

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23550237

研究課題名(和文) フィブリノゲンクライオゲル形成機構の解明：血液凝固におけるフィブリンゲルとの違い

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of fibrinogen cryogelation: difference in the mechanism of fibrin gelation

研究代表者

外山 吉治 (Toyama, Yoshiharu)

群馬大学・大学院理工学府・准教授

研究者番号：50240693

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：フィブリノゲンクライオゲル形成における分子間の相互作用と分子間相互作用部位の特定を試みた。相互作用については、静電的相互作用と水素結合の関与を調べるため、尿素およびNaClの添加効果の実験を行った。その結果、尿素は原線維であるプロトフィブリルの形成を阻害し、NaClはプロトフィブリルのラテラル集合を阻害していることが示唆された。相互作用部位については、フィブリノゲン分子のalpha C鎖を切除したフラグメントXがゲル化しないことから、クライオゲル形成にalpha C鎖が必須であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have investigated the intermolecular interactions of fibrinogen molecules in the process of the cryogelation. The additive effects of urea and NaCl on the cryogelation were examined to elucidate the roles of hydrogen bonding and electrostatic interaction. The cryogelation were inhibited by the addition of urea and NaCl. The analysis of the experimental data suggested that the protofibrils were mainly formed by hydrogen bonding and the lateral aggregation of protofibrils was mainly regulated by electrostatic interaction. Furthermore, fibrinogen degradation products (FDPs) were made by plasmin to predict the interaction sites. Fragment X which is a FDP with loss of alpha C-chains could not form the cryogel, and therefore alpha C-chains are essential for the cryogelation.

研究分野：血液レオロジー

キーワード：フィブリノゲン クライオゲル フィブリン 水晶振動子マイクロバランス フィブリノゲン分解産物

1. 研究開始当初の背景

フィブリノゲンは血液に含まれる分子量 34 万の棒状のたんぱく質で、血液凝固および赤血球集合を引き起こす主要因子である。従って、フィブリノゲン分子の溶存状態の変化は血液のレオロジー的性質を大きく左右する。低温で観測されるフィブリノゲンが関与する特異な現象として次の様なものがある。

(1) フィブリノゲンは低温で不溶化しクライオゲルを形成する (Y. Toyama et al., MRS-J, 2006)。臨床医療の分野でこのクライオゲルに関連するものに、クライオフィルタレーション療法と呼ばれる血漿成分除去法がある。これは、血漿を低温に曝して生じた凝集体を除去することで、リウマチ等の自己免疫疾患患者の症状が改善されると言うものである。(R. Uemoto et al. Blood Coagul. Fibrin., 1993)。また、この集合体はフィブリノゲン、ヘパリン、フィブロネクチンとの複合体であることも分かっている。(K.Miyamoto et al., Int. J. Biol. Macromol., 2001)。

(2) フィブリノゲンは血漿中で“連鎖”と呼ばれる赤血球の集合を引き起こす。我々はこれまでに 10°C以下の低温下で赤血球集合が著しく亢進し、同時に血液粘度が異常増大することを見出した (外山吉治ら, 日本バイオレオロジー学会誌, 1994)。低温で観察されるこれらの現象は、ともにフィブリノゲンの溶存状態の変化 (集合とゲル化) に深く関与しているものと考えられる。

2. 研究の目的

血液凝固の主要因子であるフィブリノゲンは、通常トロンビン作用を受けて、フィブリンへと転化することによりゲル化する。一方、フィブリノゲン水溶液を 4°C以下の低温下に曝すと、トロンビン作用を受けることなくゲル (クライオゲル) を形成する。クライオゲルに関する研究は殆どなく、その機構に至っては全く解明されていない。本研究は水晶振動子マイクロバランス (QCM) を応用し、分子レベルでクライオゲル形成過程を測定することにより、そのメカニズムの解明を目指す。具体的な目標を以下に示す。

(1) 集合体およびゲルネットワーク線維の構造解析：濁度の波長依存性を測定し、形成されたフィブリノゲン線維の構造解析を行う。

(2) 分子間相互作用と部位の特定：尿素および NaCl 添加効果より、分子間相互作用として水素結合と静電的相互作用の寄与を調べる。さらに、プラスミンおよび BrCN 処理により分子を特定の部位で切断したフィブリノゲン分解産物 (Fragment X, D, NDSK) を用いて、集合体及びゲル化の有無を調べ、分子間の相互作用部位を特定する。

