

令和 2 年 6 月 6 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19910

研究課題名（和文）ゼノフリー型セルフフィーダーシステムによるiPS細胞由来血小板製剤の臨床応用実現

研究課題名（英文）Development zeno-free/self-feeder culture system for an efficient iPSC derived platelet production

研究代表者

田村 彰吾（Tamura, Shogo）

名古屋大学・医学系研究科（保健）・講師

研究者番号：60722626

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、研究代表者が発見した骨髄巨核球・血小板造血微小環境を構成する新規間質細胞「podoplanin (PDPN) 陽性間葉系細胞」をin vitroにおける血小板培養システムに応用し、iPS細胞由来血小板製剤の高効率作製方法を樹立することを目的とした。PDPN陽性間葉系細胞は明らかに巨核球前駆細胞の自己増殖を促進することを確認した。しかし、成熟巨核球から産生される血小板がフィーダーであるPDPN陽性間葉系細胞に接着してしまい、血小板の回収率が極端に低下することも明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

in vitroにおける巨核球・血小板培養効率を向上させるためには骨髄の造血環境の再構築が必須である。本研究は我々が新たに発見したPDPN間葉系細胞をフィーダー細胞として用いたが、静置条件下での培養ではフィーダー細胞への血小板の接着が問題になることを明らかにした。今後は、非静置条件下での培養システムや、血小板産生に関わる分子に着目したピースなどの非フィーダー細胞系の血小板大量産生培養システムの開発が必要になることが示された。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to establish a high efficient in vitro culture system of megakaryocyte/platelet using a novel bone marrow podoplanin (PDPN) positive stromal cells which we previously identified. PDPN positive stromal cells obviously promoted an expansion of megakaryo-progenitor in vitro. However, in the co-culture system with PDPN positive stromal cells and megakaryocytes, we found that platelet collection rate was significantly reduced because of unexpected platelet adhesion onto stromal cells.

研究分野：血液学

キーワード：巨核球 造血微小環境 iPS細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

2010年に誘導型多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell: iPS 細胞)を用いた血小板の *in vitro* 産生技術が開発されて以来、献血に頼らない血小板製剤への応用が期待されている (Takayama N et al. J Exp Med. 2010)。iPS 細胞由来血小板製剤の開発は、各種ヒト白血球抗原 (HLA) およびヒト血小板抗原 (HPA) に対応した適合血小板製剤の調製を可能とし、輸血医療の安全性向上が期待されている。しかし、現状の *in vitro* における血小板産生効率は極めて低く、iPS 細胞由来血小板製剤の作製効率は実臨床の需要を満たすレベルには至っていない。さらに、iPS 細胞からの巨核球の分化誘導はマウスフィーダー細胞に依存するため、製剤として開発を進めるためには培養システムのゼノフリー化達成が必須である。

研究代表者は 2016 年にマウス骨髄内に血小板・巨核球造血微小環境を構築する新規間葉系細胞『PDPN 陽性細網細胞』を発見した (Tamura S et al. Blood. 2016.127(13):1701-10)。骨髄 PDPN 陽性細網細胞は骨髄間葉系幹細胞と類縁の細胞であり、さらに培養条件下でも巨核球・血小板造血促進機能を維持し、巨核球の自己増殖と血小板産生を強く促進する。我々は骨髄間葉系間質細胞による強力な血小板・巨核球造血促進作用に着目し、発見した新規間葉系細胞をフィーダー細胞として応用することで、培養血小板産生効率を劇的に改善する新しい血小板・巨核球培養システムの構築を考案した。

## 2. 研究の目的

本研究の最終目標は iPS 細胞由来血小板製剤の臨床応用推進であり、その基盤的培養システムとして「骨髄間葉系細胞の血小板・巨核球造血制御機能を応用した、高効率血小板産生法『ゼノフリー型セルフフィーダーシステム』の構築」を目的とする。本研究課題では PDPN 陽性細網細胞の巨核球培養フィーダーとしての可能性を検討するために、不死化 PDPN 陽性細網細胞を樹立し、血小板・巨核球培養に対するフィーダーシステムの評価を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 不死化 PDPN 陽性細網細胞の樹立

