

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07358

研究課題名(和文) 低酸素で致死的影響をもたらす小胞体関連分解(ERAD)機能不全に関する研究

研究課題名(英文) Study on endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) dysfunction causing lethal effects in hypoxia

研究代表者

小亀 浩市 (Koichi, Kokame)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長

研究者番号：40270730

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)：小胞体に蓄積した異常タンパク質を除去する仕組みを小胞体関連分解(ERAD)という。本研究では、ERADで働くタンパク質HerpおよびDerlin-3の各欠損マウスを解析した。いずれも慢性低酸素負荷に対して脆弱性を示し、その原因として低酸素ストレスに対する心臓あるいは全身性の適応不全の可能性が考えられた。心機能評価の結果、いずれのマウスも左心室駆出率が低下していた。さらに、Derlin-3が恒常的に発現する膵臓と、小胞体ストレスで強く発現誘導される肝臓を用いた生化学的解析により、ERAD複合体の構成がストレスに応じて変化し、その際にDerlin-3がスイッチ分子的な役割をもつことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、HerpおよびDerlin-3欠損マウスの解析からERADの生理的な重要性を明らかにし、その基盤となる分子機構を解明することを目的とした。いずれのマウスも、低酸素負荷時だけでなく通常飼育条件下においても心機能低下を示したことから、ERADは発生段階あるいは出生直後における正常な心機能獲得に必須であることが示唆された。Derlin-3欠損マウスでは脂質代謝異常が起こる可能性も見出され、機序解明を進めている。ERAD複合体の構成が小胞体ストレスで変化することも本研究による新たな発見であり、原著論文として投稿した。ERAD機能と生活習慣病との関連を研究する基盤になると期待される。

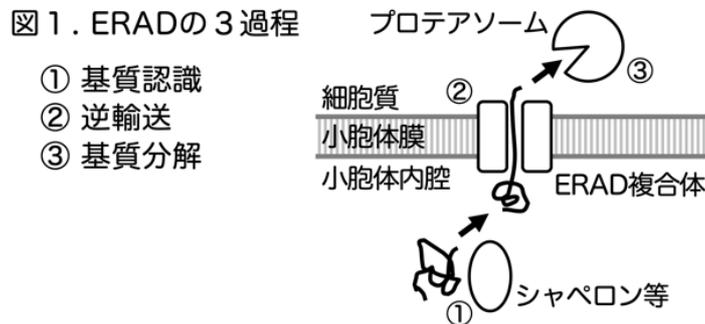
研究成果の概要(英文)：The cellular mechanism to remove abnormal proteins accumulated in the endoplasmic reticulum (ER) is called ER-associated protein degradation (ERAD). In this study, we analyzed mice deficient in the Herp and Derlin-3 proteins that work in ERAD. These mice were vulnerable to chronic hypoxia, and the possible cause was cardiac or systemic maladaptation to hypoxic stress. As a result of the cardiac function evaluation, it was found that the left ventricular ejection fraction was decreased in these mice. Furthermore, by biochemical analysis using pancreas in which Derlin-3 is constitutively expressed and liver in which Derlin-3 expression is strongly induced by ER stress, the composition of the ERAD complex changes in response to the stress. Derlin-3 seemed to have a switch-molecule role.

研究分野：細胞ストレス応答

キーワード：細胞内タンパク質分解 小胞体関連分解 小胞体ストレス タンパク質品質管理 低酸素ストレス

1. 研究開始当初の背景

細胞内に生じた構造異常タンパク質は、細胞機能の維持に対して脅威となるため、細胞は異常タンパク質に対処する仕組みを備えている。特に小胞体に蓄積した構造異常タンパク質を積極的に除去する仕組みを、小胞体関連タンパク質分解 (ER-associated protein degradation; ERAD) と呼ぶ。ERAD は、①ERAD 基質の認識、②小胞体内腔から細胞質への逆輸送、③細胞質のプロテアソームによる分解という3つの過程からなる (図1)。



