

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 21 日現在

機関番号：84404
 研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2008～2011
 課題番号：20390278
 研究課題名（和文） 抗血栓性因子の機能低下による血栓症発症の解明とその成果に基づく予防戦略の確立
 研究課題名（英文） Thrombosis due to dysfunction of anticoagulant activity and strategy for prevention of thrombosis
 研究代表者
 宮田 敏行 (MIYATA TOSHIYUKI)
 独立行政法人 国立循環器病研究センター 分子病態部・部長
 研究者番号：90183970

研究成果の概要（和文）：静脈血栓塞栓症の遺伝的背景に関する研究では、患者の遺伝子解析を行い、日本人では、プロテイン S 遺伝子変異が多いことを明らかにした。血栓性血小板減少性紫斑病の原因となる ADAMTS13 の研究では、日本人では約 114 万人に 1 人の割合で先天性 ADAMTS13 欠損症が存在すると見積もった。マウスモデルを用いて ADAMTS13 の C 末端領域の重要性を明らかにした。ADAMTS13 の DTCS ドメインの結晶構造を決定した。

研究成果の概要（英文）：We have performed the genetic analysis in 173 Japanese patients with venous thromboembolism (VTE) and identified nonsynonymous mutations in 55 patients. We also performed genetic analysis in 18 pregnant women with VTE and identified the mutations in 5 patients. We estimated the frequency of hereditary deficiency of ADAMTS13. We determined the crystal structure of the ADAMTS13 -DTCS domain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野： 血栓止血学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：静脈血栓症・凝固制御因子・ADAMTS13・血栓性血小板減少性紫斑病・フォンビルブランド因子・プロテイン S

1. 研究開始当初の背景

凝固制御因子や血小板凝集抑制因子の先天的異常症の解析は、血栓症の理解を大きく進める。欧米では、白人種に 2-5% の頻度で見られる凝固第 V 因子 Leiden 変異 (FV R506Q) およびプロトロンビン G20210A 変異が、静脈血栓症の血栓性素因として同定されているが、これらの変異は日本人には存在し

ない。私達が発案・計画・実施した国内 6 施設共同研究では、プロテイン S K196E 変異が日本人の静脈血栓症に関連を示した (オッズ比=4.72、95%信頼区域 2.39-9.31) (Kimura et al, Blood, 107, 1737-8, 2006)。この知見は、九州大学の研究結果とよく一致し、ともに、プロテイン S K196E 変異が日本人の静脈血栓症の遺伝的リスクであることを明らか

にした。プロテイン S K196E 変異は、日本人約 55 人に 1 人に見られ、ホモ接合体は約 12,000 人に 1 人と計算された。したがって、日本人では約 1 万人がホモ接合体であり、静脈血栓症のリスクを保持していると推定された。本変異は日本人に同定された唯一の血栓性の遺伝的リスク多型であり、東アジア諸国にも存在すると考えられることから大変注目されている。

動脈血栓症では、血小板凝集抑制因子の先天的欠損症が血栓症を惹起する。血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は、先天性もしくは後天性にフォンビルブランド因子 (VWF) 切断酵素である ADAMTS13 の活性が著しく欠損し、その結果血中に超巨大 VWF マルチマーが蓄積し、過度に血小板凝集が起こりやすい状態となり、微小血管内に血小板血栓が形成される。血栓が脳に生じると動揺性精神神経症状、腎に生じると腎機能障害を示す。血小板血栓が形成されるため血小板数が減少し、また機械的刺激による赤血球の溶血がみられる。私達は、先天性 TTP 患者の原因変異の同定、活性低下を伴う ADAMTS13 P475S 変異の同定、ADAMTS13 活性測定の新規基質の開発、*Adamts13* ノックアウトマウスの作製・解析などを進めてきた。ADAMTS13 は 2001 年にクローニングされて以降、抗血栓因子として大きな注目を浴び、研究者数と論文数が爆発的に増加しており、極めて競争が激しい領域である。