#### ① ウイルスベクターの作製

骨髄 PDPN 陽性細網細胞の不死化はヒトテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)、もしくはヒトパピローマウイルス(HPV) E6-E7 遺伝子を導入したレトロウイルスを用いて行う。hTERT 導入用の組換えベクタープラスミドは pBABEpuro-hTERT Retroviral Vector (RTV-006, Cell Biolabs 社)を用いる。HPV E6-E7 遺伝子は HPV 感染により癌化した HeLa 細胞からクローニングすることが可能であり、PCR により HPV E6-E7 のインサートを作製後、pBABEpuro-hTERT Retroviral Vector の hTERT 配列と置換して HPV E6-E7 導入用の組換えベクタープラスミドを作製する。次に、遺伝子導入用組換えベクタープラスミドを組換えウイルス産生用細胞である Platinum-E Retroviral Packaging Cell line, ecotopic (RV-101, Cell Biolabs 社)に遺伝子導入する。遺伝子導入 48 時間後の培養上清をウイルスベクター液として回収する。

#### ② PDPN 陽性細網細胞への不死化遺伝子導入

マウス骨髄から分離した骨髄間質細胞にウイルスベクター液を添加し、レトロウイルスを感染させる。24-48 時間後に培養液を交換し、puromycin を添加することでレトロウイルスベクターが組み込まれた細胞を選択する。この段階では種々の骨髄間質細胞が含まれているため、そこから不死化した PDPN 陽性細網細胞を磁気ビーズやセルソーティングで特異的に選択する。さらに得られた不死化 PDPN 陽性細網細胞は限界希釈法などを用いてクローンの選別を行う。

#### ③ 不死化 PDPN 陽性細網細胞機能評価に向けた対照細胞の作製

フィーダー細胞による分化培養系の評価を厳密に行うためには、フィーダー細胞のネガティブコントロール細胞が必要である。我々は PDPN 陽性細網細胞による巨核球・血小板造血促進作用は PDPN 依存的であることを明らかにしている (Tamura S et al. Blood. 2016.127(13):1701-1710)。そこで本研究ではネガティブコントロール細胞として CRISPER/Cas9 技術によるゲノム編集で不死化 PDPN 陽性細網細胞の PDPN ノックアウト株を作製する。ガイド RNA および Cas9 発現用ベクターは Pdpn sgRNA CRISPER/Cas9 All-in-One Lentivector (K3934108, Applied Biological materials 社)を用いる。PDPN ノックアウト不死化 PDPN 陽性細網細胞の選別は磁気ビーズやセルソーティングで行い、最終的に免疫細胞化学染色 (immunocytochemistry: ICC)やフローサイトメトリー法 (FCM)で PDPN のノックアウトを確認する。

### (2) 不死化 PDPN 陽性細網細胞の機能評価

不死化 PDPN 陽性細網細胞の機能評価として、① 巨核球分化成熟促進能と、② 血小板産生促進能の検討を行う。これらの解析に関わる手法はこれまでの研究の過程で確立済みである。

#### ① 巨核球分化成熟促進能の評価

巨核球・血小板造血は、自己増殖能を有する分化期と、巨核球の特徴的な形態である多核化が起こる成熟期にわけられる。そこで本検討では不死化 PDPN 陽性細網細胞存在下における巨核球の自己増殖と多核化の程度をそれぞれ解析する。

不死化 PDPN 陽性細網細胞の monolayer を調製し、巨核球分化誘導因子トロンボポエチン存在下でマウス胎児肝臓もしくはマウス骨髄由来巨核球前駆細胞と共培養する。培養 3 日目の巨核球数を ICC と FCM で解析することで自己増殖促進能を評価する。同時に popidium iodide による核染色と FCM を組み合わせた ploidy 解析を行い多核化（成熟度）の評価を行う。

## ② 巨核球からの血小板産生効率の評価

成熟巨核球から血小板が産生される過程には血小板前駆体の形成が起こる (proplatelet formation: PPF)。血小板産生効率はこの PPF を計測することで評価されることが最も多く、本研究も不死化 PDPN 陽性細網細胞の血小板産生促進能の評価として PPF assay を実施する。前項と同様に不死化 PDPN 陽性細網細胞とマウス巨核球前駆細胞をトロンボポエチン存在下で共培養し、培養 4 日目の proplatelet 形成巨核球の比率を検討する。また、培養 5 日目以降に培養上清中に放出された血小板の数を FCM で計測する。

