

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293129

研究課題名(和文) アンチトロンビン-レジスタンスの分子病態解明とその血栓性素因マウスモデル創生解析

研究課題名(英文) Molecular elucidation of antithrombin resistance mechanism and development of thrombophilia model mouse.

研究代表者

小嶋 哲人 (Kojima, Tetsuhito)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40161913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、血漿検体でのアンチトロンビン-レジスタンス(ATR)検出・臨床検査法を確立、これを用いてセルビア型変異(p.R596Q)を同定、日本人家系検索にて2家系の新たなATRを検出(いずれもセルビア型変異)し、日本初のセルビア型変異症例論文報告をした。プロトロンビン-Yukuhasiはトロンボモジュリン(TM)の凝固抑制にも抵抗性を示した。596R部の一塩基置換ミスセンス変異体解析では、すべてATRとTM抵抗性を示した。R593L(ヒトR596Lに相当)-ノックイン・ヘテロマウスの交配では14匹/40匹の仔マウスが生後間もなく死亡することから、R593Lホモマウスの新生仔致死性が予想された。

研究成果の概要(英文)：We established a laboratory test to detect antithrombin resistance (ATR) in plasma, identified Serbia mutation (p.R596Q) using this method, and newly found 2 distinct Japanese families with ATR caused by Serbian mutation. We reported one of them as the first Japanese thrombophilia family associated with Serbian ATR mutation. In addition, we revealed that mutant thrombin derived from prothrombin Yukuhasi conveying ATR showed thrombomodulin resistance (TMR), in terms of fibrinogen clotting inhibition. Single-base substitution missense variants at 596R of the prothrombin induced ATR and TMR. Furthermore, we established a heterozygous R593L (correspond to R596L in human) knock-in mouse, and observed that 14 out of 40 new born mouse pups in the breeding of the heterozygous mice soon died, suggesting new born lethality of homozygous R593L knock-in mouse.

研究分野：血液内科、病態検査学

キーワード：アンチトロンビン-レジスタンス(ATR) プロトロンビン異常症 トロンビン 遺伝性血栓症 一塩基置換 トロンボモジュリン R593Lプロトロンビン-ノックインマウス 相同組換え

## 1. 研究開始当初の背景

震災後の車中泊ストレス発症(いわゆるエコノミークラス症候群)で注目された深部静脈血栓症・肺塞栓症(静脈血栓塞栓症)は、従来、欧米人に比べて日本人には少ない疾患とされてきたが、診断技術の向上や食生活を含めた生活環境の欧米化もあり、日本人にも決して少なくないことが明らかにされている。深部静脈血栓症(DVT)では、一部遊離した血栓が血流に乗り心臓を経て肺血栓塞栓症(PE)を合併することがあり、合わせて静脈血栓塞栓症(VTE)とも呼ばれ突然死の原因となることがある。

静脈血栓塞栓症の環境的リスク要因として、加齢や妊娠、長期臥床、ロングフライト(エコノミークラス症候群)、震災時車中泊や避難所生活でも多発することが知られ、遺伝的リスク要因にはアンチトロンビン(AT)やプロテインC(PC)、プロテインS(PS)などの生理的血液凝固抑制因子の遺伝子変異がある。現在まで数多くの静脈血栓症でこれらの遺伝子異常が同定されており、当研究室でもこれまでに各候補遺伝子解析により多数の原因変異を報告してきた。一方で、直接の発症要因が不明な血栓症は特発性血栓症として難病疾患の一つにも指定されているように、原因不明の遺伝性血栓症はまだは数多く存在する。

