

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04231

研究課題名(和文) 血友病A分子病態の解明と第VIII因子高機能化に関する研究

研究課題名(英文) Studies on molecular pathology of hemophilia A and gain-of-function of FVIII

研究代表者

嶋 緑倫 (Midori, Shima)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：30162663

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,500,000円

研究成果の概要(和文)：血友病A治療の改善のために高機能型第VIII因子(FVIII)の創製に関する検討を行った。第X因子活性化反応(Xase)複合体における活性型FVIIIと活性型第IX因子(FIXa)、第X因子およびリン脂質との結合性/親和性の解析、FXa生成反応とFVIIIの発現実験により、FVIII補因子機能に必須なアミノ酸を同定した。その結果、FVIII補因子機能は、FIXaとの結合性、親和性に最も強く依存していることが判明した。変異FVIII K1813AではFIXaとの結合親和性が高く、FIXaにより不活性化されにくいことが判明した。以上よりK1813Aは高機能型FVIIIモデルとなることを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、次世代の血友病A治療として遺伝子治療の臨床研究も進みつつあるが、出血予防に必要な凝固因子機能を長期間維持することは困難である。したがって、現状の遺伝子治療の方法には限界がある。本研究は止血レベルを長期間維持できる遺伝子/細胞治療を実現するために、より高機能な第VIII因子を創製することである。これは、出血抑制のみならず、関節機能を正常に維持し、高い活動性を可能になる。さらに、遺伝子治療においてもベクター投与量を減少させることで副作用の軽減にもつながる。また、本研究の成果により第VIII因子の補因子機能の本態を解明することにもなり、学術的意義も高い。

研究成果の概要(英文)：The experimental objective of this study is to design the hyper-functional FVIII for improving the current hemophilia A treatment. We attempted to identify essential amino acid residues through the binding experiments to FIXa, FX and phospholipid, which are crucial components in the FX activating complex (Xase), and FXa generation assay and expression of recombinant FVIII with amino acid substitutions. We found that the FVIII cofactor function is heavily dependent on the binding to FIXa. FVIII mutant, K1813A, has high affinity to FIXa and resistant to FIXa mediated inactivation. These results suggested that K1813A would be a promising model for hyper-functional FVIII.

研究分野：血液凝固学

キーワード：血友病 血友病A 第VIII因子 第IX因子 第X因子 高機能型 遺伝子治療 トロンピン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血友病 A は凝固第 VIII 因子(FVIII)の量的質的異常に基づく最も発生頻度の高い先天性凝固障害症で出血症状は重篤である。第 VIII 因子活性により < 1%未満を重症、1 ~ 5%を中等症、> 5%を軽症の3病型に分類されている。血友病 A の治療は、欠乏する第 VIII 因子を経静脈的に投与する補充療法が基本であるが、最近では週 2 - 3 回長期間にわたって定期的に投与する定期補充療法が中心である。定期補充療法により、出血症状は減少するが、止血レベルをコンスタントに維持することは困難である。次世代血友病 A の治療として、遺伝子治療の臨床研究が進みつつあるが、止血レベルを長期間維持することは困難であり、また、小児の患者は適応外である。より高い凝固機能を維持するためには高い補因子活性を有する高機能型第 VIII 因子の創製が必要である。

2. 研究の目的

第 VIII 因子は凝固内因系における第 X 因子活性化反応を数万倍亢進する機能を有するが、補因子機能の実態は不明であった。我々は、活性型第 IX 因子と第 X 因子を認識するバイスペシフィック抗体を作製し、リン脂質存在下で第 VIII 因子機能を有することを明らかにした。したがって、第 VIII 因子は活性型第 IX 因子および第 X 因子の両因子をリン脂質膜上で至適な空間的位置関係に配向することが予想された。そこで、高機能型第 VIII 因子の作製のためには、活性型第 IX 因子あるいは第 X 因子との結合性親和性を高めることで、高機能型第 VIII 因子の創製が可能との研究仮説のもとに研究を実施した。