(3) フィブリンゲルとの比較：フィブリノゲンは通常トロンビン作用により、分子の一部 (FPA と FPB) が切断されてフィブリンに

転移しゲル化する。我々はこれまでに、フィブリンゲルとクライオゲルで糖類の添加効果が殆ど同じであることを見出した (Y. Masuda et al., MRS-J, 2006)。この結果は、これら二つの異なるゲルに共通する形成メカニズムが存在することを示唆している。実験 (2) で得られたフィブリノゲン分解産物を用いてさらに詳しい比較を行い、類似点と相違点を明確にする。

(4) 集合体およびゲル形成過程の QCM 測定：低温下のフィブリノゲンがどのような過程で集合体を形成しゲル化に至るのかを、QCM 法を用いて測定する。

(5) フィブリノゲン付加糖鎖の影響：フィブリノゲン分子には、計 4 個の付加糖鎖が存在する。これらを酵素により除去したフィブリノゲンを精製し、集合体およびゲル化への影響を調べる。

3. 研究の方法

(1) 集合体およびゲルネットワーク線維の構造解析：濁度の波長 (λ) 依存性の測定から Carr らの解析法 (M. E. Carr et al., Macromolecules, 1978) に従って、フィブリノゲン集合体の構造解析を行う。低温で形成される集合体が棒状の線維構造をとれば、次式から形成されたフィブリルの単位長さ当たりの質量 (μ) 及び半径 (r) が求まる。

フィブリルの径が λ に比べて無視できる場合： $\tau = (C/A) \mu \lambda^3$

フィブリルの径が λ に比べて無視できない場合： $C/(\tau \lambda^3) = A/\mu + B(r^2/\mu) \lambda^{-2}$

ここで、A および B は定数であり、C はフィブリノゲン濃度を示す。

(2) フィブリノゲン分子間相互作用の特定：トロンビン作用によって形成されるフィブリンゲルは FPA および FPB の切断によって露出した A ノブと B ノブが D ドメインに存在する a ホールと b ホールと A-a および B-b 相互作用することによって形成されると考えられている。一方、クライオゲルでは FPA および FPB の切断が無いことから、A-a および B-b 以外の相互作用が存在するものと考えられる。クライオゲル形成をつかさどる相互作用が静電的相互作用かあるいは水素結合によるものかを調べるため、クライオゲル形成への尿素および NaCl 添加効果を濁度測定より調べ、フィブリンゲルとの比較を行った。

(3) フィブリノゲン分子間の相互作用部位の特定：フィブリノゲンは 3 本のポリペプチド鎖からなる 2 量体で、両端と中央には、それぞれ D-, E-domain とよばれる 3 つのこぶがある。フィブリノゲンをプラスミンあるいは BrCN で処理すると、その処理時間に応じて分子の一部が切断された分解産物が得られる。インタクトなフィブリノゲンから α 鎖の C 端 (α C 鎖) が切断された Fragment X, D-domain のみから成る Fragment D および E-domain を含む Fragment NDSK などの分解産物がある。ゲル濾過クロマトグラフにより各種断片を

分離精製し、低温下での分子集合及びゲル化の有無を濁度測定および QCM 法を用いて調べた。QCM は水晶振動子表面上の微小な質量変化を周波数変化としてとらえることから、分子間の相互作用の研究で広く用いられている。本研究では、フィブリノゲンの分子集合を基本周波数 9 MHz の水晶振動子とペルチェ型循環水槽により $\pm 0.1^\circ\text{C}$ の精度で温度コントロールした QCM 装置を用いて測定した。

(4) フィブリノゲン付加糖鎖の影響：フィブリノゲン分子には β 鎖と γ 鎖の一つずつ計 4 個の N 結合糖鎖が存在する。本実験では β 鎖に結合した糖鎖を N-グリコシダーゼにより切除したフィブリノゲン (DG Fbg) とノイラミニダーゼにより糖鎖末端のノイラミン酸のみを切除したフィブリノゲン (DS Fbg) を作製した。これらの水溶液を 2°C にクエンチしたときの分子集合過程を QCM で測定し、インタクトフィブリノゲン (Intact Fbg) との比較を行った。

