

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：24601
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591069
 研究課題名（和文）造血幹細胞移植後の致命的合併症である血栓性微小血管障害症に対する新規治療法の開発
 研究課題名（英文）Development of novel therapy for thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation.

研究代表者
 松本 雅則（MATSUMOTO MASANORI）
 奈良県立医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：60316081

研究成果の概要（和文）：

造血幹細胞移植(SCT)後の血栓性微小血管障害症(TMA)は、病態が明らかではなく、有効な治療法も確立されていない。我々は、SCT後TMA3例の詳細な解析を移植前から行い、ADAMTS13活性は著減せず、フォンビルブランド因子(VWF)抗原が著増すること、さらにVWFマルチマー解析でTMA発症前に超高分子量VWFマルチマーが存在し、発症時には高分子量VWFマルチマーが欠損することを発見した。また、遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤の投与によって血小板輸血の効果が改善することを確認した。

研究成果の概要（英文）：

The pathogenesis and optimal treatment of thrombotic microangiopathy (TMA) associated with stem cell transplantation (SCT) have not been established. We analyzed 3 patients with SCT-TMA from before SCT in detail and found increased plasma levels of von Willebrand factor (VWF) antigen without a deficiency of ADAMTS13 activity. VWF multimers analysis showed the existence of unusually large VWF multimers before TMA development and the defect of high molecular weight multimers during TMA bouts. Recombinant thrombomodulin might improve the efficacy of platelet transfusion in patients with SCT-TMA.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,500,000	450,000	1,950,000
23年度	1,000,000	300,000	1,600,000
24年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：造血幹細胞移植学

1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞移植(SCT)は、治療抵抗性の急性白血病や悪性度の高い骨髄異形成症候群などを治癒に導くことが可能な治療法で

ある。SCTの中で、同種移植(allo SCT)は抗腫瘍効果も期待される一方で、GVHD(移植変対宿主病)や、ウイルス、真菌などの感染症、TMAやVODなどの致命的な合併症が存在

するという問題がある。GVHD や感染症は、新たな薬剤の登場によって予防・治療が可能となったが、肝中心静脈閉塞症 (VOD) や血栓性微小血管障害症 (TMA) などの血栓性疾患は未だに予後不良な疾患であり、病態解明や治療法の開発が急務となっている。

TMA の典型例は、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) である。特発性 TTP 患者では、ADAMTS13 に対する IgG 型の自己抗体の存在によって同酵素の活性が著減し、超高分子量 von Willebrand 因子 (UL-VWFM) が血漿中に増加することが病因であることが明らかとなった。VWF は血小板を接着させる分子糊としての機能が重要で、VWF の量的、質的異常は von Willebrand 病という出血性疾患を来す。一方で、VWF は分子量が大きいほど比活性が高く、血小板血栓を形成し易いため、血管内皮細胞から分泌されて間もない UL-VWFM は VWF 切断酵素である ADAMTS13 によって切断されて、適度な分子量の VWF となるように調節されている。この制御機構が破綻し UL-VWFM が血漿中に増加したものが TTP である。

特発性 TTP とは異なり、SCT-TMA では ADAMTS13 活性は著減せず、正常もしくは軽度の低下にとどまると報告されている。また、特発性 TTP は血漿交換が有効であるのに対して、SCT-TMA は血漿交換の効果は疑問視されている。このように、SCT-TMA は特発性 TTP とは全く異なった機序で発症することが明らかであり、微小血管の内皮細胞障害が発症機序として想定されている。血管内皮細胞障害は、移植前処置に使用される大量の抗がん剤や全身放射線照射をはじめ、allo SCT に用いられる免疫抑制剤の副作用などによって引き起こされると考えられている。また、GVHD による高サイトカイン血症やサイトガロウイルス感染が増悪因子であるとの報告もある。

2. 研究の目的

SCT 後に発症する TMA は、致死率が極めて高いことから、有効な治療法を確立することが急務の課題となっている。申請者らは、SCT 後に発症する血栓性合併症の 1 つである VOD が、新鮮凍結血漿 (FFP) の定期的な投与によって予防可能であることを報告し、さらに、FFP に含まれる ADAMTS13 が血漿 VWF のマルチマーサイズを調節していることを明らかにした。本研究では、SCT-TMA の治療法を開発することを目的に、VOD 研究で使用した申請者らの手法を応用して、SCT-TMA において VWF と ADAMTS13 を中心とした血栓形成メカニズムの解析を行う。

