

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07442

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)Effect of heme oxygenase-1 on treatment results after hematopoietic stem cell transplantation and new therapeutic strategies

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：同種造血幹細胞移植(SCT)後の移植片対宿主病、血栓性微小血管障害症などの致死的な合併症は、依然として克服すべき障害である。今回、抗血栓作用や免疫調整にかかわる因子発現に影響する遺伝子一塩基多型(SNP)とSCT後転帰の関連性を、日本骨髄バンクの協力を得て国内の非血縁者間SCT症例(ドナーと移植患者約600組)を対象として解析した。結果として、ドナーHO-1 SNP rs2071746 A/AまたはA/T型、ドナーUNC93B1 rs308328 C/C型は移植後合併症を抑え生存率改善に寄与、患者ADAMTS-13 rs2285489 C/C型は無病生存率に悪影響する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同種造血幹細胞移植(SCT)は、造血器悪性腫瘍を完治する治療法として期待されているが、重症感染症や移植片対宿主病、血栓性微小血管障害症などの移植後合併症は、いまだ致死率も高い。これらの病態には免疫応答や血液凝固系の関与が考えられており、今回の検討でも免疫調節性あるいは抗血栓性非HLA遺伝子多型が移植後転帰に影響を与えることが明らかになってきた。したがって、これらの因子の遺伝子型の分析は、ドナーの選択、予後の推定、および同種SCT後の治療戦略の作成に役立つ可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Life-threatening complications associated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT), such as severe infection, graft-versus-host disease (GVHD), and thrombotic microangiopathy, remain obstacles to overcome. We investigated the influence of the HO-1 single-nucleotide polymorphism (SNP) rs2071746 (-413A>T), ADAMTS-13 SNP rs2285489 (C>T), UNC-93 homolog B1 SNP rs308328 (T>C) on transplant outcomes in a cohort of about 600 patients undergoing unrelated HLA-matched bone marrow transplantation (BMT) for hematologic malignancies through the Japan Marrow Donor Program. As a result, the donor HO-1 A/A or A/T genotype and donor UNC93B1 C/C genotype were associated with a better overall survival. On the other hand, the recipient ADAMTS13 C/C genotype was associated with an increased relapse rate, resulting in a lower disease-free survival rate in the patients with a recipient C/C genotype.

研究分野：血栓止血

キーワード：HO-1 同種造血幹細胞移植 移植片対宿主病 血栓性微小血管障害症 一塩基多型(SNP) ADAMTS-13 UNC-93 homolog B1

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植(SCT)は造血器悪性腫瘍を完治する治療法として期待されているが、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¹⁾。その原因として、再発、および急性移植片対宿主病(GVHD)や血栓性微小血管障害症(TMA)などの致死的な移植関連合併症に対する有効な治療法が確立されていない点あげられる。したがって、造血幹細胞移植の予後改善には、これらの移植関連合併症の予防及び治療法の確立が緊喫な課題である。

移植合併症の原因としては、HLA が一致していてもドナーリンパ球による患者臓器への拒絶反応(GVHD)や生着不全が起こることから、HLA 以外の免疫を調整する遺伝子の影響が考えられる²⁾³⁾。また、移植前に行う全身放射線照射や化学療法、さらにはドナーの細胞傷害性 T 細胞が移植患者の血管内皮細胞を攻撃して血液凝固異常や炎症性サイトカインの過剰発現をきたし、致死的な GVHD や TMA を惹き起こすことも知られている。したがって、免疫調整因子に加えて抗血栓作用を有する因子も移植後合併症を抑え生存率改善に寄与する可能性が考えられる。

2. 研究の目的

同種造血幹細胞移植関連合併症の有効な治療法の確立を目指し、抗血栓作用や免疫調整にかかわる因子発現に影響する遺伝子一塩基多型(SNP)と造血幹細胞移植後転帰の関連性を臨床的に解析し、高発現遺伝子 SNP が造血幹細胞移植治療成績の改善、生存率の改善と関連するかどうかを明らかにする。臨床試験は、日本骨髄バンクの協力を得て、国内の非血縁者間同種骨髄移植例(ドナーと移植患者約600組)を対象に後方視的検討を行う。

今回調査対象とする因子は、免疫調整作用と抗血栓作用を有するヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)⁴⁾に加えて、von Willebrand 因子(VWF)の切断酵素で過凝固を抑制する ADAMTS-13⁵⁾、自然免疫において重要な役割を果たす Toll-like receptor (TLR)の調節因子である UNC-93 homolog B1 (UNC93B1)⁶⁾、自己免疫疾患発症への関与が知られている Fc receptor like 3 (FCRL3)と B lymphoid tyrosine kinase (BLK)とする。これらの因子発現に影響する SNP s が、造血幹細胞移植後合併症の発症抑制効果ならびに治療成績の改善に寄与するかどうかを検討する。

