

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09009

研究課題名(和文) フィブリノゲン機能異常症例の解析からフィブリン重合機序の詳細を解明する研究

研究課題名(英文) Mechanisms of fibrin polymerization based on analysis for dysfunctional fibrinogen variants

研究代表者

奥村 伸生 (Okumura, Nobuo)

信州大学・学術研究院保健学系・教授

研究者番号：60252110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：IgA-型M蛋白によるフィブリノゲン(Fbg)後天性機能異常の原因を検討した。患者Fbgの一部はM蛋白と結合しておりトロンビンによるフィブリン(Fbn)転換異常を呈することを証明した。

血栓形成性Fbg異常B A1a68Thrホモ症例を経験し凝固機能を研究した。FbgのFbn転換は試験管内実験条件では著しく低下したが生理的条件ではかなり改善が認められたので、出血の危険性は低いと推測した。

トロンビンによるFbn転換が欠如するリコンビナント N319D320の機能解析を行った結果、鎖D領域の構造変化が隣接するB鎖D領域b-holeに影響を及ぼしB-b結合が欠如することが原因と推察した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フィブリノゲン(Fbg)機能異常症の原因は先天性と後天性に大別される。M蛋白の存在は後天性異常の原因として高頻度である。今回の研究ではその詳細機序を明らかにした。

先天性異常では、血栓症例と出血症例に大別される。血栓形成性B A1a68ThrホモFbgのFbn転換は生理的条件下では正常に近く出血の危険性は低いと推測した。一方、Fbn転換が欠如し出血の危険がある N319D320の機能解析の結果、残念ながら製剤輸注以外適切な治療薬がないことが明らかになった。

以上、Fbgの機能異常症の原因と症状は患者ごとに違いが大きく、今後も丁寧な診断と詳細な解析が患者QOL改善に役立つと考える。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the IgA- type M-protein influenced fibrin polymerization.

Some of patient's fibrinogen bound to M-protein causes the alteration of fibrin clot formation. We

identified the thrombogenic homozygous dysfibrinogememia (B A68T) and analyzed the fibrin

polymerization. The variant's polymerization was improved at the conditions closed to in vivo.

Therefore this patient needs to prevent thrombosis but not bleeding complications. Recombinant

N319D320 and D318Y fibrinogen were found to be completely no polymerization by thrombin. The

reason was suggested that marked changes in the tertiary structure of the -module of variants

influenced the the location and/or orientation of the adjacent -module, which led to impaired “

B-b” interactions.

研究分野：臨床検査学

キーワード：フィブリノゲン フィブリン重合反応 aホール Ca結合部位 D:D結合能部位 A:a結合 B:b結合
トロンビン

1. 研究開始当初の背景

Fbgは長さ45nmの繊維状の巨大蛋白で、肝臓でA鎖、B鎖、鎖の3種類のポリペプチド鎖として合成され(全体で1,482アミノ酸)、それらが6本の二量体に組み立てられ血液中に分泌され、血漿中に180-350mg/dl存在する。Fbgは血液凝固・止血・血栓形成において重要な働きを担っている。

このFbgの先天性(遺伝性)異常症は活性測定法と蛋白量測定法の値から、Fbg機能異常症、低Fbg血症(狭義:無Fbg血症ヘテロ型)、無Fbg血症の3種類に分類される。一方、後天性Fbg機能異常症は、抗Fbg抗体やMタンパクにより正常なFbg機能が障害され、活性測定法と蛋白量測定法において先天性Fbg機能異常症と同様な測定値の解離を呈するものである。

Fbg機能異常症で問題になるのは、無症状の例が多い中で、出血、血栓症、不妊症などを呈する例が存在することである。とりわけ出血傾向と血栓症では治療が全く逆であるので、迅速で正しい機能診断が重要である。

我々はすでに20年以上にわたりこの分野で研究を続けており、先天性Fbg機能異常症を25種類以上同定・報告を行ってきた。これらの研究を通じて非常に興味深いことが明らかになった。すなわち、同じ位置のアミノ酸でも変異したアミノ酸の種類により大きな機能の違いが存在している。また、隣り合うアミノ酸変異であっても機能異常症、あるいは欠損症を呈するなど大きな違いを生じることがある。このため、一つ一つの症例の異常機序を詳細に検討することによって、Fbg全体で1,482個存在する個々のアミノ酸のFbg産生および機能発揮における役割を明らかにし、患者の治療とQOLの向上に寄与する必要性を強く感じていた。

