

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09454

研究課題名(和文)新規実験系を用いたインテグリン機能制御分子の解析、同定とその応用

研究課題名(英文) Identification and characterization of integrin inside-out signaling molecules employing a newly developed experimental system

研究代表者

富山 佳昭 (Tomiyama, Yoshiaki)

大阪大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80252667

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、IIb/3(GPIIb-IIIa)の制御分子の同定、解析を目的としている。Ca/DAG-GEFI欠損例を同定し、velocity解析にて欠損例ではIIb/3活性化の著明な遅延を生じ、血栓形成が障害されることを明らかにした。一方では、トロンビン受容体PAR4受容体の多型とIIb/3活性化に関して解析した。PAR4Thr120を有する血小板ではAla120を有する血小板に比べ、IIb/3活性化がより低濃度刺激にて誘導され、この差はGqの下流シグナルであるERKリン酸化の差異と相関した。本研究にて、Ca/DAG-GEFIの機能およびPAR4多型の血小板機能への影響を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The objective of this project is to identify and characterize regulatory molecules that are involved in inside-out signaling for IIb/3 (IIb/3 activation) in detail. We identified a patient with Ca/DAG-GEFI deficiency (4th case in the world), and employing our velocity assay we revealed that markedly delayed IIb/3 activation in the proband. In addition, flow chamber experiments further revealed the impaired thrombus formation of the proband's platelets. We also investigate the association between PAR4 polymorphism and platelet activation including IIb/3 activation. As compared with PAR4Thr120, IIb/3 activation was more easily induced by PAR4-AP in platelets with PAR4Thr120. The Gq downstream ERK phosphorylation activity was associated with the difference in the platelet activation.

In this projects, we demonstrate roles of Ca/DAG-GEFI and PAR4 polymorphism on platelet function, especially IIb/3 activation.

研究分野：血栓止血学

キーワード：インテグリン IIb/3 血小板 Ca/DAG-GEFI トロンビン受容体 PAR4

1. 研究開始当初の背景

血管病、特に動脈血栓性疾患の発症抑制およびその制御法の開発は現代医療に課せられた最重要1課題の一つであると言える。血小板は動脈血栓性疾患の中核を形成するだけでなく、動脈硬化進展や血管新生、組織修復に大きく関与していることが明らかとなってきた(Massberg et al. J Exp Med 2002, 2006, Gawaz et al. Blood 2013)。このように血小板機能の制御機構を解明し標的分子を同定することは、出血性疾患の解明のみならず、血管病発症を制御する上で必須のことと考えられる。

血小板機能の中核をなす分子としてインテグリン IIb_3 (GPIIb-IIIa) が知られており、その先天性欠損症が血小板無力症である。申請者らの業績であるヒトの先天性血小板機能異常症の病態解析は、遺伝子改変マウス実験での決定的な弱点である「種差間による差異」を克服し、血小板機能を解析する上で極めて有用な情報を提供しうる。この観点から申請者らは、世界で初めて CD36 欠損を同定し (*Blood* 1990, 1994; *J Clin Invest* 1995; *Hum Genet* 2001)、本邦における 50 例にもおよぶ血小板無力症の解析を行い IIb_3 の機能部位の同定に成功している (*Blood* 1998, 2002, 2003; *J Clin Invest* 1998; *Int J Hematol* 2000 review)。最近申請者らは、症例解析により新たな IIb_3 活性化変異を同定し、本研究にてこの異常の詳細を解析することを計画している (*Blood* 2011; *Mol Genet Genomic Med* 2013)。一方、申請者らは本邦で唯一の ADP 受容体 P2Y_{12} 欠損例や TXA_2 受容体欠損例、 GPVI 欠損例の同定およびその病態解析を行い、ヒトにおける血栓形成における内因性 ADP の重要性を明らかにしてきた (*J Thromb Haemost* 2005, 2006, 2009, 2011)。上記の研究成果より ADP- P2Y_{12} システムが IIb_3 活性化の維持機構に必須であり、 P2Y_{12} が血栓サイズを規定するセンサー分子として作動していることを提唱している。