2. 研究の目的

血栓症は、凝固制御因子や血小板凝集抑制因子の機能低下がリスクとなる。私達は、血管内皮細胞が示すプロテイン C 抗凝固機構を構成する凝固制御因子プロテイン S の K196E 変異が、静脈血栓症の遺伝的リスクであることを報告した。一方、血小板凝集抑制因子の機能低下がリスクとなる血栓症として、TTP がある。本疾患は、ADAMTS13 の活性著減による超巨大 VWF マルチマーの蓄積が原因である。本研究は、私達がこれまで行ってきた 2 つの抗血栓性因子の解析を進め、日本人の血栓症発症のメカニズムを解明し、それらを血栓症の予防・予知に用いる。

3. 研究の方法

(1) 日本人静脈血栓塞栓症の遺伝的背景に関する研究

日本人静脈血栓塞栓症患者 173 名全員を対象に、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの各遺伝子のシーケンス解析を行った。国立循環器病研究センター周産期婦人科部他で収集した周産期静脈血栓症患者 18 名のプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンのシーケンス解析を行った。

(2) TTP の原因遺伝子である ADAMTS13 に関する研究

地域一般住民を対象に、私達が開発した ADAMTS13 活性測定系を用いて ADAMTS13 活性を大規模に測定した。同時に、活性の高値および低値を示す試料の遺伝子解析を行い、ADAMTS13 欠損症の頻度の推定を行った。また、ADAMTS13 欠損マウスと C 末端ドメイン欠損マウスを用いた血栓症の解析を行った。ADAMTS13 の DTCS ドメインの結晶構造解析を行い、基質 VWF の切断機構を解明した。

4. 研究成果

(1) 日本人静脈血栓塞栓症の遺伝的背景に関する研究

① 日本人静脈血栓塞栓症発症患者の遺伝子解析

これまでの静脈血栓塞栓症患者の遺伝子解析は、患者のプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの活性や抗原を測定し、低値を示した患者の当該遺伝子を解析するという手順で行われた。この流れは効率的ではあるものの、正常域の活性を示したものは解析対象にならないという欠点を持つ。そこで、今回、日本人静脈血栓塞栓症患者 173 名全員を対象に、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの各遺伝子の塩基配列再解析を行った。その結果、32%にあたる 55 名に非同義変異 (ミスセンス変異、ノンセンス変異、フレームシフト変異、スプライス部位変異、アミノ酸欠損変異) を同定した。このうち、プロテイン S 変異は 29 名、プロテイン C 変異は 17 名、アンチトロンビン変異は 14 名にみられ、そのうち 5 名はプロテイン S とプロテイン C の両遺伝子に変異を有していた。この 5 名のプロテイン S 遺伝子の変異は日本人に広くみられる K196E 変異であった。このことは、プロテイン S K196E 変異は静脈血栓塞栓症発症を modify する変異と考えられた。今回同定した変異のうち、7 つの変異は複数の患者に見い出された。非同義変異は活性が低下すると考えられるが、プロテイン C K193del 変異保有者は 3 名とも 90%-130% のプロテイン C アミド活性を示した。本変異は抗凝固活性の低下が見られたので、プロテイン C K193del 変異は正常なアミド活性を示すが、抗凝固活性は低値を示すことが明らかとなった。

静脈血栓塞栓症患者 55 名に非同義変異を同定したので、これら 55 名の遺伝子変異保有者の静脈血栓塞栓症発症年齢を変異非保有者と比較した。その結果、変異保有者の血栓症発症は非保有者より有意に若年で発症することが判明し、遺伝子変異の血栓症発症への寄与が明らかになった (変異保有者 55 名、発症年齢 44.7 ± 16.5 歳、変異非保有者: 発症年