3. 研究の方法

1) 中等症・軽症血友病 A 患者の遺伝子解析

FVIII 全 26 エクソンを PCR 法にて 33 のフラグメントとして増幅してダイレクトシーケンシングを行った。

2) FXa 生成の反応速度論的解析

血友病 A 変異病型の血漿検体や遺伝子組み換え第 VIII 因子を用いて第 X 因子生成反応における活性型第 IX 因子、第 X 因子およびリン脂質との結合・親和性を反応速度論的に解析した。方法は FVIII 欠乏血漿に段階希釈した FVIII (1-100 IU/dL) を添加して作成した標準血漿に合成発色基質 S-2765、合成 PL (0-114 μ M)、活性型第 IX 因子 (0-20nM)、第 X 因子 (0-200nM) と添加混合シトロンピン (0.01M) にて反応を惹起させ EDTA で反応を止めて測定する。変異病型の活性型 FVIII (FVIIIa) と活性化 FX 生成反応系における各構成因子との相互作用は Michaelis-Menten 速度式のパラメーターである V_{max} および見かけ上 $KM(K_m^{app})$ により評価した。

3) 遺伝子組み換え変異 FVIII の機能解析

目的のアミノ酸点変異を含むプライマーを作成し B ドメイン除去 FVIII DNA (pBSFVIII) を鋳型として PCR を行う。大腸菌 (XL-10) に変異を含む FVIII cDNA を heat shock で取り込み、培養し DNA を回収、シーケンサーにて塩基配列を確認する。変異 FVIII DNA を制限酵素で切断し、ベクター (HSQ Xho/SacII short) と ligation し、大腸菌 (DH5) に取り込み培養後、DNA を回収しシーケンシングを行う。BHK 細胞に変異を含む FVIII DNA をトランスフェクトする。FVIII 産生 BHK コロニーを APTT で測定して選択し、FVIII 変異体を発現するコロニーのみを培養増幅する。細部培養液

を集めて SP column を用いて精製・濃縮する。さらに、HPLC(Superdex 2000)にて変異 FVIII を純化した。

4 . 研究成果

FVIII 欠乏血漿に様々な濃度の遺伝子組み換え FVIII を添加して中等症～軽症血友病 A モデル血漿を作成し、これらのモデル血漿における FXa 生成能を血漿を用いた新たな FXa 生成試験(plasma based FXa generation assay ; PBXaG)により測定評価した。FXa 生成量は、FVIII 濃度依存的に上昇し、特に中等症～軽症血友病 A に相当する FVIII 濃度域 (FVIII 0.01-0.5 IU/ml) で FXa 生成量と FVIII 濃度は強い相関 ($r = \sim 0.9$)を示した。FVIII と FIXa、PL 及び FX との親和性を示す見かけの K_m (K_m^{app}) もまた FVIII 濃度依存的に変化し、FVIII の濃度依存的凝血的特性は PBXaG により評価可能であることが明らかとなった。つぎに、奈良県立医科大学小児科に通院中の軽症・中等症血友病 A 患者にみられた F8 変異のうち、変異に基づく凝固機能障害機序がすでに報告されている FVIII 変異体(Arg531Cys、Pro1809Leu)を発現精製し、それぞれを FVIII 欠乏血漿に添加して得た軽症血友病 A モデル血漿を用いて、PBXaG により、それぞれの変異の凝血的特性の検証を行った。野生型 FVIII に比べて、Arg531Cys では FX 及び PL との親和性は同等であったのに対して FIXa との親和性が低下した。Pro1809Leu では FIXa、FX との親和性は野生型 FVIII と同等であったが PL との親和性が低下した。これらの結果は、純化精製系で行った FXa 生成反応と同様の傾向を示した。また、同変異を有する患者血漿を用いた FXa 生成試験による結果とも一致した。したがって、血漿 FXa 生成による反応速度論的解析によって、FVIII 上のアミノ酸変異が及ぼす凝固機能障害機序を妥当に評価できることが示された。つぎに、当科通院中の軽症・中等症血友病 A 患者 27 例に対して F8 遺伝子解析を施行し、これらの患者血漿を用いて FXa 生成を応用した反応速度論的解析を施行した。これらの中の新規変異のうち、FX との結合領域に一致する変異である Asp361Val を有する患者血漿では、FX に対する親和性が低下し、FVIII A2-A3 ドメイン間結合表面上の変異 His693Asn をもつ患者血漿では、FIXa との親和性が低下した。FVIII 分子の三次元構造を *in silico* で解析した結果、FIXa との親和性低下を示す変異は、いずれもドメイン間表面上あるいは FVIII 分子表面上に位置し、間接的に FIXa との結合が障害されることが示唆された。一方、FX または PL との親和性低下例では、FVIII 分子表面の結合領域における変異のみならず、分子内部の変異による立体構造変化が生じている可能性が示唆された。このように、血漿を用いた FXa 生成反応の解析により、中等症・軽症血友病 A 患者のもつ異常 FVIII の凝血的機能が FXase 複合体形成におけるどの段階で障害されているのかを明らかにすることができ、さらに、FVIII 変異から重要なアミノ酸を推定することが可能となり高機能型 FVIII の設計に有用であることを確認することができた。