FbgはトロンピンによりA鎖からフィブリノペプチドA(FPA)を放出し、遅れてB鎖からフィブリノペプチドB(FPB)を放出する。これによりFbgはフィブリン(Fbn)モノマーに転換し、A鎖に露呈された“A-knob”が他のFbnモノマーの鎖に存在する“a-hole”と相補的に結合することで二本鎖のプロトフィブリルを形成する。Fbnモノマーが長さ14-16個程度つながると、FPB放出により露呈された“B-knob”と他のFbnモノマーの鎖に存在する“b-hole”との相補的な結合により、プロトフィブリル同士の重合(lateral aggregation)が急速に進み、Fbn網が形成される。大まかな機序は以上のようなものであるが、FPA・FPBの放出以外の詳細については不明な点が多く残されている。Fbgの構造とFbn重合反応に重要な部位については図1に示したが、Fbn重合反応は各部位が連関して機能するために、我々が経験したFbg機能異常症の異常の原因は非常に複雑である。

さらに、後天性Fbg機能異常症については1例のみの経験であるが、他者の報告を含め、機能異常の原因の詳細が明らかになっている例はない。

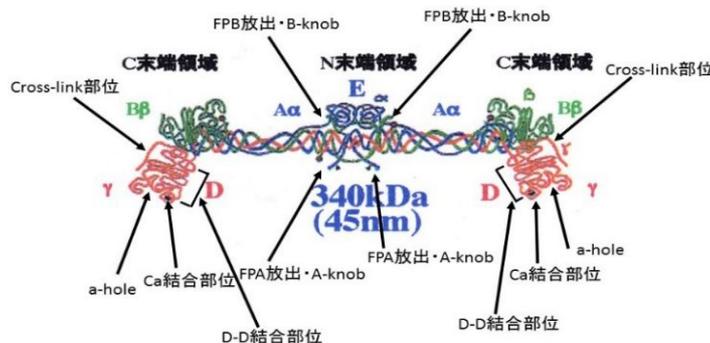


図1
フィブリノゲンの構造と異常

2. 研究の目的

フィブリノゲン(Fbg)は血液凝固の最終段階で“のり”となり止血を完成させる蛋白質である。我々は非常にまれな3症例の先天性と後天性Fbg機能異常症(Fbg異常症)を経験した。1例目はIgA-型M蛋白により機能異常を生じ、日常検査では正確な測定値を得られない患者。2例目は先天的遺伝子異常によるホモ接合体で血栓症を呈する患者、3例目は先天的遺伝子異常に基づくリコンビナント蛋白において、トロンピンを24時間反応させても、まったくフィブリン(Fbn)に転換することができない例である。これらの機能異常を生じる原因を明らかにすることにより、正常なFbgがFbnに転換する詳細なメカニズムおよび異常Fbgが出血や血栓を生じるメカニズムを解明し、Fbgの正確な測定値を得ることと、異常Fbgの機能診断を正確に行うことに貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

- 1) 患者IgAと患者FbgのFbn重合反応に対する影響の検討

抗IgA 鎖抗体を用いた immuno-affinity カラムクロマトにより患者血清 IgA を精製した。また、IF-1 モノクローナル抗体を用いた immuno-affinity カラムクロマトにより患者血漿 Fbg を精製した。対照として健常人患者血清 IgA と血漿 Fbg を精製した。

健常人血漿 Fbg を用いて、精製した患者血清 IgA 添加条件下と非添加条件下でトロンピンによる Fbn 重合反応の阻害段階の詳細を検討した。また、精製した患者血漿 Fbg に、健常人 IgA あるいは患者 IgA を添加して、トロンピンによる Fbn 重合反応の阻害段階の詳細を検討した。

