

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591421

研究課題名(和文) 老化にともなう血栓傾向および血液流動性維持破綻機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of mechanisms under prothrombotic state with aging

研究代表者

山本 晃士 (Yamamoto, Koji)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：90362251

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：自然加齢およびKlotho mouseなどの老化モデルマウスでは、血中および組織における血栓溶解阻害因子plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の発現が亢進しており、一部の腎臓に糸球体内フィブリン血栓を認めた。またエンドトキシン投与や拘束ストレス負荷などの血栓形成刺激に対する老化モデルマウスの反応は対照の若年マウスより強く、PAI-1の遺伝子発現増加や腎糸球体内フィブリン血栓形成は高度であった。以上より、老齢個体における易血栓性のメカニズムとして、PAI-1の発現亢進とPAI-1遺伝子応答の増強が関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Elevated expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), a key molecule in developing thrombosis, was demonstrated in plasma and several tissues of a murine model of aging, e.g., 12-month-old or 24-month-old mice and klotho mutant (kl/kl) mice, in comparison with young mice. Renal glomerular fibrin deposition was also detected in aged mice and klotho mice, suggesting that aged mice are hypercoagulable due to the high expression of PAI-1. Endotoxin challenge and restraint stress induced PAI-1 gene expression together with renal fibrin deposition in a murine model of aging. High expression of PAI-1 mRNA corresponded to vascular endothelium and smooth muscle cells, hepatocytes, renal tubular epithelial cells, adrenomedullar cells, cardiomyocytes, and adipose cells in aged mice in response to those stimuli. Thus, aged animals may be hyperresponsive to prothrombotic stimuli through the higher induction of PAI-1 gene compared to young counterparts.

研究分野：医歯薬学

キーワード：血栓症 老化 ストレス 炎症 サイトカイン 線溶 脂肪細胞 PAI-1

1. 研究開始当初の背景

急速な高齢化が進む我が国では、老化にともなって増加する疾患、なかでも生命にかかわり重篤な後遺症を残す心筋梗塞や脳梗塞など血栓性疾患への取り組みが最重要課題である。しかし老化にともなう血液流動性維持機構の破綻や血栓形成傾向の背景にある分子メカニズムについては、ほとんど解明されていない。しかも個体レベルでの研究はほとんど進んでいないというのが実情である。一方、早期老化モデルマウスとして我が国で作成された *Klotho* 遺伝子欠損マウスにおいては、ヒトでの老化様の病理組織学的変化と代謝異常について詳細な検討がなされているが、血栓傾向とその分子病態メカニズムや血液流動性維持の破綻機構についてはほとんど解析が行われていない。このような背景に鑑み、老化にともなう血栓形成傾向および心血管病変進展の分子メカニズムを解明するため、自然加齢マウスおよび *Klotho* 遺伝子欠損マウスを用いて血液凝固線溶因子を標的とした基礎的研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

老化モデルマウスを用い、老化の進行とともに血液凝固線溶因子の組織内発現がどのように変化し、その遺伝子発現変化が血栓形成および血液流動性維持の破綻にどう関与するのかを明らかにすることを目的とする。最終的には、老化個体における向血栓性遺伝子の発現様式とその意義や、種々の刺激・負荷に対する遺伝子発現の反応性を検討し、高齢者における血栓症発症の予防と治療に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

自然加齢マウス(12~24ヶ月齢)および早期老化モデルである *Klotho* マウスとそれらの対照マウスを用いて、組織および血管における向血栓性の血液凝固線溶因子、なかでも主要な血栓溶解阻害因子として位置付けられる plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) と外因系凝固反応の起始因子である tissue factor (TF) の遺伝子発現を real time RT-PCR 法や *in situ* hybridization 法によって分子生物学的に解析し、老化個体に特異的な PAI-1、TF の遺伝子発現様式について検討した。また、上記の老化モデルマウスに種々の向血栓性刺激(菌体毒素投与、心因性ストレス負荷)を加えた後、上記と同様に PAI-1 の遺伝子発現および組織内微小フィブリン血栓の形成過程を解析し、老化個体における易血栓性について検討した。さらに遺伝的 PAI-1 欠損マウスを用い、それらの老化個体において血栓傾向が招来されるかどうか検討した。

