

令和 5 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：2020～2022

課題番号：20K07799

研究課題名(和文) 分子異常フィブリノゲンの細胞外マトリックス機能に与える影響の評価と重要部位の同定

研究課題名(英文) Evaluation for extra-cellular function of dysfunctional fibrinogen and identification of its important residues

研究代表者

奥村 伸生 (Okumura, Nobuo)

信州大学・学術研究院保健学系・特任教授

研究者番号：60252110

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)：ヒト血管内皮細胞を用いた管状構造形成能はB<sub>G15C</sub>-Fbg添加では正常Fbgより分岐がなく短く太い構造が観察された。内皮間葉転換能では形態変化と間葉系マーカーmRNA定量とも、いずれの変異型Fbgも正常Fbgと有意差を認めなかった。ヒトTHP-1細胞のM0-マクロファージ(M<sub>0</sub>)からM1-あるいはM2-M<sub>1</sub>分化への影響では、健常者Fbgにおいて増強したM1-M<sub>1</sub>への分化がB<sub>Gly15Cys</sub>-Fbgでは完全に抑制されたが、他の異常Fbgでは抑制されなかった。

以上より、B<sub>G15C</sub>変異Fbgでは健常人・他の異常Fbgに比較して管状構造形成能、M1-M<sub>1</sub>分化能に対する影響が強く疑われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フィブリノゲン(Fbg)は血液凝固・線溶系に関与するのみならず、細胞外マトリックス(ECM)として蛋白沈着・血管新生・創傷治癒・炎症などに関与している。しかし、ECM機能に関しては正常Fbgを用いて研究されているだけで、凝固機能異常Fbgを用いた研究はほとんど行われてこなかった。

我々はこれまでに同定したA<sub>R16</sub>、B<sub>G15</sub>、R<sub>275</sub>、N<sub>308</sub>などの凝固機能異常血漿Fbgを用いてECM機能を検討した。その結果、B<sub>G15C</sub>変異Fbgでは健常人・他の異常Fbgに比較して管状構造形成能、M1-M<sub>1</sub>分化能に対する影響が強く疑われた。このことは患者のQOL向上の指導に有益な知見となった。

研究成果の概要(英文)：We observed that less branched, shortened, and thicker tubular formation derived from HUVEC plated with B<sub>beta</sub>G<sub>15C</sub>-Fbg than normal fibrinogen. In the presence of dysfunctional fibrinogen, endothelial-to-mesenchymal transition of HUVEC were not occurred by morphological observation and quantification of mesenchymal marker-mRNA. The THP-1 cell differentiation from M<sub>0</sub>-macrophage to M<sub>1</sub>-macrophage in the presence of normal fibrinogen was inhibited by the addition of B<sub>beta</sub>G<sub>15C</sub>-Fbg, however not by other dysfunctional fibrinogens.

In conclusion, these observations suggested that patients with dysfunctional B<sub>beta</sub>G<sub>15C</sub>-Fbg affects the tubular formation and differentiation of M<sub>1</sub>-macrophage than healthy people and patients with other dysfunctional fibrinogens.

研究分野：molecular biology

キーワード：フィブリノゲン 異常フィブリノゲン 管状構造形成能 M1-M<sub>1</sub> 分化 アミロイド 1-42 細胞遊走能 内皮間葉転換能 NETs形成能

## 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。しかし、Fbgは血管内において血液凝固・線溶系に関与するのみならず、血管外において細胞外マトリックスとして種々の蛋白沈着・血管新生・創傷治癒・炎症などに関与していることが知られている。

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、無Fbg血症の3種類に分類される。我々はすでに30年近く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22種類の同定・報告を行ってきた。しかし、Fbg機能異常症といっても、それは血液凝固・止血・血栓形成における機能低下・機能亢進を来すという意味の診断名である。

今回我々は、先天的に凝固異常を来すFbg機能異常症の血漿Fbgの細胞外マトリックスとして蛋白沈着・血管新生・創傷治癒・炎症に関連する機能に異常があるかないかを研究すること、およびそれらに異常を来した場合にはそれぞれの機能に重要な部位・構造はどこであることを明らかにしたいと考えた。