2) B A68T ホモ型・ヘテロ型患者 Fbg の Fbn 重合反応の検討

1) と同様に B A68T 置換ホモ接合体患者及びヘテロ型家族の血漿 Fbg を精製した。また、FPA・FPB 放出能と 1) と同様に Fbn 重合反応の解析を行った。さらに、既報告を追試するために Reptilase で作成した Fbn ゲルにトロンピン結合させ、残存トロンピン量を ELISA により測定した。

3) N319・D320 と D317Y リコンビナント Fbg の機能解析

CHO 細胞に産生させた N319・D320 と D317Y リコンビナント Fbg を大量の培液から回収・精製して機能解析を行った。実施した機能解析は以下の 5 項目である； FPA、FPB 放出試験、Fbn 重合反応、プラスミンによる Fbg 分解の Ca イオン、GPRP ペプチド添加による抑制試験、活性化 XIII 因子による Fbg の架橋反応、走査型電子顕微鏡による Fbn 塊の構造異常と Fbn 繊維の太さの観察。

4. 研究成果

1) IgA- 型 M-蛋白症例の検討

患者はアナフィラクトイド紫斑病と診断された 40 歳代男性で、治療経過観察中に IgA- 型 M 蛋白が見つかり、こちらは MGUS と追加診断された。Fbg 活性の異常低値 53 mg/dL を示し、自動分析装置のフィブリン凝固曲線では異常パターンであった。一方、Fbg 蛋白量は 372 mg/dL と活性量と乖離し、Fbg 機能異常症のパターンを示した。血漿を抗 IgA 抗体により免疫沈降した上清を測定すると正常化することが明らかになった。一方、先天的性の Fbg 異常症を否定するために、遺伝子解析を行ったが、遺伝子変異は認められなかった(図 2 論文発表 新井慎平 他、臨床病理 67, 449-456, 2019)。

この患者から IgA と Fbg を精製し、健常人から精製した IgA と Fbg と比較検討した。患者 IgA と健常人 Fbg、健常人 IgA と患者 Fbg、患者 IgA と患者 Fbg のいずれの混合実験においても、患者血漿の測定値を再現することはできなかった。しかし、western blotting により精製した患者 Fbg には IgA が結合していること、精製した患者 IgA には Fbg が結合しているものがあることが明らかになった。この理由として考えられるのは、IgA がある程度以上の量結合している患者 Fbg は、抗 Fbg 抗体結合 immuno-affinity カラムに結合できないために精製 Fbg に含まれないと推測した。さらに、Fbg に結合できる患者 IgA の大部分はすでに血中で Fbg 結合しているために、抗 IgA 抗体結合 immuno-affinity カラムで精製した IgA には、Fbg と結合しているものはわずかであると推測した。これを確認するために、Fbg あるいは抗 Fbg 抗体を固相した ELISA 系を作成し患者血漿を反応させた。この結果、患者血漿中の Fbg には IgA が結合したものを証明した(論文発表 Arai S et al., Int J Hematol, 2020 DOI <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02874-1>)。

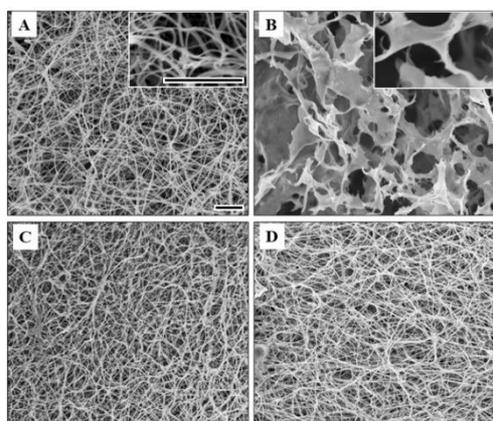


図 2 血漿由来フィブリンクロットの走査型電顕像

A: 健常人血漿、 B: 患者血漿
C: IgA 除去健常人血漿、 D: IgA 除去患者血漿
Bar: 1000nm

2) B A68T ホモ型・ヘテロ型患者 Fbg の Fbn 重合反応の検討

B A68T ホモ型変異患者は、17歳の男子高校生で上矢状静脈洞血栓症を発症時に同定した。また、父、母、姉は同変異のヘテロ型であり、妹はホモ型であった。この変異はイタリアナポリ、ミラノで報告があり (Harverkate F et al.: *Thromb Haemost* 55, 131-135, 1896) 本例と同様にホモ型で血栓症を来すが、ヘテロ型では血栓症の危険性が低いことが、トロンピン結合試験で明らかにされた (Koopman J et al.: *J Clin Invest* 90, 238-244, 1992)。今回我々は、本症例では血栓症予防に注意するだけで、出血の危険はないかどうかを検討した。

