

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07468

研究課題名(和文) 抗リン脂質抗体症候群の検査診断指針の作成と動静脈血栓症発症機序の解明

研究課題名(英文) Preparation of diagnostic guidelines for antiphospholipid syndrome and elucidation of the mechanism for arterial and venous thrombosis.

研究代表者

野島 順三 (NOJIMA, Junzo)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30448071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：APS検査診断指針の作成に関する研究では、自動分析装置を用いることによりaCL (IgG/IgM)およびa 2GPI (IgG/IgM)の4項目が同時に測定でき、抗リン脂質抗体検査の標準化を進める上で有用性が高いことを証明した。

動静脈血栓症発症機序に関する研究では、aCL/ 2GPIとaPS/PTが共存することにより、活性化プロテインC系凝固制御機構が抑制されること、単球からの組織因子およびTNF- α 産生が増幅されることを明らかにした。さらにAPS患者では原発性・二次性に関係なく血中相対的酸化ストレス度が有意に亢進しており、相対的酸化ストレス度の上昇と動静脈血栓症発症との間に強い関連性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、自動分析装置により臨床的に有用性の高い抗リン脂質抗体を複数種測定し、陽性抗体の種類および抗体価から患者毎に血栓性合併症の発症および再発リスクを予測できる新たなAPS検査診断法の確立に結びつく研究である。さらに、我々が提唱したAPSの病態機序(仮説)に基づき、抗リン脂質抗体による血栓形成作用を動脈血栓と静脈血栓の差異に着目して系統的に検討するという臨床と基礎の両面から病態を捉え、よりの確なAPSの診療を可能とする研究である。本研究の成果は、APS検査診断を大きく向上させるのみならず、APSの病態解明や新しい治療法の開発への貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：We evaluated two series of commercial ELISA kits and three automated aPL assays for aCL and a 2GPI of IgG and IgM classes. The diagnostic utility of both a 2GPI-IgG and aCL-IgG was sufficiently high in all assays. Spearman's correlation coefficients of a 2GPI-IgG test results between automated and manual assays were all >0.92. Compared to manual assays, the automated assays are of primary choice with equivalent clinical utility and the ease of simultaneous testing for multiple types of aPLs.

We investigated the thrombosis effect of antiphospholipid antibodies using IgG fractions containing aCL / 2GPI and/or aPS / PT. The present study found that the synergistic effect of aCL / 2GPI and aPS / PT strongly suppressed activated protein C and markedly promoted monocyte surface tissue factor expression and TNF- α production. These modes of thrombogenic action of aPLs could be an important target for developing a specific measure to prevent the complications.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：抗リン脂質抗体症候群 抗カルジオリピン抗体 抗 2グリコプロテインI抗体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 後天性血栓性素因の代表的疾患である抗リン脂質抗体症候群 (APS) は、リン脂質に関連する自己抗体である抗リン脂質抗体群の出現と、それに伴う多彩な合併症 (脳梗塞・深部静脈血栓症・肺塞栓症・習慣流死産など) を特徴とする。APS の検査診断には抗リン脂質抗体の検出が必須であり、APS 診断基準では ELISA による抗カルジオリピン抗体 (aCL) および抗 β_2 -グリコプロテイン I 抗体 (a β_2 GPI) が採用されている。しかしながら、各キットで測定される抗体価は、同一の抗体を定量するキットであっても単位が統一されておらず、また明瞭な基準範囲も定められていないために、測定値の評価が難しい。さらに市販 ELISA は、測定の大部分がマニュアル操作であり、測定者の熟練度に依存した施設間差が大きい事が危惧される。そこで、臨床的に有用性の高い抗リン脂質抗体を複数種・同時に測定できる自動分析装置による抗リン脂質抗体検査の標準化を目指す研究の着想に至った。

