

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591249

研究課題名（和文）線溶系調節因子 PAI-1 制御システムの導入による血友病 A インヒビター治療法の開発

研究課題名（英文）Regulation of plasminogen activator inhibitor-1 promotes the immune response to factor VIII in murine hemophilia A.

研究代表者

窓岩清治 (MADOIWA SEIJI)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：70296119

研究成果の概要（和文）：第 VIII 因子インヒビター陽性血友病 A 患者は、補充療法の止血効果が激減することにより致命的な出血の危険性に晒される。プラスミノゲンアクチベータの特異的中和因子であるプラスミノゲンアクチベータインヒビター 1 (PAI-1) は、線溶機構の動態を決定づける重要な生理的制御因子である。第 VIII 因子欠損マウスと PAI-1 欠損マウスとの交配により新規 FVIII/PAI-1 ダブルノックアウトマウスを作製した。得られた FVIII/PAI-1 ダブルノックアウトマウスは、第 VIII 因子欠損マウスに比べて過剰出血を示したが、妊容性は第 VIII 因子欠損マウス同等であり安定的なマウスコロニーを確立することができた。第 VIII 因子抗原の経静脈的反復感作に対する免疫応答性は、FVIII^{-/-}, -/-PAI-1^{+/+}が 62.6 ± 16.4 BU/mL (n=21) であったのに対して、FVIII^{-/-}, -/-PAI-1^{+/-}では 38.7 ± 22.7 BU/mL (n=13)、FVIII^{-/-}, -/-PAI-1^{-/-}で 10.9 ± 4.8 BU/mL (n=16) と PAI-1 遺伝子を欠損させることにより、明らかに抗体価の減少がみられた。FVIII 反復刺激を行った FVIII/PAI-1 ダブルノックアウトマウスのリンパ節および脾臓では、CD11b⁺細胞や CD45R⁺細胞における MHC-II 抗原提示能の低下とともに、サイトカインプロファイルから T 細胞性アネルギーおよび MHC-Class II CD25⁺FoxP3⁺ 制御性 T 細胞が誘導されていた。世界で初めて作製された FVIII/PAI-1 ダブルノックアウトマウスを用いた解析により、血友病 A 個体における線溶系応答の効果的な制御が、抗原特異的な免疫寛容をもたらしインヒビターの発症を予防する可能性が示された。本マウスや線溶系遺伝子改変システムを用いることにより、線溶系と免疫系との関わりを多角的に具現化できることから、血友病 A インヒビターの発症予防における特異的かつ効率的な新規治療法の開発基盤に繋がる可能性が高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The development of inhibitory antibodies against factor VIII (FVIII) is the enormous impact on hemophilia A patients, who are treated with FVIII products. Plasminogen activator-plasmin system is associated with not only thrombolysis but also various reactions including inflammation. However, little is known about how fibrinolytic components coordinate immune response. Here we show that plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), a regulator of fibrinolytic system, is a key player in controlling immune response in a mouse model of hemophilia A. Genetic deletion of PAI-1 prevented FVIII deficient mice from development of inhibitor formation after repeated loading of FVIII. PAI-1 depletion was associated with decreased major histocompatibility complex class II expression by bone marrow F4/80 positive cells and reduced T cell proliferation. Transplantation of mouse bone marrow cells transduced with a short hairpin RNA sequence targeting PAI-1 as well as administration of synthetic PAI-1 inhibitor caused a significant reduction of anti-FVIII antibody titer in FVIII deficient mice. These results suggest that PAI-1 regulation before FVIII exposure may represent a novel therapeutic option for preventing the development of FVIII inhibitors in hemophilia A patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：血友病A、インヒビター、免疫寛容、第VIII因子欠損マウス、PAI-1欠損マウス

1. 研究開始当初の背景

血友病A患者は、第VIII因子の補充を目的とした第VIII因子製剤の自己注射療法の普及により、関節内出血や筋肉出血などの重篤な出血症状から解放されるようになった。しかしながら第VIII因子製剤の反復投与により、抗第VIII因子同種抗体（第VIII因子インヒビター）が5-25%の頻度で発症する。第VIII因子インヒビター陽性血友病A患者は、補充療法の止血効果が消失ないし激減することにより止血管理がきわめて困難となり、致死的な出血の危険性に常に晒される。現在の血友病臨床においてインヒビター陽性患者に対するインヒビターの制御方法は克服すべき重要課題であり、副作用や経済効率などの観点を含めた新たな免疫寛容誘導法が模索されている段階である。

