

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09902

研究課題名(和文)BOECを用いたvon Willebrand病の細胞科学的解析と治療への応用

研究課題名(英文)Therapeutic application of BOECs in von Willebrand disease

研究代表者

松下 正(Matsushita, Tadashi)

名古屋大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30314008

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、VWD患者末梢血から単離した血管内皮前駆細胞(EPCs)を培養して得た患者に直接由来する血管内皮細胞(Endothelial Colony forming cells (ECFC))を用い、免疫蛍光染色法やELISA法を駆使してDominant遺伝子変異によるVWF発現の影響を免疫蛍光染色法やELISA法等で遺伝子変異によるVWF発現の影響を精査して分子病態的に解明した。ついでECFCにおけるDDAVP刺激によるVWDの放出がおこるが本研究では刺激後の細胞学的なVWFの輸送・分泌状況を観察し、患者ごとに異なるDDAVPに対する反応性の差の細胞学的背景を同定することが可能になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

von Willebrand病(VWD)の疾患頻度は血友病に次ぐとされているが、正しく診断されていない症例が多数存在する可能性が高い。また本症は優性遺伝形式を取るが、どのようなdominant-negative mechanismでVWFのmutationが疾患をもたらすのか、細胞遺伝学的に明らかになっていない。本研究により従来のTransfectionによる発現検討より生理的な優性遺伝形式を取るVWDにおけるDominant-negativeな細胞学的な機構を詳細に検討を行うことができた。今回得られたDDAVPの最適な分泌刺激方法により新たなVWD治療の基盤モデルとなることが期待された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used Endothelial Colony forming cells (ECFC), which was obtained by culturing vascular endothelial progenitor cells (EPCs) isolated derived directly rom the peripheral blood of VWD patients. The effect of mutant VWF gene expression due to dominant-negative inheritance was intensively studied by immunofluorescence staining of ECFC and measurement of cell supernatant or lysate of the cells by ELISA. VWF release stimulated by DDAVP in ECFC was also studied, thereby the cytological VWF transport and secretion was observed. Based on our results, cytological background of the difference in the reactivity to DDAVP per each patient could be speculated.

研究分野：血液内科学

キーワード：von Willebrand因子 DDAVP Weibel-Palade body Factor VIII HUVEC BOEC ECFC

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

von Willebrand 因子 (VWF) は巨大かつ multimeric な糖タンパクであり、生体では血漿、血小板  $\alpha$  顆粒、内皮細胞 Weibel-Palade 小体 (血管内皮細胞特異的な細胞質内分泌顆粒: WPB)、内皮下結合組織に存在する。VWF の止血における役割は(1)血小板の内皮下結合組織への粘着を介する一次止血機能、(2)凝固第 VIII 因子へ結合してこれを安定化することによる内因系凝固因子としての機能の二つに分けられる。

VWD の疾患頻度は血友病に次ぐとされているが、正しく診断・登録されていない症例が多数存在する可能性が高い。

## VWF の生合成と分泌

内皮細胞で産生される VWF の一部は WPB に貯留される。DDAVP による血管内皮細胞の刺激実験では、VWF 分泌は Weibel-Palade 小体からの放出により急上昇するものと考えられる。

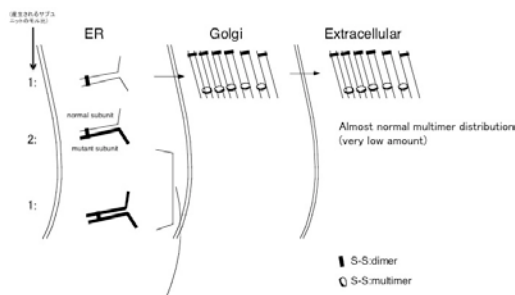
## 常染色体優性遺伝形式をとる VWD の分泌障害

### Type 1

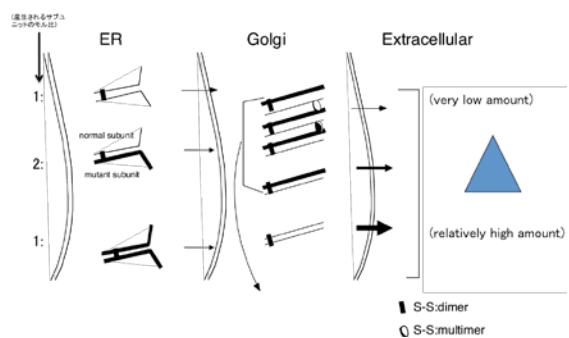
VWF が量的に欠乏するタイプで基本的に VWF マルチマー構成は正常で VWF:RCo、VWF:Ag は平等に低下している(図 1A)。これまで type 1 と診断された患者には様々な変異が見出されているが、Eikenboom, 松下らは発現実験により type 1 患者でミスセンス変異をもつサブユニットは ER 以降移送されず、細胞内で消化されてしまうため、正常サブユニットのみが少量分泌されるためマルチマー構成は正常となることを明らかにしたが(Blood, 1996)、実際 VWF が分泌される内皮細胞における状況は不明なままである。

