

令和元年6月7日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09825

研究課題名(和文) アンチトロンビン・レジスタンスの新規変異探索とマウスモデルによる病態解析研究

研究課題名(英文) Novel mutation search of antithrombin resistance and its pathological analysis research by mouse model

研究代表者

小嶋 哲人 (Kojima, Tetsuhito)

名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授

研究者番号：40161913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：新しい血栓性素因・アンチトロンビン・レジスタンス(ATR)を示すプロトロンビン異常症(R596L)を報告、さらにATR検出検査法を確立して異なる変異(R596Q)も同定した。またNa<sup>+</sup>結合領域アミノ酸での単一塩基置換変異体の凝固活性特性を調べた結果、K599RおよびE592Qでは既報変異と同等のATR残存凝固活性を示した。さらにR593L(ヒトR596Lに相当)ノックインマウスは正常出生してATRを示したものの、プロトロンビンの抗原量70%、凝固一段法活性35%と低値で、ATR残存凝固活性が低値で、ヒトR596L変異と異なりR593L変異ホモマウスでは血栓リスクの可能性は低いと思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

静脈血栓塞栓症の遺伝子異常判明例の約2/3は原因特定に至っていない中、申請者らが世界で初めて報告した新たな血栓性素因概念 アンチトロンビン・レジスタンス(ATR)の遺伝子異常を検索・解析は、従来にない独創的な発想の研究である。

本研究は、これまで原因特定に至っていない症例でのATR血栓性素因の同定とその詳細な病態解析、遺伝子組換え体による新たなATR遺伝子異常の同定解析、ATRマウスの血栓症発症病態解析を行うもので、加齢とともに増加する深部静脈血栓・肺塞栓症の新しい診断法や予防法、治療法の開発に極めて有用な情報を提供することが予想され、超高齢化社会を迎えつつある日本において大きな社会的意義をもつ。

研究成果の概要(英文)：We have reported dis-prothrombinemia (R596L) showing a novel thrombotic tendency, antithrombin resistance (ATR), and further established the ATR detection test and identified a different mutation (R596Q). In addition, as a result of examining the coagulation activity characteristics of single base substitution mutants in the Na<sup>+</sup> binding domain amino acids, K599R and E592Q showed ATR residual coagulation activity equivalent to the reported mutations. Furthermore, although R593L (corresponding to human R596L) knock-in mice showed normal birth and exhibited ATR, the antigen amount of prothrombin was as low as 70%, the one-step coagulation activity was 35%, and the ATR residual coagulation activity was relatively low compared to R596L mutant in human, R593L mutant homozygous mice seemed to have a low risk of thrombosis.

研究分野：血液内科、血栓止血学領域

キーワード：アンチトロンビン・レジスタンス(ATR) プロトロンビン 遺伝子異常 ATR検出・臨床検査法 自動化機器 ATR残存凝固活性 Na<sup>+</sup>結合領域 Arg593Leuノックインマウス

## 1. 研究開始当初の背景

震災後の車中泊ストレス発症(いわゆるエコノミークラス症候群)で注目された深部静脈血栓症・肺塞栓症(静脈血栓塞栓症)は、従来より日本人には少ない疾患とされてきたが、診断技術の向上や食生活を含めた生活環境の欧米化もあり、日本人にも決して少なくないことが明らかにされてきている。深部静脈血栓症(DVT)では、一部遊離した血栓が血流に乗り心臓を経て肺血栓塞栓症(PE)を合併することがあり、合わせて静脈血栓塞栓症(VTE)とも呼ばれ突然死の原因にもなる。

静脈血栓塞栓症の環境的リスク要因には加齢や妊娠、長期臥床、ロングフライト(エコノミークラス症候群)震災時車中泊や避難所生活があり、遺伝的リスク要因にはアンチトロンビン(AT)やプロテインC(PC)、プロテインS(PS)などの生理的血液凝固抑制因子の遺伝子変異がある。これまで数多くの静脈血栓症症例でこれらの遺伝子異常が同定されており、我々も各候補遺伝子解析により多数の原因変異を報告してきた。一方で、発症要因が不明な血栓症は特発性血栓症として難病疾患の一つにも指定されているように、原因不明の遺伝性血栓症はまだ数多く存在する。