血友病A患者における第VIII因子インヒビターは、第VIII因子を非自己抗原として認識することにより発生するため、血中に第VIII因子が検出されない遺伝子異常を伴う例での発症率が高い。インヒビターの発生には、抗原提示細胞による抗原の取り込みとプロセッシング後の抗原提示、さらに抗原提示細胞とT細胞およびT細胞とB細胞との相互作用を介して抗体産生に到る多段階反応と捉えることができる。自己抗原を含む抗原特異的免疫寛容の概要は、胸腺組織上皮細胞を介する自己応答性T細胞のクローン除去による中枢性免疫寛容と、リンパ節や脾臓に存在する樹状細胞等を介するクローン麻痺（アネルギー）や非寛容無応答による末梢性免疫寛容から成るとされている。一方、第VIII因子欠損マウスは傷害後致死的な出血をきたし、ヒト重症型血友病Aと類似した表現型を呈するとともに、ヒト第VIII因子に対して強い免疫応答性を示すことから、インヒビター陽性血友病Aの疾患モデルとなり得る。

プラスミノゲンアクチベータ・プラスミン

系（線溶系）が止血栓の溶解のみならず様々な生体反応に深く関与する。特にPAの特異的中和因子であるプラスミノゲンアクチベータインヒビター1（PAI-1）は、線溶機構の動態を決定づける重要な生理的制御因子である。我々はこれまでに、ヒトアレルギー性鼻炎症例の鼻粘膜ではPAI-1の発現が有意に増加しており、この発現動態は卵白アルブミンで感作マウスモデルにおいても認められることを報告してきた。PAI-1欠損マウスにおいてはアレルギー性炎症の成立が抑制され、抗原刺激に対する野生型マウスのTh2優位な反応性に対してTh1優位な免疫応答を示したことなどから、線溶系が免疫応答に対して緻密な制御機構として作用する可能性を示した。

2. 研究の目的

第VIII因子インヒビターの産生制御を目的とし、血友病個体における免疫組織に対する線溶系の効果的な制御が、抗原特異的な免疫寛容をもたらすインヒビターの発症を予防する可能性を探る。特に血友病Aマウスモデルに線溶系調節因子であるPAI-1を効率的に制御するシステムを導入することにより、抗第VIII因子抗体の発生に関わる線溶系と免疫系との有機的な連関について個体レベルのみならず細胞および分子レベルで解明し、血友病Aインヒビター発症の予防と治療に繋げる方法を開発することを目的とする。

1) 第VIII因子の反復刺激により感作された血友病マウスの免疫組織における線溶系因子の発現動態についてPAI-1を主軸に解析を進めた、2) 第VIII因子欠損マウスとPAI-1欠損マウスとの交配によりダブルノックアウトマウスを作製し、3) 作出した第VIII因子/PAI-1ダブルノックアウトマウスに対して、第VIII因子抗原の感作に対する免疫応答性を第VIII因子欠損マウスと比較解析

することにより、PAI-1 欠損による線溶系制御の解除がもたらす免疫寛容誘導における優位性を検証する。

3. 研究の方法

1). 第 VIII 因子/PAI-1 ダブルノックアウトマウス (FVIII/PAI-1dKO) の作成と免疫応答性の解析

(a) 第 VIII 因子感作および免疫寛容血友病 A マウスにおける線溶系因子発現動態の解析：生後 10 週齢以降の第 VIII 因子欠損成体マウスに対してヒト精製第 VIII 因子を 0.05 単位/g 体重、2 週間隔で 4 回以上反復投与すると、ほぼ全例に抗ヒト第 VIII 因子抗体が生じる (Madoiwa S, et al. J Thromb Haemost 2004)。本実験系において、感作過程で発生するインヒビター力価を Bethesda 法により経時的にモニタリングしながら、naïve および第 VIII 因子感作マウス個体より採取した胸腺組織、脾臓、リンパ節などの免疫組織と骨髄組織から、autoMACS および FACS Aria を用いた cell sorting 法により抗原提示細胞 (F4/80+細胞を含む)、CD4+T 細胞、CD4+CD25+FoxP3+ および CD8+制御性 T 細胞、さらに NKT 細胞を単離し、PAI-1 を主軸に u-PA、u-PA 受容体およびプラスミノゲンの発現動態を定量 PCR 法により解析する。さらに新生仔への第 VIII 因子投与あるいは胸腺内第 VIII 因子投与により抗原特異的な免疫寛容を誘導した血友病 A マウスモデル (Madoiwa S, et al. J Thromb Haemost 2009) と比較することにより、線溶因子発現の多寡と免疫応答の関連を探る。

