(特別講演), JPタワー名古屋ホール&カンファレンス(愛知県名古屋市); 2017年6月10日
 9. 松村 郁子, 小川 孔幸, 柳澤 邦雄, 小倉 秀充, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬白帝, 半田 寛. 止血に難渋した気道出血を契機に診断された成人発症の凝固第XIII/13因子欠乏症例. 日本検査血液学会雑誌. 18巻学術集会 (2017.06) Page S133
 10. 杉田 聖子, 瀧島 勲, 甲斐 貴彦, 鈴木 浩二, 猪野 友里, 沢登 貴雄, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬白帝. 原因不明で多彩な出血症状を繰り返し自己免疫性出血病XIII/13と診断しえた1例. 日本内科学会関東地方会 633回(2017.06) Page27
 11. 上村 由樹, 西村 拓哉, 富田 秀春, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬白帝. 長年出血症状を多発するも診断を得られずに経過していた自己免疫性出血病XIII/13の1例. 日本血栓止血学会誌. 28巻2号 (2017.04) Page242
 12. 一瀬白帝, 惣宇利 正善, 尾崎 司. 厚労省指定難病 288 診療ガイド作成の基礎となる自己免疫性出血病XIII/13症例追跡調査結果のまとめ. 日本血栓止血学会誌. 28巻2号 (2017.04) Page222
 13. 尾崎 司, 高岡 勇輝, 杉山 大輔, 曲 泰男, 惣宇利 正善, 一瀬白帝. イムノクロマト法によるA型自己免疫性出血病XIII/13の迅速診断. 日本血栓止血学会誌. 28巻2号 (2017.04) Page221
 14. 惣宇利 正善, 尾崎 司, 一瀬白帝. 凝固第XIII因子の細胞内活性および基質タンパク質の探索. 日本血栓止血学会誌. 28巻2号 (2017.04) Page221
 15. 一瀬白帝. 我が国の自己免疫性凝固因子欠乏症の実態. 日本内科学会雑誌. 106巻 Suppl. (2017.02) Page183
 16. 一瀬白帝. 抗線溶因子としてのFXIII/13と自己免疫性出血病XIII/13診療ガイドに

- ついて、第 10 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム (口演), 野村
 コンファレンスプラザ日本橋 (東京都中央区); 2017 年 1 月 21 日
17. 一瀬白帝. 凝固難病 (疑い) 症例に遭遇した時は? 日本血栓止血学会第 4 回教育セ
 ミナー, クロス・ウエーブ梅田 (大阪府大阪市); 2016 年 10 月 30 日
 18. 沖 将行, 津田 歩美, 小澤 秀樹, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝, 高木 敦司. 8
 年の経過で診断された関節リウマチ (RA) 合併自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13D). 臨床血
 液. 57 巻 9 号 (2016.09) Page1660
 19. 嬉野 博志, 木塚 遥菜, 佐野 晴彦, 西岡 敦二郎, 進藤 岳郎, 久保田 寧, 安藤 寿
 彦, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 片山 義雄, 小島 研介, 一瀬 白帝, 木村 晋也. 広範な皮
 下血腫と高度の貧血を呈した真性多血症と第 XIII/13 因子 (FXIII) 欠乏症の合併症例. 臨
 床血液. 57 巻 9 号 (2016.09) Page1660
 20. 山田 昌秀, 村田 幸平, 近藤 篤史, 三島 麻衣, 徳永 正浩, 井上 慎也, 森田 隆子,
 富永 信彦, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝. 胃癌術後の大量出血を契機に診断した
 自己免疫性出血病 XIII の一例. 臨床血液. 57 巻 9 号 (2016.09) Page1659
 21. 一瀬 白帝, 惣宇利 正善, 尾崎 司. 厚労省指定難病 288 自己免疫性出血病 XIII/13
 の診療ガイドライン確立のための予後調査のまとめ. 臨床血液. 57 巻 9 号 (2016.09)
 Page1556
 22. 惣宇利 正善, 北條 宣政, 尾崎 司, 一瀬 白帝. 致死性自己免疫性出血病 XIII/13 症
 例の実験的精密検査による病態解析. 臨床血液. 57 巻 9 号 (2016.09) Page1555
 23. 水原 諒子, 沖 将行, 津田 歩美, 堀田 和子, 海老原 吾郎, 小澤 秀樹, 一瀬 白帝,
 高木 敦司. DIC による FXIII 欠乏症から慢性硬膜下血腫を合併したカサバツハメリット症
 候群. 臨床血液. 57 巻 9 号 (2016.09) Page1507
 24. 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝. 自己免疫性出血病 XIII/13 の発症機序解明に向
 けた全エクソームシーケンス解析および血漿プロテオーム解析. 日本生化学会大会プ
 ログラム・講演要旨集_89 回 (2016.09) Page [3P-121]
 25. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝. A Novel Function of the Non-catalytic B Subunit
 of Coagulation Factor XIII: It Rather Accelerates Fibrin Cross-linking Than
 Inhibits: 第 38 回日本血栓止血学会学術集会, SPC1 学術推進委員会シンポジウム (血液
 凝固とその制御機構の最近の話題), 奈良春日野国際フォーラム 薨 ~I・RA・KA~ (奈良
 県奈良市); 2016 年 6 月 16 日
 26. 鈴木 聡, 遠藤 雄大, 平岩 幹, 経塚 標, 安田 俊, 藤森 敬也, 尾崎 司, 惣宇利
 正善, 一瀬 白帝. 常位胎盤早期剥離を繰り返し妊娠性第 13 因子欠乏および家族性プロテ
 イン S 欠乏症が疑われた 1 例. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 52 巻 2 号 (2016.06)
 Page673
 27. 一瀬 白帝, 尾崎 司, 惣宇利 正善. 自己免疫性出血病 XIII と非自己免疫性出血性後
 天性凝固第 XIII 因子欠乏症の凝固パラメーターの比較. 日本血栓止血学会誌. 27 巻 2 号
 (2016.05) Page216

〔図書〕(計 2 件)

1. 一瀬 白帝. 株式会社 診断と治療社. 血液科 研修ノート 2016 ; 560 (54-57)
2. 一瀬 白帝. シスメックス株式会社. 血液凝固第 XIII/13 因子欠乏症の分子病態と臨床検査.
 2016 ; 1-66

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: ヒト抗 F X I I I (FXIII、凝固第 X I I I 因子) - A 単クローン抗体

発明者: 一瀬 白帝、小澤 龍彦、村口 篤

権利者: 国立大学法人山形大学 他

種類: 特許

番号: 特願 2017-022519

出願年: 2 0 1 7 年

国内外の別: 国内

6 . 研究組織

(1) 研究協力者

惣宇利 正善 (SOURI, Masayoshi)

尾崎 司 (OSAKI, Tsukasa)

横山 智哉子 (YOKOYAMA, Chikako)