我々が ERAD の研究を開始したきっかけは、血管内皮細胞の機能障害に関する研究 (JBC 271, 29659, 1996) を進める中で、のちに我々および他の研究グループによって ERAD で働くタンパク質 (ERAD 因子) の一員であることが明らかとなった新規の小胞体膜タンパク質 Herp を同定したことである (JBC 275, 32846, 2000)。その当時、新たな ERAD 因子が次々に報告されており、小胞体ストレス応答や ERAD に関する研究の黎明期であった。そのなかで我々は、Herp、Derlin-1、Derlin-3 の欠損マウスを作製・解析し、報告した (PLOS ONE 7, e34298, 2012)。Derlin-1 欠損マウスは胎性致死となるが、Herp および Derlin-3 の完全欠損マウスは正常に誕生し成育し、明瞭な個体異常を示さなかった。しかし、ERAD 機能を強く必要とする小胞体ストレス状態を惹起するために、脳外科手術により局所脳虚血再灌流障害を与えると、Herp 欠損マウスは野生型に比べて脳梗塞巣の有意な拡大を示した。また、腹腔内グルコース投与後の血糖値を経時的にモニターすると、Herp 欠損マウスでは上昇した血糖値の回復が遅延した。一方、Derlin-3 欠損マウスは野生型と同等の回復を示した。つまり、ERAD 複合体を形成して機能すると考えられている各因子の生理的重要性は異なることが明確になった。さらに近年、Herp 欠損マウスおよび Derlin-3 欠損マウスでは野生型に比べて慢性低酸素条件に対する抵抗性が弱いことを見出し、本研究への着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、Herp 欠損マウスおよび Derlin-3 欠損マウスが慢性低酸素負荷によって顕著な脆弱性を示す原因を探求することで ERAD の生理的重要性を明らかにし、さらにその基盤となる分子メカニズムを解明することを目的とした。

まず、「なぜ低酸素に脆弱性になるのか」を突き止めるべく、心機能や全身性代謝、循環動態に関して、広い視野で異常の有無を解析することとした。その結果を踏まえて、関連がみられた組織や経路を詳細に解析し、ERAD 因子の欠損による細胞機能障害のメカニズムを明らかにしようと考えた。

3. 研究の方法

低酸素負荷実験では、野生型マウスおよび Herp 欠損マウス、Derlin-3 欠損マウスの心臓へのダメージを組織切片解析等で比較検討し、Herp および Derlin-3 の心筋細胞保護効果の有無を解析する。野生型との違いが認められた場合には、心機能への寄与についても、心エコーや核磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて野生型と各欠損マウスで比較解析をおこなう。これと並行して、全身性の代謝や循環動態への影響を調べるため、血液の生化学的解析を実施する。野生型との違いが認められた場合には、関連する経路や分子群についてさらに詳細な解析をおこなう。Herp および Derlin-3 の機能に直結する結合因子群についても ERAD 複合体や ERAD 基質の観点から重点的に解析する。これら個体レベルおよび細胞レベルでの Herp および Derlin-3 の機能解析を通して、ERAD の生理的重要性を明らかにする。

4. 研究成果

本研究は、Herp 欠損マウスおよび Derlin-3 欠損マウスが慢性低酸素負荷によって顕著な脆弱性を示すことを見出したことから開始した。その原因を探るべく、野生型および Herp 欠損マウス、Derlin-3 欠損マウスを用いて、さまざまな角度から解析を実施し、以下の成果を得た。

低酸素ストレスに晒した心臓や肺の組織切片試料の解析では、肺組織に野生型との大きな違いは見られなかったが、心臓組織における血栓形成や線維化が亢進していた。その後、低酸素下での Herp 欠損マウスや Derlin-3 欠損マウスの心臓で観察された異常が通常飼育条件下でも見られるのか、それとも低酸素ストレスに晒されたことにより初めて出現したものかを見極めるため、MRI 等による心機能評価をおこなった。その結果、Herp 欠損マウスおよび Derlin-3 欠損マウスは、通常飼育条件下においても、収縮不全によって左室駆出率が低下し心機能低下を来していることが分かった。