3. 研究の方法

奈良医大輸血部は、ADAMTS13 解析を通じて本邦 TMA の解析センターとして機能してきた。この活動を継続して SCT-TMA の症例の集積を行い、まず VWF 抗原と ADAMTS13 活性を測定し、VWF マルチマー解析を行う。

これらの外部からの症例は、頻回で継続的な検体の採取が困難であることから、奈良医大付属病院で SCT を実施された症例において、移植前より頻回の検体保存を行った。その際に、最近 DIC 治療に使用されるようになったリコンビナントトロンボモジュリン製剤 (rTM) と FFP の使用に注目しながら、VWF マルチマー解析を中心に検討した。TMA の検討項目として血小板数が重要であるが、SCT 後はもともと血小板数が低値であり、評価が困難である。そのため我々は、補正血小板増加数 (corrected count increment; CCI) を用いて、輸血翌朝の血小板数の増加を評価した。輸血翌朝に CCI が 4500/uI 以上であれば、血小板輸血の効果が良好であったと評価できる。

4. 研究成果

TMA 解析センターとして日本全国の医療機関から解析を依頼された TMA は、2012 年 12 月末で 1149 例となった。詳細を図 1 に示す。そのうち、先天性と考えられる症例が 104 例、後天性が 1045 例であった。後天性 TMA のうち、基礎疾患のない特発性が 480 例、様々な基礎疾患に伴う続発性 TMA が 565 例であった。続発性 TMA で最も多いのが膠原病に合併する TMA で 263 例であった。その次に多いのが、SCT 後の TMA であり、75 例であった。そのうち、ADAMTS13 活性が 5% 未満への著減例は一例もなく、SCT-TMA の発症機序は後天性特発性 TTP とは全く異なることが確認された。

表1 本邦TMA患者1149例のADAMTS13とそのインヒビター活性 (奈良医大輸血部1998. 7-2012. 12)

	先天性TMA (n=104)	後天性TMA (n=1045)										合計	
		特発性* (n=480)		薬物** (n=42)			膠原病 (n=263)	悪性腫瘍 (n=73)	移植 (n=75)	妊婦 (n=19)	Stx-E.coli (n=37)		その他 (n=56)
	Upshaw-Schulman 症候群 (n=49)	atHUS (n=55)	TTP (n=367)	HUS (n=119)	TC/CL (n=27)	MM (n=12)	その他 (n=3)						
ADAMTS13 活性 (%)													
<3	46	0	269	0	23	0	3	57	8	0	7	0	19
3~35	2	2	70	22	2	2	0	76	24	23	5	6	17
35~50	0	14	19	58	1	4	0	79	25	34	4	21	7
≥50	0	39	3	39	1	4	0	51	16	18	3	10	13
インヒビター (Bethesda U/ml)													
<0.5	(n=48)	(n=43)	(n=313)	(n=60)	(n=26)	(n=9)	(n=3)	(n=206)	(n=32)	(n=26)	(n=9)	(n=22)	(n=56)
0.5~2	48	36	34	47	2	8	0	81	17	21	3	0	8
2~2.2	0	7	149	3	6	1	3	84	10	5	2	3	10
≥2.2	0	0	139	0	18	0	0	51	5	0	4	19	12

* TTPとHUSの鑑別は臨床データによる。

** TC (テクロロピジン)、CL (クロロピドグレル)、MM (マイトマイシンD)、他の薬物: PEG-IFN、バイアグラ

次に、当院での症例として造血幹細胞移植後の TMA 3 例、VOD 7 例について検体を集積し、解析を行った。これらの症例の大部分は、

ADAMTS13 活性は 30-50% の軽度の低下にとどまり、VWF 抗原は 200% 以上に著増していた。代表例を図に示すが、この症例は Day75 で TMA と診断された。TMA 発症前より UL-VWF が出現し、血栓傾向にあったことが予想された。また、TMA 発症の時期には高分子量 VWF が欠損していることが確認された。この高分子量マルチマーの欠損は、TMA で形成された血小板血栓に VWF が消費されたためと予想された。実際この時期に CCI は徐々に低下し、血小板輸血後も血小板数が全く上昇しておらず、血小板も高分子量 VWF と共に血小板血栓に消費されていることが確認された。このように、TMA/VOD の発症前に UL-VWF が出現し、さらに TMA/VOD 発作中に高分子量 VWF 欠損が認められることが多いことが判明した。また、治療法として、FFP の投与に rTM を追加することで CCI が改善することを複数の症例で確認した。rTM は、凝固反応を抑制する薬剤であるが、血小板と VWF の反応を抑制する作用があることが予想され、今後基礎的な解析を継続する予定である。