3. 研究の方法

(1) HO-1 の発現量に影響する SNP rs2071746 (-413A>T)の検討

日本骨髄バンクを介して非血縁者間での HLA 一致同種骨髄移植を行った造血器腫瘍患者およびドナー593組(急性骨髄性白血病197人(33%)、急性リンパ性白血病145人(24%)、骨髄異形成症候群82人(14%)、悪性リンパ腫64人(11%)、慢性骨髄性白血病101人(17%)、多発性骨髄腫4人(1%))を解析対象とし、TaqMan システムにより HO-1 SNP rs2071746(-413A>T)について SNP 解析を行い、HLA 一致非血縁者間同種骨髄移植後転帰に与える影響について統計解析を行った。A アレルは、HO-1 発現量が T アレルよりも増加する⁷⁾ことは、以前の我々の研究で確かめている。

(2) VWF 切断酵素 ADAMTS13 活性に影響する SNP rs2285489 (C>T)の検討

日本骨髄バンクを介して非血縁者間での HLA 一致同種骨髄移植を行った造血器腫瘍患者およびドナー281組(急性骨髄性白血病165人(58.5%)、急性リンパ性白血病65人(23.1%)、骨髄異形成症候群51人(18.1%))を解析対象とし、TaqMan システムにより ADAMTS13 SNP rs2285489 (C>T)について SNP 解析を行い、全生存率、3年無病生存率(DFS)と移植関連死亡(TRM)、再発率(RE)、急性GVHD、慢性GVHDについて統計解析を行った。

(3) FCRL3 SNP rs7528684 と BLK SNP rs13277113 の検討

(2)と同様の患者とドナーを解析対象とし、TaqMan システムにより FCRL3 SNP rs7528684 と BLK SNP rs13277113 について SNP 解析を行い、DFS と TRM、RE、急性GVHD、慢性GVHDについて統計解析を行った。

(4) UNC93B1 SNP rs308328 (T>C)の検討

日本骨髄バンクを介して非血縁者間での HLA 一致同種骨髄移植を行った造血器腫瘍患者およびドナー237組(急性骨髄性白血病115人(49%)、急性リンパ性白血病46人(19%)、骨髄異形成症候群38人(16%)、悪性リンパ腫24人(10%)、慢性骨髄性白血病10人(4.2%)、骨髄増殖性疾患3人(1.3%)、多発性骨髄腫1人(0.42%))を解析対象とし、TaqMan システムにより UNC93B1 SNP rs308328 (T>C)について SNP 解析を行い、3年全生存率、3年DFS、TRM、REについて統計解析を行った。

(5) 統計解析

統計解析には Microsoft Office Excel 2010 と EZR を用いた。2群間比較には t 検定とウィルコクソンの符号順位検定を用い、多変量解析は Fine-Gray 比例ハザード法と Cox 比例ハザード法を用いた。

4. 研究成果

(1) H0-1 の発現量に影響する SNP rs2071746(-413A>T)の検討

SNP rs2071746(-413A>T)解析の結果、患者遺伝子型頻度は A/A 型 21%、A/T 型 52%、T/T 型 27% であり、ドナーでは A/A 型 23%、A/T 型 52%、T/T 型 25% であり、これらのデータは日本人における HapMap データと一致していた。

高リスク群では、H0-1 SNP rs2071746 ドナー A/A または A/T 遺伝子型は T/T 遺伝子型に比較して、5 年全生存率 (35% vs 25%, $P=0.03$) (図 1A) ならびに 5 年 DFS (35% vs 22%, $P=0.0072$) (図 1B) が有意に良好であった。一方、低リスク群では同様の所見は認めなかった。