次に、第 IX 因子結合部位である第 VIII 因子 A3 ドメイン 1803-1818 領域に注目し、変異 FVIII (E1811A, K1813A, F1816A, K1818A, K1813A/K1818A) を作成した。これら変異 FVIII と FIXa との親和性を SPR-based assay で検討したところ、wild type FVIII (K_d ; 6.3 nM)と比較して、K1813A (K_d ; 3.9 nM)は FIXa との親和性が亢進していた。一方、E1811A (K_d ; 6.3 nM), K1818A (K_d ; 5.1 nM), K1813A/K1818A (4.7 nM) と FIXa との親和性は wild type FVIII と同等であり、F1816A (K_d ; 9.1 nM)と FIXa と

の親和性は wild type FVIII より低下していた。さらに、FXa 生成試験によると、K1813A (Km; 4.5 nM), K1818A (Km; 4.5 nM), K1813A/K1818A (Km; 3.0 nM) と FIXa との Km は wild type FVIII (Km; 6.6 nM) と FIXa との Km と比較して、低値であった。以上の結果から、K1813A は FIXa との親和性が高い変異 FVIII であることが示された。

さらに、これらの変異 FVIII と FIXa との親和性を western blotting により検討を行った。変異 FVIII をトロンビンにより活性化して活性型 FVIII とし、得られた活性型 FVIII の FIXa による開裂を FVIII A1 ドメインを認識する抗体で検出し、FVIII A1 ドメインの Arg336 開裂速度を比較した。wild type FVIII と比較して、K1811A, K1813A, K1818A, K1813A/K1818A の Arg336 開裂速度 (wild type FVIII を 1 とする) は、それぞれ 0.88, 0.76, 1.4, 0.44 であった。一般に抗凝固因子である活性化プロテイン C などによる FVIII A1 ドメイン Arg336 の開裂は FVIII の不活化に寄与するといわれているが、FIXa による FVIII A1 ドメイン Arg336 開裂の意義については明らかになっていない。FIXa による FVIII A1 ドメイン Arg336 の開裂も活性化 FVIII の不活化に寄与するとすれば、以上の結果は、K1813A は FIXa により不活化されにくい高機能型 FVIII であることを示すものであった。

