

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10128

研究課題名(和文)フォン・ウィルブランド因子D'D3ドメイン一塩基多型の分子生物学的解析

研究課題名(英文)Molecular biological analysis of single nucleotide polymorphisms in the D'D3 domain of von Willebrand factor

研究代表者

荻原 建一(Ogiwara, Kenichi)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：50623500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：フォン・ウィルブランド因子(VWF)のD'D3ドメインは凝固第VIII因子(FVIII)との結合に重要な役割を果たす。そこでD'ドメインのバリエーションをin silico解析により探索し、機能増強型VWF蛋白発現の可能性を探った。遺伝子導入したHEK293T細胞に野生型ヒトVWF蛋白を発現させた。VWFのD'ドメインの2N型VWD変異とその周辺の一塩基多型を抽出し、in silico解析ツールを用いて機能増強可能性バリエーション候補を絞り込んだ。VWFバリエーション蛋白を作成し、FVIII結合能を解析したが、野生型VWFのFVIII結合能を上回るバリエーションを同定するに至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FVIIIは血漿中でVWFに保護され、FVIII欠乏は血友病Aを、VWF上のFVIII結合領域であるD'D3ドメインの変異はFVIII結合能低下による2N型VWDをきたす。D'ドメインの一塩基多型をヒントにFVIII結合能増強型VWF遺伝子の存在を探ることは、血友病Aの新規治療剤の開発や、2N型VWDへの治療応用を含むVWFの基礎的知見につながる意義があったが、野生型VWFのFVIII結合能を上回るバリエーションを同定するに至らなかった。このことはVWFのFVIII結合能がすでに極めて高い親和性にあることを示し、VWFとFVIIIの結合が進化的に温存されてきたことを示す最新知見とも合致した。

研究成果の概要(英文)：The D'D3 domain of von Willebrand factor (VWF) plays an important role in binding to coagulation factor VIII (FVIII). We searched for gene variants that could cause functional enhancement of the D' domain of VWF by in silico analysis. (1) Wild-type VWF protein was expressed in HEK293T cells by using a plasmid transfected with human VWF cDNA (pPG-CAG-huVWF-PGKpuro) and the normal functions of the expressed protein were confirmed. The type 2N VWD mutations in the D' domain and neighboring single nucleotide polymorphisms were selected by in silico analysis to identify candidate variants with enhanced function of VWF. We generated VWF variants and analyzed its FVIII binding ability, but could not identify a variant that showed higher FVIII binding ability compared to wild-type VWF.

研究分野：血栓止血学

キーワード：フォン・ウィルブランド因子 フォン・ウィルブランド病 血液凝固第VIII因子 血友病A 一塩基多型
機能増強型変異

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血漿蛋白である von Willebrand 因子 (VWF) は、出血部位への血小板の粘着・凝集に必須であり、その減少や機能不全は止血障害をきたす (von Willebrand 病、以下 VWD)。一方、血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) は血小板凝集部位へのフィブリン形成において重要な役割を果たしており、その欠乏は重篤な出血症状をきたす (血友病 A)。血中の FVIII は VWF と結合することにより安定化される。FVIII との結合能が選択的に阻害される VWF 機能異常は type 2N VWD と呼ばれる。この type 2N 患者の遺伝子解析では、VWF の N 末端側に位置する D' (766-863) と D3 (867-1031) ドメインに多くの遺伝子変異が報告されており、VWF は D'D3 ドメインを介して FVIII と結合する。

血漿 VWF および FVIII レベルがヒトゲノム上のどのマーカー (一塩基多型: SNPs) に関連しているかをゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって解析したところ、血漿 FVIII レベルに関連する SNPs はヒトゲノム上の 5 つの遺伝子に集中していた¹⁾。この 5 遺伝子の 1 つは VWF 自身であり、関連の高い SNPs は D' D3 ドメインに集中していた。

このように VWF の D'D3 ドメインが、血漿 VWF 値に関与し、VWF の FVIII 結合能に密接に関与し、さらに血漿 FVIII の半減期に大きな影響を与えていることが明らかになっていた。