(2) 抗リン脂質抗体は病原性を有する自己抗体であり、実際に高力価の抗体が複数種混在する患者で、より血栓症発症のリスクが高くなることが知られている。特に aCL、a β_2 GPI、aPS/PT が全て陽性の症例は、血栓症の発症 (再発) 率が際立って高い。しかし、APS の病態発症機序に関する研究は、これまで β_2 GPI に対する抗体を中心に行われており、APS の多彩な合併症の多くを説明できる血栓形成機序は未だ解明されていない。そこで我々は、APS 病態機序の仮説 "Cell-mediated coagulation induction" を提唱し、各種抗リン脂質抗体 (aCL/ β_2 GPI、aPS/PT) の血栓形成作用を動脈血栓と静脈血栓の差異に着目して詳細に検討する事により、特に APS で発症率の高い脳梗塞および深部静脈血栓症を引き起こす抗リン脂質抗体の組み合わせ (相乗作用) を探索するという研究の着想に至った。

2. 研究の目的

(1) 抗リン脂質抗体検査の標準化を目的に、各種市販 ELISA キットおよび自動分析装置を用いた試薬による測定値の健常人基準値設定、市販 ELISA キットと自動分析装置による抗体価の相関および陽性・陰性一致率を検討した。中でも自動分析装置による抗体価測定は再現性が良く、施設間差もほとんど認めないことから APS 診断に有用性が高いことを確認した。そこで本邦で市販されている 3 社の自動分析装置にて測定可能な抗リン脂質抗体価測定試薬について臨床的有用性を検討した。

(2) APS の病態発症機序の解明を目的に、我々が提唱してきた「APS 患者血中には多種多様な抗リン脂質抗体が混在しており、各抗体の持つ血栓形成作用が複雑に絡み合って APS 特有の多彩な合併症が生じる」という病態仮説に基づき、患者血漿より単離・精製した各種 IgG 抗体を用いて、独自に開発したヒト血管内皮細胞 (動脈・静脈)・単核球・血小板の共培養実験系により、抗リン脂質抗体による血栓形成機序を動脈血栓と静脈血栓の差異に着目して系統的に検討した。

3. 研究の方法

(1) 抗リン脂質抗体検査の標準化: 各種患者血清 100 例 (APS 20 例、SLE 合併 APS 30 例、SLE 10 例および SLE 以外の膠原病 40 例) および健常人血清 400 例を対象に、3 社の自動分析装置 (【MBL 社】化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) 試薬を自動分析装置 STACIA (LSI メディエンス社) 【アイ・エル・ジャパン社】aPLs-EIA システム試薬を自動分析装置 ACL AcuStar® (Werfen 社) 【サーモフィッシャー社】EliA 試薬をファディア 100) にて、aCL-IgG、aCL-IgM、a β_2 GPI-IgG、a β_2 GPI-IgM の測定を実施し、各種抗リン脂質抗体価の健常人基準値の設定、市販 ELISA キットと自動分析装置による抗体価の相関および陽性・陰性一致率の検証、3 社の自動分析装置による各種抗体価の相関および判定一致率の検証を実施し、自動分析装置による抗リン脂質抗体価測定の臨床的有用性を検討した。

(2) 抗リン脂質抗体による動静脈血栓症発症機序の解明: 代表的な APS 患者血漿から ProteinG カラムにて IgG をアフィニティー精製し、各抗体に対応する抗原 (リン脂質とエプトープ提供タンパクの複合体) をリガンドとした抗原カラムクロマトグラフィーにて各種抗リン脂質抗体を単離・精製し、IgG-aCL/ β_2 GPI および IgG-aPS/PT による血栓形成作用について、活性化プロテイン C (APC) の抗凝固活性に対する抑制作用、単球表面組織因子 (TF) 発現に対する増幅作用、単核球からの炎症性サイトカイン (TNF-) 産生に対する促進作用等を検討した。さらに、原発性 APS 患者 20 例と二次性 APS 患者 38 例の血漿を対象に、酸化ストレス値と抗酸化力値のバランス比である相対的酸化ストレス度 (oxidation stress index: OSI) の測定を実施し、APS の代表的な合併症である脳梗塞、深部静脈血栓症、習慣流産との関連性を検討した。