当研究室では、原因が長らく不明であった静脈血栓症家系において、通常は出血傾向を示すプロトロンビン異常症で、逆に静脈血栓症の原因となる遺伝子異常を発見し、その本態がアンチトロンビン・レシスタンス(Antithrombin-resistance: ATR)を示す異常トロンビンを生ずるプロトロンビン遺伝子異常(c.1787G>T, p.R596L)であることを世界で初めて報告した(1)。本研究では、ATRが原因不明の遺伝性静脈血栓症の原因として他の家系にも存在することが予想され、新たなATR症例の検索解析、ならびに分子生物学的手法を用いて異なる遺伝子変異でのATR惹起性について解析を行う。また、ノックインマウス手法を用いてATRマウスを作製し、ATRでの血栓症発症分子メカニズムを個体レベルで*in vivo*解析を行い、さらに、最近開発の著しい新しい抗凝固薬などの抗血栓効果判定における血栓性素因モデルマウスとしてその有用性を検討する着想に至った。

## 2. 研究の目的

ごく最近我々は、従来の血栓性素因概念とは全く異なり、通常では出血傾向を示す凝固因子・プロトロンビン異常症が逆に血栓症の原因となることを発見し、世界初のアンチトロンビンによる凝固活性阻害に抵抗性(ATR)をもつトロンビンを生ずるプロトロンビン異常症(c.1787G>T, p.R596L)として報告した(1)。

この研究成果に基づき、本研究では血漿検体でのATR検出法を確立し(2)、ATR新規症例の検索とその遺伝子変異の同定解析を行った。また、組換え変異体の作製解析によるR596L以外のプロトロンビン変異体でのATR惹起性について*in vitro*解析を行い、新たなATR血栓性素因の候補変異解析を行った。さらに、R596L変異プロトロンビンの*in vivo*での血栓症発症病態を解明する目的にノックイン-マウス(R593L[ヒト分子R596Lに相当]プロトロンビン-マウス)を作製した。これらの研究を通して、原因不明であった遺伝性血栓症での新たな血栓性素因・ATRの病態解明を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

我々は、血漿検体を用いたATR検出法(プロトロンビンをトロンビンに転換後にATによる不活化動態からATRを判定)を確立し(2)、未だ原因特定に至っていない遺伝性血栓症でのATR検出解析を行い、さらにATR同定症例においてはその原因遺伝子変異の同定解析を行った。

本研究では、世界初のATR症例に同定されたトロンビンNa<sup>+</sup>結合領域に位置してTAT複合体形成不全が予想されるアミノ酸596Rにおいて、DNA組換え技術にて一塩基置換によるミスセンス変異体(596E、596W、596G、596P)を作製し、それぞれATR惹起性スクリーニング解析、TAT形成能やトロンビン生成試験(Thrombin generation assay: TGA)への影響を検討した。また、これら変異型トロンビンのトロンボモジュリンとの結合能、プロテインC活性化能について野生型由来トロンビンとの比較検討を行った。さらに、596R以外でのATR変異候補探索のためNa<sup>+</sup>結合領域(540T、541R、592E、599K)での単一ヌクレオチド置換体の凝固活性特性を検討した。

一方で、ノックインマウス手法を用いてR593Lプロトロンビン-マウスを作製するため、まずターゲティングベクターを作製した。具体的には、Neo(positive)とTK(negative)のダブル選択マーカを有するpNT1.1ベクターをもとにNeoを挟んで短腕と長腕(Neo側近傍にR593L変異を導入)を配置したターゲティングベクターを大阪大学微生物病研究所 附属遺伝情報実験センター・遺伝子機能解析分野(発生工学研究会)に依頼してES細胞での相同組換え体をスクリーニングし、得られた目的組換えES細胞からのキメラマウス作製を作製した。そして得られた目的組換えES細胞キメラマウスの交配により目的のR593Lプロトロンビン-マウス(ヘテロマウス)を作成した。