また、心機能異常の原因として知られる糖代謝異常について、陽電子放射型断層撮影法 (PET) による解析も実施したが、野生型との差は見られなかった。そのため、心機能低下の原因が心臓以外にある可能性を考え、代謝異常などの全身性の異常を想定した解析にも着手した。まず、代謝異常の存在を解析するため、マウスの血液を用いた生化学的検査をおこなってスクリーニングをおこなった。その結果、Derlin-3 欠損マウスにおいて、脂質代謝に異常がある可能性が見出され、現在、その機序に関わる経路の同定を進めている。Herp 欠損に関しては、チリ大学との共同研究により、心臓において Herp が、異常タンパク質の除去だけでなく、細胞内シグナル伝達を制御するカルシウムイオンチャネルである IP3 レセプターの量をタンパク質分解により制御している事実を突き止めた (Sci Rep 誌に発表)。

さらに細胞レベルの解析として、Derlin-3 が定常的に高発現する唯一の臓器である脾臓と、小胞体ストレス負荷により Herp や Derlin-3 が強く誘導される肝臓を用いて、ERAD 因子群の相互作用解析をおこなった。その結果、Derlin-3 が ERAD 複合体の小胞体ストレスに応じた構成変化をもたらすスイッチ分子的な機能を有することを同定した (論文投稿中)。この Derlin-3 による ERAD システムの切り替えが、生体において小胞体ストレスに適切に対処するために必要なのではないかと考えており、この機能が損なわれたときに全身性の脆弱性が生じる機序を解明することを、今後の研究課題と捉えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Dhanesha Nirav, Doddapattar Prakash, Chorawala Mehul R., Nayak Manasa K., Kokame Koichi, Staber Janice M., Lentz Steven R., Chauhan Anil K.	4. 巻 37
2. 論文標題 ADAMTS13 Retards Progression of Diabetic Nephropathy by Inhibiting Intrarenal Thrombosis in Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 1332 ~ 1338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.117.309539	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 Matsumoto Masanori, Fujimura Yoshihiro, Wada Hideo, Kokame Koichi, Miyakawa Yoshitaka, Ueda Yasunori, Higasa Satoshi, Moriki Takanori, Yagi Hideo, Miyata Toshiyuki, Murata Mitsuru	4. 巻 106
2. 論文標題 Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 3 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2264-7	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 Torrealba Natalia, Navarro-Marquez Mario, Garrido Valeria, Pedrozo Zully, Romero Diego, Eura Yuka, Villalobos Elisa, Roa Juan Carlos, Chiong Mario, Kokame Koichi, Lavandero Sergio	4. 巻 7
2. 論文標題 Herpud1 negatively regulates pathological cardiac hypertrophy by inducing IP3 receptor degradation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-13797-z	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 Navarro-Marquez Mario, Torrealba Natalia, Troncoso Rodrigo, V?squez-Trincado Cesar, Rodriguez Marcelo, Morales Pablo E., Villalobos Elisa, Eura Yuka, Garcia Lorena, Chiong Mario, Klip Amira, Jaimovich Enrique, Kokame Koichi, Lavandero Sergio	4. 巻 1864
2. 論文標題 Herpud1 impacts insulin-dependent glucose uptake in skeletal muscle cells by controlling the Ca2+-calcineurin-Akt axis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 1653 ~ 1662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2018.02.018	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 Fujisawa Madoka, Kato Hideki, Yoshida Yoko, Usui Tomoko, Takata Munenori, Fujimoto Mika, Wada Hideo, Uchida Yumiko, Kokame Koichi, Matsumoto Masanori, Fujimura Yoshihiro, Miyata Toshiyuki, Nangaku Masaomi	4. 巻 22
2. 論文標題 Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1088 ~ 1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1549-3	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 Maruyama Keiko, Akiyama Masashi, Miyata Toshiyuki, Kokame Koichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Protein S K196E mutation reduces its cofactor activity for APC but not for TFPI	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 751 ~ 756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rth2.12152	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 Tsuda Mariko, Shiratsuchi Motoaki, Nakashima Yasuhiro, Ikeda Motohiko, Muta Hiroki, Narazaki Taisuke, Masuda Toru, Kimura Daisaku, Takamatsu Akiko, Matsumoto Masanori, Fujimura Yoshihiro, Kokame Koichi, Matsushima Takamitsu, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 57