当研究室では、原因が長らく不明であった静脈血栓症家系において、通常は出血傾向を示すプロトロンビン異常症で、逆に静脈血栓症の原因となる遺伝子異常を発見し、その本態がアンチトロンビン・レジスタンス(Antithrombin-resistance: ATR)を示す異常トロンビンを生ずるプロトロンビン遺伝子異常症(c.1787G>T, p.R596L)であることを世界で初めて報告した(1)。なお、本論文内容講演のため、2013年オランダで開催される国際血栓止血学会(ISTH2013)でのシンポジウムに招待されている。このATRは、原因が特定できていない遺伝性静脈血栓症の原因として他の家系にも存在することが予想され、本研究において新たなATR症例の検索解析、ならびに分子生物学的手法を用いて異なる遺伝子変異でのATR惹起性について解析を行う。また、マウス分子でのR596L変異プロトロンビンのATR惹起性を*in vitro*で解析、さらにノックインマウス手法を用いてR596Lプロトロンビンマウスを作製し、R596L変異の血栓症発症分子メカニズムを個体レベルで*in vivo*解析を行い、さらに、最近開発の著しい新しい抗凝固薬などの抗血栓効果判定における血栓性素因モデルマウスとしてその有用性を検討する着想に至った。

## 2. 研究の目的

ごく最近我々は、従来の血栓性素因概念とは全く異なり、通常では出血傾向を示す凝固因子・プロトロンビンの異常が逆に血栓症の原因となることを発見し、世界初のアンチト

ロンビンによる凝固活性阻害に抵抗性(Antithrombin-resistance: ATR)をもつプロトロンビンを生ずるプロトロンビン異常症(c.1787G>T, p.R596L)としてに報告した(1)。

この研究成果に基づき本研究では、血漿検体を用いたATR検出法を確立し(2)、ATR新規症例の検索とその遺伝子変異の同定解析を行った。また、組換え変異体の作製解析によるR596L以外のプロトロンビン変異体でのATR惹起性について*in vitro*解析を行い、新たなATR血栓性素因の候補変異解析を行った。さらに、種々抗血栓薬の効果判定に用いる血栓性素因モデルマウスとしての有用性を検討することを目的に、R596L変異プロトロンビンの*in vivo*での血栓症発症病態を解明する目的にノックイン-マウス(R593L[ヒト分子R596Lに相当]プロトロンビン-マウス)を作製した。これらの研究を通して、原因不明であった遺伝性血栓症での新たな血栓性素因・ATRの病態解明を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

我々は、血漿検体を用いたATR検出法(血漿検体由来トロンビンのATによる不活化動態からATRを判定)を確立し(2)、これを用いて未だ原因の特定に至っていない遺伝性血栓症における新たなATR血栓性素因症例の検出と頻度の解析を行い、さらにATR同定症例においてはその原因遺伝子変異の同定解析を行った。

ATR血栓性素因発見の発端となったプロトロンビンR596L変異は活性型トロンビンのNa<sup>+</sup>結合領域に位置し、TAT複合体でのAT分子265Nとの水素結合形成不全が予想される。そこで、本研究では一塩基置換により596Rに生ずるミスセンス変異体(L, P, Q, W, G)を組換え技術にて作製し、それぞれATR惹起性のスクリーニング解析を行った。すなわち、各組換えプロトロンビン変異体から活性化した変異トロンビンのTAT形成能(ヘパリン+ or -)やトロンビン生成試験(Thrombin generation assay: TGA)への影響を検討し、ATRを示す変異体の同定解析を行った。

報告したATRプロトロンビンの変異は、もう一つの生理的凝固制御機構トロンボモジュリン/プロテインC経路にも影響を及ぼすことが考えられ、組換え体を用いて変異型プロトロンビン由来の変異トロンビンのトロンボモジュリンとの結合能、プロテインC活性化能について野生型由来トロンビンとの比較検討を行った。

ノックインマウス手法を用いてR593Lプロトロンビン-マウスを作製するため、まずターゲティングベクターを作製した。具体的には、Neo(positive)とTK(negative)のダブル選択マーカを有するpNT1.1ベクターをもとにNeoを挟んで短腕と長腕(Neo側近傍にR593L変異を導入)を配置したターゲティングベクターを大阪大学微生物病研究所 附属

遺伝情報実験センター・遺伝子機能解析分野（発牛工学研究会）に依頼して ES 細胞での相同組換え体をスクリーニングし、得られた目的組換え ES 細胞からのキメラマウス作製を作製した。そして得られた目的組換え ES 細胞キメラマウスの交配により目的の R593L プロトロンビン-マウス（ヘテロマウス）を作成した。