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が急速に進み、Fbn網が形成される。Fbgの構造とFbn重合反応に重要な部位とそのアミノ酸変異などに基づくFbg機能異常症については図1に示した。

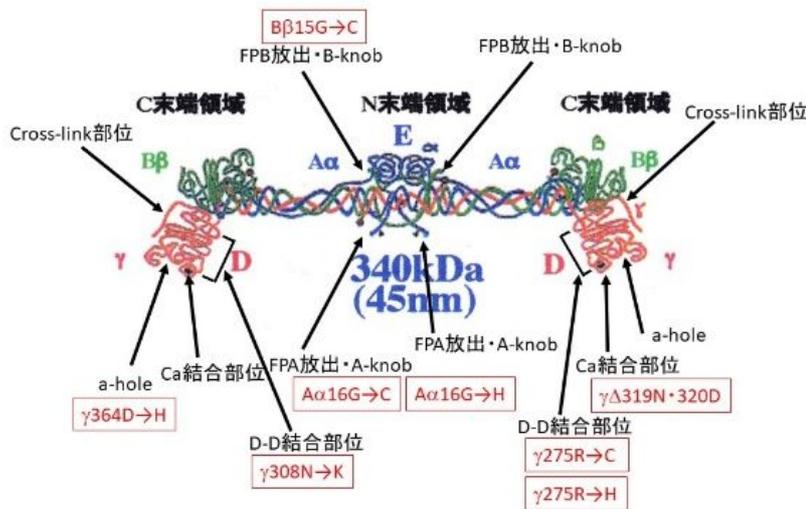


図1 フィブリノゲンの構造と異常症の変異部位

## 2. 研究の目的

目的の第一は、正常Fbgを用いて細胞外マトリックス機能を評価する方法を確立すること。第二は、我々の研究室で保有しているFbn転換に関係する種々の部位に機能異常を有する異常Fbg8種類を用いてその機能に異常があるのかどうかを検討すること。第三に、その機能に関与するFbgの重要部位・構造を明らかにすることである。

今回の研究ではFbgの細胞外マトリックス機能として、アミロイド1-42の結合能、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)の遊走能、HUVECを用いた管状構造形成能、HUVECを用いた内皮間葉転換能、好中球のNeutrophil Extracellular traps(NETs)形成能、マクロファージ(M $\phi$ )の分化能の6種類について評価法を確立するとともに、機能異常Fbgの細胞外マトリックス機能異常を明らかにすること、それにより患者QOLの向上につながる可能性を探求する。

### 3. 研究の方法

#### 1) アミロイド1-42の結合能

健常人血漿から精製したFbg、合成A<sub>1-42</sub>ペプチド(ペプチド研究所)、抗A<sub>1-42</sub>マウスモノクローナル抗体(富士フィルム和光純薬 clone; BAN50)、POD標識抗マウスIgG抗体(MBL)を用いてELISA測定系を様々な条件下で検証し、FbgとA<sub>1-42</sub>の結合性を確認する測定系(Fbgプレート)、精製Fbgに合成ペプチドGPRP/GHRPを添加し、FbgをFbn様に構造変化させた測定系(Fbg + GPRP/GHRPプレート)、トロンビンにより生成したFbnを可溶化したフィブリンモノマー(FM)を使用した測定系(FMプレート)を構築する。確立した測定系で患者血漿Fbgを用いて、健常人血漿Fbgと比較する。

#### 2) ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)の遊走能

FbgあるいはFM接着プレートにHUVECを24時間培養し、Mitomycin C処理後、注射針の先で細胞の一部を剥がし、10ng/mLのvascular endothelial growth factor (VEGF)存在下で24時間培養し、一定時間ごとに顕微鏡下で写真撮影し、そのImageJで遊走細胞数をカウントした。

#### 3) 管状構造形成能

正常ヒト皮膚線維芽細胞を72時間培養後、HUVECをFbgあるいはFMと10ng/mLのVEGF存在下で72時間培養し、管状構造の形成をマウス抗ヒトplatelet-endothelial cell adhesion molecule-1(PECAM-1)、二次抗体にALP標識抗マウスIgG抗体を反応し、BCIP/NBTで染色して、管状構造形成を観察した。