4. 研究成果

(1) 各種抗リン脂質抗体価の健常人基準値の設定

健常人血清 400 例を対象に各市販 ELISA キットおよび自動分析装置専用試薬にて抗体価の測定を実施し、測定値の分布をべき乗変換にて正規化したのちに、APS 分類基準に則り、全体の 99 パーセントイル未満を健常人基準値とした。その結果、表 1 に示すように、同一の抗体を検出するキットであっても統一された単位がないため健常人基準範囲の値には差が認められた。また、今回算出した基準範囲値の中にはキットの添付文書に記載されている参考値と大きく異なるものも複数みられた。

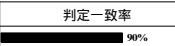
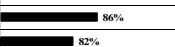
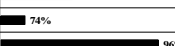











(2) 市販 ELISA キットと自動分析装置による抗体価の相関および陽性・陰性一致率

各種患者血清 100 例 (APS 20 例、SLE 合併 APS 30 例、SLE 10 例および SLE 以外の膠原病 40 例) を対象に、市販 ELISA キットと自動分析装置による抗体価の相関および陽性・陰性一致率を検討した結果、表 2 に示す如く、同一種類の抗体を検出する ELISA キットと自動分析装置による測定試薬では、抗体価の相関はいずれも良好であり、陽性・陰性判定も 8 割 ~ 9 割以上の一致率を示した。しかし、判定不一致となった症例の多くは基準値付近の抗体価を示したものの、一部測定値が大きく乖離する症例も認められた。

表 1 各種抗リン脂質抗体価の健常人基準値

	99%tile値	添付文書	単位
MBL [†] MESACUP cardiolipin IgG	12.3	< 10.0	U/mL
MBL [†] MESACUP cardiolipin IgM	10.7	< 8	U/mL
IL JAPAN [†] QUANTA Lite [®] ACA IgG III	10.1	< 15	GPL
IL JAPAN [†] QUANTA Lite [®] ACA IgM III	19.8	< 12.5	MPL
IL JAPAN [†] QUANTA Lite [®] β ₂ GPI IgG ELISA	3.0	≤ 20	SGU
IL JAPAN [†] QUANTA Lite [®] β ₂ GPI IgM ELISA	15.0	≤ 20	SMU
AcuStar [†] aCL IgG	18.7	< 20	U/mL
AcuStar [†] aCL IgM	17.8	< 20	U/mL
AcuStar [†] aβ ₂ GPI IgG	17.3	< 20	U/mL
AcuStar [†] aβ ₂ GPI IgM	5.4	< 20	U/mL
EIA [†] aCL IgG	42.1	< 40	GPL
EIA [†] aCL IgM	24.2	< 40	MPL
EIA [†] aβ ₂ GPI IgG	5.8	< 10	U/mL
EIA [†] aβ ₂ GPI IgM	7.4	< 10	U/mL
CLEIA [†] aβ ₂ GPI IgG	0.7(0.21)	< 1.0	U/mL
CLEIA [†] aβ ₂ GPI IgM	14.6	< 21.2	U/mL

表 2 市販 ELISA キットと自動分析装置による抗体価の相関および陽性・陰性一致率

	相関係数 (rs)	判定一致率
aCL IgG	AcuStar vs. MESACUP	0.734  90%
	AcuStar vs. QUANTA Lite [®]	0.706  86%
	EIA vs. MESACUP	0.725  82%
	EIA vs. QUANTA Lite [®]	0.701  74%
aCL IgM	AcuStar vs. MESACUP	0.582  96%
	AcuStar vs. QUANTA Lite [®]	0.694  91%
	EIA vs. MESACUP	0.670  93%
aβ ₂ GPI IgG	EIA vs. QUANTA Lite [®]	0.760  90%
	AcuStar vs. QUANTA Lite [®]	0.838  89%
	EIA vs. QUANTA Lite [®]	0.803  88%
	CLEIA vs. QUANTA Lite [®]	0.814  94%
aβ ₂ GPI IgM	AcuStar vs. QUANTA Lite [®]	0.613  88%
	EIA vs. QUANTA Lite [®]	0.722  89%
	CLEIA vs. QUANTA Lite [®]	0.602  91%