2. 研究の目的

VWF の D' D3 ドメインの遺伝子多型/変異が FVIII との相互作用にどのような影響を及ぼすか、特に FVIII との親和性が増強するような多型/変異がないかを、分子生物学的手法によって明らかにすることを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

HEK293T 細胞を用いたヒト VWF 蛋白の発現モデルの確立

ヒト VWFcDNA を挿入したプラスミドを作成し、培養皿内で HEK293T 細胞へのトランスフェクション (Cationic Lipid-Mediated Transfection) を実施し、ヒト VWF 蛋白の発現を量的 (抗原量)・質的 (VWF 活性と FVIII 結合能) を確認した。

D' D3 ドメインの多型/変異候補の探索と絞り込み

ゲノムデータベースと文献情報から VWF の D' D3 ドメインの SNPs および type 2N VWD の変異部位を検出した。in silico 解析ツールを用いて、蛋白構造・機能などへの影響を予測し、機能増強変異部位を絞り込んだ。

絞り込んだ候補多型/変異の VWF 蛋白の発現と解析

ヒト VWFcDNA に点変異を誘発し、正常ヒト VWFcDNA と同様にトランスフェクションと蛋白発現を実施した。培養上清中の VWF 抗原量・活性値・FVIII 結合能を測定し、正常ヒト VWF 蛋白と比較した。

VWF ノックアウトマウスを用いたヒト VWFcDNA の in vivo 発現実験は、研究期間内に実施できなかった。

4. 研究成果

HEK 293T 細胞にヒト VWF の cDNA を組み込んだベクター (pCI-neo-huVWF-ESN) を作成し、Lipofectamine3000 を用いて導入した。Confluent になった細胞の培養液を Serum reduced medium (Opti-MEM) に変更し、翌日に回収した上清の VWF 抗原量は約 5-10% (健常血漿量を 100% として計算) であり、また継代が困難であった。そこで、教室の別研究²⁾で安定的な蛋白発現細胞株樹立に成功していた piggy bac transposone ベクターを採用し (pPG-CAG-huVWF-PGK-puro、図 1) 同様に検討したところ、継代可能な安定株樹立に成功し、培養上清の VWF 抗原量はおよそ 40 倍となる約 200-400% を得ることができた。また VWF 活性、マルチマー構造、FVIII 結合能も担保されていることを確認できた (図 2)。

D' D3 ドメイン (アミノ酸配列の) において FVIII 結合に重要とされる主要なアミノ酸配列 (Shilatgh ら. Blood. 2014) を参考に、784-854 の配列において、アミノ酸変異を伴う (nonsynonymous) 既知の 70 個の SNPs を NCBI のデータベース (dbSNP) から抽出した。この中には、既知の type 2N VWD である 5 つの変異が含まれていた (T787K, T789P, T791M, R816W, R854Q)。PROVEAN、SIFT、PolyPhen-2 の 3 つの in silico 予測ツールを用い³⁻⁵⁾、これらの変異が VWF 蛋白の生物学的機能に及ぼす影響を予測した (表 1)。Type 2N の 5 変異では、3 つの予測ツールのうち少なくとも 1 つ以上が構造変化を予測した (表 1 右: Summary が赤字)。いずれの予測ツールでも構造変化が予測されない SNP (表 1 で PROVEAN、SIFT、PolyPhen-2 の順にそれぞれ Neutral、Tolerated、BENIGN と判定) は、13 のアミノ酸配列部位に 16 バリエーションを認めた (表 1 右: Summary が緑字)。

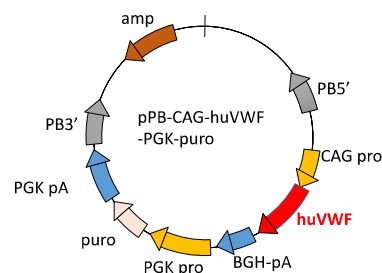


図1. ヒトVWF発現に用いたベクターの模式図

表 1. VWF の D' ドメインの SNPs の探索と絞り込み

dbSNP
Homo sapiens
chr12:6044383-6034812 (GRCh38.p12)
von Willebrand factor preproprotein
Missense variation, dbSNP b154 v2