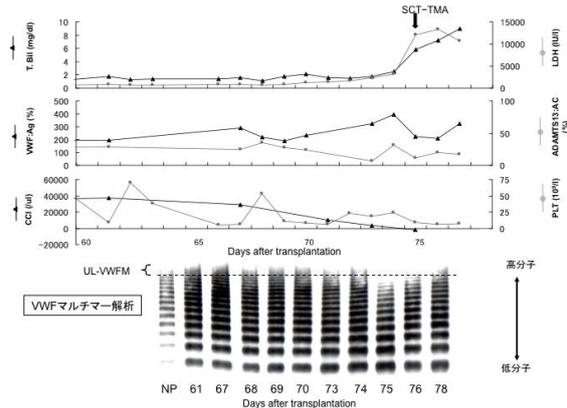


図1 移植後TMA患者における臨床所見とVWFマルチマーの推移

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 53 件)

英文原著

1. Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, McKoy JM, Magwood JS, Bandarenko N, Winters JL, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Ablin R, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: A Report from the Southern

Network on Adverse Reactions (SONAR). **Br J Haematol** (in press) 2013.

2. Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant :Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment. **Transfusion** (in press) 2013
3. Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T. Limited renal prophylaxis in regular plasmatherapy for heritable ADAMTS13 deficiency. **Pediatr Blood Cancer**. (in press) 2013
4. Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. **Mol Immunol** 2013;54:238-246.
5. Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Tachibana I, Fujimura Y, Kumanogoh A. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. **Inter Med** 2013;52:1111-1114.
6. Fukushima H, Nishio K, Asai H, Watanabe T, Seki T, Matsui H, Sugimoto M, Matsumoto M, Fujimura Y, Okuchi K. Ratio of von Willebrand factor propeptide to ADAMTS13 Is Associated With Severity of Sepsis. **Shock**. 2013;39:409-414.
7. Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, Qureshi Z, Hori Y, Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Fujimura Y. Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. **PLoS One**. 2012;7:e33029.
8. Taguchi F, Yagi H, Matsumoto M, Sadamura S, Isonishi A, Soejima K,

- Fujimura Y. The homozygous p.C1024R-ADAMTS13 gene mutation links to a late-onset phenotype of Upshaw-Schulman syndrome in Japan. **Thromb Haemost** 2012;107:1003-1005.
9. Takaya H, Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Matsuyama T, Kato S, Morioka C, Ishizashi H, Hori Y, Fujimoto M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Toyohara M, Kurumatani N, Fukui H. ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the Model for End-Stage Liver Disease score. **Hepatol Res** 2012;42:459-72.
 10. Yamamoto-Suzuki Y, Sakurai Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Hamako J, Kokubo T, Kitagawa H, Kawsar SM, Fujii Y, Ozeki Y, Matsushita F, Matsui T. Identification and Recombinant Analysis of Botrocetin-2, a Snake Venom Cofactor for von Willebrand Factor-Induced Platelet Agglutination. **Biochemistry** 2012;51:5329-5338.
 11. Yagi H, Yamaguchi N, Shida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Sugimoto M, Wada H, Tsubaki K, Fujimura Y. Cilostazol down-regulates the height of mural platelet thrombi formed under a high-shear rate flow in the absence of ADAMTS13 activity. **Eur J Pharm** 2012;691:151-155.
 12. Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H. Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes. **Eur Resp J** 2012;40, 657-664.
 13. Yamashita A, Nishihira K, Matsuura Y, Ito T, Kawahara K, Hatakeyama K, Hashiguchi T, Maruyama I, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Kitamura K, Shibata Y, Asada Y. Paucity of CD34-positive cells and increased expression of high-mobility group box 1 in coronary thrombus with type 2 diabetes mellitus. **Atherosclerosis** 2012;224:511-514.
 14. Tanabe S, Yagi H, Kimura T, Isonishi A, Kato S, Yoshida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Ohtaki S, Takahashi Y, Fujimura Y. Two newborn-onset patients of Upshaw-Schulman syndrome with distinct subsequent clinical courses. **Int J Hematol** 2012 ; 96 : 789-797.
 15. Akiyama R, Komori I, Hiramoto R, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y. H1N1 influenza (swine flu)-associated thrombotic microangiopathy with a gigantically high plasma ratio of von Willebrand factor to ADAMTS13. **Intern Med** 2011; 50 : 643-647.
 16. Yamaguchi Y, Moriki T, Igari A, Nakagawa T, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M. Epitope analysis of autoantibodies to ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. **Thromb Res** 2011;128 : 169-73.
 17. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998-2008. **Inter Med** 2010;49:7-15.
 18. Kosugi N, Tsurutani Y, Isonishi A, Hori Y, Matsumoto M, Fujimura Y. Influenza A infection triggers thrombotic thrombocytopenic purpura by producing the anti-ADAMTS13 IgG inhibitor. **Inter Med** 2010;49; 689-693.
 19. Ito-Habe N, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Izuno T, Sugita M, Ikeda Y. A second national questionnaire survey of TMA. **Int J Hematol** 2010;92:68-75
 20. Hiura H, Matsui T, Matsumoto M, Hori Y, Isonishi A, Kato S, Iwamoto T, Mori T, Fujimura Y. Proteolytic fragmentation and sugar chains of plasma ADAMTS13 purified by a conformation-dependent monoclonal antibody. **J Biochem** 2010;148: 403-411.
- 英文総説
1. Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Pivotal role of ADAMTS13 function in liver diseases. **Int J Hematol** 2010;91:20-29.

2. Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Determination of ADAMTS13 and Its Clinical Significance for ADAMTS13 Supplementation Therapy to Improve the Survival of Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. **Int J Hepatol**. 2011;759047
3. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, Murata M, Miyata T. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. **J Thromb Haemost** 2011;9 Supp 1 1:283-301.
4. Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y. Paradigm shift of childhood TTP with severe ADAMTS13 deficiency. **Presse Med** 2012;41:137-155.
5. Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japanese subjects. **Hämostaseologie** (review) (in press) 2013

日本語原著

1. 小西康司、岩下裕一、萱島道徳、米田龍生、吉田克法、石西綾美、松本雅則、藤村吉博、血液透析患者におけるヘパリン起因性血小板減少症(HIT)、日本アフェレンス学会雑誌 2012;31 ; 53-57.
2. 加藤隆之、川嶋隆久、石井昇、松本雅則、藤村吉博、安藤維洋、吉田剛. 重症感染症における ADAMTS13 活性の低下. 日本救急医学会雑誌 2012;23 ; 285-294.
3. 萱島道徳、岩下祐一、小西康司、浅井英樹、西尾健治、奥地一夫. 石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対して血漿交換とリツキシマブの併用療法で救命し得た症例. 日本急性血液浄化学会雑誌 2012;3 : 78-81.
4. 武山雅博、藤田百合、内田賀子、柴田真里、釜本智之、新居育世、井崎和史、西久保敏也、佐道俊幸、赤坂珠理晃、小林浩、西田幸世、松本雅則、藤村吉博、高橋幸博. 胎児治療を行った重症 RhE 不適合妊娠による新生児溶血性疾患の 1 例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2010;19 : 51-55.
5. 小西康司、吉田克法、多山幸、切畑屋智史、岩下裕一、横田基次、萱島道徳、米田龍生、石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 奈良県立医科大学透析部におけるヘパリン起因性血小板減少症(HIT)症例の検討. 奈透析会誌 2010;15 : 59-63
6. 伊藤晋、山本茂一、林司、加藤誠司、日裏久英、松本雅則、藤村吉博. ADAMTS13 活性測定用 ELISA キットの開発. 日輪細治会誌 2010;56;27-35
7. 武山雅博、藤田百合、内田賀子、柴田真里、釜本智之、新居育世、井崎和史、西久保敏也、佐道俊幸、赤坂珠理晃、小林浩、西田幸世、松本雅則、藤村吉博、高橋幸博. 胎児治療を行った重症 RhE 不適合妊娠による新生児溶血性疾患の 1 例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2010;19 : 51-55
8. 小西康司、吉田克法、多山幸、切畑屋智史、岩下裕一、横田基次、萱島道徳、米田龍生、石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 奈良県立医科大学透析部におけるヘパリン起因性血小板減少症(HIT)症例の検討. 奈透析会誌 2010;15 : 59-63.
9. 伊藤晋、山本茂一、林司、加藤誠司、日裏久英、松本雅則、藤村吉博. ADAMTS13 活性測定用 ELISA キットの開発. 日輪細治会誌 2010;56;27-35