#### 4) 内皮間葉転換能(EndMT)

FbgあるいはFMコーティングプレートにHUVECを24時間培養後、10ng/mLのTGF- $\beta$ 2を添加し48時間培養し、形態変化と細胞内の内皮マーカー(CDH5とPECAM1)、間葉系マーカー(CDH2とvimentin)のmRNAを定量RT-PCRで測定した。

#### 5) 好中球のNETs形成能

比重遠心法により精製したヒト好中球を終濃度5 $\mu$ Mの小胞体stress inducerであるA23187(Calcium ionophore)で刺激してNETsを誘導する系にFbgを添加しNETs形成能の変化を観察した。好中球はHoechst33342で核染色し、Sytox Greenで死細胞を染色した後、Carl Zeiss AxioObserverで20分おきに撮影し、ImageJを用いてSytox陽性細胞数をカウントしNETs形成とした。

#### 6) マクロファージ(M $\phi$ )分化能

急性単球性白血病由来の浮遊培養細胞THP-1を終濃度5 $\mu$ Mのphorbol 12-myristate 13-acetate(PMA)で刺激し24時間培養して得たM0-M $\phi$ (接着細胞)をかきとり回収し、精製血漿Fbg 0.3 mg/mLを添加した培養液で培養した。M1-あるいはM2-M $\phi$ への分化はそれぞれTNF- $\alpha$ -mRNA、CD206-mRNA発現量を定量RT-PCRで測定した。

### 4. 研究成果

#### 1) アミロイド1-42の結合能

患者血漿Fbgを用いてアミロイド1-42の結合能を検討した結果、8種類のいずれのFbgも健常人血漿(WT)Fbgと比較して、有意な違いは認められなかった(図2)。

患者血漿Fbgから作製したFMを用いてアミロイド1-42の結合能を検討した結果、いずれのFMも健常人Fbgから作成したFMと比較して、有意な違いは認められなかった。同様に、精製Fbgに合成ペプチドGPRP/GHRPを添加し、FbgをFbn様に構造変化させた測定系の実験を行ったが、FMと同様の結果であった。

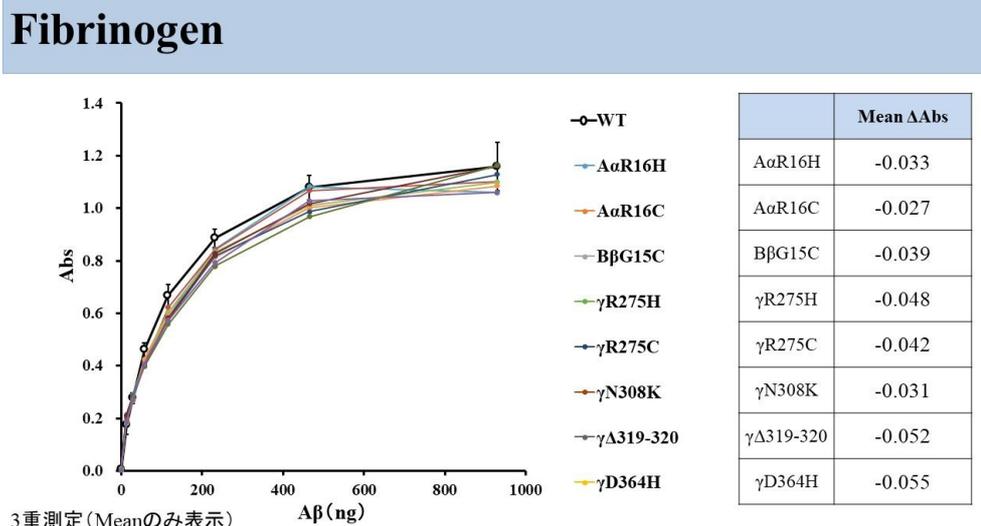


図2 異常フィブリンゲンの アミロイド結合能

## 2) ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)の遊走能

0.03mg/mLのFbg接着条件において0.1mg/mLのFbg接着条件よりも高い遊走能が観察された。0.03mg/mLのFbg接着条件において4種類の患者血漿Fbgについて検討した結果、R275CとD364Hにおいていずれの時間においても、B G15Cにおいては12~24時間において健常者血漿Fbgと比較して低下傾向が認められた。一方、A R16Hにおいてはいずれの測定時間においても健常者Fbgと比較して低下傾向は認められなかった(図3)。

