

平成 21 年 4 月 30 日 現 在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590553
 研究課題名（和文） 血栓症リスクファクター・先天性／後天性プロテイン S
 欠乏症発症の分子基盤解明
 研究課題名（英文） Elucidation of Molecular basis of inherited and acquired protein
 S deficiency as a thrombosis risk factor
 研究代表者
 小嶋 哲人 (KOJIMA TETSUHIITO)
 名古屋大学・医学部（保健学科）・教授
 研究者番号：40161913

研究成果の概要：先天性プロテイン S (PS) 欠損症・異常症の遺伝子解析において、未解析の新たな症例検体については従来の PCR ダイレクトシーケンス法を用いた遺伝子変異の同定を行った結果、新規変異を含めてその原因と思われる *PROS1* 遺伝子変異を同定した。その中で *PROS1* 遺伝子の蛋白翻訳領域には変異は見つからなかったものの、翻訳開始点より 168bp 上流のプロモーター領域に同定した C T (c. -168C>T) の点突然変異のルシフェラーゼ・レポーター解析の結果、変異型では転写活性が 20%まで低下し、先天性 PS 欠損症の原因と思われた。先天性 PS 欠損症症例で従来の各エクソンの PCR ダイレクトシーケンス法にて *PROS1* 遺伝子に変異の見つからなかった症例において、*PROS1* 遺伝子の 15 個の各エクソン部に偽遺伝子と区別する PCR プライマーを設定し、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法によって *PROS1* 遺伝子欠失の同定解析を行ったところ、*PROS1* 遺伝子の全欠失を示す症例を 1 例同定した。しかし、他の多くの症例では欠失を同定できず、遺伝子欠失の頻度はまれであると思われた。ヒト PS を産生する HepG2 細胞を用い、エストラジオール (E2) の添加による培養上清中の PS 分泌量の変動について ELISA 解析を行ったところ、30%の発現低下を認めた。また、細胞内 PS mRNA の変動について Real Time PCR を用いて定量した結果、同様に E2 の添加による mRNA 発現低下を認めた。現在、PS 遺伝子プロモーター領域をクローニングし、ルシフェラーゼ・レポーター解析による、HepG2 細胞での E2 による PS 遺伝子発現の制御動態解析を施行中である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：(1)プロテイン S (PS) 欠損症、(2)*PROS1* 遺伝子、(3)遺伝子欠失、(4)プロモーター、(5)ルシフェラーゼ・レポーター解析、(6)HepG2 細胞、(7)エストラジオール (E2)、(8)PS mRNA

1. 研究開始当初の背景

血栓症は、我が国でも心筋梗塞や脳梗塞など死亡原因の約 1/3 に関与しており、高齢化社会や食生活の欧米化が進むにつれて増加傾向にある。先天性プロテイン S (PS) 欠乏症は血栓性素因として日本人に頻度が高く、我々も数多くの *PROS1* 遺伝子異常を同定してきたが世界的にみて約半数は遺伝子異常の同定に至っていない。また、妊娠や重症感染症での後天的 PS 欠乏症も血栓症リスクであるが、その発症分子機構も十分には解明されていない。

2. 研究の目的

本研究は、PS 欠乏症発症の遺伝的要因である *PROS1* 遺伝子異常 (遺伝子欠失など) の同定とともに、後天的要因である性ホルモンや全身性炎症反応による PS 発現低下機構の解明を行い、PS 欠乏にともなう血栓症発症予防や治療法開発の理論的基盤を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

先天性プロテイン S 欠損症・異常症において PCR ダイレクトシーケンス法を用いた遺伝子変異の同定を行い、同定した変異を組み込んだ *PROS1* プロモーター領域をルシフェラーゼレポーター上流に配置し、野生型との転写活性の比較を行った

また、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法を用い、*PROS1* 遺伝子欠失の同定解析を行った。また、欠失の同定された症例においては、その欠失の範囲を解析した。

一方、ヒトプロテイン S を産生する HepG2 細胞を用い、ER α 共発現下におけるエストラジオール (E2) 添加による培養上清中プロテイン S 分泌量の変動 (ELISA) ならびに細胞内プロテイン S mRNA の変動 (Real Time PCR) を定量解析した。また、プロテイン S 遺伝子プロモーター活性について、ER α 共発現下 HepG2 細胞におけるルシフェラーゼ・レポーター解析を行い、E2 添加によるプロテイン S 遺伝子発現の制御動態解析、ならびにその責任遺伝子配列を同定した。さらに、EMSA および DNA pull-down assay、ChIP assay を行った。