## (3) PDPN マイクロビーズの作製

Human PDPN cDNA はヒト皮膚リンパ管内皮細胞 (C-12217, タカラバイオ) の cDNA ライブラリーから得る。PDPN の細胞外ドメイン配列を hFC2 融合ベクター (pFUSE-hIgG1-Fc2, InvivoGen) に組み込み、HEK293 細胞に遺伝子導入する。本研究で用いる HEK293 細胞はゼノフリーを達成するために Pro293a 無血清培地 (12-764Q, Lonza) に馴化した細胞を用いる。

hPDPN-hFC2 遺伝子を導入した HEK293 細胞無血清培養液に Protein G 磁気マイクロビーズ (Dynabeads Protein G, ベリタス) を加え、hPDPN-hFC2 をマイクロビーズに固着させる。なお、血小板は遠心処理などの物理的刺激に感受性が高く機能を喪失しやすい。磁気マイクロビーズはビーズと血小板の分離に遠心処理が不要となるため、止血機能を保持した機能性血小板の分離・回収のために極めて有用な担体であると考えられる。

## 4. 研究成果

PDPN 陽性間葉系細胞の巨核球培養フィーダーとしての可能性を検討するために、我々は不死化 PDPN 陽性間葉系細胞を樹立した。マウス培養巨核球との共培養で PDPN 陽性間葉系細胞の巨核球造血促進能を評価したところ、ゲノム編集により作製した PDPN KO 間葉系細胞に比して、PDPN 陽性間葉系細胞は明らかに巨核球前駆細胞の自己増殖を促進することを確認した (図 1)。これは培養下においても PDPN が巨核球の増殖を促進することを示す。しかし、成熟巨核球から産生される血小板がフィーダーである PDPN 陽性間葉系細胞に接着してしまい、血小板の回収率が極端に低下することも明らかになった (図 2)。

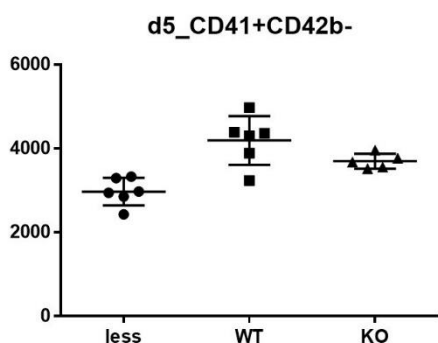


図1. PDPN陽性細網細胞による巨核球前駆細胞の増殖促進

培養5日目の巨核球前駆細胞(CD41+CD42b-)の数をフィーダー細胞なし (less)、WT PDPN陽性細網細胞 (WT)、およびPDPN KO 細胞 (KO) で比較した結果

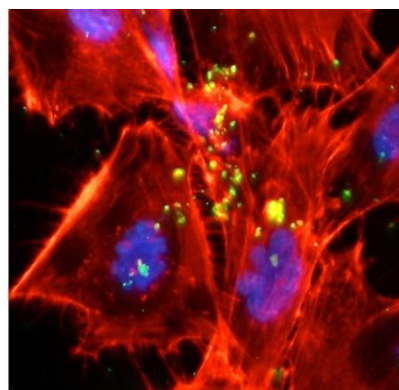


図2. PDPN陽性間葉系細胞への血小板の接着

緑: CD41 (血小板)  
赤: F-actin (PDPN陽性間葉系細胞の細胞骨格)  
青: DAPI (細胞核)

PDPN 陽性間葉系細胞は巨核球造血を増強するフィーダー細胞として有用であったが、産生される血小板がフィーダーに接着するため、結果として血小板回収率が著減する。そこで我々は PDPN の巨核球造血促進作用に着目し、リコンビナント PDPN を固着させたマイクロビーズを作製し、巨核球前駆細胞の増殖を促進させる「巨核球造血支持担体」として応用することを考えた (図 3)。リコンビナント PDPN を human immunoglobulin FC2 domain との融合タンパクとして作製し(以下、hPDPN-hFC2)、hPDPN-hFC2 を Protein G マイクロビーズに結合することで Human