4. 研究成果

(1) 老化モデルマウスにおける PAI-1 および TF の発現

12ヶ月齢、24ヶ月齢の自然加齢マウスで

は PAI-1 の血中レベルが若年マウスの数倍に上昇しており、易血栓性を有していると考えられた。自然加齢マウスの主要な組織ごとに PAI-1 および TF mRNA 発現量の定量的解析を real time RT-PCR 法にて行った結果、腎臓、肝臓、肺などの臓器で両遺伝子の高発現を認めた。一方、*Klotho* マウスにおいても PAI-1 の血中レベルは対照とした若年マウスの数倍に上昇しており、腎臓、肝臓、肺などの臓器でも PAI-1 遺伝子の高発現を認めたことから、易血栓性を有していると考えられた。

以上の結果より、老化マウスにおいては潜在的に易血栓性が存在すると考えられた。

(2) 老化モデルマウスに対する心因性ストレス負荷時の PAI-1 発現と血栓形成

12ヶ月齢、24ヶ月齢の自然加齢マウスおよび8週齢の若年マウスに対し、心因性ストレスとして2~20時間の拘束ストレスを負荷し、PAI-1 の血中レベルおよび組織における mRNA 発現と、組織内微小血栓形成につき検討した。拘束ストレス負荷後の血中 PAI-1 抗原量および肝臓、腎臓、副腎、脂肪組織等における PAI-1 mRNA 発現量ともに、老化マウスでは若年マウスに比して著明に増加していた。また *in situ* hybridization 法による解析では、拘束ストレス負荷後の老化マウスにおける腎尿細管上皮細胞、肝細胞、副腎髄質のクロマフィン親和細胞や傍大動脈交感神経節の神経細胞にて PAI-1 mRNA シグナルの増強を認めた。拘束ストレス負荷後の老化マウスにおいてもっとも顕著な PAI-1 mRNA 発現の増強を認めたのは脂肪組織であり、その局在は脂肪細胞に一致していた。一方、拘束ストレス負荷後の老化マウスにおいては腎系球体内や脂肪組織内に微小血栓沈着を認めしたが、若年マウスでは認められなかった。また *Klotho* マウスにおいても、拘束ストレス負荷後の血中 PAI-1 抗原量および肝臓、腎臓、肺、副腎等における PAI-1 mRNA 発現量ともに、対照マウスに比して著明に増加しており、一部の腎系球体には、フィブリン血栓の沈着を認めた。さらに一部の *Klotho* マウスでは、長時間の拘束ストレス負荷により、洞性徐脈による突然死が認められた。

以上の結果より、老化モデルマウスでは心因性ストレスに対する PAI-1 産生反応が著明に亢進し、それが血栓溶解反応を阻害することでストレス起因性血栓症を発症する引き金になっている可能性が考えられた。若年マウスに比して老化マウスでは拘束ストレス負荷後の血中 TNF-alpha 値も著明に増加しており、ストレス反応性の PAI-1 産生亢進は、グルココルチコイドや交感神経系の内因性メディエーターの分泌増加に加え、TNF-alpha など炎症性サイトカインの増加を介したものであると推測された。

(3) 老化モデルマウスに対する菌体毒素投与時の PAI-1 発現と血栓形成

自然加齢マウスおよび若年マウスに対し、血栓形成刺激として菌体毒素（エンドトキシン）を腹腔内投与し、血中 PAI-1 値および臓器における PAI-1 および TF mRNA 発現量を測定した。エンドトキシン投与 4 ~ 8 時間後の自然加齢マウスでは、若年マウスに比して著明な血中 PAI-1 値および血中 TNF-alpha 値の上昇を認め、腎臓、肝臓などにおける PAI-1 および TF mRNA 量の増加も顕著であった。*In situ* hybridization 法にて PAI-1 mRNA の組織内局在を調べた結果、腎臓では糸球体の血管内皮細胞やメサンギウム細胞にて、肝臓では肝実質細胞にて PAI-1 mRNA の高発現を認めた。また自然加齢マウスでは、血中 PAI-1 値の上昇および臓器内 PAI-1 mRNA 発現の増加にともなって、組織内（主として腎糸球体内や肝類洞内）微小血栓沈着も高度に認められた。以上の結果より、老化マウスでは炎症刺激などが加わると臓器における血栓促進因子（PAI-1, TF）の発現が一層高度となり、組織内に微小血栓形成をきたして臓器障害が進行しやすくなることが示唆された。