図 1 常染色体優性遺伝形式の VWD の分泌障害

### A: Type 1



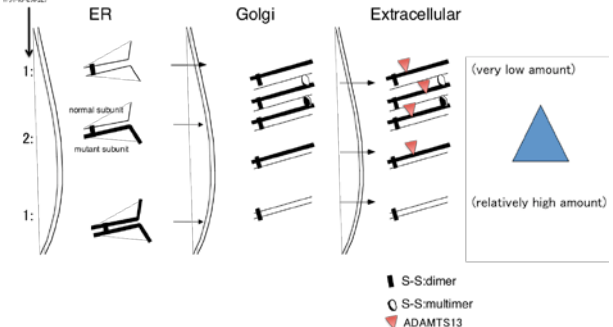
B: Type 2A, Group I mutationでは高分子 multimer の移送が障害されることにより、相対的に高分子マルチマーを欠如し、低分子マルチマーが相対的に増加すると考えられる。



### Type 2A

VWF の質的異常=高分子マルチマーの欠如であると定義され、Type 2Ag が最も高頻度である。高分子サイズの VWF マルチマーは、その連なった A1 ドメインを通じてより多くの血小板 GPIb に結合することが出来るので高分子マルチマーの相対的減少は止血異常につながる。これまで type 2A に見出された mutation はほとんど A2 domain に集中しているが、これらの mutation の影響は 2 大別されると考えられる(図 1B, C)。いずれにしても、type 1 と同様、内皮細胞における状況は

C: Type 2A Group II mutationでは、各マルチマーの分泌は正常に行われるが、ADAMTS13による分解を非常に受けやすく、高分子 multimer が欠如すると考えられる。



不明なままである。

## 2. 研究の目的

図 1 のモデルはあるものの、優性遺伝形式を取る VWD においてどのような dominant-negative mechanism で VWF の mutation が疾患をもたらすのか、細胞遺伝学的には明らかになっていない。本研究では、改めて同意を得て末梢血から単離した血管内皮前駆細胞 (EPCs) を培養して得た患者に直接由来する血管内皮細胞 (Blood outgrowth endothelial cells: BOEC、近年は endothelial colony-forming cells (ECFC) と呼称) を用い、免疫蛍光染色法や ELISA 法を駆使して Dominant 遺伝子変異による VWF 発現の影響を免疫蛍光染色法や ELISA 法等で遺伝子変異による VWF 発現の影響を精査して分子病態的に解明する。

また内皮細胞は in vivo では DDAVP により、WPB からの VWD の放出がおこる。これまで HUVEC を用いた in vitro の検討では DDAVP の直接刺激による VWF の分泌増加は観察されていないため、この効果は生体内での histamine, thrombin や IL-18 等による間接的な刺激効果であると考えられてきた。DDAVP は arginine vasopressin (AVP) の誘導体であり投与終了後 30 分~60 分の血中濃度(約 500pg/ml)で VWF がトラフ値の 3~5 倍に上昇し 24 時間後には投与前値に戻るとされている。また反復投与によって反応性の減弱や消失(タキフィラシー)を生じる。

本研究においては ECFC に各種サイトカイン、ヒスタミンを添加後の細胞学的な VWF の輸送・分泌状況を観察することにより、患者ごとに大きく異なる DDAVP に対する反応性の差の細胞学的背景を同定することが可能になると考えられる。

## 3. 研究の方法

### VWD 遺伝子解析

VWF 抗原量または VWF 活性が低下し VWD を疑う患者から書面によるインフォームドコンセントを得た後、末梢血ゲノム DNA を抽出しエクソーム解析を行った。この方法ではエクソン領域のみを濃縮して解析することにより、効率的にエクソン上の変異を検出する。エクソームはヒトゲノムのわずか 2%未満にしか相当しないが、そこに既知の疾患原因変異の約 85%が含まれていることから、全ゲノムシーケンスの欠点を補う費用効率の高い選択肢となってきている。しかしながら精度の改善の余地はまだ残っており、今回も引き続きサンガーシーケンスを行って確認した。

SureSelect XT Human All Exon V5+UTRs キット (アジレント社) を用いてライブラリの調整を実施後、次世代シーケンサ HiSeq (illumina)にて Paired End に 100 塩基/リードを読み取り、3000 万リードペア (6000 万リード)を取得 (取得データ量: 6Gb/サンプル)した。

### 患者由来 ECFC の樹立と細胞学的解析

血管内皮前駆細胞(EPCs)から血管内皮様細胞(現在は endothelial colony-forming cells (ECFC)と呼ばれる)は、近年血液中の血管内皮前駆細胞を expand した初代培養内皮細胞としてその研究法が確立されつつある。VWF は内皮細胞からそのほとんどが分泌されるという血液凝固因子としてはユニークな血漿中タンパクであり、本研究では健康成人コントロール 2 例、患者 10 例より文書により同意を得て単核球を単離し、血管内皮細胞培養条件下で血管内皮前駆細胞(EPCs)から ECFC に分化するまで培養を行った。