FM接着プレートを用いた実験結果もFbgを用いた結果と同じ傾向であった。

### Fbg coating Normal vs Variants

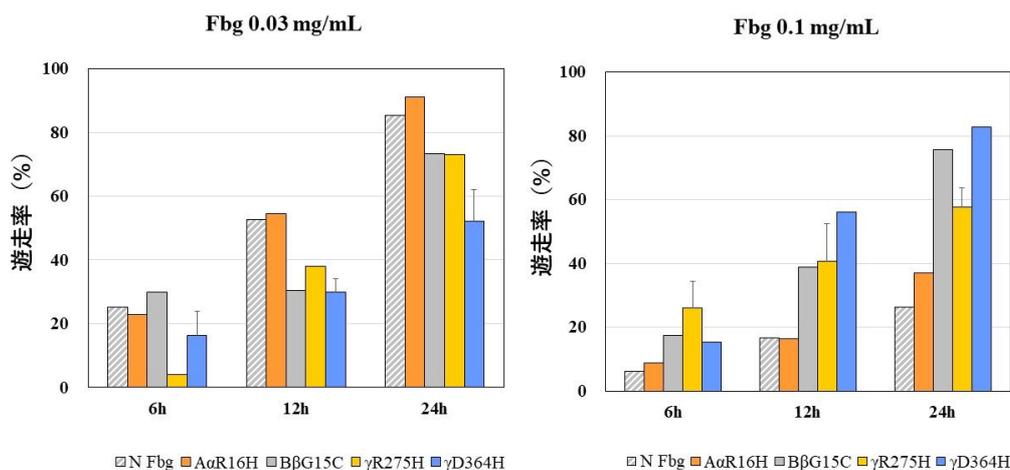


図3 異常フィブリノゲン接着プレートにおける HUVEC の遊走能

## 3) 管状構造形成能

A R16H、B G15C、R275C、D364Hの患者血漿Fbg0.1mg/mL存在下では、健常者血漿Fbg存在下では認められない管状構造の形成が観察されたが、とりわけB G15Cにおいては他の患者Fbgと比較して太く短く分岐の少ない管状構造形成が認められた(図4)。

健常者血漿Fbgから作成したFM0.03mg/mLの存在下ではFbgでは観察されなかった管状構造の形成が認められた。A R16H、B G15C、R275C、D364Hの患者血漿Fbgから作成したFM存在下では、Fbg添加時に比較して管状構造形成の増加が観察された。また、健常者FMと比較して、A R16H由来FMにおいては長い管状構造形成とその増加、R275C、D364H由来FMにおいては短い管状構造形成とその低下、B G15Cにおいては太く短く分岐の少ない管状構造形成とその増加が認められた(data not shown)。