SNP ID	#ROW NO.	PROTEIN SEQUENCE CHANGE				PROVEAN PREDICTION				SIFT PREDICTION				PolyPhen-2				Summary
		POSITION	RESIDUE REF	RESIDUE ALT	SCORE	PREDICTION (cutoff=-2.5)	#SEQ	#CLUSTER	SCORE	PREDICTION (cutoff=0.05)	MEDIAN INFO	#SEQ	HumDiv	score	sensitivity	specificity		
rs1247993965	1	784	E	K	-0.09	Neutral	100	30	0.502	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.192 (sensitivity: 0.92; specificity: 0.87)	784 E K				
rs61748473	2	785	G	E	-7.71	Deleterious	100	30	0.002	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 0.993 (sensitivity: 0.70; specificity: 0.97)	785 G E				
rs61748474	3	787	E	K	-3.36	Deleterious	100	30	0.004	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	787 E K				
rs61748475	4	788	C	R	-11.67	Deleterious	100	30	0	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	788 C R				
rs61748476	5	788	C	Y	-10.69	Deleterious	100	30	0	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	788 C Y				
rs1063856	6	789	T	A	0.94	Neutral	100	30	1	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.000 (sensitivity: 1.00; specificity: 0.00)	789 T A				
rs1063856	7	789	T	P	-1.26	Neutral	100	30	0.038	Damaging	2.87	71	BENIGN with a score of 0.117 (sensitivity: 0.93; specificity: 0.86)	789 T P				
rs1565841707	8	790	K	N	-3.71	Deleterious	100	30	0.003	Damaging	2.87	71	BENIGN with a score of 0.100 (sensitivity: 0.93; specificity: 0.85)	790 K N				
rs76759740	9	791	T	A	-2.19	Neutral	100	30	0.004	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	791 T A				
rs61748477	10	791	T	M	-3.7	Deleterious	100	30	0.001	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	791 T M				
rs1407663422	11	793	Q	R	-2.29	Neutral	100	30	0.007	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 0.999 (sensitivity: 0.14; specificity: 0.99)	793 Q R				
rs759648147	12	794	N	T	0.28	Neutral	100	30	0.228	Tolerated	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	794 N T				
rs61748478	13	795	Y	C	-1.85	Neutral	100	30	0.006	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	795 Y C				
rs771423537	14	796	D	N	-4.39	Deleterious	100	30	0.017	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 0.999 (sensitivity: 0.14; specificity: 0.99)	796 D N				
rs763386439	15	796	D	E	-3.17	Deleterious	100	30	0.197	Tolerated	2.87	71	POSSIBLY DAMAGING with a score of 0.767 (sensitivity: 0.85; specificity: 0.92)	796 D E				
rs1219013109	16	797	L	R	-4.4	Deleterious	100	30	0.001	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	797 L R				
rs954273691	17	799	C	Y	-10.69	Deleterious	100	30	0.001	Damaging	2.87	71		799 C Y				
rs61748479	18	800	M	L	-0.21	Neutral	100	30	0.232	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.036 (sensitivity: 0.94; specificity: 0.82)	800 M L				
rs61748479	19	800	M	V	0.11	Neutral	100	30	1	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.000 (sensitivity: 1.00; specificity: 0.00)	800 M V				
rs1028377754	20	800	M	T	-1.9	Neutral	100	30	0.015	Damaging	2.87	71		800 M T				