（４）自然加齢 PAI-1 欠乏マウスにおける血栓形成

血栓形成刺激としての菌体毒素（エンドトキシン）投与および 20 時間拘束ストレス負荷を、若年齢（8 週齢）と老齢（12 ヶ月齢）の遺伝的 PAI-1 欠乏マウスおよびほぼ同齢の野生型マウスに対して行った。エンドトキシン投与 8 時間後の各マウスにて腎糸球体内および脂肪組織内フィブリン血栓沈着を検索したところ、若年個体、老齢個体いずれにおいても、PAI-1 欠乏マウスに比較して野生型で有意に多量のフィブリン沈着を認めた。また PAI-1 欠乏マウスと野生型マウス間でのフィブリン沈着量の差は、老齢個体でより顕著であった。一方、20 時間拘束ストレス負荷後の若年個体では、PAI-1 欠乏マウス、野生型マウスのいずれにも腎糸球体内フィブリン沈着をほとんど認めなかったが、老齢個体では、PAI-1 欠乏マウスに比較して野生型で有意に多いフィブリン血栓沈着を認めた。以上の結果より、エンドトキシン投与および拘束ストレス負荷後の組織内微小血栓形成には、負荷後の PAI-1 発現動態が強く関与していると考えられ、またその関与の程度は加齢依存的に増大することが強く示唆された。

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 33 件)

1. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger I, von Depka-Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Álvarez-Román M-T, Voigt C, Blackman N, Jacobs I, for the

- PROLONG-9FP Investigators Study Group. Long acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: Results of a phase 3 trial. *Blood* (査読有) (印刷中)
DOI: 10.1182/blood-2015-09-669234.
2. Nakamura Y, Ando Y, Takagi Y, Murata M, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Matsushita T, Shima M, Kojima T. Distinct X chromosomal rearrangements in four haemophilia B patients with entire F9 deletion. *Haemophilia* (査読有), Epub ahead of print, 2015.
DOI: 10.1111/hae.12849.
3. Miwa Y, Yazaki S, Suzuki S, Iwasaki K, Haneda M, Yamamoto K, Maruyama S, Onishi A, Kobayashi T. Functional difference between membrane-bound and soluble human thrombomodulin. *Transplantation* (査読有) 99:702-709, 2015.
DOI: 10.1097/TP.0000000000000571.
4. Mizutani N, Inoue M, Omori Y, Ito H, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Nakamura M, Iwaki S, Nakatochi M, Suzuki M, Nozawa Y, Murate T. Increased acid ceramidase expression depends on upregulation of androgen-dependent deubiquitinases, USP2, in a human prostate cancer cell line, LNCaP. *J Biochem* (査読有) 158:309-319, 2015.
DOI: 10.1093/jb/mvv039.
5. Mizutani N, Omori Y, Tanaka K, Ito H, Takagi A, Kojima T, Nakatochi M, Ogiso H, Kawamoto Y, Nakamura M, Suzuki M, Kyogashima M, Tamiya-Koizumi K, Nozawa Y, Murate T. Increased SPHK2 transcription of human colon cancer cells in serum-depleted culture: the involvement of CREB transcription factor. *J Cell Biochem* (査読有) 116:2227-2238, 2015.
DOI: 10.1002/jcb.25173.
6. Nakamura Y, Murata M, Takagi Y, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Kitazawa J, Shima M, Kojima T. SVA retrotransposition in exon 6 of the coagulation factor IX gene causing severe hemophilia B. *Int J Hematol* (査読有) 102:134-139, 2015.
DOI: 10.1007/s12185-015-1765-5.
7. Kovac M, Elezovic I, Mikovic Z, Mandic V, Djordjevic V, Radojkovic D, Lalic-Cosic S, Murata M, Takagi A, Kojima T. High prophylactic LMWH dose successfully suppressed hemostatic activation in pregnant woman with a new prothrombin c.1787G>A mutation. *Thromb Res* (査読有) 135:420-422, 2015.
DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.008.
8. Sato H, Yamamoto K, Kakinuma A, Nakata Y, Sawamura S. Accelerated activation of