#### 4. 研究成果

我々は ATR 検出法（血漿検体由来トロンビンの AT による不活化動態から ATR を判定）を確立し (2)、これを用いてセルビア型変異 [c.1787G>A, p.R596Q] を同定した (図 1) (3)。

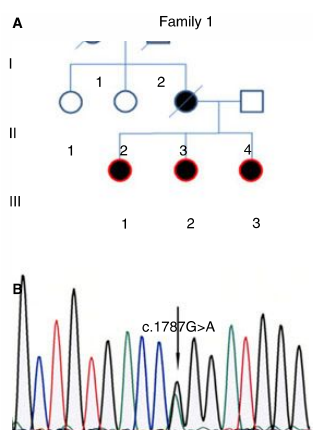


図 1 セルビア人に同定された ATR 家系

また、ATR を示すプロトロンビン Yukuhashi がやはり血液凝固制御因子であるトロンボモジュリンによるフィブリンノゲン凝固抑制にも抵抗性を示すことが明らかにした(4)。

さらに、ATR 検出法を用いて ATR 新規症例検索とその遺伝子変異同定解析を行った結果、原因不明であった静脈血栓症患者の ATR を新たに日本人 2 家系に検出（いずれもセルビア型変異 [c.1787G>A, p.R596Q] を同定）し、日本初のセルビア型変異症例として論文報告した (図 2) (5)。

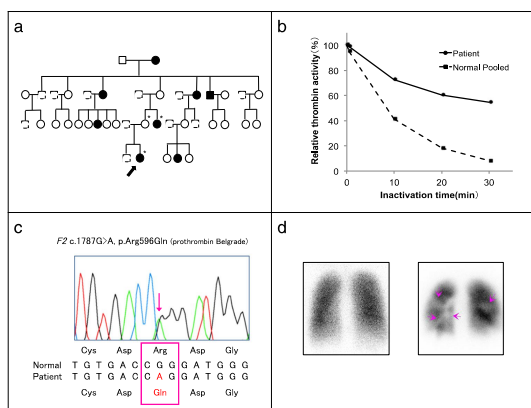


図 2 日本人初のセルビア型変異 ATR 家系

また、596R の一塩基置換により生ずるミスセンス変異体では、TAT 形成能が悪く ATR を示すと同時にトロンボモジュリンによるフィブリン凝固抑制にも抵抗性を示すことが明らかとなった (投稿中)。

さらに、R593L プロトロンビン-マウス用のターゲティングベクターを作製し、ES 細胞での相同組換えにて得られたキメラマウス作製と C58BL6 マウスを交配してヘテロマウスを得て、その交配により目的の LoXP 配列のみ含む R593L ヘテロマウスの樹立に成功し、ヘテロマウス同士の交配を行ったところ 14 匹/40 匹の仔マウスが生後間もなく死亡し、ホモマウスが胎生致死になることが予想されるが、生存仔マウス 26 匹の genotype を解析中である。

#### <引用文献>

- 1) Miyawaki Y, et al. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med.* 366:2390-2396, 2012
- 2) Murata M, et al.: Development of a new laboratory test to evaluate antithrombin resistance in plasma. *Thromb Res.* 133(2):293-298, 2014.
- 3) Djordjevic V, et al.: A novel prothrombin mutation in two families with prominent thrombophilia- the first cases of antithrombin resistance in a Caucasian population. *J Thromb Haemost.* 11(10):1936-1939, 2013.
- 4) Takagi Y, et al.: Antithrombin resistant prothrombin Yukuhashi mutation also causes thrombomodulin resistance in fibrinogen clotting but not in protein C activation. *Thromb Res.* 134(4): 914-917, 2014.
- 5) Kishimoto M, et al.: The first case of antithrombin-resistant prothrombin Belgrade mutation in Japanese. *Ann Hematol.* 95:541-542, 2016.