4. 研究成果

先天性プロテイン S (PS) 欠損症・異常症の遺伝子解析において、未解析の新たな症例検体については従来の PCR ダイレクトシーケンス法を用いた遺伝子変異の同定を行った結果、新規変異を含めてその原因と思われる *PROS1* 遺伝子変異を同定した。その中で *PROS1* 遺伝子の蛋白翻訳領域には変異は見つからなかったものの、翻訳開始点より 168bp 上流

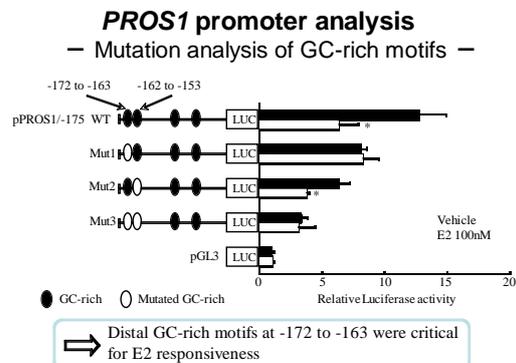
のプロモーター領域に同定した C T (c. -168C>T) の点突然変異のルシフェラーゼ・レポーター解析の結果、変異型では転写活性が 20% まで低下し、先天性 PS 欠損症の原因と思われた。

先天性 PS 欠損症症例で従来の各エクソンの PCR ダイレクトシーケンス法にて *PROS1* 遺伝子に変異の見つからなかった症例において、*PROS1* 遺伝子の 15 個の各エクソン部に偽遺伝子と区別する PCR プライマーを設定し、MLPA 法によって *PROS1* 遺伝子欠失の同定解析を行ったところ、*PROS1* 遺伝子の全欠失を示す症例を 1 例同定した。しかし、他の多くの症例では欠失を同定できず、遺伝子欠失の頻度はまれであると思われた。

ヒト PS を産生する HepG2 細胞を用い、エストラジオール (E2) の添加による培養上清中の PS 分泌量の変動について ELISA 解析を行ったところ、30% の発現低下を認めた。また、細胞内 PS mRNA の変動について Real Time PCR を用いて定量した結果、同様に E2 の添加による mRNA 発現低下を認めた。

ルシフェラーゼレポーター解析では、E2 により *PROS1* プロモーター活性は 50% ~ 60% までの低下がみられ、-172 と -163 に存在する 2 つの隣接する GC-rich motif のうち、上流側の GC-rich (-172 から -163) が E2 による抑制に必要であることが判明した (図 1)。さらに EMSA および DNA pull-down assay、ChIP assay を行った結果、2 つの GC-rich motif を含む領域には Sp1 および Sp3 に加え、ER α が結合することが示された。これらの結果より、E2 による PS 発現の抑制は *PROS1* プロモーター領域への ER α /Sp 蛋白の結合に起因することが明らかとなり、妊娠女性においては E2 濃度の上昇が血中 PS 量の低下を導き、静脈血栓塞栓症のリスクとなることが示唆された。

図 1 E2 抑制に関わる *PROS1* プロモーター解析



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計15件)