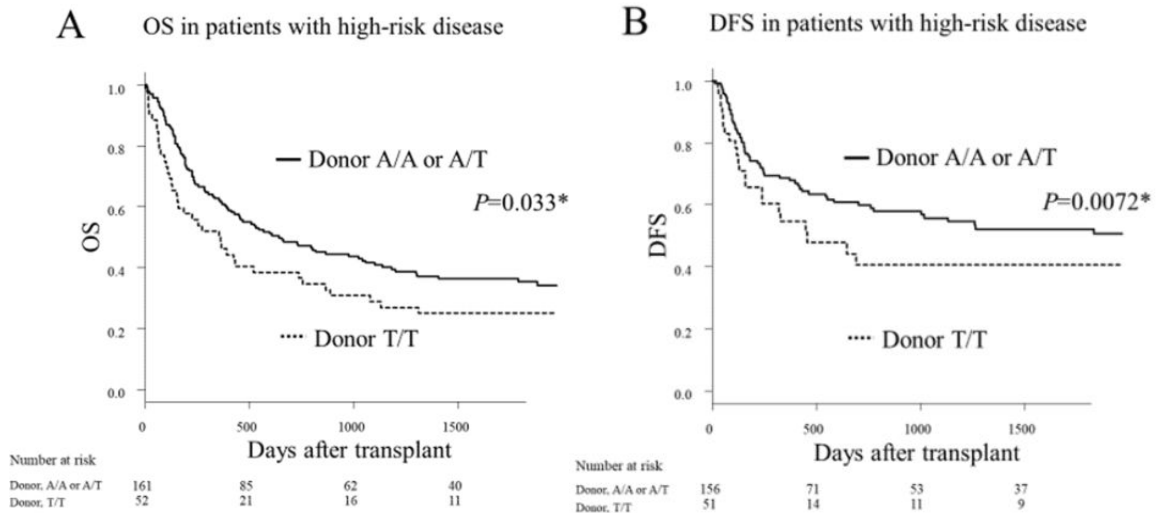


図 1. ドナー H0-1 遺伝子型で分類した高リスク群における移植後の (A) Kaplan-Meier 解析による全生存率 (OS) と (B) 無病生存率 (DFS)

また、主な死因を H0-1 genotype 別で検討すると、高リスク群では致死的な感染症の割合がドナー A/A または A/T 遺伝子型の方が T/T 遺伝子型に比べて低い傾向だった (図 2)。

以上の結果より、H0-1 rs2071746 の genotyping は高リスク群におけるドナー選択や移植手技の組み立ての際に有効であることが示唆された。この成果は、Cancers (Basel) 2020 Feb 12; 12(2): 424⁸⁾に掲載された。

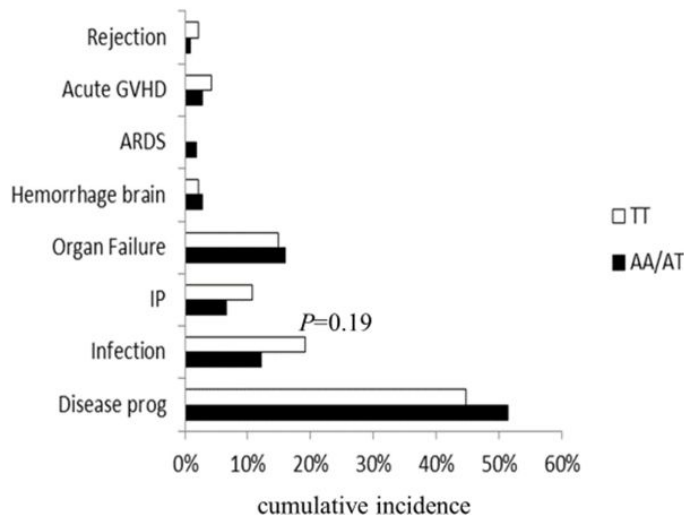


図 2. ドナー H0-1 遺伝子型で分類した高リスク群における移植後の主な死因

(2) VWF 切断酵素 ADAMTS13 活性に影響する SNP rs2285489 (C>T)の検討

SNP 解析の結果、ドナー遺伝子型頻度は C/C 型 73.3%、C/T 型 24.9%、T/T 型 1.8% であり、患者では C/C 型 72.2%、C/T 型 25.3%、T/T 型 2.5% で、これらのデータは日本人における HapMap データと一致していた。T/T 型の頻度が少なかったため、C/C 型と、C/T 型及び T/T 型による 2 群間により、移植後転帰を比較し検討した。

ADAMTS13 SNP rs2285489 患者 C/C 遺伝子型において再発率 (RE) が増加し (hazard ratio [HR] 3.12; 95% confidence interval [CI] 1.25-7.77; $P=0.015$) (図 3B)、結果として患者 C/C 遺伝子型では無病生存率 (DFS) が低下した (HR 1.64; 95% CI 1.01-2.67; $P=0.045$) (図 3A)。また、患者の性別や性別一致の有無について検討したところ、患者が男性の場合、性別一致の有無にか