末梢静脈血約 60ml を採取→遠心分離した単核球層を 1 型コラーゲンをコートした 6-well

プレート上に、 $4 \times 10^7$  MNC/well となるよう resuspend し、EGM-2 メディウム下にて I 型 collagen コート 6 well plate に播種、 $37^\circ\text{C}$  5% $\text{CO}_2$  下で培養を行った。

培養開始後、典型的な cobblestone 形態をとるので、確認後の Phenotype を、CD31、VEGFR-2、CD14、CD45、CD133、CD34 の発現をフローサイトメトリーにて確認した。フローサイトメトリー、免疫蛍光染色の陽性コントロールには HUVEC を用いた。上清中への VWF の発現は ポリクローナル ELISA (DAKO A0082 と P226 を使用) を、VWF の細胞学的な発現様式は confocal immunofluorescence (IF) にて観察した。すなわち、BOEC を固定、permeabilize ののち、A082、FITC 標識抗ウサギ IgG 抗体 (F0054, DAKO) を用いた。VWF の WPB に存在するタンパクとの共有は、P-selectin、IL-8、CD63 抗体にて確認した。

#### DDAVP 刺激下の ECFC における細胞学的解析

$1 \times 10^4 \mu\text{l}$  程度の ECFC をカバーガラスに播種し、約 18 時間後に濃度を設定した Desmopressin (DDAVP)/Histamine 溶液を添加して室温で約 60 分静置した後上清中の VWF 濃度を ELISA 法で測定した。細胞標本は PBS で洗浄後 VWF 蛍光免疫染色を行った。またヒト V2 receptor (尿崩症で遺伝的異常となるバゾプレシン受容体 V2R) 拮抗薬の Tolvaptan を合わせて用いた。

#### 4. 研究成果

##### VWD 遺伝子解析

当教室で行った Type 3 に対する詳細な解析 (ASH2014) に引き続き、VWF 抗原量または VWF 活性が低下し VWD が疑われる患者 5 名から書面によるインフォームドコンセントを得た後、末梢血ゲノム DNA を抽出しエクソーム解析を行った。この方法によりエクソン領域のみを濃縮して解析することにより、効率的にエクソン上の変異を検出した (表 1)。

表 1 遺伝子解析結果

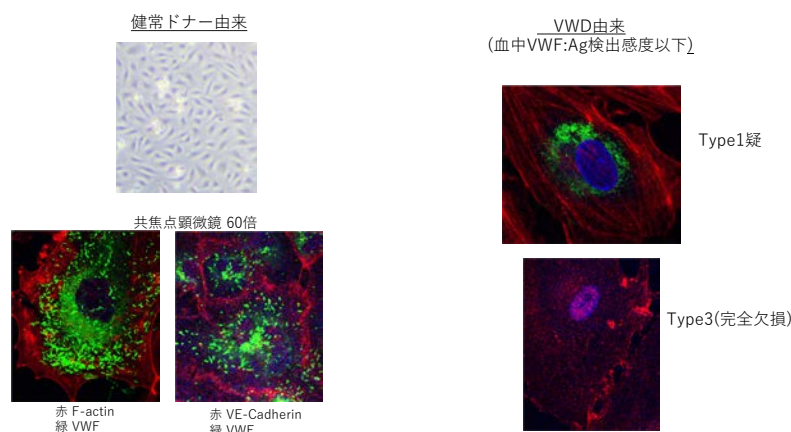
No.	VWF: Ag (%)	VWF: Rco (%)	Type	Nucleotide substitution	Amino acid substitution	Genotype	Exon
1	NT	NT	1	c.17 T>G	p.F6C	heterozygous	2
2	NT	NT	1	c.3614G>A	p.R1205H	heterozygous	27
3	41	7	2B	c.3922 C>T	p.R1308C	heterozygous	28
4	9	<6	2A	c.3943 C>T	p.R1315C	heterozygous	28
5	41	10	2A	c.3943 C>T	p.R1315C	heterozygous	28
6	15	<6	2A	c.3943 C>T	p.R1315C	heterozygous	28
7	31	<6	2B	c.3946 G>A	p.V1316M	heterozygous	28
8	101	10	2A	c.4000 C>T	p.R1334W	heterozygous	28
9	46	<6	2A	c.4517 C>T	p.S1506L	heterozygous	28
10	19	<6	1	c.4517 C>T	p.S1506L	heterozygous	28
11	69	25	2B	c.4382 C>A	p.A1461D	heterozygous	28
12	45	12	2A	c.4508 T>G	p.L1503R	heterozygous	28
13	33	<6	2A	c.4790 G>A	p.R1597Q	heterozygous	28
14	31	<6	2A	c.4825 G>A	p.G1609R	heterozygous	28
15	<5	<6	3	c.7021 G>T c.7892-7893 insA	p.E2341X p.Y2631X	compound heterozygous	41 48
16	<5	<6	3	c.8254 G>A	p.G2752S	homozygous	52

##### 患者由来 ECFC の樹立と細胞学的解析

解析した症例の中にはミスセンス変異でありながら、type 3 (重症型) の表現型 (臨床症状) を示し、血液中に VWF 抗原、活性が検出できない症例がある。これらの症例を中心にその病因を探るべく、ECFC による病態解析を進めた。健常人の検体を用いて、ECFC の安定的培養条件の設定と VWF による免疫染色の至適条件の設定を行った。