齢 118 名、 52.6 ± 16.1 歳、 $P=0.0031$)。この研究で収集した静脈血栓塞栓症患者は、初発例や再発例、家族発症を有する例、がん患者など、種々の背景因子を持つ。静脈血栓塞栓症発症と遺伝因子の関連をより明確にするためには、静脈血栓塞栓症患者を連続例として収集する必要があると考えた。

② アンチトロンビン欠損症のサブタイプ分類による静脈血栓塞栓症の発症

アンチトロンビン欠損症は、活性と抗原がともに低下する I 型欠損症と、活性は低下するが抗原量は正常を示す II 型異常症に分類される。更に、II 型はヘパリン結合障害型、反応部位障害型、多面的障害型に分類される。国立循環器病研究センターのアンチトロンビン欠損症患者を活性と抗原により I 型と II 型に分類し、静脈血栓塞栓症発症の Kaplan-Mayer の曲線を作成した。その結果、I 型欠損症患者は II 型異常症患者により明らかに若年で静脈血栓塞栓症を発症することが判明した (ハザード比=7.2、95%信頼区域=1.88-12.17、 $P=0.001$)。また、静脈血栓塞栓症患者群と一般住民群で I 型と II 型の頻度を比較すると I 型は静脈血栓塞栓症患者群に明らかに多く見られ、静脈血栓塞栓症に対するオッズ比は 132.8 ($P<0.0001$) であった。一方、II 型の頻度は両群間に差は見られなかった。私達の結果は、アンチトロンビン欠損症 I 型は静脈血栓塞栓症に対する極めて強い危険因子であるが II 型は危険因子ではないことを示していた。これは II 型のなかでも、反応部位障害型と多面的障害型は静脈血栓塞栓症の強い危険因子であるという従来の報告とは異なる。私達のアンチトロンビン欠損症は遺伝子解析を行っていないので、II 型を更に分類できないためであろう。従来の結果から考えると、私達の対象患者には反応部位障害型と多面的障害型の II 型患者がいない可能性がある。

③ 妊娠および産褥期の深部静脈血栓症における血栓性素因

妊娠および産褥期の深部静脈血栓症における血栓性素因の影響を検討した。妊娠・産褥期の深部静脈血栓症患者 18 名の遺伝子解析を行い、4 名にプロテイン S 遺伝子変異、1 名にプロテイン C 遺伝子変異を同定した。4 名のプロテイン S 遺伝子変異保有者のうち、2 名はプロテイン S K196E 変異を保有者していた。このように本変異は周産期領域における深部静脈血栓症のリスクとなる可能性が考えられた。5 名の血栓性素因保有者は妊娠初期・中期に深部静脈血栓を発症しており、産褥期に発症した人はいなかった。このことは、妊