高機能型第 VIII 因子の創製のためのもう一つの標的が、FVIII のトロンビンとの相互作用である。FVIII はトロンビンで開裂され、活性型 FVIII に変換される。その結果、凝固内因系における第 X 因子活性化反応が 20 万倍増幅される。FVIII 活性化に關与するトロンビンの主要開裂部位は FVIII 重鎖 Arg372 と軽鎖 Arg1689 である。さらに、我々はトロンビン結合部位について FVIII A2 および C2 ドメイン内に同定してきた。そこで、トロンビンによる FVIII 活性化機構を詳細に検討することにより高機能型 FVIII の創製に応用することも試みた。アミノ酸変異を導入した遺伝子組み換え FVIII の発現実験によると Arg372Ala では野生型 FVIII と比較して FIXa、PL 及び FX いずれの反応軸においても FVIII との親和性が著しく低下した。さらに同部位に変異を有する血友病 A 患者血漿を用いた FXa 生成反応においても、遺伝子組み換え型 FVIII と同様に、全ての反応軸における親和性低下がみられた。以上より、トロンビン開裂障害が第 X 因子反応系における構成因子、リガンドである活性型第 IX 因子、第 X 因子およびリン脂質とのすべての結合性が低下することが判明した。次に、すでに教室で同定した FVIII の活性化に必須である軽鎖 Arg1689 におけるトロンビン開裂に關与するペプチド療育 1659 - 1669、1675-1685 に焦点をあてた。なぜなら、本領域は 7 個の酸性アミノ酸残基と硫酸化チロシンが集簇するため、トロンビン結合領域としての可能性が高いからである。そこで、本領域に単一のアミノ酸変異 (D1663A, Y1664A, D1665A, D1666A, Y1680A, D1681A, E1682A, D1683A, E1684A) および 2 か所のアミノ酸変異 (D1665A/D1666A, D1683A/E1684A) を導入した変異 FVIII を発現精製した。これらの変異 FVIII の特異的非活性は野生型 FVIII の非活性のそれぞれ、40-70%、50-100% であった。次に、これらの変異 FVIII におけるトロンビン活性化能を検討した。アミノ酸残基 1663 - 1666 における変異 FVIII ではトロンビン活性化、開裂能において野生型 FVIII と有意な差は見られなかった。しかしながら、アミノ酸残基 1680-1684 の領域における変異 FVIII (D1683A, E1684A and D1683A/E1684A) では野生型に比して薬 60% 低下していた。さらに Y1680A 変異 FVIII では 30% で著明に低下した。さらに、これらの変異 FVIII では Arg1689 の開裂も遅く、SPR アッセイによる結合実験ではトロンビンとの結合能も低下