(3) 3 社の自動分析装置による各種抗体価の相関および判定一致率

aCL-IgG、aCL-IgM、aβ₂GPI-IgG、aβ₂GPI-IgM について、3 社間の自動分析装置を用いた抗体価の相関は、スピアマン順位相関係数(rs)で 0.683 ~ 0.893 と一部に乖離した検体が認められたが、概ね良好であった (表 3)。同一種類の抗体を検出する ELISA キットと自動分析装置による測定試薬では、抗体価の相関はいずれも良好であり、陽性・陰性判定も 83 ~ 95% と良好な一致率を示した (表 3)。しかし、判定不一致となった症例の多くは基準値付近の抗体価を示したものの、一部測定値が大きく乖離する症例も認められた。各試薬の添付文書記載の参考値と本研究にて設定した基準値を基に患者の抗体価を陽性・陰性判定すると、2 つの基準値による判定一致率は、一部の ELISA キットにおいて 77% および 85% と乖離例が認められたが、その他の ELISA キットならびに自動分析装置による測定試薬では、一致率は 89 ~ 100% であった (表 4)。

表 3 3 社間の自動分析装置を用いた抗体価の相関および陽性・陰性一致率

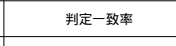

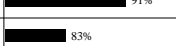
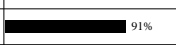
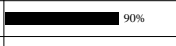



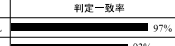







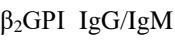







	相関係数 (rs)	判定一致率
aCL IgG	AcuStar vs. EIA	0.772  84%
	AcuStar vs. EIA	0.725  91%
aβ ₂ GPI IgG	AcuStar vs. EIA	0.838  83%
	AcuStar vs. CLEIA	0.918  91%
aβ ₂ GPI IgM	EIA vs. CLEIA	0.794  90%
	AcuStar vs. EIA	0.734  95%
aβ ₂ GPI IgM	AcuStar vs. CLEIA	0.683  89%
	EIA vs. CLEIA	0.759  89%

表 4 メーカー設定基準値および APS-WS 設定基準値の比較

	メーカー	APS-WS	単位	判定一致率
MBL [†] MESACUP cardiolipin IgG	< 10.0	< 12.3	U/mL	 97%
MBL [†] MESACUP cardiolipin IgM	< 8	< 10.7	U/mL	 93%
IL JAPAN [†] QUANTA Lite [®] ACA IgG III	< 15	< 10.1	GPL	 89%
IL JAPAN [†] QUANTA Lite [®] ACA IgM III	< 12.5	< 19.8	MPL	 77%
IL JAPAN [†] QUANTA Lite [®] β ₂ GPI IgG ELISA	≤ 20	< 3.0	SGU	 85%
IL JAPAN [†] QUANTA Lite [®] β ₂ GPI IgM ELISA	≤ 20	< 15.0	SMU	 96%
AcuStar [†] aCL IgG	< 20	< 18.7	U/mL	 100%
AcuStar [†] aCL IgM	< 20	< 17.8	U/mL	 100%
AcuStar [†] aβ ₂ GPI IgG	< 20	< 17.3	U/mL	 92%
AcuStar [†] aβ ₂ GPI IgM	< 20	< 5.4	U/mL	 89%
EIA [†] aCL IgG	< 40	< 42.1	GPL	 100%
EIA [†] aCL IgM	< 40	< 24.2	MPL	 97%
EIA [†] aβ ₂ GPI IgG	< 10	< 5.8	U/mL	 96%
EIA [†] aβ ₂ GPI IgM	< 10	< 7.4	U/mL	 97%
CLEIA [†] aβ ₂ GPI IgG	< 1.0	< 0.7	U/mL	 98%
CLEIA [†] aβ ₂ GPI IgM	< 21.2	< 14.6	U/mL	 97%