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 31 件)

- 1) Kishimoto M, Suzuki N, Murata M, Ogawa M, Kanematsu T, Takagi A, Kiyoi H, Kojima T, Matsushita T: The first case of antithrombin-resistant prothrombin Belgrade mutation in Japanese. *Ann Hematol.* 2016 95:541-2. DOI: 10.1007/s00277-015-2533-6.
- 2) 小嶋哲人, 高木明, 村田萌, 高木夕希: アンチトロンビンレジスタンス 新しい遺伝性血栓性素因 臨床血液 56(6), 632-637, 2015. June. 30.
- 3) Kovac M, Elezovic I, Mikovic Z, Mandic V, Djordjevic V, Radojkovic D, Lalic-Cosic S, Murata M, Takagi A,

- Kojima T: High prophylactic LMWH dose successfully suppressed hemostatic activation in pregnant woman with a new prothrombin c.1787G>A mutation. *Thromb Res.* 2015 Feb;135(2):420-2. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.008.
- 4) 高木夕希、小嶋哲人: 新規血栓性素因アンチトロンビン抵抗性の発見と今後の展望 *日本臨牀* 72(7), 1320-1324, 2014.
  - 5) 小嶋哲人: 徹底ガイド DICのすべて 2014-15(丸藤哲編) ヘパリン類似物質救急・集中治療 26(5-6), 887-892, 2014.
  - 6) Takagi Y, Kato I, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, Kojima T: Antithrombin-resistant prothrombin Yukuhashi mutation also causes thrombomodulin resistance in fibrinogen clotting but not in protein C activation. *Thromb Res.* 134(4): 914-917, 2014. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.07.040.
  - 7) 小嶋哲人: 新たな血栓性素因: アンチトロンビンレジスタンス *日本検査血液学会雑誌* 15(3), 289-296, 2014.
  - 8) Kato I, Takagi Y, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Nakashima T, Kojima T: A complex genomic abnormality found in a patient with antithrombin deficiency and autoimmune disease-like symptoms. *Int J Hematol.* 100: 200-205. 2014 DOI: 10.1007/s12185-014-1596-9
  - 9) Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, Takayama M, Komori K, Yamada N, Origasa H, Satokawa H, Maeda H, Tanabe N, Unno N, Shibuya T, Tanemoto K, Kondo K, Kojima T: Current venous thromboembolism management and its outcomes in Japan: the nationwide JAVA observational study. *Circ J.* 2014 Feb 25;78(3):708-17. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-0886