娠前に血栓性素因を保有しているかどうかを知り、深部静脈血栓症の発症を予防することが重要であると思われた。

(2) ADAMTS13 に関する研究

① 地域一般住民を対象にした ADAMTS13 活性と遺伝子変異

ADAMTS13 は VWF を特異的に切断する酵素である。遺伝子異常や自己抗体の出現などで ADAMTS13 の酵素活性が失われると、血小板凝集能の高い超高分子量 VWF マルチマーが血中に蓄積し、細小血管内の血小板血栓を主徴とする TTP を発症する。TTP を発症する先天性 ADAMTS13 欠損症 (Upshaw-Schulman 症候群とも呼ばれる) 患者のほとんどに、複合ヘテロ接合体あるいはホモ接合体で ADAMTS13 遺伝子異常が同定されている。数年前に我々は、蛍光基質 FRETTS-VWF73 を開発し、簡便な ADAMTS13 活性測定系を確立した。今回、これを利用して地域一般住民 3,616 人の血漿 ADAMTS13 活性を測定した。その結果、平均値 100%、中央値 97%、最大値 242%、最小値 38%、標準偏差 27% という値を得た。男性の ADAMTS13 活性平均値 93% (SD: 24%、 $n=1687$) は女性の平均値 106% (SD: 27%、 $n=1929$) に比べて有意に低かった ($p<0.0001$)。男性と女性のいずれにおいても、ADAMTS13 活性は 60 歳台以上で低下する傾向が見られた。一方、ADAMTS13 の基質である VWF は加齢により増加することが知られており、私達の研究でも年齢による増加を認めた。VWF 量の増加と ADAMTS13 活性の低下は血小板凝集を促進する方向に働く。そこで、VWF 量/ADAMTS13 活性の比をとり、年齢で見ると、加齢による増加が顕著に見られた。これは高齢者における血栓傾向を説明するかもしれない。VWF 量は ABO 血液型で違いが見られ、O 型は他の型に比べて低いことが知られており、今回もそれを確認することができた。一方、ADAMTS13 活性は ABO 血液型で変化は見られなかった。最近、血漿 ADAMTS13 が精製され、ABO 血液型糖鎖が結合していないことが示された。

(2-1) 地域一般住民を対象にした ADAMTS13 活性と遺伝子変異

日本人の ADAMTS13 遺伝子多型を探索する目的で、346 名の ADAMTS13 遺伝子の全エクソンの塩基再配列解析を行った。その結果、6 つのミスセンス変異、T339R, Q448E, P475S, P618A, S903L, G1181R を minor allele frequency 0.027, 0.192, 0.050, 0.027, 0.048, 0.022 で同定した。T339R と P618A は強い連鎖不平衡を示した。これら 6 つの変異を地域一般住民を対象にタイピングし、多型

と活性の関連を調べた。その結果、P475S 保有者は、非保有者に比べ約 15%活性が低下していた。これは、組み換え ADAMTS13-P475S が正常型の約 70%の活性を示すことと良く一致した。Q448E 保有者は 6-7%の活性の増加を示した。P475S と Q448E の活性への影響は小さいので、TTP の発症リスクに影響する可能性は低いと思われた。他の多型は活性と関連を示さなかった。

② 地域一般住民を対象にした ADAMTS13 活性と遺伝子変異

ADAMTS13 活性を測定した地域一般住民 3,616 人中から、ADAMTS13 活性の最大値群 (平均活性値 183%)、中央値群 (同 98%)、準最小値群 (同 53%)、最小値群 (同 47%) としてそれぞれ 32 人を抽出し、ADAMTS13 遺伝子のシーケンス解析を行った。その結果、既知のミスセンス多型 6 個が全群に見出されたのに加え、稀な非同義変異 (ミスセンス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異) がヘテロ接合体として最大値群に 2 個、中央値群に 2 個、準最小値群に 3 個、最小値群に 7 個、検出された。このうち準最小値群の 1 個および最小値群の 2 個は、ADAMTS13 欠損症患者で同定された原因変異と同一であった。稀な非同義変異が ADAMTS13 活性に関係なく 32 人に 2 個の頻度で存在し、準最小値群の 1 個および最小値群の 5 個が活性損失につながる変異であると仮定すると、約 114 万人に 1 人の割合で先天性 ADAMTS13 欠損症 (複合ヘテロ接合体あるいはホモ接合体) が存在すると計算された。したがって、日本には、TTP の原因となる ADAMTS13 欠損症者が、100~150 人ほど存在すると考えられた。

③ ADAMTS13 欠損マウスと C 末端ドメイン欠損マウスを用いた血栓症の研究

私達は ADAMTS13 研究におけるモデル動物として ADAMTS13 欠損マウスを樹立した。また、以前私達は、BL6 系統マウスの ADAMTS13 遺伝子は、intracisternal A particle の挿入により C 末端 389 アミノ酸残基 (C 末端のトロンボスポンジン 1 型ドメイン 2 個と CUB ドメイン 2 個に相当) が欠失していることを報告した。本研究では、短鎖 ADAMTS13 をコードする B6 マウスを長鎖 ADAMTS13 をコードする 129 系統マウスと 10 回交配し、短鎖 ADAMTS13 をもつ 129 系統マウス (コンジェニックマウス) を樹立し、129 系統の ADAMTS13 ノックアウトマウスと比較しつつ表現型を解析した。まず、野生型マウス、ADAMTS13 欠損マウス、C 末端ドメイン欠損マウスに蛍光ラベルした血小板を静注後、塩化鉄血管障害部位での血栓形成を生体顕微鏡にて経時観察し、群間の血栓傾