かわらず、C/C型を有するとDFSやREに有意に悪影響を及ぼすことが明らかとなった。これは

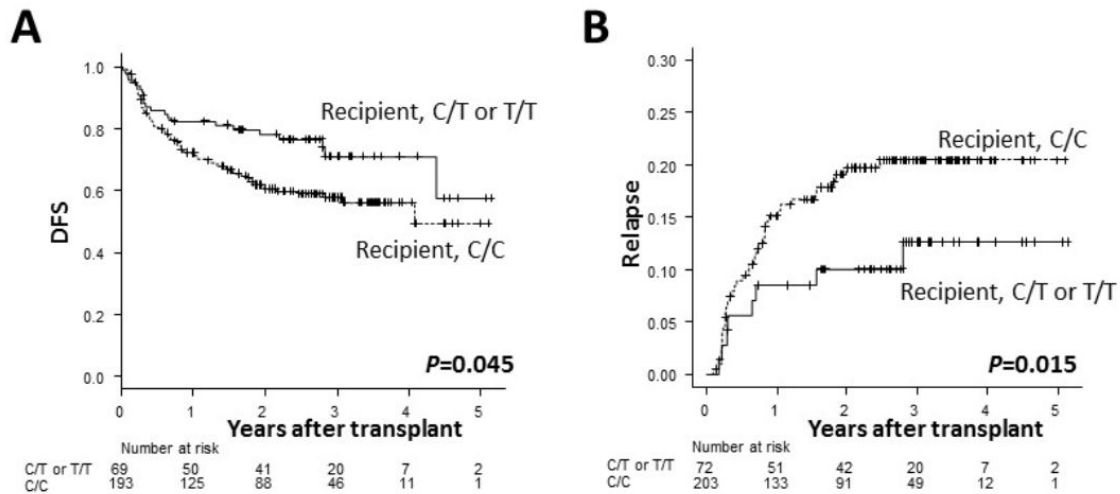


図3. 患者 ADAMTS-13 遺伝子型で分類した移植後の (A) Kaplan-Meier 解析による無病生存率 (DFS) と (B) 再発率

女性ドナーより移植を受けた男性患者の予後が悪いという報告と一致していた。

本研究により、ADAMTS13 遺伝子多型が非血縁者間同種骨髄移植後の再発率や生存転帰を予測できる可能性が示唆された。今後、患者における ADAMTS13 遺伝子多型の解析が、移植前のリスク評価のための有効な指標となる可能性が示され、それにより予防的治療や移植成績の改善につながることを期待された。この成果は Int J Mol Sci. 2019 Jan 8;20(1):214⁹⁾に掲載された。

(3) FCRL3 SNP rs7528684 と BLK SNP rs13277113 の検討

FCRL3 SNP rs7528684 患者 C/C 遺伝子型において全生存率 (OS) および DFS の改善が、BLK SNP rs13277113 ドナー G/G 遺伝子型について cGVHD 発症率の低下が認められることが明らかになった。

(4) UNC93B1 SNP rs308328 (T>C) の検討

SNP 解析の結果、患者遺伝子型頻度は C/C 型 14%、C/T 型 40%、T/T 型 46% であり、ドナーでは C/C 型 14%、C/T 型 41%、T/T 型 46% であり、これらのデータは日本人における HapMap データと一致していた。

ドナー UNC93B1 C/C 遺伝子型は、ドナー UNC93B1 C/T または T/T 遺伝子型よりも優れた 3 年全生存期間と関連していた (77% vs 58%; $P=0.04$) (図 4A)。また、ドナー UNC93B1 C/C 遺伝子型は C/T または T/T 遺伝子型と比較して、TRM の低下傾向も示した (13% vs 27%; $P=0.06$) (図 4B)。

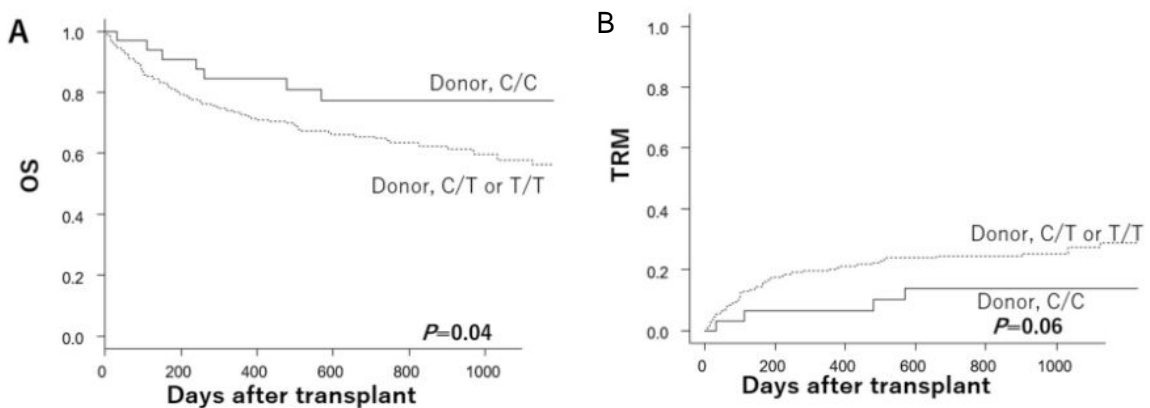


図4. ドナー UNC93B1 遺伝子型で分類した移植後の (A) Kaplan-Meier 解析による全生存率 (OS) と (B) TRM

また、主な死因を HO-1 genotype 別で検討すると、致死的な感染症の割合がドナー C/C 遺伝子型の方が C/T または TT 遺伝子型に比べて半分以下であったが、有意差は認めなかった (図 5)。