rs1361735958	21	802	M	L	-0.02	Neutral	100	30	0.774	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.000 (sensitivity: 1.00; specificity: 0.00)	802 M L				
rs1292090820	22	802	M	T	2.81	Neutral	100	30	0.619	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.000 (sensitivity: 1.00; specificity: 0.00)	802 M T				
rs1158509169	23	803	G	D	-1.12	Neutral	100	30	0.023	Damaging	2.87	71		803 G D				
rs62643630	24	804	C	F	-10.64	Deleterious	100	30	0.001	Damaging	2.87	71		804 C F				
rs1418273953	25	805	V	I	-0.54	Neutral	100	30	0.315	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.333 (sensitivity: 0.90; specificity: 0.89)	805 V I				
rs1565841678	26	806	S	F	-5.23	Deleterious	100	30	0.003	Damaging	2.87	71		806 S F				
rs779902513	27	811	P	S	-7.77	Deleterious	100	30	0.005	Damaging	2.87	71		811 P S				
rs1478975030	28	811	P	L	-9.72	Deleterious	100	30	0.001	Damaging	2.87	71		811 P L				
rs62643631	29	812	P	L	-5.54	Deleterious	100	30	0.034	Damaging	2.87	71		812 P L				
rs62643631	30	812	P	D	-4.13	Deleterious	100	30	0.021	Damaging	2.87	71		812 P D				
rs778299428	31	813	G	R	-5.38	Deleterious	100	30	0.055	Tolerated	2.87	71		813 G R				
rs75783777	32	814	M	V	-1.29	Neutral	100	30	0.033	Damaging	2.87	71	BENIGN with a score of 0.111 (sensitivity: 0.93; specificity: 0.86)	814 M V				
rs75783777	33	814	M	L	0.15	Neutral	100	30	0.291	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.136 (sensitivity: 0.92; specificity: 0.86)	814 M L				
rs777607730	34	815	V	I	-0.97	Neutral	100	30	0.009	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 0.999 (sensitivity: 0.14; specificity: 0.99)	815 V I				
rs121964894	35	816	R	W	-4.38	Deleterious	100	30	0.001	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	816 R W				
rs62643634	36	816	R	Q	-1.46	Neutral	100	30	0.013	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	816 R Q				
rs752443680	37	817	H	R	-3.36	Deleterious	100	30	0.008	Damaging	2.87	71	POSSIBLY DAMAGING with a score of 0.938 (sensitivity: 0.80; specificity: 0.94)	817 H R				
rs57950734	38	817	H	Q	-2.14	Neutral	100	30	0.011	Damaging	2.87	71	BENIGN with a score of 0.211 (sensitivity: 0.92; specificity: 0.88)	817 H Q				
rs1314686139	39	818	E	G	2.67	Neutral	100	30	0.382	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.006 (sensitivity: 0.97; specificity: 0.75)	818 E G				
rs368825064	40	826	R	T	-1.6	Neutral	100	30	0.012	Damaging	2.87	71		826 R T				
rs368825064	41	826	R	K	-0.08	Neutral	100	30	0.131	Tolerated	2.87	71	POSSIBLY DAMAGING with a score of 0.953 (sensitivity: 0.79; specificity: 0.95)	826 R K				
rs374958989	42	826	R	S	-0.84	Neutral	100	30	0.013	Damaging	2.87	71		826 R S				
rs1285074430	43	828	P	S	-7.48	Deleterious	100	30	0.02	Damaging	2.87	71		828 P S				
rs1289549922	44	830	F	S	-3.52	Deleterious	100	30	0.008	Damaging	2.87	71		830 F S				
rs750911635	45	830	F	L	-1.05	Neutral	100	30	0.059	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.000 (sensitivity: 1.00; specificity: 0.00)	830 F L				