- the coagulation pathway during cardiopulmonary bypass in aortic replacement surgery: a prospective observational study. *J Cardiothorac Surg*(査読有) 10:84, 2015.
DOI: 10.1186/s13019-015-0295-9.
9. 池田和眞、井関徹、奥山美樹、山本晃土、金森平和、松崎浩史、室井一男、大戸斉 . 日本輸血・細胞治療学会による学会認定・アフェレーシスナース制度の導入 . 日本輸血細胞治療学会誌 (査読有) 61:567-570, 2015.
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2016/01/061060567.pdf>
 10. 山本晃土 . 加齢と血栓傾向 . 日本血栓止血学会誌 (査読有) 26:265-271, 2015.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjsth/26/3/26_265/_article/-char/ja/
 11. Yamamoto K, Takeshita K, Saito H. Plasminogen activator inhibitor-1 in aging. *Semin Thromb Hemost* (査読有) 40:652-659, 2014.
DOI: 10.1055/s-0034-1384635.
 12. Hayashi M, Takeshita K, Uchida Y, Yamamoto K, Kikuchi R, Nakayama T, Nomura E, Cheng XW, Matsushita T, Nakamura S, Murohara T. Angiotensin II receptor blocker ameliorates stress-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *PLoS One*(査読有)9: e116163, 2014.
DOI: 10.1371/journal.pone.0116163.
 13. Takagi Y, Kato I, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, Kojima T. Antithrombin-resistant prothrombin Yukuhashi mutation also causes thrombomodulin resistance in fibrinogen clotting but not in protein C activation. *Thromb Res* (査読有) 134:914-917, 2014.
DOI: 10.1016/j.thromres.2014.07.040.
 14. Kato I, Takagi Y, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Nakashima T, Kojima T. A complex genomic abnormality found in a patient with antithrombin deficiency and autoimmune disease-like symptoms. *Int J Hematol*(査読有) 100:200-205, 2014.
DOI: 10.1007/s12185-014-1596-9.
 15. Nishida Y, Mizutani N, Inoue M, Omori Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Nozawa Y, Minami Y, Ohnishi K, Naoe T, Murate T. Phosphorylated Sp1 is the regulator of DNA-PKcs and DNA ligase IV transcription of daunorubicin-resistant leukemia cell lines. *Biochim Biophys Acta* (査読有) 1839:265-274, 2014.
DOI: 10.1016/j.bbagr.2014.02.004.
 16. Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. *J Cardiothorac Surg* (査読有) 9:90, 2014.
DOI: 10.1186/1749-8090-9-90.
 17. Inaba H, Takeshita K, Uchida Y, Hayashi M, Okumura T, Hirashiki A, Yoshikawa D, Ishii H, Yamamoto K, Nakayama T, Hirayama M, Matsumoto H, Matsushita T, Murohara T. Recovery of flow-mediated vasodilatation after repetitive measurements is involved in early vascular impairment: Comparison with indices of vascular tone. *PLoS One*(査読有) 9:e83977, 2014.
DOI: 10.1371/journal.pone.0083977.
 18. Murata M, Takagi A, Suzuki A, Okuyama E, Takagi Y, Ando Y, Kato I, Nakamura Y, Murate T, Matsushita T, Saito H, Kojima T. Development of a new laboratory test to evaluate antithrombin resistance in plasma. *Thromb Res* (査読有) 133:293-298, 2013.
DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.021.
 19. Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Toyoda H, Kumada T, Yamamoto K, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J, Goto H. Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon-alfa2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders. *J Med Viro*(査読有) 85:228-234, 2013.
DOI: 10.1002/jmv.23444.
 20. Suzuki N, Kunishima S, Ikejiri M, Maruyama S, Sone M, Takagi A, Ikawa M, Okabe M, Kojima T, Saito H, Naoe T, Matsushita T. Establishment of mouse model of MYH9 disorders: heterozygous R702C mutation provokes macrothrombocytopenia with leukocyte inclusion bodies, renal glomerulosclerosis and hearing disability. *PloS One* (査読有) 8:e71187, 2013.
DOI: 10.1371/journal.pone.0071187.
 21. Djordjevic V, Kovac M, Miljic P, Murata M, Takagi A, Pruner I, Francuski D, Kojima T, Radojkovic D. A novel prothrombin mutation in two families with prominent thrombophilia--the first cases of antithrombin resistance in a Caucasian population. *J Thromb Haemost* (査読有) 11:1936-1939, 2013.
DOI: 10.1111/jth.12367.
 22. Okuyama E, Suzuki A, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito H, Kojima T. Molecular mechanisms of syndecan-4 upregulation by TNF- α in the endothelium-like EAhy926 cells. *J Biochem* (査読有) 154:41-50, 2013.
DOI: 10.1093/jb/mvt024.