UNC93B1 rs308328 遺伝子型の分析は、ドナーの選択、予後の推定、および同種 SCT 後の治療戦略の作成に役立つ可能性が示唆された。この成果は Genes Immun. 2021 May;22(1):35-43¹⁰⁾に掲載された。

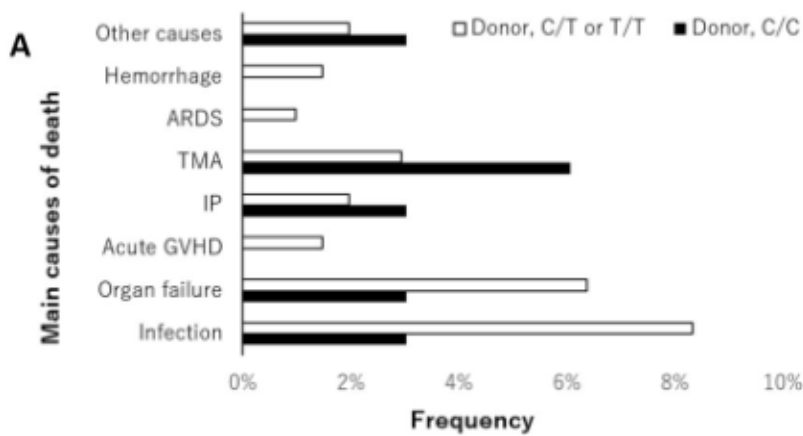


図5. ドナーUNC93B1 遺伝子型で分類した移植後の主な死因

<引用文献>

- Schmid C, Labopin M, Nagler A, Niederwieser D, Castagna L, Tabrizi R, Stadler M, Kuball J, Cornelissen J, Vorlicek J, et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;119:1599-1606.
- Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, et al. NKG2D gene polymorphism has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009;94:1427-34.
- Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, et al. Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *PLoS ONE*. 2011;6:e23827.
- Willis D, Moore A.R, Frederick R, Willoughby D.A. Heme oxygenase: A novel target for the modulation of the inflammatory response. *Nat. Med.*1996;2:87-90.
- Oleksowicz L, Bhagwati N, DeLeon-Fernandez M. Deficient Activity of von Willebrand's Factor-cleaving Protease in Patients with Disseminated Malignancies. *Cancer Res.*1999;59:2244-2250.
- Kim YM, Brinkmann MM, Paquet ME, Ploegh HL. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes. *Nature*. 2008;452:234-8.
- Ono K, Goto Y, Takagi S, Baba S, Tago N, Nonog H, Iwai N. A promoter variant of the hemeoxygenase-1 gene may reduce the incidence of ischemic heart disease in Japanese. *Atherosclerosis* 2004;173:315-319.
- Horio T, Morishita E, Mizuno S, Uchino K, Hanamura I, Espinoza JL, Morishima Y, Koder Y, Onizuka M, Kashiwase K, Fukuda T, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Takami A. Donor Heme Oxygenase-1 Promoter Gene Polymorphism Predicts Survival after Unrelated Bone Marrow Transplantation for High-Risk Patients. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb 12;12(2):424.
- Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Koder Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Morishita E. Recipient *ADAMTS13* Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Relapse after Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancy. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 8;20(1):214.
- Uchino K, Vu Quang L, Mizuno S, Horio T, Yamamoto H, Hanamura I, Koder Y, Luis Espinoza J, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Doki N, Miyamura K, Mori T, Morishita E, Nakao S, Takami A. Donor UNC-93 Homolog B1 genetic polymorphism predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation. *Genes Immun*. 2021 May;22(1):35-43.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Uchino Kaori, Vu Quang Lam, Mizuno Shohei, Horio Tomohiro, Yamamoto Hidesuke, Hanamura Ichiro, Koderia Yoshihisa, Luis Espinoza J., Onizuka Makoto, Kashiwase Koichi, Morishima Yasuo, Fukuda Takahiro, Doki Noriko, Miyamura Koichi, Mori Takehiko, Morishita Eriko, Nakao Shinji, Takami Akiyoshi	4. 巻 Feb 24
2. 論文標題 Donor UNC-93 Homolog B1 genetic polymorphism predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes & Immunity	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41435-021-00122-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 Tsuda Hiroko, Noguchi Kenta, Oh Doyeon, Bereczky Zsuzsanna, Lee Lai H., Kang Dongchon, Dusse Luci M. S., G. Carvalho Maria, Morishita Eriko, The SSC Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the ISTH	4. 巻 4
2. 論文標題 Racial differences in protein S Tokushima and two protein C variants as genetic risk factors for venous thromboembolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 1295 ~ 1300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rth2.12440	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 Saito Kazuyuki, Ishii Kazuyuki, Furuta Konosuke, Kobayashi Masaki, Wada Yoshiaki, Morishita Eriko	4. 巻 30
2. 論文標題 Recurrent Cerebral Venous Thrombosis Treated with Direct Oral Anticoagulants in a Japanese Man with Hereditary Protein C Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 105320 ~ 105320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105320	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 Miyashita Hirokazu, Tobita Kazuki, Morishita Eriko, Saito Shigeru	4. 巻 5
2. 論文標題 Ilio-femoral venous thrombosis with hereditary antithrombin deficiency: a case report of rare thrombotic disease and successful treatment with catheter directed thrombolysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	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) 10.1093/ehjcr/ytaa531	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 Togashi Tomoki, Meguro-Horike Makiko, Nagaya Satomi, Sugihara Sayaka, Ichinohe Tatsuo, Araisu Yuhei, Yamaguchi Koichi, Mori Kotaro, Imai Yuta, Kuzasa Kana, Horike Shin-ichi, Asakura Hidesaku, Watanabe Atsushi, Morishita Eriko	4. 巻 188
2. 論文標題 Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 115 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.03.009	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 Horiuchi Hisanori, Morishita Eriko, Urano Tetsumei, Yokoyama Kenji, the Questionnaire-survey Joint Team on The COVID-19-related thrombosis	4. 巻 28
2. 論文標題 COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 406 ~ 416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RPT001	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 Nagaya S, Araisu Y, Yamaguchi K, Omote Y, Matsui A, Asakura H, Morishita E	4. 巻 51