## 4. 研究成果

我々はATR検出法(血漿検体由来トロンビンのATによる不活化動態からATRを判定)を確立し(2)、これを用いて日本人2例目のセルビア型変異[c.1787G>A, p.R596Q](3)を同定した(図1)(4)。

また、596Rの一塩基置換により生ずるミスセンス変異体では、TAT形成能が悪くATRを示すと同時にトロンボモジュリンによるフィブリン凝固抑制にも抵抗性を示すことが明らかとなった(5)。

さらに、Na<sup>+</sup>結合領域アミノ酸での単一塩基置換変異体の凝固活性特性を調べた結果、K599RおよびE592Qが血栓性素因症例で同定された既報変異と同等のATR残存凝固活性を示し、これらの変異がヒトに生じた場合には血栓性素因となることが予想された。

一方、R593L(ヒトR596Lに相当)ノックインマウスは、CAG-Creリコンビナーゼ発現マウスと交配し、LoxP配列のみ含むR593Lヘテロマウスの樹立に成功し、ヘテロマウス同士の交配でのホモ/ヘテロ/野生型の出生比率はおおよそ1:2:1であった。ホモ/ヘテロ/野生型マウスの血漿検体を解析したところ、ホモ>ヘテロの順で野生型に比べATRを示すことが判明したが、プロトロンビン抗原量は70%、凝固一段法活性は35%と低値で、ATR残存凝固活性は比較的低値なため、ヒトR596Lほどの血栓性傾向を生ずる可能性は低いと推測された。

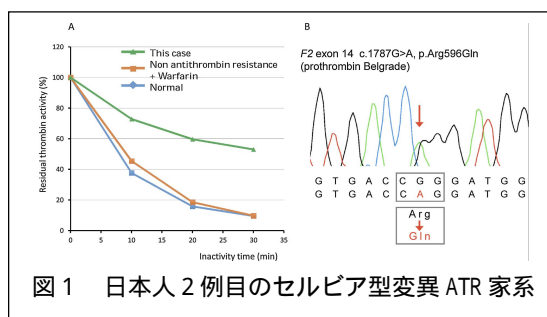


図1 日本人2例目のセルビア型変異ATR家系

#### <引用文献>

1. Miyawaki Y, et al.: Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med.* 366:2390-2396,2012
2. Murata M, et al.: Development of a new laboratory test to evaluate antithrombin resistance in plasma. *Thromb Res.* 133(2):293-298,2014.
3. Djordjevic V, et al.: A novel prothrombin mutation in two families with prominent thrombophilia- the first cases of antithrombin resistance in a Caucasian population. *J Thromb Haemost.* 11(10):1936-1939,2013.
4. Yoshida R, et al.: Familial pulmonary thromboembolism with a prothrombin mutation and antithrombin resistance. *J Cardiol Cases.* 17(6): 197-199, 2018.
5. Takagi Y, et al.: Missense mutations in the gene encoding prothrombin corresponding to Arg596 cause antithrombin resistance and thrombomodulin resistance. *Thromb Haemost.* 116(6):1022-1031, 2016.

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計13件)