(b) FVIII/PAI-1dKO の作製：

FVIII/PAI-1dKO は、第 VIII 因子遺伝子の X 染色体連鎖性を利用し、gene targeting のための特異的プライマーを用いた genomic PCR 法により遺伝子型を確認することにより作製する。

(c) FVIII/PAI-1dKO を用いた免疫寛容誘導モデルの構築：上述の各マウス群に対して、第 VIII 因子の反復刺激により生じる抗第 VIII 因子抗体を定量し、PAI-1 欠損すなわち線溶系制御の解除がもたらす免疫寛容の優位性について検証する。

(d) PAI-1 欠損によりもたらされる免疫寛容誘導機序の解明：各マウス群リンパ組織より抗原提示細胞および CD4+T 細胞を単離し、3H-チミジンの取り込み率を指標とした第 VIII 因子の in vitro 刺激によるリンパ球刺激試験とともに、CD4+T 細胞における IL-2, IL-4, IL-10 および IFN- γ などのサイトカイン産生能を ELISA 法や FACS を用いて解析することにより、リンパ球の応答性 (第 VIII 因子反応性クローンの消失の有無) や Th1/Th2 バランス (アネルギーの有無)、制御

性 T 細胞誘導能の差異について検討する。

2) PAI-1 RNAi 系による線溶調節因子発現制御システムを導入した血友病 A インヒビター治療法の開発と遺伝子治療への展開：

成体血友病 A マウスに対して PAI-1 RNAi 系を導入し、PAI-1 発現の制御を免疫組織特異的ならびに第 VIII 因子抗原暴露時期特異的に実施し、抗原特異的な免疫寛容誘導法の開発を目指す。

(a) shRNA 導入用レンチウイルスの作製を pLL3.7 に PAI-1 shRNA 塩基を組み込むことにより行う。PAI-1 shRNA ウイルスベクターを血友病マウス由来骨髄細胞

c-kit+sca-1+Lin- (KSL) 分画や胸腺上皮細胞へ感染させ、GFP 発現を指標に PAI-1 遺伝子ノックダウン細胞をソーティングにより単離後、放射線照射レシピエントマウスあるいは胸腺組織へ移植し、PAI-1 shRNA 導入血友病 A マウスを作製する。

(b) PAI-1 shRNA 導入血友病 A マウスに対して第 VIII 因子刺激を加えることにより、抗第 VIII 因子抗体産生の有無、免疫組織での線溶動態の解析、サイトカイン産生能および in vitro での第 VIII 因子刺激に対する増殖能を、PAI-1 cDNA スクランブル塩基配列を導入した細胞移植マウスと比較解析する。

4. 研究成果

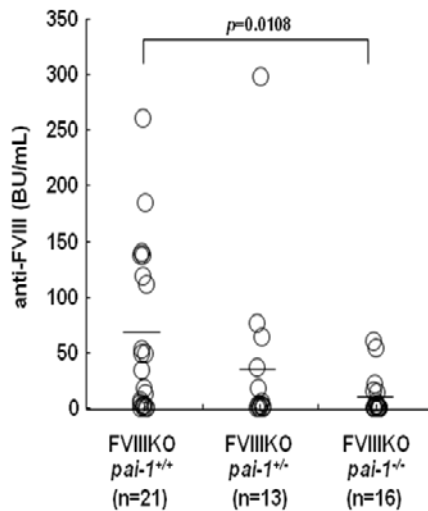
第 VIII 因子欠損マウスと PAI-1 欠損マウスとの交配により新規 FVIII/PAI-1 ダブルノックアウトマウスを作製した。得られた FVIII/PAI-1 ダブルノックアウトマウスは、第 VIII 因子欠損マウスに比べて過剰出血を示したが、妊容性は第 VIII 因子欠損マウス同等であり、安定的なマウスコロニーを確立することができた。