申請者らは血小板機能を再現しうる遺伝子導入可能な CMK 細胞システムの構築に成功した (*J Thromb Haemost* 2004, 2005; *Blood* 2011)。Talin および kindlin-3 は IIb_3 活性化の最終段階を制御しているが、申請者は CMK システムを用いて talin の membrane proximal region が membrane distal region よりも機能部位として重要であることを初めて明らかにし (*Exp Hematol* 2013)、その成績の正当性は Stefanini らのノックインマウスにより実証された (Stefanini L, et al, *Blood* 2014)。これらの成績は、 IIb_3 活性化遅延が抗血栓作用を変化させず出血副作用抑制に有効であることを新たに提示している (Tomiyama, *Blood* 2014)。以上のように、 IIb_3 活性化遅延を主眼とした新たな機能制御法を開発することは、より安全な抗血小板薬の開発に大きなインパクトを与えると

考えられる。

本研究では、申請者が継続して取り組んでいる血小板機能制御に関し、特に出血の副作用を防ぎ、より安全なインテグリン機能制御をめざし、 IIb_3 の活性化速度変化の解析を中心に、 IIb_3 の最適な制御法を検討する。

2. 研究の目的

本研究は申請者らが最近新たに見出した血小板シグナル伝達分子(X)欠損患者に関して、その分子と IIb_3 機能との連関を中心に血小板機能解析、血栓形成能の解析を行い、同時に別の先天性血小板機能異常症から見出した IIb_3 変異を導入したノックインマウスの分子病態の解析を行う。

上記の解析にて新たな機能分子を同定し、申請者が確立した CMK 細胞システムを用い、同定した分子を中心にシグナル伝達分子の変異体導入による IIb_3 活性化機構の詳細を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 申請者らは血小板機能異常症患者の解析により、新たに、ある血小板蛋白(シグナル伝達分子)が特異的に欠損していることを見出した(未発表データ)。患者は蛋白の完全欠損であり、両親での発現は正常の約半分である。この患者の血小板機能解析、 IIb_3 機能解析、遺伝子変異解析を行い、 IIb_3 機能との連関を明らかにする。

1. 遺伝子異常の同定と血小板機能解析、
2. IIb_3 活性化の velocity assay
3. Ex vivo での血栓形成能のフローチャンパーによる解析

(2) $\text{IIb}_3^{\text{R990W}}$ ノックインマウスでは IIb_3 が若干 pre-activate している。このマウスを用いて、活性化 IIb_3 の生体における作用を以下の機能を中心に解析する。

1. 血小板機能解析、
2. Tail bleeding time の解析
3. Ex vivo および in vivo での血栓形成能の解析(フローチャンパー、 FeCl_3 による血管障害モデル)

4. 研究成果

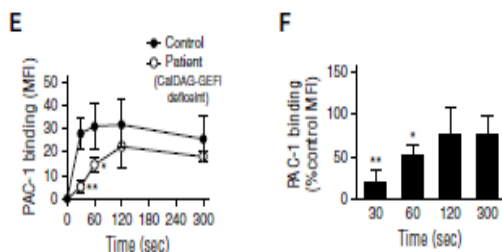
初年度においては、重篤な出血症状を来す患者(16歳、女性)の解析を行った。患者は非血族結婚の両親から生まれたが、1歳より輸血が必要なほど重篤な鼻出血を頻回に起こし、思春期には重度の生理出血に悩まされている。

血小板機能検査にて、血小板膜糖蛋白の発現量には異常はないが、PMA 以外の各種アゴニストによる IIb_3 活性化が障害されていた。 IIb_3 活性化に関連する主要な分子を解析したところ、タリンやキンドリンは正常に発現していたが、Calcium and DAG-regulated guanine nucleotide exchange factor 1 (CaIDAG-GEFI) の欠損が示された。

実際、PAR1 刺激にては細胞内 Ca イオン濃度の増加が誘導されたが、CaIDAG-GEFI の下流の Rap1 の活性化は障害されていた。遺伝子解析により、患者は CaIDAG-GEFI の Lys309X と Leu360del の複合ヘテロ接合体であった。CaIDAG-GEFI の完全欠損が示唆されたため、当初計画の CMK 細胞の代わりに HEK293 細胞を用いた発現実験にて、これらの遺伝子異常が CaIDAG-GEFI 欠損の原因であることを示した。本例は、研究当初は、世界で 2 例目の症例であったが、解析中に、新たな 2 例が発表され、結果的には世界 4 例目、本邦初の症例である。また、完全欠損としては世界で初めての症例である。