### Add Fbg 0.1 mg/mL Normal vs Variants

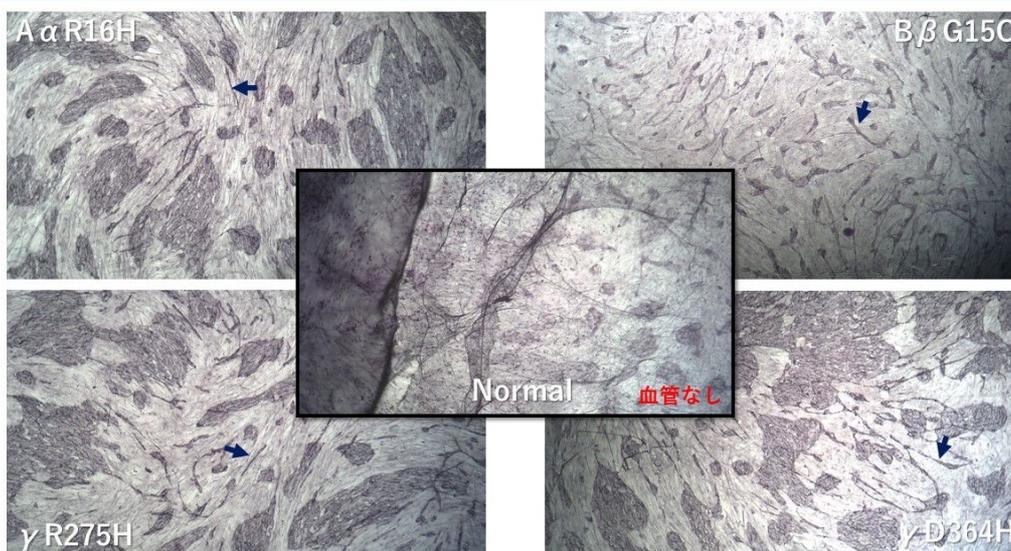


図4 異常フィブリノゲン添加における HUVEC からの管状構造形成

## 4) 内皮間葉転換能(EndMT)

A R16H、B G15C、R275C、D364Hの患者血漿Fbg0.1mg/mL存在下では、内皮系細胞マーカーであるCHD5、PECAM1のいずれのmRNAも健常者Fbg存在下と比較して低下は認められなかった。一方、CHD2、VIMのいずれのmRNAも増加は認められなかった。また、形態変化も観察されなかった。

患者血漿Fbgから作成したFM0.1mg/mLの存在下でもFbg存在下と同じ結果であった。

### 5) 好中球のNETs形成能

市販のFbgを使用した条件設定において、好中球をA23187で刺激すると時間依存的にNETs形成が観察された。さらに、A23187で刺激するときFbgを添加するとNETs形成の抑制がFbg濃度依存的に観察された。

しかし、我々の研究室で精製した健常人血漿Fbgを添加するとNETs形成の抑制が認められなかった。この原因として市販Fbgに微量に存在するplasminogenを疑い、市販のplasminogen除去Fbgで再度実験を行った。その結果は、市販Fbgを使用した結果と変わらなかった。このため、患者血漿Fbgを用いる実験は中止した。

### 6) マクロファージ(M)分化能

健常者血漿Fbg0.3mg/mL存在下で8倍以上に増加したTNF- $\alpha$  mRNAの発現量は、B G15C患者血漿Fbg存在下で著しく低下し、M1-M $\phi$ への分化が抑制された。一方、A R16HとR275Cの患者血漿Fbg存在下では、著しい抑制は観察されなかった。また、健常者血漿Fbg0.3mg/mL存在下ではCD206-mRNAの発現量により判定するM2-M $\phi$ への分化は少し抑制されており、3種の患者血漿Fbgの添加による変化は観察されなかった(図5)。

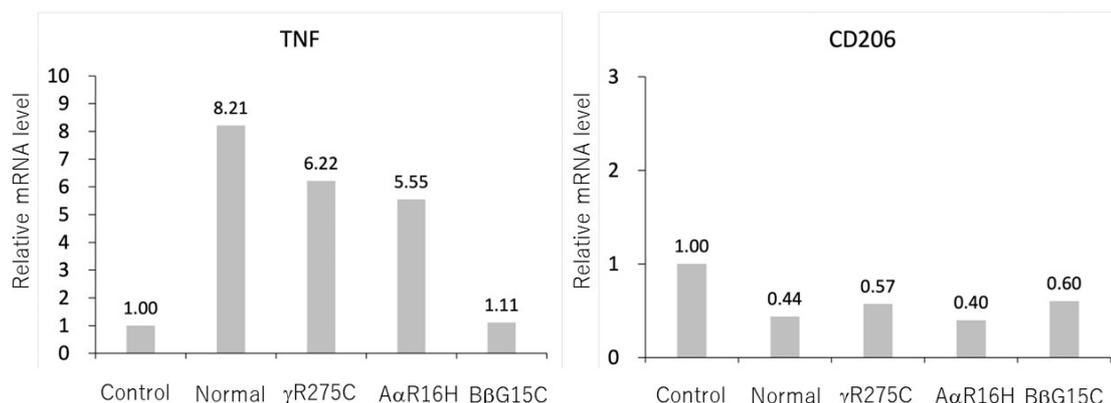


図5 異常フィブリノゲン添加におけるマクロファージ分化能

## 5. 結論及び今後の展望

今回の研究ではFbgの細胞外マトリックス機能として、アミロイド1-42の結合能、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)の遊走能、HUVECを用いた管状構造形成能、HUVECを用いた内皮間葉転換能、好中球のNeutrophil Extracellular traps(NETs)形成能、マクロファージ(M)の分化能の評価法についてを除いて確立することができた。