健康成人コントロール 2 例、患者 10 例中 5 例で最初の培養過程で細胞は典型的な cobblestone 形態をとった。フローサイトメトリーにて細胞は CD31(+) VEGFR-2(+) CD14(-) CD45(-) CD133(-) CD34(-)であった。陽性コントロールには HUVEC を用いた。VWF の細胞学的な発現様式は confocal immunofluorescence (IF)にて観察した。固定後 FITC 標識抗体を用いて蛍光染色を行い、M0616(抗 VWF)による染色は良好で、phalloidin555(f-actin)との二重染色にて細胞骨格蛋白とは共在しない VWF の発現を認めた (図 2)。

図 2 ECFC の蛍光免疫染色



健康人由来 ECFC にて、100-150ng/ml の VWF の分泌を培養上清中に認めしたが、type 1、type 3 と考えられる症例では全く発現は見られなかった。VWF:Ag、VWF:RCo ともに検出感度以下の臨床的に type 3 と考えられる症例では全く発現は見られ

なかったが、同様な検査結果を示す臨床的に重症な type 1 と考えられる症例において培養開始 34 日において VWF 陽性細胞が少数確認された。観察を行った細胞は Lysate を調整し、Western blotting にて VWF のプロセッシングを確認中である。

本法の免疫染色により、type 1 と type 3 の鑑別において小胞体(細胞内 Dimer 形成場所)や Golgi 体(細胞内 Multimer 形成)と共染色することで VWF の存在様式を推定することが可能であった。

### DDAVP 刺激下の ECFC における細胞学的解析

作成した ECFC に対し DDAVP 添加試験を行い VWF 放出能の検討を実施した。健康人ドナー由来の ECFC では良好な VWF 分泌が見られたが、HUVEC ではわずかではあるが見られたものの非常に少なかった (既報とやや異なる点)。VWF 分泌は V2R 拮抗薬の Tolvaptan により著明に抑制された。

### 考察

VWF は内皮細胞という培養系では再現の難しい細胞種から分泌され、さらに WPB という特徴的な小胞体に貯留され、刺激に応じて分泌されるという特徴を有する。ECFC は、血管内皮細胞環境を患者由来として直接構築できる特徴がある。本研究では従来の Transfection による発現検討と組み合わせ、優性遺伝形式を取る VWD における Dominant-negative effect の細胞学的な機構を詳細に検討を行うことができた。一方、VWD では VWF 遺伝子の 1 アレルは正常であり、正常アレル由来の発現を最適化すればし、VWF 濃縮製剤を使用することなく治療が可能となるはずである。本研究の結果得られた最適な分泌刺激方法により新たな VWD 治療の基盤モデルとなることが期待された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 32件）

1. 著者名 Yamada C, Takeshita A, Ohto H, Ishimaru K, Kawabata K, Nomaguchi Y, Haraguchi Y, Abe M, Sobue K, Takenouchi H, Takadate J, Kamimura M, Katai A, Kasai D, Minami Y, Sugimoto T, Michino J, Nagai K, Kumagai M, Hasegawa Y, Ishizuka K, Ohtomo N, Yamada N, Muroi K, Matsushita T, Takahashi K.	4. 巻 -
2. 論文標題 A Japanese multi-institutional collaborative study of antigen-positive red blood cell (RBC) transfusions in patients with corresponding RBC antibodies.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vox Sang.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vox.12906	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 Ogawa M, Suzuki N, Takahashi N, Tamura S, Suzuki A, Suzuki S, Hattori Y, Kakihara M, Kanematsu T, Kojima T, Katsumi A, Hayakawa F, Kojima T, Ishiguro N, Kiyoi H, Matsushita T.	4. 巻 188
2. 論文標題 Higher FVIII:C measured by chromogenic substrate assay than by one-stage assay is associated with silent hemophilic arthropathy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thromb Res.	6. 最初と最後の頁 103-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.01.003	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 Yaish H, Matsushita T, Belhani M, Jimenez-Yuste V, Kavakli K, Korsholm L, Matytsina I, Philipp C, Reichwald K, Wu R.	4. 巻 26(1)
2. 論文標題 Safety and efficacy of turoctocog alfa in the prevention and treatment of bleeds in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A: Results from the guardian 4 multinational clinical trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haemophilia.	6. 最初と最後の頁 64-72.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hae.13883	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 該当する

1. 著者名 Okamoto S, Suzuki N, Suzuki A, Suzuki S, Tamura S, Suzuki M, Takahashi N, Kojima T, Kanematsu T, Kojima T, Kiyoi H, Ishiguro N, Matsushita T.	4. 巻 3(4)
2. 論文標題 Successful Perioperative Combination of High-Dose FVIII Therapy Followed by Emicizumab in a Patient with Hemophilia A with Inhibitors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 TH Open.	6. 最初と最後の頁 e364-e366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-3401001	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 Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, Eichler H, Jimenez-Yuste V, Kavakli K, Matsushita T, Poulsen LH MS, Wheeler AP, Young G, Zupancic-Salek S, Oldenburg J.	4. 巻 134(22)
2. 論文標題 Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1973-1982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019001542.	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 該当する