本研究により、専用の自動分析装置を用いることにより aCL (IgG/IgM) および aβ₂GPI (IgG/IgM) の 4 項目が同時に測定でき、全ての抗体で同時再現性および日差再現性に優れており、抗体価の施設間差も殆ど認められない。さらに従来の市販 ELISA キットと良好な判定一致率を示されており、抗リン脂質抗体検査の標準化を進める上で自動分析装置による抗リン脂質抗体測定は非常に有用なツールであることが確認できた。

(4) IgG-抗リン脂質抗体による APC の抗凝固活性に対する抑制作用

代表的な SLE 患者血漿からアフィニティー精製した 4 種類の IgG-抗リン脂質抗体 :

aCL/ β_2 GPI(-)・aPS/PT(-)、aCL/ β_2 GPI(+)・aPS/PT(-)、aCL/ β_2 GPI(-)・aPS/PT(+)、aCL/ β_2 GPI(+)・aPS/PT(+)を用い、APC の抗凝固活性に対する抑制作用を検討した。その結果、図 1 に示す如く、aCL/ β_2 GPI(-)・aPS/PT(-)の IgG 添加時に比較して aCL/ β_2 GPI(+)・aPS/PT(-)、aCL/ β_2 GPI(-)・aPS/PT(+)、aCL/ β_2 GPI(+)・aPS/PT(+)の IgG の添加時で有意な APC-sensitivity ratio の低下が認められ、APC の抗凝固活性に対する抑制作用を確認した。抑制作用の度合いは aCL/ β_2 GPI(+)・aPS/PT(+)の IgG でより顕著であった。

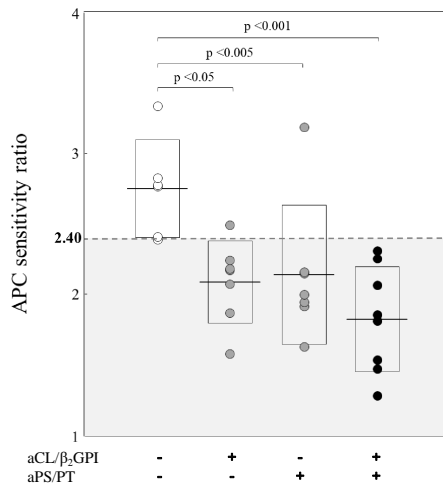


図1 抗リン脂質抗体による活性化プロテインCの抗凝固活性に対する抑制作用

(5) IgG-抗リン脂質抗体による単球表面 TF 発現に対する増幅作用

6 人の健常人ボランティアから分離した末梢単核球 (PBMC) を IgG-抗リン脂質抗体 : aCL/ β_2 GPI・aPS/PT double negative IgG、aCL/ β_2 GPI single positive IgG、aPS/PT single positive IgG、および non-APS—IgG にて刺激し、6 時間後の単球表面 TF の発現量をフローサイトメトリーにて解析した。TF の発現量は、コントロールを 1 とし、その比率を算出した。解析の結果、図 2 に示す如く、コントロールに比較して IgG-抗リン脂質抗体刺激で単球表面 TF の発現が有意に増加することを確認し、TF 発現の増加は aCL/ β_2 GPI・aPS/PT double negative IgG でより顕著であった。対称的に non-APS—IgG では有意な TF の発現増加は認められなかった。