- 1) Tamura S, Hashimoto E, Suzuki N, Kakihara M, Odaira K, Hattori Y, Tokoro M, Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T: Molecular basis of SERPINC1 mutations in Japanese patients with antithrombin deficiency *Thromb Res.* in press. 査読有
- 2) Tamura S, Suga Y, Tanamura M, Murata-Kawakami M, Takagi Y, Hattori Y, Kakihara M, Suzuki S, Takagi A, Kojima T: Optimisation of antithrombin resistance assay as a practical clinical laboratory test: development of prothrombin activator using factors Xa/Va and automation of assay. *Int J Lab Hematol.* 40(3): 312-319, 2018. 査読有
- 3) Yoshida R, Seki S, Hasegawa J, Koyama T, Yamazaki K, Takagi A, Kojima T, Yoshimura M: Familial pulmonary thromboembolism with a prothrombin mutation and antithrombin resistance. *J Cardiol Cases.* 17(6): 197-199, 2018. 査読有
- 4) Suzuki S, Nakamura Y, Suzuki N, Yamazaki T, Takagi Y, Tamura S, Takagi A, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T: Combined deficiency of factors V and VIII by chance coinheritance of parahaemophilia and haemophilia A, but not by mutations of either LMN1 or MCFD2, in a Japanese family. *Haemophilia.* 2018 Jan;24(1): e13-e16 査読有
- 5) Tamura S, Murata-Kawakami M, Takagi Y, Suzuki S, Katsumi A, Takagi A, Kojima T: In vitro exploration of latent prothrombin mutants conveying antithrombin resistance. *Thromb Res.* 2017 Nov;159:33-38. 査読有
- 6) Yamashita A, Nagae C, Mori M, Ashikaga T, Kojima T, Taki M.: First case report of hemophilia B Leyden in Japan. *Int J Hematol.* 2017 Jul;106(1):135-137. 査読有
- 7) 小嶋哲人: 血栓止血学のトピックス *Cardio-Coagulation* 4(2)、 53-58、 2017. July.31. 査読無
- 8) 高木夕希、小嶋哲人: アンチトロンビンレジスタンス *Coagulation & Inflammation* 3(1), 27-31, 2017. June.20. 査読無
- 9) Miljic P, Gvozdenov M, Takagi Y, Takagi A, Pruner I, Dragojevic M, Tomic B, Bodrozic J, Kojima T, Radojkovic D, Djordjevic V: Clinical and biochemical characterization of the Prothrombin Belgrade mutation in a large Serbian pedigree: new insights into

antithrombin resistance mechanism. J Thromb Haemost. 2017 Apr; 15(4):670- 677. 査読有

- 10) Takagi Y, Murata M, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Tamura S, Takagi A, Matsushita T, Saito H, Kojima T: Missense mutations in the gene encoding prothrombin corresponding to Arg596 cause antithrombin resistance and thrombomodulin resistance. Thromb Haemost. 2016 Nov 30;116(6):1022- 1031. 査読有
- 11) Kozuka T, Tamura S, Kawamura N, Nakata Y, Hasebe R, Makiyama A, Takagi Y, Murata M, Mizutani N, Takagi A, Kojima T: Progestin isoforms provide different levels of protein S expression in HepG2 cells. Thromb Res. 2016 Jul 16;145: 40-45. 査読有
- 12) Nakamura Y, Ando Y, Takagi Y, Murata M, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Matsushita T, Shima M, Kojima T: Distinct X chromosomal rearrangements in four haemophilia B patients with entire F9 deletion. Haemophilia. 2016 May;22(3):433-9. 査読有
- 13) 村田萌、小嶋哲人：あらたな血栓性素因：アンチトロンビンレジスタンス 医学のあゆみ 257(7), 753-757, 2016. May.14. 査読無

〔学会発表〕(計 31 件)