その結果、精製したホモ型血漿 Fbg では、普段の試験管内の実験条件ではトロンピンによる Fbn 重合反応の著しい低下が認められたが、生理的条件すなわち、高濃度の Fbg、高濃度のトロンピン、37 の条件下ではかなり改善されることが明らかになった。また、FpA、FpB が放出されたフィブリンモノマーの重合試験では正常と全く同じであった。このため、ホモ型変異保有の妹については、出血の危険は少なく、血栓症発症予防のために抗血栓療法を行うこととなった。

一方、精製したヘテロ型血漿 Fbg では、普段の試験管内の実験条件においても、健常人 Fbg とほぼ同じ重合反応を示した。このため、ヘテロ変異保有者は、血栓・出血の危険とも低いことが明らかになった。(図3、論文発表 Kamijo T. et al., *Thromb Res*, 172,1-3, 2018)

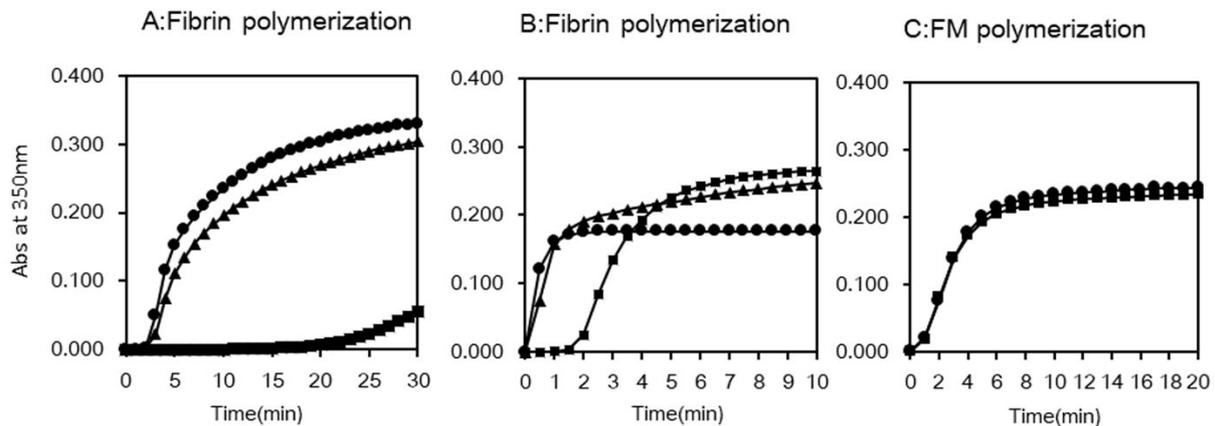


図3 フィブリン重合反応 A: Fbg 濃度 0.18 mg/dL, トロンピン濃度 0.05 U/mL B: Fbg 濃度 0.18 mg/dL, トロンピン濃度 1.00 U/mL C: フィブリンモノマー濃度 0.10 mg/mL

3) N319・D320 と D318Y リコンビナント Fbg の機能解析

N319・D320 のヘテロ症例は、我々の研究室 (Terasawa F, et al. *Thromb Haemost* 90,757-758,2003) 及びオランダ・ドイツの大家系 (Koopman J et al., *J Biol Chem*, 266,13456-13461,1991) において報告されている Fbg 機能異常症である。このホモ型症例の報告はないが、リコンビナント Fbg を作成したところ、トロンピンによる Fbn 重合が全く生じない機能異常であることが報告されていた (Hogan K et al., *J Biol Chem*, 275,17778-17785,2000)。

今回我々は、リコンビナント N319・D320 Fbg が Fbn になれない原因を詳細の検討するために、リコンビナント D318Y Fbg を作成するとともに、A: a 結合ができないために B: b 結合によりゆっくり Fbn 重合反応が生じるリコンビナント D364H Fbg と比較検討した。