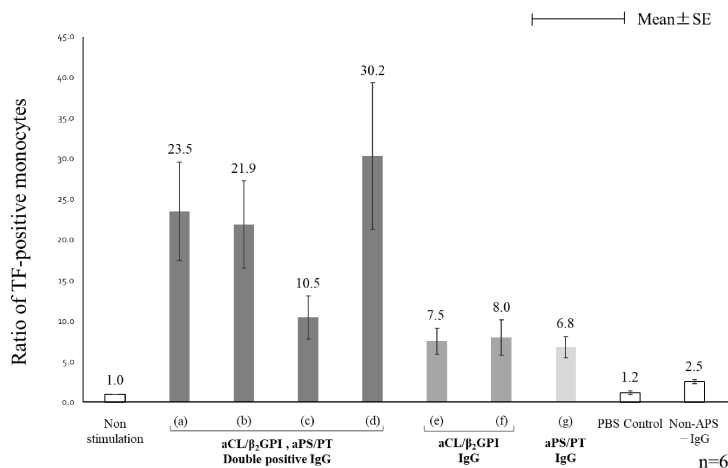


図2 抗リン脂質抗体による単球表面組織因子(TF)発現に対する増幅作用

(6) IgG-抗リン脂質抗体による単核球からの TNF- α 産生に対する促進作用

6 人の健常人ボランティアから分離した PBMC を IgG-抗リン脂質抗体 : aCL/ β_2 GPI・aPS/PT double negative IgG、aCL/ β_2 GPI single positive IgG、aPS/PT single positive IgG、および non-APS—IgG にて 6 時間刺激後、採取した培養上清中の TNF- α 産生量を ELISA キットにて定量した。その結果、図 3 に示す如く、コントロールに比較して aCL/ β_2 GPI・aPS/PT double negative IgG 刺激で TNF- α の有意な産生増加が認められたが、aCL/ β_2 GPI single positive IgG、aPS/PT single positive IgG、および non-APS—IgG 刺激では有意な TNF- α 産生の増加はみられなかった。

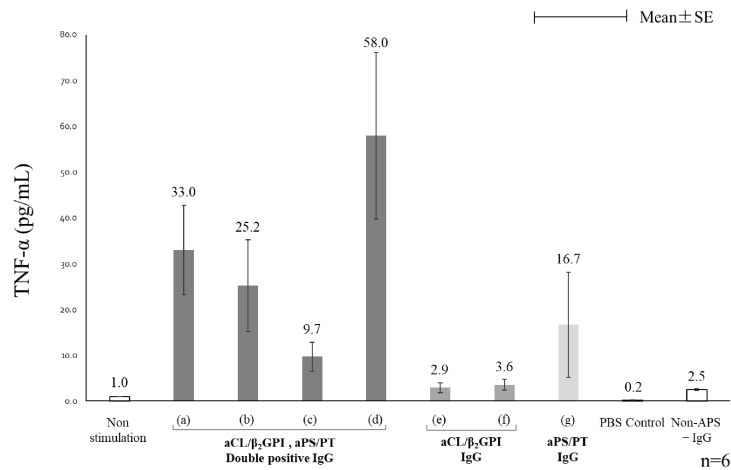


図3 抗リン脂質抗体による単核球からのTNF-α産生に対する促進作用

(7) APS患者における相対的酸化ストレス度と脳梗塞、深部静脈血栓症、習慣流産との関連
 APS患者58例(原発性20例と二次性38例)および健常人312名の血漿を対象に、相対的酸化ストレス度(OSI)の測定を実施し、APSの代表的な合併症である脳梗塞、深部静脈血栓症、習慣流産との関連性を検討した。その結果、図4に示す如く、健常人に比較してAPS患者では、原発性、二次性に関係なく相対的酸化ストレス度が有意に高かった。さらに、合併症別に相対的酸化ストレス度を比較した結果、習慣流産に比較して脳梗塞および深部静脈血栓症を発症した患者で明らかに高く、血中相対的酸化ストレス度の上昇は血栓性合併症発症に強く関連している可能性を見出した。