CaIDAG-GEFI 欠損による血小板機能障害に関して IIb/3 活性化の velocity 解析を行うと、P2Y12 欠損血小板とは異なり、その活性化の著明な遅延が明らかとなった。この活性化遅延が患者における高度の出血傾向の原因の一つと考えられた。さらに CaIDAG-GEFI 欠損患者における好中球上の 2 インテグリンの活性化に関しては、明らかな異常は認めなかった。

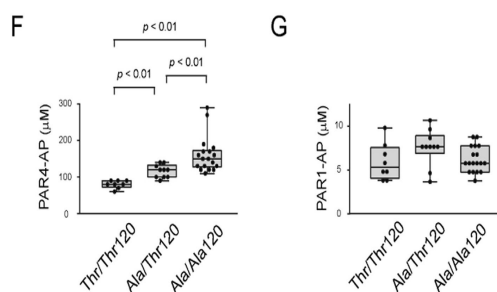
上記の解析結果を基盤として、次年度においては、さらに詳細な解析を行った。申請者らが開発した IIb/3 活性化の velocity 解析を既報の P2Y12 欠損例と比較検討した。P2Y12 欠損例では IIb/3 活性化速度は正常コントロールと同じであったが、その活性化は維持されず時間経過と共に非活性化に変化した。一方、本例では IIb/3 活性化の著明な遅延が明らかとなったが、最終的な IIb/3 活性化は PAR1 刺激では 50% 以上の活性化が観察された。さらに血流化での血栓形成モデルにて、血栓形成の障害も明らかとなった。今回の解析結果より IIb/3 の急峻な活性化に CaIDAG-GEFI が極めて重要な分子であることが患者解析より明らかとなった。これらの知見より CaIDAG-GEFI 欠損例での出血傾向は IIb/3 活性化の遅延に起因することを示し、IIb/3 活性化の速度制御により、病的血栓と止血血栓形成を分離しうる可能性が示唆された。



上図に示すデータより、CaIDAG-GEFI 欠損例では、最終的には 50% 以上の IIb/3 活性化が認められたものの、CaIDAG-GEFI 欠損では PAC1 結合で示されている IIb/3 活性化のスピードが正常コントロールに比べ、遅延していた。このことが本症例の重篤な出血

傾向に関連していることが示唆された。

最終年度では、当初 IIb/3 R990W ノックインマウスおよび CMK 細胞でのさらなる解析を予定していたが、ノックインマウスの繁殖状況が不良であったため、患者解析から新たに見出した PAR4 受容体の多型に着目して血小板機能、とくに IIb/3 活性化機能の解析を行った。健常人 202 名に関して、PAR4 受容体 120 番目のアミノ酸多型 rs773902 (Ala120, Thr120) と不可逆的な血小板凝集の惹起に必要な PAR4 アゴニスト濃度を比較検討した。多型の頻度は、57% が Ala120 のホモ接合体であり、5.9% が Thr120 のホモ接合体であった。機能解析では、Thr120 を有する血小板では、Ala120 を有する血小板に比べ有意差を持って低濃度の PAR4 活性化ペプチドにて不可逆的な血小板凝集が誘導された。さらに IIb/3 活性化および Pセレクチンの発現に関しても、Thr120 において、より低濃度刺激にて活性化が誘導された。この差は Gq の下流シグナルである ERK リン酸化の差異と関連したが、G13 の下流分子の myosin light chain のリン酸化は差異を認めなかった。さらに 293T 細胞において PAR4 を強制発現させ検討し解析した結果、細胞内 Ca²⁺ 動員、ERK リン酸化と Ala120/Thr の多型との相関が示された。今回の検討にて、PAR4 多型により PAR4 活性化ペプチドによる血小板の反応性に差があることが明らかになった。