PDPN マイクロビーズを作製した(図 4)。現在、作製した PDPN マイクロビーズの巨核球・血小板造血促進作用の評価を行っている。本研究で構築するマイクロビーズシステムは PDPN のみならず他の巨核球造血促進タンパクとの相乗・相加作用を狙える拡張性の高いシステムである。今後、巨核球造血微小環境を構成する因子がさらに発見された場合は容易にマイクロビーズを改変していくことが可能であり、将来的により高機能なハイブリッドマイクロビーズの構築が期待できる。

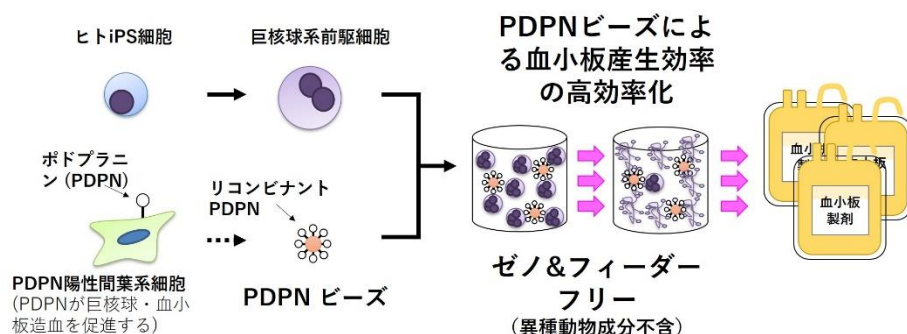


図3. ポドプラニン(PDPN)ビーズシステム概略図

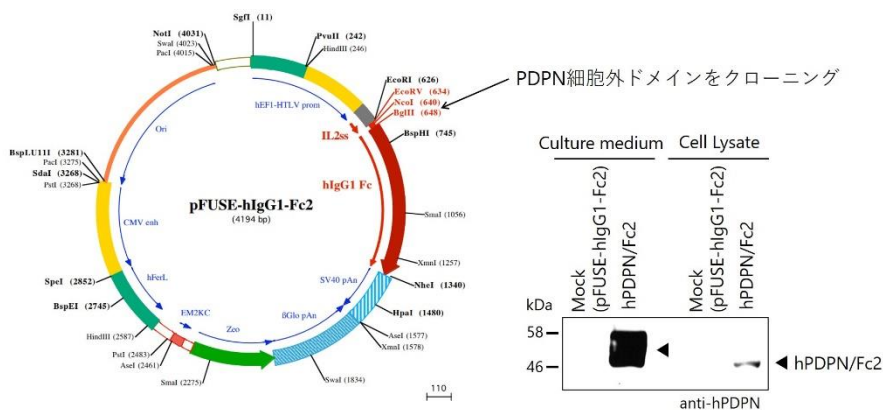


図4. hPDPN/Fc2融合タンパクの作製

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ogawa Mika, Suzuki Nobuaki, Takahashi Nobunori, Tamura Shogo, Suzuki Atsuo, Suzuki Sachiko, Hattori Yuua, Kakiyama Misaki, Kanematsu Takeshi, Kojima Toshihisa, Katsumi Akira, Hayakawa Fumihiko, Kojima Tetsuhito, Ishiguro Naoki, Kiyoi Hitoshi, Matsushita Tadashi	4. 巻 188
2. 論文標題 Higher FVIII:C measured by chromogenic substrate assay than by one-stage assay is associated with silent hemophilic arthropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 103 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.01.003	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 Inoue Osamu, Osada Makoto, Nakamura Junya, Kazama Fuminori, Shirai Toshiaki, Tsukiji Nagaharu, Sasaki Tomoyuki, Yokomichi Hiroshi, Dohi Tomotaka, Kaneko Makoto, Kurano Makoto, Oosawa Mitsuru, Tamura Shogo, Satoh Kaneo, Takano Katsuhiko, Miyauchi Katsumi, Daida Hiroyuki, Yatomi Yutaka, Ozaki Yukio, Suzuki-Inoue Katsue	4. 巻 110
2. 論文標題 Soluble CLEC-2 is generated independently of ADAM10 and is increased in plasma in acute coronary syndrome: comparison with soluble GPVI	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 285 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1007/s12185-019-02680-4">https://doi.org/10.1007/s12185-019-02680-4</a>	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 Tamura Shogo, Hashimoto Erika, Suzuki Nobuaki, Kakiyama Misaki, Odaira Koya, Hattori Yuna, Tokoro Mahiru, Suzuki Sachiko, Takagi Akira, Katsumi Akira, Hayakawa Fumihiko, Suzuki Atsuo, Okamoto Shuichi, Kanematsu Takeshi, Matsushita Tadashi, Kojima Tetsuhito	4. 巻 178
2. 論文標題 Molecular basis of SERPINC1 mutations in Japanese patients with antithrombin deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 159 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.04.004	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 Odaira Koya, Tamura Shogo, Suzuki Nobuaki, Kakahara Misaki, Hattori Yuna, Tokoro Mahiru, Suzuki Sachiko, Takagi Akira, Katsumi Akira, Hayakawa Fumihiko, Okamoto Shuichi, Suzuki Atsuo, Kanematsu Takeshi, Matsushita Tadashi, Kojima Tetsuhito	4. 巻 179
2. 論文標題 Apparent synonymous mutation F9 c.87A>G causes secretion failure by in-frame mutation with aberrant splicing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 95 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.04.022	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 Okamoto Shuichi, Suzuki Nobuaki, Suzuki Atsuo, Suzuki Sachiko, Tamura Shogo, Suzuki Mochihito, Takahashi Nobunori, Kojima Toshihisa, Kanematsu Takeshi, Kojima Tetsuhito, Kiyoi Hitoshi, Ishiguro Naoki, Matsushita Tadashi	4. 巻 3