Fbg機能異常症患者Fbgを用いた上記機能解析において、ヒト血管内皮細胞を用いた管状構造形成能はB G15C-Fbg添加では正常Fbgより分岐が少なく短く太い構造が観察された。また、ヒトTHP-1細胞のM0-マクロファージ(M)からM1-あるいはM2-M $\phi$ 分化への影響では、健常者Fbgにおいて増強したM1-M $\phi$ への分化がB Gly15Cys-Fbgでは完全に抑制された。

以上より、B G15C変異Fbgでは健常人・他の異常Fbgに比較して管状構造形成能、M1-M $\phi$ 分化能に対する影響が強く疑われた。Fbgの細胞外マトリックス機能研究は、Fbg異常症患者の凝固機能以外でのQOL向上のための症状抑制法や治療のための創薬開発につながる可能性を示すことができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13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 Fujimura S, Higuchi Y, Usami Y, Yamaura M, Higuchi T, Terasawa F, Okumura N.	4. 巻 512
2. 論文標題 Changes in serum citrullinated fibrinogen concentration associated with the phase of bacteremia patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Chim ACTA	6. 最初と最後の頁 27-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.10.038	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 Arai S, Kamijo T, Hayashi F, Shinohara S, Arai N, Sugano M, Uehara T, Honda T, Okumura N.	4. 巻 43
2. 論文標題 Screening method for congenital dysfibrinogenemia and hypodysfibrinogenemia using clot waveform analysis with the Clauss method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Lab Hematol	6. 最初と最後の頁 281-289,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijlh.13358	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 Niwa K, Nagata K, Nakagami T, Shimaoka R, Niwa K, Takenaka M, Tanaka K, Okumura N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Congenital Dysfibrinogenemia Presented with Massive Hematomas Formed after Hysterectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 108-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/crcm.2021.104013	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, Kaido T, Yoda M, Arai S, Yamauchi K, Okumura N.	4. 巻 22
2. 論文標題 Recombinant Y278H fibrinogen shows normal secretion from CHO cells, but a corresponding heterozygous patient showed hypofibrinogenemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 5218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22105218	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, 海藤貴大, 依田将宏, 平千明, 樋口由美子, 新井慎平, 竹澤由夏, 奥村伸生.	4. 巻 10
2. 論文標題 28年間で解析した長野県内のフィブリノゲン異常症18家系28例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 長臨技会誌	6. 最初と最後の頁 1-5
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 Arai S, Kamijo T, Kaido T, Yoda M, Shinohara S, Suzuki T, Arai N, Sugano M, Uehara T, Okumura N.	4. 巻 521
2. 論文標題 Automated screening procedure for phenotype of congenital fibrinogen disorder using novel parameters,  min1 c and Ac/ min1 c obtained from clot waveform analysis of Clauss method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinica Chimica ACTA	6. 最初と最後の頁 170-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2021.07.012	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 Yoda M, Kaido T, Kamijo T, Taira C, Higuchi Y, Arai S, Okumura N.	4. 巻 114
2. 論文標題 Novel variant fibrinogen p.C352R produced hypodysfibrinogenemia leading to a bleeding episode and failure of infertility treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematology	6. 最初と最後の頁 325-333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03174-y	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, Arai S, Yamauchi K, Okumura N	4. 巻 114
2. 論文標題 A novel variant fibrinogen, A E11del, demonstrating the important of A E11 residue in thrombin binding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematology	6. 最初と最後の頁 591-598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03200-z	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 Osada M, Maruyama K, Kokame K, Denda R, Yamazaki K, Kunieda H, Hirao M, Madoiwa S, Okumura N, Murata M, Ikeda Y, Watanabe K, Tsukada Y, Kikuchi T	4. 巻 5
2. 論文標題 A novel homozygous variant of the thrombomodulin gene causes a hereditary bleeding disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advance	6. 最初と最後の頁 3830-3838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003814.	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 Kaido T, Yoda M, Kamijo T, Arai S, Taira C, Higuchi Y, Okumura N.	4. 巻 21