上図は、PAR4-AP (左) あるいは PAR1-AP (右) で刺激した場合の不可逆的な血小板凝集を誘導する濃度を示している。Thr120 を有する血小板では、Ala120 に比べ有意差を持って低濃度の PAR4 活性化ペプチドにて不可逆的な血小板凝集が誘導された。一方、PAR1-AP に関しては、この差異は認めなかった。

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 8 件)

1. Morikawa Y, Kato H, Kashiwagi H, Nishiura N, Akuta K, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. Protease-activated receptor-4 (PAR4) variant influences on platelet reactivity induced by

- PAR4-activating peptide through altered Ca^{2+} mobilization and ERK phosphorylation in healthy Japanese subjects. *Thromb Res.* 査読有、162:44-52, 2018.
doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.014.
2. Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kiyokawa T, Nagamine K, Fujita J, Maeda T, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Immature platelet fraction (IPF) as a predictive value for thrombopoietic recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 査読有、107:320-326, 2018
doi: 10.1007/s12185-017-2344-8
 3. 柏木浩和. 出血症状が出たときどうする? レジデントノート「やさしく考える抗血栓薬・止血薬」, 査読無、19:1212-1218, 2017
 4. Kato H, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Kashiwagi H, Morikawa Y, Morita D, Banno F, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. Human Ca1DAG-GEFI deficiency increases bleeding and delays IIb 3 activation. *Blood.* 査読有、128(23):2729-2733, 2016.
doi:10.1182/blood-2016-03-704825.
 5. 富山佳昭, 佐藤金夫, 尾崎由基男, 清水美衣, 田村典子, 西川政勝, 野村昌作, 堀内久徳, 松原由美子, 矢富 裕, 山崎昌子, 羽藤高明. 「透過光血小板凝集検査法の標準化: 国際血栓止血学会血小板機能部会からの提言」の紹介と解説. *血栓止血誌*, 査読無、27:365-369, 2016
 6. Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol.* 査読有、101(4):369-375, 2015.
doi: 10.1007/s12185-015-1741-0.
 7. Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol.* 査読有、102(6):654-661, 2015
doi:10.1007/s12185-015-1887-9
 8. Michel M, Wasser J, Godeau B, Aledort L, Cooper N, Tomiyama Y, Khellaf M, Wang X. Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged ≥ 65 years with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 査読有、94:1973-1980, 2015.
doi:10.1007/s00277-015-2485-x
- [学会発表](計 23 件)
1. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2017 Congress (2017.7.8-13, City Cube Berlin and Messe Berlin, Berlin, Germany) Akuta K, Kashiwagi H, Yujiri T, Nishiura N, Morikawa Y, Kato H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y (発表日 7.11) (Poster) Acquired Glanzmann thrombasthenia due to marked reduction of surface IIb 3 expression with non-function blocking anti- IIb 3 antibodies.
 2. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2017 Congress (2017.7.8-13, City Cube Berlin and Messe Berlin, Berlin, Germany) Morikawa Y, Kato H, Akuta K, Kashiwagi H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y (発表日 7.10) (Poster) The Association of PAR4 Polymorphism with Human Platelet Reactivity in Japanese.
 3. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2017 Congress (2017.7.8-13, City Cube Berlin and Messe Berlin, Berlin, Germany) Kato H, Ito Y, Kashiwagi H, Morikawa Y, Akuta K, Nishiura N, Honda S, Kokame K, Miyata T, Kanakura Y, Tomiyama Y (発表日 7.10) (Poster) Complete failure of integrin IIb 3 activation in kinetic assay associates with severe bleeding problems in a patient with Kindlin-3 deficiency.
 4. The 32nd Annual Congress of Korean Society on Thrombosis and Hemostasis(2017.9.8, Seoul National University, Seoul, Korea) Tomiyama Y (発表日 9.8) (Special lecture) Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia.
 5. 第 39 回日本血栓止血学会学術集会 (2017.6.8-10, 名古屋国際会議場, 愛知, 小嶋哲人) 芥田敬吾, 柏木浩和, 湯尻俊昭, 西浦伸子, 森川陽一郎, 加藤恒, 本田繁則, 金倉譲, 富山佳昭 (発表日 6.9) (口頭) GPIIb/IIIa の著明な発現低下を認めた後天性血小板無力症.
 6. 第 24 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム(2017.10.13, ホルトホール大分, 大分, 佐分利能生) 富山佳昭 (発表日 10.13) (シンポジウム) 血小板の質的・量的異常症と血小板輸血.
 7. 第 79 回日本血液学会学術集会 (2017.10.20-22, 東京国際フォーラム, 東京, 木崎昌弘) 加藤恒, 伊藤康彦, 柏木浩和, 森川陽一郎, 芥田敬吾, 西浦伸