2. 論文標題 Successful Perioperative Combination of High-Dose FVIII Therapy Followed by Emicizumab in a Patient with Hemophilia A with Inhibitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 TH Open	6. 最初と最後の頁 e364 ~ e366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-3401001	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 TAMURA Shogo	4. 巻 29
2. 論文標題 Podoplanin-positive periarteriolar stromal cells promote megakaryocyte growth and proplatelet formation in mice by CLEC-2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis	6. 最初と最後の頁 389 ~ 397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.2491/jjsth.29.389">https://doi.org/10.2491/jjsth.29.389</a>	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 Tsukiji Nagaharu, Inoue Osamu, Morimoto Mitsuru, Tatsumi Norifumi, Nagatomo Hiroaki, Ueta Koji, Shirai Toshiaki, Sasaki Tomoyuki, Otake Shimon, Tamura Shogo, Tachibana Toshiaki, Okabe Masataka, Hirashima Masanori, Ozaki Yukio, Suzuki-Inoue Katsue	4. 巻 132
2. 論文標題 Platelets play an essential role in murine lung development through Clec-2/podoplanin interaction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1167 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-12-823369	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 Sasaki T., Shirai T., Tsukiji N., Otake S., Tamura S., Ichikawa J., Osada M., Satoh K., Ozaki Y., Suzuki-Inoue K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Functional characterization of recombinant snake venom rhodocytin: rhodocytin mutant blocks CLEC-2/podoplanin-dependent platelet aggregation and lung metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 960 ~ 972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.13987	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 Tamura S., Suga Y., Tanamura M., Murata-Kawakami M., Takagi Y., Hottori Y., Kakihara M., Suzuki S., Takagi A., Kojima T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Optimisation of antithrombin resistance assay as a practical clinical laboratory test: Development of prothrombin activator using factors Xa/Va and automation of assay	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Laboratory Hematology	6. 最初と最後の頁 312 ~ 319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijlh.12786	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14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Shogo Tamura, Katsue Suzuki-Inoue, Yukio Ozaki, Tetsuhito Kojima
2. 発表標題 Peri-arteriolar megakaryopoietic microenvironment via reciprocal CLEC-2/PDPN axis in mouse bone marrow