4. 研究成果

(1) 集合体およびゲルネットワーク線維構造の解析：フィブリノゲンクライオゲルおよびトロンビンによるフィブリンゲル形成時の濁度の波長依存性を測定し、Carr らの解析方法を用いて形成された線維の単位長さあたりの質量 (μ)、線維半径 (r) および線維密度 (ρ) を求めて結果を表 1 に示す。

	Fibrinogen Cryogel	Fibrin Gel
$\mu / \text{Da cm}^{-1}$	11×10^{12}	15×10^{12}
r / cm^{-1}	1.5×10^{-5}	8.0×10^{-6}
$\rho / \text{Da cm}^{-3}$	5.0×10^{22}	2.5×10^{23}

表 1 クライオゲルおよびフィブリンゲルを形成するネットワーク線維の構造 (μ, r, ρ)

両者を比較すると、 ρ の値はフィブリンゲルに比べてクライオゲルの方がやや大きな値を示したが、 μ と r はほぼ同じ値となった。このことから、フィブリノゲンクライオゲルとトロンビン作用によって形成されるフィブリンゲルの線維構造は極めて類似していることが分かった。

(2) フィブリノゲン分子間相互作用の特定：クライオゲルおよびフィブリンゲル形成への水素結合の関与を知るため、尿素の添加効果の実験を行った。図 1 にゲル化にともなうフィブリノゲン水溶液の濁度の経時変化を示す。用いたフィブリノゲン水溶液は、クライオゲルでは 5.7 mg/ml 、フィブリンゲルでは 1.5 mg/ml であった。添加した尿素濃度は 0, 50, 100, 150, 200 mM である。クライオゲルでは、濁度の立ち上がりまでの時間が尿素の添加濃度の増加とともに遅延した。また、濁度の飽和値は尿素の添加濃度の増加とともに著しく減少し、150 mM 以上では濁度の上昇が完全に阻害された。一方、フィブリンゲ

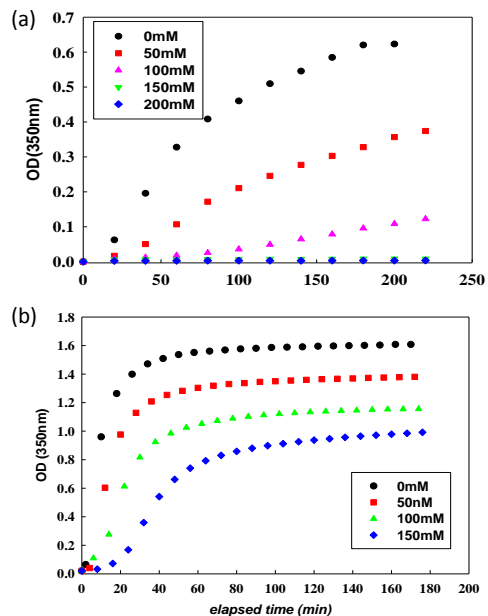


図 1 尿素を添加したフィブリノゲン水溶液の濁度の経時変化。(a): 試料を 2°C にクエンチした後の濁度変化、(b): 試料にトロンビンを 5 mU/ml 添加した後の濁度変化。

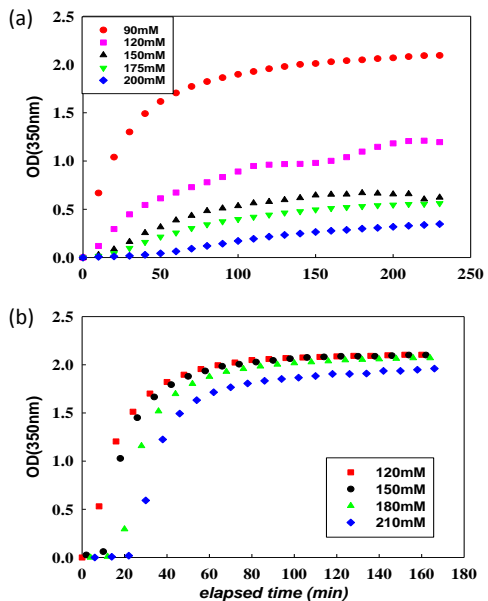


図 2 NaCl を添加したフィブリノゲン水溶液の濁度の経時変化。(a): 試料を 2°C にクエンチした後の濁度変化、(b): 試料にトロンビンを 5 mU/ml 添加した後の濁度変化。