1. S Sobue, S Nemoto, M Murakami, H Ito, A Kimura, S Gao, A Furuhashi, A Takagi, T Kojima, M Nakamura, M Ito, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: Implications of sphingosine kinase 1 expression level for the cellular sphingolipid rheostat: relevance as a marker for daunorubicin sensitivity of leukemia cells. **Int J Hematol**, 87(3): 266-275, 2008. 査読有
2. T Nakayama, T Matsushita, K Yamamoto, N Mutsuga, T Kojima, A Katsumi, N Nakao, JE Sadler, T Naoe, H Saito: Identification of amino acid residues responsible for von Willebrand factor binding to sulfatide by charged-to-alanine-scanning mutagenesis. **Int J Hematol**, 87(4): 363-370, 2008. 査読有
3. T Kashiwagi, T Matsushita, Y Ito, K Hirashima, N Sanda, Y Fujimori, T Yamada, K Okumura, A Takagi, T Murate, A Katsumi, J Takamatsu, K Yamamoto, T Naoe, T Kojima: L1503R is a member of group I mutation and has dominant-negative effect on secretion of full-length VWF multimers: an analysis of two patients with type 2A von Willebrand disease. **Haemophilia** 14(3), 556-563, 2008. 査読有
4. F Ozlu, M Kyotani, E Taskin, K Ozcan, T Kojima, T Matsushita, H Yapicioğlu, A Takagi, I Saşmaz, M Satar, and N Narli: A neonate with homozygous protein C deficiency with a homozygous Arg178Trp mutation. **J Pediatr Hematol Oncol** 30: 608-611, 2008. 査読有
5. Y Fujimori, H Okimatsu, T Kashiwagi, N Sanda, K Okumura, A Takagi, K Nagata, T Murate, A Uchida, K Node, H Saito and T Kojima: Molecular Defects Associated with Antithrombin Deficiency and Dilated Cardiomyopathy in a Japanese Patient. **Inter Med.** 47(10): 925-931, 2008. 査読有
6. K Okumura, Y Fujimori, A Takagi, T Murate, M Ozeki, K Yamamoto, A Katsumi, T Matsushita, T Naoe, and T Kojima: Skewed X chromosome inactivation in fraternal female twins results in moderately severe and mild haemophilia B. **Haemophilia** 14(5), 1088-1093, 2008. 査読有
7. S Sobue, M Murakami, Y Banno, H Ito, A Kimura, S Gao, A Furuhashi, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, Y Nozawa, T Murate: v-*Src* oncogene product increases sphingosine kinase 1 expression through mRNA stabilization: alteration of AU-rich element-binding proteins. **Oncogene** 27(46), 6023-6033, 2008. 査読有
8. R Tanizaki, A Katsumi, H Kiyoi, S Kunishima, T Iwasaki, Y Ishikawa, M Kobayashi, A Abe, T Matsushita, T Watanabe, T Kojima, K Kaibuchi, S Kojima, T Naoe. Mutational analysis of SOS1 in acute myeloid leukemia. **Int J Hematol**. 88(4):460-462, 2008. 査読有
9. T Iwasaki, A Katsumi, H Kiyoi, R Tanizaki, Y Ishikawa, K Ozeki, M Kobayashi, A Abe, T Matsushita, T Watanabe, M Amano, T Kojima, K Kaibuchi, T Naoe. Prognostic implication and biological roles of RhoH in acute myeloid leukaemia. **Eur J Haematol**. 81(6):454-60, 2008. 査読有
10. R Kikuchi, S Sobue, M Murakami, H Ito, A Kimura, T Iwasaki, S Shibayama, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: Mechanism of vitamin D3-induced transcription of phospholipase D1 in HaCat human keratinocytes. **FEBS Lett**, 581(9): 1800-1804, 2007. 査読有
11. M Kyotani, K Okumura, A Takagi, T Murate, K Yamamoto, T Matsushita, M Sugimura, N Kanayama, T Kobayashi, H Saito, T Kojima: Molecular basis of antithrombin deficiency in four Japanese patients with antithrombin gene abnormalities including two novel mutations. **Am J Hematol**, 82(8): 702-705, 2007. 査読有
12. M Murakami, M Ichihara, S Sobue, R Kikuchi, H Ito, A Kimura, T Iwasaki, A Takagi, T Kojima, M Takahashi, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: RET signaling-induced SPHK1 gene expression plays a role in both GDNF-induced differentiation and MEN2-type oncogenesis. **J Neurochem**, 102(5): 1585-1594, 2007. 査読有
13. N Sanda, Y Fujimori, T Kashiwagi, A Takagi, T Murate, E Mizutani, T Matsushita, T Naoe, T Kojima: An Sp1 binding site mutation of the *PROS1* promoter in a patient with protein S deficiency. **Br J Haematol**, 138(5): 663-665, 2007. 査読有
14. T Yin, S Takeshita, Y Sato, T Sakata, Y Shin, S Honda, T Kawasaki, H Tsuji, T Kojima, S Madoiwa, Y Sakata, M Murata, Y Ikeda, T Miyata: A large deletion of the *PROS1* gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. **Thromb Haemost**, 98(4): 783-789, 2007. 査読有
15. T Iwasaki, C Sugisaki, K Nagata, K Takagi, A Takagi, T Kojima, M Ito, S Nakamura, T Naoe, T Murate: Wilms' tumor 1 message and protein expression in bone marrow failure syndrome and acute leukemia. **Pathol Int**, 57(10): 645-651, 2007. 査読有