1. 著者名 Yu JK, Iorio A, Edginton AN; WAPPS co investigators.	4. 巻 3(3)
2. 論文標題 Using pharmacokinetics for tailoring prophylaxis in people with hemophilia switching between clotting factor products: A scoping review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Res Pract Thromb Haemost.	6. 最初と最後の頁 528-541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rth2.12204.	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 該当する

1. 著者名 Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Arai N, Kikuchi R, Matsushita T.	4. 巻 41(5)
2. 論文標題 Performance evaluation of Revohem(TM) FVIII chromogenic and Revohem(TM) FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Lab Hematol.	6. 最初と最後の頁 664-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijlh.13083.	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 Hirose S, Hioki Y, Miyashita H, Hirade N, Yoshitake J, Shibata T, Kikuchi R, Matsushita T, Chikazawa M, Itakura M, Zhang M, Nagata K, Uchida K.	4. 巻 294(28)
2. 論文標題 Apolipoprotein E binds to and reduces serum levels of DNA-mimicking, pyrrolated proteins.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 11035-11045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.006629	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 Odaira K, Tamura S, Suzuki N, Kakihara M, Hattori Y, Tokoro M, Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T.	4. 巻 179
2. 論文標題 Apparent synonymous mutation F9 c.87A>G causes secretion failure by in-frame mutation with aberrant splicing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thromb Res.	6. 最初と最後の頁 95-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.04.022.	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 Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E.	4. 巻 22(10)
2. 論文標題 Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Econ.	6. 最初と最後の頁 1014-1021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13696998.2019.1620246.	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 該当する

1. 著者名 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.	4. 巻 178
2. 論文標題 Molecular basis of SERPINC1 mutations in Japanese patients with antithrombin deficiency.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thromb Res.	6. 最初と最後の頁 159-170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.04.004.	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 Samuelson Bannow B, Recht M, Negrier C, Hermans C, Berntorp E, Eichler H, Mancuso ME, Klamroth R, O'Hara J, Santagostino E, Matsushita T, Kessler C.	4. 巻 35
2. 論文標題 Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Rev.	6. 最初と最後の頁 43-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.blre.2019.03.002.	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 該当する



1. 著者名 日笠 聡, 長尾 梓, 福武 勝幸, 松下 正, 鈴木 伸明, 山本 晃土, 嶋 緑倫, 野上 恵嗣, 佐藤 哲司, 康勝好, 脇 研白, 藤原 充弘, 佐藤 直仁, 古林 みどり, 桑原 光弘	4. 巻 30巻4号
2. 論文標題 血友病Aに対するrVIII-SingleChain 第I/III相臨床試験における日本人患者サブ解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会誌	6. 最初と最後の頁 625-631
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 鈴木 敦夫, 池谷 均, 菊地 良介, 安藤 善孝, 松下 正	4. 巻 68巻3号
2. 論文標題 フィブリノゲン抗原量測定試薬「ファクターオートフィブリノーゲン」のCS-5100用新規アプリケーション設定	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学検査	6. 最初と最後の頁 519-524
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 井上 結以, 鈴木 敦夫, 亀山 なつみ, 前田 奈弥, 山本 ゆか子, 菊地 良介, 安藤 善孝, 松下 正	4. 巻 68巻3号
2. 論文標題 トロンビン試薬の原材料変更によるフィブリノゲン測定への影響の検証	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学検査	6. 最初と最後の頁 494-500
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 松下 正, 長谷川 雄一, 玉井 佳子, 宮田 茂樹, 安村 敏, 山本 晃土, 松本 雅則, 日本輸血・細胞治療学会「ガイドライン委員会」, 新鮮凍結血漿の使用指針に関する小委員会	4. 巻 65(3)
2. 論文標題 科学的根拠に基づいた新鮮凍結血漿 (FFP) の使用ガイドライン [改訂第2版]	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本輸血細胞治療学会誌	6. 最初と最後の頁 525-537
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 無
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 兼松 毅, 松下 正	4. 巻 31(3)
2. 論文標題 【ICU治療指針 II】血液・凝固線溶系疾患と管理 血液・凝固線溶系疾患 後天性血友病	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 救急・集中治療	6. 最初と最後の頁 956-958
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 無
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 兼松 毅, 松下 正	4. 巻 31(3)
2. 論文標題 【ICU治療指針 II】血液・凝固線溶系疾患と管理 血液・凝固線溶系疾患血友病・von Willebrand病	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 救急・集中治療	6. 最初と最後の頁 951-955
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 無
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 Sanda N, Suzuki N, Suzuki A, Kanematsu T, Kishimoto M, Hasuwa H, Takagi A, Kojima T, Matsushita T, Nakamura S.	4. 巻 107(4)
2. 論文標題 Vwf K1362A resulted in failure of protein synthesis in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 428-435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2394-y.	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 Nogami K, Takedani H, Shima M, Yoshioka A, Matsushita T, Takamatsu J, Taki M, Fukutake K, Uchikawa H, Takagi H, Arai M, Engl W, Shirahata A.	4. 巻 108(1)
2. 論文標題 Perioperative safety and hemostatic efficacy of Advate in patients with hemophilia A in a postmarketing surveillance in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 22-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2434-2.	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 Taki M, Fukutake K, Matsushita T, Nogami K, Shima M, Yoshioka A, Takamatsu J, Arai M, Takagi H, Uchikawa H, Engl W, Shirahata A.	4. 巻 109(1)
2. 論文標題 Inhibitor development, safety, and efficacy of Advate in previously untreated patients with hemophilia A in a postmarketing surveillance in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 70-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2499-y.	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 Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, Mahlangu J, Mancuso ME, Matsushita T, Negrier C, Clausen WHO, Ehrenforth S, Young G.	4. 巻 24(6)
2. 論文標題 Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of >15% in patients with haemophilia B: Pooled data from the paradigm trials.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Haemophilia.	6. 最初と最後の頁 911-920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hae.13608.	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 該当する