- 1) Y Hattori, S Tamura, M Kakiyama, S Suzuki, K Odaira, M Tokoro, H Hayakawa, T Kanemetsu, N Suzuki, T Matsushita, T Kojima: Molecular genetic analysis of dysfibrinogenemia including novel mutations with thrombosis. (PS2-29-1) 第 80 回日本血液学会学術集会、大阪、平成 30 年 10 月 12-14 日
- 2) 高木明、田村彰吾、小嶋哲人：シンポジウム 1 特発性血栓症 アンチトロンビン抵抗性の診断 - 凝検査法を中心に - (SY1-3) 第 19 回日本検査血液学会学術集会、大宮、平成 30 年 7 月 21-22 日
- 3) 田村彰吾、高木明、藤岡亮也、服部有那、垣原美紗樹、高木夕希、鈴木幸子、高木夕希、小嶋哲人：血漿検体測定を目指したアンチトロンビン抵抗性凝固第 X 因子検出法の構築 (O23-2) 第 19 回日本検査血液学会学術集会、大宮、平成 30 年 7 月 21-22 日
- 4) T Kojima: Antithrombin resistance: a unique inherited thrombophilia, **Symposium 2: Enlarging horizon of thrombosis and hemostasis: emerging new therapeutic targets** The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 5) Y Hattori, T Yuki, M Kakiyama, S Suzuki, K Odaira, M Tokoro, S Tamura, T Kanemetsu, N Suzuki, T Matsushita, T Kojima: Functional analysis of a variant fibrinogen from dysfibrinogenemia patient with cerebral. (P1-26) The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 6) M Kakiyama, S Tamura, Y Hattori, S Suzuki, K Odaira, M Tokoro, T Kanemetsu, N Suzuki, T Matsushita, T Kojima: Haploid origin of unusual Inv22 X-chromosome carrying wild-type telomere region in severe hemophilia A patients. (P1-38) The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo 平成 30 年 6 月 28-30 日
- 7) 大平晃也、田村彰吾、坂根寛人、所真昼、垣原美紗樹、服部有那、橋本恵梨華、鈴木幸子、高木夕希、高木明、兼松毅、岸本麻由子、鈴木伸明、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 遺伝子サイレント変異・血友病 B 分子病態 (O-001、P-002) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会、札幌、平成 30 年 6 月 28-30 日
- 8) 垣原美紗樹、田村彰吾、服部有那、高木夕希、鈴木幸子、橋本恵梨華、坂根寛人、大平晃也、所真昼、高木明、小川実加、兼松毅、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人：F8 Inv22 を含む複雑な変異を同定した重症血友病 A 症例の遺伝学的変異アレル由来の検索 (O-003、P-003) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会、札幌、平成 30 年 6 月 28-30 日
- 9) 服部有那、垣原美紗樹、高木夕希、鈴木幸子、橋本恵梨華、坂根寛人、大平晃也、所真昼、田村彰吾、高木明、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人：脳梗塞を発症したフィブリノゲン異常症の分子病態機能解析 (O-062、P-076) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会、札幌、平成 30 年 6 月 28-30 日
- 10) 鈴木幸子、高木夕希、坂根寛人、橋本恵梨華、垣原美紗樹、服部有那、大平晃也、所真昼、田村彰吾、高木明、鈴木敦夫、鈴木伸明、松下正、山崎鶴夫、小嶋哲人：血液凝固第 V 因子欠乏症を合併する血友病 A 症例：第 2 報・凝血学的評価 (P-005) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会、札幌、平成 30 年 6 月 28-30 日
- 11) Y Hattori, M Kakiyama, H Sakane, A Fujioka, E Hashimoto, S Suzuki, Y Takagi, S Tamura, A Takagi, T Kanemetsu, N Suzuki, T Matsushita, T Kojima: Recent decade data of *PROS1* abnormality analysis in Nagoya University (PS-2-34-4) 第 79 回日本血液学会学術集会、東京、平成 29 年 10 月 20-22 日