23. Mizutani N, Kobayashi M, Sobue S, Ichihara M, Ito H, Tanaka K, Iwaki S, Fujii S, Ito Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Naoe T, Suzuki M, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T. Sphingosine kinase 1 expression is downregulated during differentiation of Friend cells due to decreased c-MYB. *Biochem Biophys Acta* (査読有) 1833:1006-1016, 2013. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.01.001.
24. Suzuki A, Miyawaki Y, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito H, Kojima T. Ribavirin-induced intracellular GTP depletion activates transcription elongation in coagulation factor VII gene expression. *Biochem J* (査読有) 449:231-239, 2013. DOI: 10.1042/BJ20121286.
25. 山本晃土 . フィブリノゲン製剤等の適正使用に対する提言についての意見 . 日本輸血細胞治療学会誌(査読有)59:752-753, 2013. <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2015/03/059050752.pdf>
26. Uchida Y, Takeshita K, Yamamoto K, Kikuchi R, Nakayama T, Nomura M, Cheng XW, Egashira K, Matsushita T, Nakamura H, Murohara T. Stress augments insulin resistance and prothrombotic state – Role of visceral adipose-derived monocyte chemoattractant protein-1. *Diabetes* (査読有) 61:1552-1561, 2012. DOI: 10.2337/db11-0828.
27. Yazaki S, Iwamoto M, Onishi A, Miwa Y, Hashimoto M, Oishi T, Suzuki S, Fuchimoto D, Sembon S, Furusawa T, Liu DG, Nagasaka T, Kuzuya T, Ogawa H, Yamamoto K, Iwasaki K, Haneda M, Maruyama S, Kobayashi T. Production of cloned pigs expressing human thrombomodulin in endothelial cells. *Xenotransplantation* (査読有) 19:82-91, 2012. DOI: 10.1111/j.1399-3089.2012.00696.x.
28. Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Kunishima S, Sakai M, Okamoto K, Matsushita T, Naoe T, Saito H, Kojima T. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med* (査読有) 366:2390-2396, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoal201994.
29. Fujita J, Miyawaki Y, Suzuki A, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Suzuki N, Matsushita T, Saito H, Kojima T. A possible mechanism for Inv22-related F8 large deletions in severe hemophilia A patients with high responding factor VIII inhibitors. *J Thromb Haemost* (査読有) 10:2099-2107, 2012. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04897.x.
30. Ito H, Tanaka K, Hagiwara K, Kobayashi M, Hoshikawa A, Mizutani N, Takagi A, Kojima T, Sobue S, Ichihara M, Suzuki M, Tamiya-Koizumi K, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T. Transcriptional regulation of neutral sphingomyelinase 2 in all-trans retinoic acid-treated human breast cancer cell line, MCF-7. *J Biochem* (査読有) 151:599-610, 2012. DOI: 10.1093/jb/mvs037.
31. Tanaka K, Tamiya-Koizumi K, Hagiwara K, Ito H, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Iwaki S, Fujii S, Nakamura M, Banno Y, Kannagi R, Tsurumi T, Kyogashima M, Murate T. Role of down-regulated neutral ceramidase during all-trans retinoic acid-induced neuronal differentiation in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Biochem* (査読有) 151:611-620, 2012. DOI: 10.1093/jb/mvs033.
32. Suzuki A, Nakashima D, Miyawaki Y, Fujita J, Maki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Teranishi M, Matsushita T, Saito H, Kojima T. A novel ENG mutation causing impaired co-translational processing of endoglin associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Thromb Res*(査読有)129:e200-e208, 2012. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.12.030.
33. 山本晃土 . 産科大量出血の病態と輸血治療 . 日本輸血細胞治療学会誌 (査読有) 58:745-752, 2012. <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2015/03/058060745.pdf>
- 〔学会発表〕(計 18 件)
1. 酒井あゆみ、松永茂剛、館 明子、阿南昌弘、江良澄子、小野義久、高井 泰、齊藤正博、山本晃土、関 博之、前田平生：貯血式自己血における前置・低位胎盤症例の最適な自己血貯血量 . 第 29 回日本自己血輸血学会学術総会シンポジウム, 2016 年 3 月 12 日, 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)
 2. 山本晃土:産科 DIC による大量出血の病態と止血治療 . 第 119 回日本産科麻酔学会学術集会徹底討論, 2015 年 11 月 28 日, 都市センターホテル (東京都千代田区)
 3. Yamamoto K. Accelerated activation of the coagulation pathway during cardiopulmonary bypass in aortic replacement surgery: a suggested hemostatic therapy for critical intraoperative coagulopathy. *Pioneer Century Science World Congress of Cardiothoracic-Renal Disease-2015*, October 30-31, 2015, ワルシャワ (ポーランド)