- 子, 本田繁則, 小亀浩市, 宮田敏行, 金倉 謙, 富山佳昭(発表日 10.20)(オーラル・英語) IIb 3 activation kinetics reveals distinctive roles of critical molecules in inside-out signaling.
8. 第 79 回日本血液学会学術集会 (2017.10.20-22, 東京国際フォーラム, 東京, 木崎昌弘) 芥田敬吾, 柏木浩和, 湯尻俊昭, 西浦伸子, 森川陽一郎, 加藤 恒, 本田繁則, 金倉 謙, 富山佳昭(発表日 10.22)(口頭)非機能阻害抗体により血小板表面の著明なインテグリン IIb 3 発現低下を来した後天性血小板無力症.
 9. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis(2016.10.6-9, Taipei International Convention Center, Taiwan, Ming-Ching Shen) Tomiyama Y (発表日 10.7)(Symposium「APS and ITP」) Pathophysiology and diagnosis of ITP
 10. 第 41 回日本脳卒中学会総会 (2016.4.14-16, ロイトン札幌他, 北海道, 寶金清博) 柏木浩和(発表日 4.15)(シンポジウム)血小板血栓形成の分子メカニズム: 最新の話題
 11. 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2016.4.28-30, 国立京都国際会館, 京都, 前川 正) 富山佳昭(発表日 4.28)(シンポジウム)血小板減少症の診断と治療
 12. 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 (2016.6.16-18, 奈良春日野国際フォーラム 薨 ~I・RA・KA~, 奈良, 嶋 緑倫) 富山佳昭(発表日 6.18)(State of Art2)血小板減少症の病態と治療
 13. 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 (2016.6.16-18, 奈良春日野国際フォーラム 薨 ~I・RA・KA~, 奈良, 嶋 緑倫) 加藤 恒, 柏木浩和, 金倉 謙, 富山佳昭(発表日 6.16)(シンポジウム)Integrin inside-out activation : the role of CalDAG-GEFI in platelet integrin IIb 3 activation
 14. 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 (2016.6.16-18, 奈良春日野国際フォーラム 薨 ~I・RA・KA~, 奈良, 嶋 緑倫) 森川陽一郎, 加藤 恒, 芥田敬吾, 柏木浩和, 本田繁則, 金倉 謙, 富山佳昭(発表日 6.17)(一般口演)The association of PAR4 polymorphism with human platelet reactivity in Japanese.
 15. 第 78 回日本血液学会学術集会 (2016.10.13-15, パシフィコ横浜, 神奈川県, 三谷絹子) 富山佳昭(発表日 10.14)(シンポジウム)Practical guide for the management of adult primary immune thrombocytopenia
 16. 第 78 回日本血液学会学術集会 (2016.10.13-15, パシフィコ横浜, 神奈川県, 三谷絹子) 加藤 恒(発表日 10.14)(教育講演)血小板機能異常症の診断~まらな出血傾向を見逃さないために~
 17. 第 78 回日本血液学会学術集会 (2016.10.13-15, パシフィコ横浜, 神奈川県, 三谷絹子) 森川陽一郎, 加藤 恒, 芥田敬吾, 柏木浩和, 本田繁則, 金倉 謙, 富山佳昭(発表日 10.14)(一般口演)トロンピン受容体 PAR4 多型性の血小板機能における意義
 18. The 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2015.6.20-25, The Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada, Schulman S) Tomiyama Y(発表日 6.20)(SSC meeting, Oral) Immature platelet fraction (IPF) measurement for the diagnosis of ITP
 19. The 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2015.6.20-25, The Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada, Schulman S) Kato H, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Kashiwagi H, Tadokoro S, Morikawa Y, Morita D, Kurokawa Y, Kanakura Y, Tomiyama Y. (発表日 6.24)(Oral) Severe bleeding tendency and impaired platelet function in a patient with CalDAG-GEFI deficiency.
 20. 第 9 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム (2015.2.28, 野村コンファレンスプラザ日本橋, 東京, 羽藤高明) 富山佳昭(発表日 2.28)シンポジウム(口演)「抗血小板薬の分子標的とそのリスクベネフィット」GPIIb-IIIa 阻害薬
 21. 第 40 回日本脳卒中学会総会 (2015.3.26-29, リーガロイヤルホテル広島, 広島, 松本昌泰) 富山佳昭(発表日 3.27)シンポジウム(口演)「抗血栓療法 Update」GPIIb-IIIa 阻害薬の現状と展望
 22. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (2015.5.21-23, 甲府総合市民会館, 山梨, 尾崎由基夫) 柏木浩和, 清水一亘, 國島伸司, 坂野史明, 加藤 恒, 森川陽一郎, 田所誠司, 小亀浩市, 本田繁則, 宮田敏行, 金倉 謙, 富山佳昭(発表日 5.22)(口演) IIb 3 活性化変異, IIb(R990W)KI マウスは巨大血小板減少症とともに血小板機能障害をきたす
 23. 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015.10.16-18, ホテル日航金沢, 金沢, 中尾眞二) 加藤 恒, 中沢洋三, 盛田大介, 黒川由美, 柏木浩和, 森川陽一郎, 金倉 謙, 富山佳昭(発表日 10.16)(口演) Severe bleeding tendency and impaired platelet function in a patient with CalDAG-GEFI deficiency
- [図書](計 10 件)
1. Tomiyama Y. Autoantigens in ITP. "Autoimmune Thrombocytopenia"(Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature,