  - 10) Murata M, Takagi A, Suzuki A, Okuyama E, Takagi Y, Ando Y, Kato I, Nakamura Y, Murate T, Matsushita T, Saito H, Kojima T: Development of a new laboratory test to evaluate antithrombin resistance in plasma. *Thromb Res.* 133(2): 293-298, 2014. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.021
  - 11) Djordjevic V, Kovac M, Miljic P, Murata M, Takagi A, Pruner I, Francuski D, Kojima T, Radojkovic D: A novel prothrombin mutation in two families with prominent thrombophilia- the first cases of antithrombin resistance in a Caucasian population. *J Thromb Haemost.* 2013 Oct;11(10):1936-9. DOI: 10.1111/jth.12367.
  - 12) 小嶋哲人: 血栓症・血栓性素因の臨床検査 *日本内科学雑誌* 102(12), 3147-3153, 2013.
  - 13) Okuyama E, Suzuki A, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito H, Kojima T: Molecular mechanisms of syndecan-4 upregulation by TNF- $\alpha$  in the endothelium-like EAhy926 cells. *J Biochem.* 2013 Jul;154(1):41-50. DOI: 10.1093/jb/mvt024.
  - 14) Fukuda T, Kamisato C, Honda Y, Matsushita T, Kojima T, Furugohri T, Morishima Y, Shibano T.: Impact of antithrombin deficiency on efficacy of edoxaban and antithrombin-dependent anticoagulants, fondaparinux, enoxaparin, and heparin. *Thromb Res.* 2013 Jun;131(6):540-6. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.04.016.
  - 15) 村田萌、小嶋哲人: アンチトロンビンレジスタンス *International Review of Thrombosis* 8(4), 30-33, 2013.
- [学会発表](計 36 件)
- 1) 高木夕希、水谷直貴、村田萌、小塚敏弘、中田悠紀子、長谷部瞭、河村奈美、横山愛弓、橋本恵梨華、高木明、小嶋哲人: Practical laboratory assay to detect abnormal prothrombin conveying thrombomodulin resistance [OS-2-79] 第 77 回日本血液学会学術集会、金沢、平成 27 年 10 月
  - 2) 高田麻央、森下英里子、谷口文苗、關口暁子、小林英里奈、朝倉英策、高木明、小嶋哲人、大竹茂樹: A congenital dysprothrombinemia with both decreased prothrombin activity and antithrombin resistance [OS-1-77] 第 77 回日本血液学会学術集会、金沢、平成 27 年 10 月 16-18 日
  - 3) 岸本磨由子、鈴木伸明、村田萌、小川実加、兼松毅、高木明、小嶋哲人、松下正: 深部静脈血栓症で発症したアンチトロンビンレジスタンス症例の抗凝固療法 第 16 回日本検査血液検査血液学会学術集会、名古屋、平成 27 年 7 月
  - 4) 中田悠紀子、小塚敏弘、長谷部瞭、高木夕希、村田萌、上牧務、松尾真稔、高木明、松下正、小嶋哲人: 先天性アンチトロンビン欠乏症 8 症例 *SERPINC1* 遺伝子解析 第 16 回日本検査血液検査血液学会学術集会、名古屋、平成 27 年 7 月
  - 5) 村田萌、水谷直貴、高木夕希、長谷部瞭、小塚敏弘、中田悠紀子、高木明、松下正、小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性検出検査法の自動凝固検査機器への最適化 Part 2 第 16 回日本検査血液検査血液学会学術集会、名古屋、平成 27 年 7 月
  - 6) Moe Murata, Naoki Mizutani, Yuki