1. 著者名 Taki M, Fukutake K, Matsushita T, Nogami K, Shima M, Yoshioka A, Takamatsu J, Arai M, Takagi H, Uchikawa H, Engl W, Shirahata A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Correction to: Inhibitor development, safety, and efficacy of Advate in previously untreated patients with hemophilia A in a postmarketing surveillance in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-02564-z.	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 Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Arai N, Kikuchi R, Matsushita T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clot waveform analysis in Clauss fibrinogen assay contributes to classification of fibrinogen disorders.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thromb Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2018.12.018.	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 Fukutake K, Taki M, Matsushita T, Nogami K, Shima M, Yoshioka A, Takamatsu J, Uchikawa H, Takagi H, Arai M, Engl W, Shirahata A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Inhibitor development, safety and efficacy of Advate among previously treated patients with hemophilia A in a postmarketing surveillance in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-02574-x.	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 松下正	4. 巻 107(9)
2. 論文標題 von Willebrand病の診断と治療	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1844-1851
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakashima F, Shibata T, Kamiya K, Yoshitake J, Kikuchi R, Matsushita T, Ishii I, Gimenez-Bastida JA, Schneider C, Uchida K	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Structural and functional insights into S-thiolation of human serum albumins.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19610-9	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 Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Kasai R, Yoneyama K, Yoshida H, Nogami K.	4. 巻 1(22)
2. 論文標題 Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood Adv.	6. 最初と最後の頁 1891-1899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2017006684.	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 Nogami K, Shima M, Fukutake K, Fujii T, Taki M, Matsushita T, Higasa S, Sato T, Sakai M, Arai M, Uchikawa H, Engl W, Abbuehl B, Konkle BA.	4. 巻 107(1)
2. 論文標題 Correction to: Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 123-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2369-z.	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 Kobayashi N, Ogawa Y, Yanagisawa K, Ishizaki T, Uchiumi H, Suzuki N, Matsushita T, Ichinose A, Handa H.	4. 巻 58(6)
2. 論文標題 Acquired immune-mediated von Willebrand syndrome accompanied by antiphospholipid syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Rinsho Ketsueki.	6. 最初と最後の頁 613-618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.58.613.	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 Nogami Keiji, Shima Midori, Fukutake Katsuyuki, Fujii Teruhisa, Taki Masashi, Matsushita Tadashi, Higasa Satoshi, Sato Tetsuji, Sakai Michio, Arai Morio, Uchikawa Haruhiko, Engl Werner, Abbuehl Brigitt, Konkle Barbara A.	4. 巻 106
2. 論文標題 Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 704 ~ 710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2265-6	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 Shibata T, Shimizu K, Hirano K, Nakashima F, Kikuchi R, Matsushita T, Uchida K.	4. 巻 292(20)
2. 論文標題 Adductome-based identification of biomarkers for lipid peroxidation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 8223-8235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.762609.	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48件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 岡崎玲子、重見麗、松田昌和、矢野邦夫、鶴見寿、奥村暢将、谷口晴記、志智大介、池谷健、伊藤公人、松下正、羽柴智恵子、中畑征史、小暮あゆみ、今橋真弓、今村淳治、岩谷靖雅、杉浦互、吉村和久、蜂谷敦子、横幕能行
2. 発表標題 東海ブロックにおけるHIV-1非サブタイプBの動向調査と伝播性薬剤耐性変異の頻度解析
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木敦夫、鈴木伸明、兼松毅、安藤善孝、松下正
2. 発表標題 血友病 A における assay discrepancy 評価のための凝固一段法試薬のバリエーション
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 菊地良介、坪井直毅、丸山彰一、室原豊明、松下正