2. 論文標題 Upshaw-Schulman syndrome diagnosed during pregnancy complicated by reversible cerebral vasoconstriction syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transfusion and Apheresis Science	6. 最初と最後の頁 790 ~ 792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transci.2018.10.023	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 van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöl PN, von Krogh AS, Schneppenheim R, Aebi-Huber I, Bütikofer L, Largiadèr CR, Cermakova Z, Kokame K, Miyata T, Yagi H, Terrell DR, Vesely S, Matsumoto M, Lammle B, Fujimura Y, Kremer Hovinga JA	4. 巻 104
2. 論文標題 The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 2107 ~ 2115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.216796	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 Horiuchi Hisanori, Doman Tsuyoshi, Kokame Koichi, Saiki Yoshikatsu, Matsumoto Masanori	4. 巻 26
2. 論文標題 Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 303 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17031	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 Miyoshi Takekazu, Oku Hisato, Asahara Saiko, Okamoto Akira, Kokame Koichi, Nakai Michikazu, Nishimura Kunihiro, Otsuka Fumiyuki, Higashiyama Aya, Yoshimatsu Jun, Miyata Toshiyuki	4. 巻 109
2. 論文標題 Effects of low-dose combined oral contraceptives and protein S K196E mutation on anticoagulation factors: a prospective observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 641 ~ 649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02633-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 Nakajima-Doi S, Seguchi O, Shintani Y, Fujita T, Fukushima S, Matsumoto Y, Eura Y, Kokame K, Miyata S, Matsuda Sachi, Mochizuki H, Iwasaki K, Kimura Y, Toda K, Kumai Y, Kuroda K, Watanabe T, Yanase M, Kobayashi J, Fukushima N	4. 巻 22
2. 論文標題 Experience of the use of octreotide for refractory gastrointestinal bleeding in a patient with Jarvik2000? left ventricular assist device	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 334 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-019-01121-7	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 Usui Miyu, Ozawa Tadashi, Kim Younhee, Mashiko Takafumi, Matsuzono Kosuke, Maruyama Keiko, Kokame Koichi, Usui Rie, Koide Reiji, Fujimoto Shigeru	4. 巻 40
2. 論文標題 Cerebral venous sinus thrombosis associated with protein S deficiency during pregnancy: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology	6. 最初と最後の頁 135 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01443615.2019.1606789	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 Sugawara Yuka, Kato Hideki, Yoshida Yoko, Fujisawa Madoka, Kokame Koichi, Miyata Toshiyuki, Akioka Yuko, Miura Kenichiro, Hattori Motoshi, Nangaku Masaomi	4. 巻 4
2. 論文標題 Novel CFHR2-CFHR1 Hybrid in C3 Glomerulopathy Identified by Genomic Structural Variation Analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1759 ~ 1762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2019.09.008	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 Miyoshi Takekazu, Maruyama Keiko, Oku Hisato, Asahara Saiko, Hanada Hironori, Neki Reiko, Yoshimatsu Jun, Kokame Koichi, Miyata Toshiyuki	4. 巻 185
2. 論文標題 Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.10.026	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 Fujimura Yoshihiro, L?mle Bernhard, Tanabe Saori, Sakai Kazuya, Kimura Toshiyuki, Kokame Koichi, Miyata Toshiyuki, Takahashi Yukihiro, Taniguchi Shigeki, Matsumoto Masanori	4. 巻 3