ルでは、濁度の立ち上がりまでの時間はわずかに遅延し、飽和値は添加濃度の増加とともに減少した。濁度の立ち上がりは、プロトフィブリル形成からプロトフィブリルラテラル集合への移行に対応していることから、クライオゲルおよびフィブリンゲル形成におけるラテラル集合に水素結合が寄与していることが示された。また、クライオゲルでは 150mM 以上の濃度でゲル化が完全に阻害されことから、プロトフィブリルの形成にも水

素結合が関与していることが示唆された。

クライオゲルおよびフィブリンゲル形成への静電的相互作用の関与を知るため、NaClの添加の実験を行った。図2にゲル化に伴う濁度の経時変化を示す。尿素添加効果の実験同様のフィブリノゲン水溶液を用い、NaClを120, 150, 180, 210 (生体濃度) mM 添加した。クライオゲルでは、添加濃度の増加とともに著しい濁度上昇の遅延と飽和値の減少が観測された。一方、フィブリンゲルでは濁度上昇の遅延は見られたが、飽和値にはほとんど差は見られなかった。このことから、クライオゲルでは、プロトフィブリルの形成とラテラル集合に静電的相互作用が寄与しているものと考えられる。フィブリンゲルでは飽和値に影響がなかったことから、ラテラル集合への移行にのみ静電的相互作用が関与していることが考えられる。

(3) フィブリノゲン分子間の相互作用部位の特定：フィブリノゲンをプラスミン処理することにより、 α C鎖が欠損したFragment XとD領域のみを含むFragment Dを作製した。一方、フィブリノゲンの中央領域を含むFragment NDSKはフィブリノゲンをBrCNで処理することにより作製した。作製したフラグメントはゲル濾過クロマトグラフィーにより精製後、SDS電気泳動にて確認した。図3にインタクトフィブリノゲンとFragment Xの水溶液を2°Cにクエンチしたときの濁度の経時変化を示す。インタクトフィブリノゲンではゲル化にともなう濁度の上昇が見られたのに対して、Fragment Xでは濁度の上昇は全く見られなかった。一方、トロンビンによるフィブリンゲルはFragment Xでもゲル化することが知られている。このことからクライオゲル形成には、 α C鎖が必須であることが分かった。一方、Fragment DおよびFragment NDSKは、クライオゲル、フィブリンゲルともに形成することはなかった。

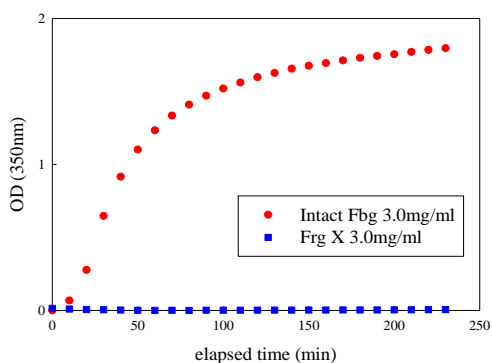


図3 インタクトフィブリノゲン (Intact Fbg) および Fragment X (Frg X)水溶液の2°Cクエンチ後の濁度の経時変化。

次に、低温下におけるフィブリノゲンの分子集合およびゲル化過程をQCMで測定した。QCM法を用いることのメリットとしては、

試料が極めて少量でよいこと、さらに試料濃度を調整することにより、プロトフィブリル形成とラテラル集合からゲルネットワーク形成の各過程を区別して測定できる可能性があることである。まず始めに、QCM測定法の確立を行った。25°Cから2°Cへのクエンチに要する時間や温度変化にともなう周波数変化を測定し、ベースラインを決定した。

図4にインタクトフィブリノゲン水溶液にFragment Dを添加したときのQCM測定結果を示す。試料は1.0 mg/mlフィブリノゲン水溶液にFragment Dを1.5 mg/ml添加した。インタクトフィブリノゲンの分子量が340 kDaに対して、Fragment Dは100 kDaであることから、この時のフィブリノゲンとFragment Dのモル比はおよそ1:5である。25°Cから2°Cに達するまでに約30分程度を要し、温度変化にともなう周波数変化は約600 Hzとなった。その後、分子集合にともなう周波数は時間とともに減少した。Fragment Dを添加すると、周波数の減少は抑えられた。Fragment Dは相互作用部位を一つしか持たないことから、フィブリノゲンの集合が成長する過程においてターミネータとして働き、その成長を抑制したものと思われる。Fragment NDSKについては、まだ十分な収量が得られず予備の実験にとどまるが、Fragment Dと同様抑制効果が見られた。今後、作製条件等を再検討し、収率を上げる必要がある。