[学会発表](計 27 件)

1. H Ito, M Murakami, S Gao, A Furuhashi, K Yoshida, Y Tagawa, S Sobue, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, K Koizumi, T Murate: Regulatory mechanism of neutral sphingomyelinase 2 gene expression by doxorubicin in MCF-7 cells. 第 31 回日本分子生物学会、神戸 2008.12.9
2. S Gao, M Murakami, H Ito, A Furuhashi, K Yoshida, Y Tagawa, S Sobue, A Takagi, T Kojima, Y Banno, M Suzuki, Y Nozawa, T Murate: Mutated Ras-induced phospholipase D1 transcription in a human colon adenocarcinoma cell line, DLD-1. 第 31 回日本分子生物学会、神戸 2008.12.9
3. M Murakami, H Ito, S Gao, A Furuhashi, K Yoshida, Y Tagawa, S Sobue, A Takagi, T Kojima, M Suzuki, Y Banno, Y Nozawa, T Murate: ATRA inhibits ceramide kinase transcription through an ATRA-related transcription factor, COU-TFI, in a human neuroblastoma cell line, SH-SY5Y cells. 第 31 回日本分子生物学会、神戸 2008.12.9
4. 祖父江沙矢加、村上真史、坂野喜子、伊藤裕美、高四強、古畑彩子、高木明、小嶋哲人、野澤義則、村手隆、市原正智: v-Src による SPHK1 mRNA 安定化と発現増強 第 31 回日本分子生物学会、神戸 2008.12.9
5. 田中亮子、中島大輔、鈴木敦夫、宮脇由理、藤森祐多、山田貴之、奥村薫、勝見章、山本晃土、松下正、高松純樹、高木明、村手隆、小嶋哲人: 先天性凝固第 VII 因子欠損症の分子病態解析 第 31 回日本血栓止血学会学術集会、大阪 2008.11.22
6. 宮脇由理、鈴木敦夫、田中亮子、中島大輔、藤森祐多、山田貴之、奥村薫、高木明、村手隆、松下正、高松純樹、小嶋哲人: 女性血友病 A の分子病態解析 第 31 回日本血栓止血学会学術集会、大阪 2008.11.21
7. 小嶋哲人: 「抗血栓薬の最近の進歩」関連学会ジョイントシンポジウム 日本循環器学会 第 31 回日本血栓止血学会学術集会、大阪 2008.11.21
8. 平島寛司、柏木隆宏、松下正、伊藤康友、高木明、村手隆、勝見章、直江知樹、小嶋哲人: 新規 Gr cm pl 変異 L1503R の v cm Willebrand 病 type2A 発症における役割 第 31 回日本血栓止血学会学術集会、大阪 2008.11.21
9. 古畑彩子、村上真史、高四強、木村有美、伊藤裕美、高木明、小嶋哲人、安部明弘、直江知樹、村手隆: GATA-1, GATA-2 による WT1 発現調節の解析 第 70 回日本血液学会総会、京都 2008.10.12
10. 柏木隆宏、松下正、伊藤康友、高木明、村手隆、勝見章、平島寛司、直江知樹、小嶋哲人: 新規 Group I 変異 L1503R の vonWillebrand 病 type 2A 発症における役割 第 70 回日本血液学会総会、京都 2008.10.12
11. 宮田敏行、川崎富夫、辻肇、窓岩清治、坂田洋一、小嶋哲人、村田満、阪田敏幸、竹下聡、小久保喜弘、小亀浩一、岡田裕美、池田康夫: 日本人の血栓症の遺伝的背景に関する調査研究 第 70 回日本血液学会総会、京都 2008.10.12
12. 藤森祐多、奥村薫、山田貴之、田中亮子、中島大輔、鈴木敦夫、宮脇由理、村手隆、高木明、小嶋哲人: 日本人における血栓性素因遺伝子変異データベースの作成 第 70 回日本血液学会総会、京都 2008.10.12
13. 小嶋哲人: シンポジウム 2 「血栓性素因の病態と診断の進歩」: 血栓性素因のとしての AT と PC 異常 第 9 回日本検査血液学会学術集会、津 2008.7.26
14. 藤森祐多、山田貴之、奥村薫、田中亮子、中島大輔、鈴木敦夫、宮脇由理、高木明、村手隆、小嶋哲人: 第 VIII 因子遺伝子のイントロン 22 逆位解析法 DNA ポリメラーゼの比較 第 9 回日本検査血液学会学術集会、津 2008.7.26
15. 宮脇由理、鈴木敦夫、田中亮子、中島大輔、藤森祐多、山田貴之、奥村薫、高木明、村手隆、松下正、高松純樹、小嶋哲人: 女性血友病 A の 1 例 第 9 回愛知県医学検査学会、豊橋 2008.5.25
16. 田中亮子、中島大輔、柏木隆宏、三田直美、藤森祐多、山田貴之、奥村薫、勝見章、松下正、山本晃土、高松純樹、高木明、村手隆、小嶋哲人: 先天性プロテイン C 欠損症 7 家系における遺伝子解析 第 30 回日本血栓止血学会学術集会、志摩 2007.11.16
17. 中島大輔、田中亮子、柏木隆宏、三田直美、藤森祐多、山田貴之、奥村薫、寺西正明、高木明、村手隆、小嶋哲人: 60 歳時からの鼻出血で発症した遺伝性出血性末梢血管拡張症の遺伝子解析 第 30 回日本血栓止血学会学術集会、志摩 2007.11.16
18. 奥村薫、山田貴之、柏木隆宏、三田直美、藤森祐多、田中亮子、中島大輔、松下正、小関道夫、高木明、村手隆、小嶋哲人: X 染色体の不活性化を伴う女兒血友病 B の分子病態解析 第 30 回日本血栓止血学会学術集会、志摩 2007.11.16
19. 木村有美、伊藤裕美、祖父江沙矢加、村上真史、根本聡、高四強、古畑彩子、高木明、小嶋哲人、幣光太郎、村手隆: JAK2