rs125069827	46	831	H	R	-7.74	Deleterious	100	30	0	Damaging	2.87	71		831 H R				
rs151048762	47	833	G	S	-1.37	Neutral	100	30	0.096	Tolerated	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 0.996 (sensitivity: 0.55; specificity: 0.98)	833 G S				
rs1365536987	48	835	E	K	-0.85	Neutral	100	30	0.23	Tolerated	2.87	71	POSSIBLY DAMAGING with a score of 0.682 (sensitivity: 0.86; specificity: 0.92)	835 E K				
rs561063693	49	837	A	T	-1.01	Neutral	100	30	0.137	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.162 (sensitivity: 0.92; specificity: 0.87)	837 A T				
rs75645183	50	837	A	V	-2.16	Neutral	100	30	0.037	Damaging	2.87	71		837 A V				
rs75645183	51	837	A	D	-1.92	Neutral	100	30	0.155	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.015 (sensitivity: 0.96; specificity: 0.79)	837 A D				
rs1185130206	52	838	P	S	-5.31	Deleterious	100	30	0.207	Tolerated	2.87	71		838 P S				
rs149520234	53	838	P	L	-7.61	Deleterious	100	30	0.003	Damaging	2.87	71		838 P L				
rs1373658393	54	839	G	R	-7.78	Deleterious	100	30	0	Damaging	2.87	71		839 G R				
rs1364274607	55	841	T	R	-3.33	Deleterious	100	30	0.061	Tolerated	2.87	71		841 T R				
rs759248794	56	842	V	M	-2.18	Neutral	100	30	0.002	Damaging	2.87	71		842 V M				
rs773921894	57	842	V	E	-5.83	Deleterious	100	30	0	Damaging	2.87	71		842 V E				
rs1023013245	58	843	K	R	0.49	Neutral	100	30	0.372	Tolerated	2.87	71	POSSIBLY DAMAGING with a score of 0.791 (sensitivity: 0.85; specificity: 0.93)	843 K R				
rs1023013245	59	843	K	T	-1.27	Neutral	100	30	0.561	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.024 (sensitivity: 0.95; specificity: 0.81)	843 K T				
rs1311903183	60	843	K	N	-0.99	Neutral	100	30	0.062	Tolerated	2.87	71	POSSIBLY DAMAGING with a score of 0.651 (sensitivity: 0.87; specificity: 0.91)	843 K N				
rs1448624351	61	844	I	F	-3.03	Deleterious	100	30	0.015	Damaging	2.87	71		844 I F				
rs1377189930	62	845	G	D	3.74	Neutral	100	30	1	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.000 (sensitivity: 1.00; specificity: 0.00)	845 G D				
rs200106723	63	846	C	G	-11.67	Deleterious	100	30	0	Damaging	2.87	71		846 C G				
rs748074250	64	847	N	S	-4.86	Deleterious	100	30	0	Damaging	2.87	71		847 N S				
rs772796741	65	849	C	F	-10.69	Deleterious	100	30	0	Damaging	2.87	71		849 C F				
rs772534075	66	852	Q	E	0.09	Neutral	100	30	0.568	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.000 (sensitivity: 1.00; specificity: 0.00)	852 Q E				
rs216321	67	852	Q	L	-3.45	Deleterious	100	30	0.019	Damaging	2.87	71	BENIGN with a score of 0.011 (sensitivity: 0.96; specificity: 0.78)	852 Q L				
rs216321	68	852	Q	R	1.28	Neutral	100	30	1	Tolerated	2.87	71	BENIGN with a score of 0.000 (sensitivity: 1.00; specificity: 0.00)	852 Q R				
rs61748482	69	854	R	W	-7.37	Deleterious	100	30	0.001	Damaging	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	854 R W				
rs41276738	70	854	R	Q	-3.58	Deleterious	100	30	0.062	Tolerated	2.87	71	PROBABLY DAMAGING with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)	854 R Q				