その結果、リコンビナント N319・D320 とリコンビナント D318Y Fbg はともにトロンピンによる重合反応は全く生じなかった。一方、リコンビナント D364H Fbg は2時間後からゆっくり重合反応が生じた (図4)。重合反応に関与する機能部位の詳細な検討の結果、リコンビナント N319・D320 とリコンビナント D318Y Fbg はともに Ca 結合部位、hole-a 部位、D:D 結合部位の3機能が著しく低下していることが明らかになった。一方、リコンビナント D364H Fbg は hole-a 部位以外の2機能の低下の程度は弱いものであった (図5)。

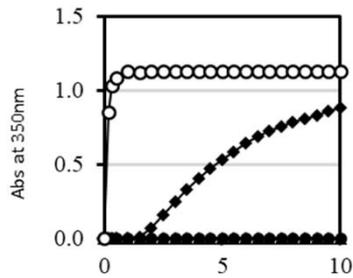


図4、フィブリン重合反応

○：野生型、○：N319・D320、
●：D318Y、○：D364H、

	γD318Y	γΔN319 D320	γD364H
Ca結合部位	↓↓↓	↓↓↓	↓
hole 'a'	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
D:D結合部位	↓↓	↓↓↓	↓
重合反応	欠如	欠如	↓↓↓

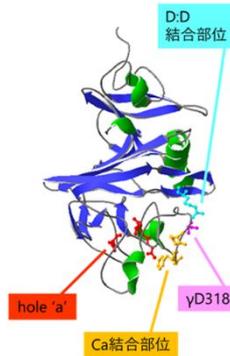


図5 鎖Dモジュールの機能と検討結果

これらの結果、フィブリン重合反応に関する A:a 結合、B:b 結合の異常と重合反応の有無を推測すると表1になった。すなわち、リコンビナント N319・D320 とリコンビナント D318Y Fbg はともに A:a 結合、B:b 結合の両方の欠如によりトロンピンによる重合反応は全く生じなかった。一方、リコンビナント D364H Fbg は A:a 結合は欠如するが、B:b 結合が機能可能であったので、トロンピンによる重合反応がゆっくり生じた。

	A:a結合	B:b結合	重合反応
Wild type	○	○	正常
γD364H	×	○	緩やか
γΔN319D320	×	×	完全に欠如
γD318Y	×	×	完全に欠如

表1 リコンビナント Fbg の A:a 結合、B:b 結合の異常とフィブリン重合反応

最後に、リコンビナント N319・D320 とリコンビナント D318Y Fbg はともに、なぜ A:a 結合だけでなく B:b 結合が機能しないのかを以下の様に推測した。鎖 N319・D320 及び D318 は高親和性 Ca 結合部位であるが、318~320 における変異は近傍の高親和性カルシウム結合部位だけでなく、少し離れた hole 'a'、D:D 結合部位にも影響を及ぼし、さらに鎖 D 領域全体の構造変化を惹起すると推測される。その上、鎖 D 領域全体の構造変化は隣接する B 鎖 D 領域にも影響を及ぼし、そこに存在する hole 'b' の開口部の位置や方向が変化することで、hole 'b' と knob 'B' の距離や方向が変化し、B:b 結合が障害されると推察した(図6)。今後この推測を証明するために、リコンビナント N319・D320 と D318Y Fbg の X線構造解析を行う予定である。