- V617F 変異がもたらす Bcl-X_L 発現増加とその転写調節機序の解明 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 合同総会、横浜 2007.10.13
20. 藤森祐多、沖松秀美、柏木隆宏、三田直美、田中亮子、中島大輔、山田貴之、奥村薫、高木明、村手隆、内田文、野出孝一、小嶋哲人: アンチトロンビン欠損症と拡張型心筋症の合併家系における分子病態解析 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 合同総会、横浜 2007.10.13
 21. 祖父江沙矢加、村上真史、根本聡、伊藤裕美、木村有美、高四強、古畑彩子、高木明、小嶋哲人、村手隆: 白血病細胞株における SPHK1 発現と抗癌剤 Daunorubicin 体制との関連 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会 合同総会、横浜 2007.10.11
 22. 三田直美、柏木隆宏、藤森祐多、田中亮子、中島大輔、山田貴之、奥村薫、高木明、村手隆、小嶋哲人: PROS1 遺伝子プロモーター領域内の一塩基置換による先天性プロテイン S 欠損症 第 8 回日本検査血液学会学術集会、福井 2007.7.22
 23. K. Okumura, Y. Fujimori, T. Kashiwagi, N. Sanda, T. Yamada, A. Takagi, T. Murate, T. Iwasaki, A. Katsumi, K. Yamamoto, T. Matsushita, T. Naoe, H. Saito, T. Kojima: Molecular basis of antithrombin deficiency in four Japanese patients with pregnancy-associated thrombosis: antithrombin gene abnormalities including two novel mutations. XXIIInd Congress of ISTH, Geneva, Switzerland 2007.7.11
 24. N. Sanda, Y. Fujimori, T. Kashiwagi, T. Yamada, K. Okumura, A. Takagi, T. Murate, T. Iwasaki, A. Katsumi, K. Yamamoto, T. Matsushita, T. Naoe, H. Saito, T. Kojima: Four novel causative mutations identified in the *PROS1* gene of Japanese deep vein thrombosis patients with protein S deficiency. XXIIInd Congress of ISTH, Geneva, Switzerland 2007.7.10
 25. J. Ishikawa, Y. Sato, S. Takeshita, K. Kokame, R. Kimura, S. Honda, T. Kawasaki, E. Suehisa, H. Tsuji, S. Madoiwa, Y. Sakata, T. Kojima, M. Murata, Y. Ikeda, T. Miyata: One-Third of Japanese patients with deep vein thrombosis carried the genetic mutations in proteins S, C and antithrombin genes: the sub-group study of blood coagulation abnormality, the study group of research on measures for intractable diseases in Japan. XXIIInd Congress of ISTH, Geneva, Switzerland 2007.7.10
 26. T. Yin, S. Takeshita, Y. Sato, T. Sakata, Y. Shin, S. Honda, T. Kawasaki, H. Tsuji, S. T. Kojima, Madoiwa, Y. Sakata, M. Murata, Y. Ikeda, T. Miyata: A large deletion of the *PROS1* gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency. XXIIInd Congress of ISTH, Geneva, Switzerland 2007.7.10
 27. H. Okada, S. Kunishima, M. Hamaguchi, A. Takagi, K. Yamamoto, J. Takamatsu, T. Matsushita, H. Saito, T. Kojima, T. Yamazaki: The protein S thrombin sensitive region contributes regulation of warfarin treated des-carboxylated protein S secretion: a study of a novel splice site mutation of protein S gene and its molecular consequences. XXIIInd Congress of ISTH, Geneva, Switzerland 2007.7.9
- [図書](計7件)
1. 奥村薫、小嶋哲人: I. 基礎 3. 血友病の病態 3) 血友病 B の分子病態 血友病の基礎と臨床 白幡聡編 医歯ジャーナル社 東京 pp52-59, 2009.
 2. T. Kojima and H Saito: Hypercoagulable States. K. Tanaka, and E.W. Davie, eds; **Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008.** pp.507-520, Springer, printed in Japan, 2008.
 3. 小嶋哲人: In 抗凝固薬の適正な使い方(第2版) 櫻川信男 / 上塚芳郎 / 和田秀夫編 Chapter 4. その他の抗凝固薬 Paragraph 1. ヘパリン、低分子量ヘパリン 医歯薬出版株式会社 東京 pp 267-284, 2008.
 4. 小嶋哲人: In 講義録 血液・造血器疾患 小澤敬也 / 直江知樹 / 坂田洋一編 I. 血液・造血器を深く知るための基本講義 B. 止血・凝固システムを学ぶ 凝固系制御機構 株式会社メディカルビュー社 東京 pp 32-35, 2008.
 5. 小嶋哲人: Part 4. Xa 阻害薬の薬理的特徴をみる 1. 抗凝固薬の歴史と Xa 阻害薬の開発目的を探る Xa 阻害薬のすべて 池田康夫 / 坂田洋一 / 丸山征郎: 編 先端医学社 東京 pp 68-75, 2007.
 6. 小嶋哲人: 先天性アンチトロンビン欠損症 C. 血小板・凝固線溶「専門医のための薬物療法 Q&A: 血液」押味和夫 / 長澤俊郎 / 小松則夫: 編 中外医学社 東京 pp