絞り込んだ多型/変異候補の VWF 蛋白の発現と解析

まず、野生型 VWF と T789P の type2 VWD 変異 (FVIII 結合能が低下) を対照として、T789A バリエントを解析したところ、十分な VWF 活性が得られなかった。そこでマルチマー構造を確認したところ、上清では正常マルチマー構造が保たれていたが、濃縮のために Sp カラムを用いたところ、高マルチマー構造が失われることが判明した (図 2-A)。したがって、以降の解析は上清サンプルをそのまま使用せざるを得なかった。

図 2-A. VWF マルチマー解析

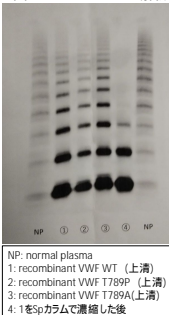
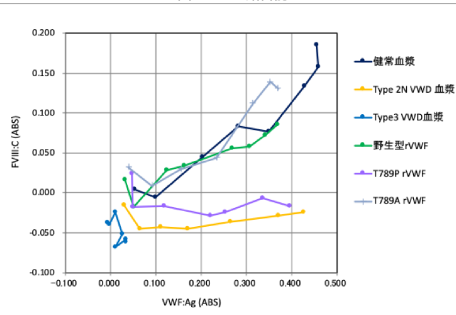


図 2-B. FVIII 結合能



上清を用い FVIII 結合能を評価したところ、健康血漿、Type 2N VWD 患者血漿、Type 3 VWD 患者血漿を対照に、前述の遺伝子組み換え VWF の 3 種を評価したところ、T789P バリエントでは VWF 抗原量が増加しても FVIII 結合能は増加せず、予想通りの Type 2N パターンを示した。一方、VWF の SNP の一つである T7

研究成果のまとめと今後の展開

研究期間を延長し、解析してきたが、FVIII 結合能に関する機能増強 VWF 蛋白を見出すことができなかった。研究期間終了後も、引き続き SNP バリエーションの発現と機能解析を継続し、成果発表を行う予定である。FVIII 結合能増強バリエーションが、最終的に見い出せなかった場合も、それ自体が重要な知見となり得る。本研究開始時にはなかった最新知見として、VWF と FVIII は哺乳類の進化の過程の中で、共進化してきたことが報告された⁷⁾。進化の系統樹における代表的な祖先 VWF、祖先 FVIII の遺伝子配列をもとに、祖先蛋白を発現し機能解析したところ、VWF 機能は進化の過程で次第に増強し、かつ FVIII 機能は次第に減弱する傾向が見られたという。興味深いことに、VWF の FVIII 結合領域 (D' D3 ドメイン) と FVIII の VWF 結合領域は進化学的に最も保存された領域であり、VWF と FVIII の結合能はあらゆる段階の祖先蛋白においても保存され、高親和性を示した⁷⁾。このような新知見を参考に、機能増強 VWF の可能性を探っていきたい。

< 引用文献 >

- 1) Smith NL, et al. *Circulation*. 121:1382-1392,2010.
- 2) Shimonishi N,Ogiwara K, et al. *Blood Adv*. 7:2831-2842,2023.
- 3) <https://www.jcvi.org/research/provean>
- 4) Choi Y, et al. *PLoS ONE* 7(10):e46688,2012.
- 5) Adzhubei, et al. *Nat Methods* 7(4):248-249,2010.
- 6) Mufti AH, Ogiwara K, et al. *Blood Adv*.2:1585-1594, 2018.
- 7) Zakas PM, et al. *Blood Adv*. 5:812-822, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Ogiwara Kenichi, Swystun Laura L., Paine A. Simonne, Kepa Sylvia, Choi Seon Jai, Rejt? Judit, Hopman Wilma, Pabinger Ingrid, Lillicrap David	4. 巻 19
2. 論文標題 Factor VIII pharmacokinetics associates with genetic modifiers of VWF and FVIII clearance in an adult hemophilia A population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 654 ~ 663
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jth.15183	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1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 荻原建一
2. 発表標題 血液凝固第VIII因子はどこまで解明されたのか？（基礎研究を中心に）
3. 学会等名 第45回日本血栓止血学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 荻原 建一，嶋 緑倫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1
3. 書名 新臨床内科学（第10版）第8章 血液・造血管器疾患 血小板減少症以外の原因による出血傾向 6. その他の先天性凝固因子欠乏症	

〔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	野上 恵嗣 (Nogami Keiji) (50326328)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------