第 VIII 因子抗原の経静脈的反復感作に対する免疫応答性は、FVIII-/y, -/-PAI-1+/+ が 62.6 ± 16.4 BU/mL (n=21) であったのに対して、FVIII-/y, -/-PAI-1+/- では 38.7 ± 22.7 BU/mL (n=13)、FVIII-/y, -/-PAI-1-/- で 10.9 ± 4.8 BU/mL (n=16) と PAI-1 遺伝子を欠損させることにより、明らかに抗体価の減少がみられた。一方 tetanus toxoid 腹腔内投与による免疫応答は PAI-1 遺伝子欠損の影響を受けなかった (FVIII-/y, -/-PAI-1+/+ 1.14 ± 0.07 AU, n=8 vs FVIII-/y, -/-PAI-1-/- で 1.15 ± 0.14 AU, n=10)。

FVIII 反復刺激を行った FVIII/PAI-1 ダブルノックアウトマウスのリンパ節および脾臓では、CD11b+細胞や CD45R+細胞における MHC-II 抗原提示能の低下とともに、サイトカインプロファイルから T 細胞性アネルギーおよび MHC-Class II CD25+FoxP3+制御性 T 細胞が

誘導されていた。

図. 抗第VIII因子インヒター産生におけるPAI-1発現制御の効果



Madoiwa S. et al. preparing for submission

PAI-1 RNAi 系による線溶調節因子発現制御システムを導入した血友病 A インヒター治療への展開するために、PAI-1 shRNA ウイルスベクターを FVIII 因子欠損マウス由来骨髓細胞 *c-kit*⁺*sca-1*⁺*Lin*⁻ 分画に感染させ細胞移植した PAI-1 shRNA 導入 FVIII 欠損マウスモデルを作成した。本マウスは PAI-1 scrRNA 導入個体と比較して FVIII 反復刺激後の抗体価が有意に低下していた。

世界で初めて作製された FVIII/PAI-1 ダブルノックアウトマウスを用いた解析により、血友病 A 個体における線溶系応答の効果的な制御が、抗原特異的な免疫寛容をもたらすインヒターの発症を予防する可能性が示されたものと考えられる。免疫系制御に線溶系が積極的に関わるとする知見は新しく、本マウスや線溶系遺伝子改変システムを用いることにより、線溶系と免疫系との関わりを多角的に具現化できることから、血友病 A インヒターの発症予防における特異的かつ効率的な新規治療法の開発基盤に繋がる可能性が高いと考えられる。

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 17 件)

Suzuki, S., Iwamoto, M., Saito, Y., Fuchimoto, D., Sembon, S., Suzuki, M., Mikawa, S., Hashimoto, M., Aoki, Y., Najima, Y., Takagi, S., Suzuki, N., Suzuki, E., Kubo, M., Mimuro, J., Kashiwakura, Y., Madoiwa, S., Sakata, Y., Perry, A. C. F., Ishikawa, F., Onishi, A. Il2rg Gene-Targeted Severe Combined Immunodeficiency (SCID) Pigs. Cell Stem

Cell. 2012. *in press*.

Madoiwa, S., Kobayashi, E., Kashiwakura, Y., Sakata, A., Yasumoto, A., Ohmori, T., Mimuro, J., and Sakata, Y. Immune response against serial infusion of factor VIII antigen through an implantable venous-access device system in haemophilia A mice. Haemophilia. 2012; 18: e323-330.

Ohmori, T., Yano, Y., Sakata, A., Ikemoto, T., Shimpo, M., Madoiwa, S., Katsuki, T., Mimuro, J., Shimada, K., Kario, K., et al. 2012. Lack of association between serum paraoxonase-1 activity and residual platelet aggregation during dual anti-platelet therapy. Thromb Res 129:e36-40.

Norimatsu, Y., Ohmori, T., Kimura, A., Madoiwa, S., Mimuro, J., Seichi, A., Yatomi, Y., Hoshino, Y., and Sakata, Y. 2012. FTY720 improves functional recovery after spinal cord injury by primarily nonimmunomodulatory mechanisms. Am J Pathol 180:1625-1635.

Watanabe, H., Madoiwa, S., Sekiya, H., Nagahama, Y., Matsuura, S., Kariya, Y., Ohmori, T., Mimuro, J., Hoshino, Y., Hayasaka, S., et al. 2011. Predictive blood coagulation markers for early diagnosis of venous thromboembolism after total knee joint replacement. Thromb Res 128:e137-143.