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村彰吾、川上萌、勝見章、高木明、早川文彦、小嶋哲人
2. 発表標題 トロンピン Na binding regionのミスセンス変異は多くがアンチトロンピン抵抗性を示すが、凝固活性も低下する
3. 学会等名 第13回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大平晃也、田村彰吾、坂根寛人、所 真昼、垣原美紗樹、服部有那、橋本恵梨華、鈴木幸子、高木夕希、高木明、兼松毅、岸本磨由子、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人
2. 発表標題 スプライシング異常を引き起こす血液凝固第IX遺伝子サイレント変異・血友病Bの分子病態解析
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 垣原美紗樹、田村彰吾、服部有那、高木夕希、鈴木幸子、橋本恵梨華、坂根寛人、大平晃也、所真昼、高木明、小川実加、兼松毅、鈴木伸明、松下正、小嶋哲人
2. 発表標題 F8 Inv22を含む複雑な変異を同定した重症血友病A症例の遺伝学的変異アレル由来の検索
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅谷徳彦、白井俊光、築地長治、佐々木知幸、田村彰吾、佐藤金夫、大竹志門、高野勝弘、横道洋司、尾崎由基男、井上克枝
2. 発表標題 脳梗塞の増悪因子であるアクロレインの抗血小板作用
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部有那、垣原美紗樹、高木夕希、鈴木幸子、橋本恵梨華、坂根寛人、田村彰吾、高木明、松下正、小嶋哲人
2. 発表標題 脳梗塞を発症したフィブリノゲン異常症の分子病態機能解析
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 鈴木伸明、鈴木敦夫、高橋伸典、田村彰吾、兼松毅、高木明、小嶋俊久、清井仁、小嶋哲人、石黒直樹、松下正
2. 発表標題 血友病Aにおいて関節症の進行抑制には出血抑制よりも高いFVIII活性が必要である
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大竹志門、白井俊光、築地長治、佐々木知幸、田村彰吾、佐藤金夫、尾崎由基男、井上克枝
2. 発表標題 血小板・巨核球上のC型レクチン様受容体(CLEC-2)が、赤芽球の分化・成熟に及ぼす役割
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木知幸、白井俊光、築地長治、大竹志門、田村彰吾、長田誠、佐藤金夫、尾崎由基男、井上克枝
2. 発表標題 血小板受容体GPVIアゴニスト蛇毒コンパルクシンの遺伝子組換え体の作製とその機能解析
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木幸子、高木夕希、坂根寛人、橋本恵梨華、垣原美紗樹、服部有那、大平晃也、所真昼、田村彰吾、高木明、鈴木敦夫、鈴木伸明、松下正、山崎鶴夫、小嶋哲人
2. 発表標題 血液凝固第V因子欠乏症を合併する血友病A症例：第2報・凝血学的評価
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木敦夫、鈴木伸明、兼松毅、岸本磨由子、田村彰吾、高木明、川上萌、梶浦容子、小嶋哲人、松下正
2. 発表標題 凝固一段法と合成基質法による第VIII因子活性測定において乖離を示した血友病A症例
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村彰吾、藤岡亮也、服部有那、垣原美紗樹、鈴木幸子、高木夕希、高木明、小嶋哲人
2. 発表標題 血漿検体測定を 目指した アンチロニン 抵抗性凝固第X因子検出法の 構築
3. 学会等名 第19回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Misaki Kakihara, Shogo Tamura, Yuna Hattori, Sachiko Suzuki, Koya Odaira, Mahiru Tokoro, Takeshi Kanematsu, Nobuaki Suzuki, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima
2. 発表標題 Haploid origin of unusual Inv22 X-chromosome carrying wild-type telomere region in severe hemophilia A patients
3. 学会等名 APSTH2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hattori Y, Takagi Y, Kakihara M, Suzuki S, Odaira K, Tokoro M, Tamura S, Suzuki N, Matsushita T, Kojima T
2. 発表標題 Functional analysis of a variant fibrinogen from dysfibrinogenemia patient with cerebral infarction
3. 学会等名 APSTH2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻 オミックス医療科学分野 造血・凝固チーム  
<https://bloodgene-coag-hematopoiesis.jimdofree.com/>

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	小嶋 哲人  (Kojima Tetsuhito)  (40161913)	名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授   (13901)	
研究 分 担 者	佐々木 知幸  (Sasaki Tomoyuki)  (40739124)	山梨大学・大学院総合研究部・助教   (13501)	