359-368, 2007.

7. 岩崎年宏、小嶋哲人：先天性血栓性疾患の
治療法 v. 凝固・血小板「EBM 血液疾患
の治療 2008-2009」押味和夫/別所正美/
岡本真一郎/加藤 淳：編 中外医学社
東京 pp 520-526, 2007.

〔産業財産権〕

出願状況（計1件）

名称：血液凝固第VII因子プロモーターの活
性化剤及びその利用

発明者：本多隆、高松純樹、豊田秀徳、山本
晃士、後藤秀実、小嶋哲人

権利者：国立大学法人名古屋大学

種類：特願 2007

番号：2007-22045

出願年月日：2007.8.27

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

[http://hes.met.nagoya-u.ac.jp/KENSAWEB/
labo/blood/index.html](http://hes.met.nagoya-u.ac.jp/KENSAWEB/
labo/blood/index.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小嶋 哲人 (KOJIMA TETSUHIITO)

名古屋大学・医学部(保健学科)・教授

研究者番号：40161913

(2) 研究分担者

松下 正 (MATSUSHITA TADASHI)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30314008

高木 明 (TAKAGI AKIRA)

名古屋大学・医学部(保健学科)・助教

研究者番号：30135371

山本 晃士 (YAKMAMOTO KOJI)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90362251