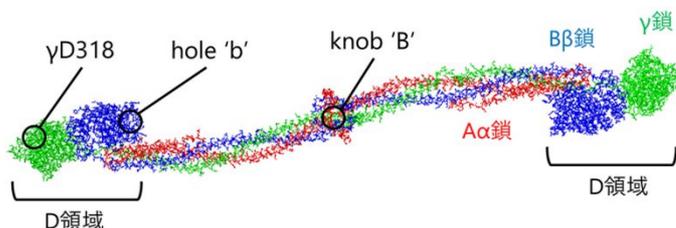


図6 フィブリノゲンの立体構造 (D領域とD領域; hole 'b' の位置関係)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Arai S, Kamijo T, Takezawa Y, Sugano M, Nakazawa H, Yanagisawa R, Uehara T, Honda T, Okumura N.	4. 巻 111
2. 論文標題 Acquired dysfibrinogenemia: monoclonal -type IgA binding to fibrinogen caused lower functional plasma fibrinogen level and abnormal clot formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 in prss
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-020-02874-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 KamijoT, Mukai S, Taira C, Higuchi Y, Okumura N.	4. 巻 182
2. 論文標題 D318Y fibrinogen shows no fibrin polymerization due to defective “A-a” and “B-b” interactions, whereas that of K321E fibrinogen is nearly normal	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thromb Res	6. 最初と最後の頁 150-158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.thromres.2019.08.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 平 千明, 竹澤由夏, 新井慎平, 松田和之, 上條途夢, 樋口由美子, 奥村伸生.	4. 巻 68
2. 論文標題 FGA 1238bp欠失を有する無フィブリノゲン血症3例のハプロタイプ解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学検査	6. 最初と最後の頁 589-595
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 新井慎平, 上條途夢, 竹澤由夏, 菅野光俊, 上原剛, 本田孝行, 奥村伸生.	4. 巻 67
2. 論文標題 フィブリノゲン活性の偽低値と異常凝固波形を示したIgA M 蛋白血症の解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床病理	6. 最初と最後の頁 449-456
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaido T, Yoda M, Kamijo T, Taira C, Higuchi Y, Okumura N.	4. 巻 42
2. 論文標題 The heterozygous variant fibrinogen, A289V (Kanazawa III), was confirmed as hypodysfibrinogenemia by plasma and recombinant fibrinogens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Lab Hematol	6. 最初と最後の頁 190-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijlh.13152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 永田和宏, 新井慎平, 向井早紀, 竹澤由夏, 菅野光俊, 本田孝行, 奥村伸生.	4. 巻 67
2. 論文標題 ファクターオートフィブリノーゲンの基礎的性能評価とフィブリノーゲン異常症例における測定値の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学検査	6. 最初と最後の頁 7-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, Kametani F, Okumura N	4. 巻 19
2. 論文標題 Hereditary Fibrinogen A-chain amyloidosis in Asia: clinical and molecular characteristics.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19010320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamijo T, Nagata K, Taira C, Higuchi Y, Arai S, Okumura N.	4. 巻 172
2. 論文標題 Fibrin monomers derived from thrombogenic dysfibrinogenemia, Naples-type variant (B Ala68Thr), showed almost entirely normal polymerization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thromb Res	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2018.10.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 上條途夢, 大久保奈緒, 平千明, 樋口由美子, 新井慎平, 奥村伸生	4. 巻 66
2. 論文標題 フィブリノゲン蓄積病を呈する異常フィブリノゲン産生細胞の線維状封入体形成と小胞体ストレス応答	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床病理	6. 最初と最後の頁 1058-1064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 新井慎平, 中越りつこ, 倉田淳一, 川崎健治, 菅野光俊, 上原剛, 本田孝行, 奥村伸生	4. 巻 19
2. 論文標題 DVTを発症した先天性フィブリノゲン異常症患者Fibrinogen Matsumoto I のFDP-E分画異常高値の精査	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 検査血液	6. 最初と最後の頁 306-313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taira C, Matsuda K, Arai S, Sugano M, Uehara T, Okumura N.	4. 巻 18