した。以上の実験結果により、FVIII 軽鎖 A3 ドメイン酸性領域におけるアミノ酸残基 1680、1683 および 1684 はいずれも Arg1689 のトロンビン開裂に必須の結合部位であることが初めて明らかになった。さらに、トロンビン開裂に関与するトロンビン結合部位のアミノ酸変異の導入により FVIII 補因子機能を変化させることが示唆され、高機能型 FVIII の設計に有用であることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Furukawa Shoko, Nogami Keiji, Ogiwara Kenichi, Shima Midori	4. 巻 109
2. 論文標題 Potential role of activated factor VIII (FVIIIa) in FVIIa/tissue factor-dependent FXa generation in initiation phase of blood coagulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 390 ~ 401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02611-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak-Dawidziak M, Selak Bienz N, Hermans C, Campinha-Bacote A, Kiiialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jimenez-Yuste V.	4. 巻 30054
2. 論文標題 Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lancet Haematol	6. 最初と最後の頁 30057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2352-3026(19)30054-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nogami Keiji, Shima Midori	4. 巻 133
2. 論文標題 New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 399 ~ 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-07-820712	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kitazawa Takehisa, Shima Midori	4. 巻 on line
2. 論文標題 Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 on line
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2545-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yada Koji, Nogami Keiji, Shinozawa Keiko, Kitazawa Takehisa, Hattori Kunihiro, Amano Kagehiro, Fukutake Katsuyuki, Shima Midori	4. 巻 183
2. 論文標題 Emicizumab-mediated haemostatic function in patients with haemophilia A is down-regulated by activated protein C through inactivation of activated factor V	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 257 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15525	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nogami Keiji, Matsumoto Tomoko, Yada Koji, Ogiwara Kenichi, Furukawa Shoko, Shida Yasuaki, Takeyama Masahiro, Shima Midori	4. 巻 181
2. 論文標題 Factor (F)VIII/VIIa enhances global haemostatic function in the co-presence of bypassing agents and FVIII among patients with haemophilia A with inhibitor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 528 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nogami K, Matsumoto T, Yada K, Ogiwara K, Furukawa S, Shida Y, Takeyama M, Shima M.	4. 巻 未定
2. 論文標題 Factor (F)VIII/VIIa enhances global haemostatic function in the co-presence of bypassing agents and FVIII among patients with haemophilia A with inhibitor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15209	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 Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Kasai R, Yoneyama K, Yoshida H and Nogami K.	4. 巻 1
2. 論文標題 Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 1891-1899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2017006684	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 Nogami K, Matsumoto T, Tabuchi Y, Soeda T, Arai N, Kitazawa T, Shima M	4. 巻 未定
2. 論文標題 Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody, emicizumab	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14022	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 Matsumoto T, Nogami K, Shima M.	4. 巻 105
2. 論文標題 A combined approach using global coagulation assays quickly differentiates coagulation disorders with prolonged aPTT and low levels of FVIII activity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 174-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-016-2108-x	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 Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M	4. 巻 377
2. 論文標題 Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE	6. 最初と最後の頁 809-818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMc1712683	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 該当する