2. 論文標題 A novel amino acid substitution, fibrinogen B p.Pro234Leu, associated with hypofibrinogenemia causing impairment of fibrinogen assembly and secretion	5. 発行年 2020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/ijms21249422	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 Yoda M, Kaido T, Taira C, Higuchi Y, Arai S, Okumura N.	4. 巻 196
2. 論文標題 Congenital fibrinogen disorder with a compound heterozygote possessing two novel FGB mutations, one qualitative and the other quantitative	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thromb Res	6. 最初と最後の頁 152-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.08.031	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 Shinozuka J, Okumura N, Nagasawa M, Nishikado M, Kadowaki S, Katsuda I, Imashuku S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Congenital Hypofibrinogenemia in a Neonate with a Novel Mutation in the FGB gene.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Reports	6. 最初と最後の頁 113-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pediatric13010016	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 新井慎平	4. 巻 66
2. 論文標題 フィブリノゲンの偽低値 IgA M蛋白血症	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 1236-1239
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 新井慎平、奥村伸生	4. 巻 34
2. 論文標題 凝固波形解析によるフィブリノゲン異常の検査診断	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会誌	6. 最初と最後の頁 22-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2491/jjsth.34.22	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10件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 関 義信, 牛木隆志, 増子正義, 瀧澤 淳, 曾根博仁, 奥村伸生
2. 発表標題 乾燥人フィブリノゲン製剤の継続輸注で着床・妊娠継続・出産をし得た先天性低フィブリノゲン血症
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 海藤貴大, 上條途夢, 平 千明, 山内一由, 奥村伸生
2. 発表標題 フィブリノゲンにおけるアミノ酸変異B P204Lとフィブリノゲン低下症の関係
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤村哲士, 樋口由美子, 宇佐美陽子, 山浦 洵, 樋口 司, 寺澤文子, 奥村伸生
2. 発表標題 菌血症患者における血清中シトルリン化フィブリノゲンと炎症マーカーの関連
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井慎平、上條途夢、海藤貴大
2. 発表標題 先天性フィブリノゲン異常症の変異フィブリノゲンとアミロイド の結合性の検討
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川 友喜、須江 翼、藤村 哲士、宇佐美 陽子、樋口 由美子
2. 発表標題 好中球細胞外トラップ検出のためのMyeloperoxidase-DNA複合体測定法の基礎的検討
3. 学会等名 第40回日本臨床化学甲信越支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoki Ichikawa, Tsubasa Sue, Satoshi Fujimura, Yoko Usami, Tsukasa Higuchi, Nobuo Okumura, Yumiko Higuchi
2. 発表標題 Validation of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to determine serum citrullinated fibrinogen concentration
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsubasa Sue, Tomoki Ichikawa, Satoshi Fujimura, Tsukasa Higuchi, Nobuo Okumura, Yumiko Higuchi
2. 発表標題 Citrullinated fibrinogen for detection of neutrophil extracellular traps
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大谷ひかる、市川友喜、藤村哲士、須江翼、服部周生、樋口由美子
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症における血中シトルリン化フィブリノゲン濃度の検討
3. 学会等名 第46回長野県臨床検査学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部周生、須江翼、市川友喜、大谷ひかる、藤村哲士、樋口由美子
2. 発表標題 がん細胞株におけるフィブリノゲンのシトルリン化とPAD発現
3. 学会等名 第46回長野県臨床検査学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinpei Arai, Tomu Kamijo, Takahiro Kaido, Sho Shinohara, Takeshi Suzuki, Nobuo Arai, Takeshi Uehara, Nobuo Okumura
2. 発表標題 Novel approach for the phenotypes of congenital fibrinogen disorders using alternative fibrinogen value,  min1 c, obtained from clot waveform analysis
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022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	樋口 由美子  (Higuchi Yumiko)  (40757241)	信州大学・学術研究院保健学系・講師(特定雇用)   (13601)	
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)	
研究 分担者	新井 慎平  (Arai Shinpei)  (70866053)	信州大学・学術研究院保健学系・助教   (13601)	

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
---------	---------