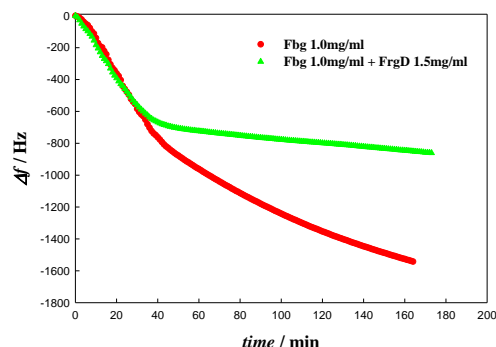


図4 2°Cにクエンチ後のフィブリノゲン水溶液のQCM測定における周波数の時間変化。●: Fragment D無添加、▲: フィブリノゲンにFragment Dをモル比で1:5に添加

(4) フィブリノゲン付加糖鎖の影響：トロンビンによるフィブリンゲルでは、付加糖鎖特に β 鎖のN結合糖鎖あるいは糖鎖先端のシアル酸を除去するとゲル化が促進することが報告されている。従って、フィブリンゲルと類似した集合メカニズムを有すると考えられるクライオゲル形成においても同様の効果が期待できる。フィブリノゲンをN-グリコシダーゼで処理し、 β 鎖のN結合糖鎖のみが切除したDG Fbgを作製した。糖鎖が切断されたことはフェノール硫酸法とSDS電気泳動にて確認した。次にフィブリノゲンをノイラミナーゼ処理し、シアル酸が切除され

た DS Fbg を作製した。シアル酸の切除はシアル酸蛍光標識用試薬キット (Takara) にて確認した。図 5 にβ鎖の N 結合糖鎖を切除したフィブリノゲン (DG Fbg) とシアル酸を除去したフィブリノゲン (DS Fbg) 水溶液の QCM 測定における周波数変化を示す。β鎖の N 結合糖鎖を切除すると、2°Cクエンチ後の分子集合の促進が観測され、シアル酸のみを除去しても同様の効果が見られた。このことから、β鎖の N 結合糖鎖によりクライオゲルの形成が促進することが分かった。特に、糖鎖末端のシアル酸の負電荷が大きな影響を与えていることが示唆された。フィブリンゲルと同様の効果が得られたことから、集合過程における類似の機構が存在することを支持する結果となった。

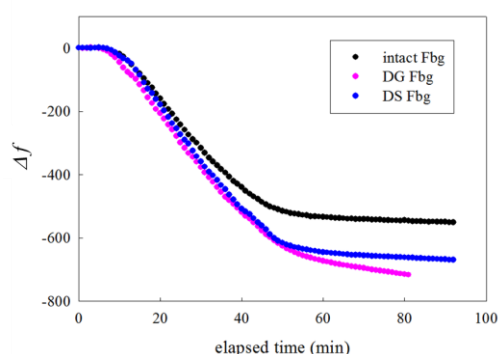


図 5 2°Cにクエンチ後の N 結合糖鎖除去 (DG) およびシアル酸除去 (DS) フィブリノゲン(Fbg)水溶液の QCM 測定における周波数の時間変化。

以上、本研究結果をまとめると

(1) フィブリノゲンクライオゲルとトロンビンによるフィブリンゲルの線維構造は類似していることが分かった。

(2) クライオゲル形成におけるプロトフィブリルは主に水素結合が関与し、プロトフィブリルのラテラル集合には静電的相互作用が関与していることが示唆された。

(3) クライオゲル形成にαC 鎖が必須であることが分かった。

(4) フィブリノゲンの結合糖鎖、特に糖鎖末端のシアル酸はゲル化を抑制していることが分かった。

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 9 件)

① Y. Maki, K. Toriba, Y. Toyama, T. Dobashi, Correlation between rheological properties and turbidity of mixed gels of gelatin and agar, J. Biorheol., 査読有

② K. Kubota, Y. Toyama, N. Nameki, K. Wakamatsu, Effect of deglycosylation on the fibrin polymerization depending on the NaCl

concentration, Key Engineering Materials, 査読有, 596, 2014, 213-218.