4. Ikeda K, Iseki T, Yamamoto K, Okuyama Y, Kanamori H, Matsuzaki K, Muroi K, Ohto H. Qualified apheresis nurse certification by the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy to promote safety and efficiency in apheresis through encouraging learning. The 25th Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion, June 27-July 1, 2015, ロンドン (イギリス)
 5. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger-Fasching I, von Depka-Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Román MA, Voigt C, Jacobs I, PROLONG-9FP Investigators. Efficacy and safety results of a phase III pivotal clinical study of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (RIX-FP) in previously treated patients with hemophilia B. XXV Congress, International Society of Thrombosis and Haemostasis, June 20-25, 2015, トロント (カナダ)
 6. 山本晃土: 外科領域の止血不全における線溶亢進と第 XIII 因子の重要性. 第 9 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム, 2015 年 2 月 28 日, 野村コンファレンスプラザ日本橋 (東京都中央区)
 7. 山本晃土: 大量出血時の止血検査と輸血療法. 第 21 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム, 2014 年 10 月 18 日, ひめぎんホール (愛媛県松山市)
 8. Takeshita K, Yamamoto K, Hayashi M, Matsushita T, Murohara T. Irbesartan ameliorates stress-induced prothrombotic state. 22th International Congress of Fibrinolysis and Proteolysis, July 6-9, 2014, マルセイユ (フランス)
 9. 山本晃土: 術中大量出血におけるフィブリノゲンの重要性. 第 36 回日本血栓止血学会総会シンポジウム, 2014 年 5 月 29 日, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市)
 10. 山本晃土, 佐藤秀雄, 澤村成史: 心臓血管外科手術中に起こる DIC の病因と病態 - 実症例における解析 -. 第 36 回日本血栓止血学会総会, 2014 年 5 月 30 日, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市)
 11. 山本晃土: 新鮮凍結血漿の使用指針を見直す. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会シンポジウム, 2014 年 5 月 15 日, 奈良県新公会堂 (奈良県奈良市)
 12. 山本晃土, 佐藤秀雄, 澤村成史: 胸部大動脈瘤手術中におけるトロンピン/フィブリン生成とフィブリノゲン値への影響 - 弁置換術症例との比較 -. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会, 2014 年 5 月 16 日, 奈良県新公会堂 (奈良県奈良市)
 13. 山本晃土: 大量出血時におけるフィブリノゲン製剤の適応と効果. 第 20 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム, 2013 年 10 月 22 日, 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)
 14. Yamamoto K, Takeshita K. Aging accelerates LPS-induced tissue microthrombosis due to increased gene expressions of plasminogen activator inhibitor-1 and some signaling molecules. Gordon Research Conferences (Aging, Biology of), August 11-16, 2013, ルッカ (イタリア)
 15. 山本晃土: 大量出血におけるクリオプレシピテートおよびフィブリノゲン製剤の投与効果. 第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会シンポジウム, 2013 年 5 月 17 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
 16. Yamamoto K. Aging accelerates tissue microthrombosis induced by endotoxin or psychological stress: an increased response of plasminogen activator inhibitor-1 gene with aging. Keystone Symposia (Aging and Diseases of Aging), October 22-27, 2012, シェラトン都ホテル (東京都港区)
 17. 山本晃土: 産科大量出血の病態と輸血治療. 第 48 回日本周産期・新生児医学会シンポジウム, 2012 年 7 月 9 日, 大宮ソニックシティ (埼玉県さいたま市)
 18. 山本晃土: 重症患者に対するアルブミン製剤投与の医学的意義. 第回日本熱傷学会総会, 2012 年 5 月 31 日, 京王プラザホテル (東京都新宿区)
- 〔図書〕(計 4 件)
1. 山本晃土 他, 金芳堂, 新・血栓止血血管学, 2015, 251
 2. 山本晃土 他, 南江堂, 血液専門医テキスト改訂第 2 版, 2015, 584
 3. 山本晃土 他, 文光堂, 基本薬の選び方と使い方のコツ, 2013, 342
 4. 山本晃土 他, 日本臨床社, 別冊日本臨床 血液症候群 (第 2 版) - その他の血液疾患を含めて -, 2013, 767
- 〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
山本 晃土 (YAMAMOTO, Koji)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号: 9 0 3 6 2 2 5 1
- (2) 研究分担者
小嶋 哲人 (KOJIMA, Tetsuhito)
名古屋大学・医学部・教授
研究者番号: 4 0 1 6 1 1 9 3