2. 論文標題 Evaluation of Optimal Sample Processing Conditions for Accurate Measurement of Protein S Activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Clin Lab Sci	6. 最初と最後の頁 206 ~ 212
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 Ieko Masahiro, Hotta Taeko, Watanabe Kumiko, Adachi Tomoko, Takeuchi Sawako, Naito Sumiyoshi, Yoshida Mika, Ohmura Kazumasa, Takahashi Nobuhiko, Morishita Eriko, Tsuda Hiroko, Kang Dongchon	4. 巻 113
2. 論文標題 Comparative evaluation of reagents for measuring protein S activity: possibility of harmonization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 530 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03049-8	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 Yamada Shinya, Okumura Hirokazu, Morishita Eriko, Asakura Hidesaku	4. 巻 31
2. 論文標題 Complete hemostasis achieved by factor XIII concentrate administration in a patient with bleeding after teeth extraction as a complication of aplastic anemia and chronic disseminated intravascular coagulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Coagulation & Fibrinolysis	6. 最初と最後の頁 274 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MBC.0000000000000902	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 Setaka Tamao, Hirano Katsuharu, Moriya Keiichi, Kaneko Tougen, Morita Seie, Shinkai Tetsu, Morishita Eriko, Ichida Takafumi	4. 巻 58
2. 論文標題 Portal Vein Thrombosis in a Patient with Hereditary Antithrombin Deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1733 ~ 1737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2295-18	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 Ueda Kazuki, Morishita Eriko, Shiraki Hironaga, Matsuoka Shunzo, Imashuku Shinsaku	4. 巻 27
2. 論文標題 Aortic Mural Thrombus Associated with Congenital Protein C Deficiency in an Elderly Patient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 100 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.48819	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 Yamada S, Arahita M, Morishita E, Ichinose A, Asakura H	4. 巻 25
2. 論文標題 The first reported case of acquired haemophilia A in which bleeding episodes were successfully treated via administration of a single-dose mixture of activated factor VIIa/X.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haemophilia	6. 最初と最後の頁 e350 ~ e352
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 Yamashita Motoki, Komaki Tomo, Tashiro Kohei, Inada Yuki, Iwata Atsushi, Ogawa Masahiro, Morishita Eriko, Miura Shin-ichiro	4. 巻 59
2. 論文標題 Hereditary Antithrombin Deficiency Presenting with Deep Venous Thrombosis During the Second Pregnancy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 235 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3268-19	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 Togashi T, Nagaya S, Nagasawa M, Meguro-Horike M, Nogami K, Imai Y, Kuzasa K, Sekiya A, Horike SI, Asakura H, Morishita E	4. 巻 111
2. 論文標題 Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 51 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02767-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 Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, Asakura H	4. 巻 111
2. 論文標題 Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 550 ~ 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02811-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 Horio Tomohiro, Morishita Eriko, Mizuno Shohei, Uchino Kaori, Hanamura Ichiro, Espinoza J. Luis, Morishima Yasuo, Kadera Yoshihisa, Onizuka Makoto, Kashiwase Koichi, Fukuda Takahiro, Doki Noriko, Miyamura Koichi, Mori Takehiko, Nakao Shinji, Takami Akiyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Donor Heme Oxygenase-1 Promoter Gene Polymorphism Predicts Survival after Unrelated Bone Marrow Transplantation for High-Risk Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 424 ~ 437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020424	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 Watanabe Sadayoshi, Matsumoto Shoji, Nakahara Ichiro, Ishii Akira, Hatano Taketo, Mori Minako, Morishita Eriko, Nagata Izumi	4. 巻 11, article99
2. 論文標題 A Case of Ischemic Stroke With Congenital Protein C Deficiency and Carotid Web Successfully Treated by Anticoagulant and Carotid Stenting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	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) 10.3389/fneur.2020.00099	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 Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Morishita E	4. 巻 Jan 8;20(1)
2. 論文標題 Recipient ADAMTS13 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Relapse after Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	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) 10.3390/ijms20010214.	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 Nagaya S, Akiyama M, Murakami M, Sekiya A, Asakura H, Morishita E.	4. 巻 24(5)
2. 論文標題 Congenital coagulation factor X deficiency: Genetic analysis of five patients and functional characterization of mutant factor X proteins.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Haemophilia	6. 最初と最後の頁 774-785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hae.13606.	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 Kadohira Y, Yamada S, Hayashi T, Morishita E, Asakura H, Ichinose A.	4. 巻 108(2)