2. 論文標題 Patent ductus arteriosus generates neonatal hemolytic jaundice with thrombocytopenia in Upshaw-Schulman syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 3191 ~ 3195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019000601	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 Akuta Keigo, Kiyomizu Kazunobu, Kashiwagi Hirokazu, Kunishima Shinji, Nishiura Nobuko, Banno Fumiaki, Kokame Koichi, Kato Hisashi, Kanakura Yuzuru, Miyata Toshiyuki, Tomiyama Yoshiaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Knock in mice bearing constitutively active IIb(R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 497 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.14678	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 難治性疾患等政策研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」TTPグループ、八木 秀男、宮田 敏行、村田 満、松本 雅則、藤村 吉博、和田 英夫、小亀 浩市、宮川 義隆、上田 恭典、日笠 聡、森木 隆典	4. 巻 58
2. 論文標題 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド2017	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 271～281
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.58.271	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 小亀浩市	4. 巻 29
2. 論文標題 ADAMTS13	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis	6. 最初と最後の頁 586～588
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2491/jjsth.29.586	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 秋山正志、小亀浩市	4. 巻 9
2. 論文標題 ADAMTS13の構造変化と機能発現	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis Medicine	6. 最初と最後の頁 189～198
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 宮田敏行、小亀浩市	4. 巻 31
2. 論文標題 Genetic diagnosis of TMA: TTP and aHUS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis	6. 最初と最後の頁 17～27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2491/jjsth.31.17	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29件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 伊田和史、根木玲子、光黒真菜、岡本章、柏木浩和、丸山慶子、小亀浩市
2. 発表標題 門脈血栓症を発症しアンチトロンピン欠乏症が疑われた症例に対して実施した遺伝子解析の検討
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊田和史、光黒真菜、岡本章、柏木浩和、丸山慶子、小亀浩市、根木玲子
2. 発表標題 血縁者の解析から明らかになった2つの遺伝性血栓性素因を併せ持つ深部静脈血栓症患者における遺伝子変異の検討
3. 学会等名 第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Miyoshi, H. Oku, S. Asahara, A. Okamoto, K. Kokame, M. Nakai, K. Nishimura, F. Otsuka, Higashiyama, J. Yoshimatsu, T. Miyata
2. 発表標題 Effects of low-dose combined oral contraceptives and protein S K196E mutation on anticoagulation factors: a prospective observational study
3. 学会等名 The 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeki Miyata, Y. Nakamura, K. Kuramochi, O. Sawada, Koichi Kokame, Takuma Maeda
2. 発表標題 Safety and efficacy of argatroban therapy using ethnic-specific doses in Japanese patients suspected of having heparin-induced thrombocytopenia: nationwide post-marketing surveillance studies
3. 学会等名 The 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田壮一、秋山正志、荒木聡彦、小亀浩市、James Pearson
2. 発表標題 シェディング酵素ADAMファミリープロテアーゼの成熟化とプロドメインによる活性制御の構造基盤
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山正志、樋口(江浦)由佳、小亀浩市
2. 発表標題 ADAMTS13クリアランス受容体としてのSIGLEC5の同定と機能解析
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎泰男、樋口(江浦)由佳、小亀浩市
2. 発表標題 プロトンポンプV-ATPaseはvon Willebrand因子の細胞内貯蔵オルガネラであるWeibel-Palade小体に局在する
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山慶子,小亀浩市
2. 発表標題 公開データベースから抽出したプロテインS変異の機能解析
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎泰男、樋口(江浦)由佳、小亀浩市
2. 発表標題 von Willebrand因子の分泌におけるエンドソームの関与
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 根木玲子、伊田和史、光黒真菜、岡本章、柳生剛、小亀浩市、宮田敏行
2. 発表標題 濃厚な家族歴を有する静脈血栓症症例における先天性プロテインS欠乏症の遺伝子解析の検討
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 芥田敬吾、清水一亘、柏木浩和、國島伸治、坂野史明、小亀浩市、西浦伸子、森川陽一郎、加藤恒、本田繁則、金倉謙、宮田敏行、富山佳昭
2. 発表標題 インテグリン IIb/3活性化変異 IIb (R990W) ノックインマウスにおける血小板産生障害
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 加藤恒、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
2. 発表標題 血小板機能異常症におけるフィブリノゲン受容体インテグリン IIb/3活性化キネティクスの評価
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 Tsuyoshi Doman, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame, Hisanori Horiuchi