Dokai, M., Madoiwa, S., Yasumoto, A., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Sakata, A., Makino, N., Ohmori, T., Mimuro, J., and Sakata, Y. 2011. Local regulation of neutrophil elastase activity by endogenous alpha1-antitrypsin in lipopolysaccharide-primed hematological cells. Thromb Res 128:283-292.

Madoiwa, S., Tanaka, H., Nagahama, Y., Dokai, M., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Sakata, A., Yasumoto, A., Ohmori, T., Mimuro, J., et al. 2011. Degradation of cross-linked fibrin by leukocyte elastase as alternative pathway for plasmin-mediated fibrinolysis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. Thromb Res 127:349-355.

Ohmori, T., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Madoiwa, S., Mimuro, J., Honda, S., Miyata, T., and Sakata, Y. 2010. Vinculin activates inside-out signaling of integrin alphaIIb beta3 in Chinese hamster ovary cells. Biochem Biophys Res Commun 400:323-328.

Wada, H., Hatada, T., Okamoto, K., Uchiyama, T., Kawasugi, K., Mayumi, T., Gando, S., Kushimoto, S., Seki, Y., Madoiwa, S., et al. 2010. Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC. *Am J Hematol* 85:691-694.

Okamoto, K., Wada, H., Hatada, T., Uchiyama, T., Kawasugi, K., Mayumi, T., Gando, S., Kushimoto, S., Seki, Y., Madoiwa, S., et al. 2010. Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res* 126:74-78.

Ohmori, T., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Madoiwa, S., Mimuro, J., Furukawa, Y., and Sakata, Y. 2010. Vinculin is indispensable for repopulation by hematopoietic stem cells, independent of integrin function. *J Biol Chem* 285:31763-31773.

Ishiwata, A., Mimuro, J., Mizukami, H., Kashiwakura, Y., Yasumoto, A., Sakata, A., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ono, F., Shima, M., et al. 2010. Mutant macaque factor IX T262A: a tool for hemophilia B gene therapy studies in macaques. *Thromb Res* 125:533-537.

Mimuro, J., Mizuta, K., Kawano, Y., Hishikawa, S., Hamano, A., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Ohmori, T., Madoiwa, S., Kawarasaki, H., et al. 2010. Impact of acute cellular rejection on coagulation and fibrinolysis biomarkers within the immediate post-operative period in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 14:369-376.

Wada, H., Asakura, H., Okamoto, K., Iba, T., Uchiyama, T., Kawasugi, K., Koga, S., Mayumi, T., Koike, K., Gando, S., Madoiwa, S., et al. 2010. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 125:6-11.

Ishiwata, A., Mimuro, J., Mizukami, H., Kashiwakura, Y., Takano, K., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ozawa, K., and Sakata, Y. 2009. Liver-restricted expression of the canine factor VIII gene facilitates prevention of inhibitor formation in factor VIII-deficient mice. *J Gene Med* 11:1020-1029.

Madoiwa, S., Yamauchi, T., Kobayashi, E., Hakamata, Y., Dokai, M., Makino, N., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Ohmori, T., Mimuro, J., et al. 2009. Induction of factor VIII-specific unresponsiveness by intrathymic factor VIII injection in murine hemophilia A. *J Thromb Haemost*

7:811-824.

Ishikawa, J., Okada, H., Kato, H., Takeshita, S., Honda, S., Kawasaki, T., Suehisa, E., Tsuji, H., Madoiwa, S., Sakata, Y., et al. 2009. Association of Asn221Ser mutation in tissue factor pathway inhibitor-beta with plasma total tissue factor pathway inhibitor level. *Blood Coagul Fibrinolysis* 20:22-26.

Miyata, T., Sato, Y., Ishikawa, J., Okada, H., Takeshita, S., Sakata, T., Kokame, K., Kimura, R., Honda, S., Kawasaki, T., Madoiwa, S., et al. 2009. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 124:14-18.

〔学会発表〕(計 26 件)

窓岩清治: 血友病の基礎と臨床-血友病インヒビター発生と免疫寛容 第 115 回日本小児科学会学術集会教育セミナー 2012 年 4 月 20 日 福岡

窓岩清治: 静脈血栓塞栓症に対する経口抗凝固療法の全国調査と自己モニタリングへの展開 第 7 回肺血栓塞栓症研究会 2011 年 11 月 1 日 宇都宮市

窓岩清治: DIC の病態-血栓溶解機構を把握する臨床的意義- 第 9 回北陸血栓研究会特別講演 2011 年 10 月 29 日 金沢

Madoiwa S., et al. Leukocyte elastase contributes to degradation of cross-linked fibrin in sepsis-induced DIC. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11 2011, Nagoya, Japan.