2. 発表標題 VEGF - A の質に着目した ANCA 関連血管炎の治療効果評価に寄与する評価法構築に向けて
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 Tadashi Matsushita, Naomi Sanda, Tomomi Watanabe, Hiroko Endo, Chiaki Kato
2. 発表標題 Management of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia in Type 1 CD36 Deficiency Pregnant Women
3. 学会等名 2019AABB Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Martin Sanabria, Maria Teresa Alvarez Roman, Giancarlo Castaman, Maissaa Janbain, Tadashi Matsushita, Karina Meijer, Johannes Oldenburg, Mark Reding, Sabine Friedl
2. 発表標題 Effectiveness and Safety of Real-World Treatment with BAY 94-9027 in Previously Treated Patients with Hemophilia A: Rationale and Design of the HEM-POWR Study
3. 学会等名 International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jan Astermark, Pantep Angchaisuksiri, Gary Benson, Giancarlo Castaman, Pratima Chowdary, Hermann Eichler, Victor Jimenez-Yuste, Kaan Kavakli, Tadashi Matsushita, Lone Hvitfeldt Poulsen, Johannes Oldenburg, Amy Shapiro, Allison P. Wheeler, Silva Zupancic-Salek, Guy Young
2. 発表標題 Subcutaneous prophylaxis with the anti-TFPI monoclonal antibody concizumab in haemophilia A and haemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results
3. 学会等名 International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 血友病治療の発展とエイジングケア
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 血友病A治療における第VIII因子製剤の位置づけ
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川友梨, 田村彰吾, 鈴木伸明, 大平晃也, 垣原美紗樹, 服部有那, 所真昼, 河島史華, 鈴木幸子, 早川文彦, 高木明, 岡本修一, 兼松毅, 松下正, 小嶋哲人
2. 発表標題 新規伸長型変異を認めた先天性血液凝固第XI 因子欠乏症の1例
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木敦夫, 鈴木伸明, 兼松毅, 岡本修一, 篠原翔, 新井信夫, 安藤善孝, 松下正
2. 発表標題 GPIIb変異体を用いたvon Willebrand 因子活性測定試薬の基本性能評価
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 FACTOR THERAPYとNON-FACTOR THERAPY
3. 学会等名 Hemophilia Update in Tokai
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 血友病治療における凝固因子活性測定の展望
3. 学会等名 第25回北海道血友病研究会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 新しい新鮮凍結血漿使用ガイドラインと大量輸血における使い方
3. 学会等名 第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Kanematsu, Nobuaki Suzuki, Atsuo Suzuki, Shogo Tamura, Shuichi Okamoto, Yuichi Ishikawa, Akira Kasumi, Hitoshi Kiyoi, Hidehiko Saito, Shinji Kunishima, Tetsuhito Kojima, Tadashi Matsushita
2. 発表標題 Myh9 R702C is associated with altered erythropoiesis in mice
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tadashi Matsushita
2. 発表標題 The Development of National Guideline for Use of Blood Products
3. 学会等名 Asia Pacific Conference of Transplantation Immunogenetics and Blood Transfusion 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 血友病診療の手段とその進歩
3. 学会等名 つくば血友病フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 血友病診療における凝固因子検査の展望
3. 学会等名 第13回北海道止血・血栓研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松下 正, Kruse-Jarres Rebecca, Croteau Stacy E., Khoo Liane, Chang Tiffany, Dhalluin Christophe, Xu Jin, Devenport Jenny, Ko Richard H., Solari Paul, 葛西 隆, 大塚 渉, Callaghan Michael U., 嶋 緑倫
2. 発表標題 第I/II相及び第III相試験におけるエミシズマブ投与下血友病A患者の手術経験
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 高橋 伸典, 田村 彰吾, 兼松 毅, 高木 明, 小嶋 俊久, 清井 仁, 小嶋 哲人, 石黒 直樹, 松下 正
2. 発表標題 血友病Aにおいて関節症の進行抑制には出血抑制よりも高いFVIII活性が必要である
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岸本 磨由子, 田村 彰吾, 高木 明, 川上 萌, 梶浦 容子, 小嶋 哲人, 松下 正
2. 発表標題 凝固一段法と合成基質法による第VIII因子活性測定において乖離を示した血友病A症例
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋 緑倫, 鈴木 隆史, 瀧 正志, 松下 正, 佐藤 哲司, 福武 勝幸, 葛西 隆, 岡田 法大, 米沢 慎吾, 野上 恵嗣
2. 発表標題 アンケートで示唆されたエミシズマブ投与によるインヒビター保有血友病Aの出血と日常生活の変化
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三田 直美, 鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 岸本 磨由子, 高木 明, 小嶋 哲人, 松下 正, 中村 栄男
2. 発表標題 VWF K1362Aノックインマウスの解析
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川上 萌, 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岸本 磨由子, 篠原 翔, 新井 信夫, 梶浦 容子, 松下 正
2. 発表標題 GPIb変異体を用いたVWF活性とリストセチンコファクター活性の比較検討
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 敦夫, 篠原 翔, 新井 信夫, 兼松 毅, 鈴木 伸明, 安藤 善孝, 松下 正
2. 発表標題 凝固波形解析を利用した新しい異常フィブリノゲン血症検出法