向の差違を比較検討した。ADAMTS13 欠損マウスでは、活性化内皮細胞上への血小板接着が亢進していた。また、血管障害部位に血栓が生じるまでの時間および血管の完全閉塞に要する時間も顕著に短縮していた。したがって、マウスにおいて ADAMTS13 欠損は血栓形成亢進状態をもたらす、血管障害性の刺激が重なった場合、病的血栓形成が惹起されると考えられた。一方、C 末端ドメイン欠損マウスでは、活性化内皮細胞への血小板接着、血管障害部位に血栓が生じるまでの時間は正常であったが、血管閉塞に要する時間の短縮がみられた。C 末端ドメイン欠損 ADAMTS13 では、血管障害部位で VWF を効率よく切断する機能が、全長型 ADAMTS13 に比べて低下していると考えられた。このように、私達の研究は ADAMTS13 の C 末端領域の血栓形成抑制機能における重要性を指摘した。その後、欧米の研究者から、ADAMTS13 は C 末端領域を介して血中で VWF と結合していることが報告された。血小板血栓の抑制において、C 末端領域を介した ADAMTS13 の VWF への結合は、生理的に重要であることを明らかにした。

④ ADAMTS13 の立体構造解析による基質認識機構に関する研究

本研究では、ADAMTS13 のディスインテグリン様 (D) ドメイン、TSP1 (T) ドメイン、Cys-rich (C) ドメイン、スパーサー (S) ドメインから構成される ADAMTS13-DTCS (Arg287-Ala685, DTCS, 399 アミノ酸残基) の立体構造を、X 線結晶構造解析により決定した。まず、DTCS を CHO Lec 細胞で発現させ精製し、結晶構造解析を行った。その結果、(1) D ドメインはディスインテグリン様の立体構造ではないこと、(2) T ドメインの立体構造はトロンボスポンジン-1 の type-1 repeat とよく一致すること、(3) アミノ酸配列の相同性は低いにもかかわらず、C ドメインは D ドメインと立体構造が相同であること、(4) S ドメインは 10 本の β ストランドからなる 2 層の β シート構造をとることが分かった。今回決定した ADAMTS13 の DTCS 構造と、既に報告されている ADAMTS1、4、5 のメタロプロテアーゼ (M) と D ドメインの立体構造から、MDTCS 構造を支えるアミノ酸残基はすべてのファミリータンパク質で高度に保存されていることが分かった。我々は ADAMTS13-DTCS と ADAMTS4-MD の構造を用いて、ADAMTS13-MDTCS モデルを構築した。続いて、その構造をもとに DTCS 領域に変異を導入した 25 種の ADAMTS13-MDTCS (Ala75-Ala685) を調製し、蛍光合成基質を用いて酵素活性を測定した。その結果、D、C、S 各ドメイン上に、空間的に隔たりながらも直線状に並ぶ、3 か所のエキソサイトの存在が推定された。

以上より、ADAMTS13 は、DTCS 領域内にある複数のエキソサイトで、ずり応力等でほどけた VWF を広範囲で認識し、VWF に対する特異的な親和性を高めていると考えられた。

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 29 件)