③ K. Kubota, Y. Toyama, N. Nameki, K. Wakamatsu, Desialylation of N-linked carbohydrate chain of fibrinogen, Key Engineering Materials, 査読有, 534, 2013, 241-246.

④ K. Harada, E. Yamashita, A. Nakagawa, T. Miyafusa, K. Tsumoto, T. Ueno, Y. Toyama, S. Takeda, Crystal structure of the C-terminal domain of Mu phage central spike and functions of bound calcium ion, Bichim. Biophys. Acta, 査読有, 1834, 2013, 284-291.

⑤ K. Kubota, K. Wakamatsu, N. Nameki, Y. Toyama, Inhibition of Protein Aggregation: SAXS Study on the Role of the αC Region of Fibrinogen in the Fibrin Polymerization, Key Engineering Materials, 査読有, 497, 2012, 41-46.

⑥ Y. Yatagai, K. Kubota, Y. Toyama, N. Nameki, M. Ochiai, Effect of Plasmin Treatment on the Fibrin Gel Formation, Trans. MRS-J., 査読有 36, 2011, 371-374.

⑦ K. Kubota, Y. Yatagai, N. Watanabe, T. Fukuda, Y. Toyama, N. Nameki, M. Ochiai, Mixing Effect of Deglycosylated Fibrinogen on the Fibrin Polymerization, Trans. MRS-J., 査読有, 36, 2011, 375-378.

⑧ Y. Toyama, K. Miyamoto, K. Kubota, K. Wakamatsu, N. Nameki, T. Saheki, M. Ochiai, Additive Effects of Betaines on the Fibrinogen Cryogelation Induced by Low Temperature, Trans. MRS-J., 査読有, 36, 2011, 393-396.

⑨ Y. Toyama, R. Sahara, Y. Iino, K. Kubota, pH Dependence of Rheological Properties of Gelatin Gel Mixed with Agar or Agarose, 査読有 Trans. MRS-J., 36, 2011, 383-386.

[学会発表] (計 30 件)

① 高橋海, 須田巧, 窪田健二, 外山吉治, 赤血球とフィブリノゲンとの相互作用に与える pH およびイオン強度の影響, 第 37 回日本バイオレオロジー学会年会, 2014/6/5, 大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市).

② 中村俊介, 窪田健二, 行木信一, 林史夫, 外山吉治, フィブリン重合における αC ドメインの役割, 第 37 回日本バイオレオロジー学会年会, 2014/6/5, 大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市).

③ 清水政宏, 窪田健二, 落合正則, 外山吉治, フィブリノゲンクライオゲル形成に与えるイオン強度と結合糖鎖の影響, 第 37 回日本バイオレオロジー学会年会, 2014/6/5, 大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市).

④ 木川浩平, 飯塚よし野, 窪田健二, 外山吉治, 行木信一, 落合正則, フィブリン重合におけるフィブリノゲン Bβ 鎖 N 末端領域の役割, 第 37 回日本バイオレオロジー学会年会, 2014/6/5, 大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市).

⑤ 木川浩平, 落合正則, 外山吉治, 窪田健二, 行木信一, 表面プラズモン共鳴法を用いたフィブリノゲン N 結合糖鎖とフラグメント D およびフラグメント NDSK との相互作用解析, 第 24 回日本 MRS 年次大会, 2014/12/11, 横浜市開港記念会館 (神奈川県・横浜市).

⑥ 土屋彩果, 外山吉治, 落合正則, 窪田健二, 低温下で引き起こされるフィブリノゲン重合へのフラグメント D の添加効果, 第 24 回日本 MRS 年次大会, 2014/12/11, 横浜市開港記念会館 (神奈川県・横浜市).

⑦ 外山吉治, 須田巧, 窪田健二, 赤血球集合に与える赤血球表面糖鎖の影響, 第 36 回日本バイオレオロジー学会年会, 2013/6/8, 九州大学 西新プラザ (福岡県・福岡市).

⑧ 窪田健二, 外山吉治, 行木信一, 落合正則, 高イオン強度下でのフィブリン凝集に対する糖鎖切除効果, 第 36 回日本バイオレオロジー学会年会, 2013/6/8, 九州大学 西新プラザ (福岡県・福岡市).