2. 論文標題 A discrepancy between prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 145-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2453-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 Abe N, Oku K, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Mori R, Morishita E, Suzuki-Inoue K, Atsumi T.	4. 巻 Dec 17
2. 論文標題 Potential therapeutics for antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 1-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1558934.	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 小川 昌起, 甲斐 宏一, 黒田 慶子, 奥 健志, 村島 温子, 田村 直人, 森下 英理子, 家子 正裕, 渥美 達也	4. 巻 78(4)
2. 論文標題 抗リン脂質抗体測定試薬「ステイシアMEBLuxテスト 2GPI」および「MESACUP-2テスト カルジオリピン」の基礎的性能および臨床的有用性の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学と薬学	6. 最初と最後の頁 447-459
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 森下 英理子	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 【指定難病に見る出血・凝固の異常-病態研究と診療】特発性血栓症(指定難病327)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thrombosis Medicine	6. 最初と最後の頁 39-45
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 小林 隆夫, 森下 英理子, 津田 博子, 根木 玲子, 小嶋 哲人, 大賀 正一, 落合 正行, 安達 知子, 宮田 敏行, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業血液凝固異常症等に関する研究特発性血栓症研究グループ	4. 巻 30(2)
2. 論文標題 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引きQ&A(解説)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本産婦人科・新生児血液学会誌	6. 最初と最後の頁 5-54
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 Terakami T, Sekiya A, Hayashi K, Suzuki T, Furusho H, Asakura H, Morishita E, Wada T.	4. 巻 44(1)
2. 論文標題 The effect of direct oral anticoagulants on blood protein C activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Wellness and Health Care	6. 最初と最後の頁 33-41
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 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 24件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 不育症と血栓性素因
3. 学会等名 第6回日本産婦人科遺伝診療学会学術集会 生殖シンポジウム 2 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 家子正裕、森下英理子、日本アンチトロンピン標準化ワーキンググループ
2. 発表標題 AT 活性測定試薬の標準化ならびに基準値設定の試み
3. 学会等名 第15回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森下英理子、堀内久徳、浦野哲盟、横山健次
2. 発表標題 COVID-19 関連凝固異常症 全国アンケート調査 6,000 例のデータから
3. 学会等名 第15回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林隆夫、森下英理子、津田博子、小嶋哲人、根木玲子、宮田敏行、大賀正一、落合正行、安達知子
2. 発表標題 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き
3. 学会等名 第15回日本血栓止血学会学術標準化委員会（SSC）シンポジウム 教育講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 遺伝性血栓性素因の検査をする際に知っておきたいこと
3. 学会等名 第21回日本検査血液学会学術集会 教育講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Eriko Morishita
2. 発表標題 COVID-19-associated coagulopathy
3. 学会等名 第28回日本血管生物医学学術大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長屋 聡美、森下 英理子
2. 発表標題 血栓止血領域における検査法のトピックス 先天性プロテインS欠乏症およびプロテインS活性測定に影響する要因の検討
3. 学会等名 第42回日本血栓止血学会学術集会 臨床検査シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 造血器悪性腫瘍の凝固障害
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会ランチョンセミナー3 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森下 英理子, 森 広太郎, 丸山 慶子, 小亀 浩一, 長屋 聡美, 今井 湧太, 富樫 朋貴, 大森 健聖, 牧田 友香, 山口 浩一, 目黒 牧子, 廣島 美紀, 堀家 慎一, 朝倉 英策, 渡邊 淳
2. 発表標題 性腺モザイクが原因と考えられる遺伝性プロテインS欠乏症の一家系
3. 学会等名 第42回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Morishita E
2. 発表標題 Impact of direct oral anticoagulants on APC-cofactor activity of protein S assay - New method to test protein S -
3. 学会等名 ISTH (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 多発性骨髄腫とその関連疾患に見られる出血・血栓合併症
3. 学会等名 第10回腫瘍内科医会セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 先天性血栓性素因の病態と治療
3. 学会等名 第11回北海道凝固異常症研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 静脈血栓塞栓症の成因と治療～悪性腫瘍ならびに先天性血栓性素因を中心に～
3. 学会等名 がん関連血栓症のトータルマネージメントー血液・腫瘍内科編 -（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 抗リン脂質抗体症候群における血栓症の診断と治療
3. 学会等名 HuL Aimmune研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 悪性腫瘍関連の静脈血栓塞栓症
3. 学会等名 脳卒中治療Expert Meeting（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 遺伝性血栓性素因保有者の妊娠分娩管理
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学術集会ジョイントシンポジウム2 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 特発性血栓症 (遺伝性血栓性素因による) ~ 診断の現状と課題
3. 学会等名 第8回プロテインS研究会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 がん関連血栓症とは
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 血液内科領域での静脈血栓塞栓症の管理について
3. 学会等名 血液疾患トータルマネジメント ~ VTEとSREへの対応 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 抗リン脂質抗体症候群の診断と治療
3. 学会等名 第70回日本皮膚科学会中部支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 先天性・後天性血栓性素因
3. 学会等名 第60回日本脈管学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 抗リン脂質抗体症候群 最近の話題
3. 学会等名 婦人科腫瘍と静脈血栓塞栓症を考える会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 後天性血液異常症 抗リン脂質抗体症候群、後天性血友病など
3. 学会等名 第16回山形血液グループ研修会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 静脈血栓塞栓症の臨床～血栓止血学の立場から～
3. 学会等名 Cardiovascular Surgery Seminar in Kanazawa (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Morihista E
2. 発表標題 Molecular basis and thrombotic manifestations of antithrombin deficiency in Japanese patients
3. 学会等名 SSC of International Society of Thrombosis and Haemostasis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 遺伝性・後天性血栓性素因が関与する血栓症
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 悪性腫瘍に合併するDIC
3. 学会等名 エキスパートから学ぶDIC パート5 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森下英理子
2. 発表標題 がん患者における血栓形成のメカニズム(第10回JCAC Symposium)
3. 学会等名 第59回脈管学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計12件