日本語総説

1. 松本雅則. 抗 ADAMTS13 自己抗体と血栓性血小板減少性紫斑病. 日本臨床免疫学会会誌 2013;36 : 95-103.
2. 松本雅則. ADAMTS13 と TTP. **Thromb Med** 2012;2, 63-66.
3. 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 / 溶血性尿毒症症候群. **内科** 2012;109、1115-1117.
4. 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の最近の話題. **Pharma Medica** 2012;30:43-47
5. 宮田敏行、松本雅則. von Willebrand 因子と ADAMTS13. **内科** 2012;110, 87-90.
6. 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病と抗 ADAMTS13 抗体. **医学のあゆみ** 2012 ; 242 : 590-595
7. 松本雅則、藤村吉博. ADAMTS13. **分子脳血管病** 2011;10:74-77.
8. 松本雅則. TMA と HUS の違いは何でしょうか. **血栓と循環** 2011;19. 24-26.
9. 森岡千恵、植村正人、高谷正章、松本雅則、藤村吉博、福井博. 重症急性膵炎における ADAMTS13 活性の動態とその臨床的意義. **消化器内科** 2011;52:200-208.
10. 松本雅則. TTP の検査と治療-ADAMTS13 検

査の意義 - 機器と試薬
2011;34:251-256.

11. 松本雅則. 血栓性微小血管障害症 (TMA)-TTP, HUS, 移植後 TMA を中心に. 医学のあゆみ 2011;238:136-140.
12. 石西綾美、早川正樹、松本雅則、八木秀男、藤村吉博、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、日本アフェレシス学会雑誌 2012;31:7-13.
13. 吉田瑤子、松本雅則、早川正樹、藤村吉博、A typical HUS、日本アフェレシス学会雑誌 2012;31:27-32.
14. 藤村吉博、松本雅則、八木秀男、溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、日本内科学会雑誌 2011;5:1296-1307.
15. 藤村吉博、八木秀男、石西綾美、山口直子、早川正樹、松本雅則、佐道俊幸、血栓性微小血管障害症 (TMA) と妊娠 - その診断と治療 -、日本産婦人科・新生児血液学雑誌 2011;20: 83-92
16. 藤村吉博、吉田瑤子、石西綾美、堀勇二、早川正樹、八木秀男、松本雅則. 血栓性微小血管障害性 (TMA) の診断と治療戦略、血液フロンティア 2011;21: 43-59.
17. 松本雅則. 新鮮凍結血漿の適応基準. 医学のあゆみ 2010;235 ; 83-88.
18. 松本雅則. 血栓性微小血管障害症 (TMA). 最新医学 2010;65 ; 1175-1181.
19. 松本雅則. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病の治療. 日集中医誌 2010;17 : 457-459.

[学会発表] (計 4 件)

1. M. Matsumoto, K. Yamada, K. Nakayama, A. Isonishi, M. Hayakawa, M. Inoue, K. Kawa, Y. Fujimura, Size of vWF multimers, modulated by therapeutic regimens in hematopoietic stem cell transplantation, determine an adverse reaction to bleeding or thrombotic microangiopathy, XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 27, 2011
2. M. Matsumoto, C. Bennett, A. Isonishi, Z. Qureshi, Y. Hori, M. Hayakawa, Y. Yoshida, H. Yagi, Y. Fujimura, Acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, October 16, 2011

3. M. Matsumoto, A. Isonishi, Y. Hori, M. Hayakawa, K. Soejima, Y. Fujimura. A large-pore gel electrophoresis separates the complex in both of ADAMTS13 bound to VWF and to the IgG autoantibodies from the unbound in plasma milieu, The 54th American Society of Hematology annual meeting and exposition, San Diego, December 8, 2011

4. M. Matsumoto. Pathogenesis of thrombotic microangiopathy: analysis of 919 patients with TMA in Japan. The 6th Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis. (Bali, Indonesia. 16th October 2010)

[図書] (計 4 件)

著書

1. 松本雅則, 藤村吉博. 「後天性 TTP に対するリツキシマブ療法」 Annual Review 血液. 中外医学社 2013
2. 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病、今日の治療指針 2012、p598-599, 2012
3. 松本雅則. 造血幹細胞移植後血栓性微小血管障害症の診断と治療. わかりやすい血栓と止血の臨床、南江堂、p165-167、2011
4. 松本雅則. 非定型尿毒症症候群. Annual review 2011 血液. 174-181, 2011

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ

<http://www.naramed-u.ac.jp/~trans/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本雅則 (MATSUMOTO MASANORI)

研究者番号 : 60316081

(2) 研究分担者

藤村吉博 (FUJIMURA YOSHIHIRO)

研究者番号 : 80118033

(3) 連携研究者

なし