- Singapore, p53-62, 2017.
doi : 10.1007/978-981-10-4142-6
2. Tomiyama Y. Thrombopoietin receptor agonists. "Autoimmune Thrombocytopenia" (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, p171-181, 2017.
doi : 10.1007/978-981-10-4142-6
 3. Tomiyama Y. Differential diagnosis: Hypoplastic thrombocytopenia. "Autoimmune Thrombocytopenia" (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, p107-114, 2017.
doi : 10.1007/978-981-10-4142-6
 4. Kashiwagi H, Tomiyama Y. ITP in Adults. "Autoimmune Thrombocytopenia" (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, pp75-84, 2017.
doi.org/10.1007/978-981-10-4142-6_7
 5. Kato H, Tomiyama Y. Platelet membrane glycoprotein. "Autoimmune Thrombocytopenia" (Ishida Y, Tomiyama Y ed.) Springer nature, Singapore, pp21-37, 2017.
 6. 富山佳昭. 血小板 ADP 受容体の基礎と臨床. Annual Review2016 血液 (高久史磨, 小澤敬也, 金倉 讓, 小島勢二, 矢富 裕編), 中外医学社, 東京, 2016, pp169-178
 7. 富山佳昭. 成人の紫斑・出血傾向 今日の診断指針 (第7版) 金沢一郎、永井良三総編集, 医学書院, 東京, 2015, pp54-57
 8. 富山佳昭. 血管障害による出血性疾患: 血管性紫斑病 血液専門医テキスト (改訂第2版) (日本血液学会編), 南江堂, 東京, 2015, pp371-373
 9. 柏木浩和, 富山佳昭. 血小板機能異常症 血液疾患 診断・治療方針 (金倉讓編), 中山書店, 東京, 2015, pp505-509
 10. 柏木浩和. 先天性血小板異常症の今 新・血栓止血血管学 (一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎編), 金芳堂, 京都, 2015, pp169-179

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富山 佳昭 (TOMIYAMA Yoshiaki)
大阪大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号 : 80252667

(2) 研究分担者

柏木 浩和 (KASHIWAGI Hirokazu)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号 : 10432535

加藤 恒 (KOTO Hisashi)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号 : 20705214

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者

()