1. 著者名 森下 英理子(監修:矢崎 義雄)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1960
3. 書名 新臨床内科学 第10版、第8章血液・造血器疾患 血友病	

1. 著者名 森下 英理子(監修:矢崎 義雄)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1960
3. 書名 新臨床内科学 第10版、第8章血液・造血器疾患 後天性血友病A	

1. 著者名 森下 英理子(編:大西 宏明, Medical Practice編集委員会)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 1099
3. 書名 臨床検査ガイド2020年改訂版、total PAI-1(tPA/PAI-1複合体を含む)	

1. 著者名 森下 英理子 (監修: 金倉 謙)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 637
3. 書名 EBM血液疾患の治療2021-2022、VI. 出血・血栓性疾患 遺伝性血栓性素因の診断と管理	

1. 著者名 森下英理子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 384
3. 書名 血液疾患最新の治療2020-2022 (編集: 中尾眞二、松村到、神田善伸) 「遺伝性血栓性素因」	

1. 著者名 森下英理子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 659
3. 書名 内科学書 血液造血器疾患、神経疾患 改訂第9版 (総編集: 南学正臣) 「先天性血栓傾向」	

1. 著者名 森下英理子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 503
3. 書名 新臨床静脈学 (日本静脈学会 編) 「遺伝性血栓性素因は静脈血栓塞栓症 (VTE) リスクにどの程度注意したらよいのか? 欠乏症の種類によってリスクは異なるのか?」	

1. 著者名 森下英理子 (朝倉英策編著)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 687
3. 書名 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版「出血性素因の検査の進め方」	

1. 著者名 森下英理子 (朝倉英策編著)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 687
3. 書名 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版「稀な先天性凝固因子欠乏 / 異常症	

1. 著者名 長屋聡美、森下英理子 (朝倉英策編著)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 687
3. 書名 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版「先天性第X因子欠乏症の臨床と遺伝子検査」	

1. 著者名 森下英理子 (朝倉英策編著)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 687
3. 書名 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版「アミロイドーシス」	

1. 著者名 森下英理子 (朝倉英策編著)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 687
3. 書名 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版「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)欠乏症」	

〔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	谷内江 昭宏 (Yachie Akihiro) (40210281)	金沢大学・附属病院・特任教授 (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------