- 12) 橋本恵梨華、高木夕希、鈴木幸子、坂根寛人、田村彰吾、高木明、金子誠、勝見章、松下正、小嶋哲人:新規大欠失症例を含む先天性アンチトロンビン欠乏症の *SERPINC1* 解析. 第 18 回日本検査血液検査血液学会学術集会、札幌、平成 29 年 7 月 22-23 日
- 13) Y Takagi, S Suzuki, N Kawamura, A Makiyama, H Sakane, E Hashimoto, A Fujioka, S Tamura, A Takagi, V Djordjevic, T Kojima: Thrombin generation assay CANNOT identify antithrombin resistance during anticoagulant therapy (PB 2123) XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany 平成 29 年 7 月 8-13 日
- 14) E Hashimoto, S Kunishima, Y Takagi, S Suzuki, A Makiyama, H Sakane, A Fujioka, T Uehara, S Tamura, A Takagi, T Kojima: Compound heterozygosity for mutations in *ITGA2B* including a novel p.Cys198Ser in Glanzmann Thrombasthenia (PB 755) XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany 平成 29 年 7 月 8-13 日
- 15) S Tamura, M Kakihara, Y Hattori, E Hashimoto, H Sakane, Y Takagi, M Ogawa, T Kanematsu, N Suzuki, A Takagi, T Matsushita, T Kojima: Unusual Genomic Rearrangement combined with Inv22 and wild-type X-chromosome in severe hemophilia A patients (PB 10765) XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany 平成 29 年 7 月 8-13 日
- 16) H Sakane, S Tamura, E Hashimoto, A Fujioka, A Makiyama, N Kawamura, S Suzuki, Y Takagi, T Kanematsu, M Kishimoto, M Ogawa, N Suzuki, T Matsushita, H Yada, M Shima, T Kojima: Assessment of *F9* mutation associated with inhibitor development in Japanese hemophilia B patients (PB 1988) XXVI Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany 平成 29 年 7 月 8-13 日
- 17) 服部有那、垣原美紗樹、高木夕希、鈴木幸子、榎山愛弓、河村奈美、橋本恵梨華、坂根寛人、藤岡亮也、田村彰吾、高木明、岸本磨由子、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人: フィブリノゲン低下症 3 症例における遺伝子解析 (P-027) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
- 18) 榎山愛弓、田村彰吾、村田萌、橋本恵梨華、高木夕希、河村奈美、鈴木幸子、坂根寛人、藤岡亮也、高木明、小嶋哲人: *F9* 全欠失を伴う X 染色体の複雑な遺伝子再構成を認めた血友病 B の一症例 (P-043) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
- 19) 坂根寛人、田村彰吾、橋本恵梨華、藤岡亮也、榎山愛弓、河村奈美、鈴木幸子、高木夕希、高木明、兼松毅、岸本磨由子、小川実加、鈴木伸明、松下正、矢田弘史、嶋緑倫、小嶋哲人: 血友病 B における血液凝固第 IX 因子遺伝子変異とインヒビターの関連性の検討 (0-007、P-037) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
- 20) 高木夕希、鈴木幸子、河村奈美、榎山愛弓、坂根寛人、橋本恵梨華、藤岡亮也、田村彰吾、高木明、小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性はトロンビン生成試験(TGA)により検出可能か (0-015、P-025) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
- 21) 藤岡亮也、中田悠紀子、坂根寛人、橋本恵梨華、河村奈美、榎山愛弓、鈴木幸子、高木夕希、田村彰吾、高木明、小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性凝固第 Xa 因子検出法の開発 (0-016、P-026) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
- 22) 橋本恵梨華、高木夕希、鈴木幸子、河村奈美、榎山愛弓、坂根寛人、藤岡亮也、田村彰吾、高木明、上原貴博、國島伸治、小嶋哲人: 新規変異 *ITGA2B* p.Cys198Ser を含む複合ヘテロ変異をもつ血小板無力症の一例 (0-047、P-064) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
- 23) 垣原美紗樹、田村彰吾、服部有那、坂根寛人、橋本恵梨華、藤岡亮也、榎山愛弓、河村奈美、鈴木幸子、高木夕希、高木明、小川実加、松下正、小嶋哲人: Inv22 の逆位型および健常型ゲノム構造が同時に検出された重症血友病 A 症例 (0-005、P-047) 第 39 回日本血栓止血学会学術集会、名古屋、平成 29 年 6 月 8-10 日
- 24) 高木夕希、河村奈美、榎山愛弓、橋本恵梨華、田村彰吾、高木明、小嶋哲人: プロトロンビン Arg596 ミスセンス変異がトロンビンのトロンボモジュリン結合能に及ぼす影響. 第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、平成 28 年 11 月 30 日-12 月 2 日
- 25) Sakane H, Nakamura Y, Fujioka A, Hashimoto E, Makiyama A, Kawamura N, Suzuki S, Takagi Y, Tamura S, Takagi A, Ogawa M, Kanematsu T, Kishimoto M, Suzuki N, Matsushita T, Kojima T: Diverse *F9* abnormalities including a large SVA retrotransposon insertion that cause hemophilia B. 第 78 回日本血液学会学術集会 横浜 平成 28 年 10 月 13-15 日
- 26) HASHIMOTO E, TAKAGI Y, KAWAMURA N, MAKIYAMA A, SAKANE H, FUJIOKA A, TAMURA S, TAKAGI A, FUKUSHIMA Y, KANEKO M, KOJIMA T: A NOVEL LARGE DELETION FOUND IN A JAPANESE FAMILY WITH ANTITHROMBIN DEFICIENCY. The 9th Congress of Asia Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (APSTH), Taipei, 平成 28 年 10 月 6-9 日
- 27) KAWAMURA N, MAKIYAMA A, TAKAGI Y, HASHIMOTO E, SAKANE H, FUJIOKA A, TAMURA S, TAKAGI A, SUZUKI N, MATSUSHITA T, KOJIMA T: Molecular basis of F8 gene abnormality in