- ① T. Miyata, N. Hamasaki, H. Wada, T. Kojima: More on: racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, 10, 319-320, 2012. 査読有 DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04578.x
- ② R. Neki, T. Fujita, K. Kokame, I. Nakanishi, M. Waguri, Y. Imayoshi, N. Suehara, T. Ikeda, T. Miyata: Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol*, 94, 150-155, 2011. 査読有 DOI:10.1007/s12185-011-0902-z
- ③ K. Kokame, Y. Kokubo, T. Miyata: Polymorphisms and mutations of *ADAMTS13* in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost*, 9, 1654-1656, 2011. 査読有 DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04399.x
- ④ K. Kokame, T. Sakata, Y. Kokubo, T. Miyata: von Willebrand factor-to-ADAMTS13 ratio increases with age in a Japanese population. *J Thromb Haemost*, 9, 1426-1428, 2011. 査読有 DOI:10.1111-j.1538-7836.2011.04333.x
- ⑤ M. Mitsuguro, T. Sakata, A. Okamoto, S. Kameda, Y. Kokubo, Y. Tsutsumi, M. Sano, T. Miyata: Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiency as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Int J Hematol*, 92, 468-473, 2010. 査読有 DOI:10.1007/s12185-010-0687-5
- ⑥ M. Akiyama, S. Takeda, K. Kokame, J. Takagi, T. Miyata: Crystal structures of the non-catalytic domains of ADAMTS13 reveal multiple discontinuous exosites for von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106, 19274-19279, 2009. 査読有 DOI:10.1073/pnas.0909755106
- ⑦ F. Banno, A. K. Chauhan, T. Miyata: The function of ADAMTS13 in thrombogenesis in vivo: insights from mutant mice (review). *Int J Hematol*, 91, 30-35, 2010. 査読有 DOI:10.1007/s12185-009-0477-0
- ⑧ M. Fujioka, K. Hayakawa, K. Mishima, A. Kunizawa, K. Irie, S. Higuchi, T. Nakano, C. Muroi, H. Fukushima, M. Sugimoto, F. Banno, K. Kokame, T. Miyata, M. Fujiwara, K. Okuchi, K. Nishio: ADAMTS13 gene deletion aggravates ischemic brain damage: a possible neuroprotective role of ADAMTS13 by ameliorating postischemic hypoperfusion. *Blood*, 115, 1650-1653, 2010. 査読有 DOI:10.1182/blood-2009-06-230110.
- ⑨ S. Honda, H. Shirotani-Ikejima, S. Tadokoro, Y. Maeda, T. Kinoshita, Y. Tomiyama, T. Miyata: Integrin-linked kinase associated with integrin activation. *Blood*, 113, 5304-5313, 2009. 査読有 DOI:10.1182/blood-2008-07-169136.
- ⑩ F. Banno, A.K. Chauhan, K. Kokame, J. Yang, S. Miyata, D.D. Wagner, T. Miyata: The distal carboxyl-terminal domains of ADAMTS13 are required for regulation of in vivo thrombus formation. *Blood*, 113, 5323-5329, 2009. 査読有 DOI:10.1182-blood-2008-07-169359.
- ⑪ T. Miyata, Y. Sato, J. Ishikawa, H. Okada, S. Takeshita, T. Sakata, K. Kokame, R. Kimura, S. Honda, T. Kawasaki, E. Suehisa, H. Tsuji, S. Madoiwa, Y. Sakata, T. Kojima, M. Murata, Y. Ikeda: Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res*, 124, 14-18, 2009. 査読有 DOI:10.1016/j.thromres.2008.08.020

[学会発表] (計 75 件)