⑨ 須田 巧, 外山 吉治, 中村 真彦, 窪田 健二, 赤血球表面と赤血球集合因子の相互作用の測定, 第 35 回日本バイオレオロジー学会年会, 2012/6/2, 朱鷺メッセ (新潟県・新潟市).

⑩ 飯塚よし野, 外山 吉治, 石橋 由佳, 窪田 健二, 行木 信一, 落合 正則, フィブリン凝集における B β 鎖 N 末端領域の役割, 第 35 回日本バイオレオロジー学会年会, 2012/6/2, 朱鷺メッセ (新潟県・新潟市).

⑪ 外山 吉治, 宮本 和樹, 窪田 健二, 若松 馨, 落合 正則, フィブリノゲンクライオゲル形成に与えるフィブリノゲン分解産物およびペタインの添加効果, 第 35 回日本バイオレオロジー学会年会, 2012/6/2, 朱鷺メッセ (新潟県・新潟市).

⑫ 窪田 健二, 福田 貴宏, 渡辺 直己, 外山 吉治, 行木 信一, 落合 正則, フィブリン凝集における N 結合糖鎖の役割, 第 35 回日本バイオレオロジー学会年会, 2012/6/2, 朱鷺メッセ (新潟県・新潟市).

⑬ 外山 吉治, 中村 真彦, 窪田 健二, QCM を用いたコンカナバリン A 及びフィブリノゲンとトリプシン処理を施した赤血球表面との相互作用の測定, 第 34 回日本バイオレオロジー学会年会 2011/6/4, 関西大学 (大阪府・吹田市).

⑭ 渡辺 直己, 窪田 健二, 福田 貴宏, 谷田貝 祥美, 外山 吉治, 行木 信一, 落合 正則, フィブリン重合におけるフィブリノペプチドリリースの解析, 第 60 回高分子年次大会, 2011/5/27, 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市).

⑮ 福田 貴宏, 窪田 健二, 渡辺 直己, 谷田貝 祥美, 外山 吉治, 行木 信一, 落合 正則, フィブリン凝集に対する N-結合糖鎖の部分的切除効果, 第 60 回高分子年次大会, 2011/5/27, 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市).

⑯ 佐原 隆太, 飯野 由莉香, 外山 吉治, 窪田 健二, QCM によるゼラチンとアガー

およびゼラチンとアガロースの相互作用測定, 第 59 回レオロジー討論会, 2011/10/6, 桐生市市民文化会館 (群馬県・桐生市).

⑰ 福田 貴宏, 渡辺 直己, 窪田 健二, 外山 吉治, 行木 信一, 落合 正則, 糖鎖末端 2 糖を切除したフィブリノゲンの凝集特性, 第 21 回日本 MRS 学術シンポジウム, 2011/12/20, 横浜市開港記念会館 (神奈川県・横浜市).

⑱ 渡辺 直己, 福田 貴宏, 窪田 健二, 外山 吉治, 行木 信一, 落合 正則, ドメイン特異的糖鎖切除フィブリノゲンの凝集効果, 第 21 回日本 MRS 学術シンポジウム, 2011/12/20, 横浜市開港記念会館 (神奈川県・横浜市).

⑲ 石橋 由佳, 荒船 康伸, 行木 信一, 窪田 健二, 半田 佳宏, 落合 正則, 外山 吉治, リコンビナント α C ドメインとインタクトフィブリノゲンおよびフィブリノゲン分解産物の相互作用, 第 21 回日本 MRS 学術シンポジウム, 2011/12/20, 横浜市開港記念会館 (神奈川県・横浜市).

⑳ 窪田 健二, 谷田貝 祥美, 岡田 希, 外山 吉治, 行木 信一, 落合 正則, プラスミン処理フィブリノゲンの凝集に対する糖鎖切除効果, 第 21 回日本 MRS 学術シンポジウム, 2011/12/21, 横浜市開港記念会館 (神奈川県・横浜市).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

外山 吉治 (TOYAMA, Yoshiharu)
群馬大学・大学院理工学府・准教授
研究者番号: 50240693

(2) 研究分担者

窪田 健二 (KUBOTA, Kenji)
群馬大学・大学院理工学府・教授
研究者番号: 10254567

(3) 連携研究者

なし