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Midori Shima
2. 発表標題 Monoclonal antibody-based therapies
3. 学会等名 European Society of hematology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Midori Shima
2. 発表標題 Mode of action and interaction of the bispecific antibody emicizumab
3. 学会等名 Annual meeting of the German Society of Thrombosis and Hmeaostais Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Midori Shima
2. 発表標題 Clot waveform analysis , laboratory monitoring of
3. 学会等名 Annual Meeting of Laboratory Medicine Congress and Exhibition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋 緑倫
2. 発表標題 第VIII因子の解明とFVIIIa代替バイスペシフィック抗体製剤の開発への道
3. 学会等名 第80回日本血液学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nogami K, Kawamura T, Shima M, Yada K
2. 発表標題 Utility of converted factor VIII activity by thrombin generation assay for evaluation of clotting function among hemophilia A carriers
3. 学会等名 World Federation of Hemophilia 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 越智 聡史, 武山 雅博, 野上 恵嗣, 嶋 緑倫
2. 発表標題 R2159C 変異FVIII (FVIII-Ise)はC2 ドメインの構造機能変化をきたしている
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南 博明, 野上 恵嗣, 笹井 香那, 古川 晶子, 武山 雅博, 嶋 緑倫
2. 発表標題 第VIII 因子A3 残基1663-1666 にArg1689開裂を制御するトロンピン結合領域が存在する
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武山 雅博, 野上 恵嗣, 笹井 香那, 嶋 緑倫
2. 発表標題 第VIII因子A3ドメイン上の新規第IXa因子結合部位の同定
3. 学会等名 第80回日本血液学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Takeyama, Keiji Nogami, Kana Sasai, Midori Shima
2. 発表標題 Contribution of Factor VIII A3 Domain Residues 1793-1795 to a Factor IXa-Interactive Site
3. 学会等名 60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuto Nakajima, Koji Yada, Keiji Nogami, Midori Shima
2. 発表標題 A Novel Mechanism of Factor VIIa/Tissue Factor (TF)-Catalyzed Activation and Inactivation of B-Domain-Deleted Factor VIII in the Early Initiation Phases of Coagulation
3. 学会等名 60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋 緑倫
2. 発表標題 第VIII因子とインヒビター：どこまで解明されたか？
3. 学会等名 第39回 日本血栓止血学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本 智子, 野上 恵嗣, 笹井 香那, 荻原 建一, 竹中亜利沙, 嶋 緑倫
2. 発表標題 包括的ダイナミック解析による血友病の凝固線溶動態の特性
3. 学会等名 第39回 日本血栓止血学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川 晶子, 野上 恵嗣, 荻原 建一, 嶋 緑倫
2. 発表標題 凝固初期相におけるFVIII活性化を介したTF依存性内因系tenase促進機序
3. 学会等名 第39回 日本血栓止血学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 矢田 弘史, 野上 恵嗣, 竹中亜利沙, 河村 武志, 嶋 緑倫
2. 発表標題 Tenase(Xase) 反応軸に基づく中等症・軽症血友病Aにおける異常FVIIIの多元的機能解析
3. 学会等名 第39回 日本血栓止血学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本 智子, 野上 恵嗣, 田淵 有香, 添田 哲弘, 新井 信夫, 北沢 剛久, 高岡 秀成, 服部 有宏, 嶋 緑倫
2. 発表標題 凝固波形解析によるFVIII補因子機能代替抗体emicizumabの包括的凝固機能モニタリング法の確立
3. 学会等名 第39回 日本血栓止血学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荻原 建一, 南 博明, 野上 恵嗣, 松本 智子, 北沢 剛久, 服部 有宏, 嶋 緑倫
2. 発表標題 第IX因子微量存在化におけるemicizumabの凝固能改善効果
3. 学会等名 第39回 日本血栓止血学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Minami H, Nogami K, Sasai K, Furukawa S, Takeyama M, Shima M
2. 発表標題 Factor VIII A1 Residues 346-349 is a Novel Thrombin-binding Site Responsible for cleavage at Arg372 in the Heavy Chain
3. 学会等名 the ISTH 2017 Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ogiwara K, Minami H, Nogami K, Matsumoto T, Kitazawa T, Hattori K, Shima M
2. 発表標題 Anti FIXa/FX Bispecific Antibody (Emicizumab) Enhances Plasma Procoagulant Activity In Hemophilia B in the Presence of Very Low Level of Factor IX
3. 学会等名 the ISTH 2017 Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yada K, Nogami K, Kitazawa T, Hattori K, Shima M
2. 発表標題 Mode of Enhancement in the Global Hemostatic Potentials with Concomitant Use of Bypassing Agents and Emicizumab in Hemophilia A Patients with Inhibitor Evaluated by ROTEM
3. 学会等名 the ISTH 2017 Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Furukawa S, Nogami K, Shima M
2. 発表標題 Clinical and immunological profiles of Mild/Moderate hemophilia A patients with inhibitor
3. 学会等名 7th East Asia Hemophilia Forum 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shida Y, Nogami K, Yaoi H, Kitazawa T, Shima M
2. 発表標題 Factor VIIIa mimetic bispecific antibody(Emicizumab) improves thrombus formation of von Willebrand disease under high shear flow conditions
3. 学会等名 7th East Asia Hemophilia Forum 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 南 博明, 野上 恵嗣, 笹井 香那, 古川 晶子, 武山 雅博, 嶋 緑倫
2. 発表標題 第VIII因子A1残基346-349はArg372の開裂を制御する新たなトロンビン結合部位である
3. 学会等名 第79回 日本血液学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	武山 雅博 (Takeyama Masahiro) (30572010)	奈良県立医科大学・医学部・講師 (24601)	
研究分担者	矢田 弘史 (Yada Koji) (30635785)	奈良県立医科大学・医学部・助教 (24601)	
研究分担者	野上 恵嗣 (Nogami Keiji) (50326328)	奈良県立医科大学・医学部・准教授 (24601)	
研究分担者	松本 智子 (Matsumoto Tomoko) (80642678)	天理医療大学・医療学部・助教 (34606)	