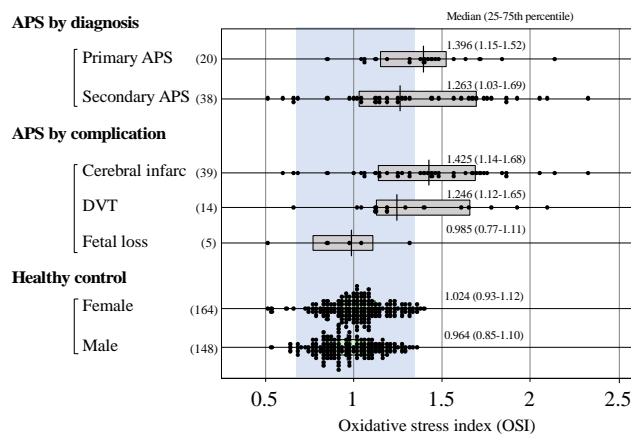


図4 APS患者における相対的酸化ストレス度と脳梗塞、深部静脈血栓症、習慣流産との関連

引用文献

- Nojima J, Kaneshige R, Motoki Y, Ieko M. Increased oxidative stress may be a risk factor for thromboembolic complications in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 196: 52-53, 2020.
- 野島順三, 本木由香里, 金重里沙, 吉田美香, 關谷暁子, 奥健志, 森下英理子, 家子正裕. 抗リン脂質抗体検査の標準化. *日本検査血液学会誌* 21(3):382-390, 2020.
- 金重里沙, 本木由香里, 吉田美香, 關谷暁子, 清水直人, 奥健志, 森下英理子, 家子正裕, 野島順三. aPLs-EIA 試薬搭載 ACL Acustar による抗リン脂質抗体価測定の有効性. *日本検査血液学会誌* 21(2): 145-152, 2020.
- 原和牙, 本木由香里, 金重里沙, 野島順三. Multiplex-EIA system を利用した抗リン脂質抗体スクリーニング検査システムの確立. *医学検査* 69(2):160-167, 2020.
- 野島順三. 抗リン脂質抗体症候群の最新情報. *臨床病理レビュー 特集第 161 号 血液学検査を使いこなす IV. 血液学検査を取り巻く話題 (著書)*: 161-166, 2019.
- Kaneshige R, Nojima J, Motoki Y, Tsuneoka H. aCL/β₂GPI and aPS/PT show synergic thrombogenic effects in suppressing anticoagulant activity of APC and stimulating tissue factor expression and TNF-α secretion by mononuclear cells. *Thromb Res.* 181: 52-58, 2019
- 金重里沙, 黒木愛, 坂本萌絵, 本木由香里, 野島順三. 酵素固相化免疫測定法 (ELISA) を用いた抗リン脂質抗体症候群における血栓症リスクの検討. *医学検査* 68(3): 417-423, 2019.
- 田島里紗, 本木由香里, 野島順三. 全血フローサイトメトリーによる活性化血小板・単球複合体検出法の確立と臨床応用. *医学検査* 68(2): 254-260, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Eguchi Akiko, Fukuda Sanae, Kuratsune Hirohiko, Nojima Junzo, Nakatomi Yasuhito, Watanabe Yasuyoshi, Feldstein Ariel E.	4. 巻 84
2. 論文標題 Identification of actin network proteins, talin-1 and filamin-A, in circulating extracellular vesicles as blood biomarkers for human myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 106 ~ 114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbi.2019.11.015	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 Kaneshige Risa, Nojima Junzo, Motoki Yukari, Tsuneoka Hidehiro	4. 巻 181
2. 論文標題 aCL/ 2GPI and aPS/PT show synergic thrombogenic effects in suppressing anticoagulant activity of APC and stimulating tissue factor expression and TNF- secretion by mononuclear cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 52 ~ 58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.thromres.2019.07.006	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 SUEHIRO Eiichi, FUJIYAMA Yuichi, KIYOHIRA Miwa, MOTOKI Yukari, NOJIMA Junzo, SUZUKI Michiyasu	4. 巻 59
2. 論文標題 Probability of Soluble Tissue Factor Release Lead to the Elevation of D-dimer as a Biomarker for Traumatic Brain Injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 63 ~ 67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmc.oa.2018-0254	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 原和牙, 本木由香里, 金重里沙, 野島順三	4. 巻 69
2. 論文標題 Multiplex-EIA systemを利用した抗リン脂質抗体スクリーニング検査システムの確立	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学検査	6. 最初と最後の頁 160-167
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 金重里沙, 黒木愛, 坂本萌絵, 本木由香里, 野島順三.	4. 巻 68
2. 論文標題 酵素固相化免疫測定法 (ELISA) を用いた抗リン脂質抗体症候群における血栓症リスクの検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学検査	6. 最初と最後の頁 417-423
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 Suehiro E, Fujiyama Y, Kiyohira M, Motoki Y, Nojima J, Suzuki M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Probability of Soluble Tissue Factor Release Lead to the Elevation of D-dimer as a Biomarker for Traumatic Brain Injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir	6. 最初と最後の頁 63-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2018-0254.	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 Yanagihara M, Tsuneoka H, Tanimoto A, Otsuyama KI, Nishikawa J, Matsui T, Nojima J, Ichihara K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Bartonella henselae DNA in Seronegative Patients with Cat-Scratch Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Emerg Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 924-925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2405.152033.	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 Mizuno K, Sasaki AT, Ebisu K, Tajima K, Kajimoto O, Nojima J, Kuratsune H, Hori H, Watanabe Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Hydrogen-rich water for improvements of mood, anxiety, and autonomic nerve function in daily life.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Gas Res.	6. 最初と最後の頁 247-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/2045-9912.222448.	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