- Takagi, Ryo Hasebe, Toshihiro Kozuka, Yukiko Nakata, Akira Takagi, Tetsuhito Kojima: Analysis of prothrombin mutants in NA+ binding domain as a potential candidate conveying antithrombin resistance (P0486-TUE: Receptient of Young Invesigator Award) XXV Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada 平成 27 年 6 月
- 7) Yuki Takagi, Moe Murata, Yuki Nakamura, Toshihiro Kozuka, Yukiko Nakata, Ryo Hasebe, Akira Takagi, Tetsuhito Kojima: Analysis of prothrombin missense mutants at 596ARG by single nucleotide substitution for anticoagulant system (P0560-WED) XXV Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada 平成 27 年 6 月
  - 8) 小嶋哲人:新たな血栓性素因: アンチトロンビン・レジスタンス 新生児ワークショップ 第 25 回日本産婦人科新生児血液学会、東京、平成 27 年 6 月
  - 9) 村田萌、水谷直貴、高木夕希、長谷部瞭、小塚敏弘、中田悠紀子、榎山愛弓、河村奈美、橋本恵梨華、高木明、松下正、小嶋哲人:プロトロンビン変異による新たなアンチトロンビン抵抗性変異の候補解析 (O-069、P-001: 優秀ポスター賞) 第 37 回日本血栓止血学会学術集会、山梨、平成 27 年 5 月
  - 10) 岸本磨由子、鈴木伸明、村田萌、小川実加、兼松毅、高木明、小嶋哲人、松下正: 深部静脈血栓症で発症しアンチトロンビン抵抗性を示した本邦初 Prothrombin Belgrade 変異の一家系 (P-002) 第 37 回日本血栓止血学会学術集会、山梨、平成 27 年 5 月
  - 11) 高木夕希、村田萌、中村友紀、小塚敏弘、中田悠紀子、長谷部瞭、橋本恵梨華、高木明、小嶋哲人:プロトロンビン Arg596 における一塩基置換ミスセンス変異体のトロンボモジュリン 抵抗性評価 (P-003: 優秀ポスター賞) 第 37 回日本血栓止血学会学術集会、山梨、平成 27 年 5 月
  - 12) T Kojima: Symposium 9 / The front line of thrombosis and hemostasis research: Antithrombin resistance. 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、平成 26 年 10 月 30-11 月 1 日
  - 13) M Murata, Y Takagi, Y Nakamura, R Hasebe, T Kozuka, Y Nakata, A Takagi, T Kojima: Optimization of the antithrombin resistance assay for the automated analyzer. The 8th Congress of APSTH, Hanoi、平成 26 年 10 月 9-11 日
  - 14) 村田萌、高木明、岸本磨由子、清井 仁、松下正、小嶋哲人:原因不明であった静脈血栓塞栓症にみられたアンチトロンビン抵抗性を示す本邦 2 家系目のプロトロンビン異常症 第 33 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部例会、名古屋、平成 26 年 8 月 2 日
  - 15) 村田萌、高木夕希、中村友紀、長谷部瞭、小塚敏弘、中田悠紀子、高木明、村手隆、松下正、小嶋哲人:アンチトロンビン抵抗性検出検査法の自動凝固検査機器への最適化 第 15 回日本検査血液検査血液学会学術集会、仙台、平成 26 年 7 月 20-21 日
  - 16) 小嶋哲人:新規血栓性素因:アンチトロンビン・レジスタンス・会長要望シンポジウム 第 35 回日本血栓止血学会学術集会、山形、平成 25 年 5 月 30 日-6 月 1 日
  - 17) 高木夕希、高木明、鈴木敦夫、奥山恵理子、村田萌、加藤衣央、安藤裕実、中村友紀、松下正、齋藤英彦、小嶋哲人:プロトロンビン Yukuhashi 由来変異型トロンビンのトロンボモジュリン・プロテイン C 系に及ぼす影響 第 14 回日本検査血液検査血液学会学術集会、東京、平成 25 年 7 月 27-28 日
  - 18) 村田萌、高木明、中村友紀、加藤衣央、安藤裕実、高木夕希、村手隆、松下正、小嶋哲人:アンチトロンビン抵抗性解析法の改良と評価 第 14 回日本検査血液検査血液学会学術集会、東京、平成 25 年 7 月 27-28 日
  - 19) Kato I, Ando Y, Takagi Y, Suzuki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Nakashima T, Matsushita T, Saito T, Kojima T: Molecular analysis of SERPINC1 abnormalities in 19 Japanese patients with hereditary antithrombin deficiency. XXIV ISTH, Amsterdam 平成 25 年 6 月 29 日-7 月 4 日
  - 20) Takagi Y, Takagi A, Murata M, Suzuki A, Ando Y, Kato I, Matsushita T, Saito T, Kojima T: Effects of prothrombin Yukuhashi mutation on thrombomodulin-protein C system. XXIV ISTH, Amsterdam 平成 25 年 6 月 29 日-7 月 4 日
  - 21) Murata M, Takagi A, Suzuki A, Takagi Y, Kato I, Ando Y, Murate T, Matsushita T, Saito T, Kojima T: A clinical laboratory test detecting antithrombin resistance of the new thrombophilia. XXIV ISTH, Amsterdam 平成 25 年 6 月 29 日-7 月 4 日
  - 22) Kojima T: Abstract Symposium 11: New genetic determinants of venous thrombosis; A novel mechanism of hereditary thrombosis by antithrombin resistance. XXIV ISTH, Amsterdam 平