- ① 宮田敏行、小亀浩市、秋山正志、武田壮一、坂野史明、シンポジウム 6 血栓止血学・血管生物学の最近の進歩、ADAMTS13 研究の最先端、第 73 回日本血液学会学術集会、2011 年 10 月 14-16 日、名古屋市
- ② 宮田敏行、教育講演「日本人の血栓性素因」第 20 回日本産婦人科・新生児血液学会、2010 年 6 月 25 日、浜松市
- ③ 宮田敏行、教育講演 2、遺伝子情報を用いる血栓症の個別化医療、第 12 回日本栓子検出と治療学会 2009 年 10 月 10 日、大阪市
- ④ Toshiyuki Miyata, The APSTH-JSTH Joint Symposium, Genetic disorders related to coagulopathy prevalent in the Far East, XXII Congress of the international Society on Thrombosis and Haemostasis, July 11, 2009, Boston, USA
- ⑤ 宮田敏行、シンポジウム 4 「血栓止血・血管生物学」Thrombosis and hemostasis/vascular biology, 静脈血栓塞栓症の遺伝的素因、Genetic risk factor for thrombophilia, 第 70 回日本血液学会総会、2008 年 10 月 10 日-12 日、京都市
- ⑥ Toshiyuki MIYATA, Yongchol SHIN, Koichi KOKAME, Masashi AKIYAMA, Kenji SOEJIMA, Binding of ADAMTS13 with Lys-plasminogen, Invited Hot Topic Speaker, Gordon Research Conference, Hemostasis 2008, June 29-July 4, 2008, Waterville Valley Resort, USA.

[図書] (計 9 件)

- ① 宮田敏行、喜多俊行「VI. 凝固線溶系 3. 内因系凝固反応と血栓症」Annual Review 血液 2012、高久史磨・小澤敬也・坂田洋一・金倉 譲・小島勢二 編集、中外医学社、236-244 頁 2012 年
- ② 宮田敏行、水口 純、坂野史明「遺伝子改変血栓症モデル」疾患モデルの作製と利用-循環器疾患、北 徹・堀内久徳・柳田素子・猪原匡史・富本秀和・並河 徹 編集、株式会社エル・アイ・シー、226-233 頁、2010 年
- ③ F. Banno, T. Miyata: Biology of an antithrombotic factor-ADAMTS13. Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008, K. Tanaka, E. W. Davie (Eds.) Y. Ikeda, S. Iwanaga, H. Saito, K. Sueishi (Associate Eds.)

162-176, Springer, Tokyo, 2008.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮田 敏行 (MIYATA TOSHIYUKI)
独立行政法人国立循環器病研究センター
分子病態部・部長
研究者番号：90183970

(2) 研究分担者

小亀 浩市 (KOKAME KOICHI)
独立行政法人国立循環器病研究センター
分子病態部・室長
研究者番号：40270730
坂野 史明 (BANNO FUMIAKI)
独立行政法人国立循環器病研究センター
分子病態部・研究員
研究者番号：00373514
秋山 正志 (AKIYAMA MASASHI)
独立行政法人国立循環器病研究センター
分子病態部・室長
研究者番号：30298179
(2009 年度より追加)

(3) 連携研究者

岡田 浩美 (OKADA HIROMI) 2008 年度のみ
国立循環器病センター病因部・特任研究員
研究者番号：00426503
井本 ひとみ (IMOTO HITOMI) 2009 年度～
独立行政法人国立循環器病研究センター
分子病態部・流動研究員
研究者番号：50532230
松本 幸子 (MATSUMOTO SACHIKO)
2009～2010 年度
独立行政法人国立循環器病研究センター
分子病態部・特任研究員
研究者番号：80463272
喜多 俊行 (KITA TOSHIYUKI)
2010～2011 年度
独立行政法人国立循環器病研究センター
分子病態部・流動研究員
研究者番号：70589986
阪田 敏幸 (SAKATA TOSHIYUKI)
2009～2010 年度
独立行政法人国立循環器病研究センター
臨床検査部・臨床検査技師
研究者番号：80531029
岡本 章 (OKAMOTO AKIRA) 2010 年度～
独立行政法人国立循環器病研究センター
臨床検査部・臨床検査技師
研究者番号：10531030
FAN XINPING (FAN XINPING) 2011 年度のみ
武田科学振興財団・派遣研究員