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野島順三
2. 発表標題 抗リン脂質抗体症候群：検査診断の最新情報と将来展望
3. 学会等名 第10回TTMフォーラム九州学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野島順三
2. 発表標題 血栓止血の基礎と検査 - 抗リン脂質抗体検査の最新情報 -
3. 学会等名 第68回日本医学検査学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三島千穂，金重里沙，野島順三
2. 発表標題 抗リン脂質抗体による単球表面組織因子発現機序の解明
3. 学会等名 第10回TTMフォーラム九州学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎漣，前田知里，広重和哉，金重里沙，本木由香里，野島順三
2. 発表標題 播種性血管内凝固症候群（DIC）の新たなバイオマーカーの探索
3. 学会等名 第68回日本医学検査学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田知里, 山崎澗, 広重和哉, 本木由香里, 野島順三
2. 発表標題 酸化ストレスが抗リン脂質抗体症候群の動脈硬化病態に及ぼす影響
3. 学会等名 第68回日本医学検査学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 広重和哉, 前田知里, 山崎澗, 金重里沙, 本木由香里, 野島順三
2. 発表標題 酸化ストレス刺激による内皮細胞の増殖促進に関する研究
3. 学会等名 第68回日本医学検査学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 關谷暁子, 吉田美香, 本木由香里, 金重里沙, 家子正裕, 森下英理子, 野島順三
2. 発表標題 抗リン脂質抗体価測定の標準化に向けた自動分析装置による測定法の有用性.
3. 学会等名 第13回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金重里沙, 本木由香里, 吉田美香, 關谷暁子, 家子正裕, 森下英理子, 野島順三.
2. 発表標題 抗リン脂質抗体ELISAキットの基準値設定と臨床的有用性の検証.
3. 学会等名 第19回TTMフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野島順三
2. 発表標題 APTT検査の多様性-出血性疾患および血栓性疾患の鑑別
3. 学会等名 第22回積水セミナー山口 学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野島順三
2. 発表標題 抗リン脂質抗体症候群 最近の話題と展望
3. 学会等名 第21回積水セミナー広島 学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本木由香里，吉田美香，關谷暁子，新井次郎，小川昌起，阪田敏幸，金重里沙，家子正裕，森下英理子，野島順三．
2. 発表標題 自動分析装置を用いた抗リン脂質抗体価測定の有用性
3. 学会等名 日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ・第6回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 美香，本木 由香里，關谷 暁子，金重 里沙，野島 順三． 森下 英理子，家子 正裕
2. 発表標題 日本における抗リン脂質抗体ELISAの標準化に向けて -ELIAによる抗リン脂質抗体価測定の有用性-
3. 学会等名 日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ・第6回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本木由香里, 吉田美香, 關谷暁子, 原和冴, 金重里沙, 家子正裕, 森下英理子, 野島順三.
2. 発表標題 日本における抗リン脂質抗体ELISAの標準化に向けて - 第4報 -
3. 学会等名 第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金重里沙, 野島順三.
2. 発表標題 抗リン脂質抗体症候群における血栓症発症機序の解明.
3. 学会等名 第18回TTMフォーラム
4. 発表年 2018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	家子 正裕 (IEKO Masahiro) (50250436)	北海道医療大学・歯学部・教授 (30110)	

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
---------	---------