- 成 25 年 6 月 29 日-7 月 4 日
- 23) Kojima T: Genetic risk factors for thrombophilia in Japanese. 2013 Annual Meeting of Korean Society on Thrombosis and Haemostasis, Seoul, Korea 平成 25 年 9 月 6 日
- 24) Takagi Y, Takagi A, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Nakamura Y, Murate T, Saito H, Kojima T: Evaluation of antithrombin resistance in the prothrombin mutants at R596. 第 75 回日本血液学会学術集会、札幌、平成 25 年 10 月 11-13 日

〔図書〕(計 15 件)

- 1) 小嶋哲人、高木明、村田萌、高木夕希: 新たな血栓性素因: アンチトロンビンレジスタンス 日本産婦人科・新生児血液学会誌 25(2), 66-72, 2016.Mar.7.
- 2) 高木夕希、小嶋哲人: 2. 血液凝固接触相 -最近の進歩- VI. 凝固線溶系 Annual Review 2016 血液 高久史磨ほか編 2016.1.30 東京 pp212-217, 2016.1.30.
- 3) 高木夕希、小嶋哲人: 2. 血液凝固接触相 -最近の進歩- VI. 凝固線溶系 Annual Review 2016 血液 高久史磨ほか編 2016.1.30 東京 pp212-217, 2016.1.30.
- 4) 小嶋哲人: アンチトロンビンの基礎と臨床: ヘパリンファクターを含む 新・血栓止血血管学 抗凝固と線溶 金芳堂 一瀬白帝、丸山征郎、和田英夫: 編 pp441-445, 2015.10.20
- 5) 小嶋哲人、高木明: III. 血液凝固系の検査 (pp387-425)、IV. 線溶系の検査 (pp425-428)、V. 血栓・止血の分子マーカー (pp429-441)、VI. 血栓性素因の検査 (pp441-445) 臨床検査法提要(改訂第 34 版) 金原出版株式会社 金井正光監修、奥村伸生ほか編 2015.6.30.
- 6) 高木夕希、小嶋哲人: アンチトロンビンこれだけは知っておきたい検査のポイント 矢富裕: 編 meditina 52(4) 2015 増刊号 100-101, 2015.4.1
- 7) 安藤裕実、小嶋哲人: 新規抗凝固薬(抗 Xa、抗トロンビン約)のポテンシャル 血液疾患 最新の治療 2014-2016 直江知樹、小澤敬也、中尾真二編 南江堂 東京 pp54-58, 2014.
- 8) 小嶋哲人: 凝固障害、線溶障害 改訂第 8 版 内科学書 Vol. 6 血液・造血器疾患、神経疾患 小川聡編 中山書店 東京 pp187-192, 2013.1
- 9) 高木明、小嶋哲人: 凝固因子 臨床に直結する血栓止血学 朝倉英策編 中外医学社 東京 pp67-69, 2013.
- 10) 高木夕希、小嶋哲人: 活性化プロテイン C (APC) レジスタンス 別冊 日本臨牀新領域別症候群シリーズ No.23 血液

症候群(第 2 版)(III)-その他の血液疾患を含めて-日本臨牀社 大阪 pp27-30, 2013.

〔産業財産権〕  
出願状況(計 1 件)

名称: 血栓症のリスク検査法  
発明者: 高木明、小嶋哲人、高木夕希、村田萌  
権利者: 【識別番号】504139662【氏名又は名称】国立大学法人名古屋大学  
種類:  
番号: 特願 2013-182541  
出願年月日: 2013.9.3  
国内外の別: 国内

取得状況(計 1 件)

名称: 凝固因子として作用する異常トロンビンのためのトロンビン不活化動態測定方法  
発明者: 高木明、小嶋哲人、松下正  
権利者: 識別番号】504139662【氏名又は名称】国立大学法人名古屋大学  
種類:  
番号: 特許第 5818299 号 (NY15010: 旧 PY10147(H10126))  
取得年月日: 登録年月日: 2015.10.9  
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等  
[http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol\\_%26\\_Gene\\_Res\\_Lab/Welcome.html](http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol_%26_Gene_Res_Lab/Welcome.html)  
[http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol\\_%26\\_Gene\\_Res\\_Lab/Japanese\\_Thrombophilia\\_mutation\\_database\\_%28JTMD%29.html](http://square.umin.ac.jp/bloodlab/Hematol_%26_Gene_Res_Lab/Japanese_Thrombophilia_mutation_database_%28JTMD%29.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
小嶋 哲人 (KOJIMA Tetsuhito)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 4 0 1 6 1 9 1 3

(2) 研究分担者  
松下 正 (MATSUSHITA Tadashi)  
名古屋大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号: 3 0 3 1 4 0 0 8

高木 明 (TAKAGI Akira)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 3 0 1 3 5 3 7 1

(3) 連携研究者  
なし