3. 学会等名 第19回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋 緑倫, Mahlangu Johnny, Oldenburg Johannes, 鈴木 隆史, 西田 恭治, 松下 正, 伊藤 俊広, 瀧 正志, 福武 勝幸, Paz-Priel Ido, Negrier Claude, Niggli Markus, Mancuso Maria Elisa, Schmitt Christophe, 他12名
2. 発表標題 インヒビター非保有血友病Aに対するエミシズマブ HAVEN3試験結果(Emicizumab in persons with hemophilia A(PwHA) without inhibitors: Results from HAVEN 3 study)
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部 有那, 高木 夕希, 田村 彰吾, 垣原 美紗樹, 鈴木 幸子, 大平 晃也, 所 真昼, 早川 文彦, 兼松 毅, 鈴木 伸明, 松下 正, 小嶋 哲人
2. 発表標題 血栓症を伴う新規変異を含む異常フィブリノゲン血症の分子遺伝学的解析(Molecular genetic analysis of dysfibrinogenemia including novel mutations with thrombosis)
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 von Willebrand病の診断と治療
3. 学会等名 第115回日本内科学会総会・講演会・教育講演
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 「血栓止血学の温故知新 炎症・止血・創傷治癒におけるクロスストーク」一次止血機構の病態生理
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会CSLベールリングスponsoredシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 敦夫, 小濱 清子, 坂東 孝彦, 新井 信夫, 梶浦 容子, 松下 正
2. 発表標題 新規PT試薬「レボヘムPT」の基本性能評価
3. 学会等名 第64回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴田 貴広, 清水 和真, 平野 啓太, 菊池 良介, 松下 正, 内田 浩二
2. 発表標題 疾患特異的な脂質過酸化修飾体の探索
3. 学会等名 第59回日本脂質生化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村田 萌, 鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 岸本 磨由子, 小川 実加, 清井 仁, 松下 正
2. 発表標題 第一世代ビルが止血管理に有効だったAcquired von Willebrand syndrome(AvWS)の一例
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 幸子, 高木 夕希, 河村 奈美, 横山 愛弓, 橋本 恵梨華, 坂根 寛人, 藤岡 亮也, 垣原 美紗樹, 服部 有那, 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
2. 発表標題 血友病A患者における血液凝固第VIII因子の遺伝子解析
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部 有那, 垣原 美紗樹, 高木 夕希, 鈴木 幸子, 横山 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
2. 発表標題 フィブリノゲン低下症3症例における遺伝子解析
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 幸子, 兼松 毅, 岸本 磨由子, 高木 夕希, 河村 奈美, 横山 愛弓, 橋本 恵梨華, 坂根 寛人, 藤岡 亮也, 田村 彰吾, 高木 明, 小川 実加, 津田 弘之, 小谷 友美, 鈴木 伸明, 小嶋 哲人, 松下 正
2. 発表標題 活性化プロテインC抵抗性(Activated Protein C Resistance:APCR)と産科関連静脈血栓症
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小川 実加, 鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 垣原 美紗樹, 村田 萌, 田村 彰吾, 兼松 毅, 岸本 磨由子, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正
2. 発表標題 血友病患者の出血頻度と相関する因子の検討
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小川 実加, 鈴木 伸明, 竹下 享典, 内藤 真理子, 平川 晃弘, 笹木 優賢, 兼松 毅, 小嶋 哲人, 若井 建志, 清井 仁, 松下 正
2. 発表標題 血友病患者における加齢性変化と動脈硬化関連疾患の検討
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 兼松 毅, 鈴木 伸明, 小川 実加, 岸本 磨由子, 村田 萌, 三田 直美, 鈴木 敦夫, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正
2. 発表標題 インヒビター保有von Willebrand病type3の止血治療の検討
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 兼松 毅, 鈴木 伸明, 小川 実加, 岸本 磨由子, 村田 萌, 三田 直美, 鈴木 敦夫, 後藤 辰徳, 入山 智沙子, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正
2. 発表標題 原発性マクログロブリン血症に合併した後天性von Willebrand症候群の1例
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岸本 磨由子, 兼松 毅, 小川 実加, 鈴木 伸明, 松下 正
2. 発表標題 脱感作療法が成功した、第IX因子アレルギーを呈した血友病Bの2症例
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂根 寛人, 田村 彰吾, 橋本 恵梨華, 藤岡 亮也, 横山 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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, 横山 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 血液凝固因子製剤のPharmacokineticsの意義と個別化医療の進展
3. 学会等名 第18回日本検査血液学会学術集会ランチョンセミナー
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 止血の仕組みと血栓症・DIC
3. 学会等名 岐阜Haemophilia seminar
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tadashi Matsushita
2. 発表標題 Newer possibilities with novel longer acting coagulation
3. 学会等名 台灣血栓暨止血學會 (Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis : TSTH) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 von willebrand病診療ガイドライン 「遺伝子検査によるvon Willebrand 病 (VWD) の分類」
3. 学会等名 第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム VWD/TMS部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松下正
2. 発表標題 止血におけるvon Willebrand 因子の機能と構造
3. 学会等名 第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム イブニングセミナー
4. 発表年 2018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	鈴木 伸明  (Suzuki Nobuaki)  (70637686)	名古屋大学・医学部附属病院・助教    (13901)	