2. 論文標題 A novel mutation in the fibrinogen B chain (c.490G>A; End of Exon 3) causes a splicing abnormality and ultimately leads to congenital hypofibrinogenemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 2470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18112470	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagata K, Arai S, Taira C, Sugano M, Honda T, Okumura N.	4. 巻 159
2. 論文標題 A novel frameshift mutation in the fibrinogen C terminal region, FGG c.1169_1170 del AT, leading to hypofibrinogenemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thromb Res	6. 最初と最後の頁 82-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2017.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 海藤貴大, 依田将大, 上條途夢, 平 千明, 樋口由美子, 新井慎平, 竹澤由夏, 奥村伸生
2. 発表標題 変異型フィブリノゲンB 44Arg->Cysがフィブリノゲン重合反応に与える影響の検討
3. 学会等名 第44回長野県臨床検査学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上條途夢, 海藤貴大, 依田将大, 平 千明, 樋口由美子, 新井慎平, 竹澤由夏, 奥村伸生
2. 発表標題 27年間で認められた長野県内のフィブリノゲン異常症17家系27症例の解析
3. 学会等名 第44回長野県臨床検査学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 依田将大, 海藤貴大, 上條途夢, 平 千明, 塚田唯子, 奥村伸生
2. 発表標題 無フィブリノゲン血症を疑い遺伝子検査を実施した重度DIC患者の1例
3. 学会等名 第66回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上條途夢, 依田将大, 海藤貴大, 平 千明, 奥村伸生
2. 発表標題 フィブリンに全く転換できないリコンビナントフィブリノゲン D318Yの機能解析
3. 学会等名 第66回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kamijo T, Mukai S, Taira C, Higuchi Y, Okumura N
2. 発表標題 Residues in the fibrinogen α -module are essential for fibrinogen secretion and fibrin polymerization using hole 'a' or hole 'b'
3. 学会等名 The 57th Congress of the Korean Association of Medical Technologists and International Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海藤貴大, 依田将大, 上條途夢, 平 千明, 奥村伸生
2. 発表標題 G287 ~ G292領域のアミノ酸置換 (特に A289V KanazawaIII) によるフィブリノゲン合成と分泌に対する影響する
3. 学会等名 第59回日本臨床化学学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井慎平, 上條途夢, 篠原 翔, 新井信夫, 菅野光俊, 柳沢 龍, 上原 剛, 本田孝行, 奥村伸生
2. 発表標題 PT-derived法と凝固反応曲線変化量dHIによるフィブリノゲン異常症検出法の検討
3. 学会等名 第20回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向井早紀, 新井慎平, 竹澤由夏, 菅野光俊, 本田孝行, 奥村伸生
2. 発表標題 FGG c.112+62_65 del AATAとFGG c.1299+4 del Aのコンパウンドヘテロ型フィブリノゲン異常症Tsukuba Iの解析
3. 学会等名 第20回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平 千明, 上條途夢, 菅野光俊, 奥村伸生
2. 発表標題 FGA1238bp欠失を有する無フィブリノゲン血症2例のハプロタイプ解析
3. 学会等名 第58回日本臨床化学学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上條途夢, 大久保奈緒, 平 千明, 奥村伸生
2. 発表標題 フィブリノゲン蓄積病を呈するフィブリノゲン低下症型フィブリノゲン産生細胞の小胞体ストレスの研究
3. 学会等名 第58回日本臨床化学学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上條途夢, 平 千明, 樋口由美子, 新井慎平, 奥村伸生
2. 発表標題 血栓形成性異常フィブリノゲン(Shizuoka)のトロンピンによる凝固関連機能の解析
3. 学会等名 第65回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新井慎平, 上條途夢, 竹澤由夏, 川崎健治, 菅野光俊, 本田孝行, 奥村伸生
2. 発表標題 自動分析装置による測定でフィブリノゲン活性値の偽低値と異常凝固波形を示したIgA Mタンパク症例の解析
3. 学会等名 第65回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Okumura N
2. 発表標題 Production and biochemical analysis of mutated fibrinogen A produced by CHO cells with D523AGTC in FGA Japan original mutation.
3. 学会等名 The XVI International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Arai S, Takezawa Y, Mukai S, Nakagoshi R, Miyazaki A, Ishimine N, Kawasaki K, Taira C, Sugano M, Honda T, Okumura N
2. 発表標題 Analysis of acquired dysfibrinogenemia caused by IgA monoclonal gammopathy with anaphylactoid purpura
3. 学会等名 29 th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平 千明, 菅野光俊, 奥村伸生
2. 発表標題 新規遺伝子変異を有する先天性フィブリノゲン低下症の分子生物学的解析
3. 学会等名 第57回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平 千明 (Taira Chiaki) (40779310)	信州大学・学術研究院保健学系・助教 (13601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力 者	新井 慎平 (Arai Shinpei)	信州大学・医学部附属病院・臨床検査技師 (13601)	