窓岩清治: 造血管悪性腫瘍と DIC-その病態と診断 第 73 回日本血液学会学術集会コーポレートセミナー 2011 年 10 月 14 日 名古屋

窓岩清治: 血友病インヒビター発生に関する考察-動物モデルを用いた免疫寛容誘導法の研究-血友病 PUPs 研究会 2011 年 9 月 3 日 東京

Madoiwa S., et al. Degradation of cross-linked fibrin by leukocyte elastase as alternative pathway for plasmin-mediated fibrinolysis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. 23rd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 26, 2011, Kyoto, Japan.

Madoiwa S., et al. Leukocyte elastase as an alternative pathway for fibrinolysis. 57th Annual SSC Meeting, July 24, 2011, Kyoto, Japan.

窓岩清治: 敗血症における白血球エラスター

ぜの作用 第5回SIRS-DIC研究会 2011年7月1日 宇都宮

窓岩清治：線溶系から捉えたDICの病態-血栓溶解をどのように把握するか- 第13回大阪DIC研究会特別講演 2011年6月22日 大阪市

窓岩清治：サイトカインストーム、特に敗血症DICにおける血栓溶解と白血球エラスターゼ 第5回サイトカインストーム研究会 2011年2月4日 宇都宮市

窓岩清治：DICの病態と線溶系 2011日本DIC研究会 2011年1月29日 東京

窓岩清治：血栓溶解の基礎と血栓溶解療法のガイドライン：血栓溶解薬-特徴と保険適応 第5回日本血栓止血学会学術標準化委員会血栓溶解部会シンポジウム 2010年10月30日 東京

窓岩清治、他：DICの病態・診断・治療～新規&分子マーカーの意義～敗血症DICにおける白血球エラスターゼによる血栓溶解の臨床的意義 第5回日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会シンポジウム 2010年10月30日 東京

窓岩清治、他：マイクロポート植え込み成体血友病Aマウスを用いた第VIII因子頻回刺激に対する免疫応答能の解析 第72回日本血液学会学術集会 2010年9月24日 横浜

窓岩清治、他：敗血症における白血球エラスターゼの造血制御機構 第33回日本血栓止血学会学術集会 2010年4月23日 鹿児島

窓岩清治：担癌患者における血栓塞栓症 第8回日本臨床腫瘍学会学術集会教育講演 2010年3月19日 東京

窓岩清治：敗血症DICにおける血栓溶解機構のモニタリング 第11回侵襲と生体反応研究会 2010年2月27日 東京

窓岩清治：敗血症における白血球エラスターゼの造血制御機構 第7回血液・血管フォーラム 2009年12月5日 北九州

窓岩清治：感染症DICを考慮した現厚生労働省診断基準の検討 第4回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム 2009年11月21日 東京

窓岩清治：線溶系からDICを捉える 第20回九州血管血栓フォーラム 2009年11月7日 熊本

窓岩清治：悪性腫瘍と凝固線溶系 第47回東北血栓止血研究会 2009年9月12日 福島

Madoiwa S., et al. Intrathymic administration of Factor VIII results in immune tolerance by induction of Factor VIII-specific regulatory T cells in murine hemophilia A. 22nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 16, 2009, Boston, USA.

窓岩清治：DICにおける線溶系のモニタリング-その臨床的意義を考える 第10回日本検査血液学会学術集会セミナー 2009年7月4日 山梨

Madoiwa S., et al. Development of immune tolerance induction by intrathymic administration of Factor VIII in murine hemophilia A. 2009 East Asia Hemophilia Forum June 7, 2009, Kitakyushu.

窓岩清治：敗血症における凝固線溶系異常 第32回日本血栓止血学会学術集会 2009年6月5日 北九州

〔図書〕(計2件)

窓岩清治、他 血液専門医テキスト 2011年 南江堂

窓岩清治、他 血液内科ゴールドデハンドブック 2011年 南江堂

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.jichi.ac.jp/shiketsu/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

窓岩清治 (MADOIWA SEIJI)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号：70296119

(2) 研究分担者

小林英司 (KOBAYASHI EIJI)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号：00245044
大森 司 (OHOMORI TSUKASA)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号：70382843