- hemophilia A patients in Nagoya. The 9th Congress of Asia Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (APSTH), Taipei, 平成 28 年 10 月 6-9 日
- 28) MAKIYAMA A, TAKAGI Y, KAWAMURA N, HASHIMOTO E, SAKANE H, FUJIOKA A, TAMURA S, TAKAGI A, KISHIMOTO M, SUZUKI N, MATSUSHITA T, KOJIMA T: GENETIC ANALYSIS OF PATIENTS WITH PROTEIN C DEFICIENCY. The 9th Congress of Asia Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (APSTH), Taipei, 平成 28 年 10 月 6-9 日
  - 29) 榎山愛弓、高木夕希、河村奈美、橋本恵梨華、田村彰吾、高木明、岸本磨由子、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人: 第 17 回日本検査血液検査血液学会学術集会、博多、平成 28 年 8 月 6-7 日
  - 30) 河村奈美、榎山愛弓、橋本恵梨華、長谷部瞭、高木夕希、村田萌、田村彰吾、高木明、小川実加、兼松毅、岸本磨由子、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人: 血友病 A 症例における血液凝固第 VIII 因子の遺伝子解析 第 38 回日本血栓止血学会学術集会、奈良、平成 28 年 6 月 16-18 日
  - 31) 高木夕希、河村奈美、榎山愛弓、橋本恵梨華、安藤裕実、加藤衣央、田村彰吾、高木明、小嶋哲人: 低フィブリノゲン血症 3 症例の遺伝子解析 第 38 回日本血栓止血学会学術集会、奈良、平成 28 年 6 月 16-18 日

〔図書〕(計 6 件)

- 1) 小嶋哲人: プロテイン C、プロテイン S ベッドサイド検査事典 『腎と透析』編集委員会: 編 腎と透析 Vol 84 2018 増刊号 231-2333、2018.
- 2) 小嶋哲人: 5 章 血栓性疾患 02 アンチトロンビンレジスタンス (ATR) 臨床に直結する血栓止血学 改定 2 版 朝倉英策編 中外医学社 東京 pp432-437、2018.10.20.
- 3) 小嶋哲人: 6 章 抗血栓療法 02 ワルファリン 臨床に直結する血栓止血学 改定 2 版 朝倉英策編 中外医学社 東京 pp532-536、2018.10.20.
- 4) 小嶋哲人: 5 章 血栓性疾患 02 アンチトロンビンレジスタンス (ATR) 臨床に直結する血栓止血学 改定 2 版 朝倉英策編 中外医学社 東京 pp432-437、2018.10.20.
- 5) 小嶋哲人: 6 章 抗血栓療法 02 ワルファリン 臨床に直結する血栓止血学 改定 2 版 朝倉英策編 中外医学社 東京 pp532-536、2018.10.20.
- 6) 小嶋哲人: IX 治療薬へ パリン類似物質 徹底ガイド DIC のすべて 丸藤哲編 救急・集中治療臨時増刊号 総合医学社 東京 pp354-359、2018.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol\\_%26\\_Gene\\_Res\\_Lab/Welcome.html](http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol_%26_Gene_Res_Lab/Welcome.html)

[http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol\\_%26\\_Gene\\_Res\\_Lab/Japanese\\_Thrombophilia\\_mutation\\_database\\_%28JTMD%29.html](http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol_%26_Gene_Res_Lab/Japanese_Thrombophilia_mutation_database_%28JTMD%29.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 松下 正

ローマ字氏名: MATSUSHITA Tadashi

所属研究機関名: 名古屋大学

部局名: 医学部附属病院

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 3 0 3 1 4 0 0 8

研究分担者氏名: 高木 明

ローマ字氏名: TAKAGI Akira

所属研究機関名: 名古屋大学

部局名: 大学院医学系研究科

職名: 准教授

研究者番号 (8 桁): 3 0 1 3 5 3 7 1

### (2) 研究協力者

なし