2. 発表標題 Quantitative analysis of VWF large multimer may predict bleeding risk in patients with aortic stenosis
3. 学会等名 The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shingo Sugawara, Tsuyoshi Doman, Koichi Kokame, Masanori Matsumoto, Shin-ichi Fujimaki, Hisanori Horiuchi
2. 発表標題 Correlation of the ratios of von Willebrand factor (VWF) ristocetin cofactor activity to VWF antigen amount with the VWF large multimer levels evaluated with its multimer analysis
3. 学会等名 The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根木玲子・伊田和史・光黒真菜・岡本章・小亀浩市・宮田敏行
2. 発表標題 妊娠を契機に深部静脈血栓症を発症した先天性アンチトロンピン欠乏症症例の遺伝学的検査の検討
3. 学会等名 第33回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuyoshi Doman, Shingo Sugawara, Koichi Kokame, Masanori Matsumoto, Shin-ichi Fujimaki, Yoshikatsu Saiki, Hisanori Horiuchi
2. 発表標題 Is the ratios of VWF:RCo to VWF:Ag useful for the diagnosis of AVWS associated with LVAD?
3. 学会等名 The International Society for Mechanical Circulatory Support (ISMCS) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田亜佑美、樋口(江浦)由佳、小亀浩市
2. 発表標題 Derlin-3は造血・免疫系組織で発現し、マウスではDerlin-3欠損により血清IgG濃度が減少する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小亀浩市
2. 発表標題 先天性TTPの遺伝子解析を通して分かること
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hisanori Horiuchi、Masanori Matsumoto、Koichi Kokame
2. 発表標題 A proposal of VWF large multimer index for standardization of the quantitative description of VWF multimers among laboratories
3. 学会等名 The 63rd Annual Scientific and Standardization Committee Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 H Kato、Y Ito、H Kashiwagi、Y Morikawa、K Akuta、N Nishiura、S Honda、K Kokame、T Miyata、Y Kanakura、Y Tomiyama
2. 発表標題 Complete failure of integrin IIb/3 activation in kinetic assay associates with severe bleeding problems in a patient with kindlin-3 deficiency
3. 学会等名 The 26th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大和恵子、中城有香子、井本(山本)ひとみ、小亀浩市、宮田敏行、片岡大治、高橋淳、柳本広二
2. 発表標題 活性化プロテインC (APC) の臨床的用量が実験的脳梗塞の進展を抑制する
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菅原有佳、加藤秀樹、藤澤まどか、吉田瑠子、内田裕美子、小亀浩市、宮田敏行、秋岡祐子、三浦健一郎、服部元史、南学正臣
2. 発表標題 全ゲノム解析によりCFHR領域の新規融合遺伝子を認めたC3腎症例
3. 学会等名 第54回日本補体学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koichi Kokame
2. 発表標題 Platelet aggregation balanced by von Willebrand factor (VWF) and ADAMTS13
3. 学会等名 ACCDiS Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koichi Kokame、Yuka Eura
2. 発表標題 Genetic, biochemical, and physiological approach to understanding the function of Herp and Derlin family proteins in ER-associated degradation machinery
3. 学会等名 XL Annual Meeting of Chilean BMB Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大和恵子、中城有香子、井本(山本)ひとみ、小亀浩市、宮田敏行、片岡大治、高橋淳、柳本広二
2. 発表標題 活性化プロテインC (APC) の急性期投与がマウス脳梗塞の進展を抑制する
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Yamato, Y. Nakajo, H. Yamamoto-Imoto, K. Kokame, T. Miyata, H. Kataoka, J.C. Takahashi, H. Yanamoto
2. 発表標題 A clinically relevant dose of activated protein C (APC) suppresses the development of experimental cerebral infarction
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 根木玲子、伊田和史、光黒真菜、岡本章、小亀浩市、宮田敏行
2. 発表標題 稀な部位で静脈血栓症を発症した発端者を契機に遺伝子解析を行った先天性アンチトロンピン欠乏症タイプI家系の検討
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊田和史、根木玲子、光黒真菜、岡本章、辻明宏、小亀浩市、宮田敏行
2. 発表標題 静脈血栓症の再発を認めたプロテインS欠乏症患者におけるPROS1遺伝子解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊田和史、根木玲子、光黒真菜、岡本章、辻明宏、小亀浩市、宮田敏行
2. 発表標題 静脈血栓症の再発を認めたプロテインS欠乏症患者におけるPROS1遺伝子解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 丸山慶子・小亀浩市（朝倉英策 編著）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 688
3. 書名 臨床に直結する血栓止血学	

〔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
---------------------------	-----------------------	----