

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(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460683

研究課題名(和文) TMレジスタンス/FXa・ATレジスタンスによる血栓傾向の新規検出検査法の開発

研究課題名(英文) Development of new examination methods for thrombotic tendency with TM resistance and FXa AT resistance

研究代表者

高木 明 (TAKAGI, AKIRA)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30135371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)： 静脈血栓塞栓症はエコノミークラス症候群として近年注目されている。我々は1アミノ酸変異により凝固制御因子アンチトロンビンの制御に抵抗する異常プロトロンビンを発見し、新規の疾患概念としてアンチトロンビン抵抗性を提唱した。トロンビンは血管内皮細胞表面の受容体・トロンボモジュリンに結合すると凝固能を失い、抗凝固能を発揮するようになる。プロトロンビンの変異によりトロンボモジュリンの凝固制御能の変化を測定する検査法を開発した。併せて、アンチトロンビンが作用する活性型血液凝固第X因子にも着目し、アンチトロンビン抵抗性を示す異常FX因子を発見しその検査法を開発した。

研究成果の概要(英文)： Venous thromboembolism has attracted attention in recent years as economy class syndrome. In a congenital mutation of the blood coagulation factor control it has been known to increase the risk even in heterozygotes. We found an abnormal prothrombin to resist the control of the coagulation control factor antithrombin by one amino acid mutations, proposed an anti-thrombin resistance as a new disease concept. Thrombin loses the clotting ability to bind to receptor-thrombomodulin of vascular endothelial cell surface, so to exert an anti-clotting ability. We have developed a more of method for measuring changes in coagulation control ability of thrombomodulin by prothrombin mutation. In addition, we are focusing on the blood coagulation factor Xa inhibited by antithrombin. We found abnormal FXs showing the antithrombin resistance. We have developed a method for analysis of FXa antithrombin resistance.

研究分野：病態検査学

キーワード：病態検査学 静脈血栓塞栓症 危険因子

1. 研究開始当初の背景

深部静脈血栓症・肺塞栓症(静脈血栓塞栓症)は従来日本人には少ない病態であると認識されていたが、整形外科の骨切除術中などには高頻度に血液中に凝血塊が存在することが報告され、連続剖検例の18%に肺血栓塞栓が合併すると報告されるなど日本人にも決して少なくないことが認識されるようになった。

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や、加齢や妊娠などが環境的リスク要因として知られ、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遺伝的リスク要因として知られている。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、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数多く存在する。

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血栓症の原因となることを発見し、新規疾患概念:アンチトロンビンによる凝固活性阻害に抵抗性(Antithrombin-resistance: ATR)を有するトロンビンを生ずるプロトロンビン異常症(c.1787G>T, p.R596L)として報告した(1)。

この研究成果に基づき、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てきた。

しかし、トロンビンの生理的な制御機構としてアンチトロンビン以外にも血管内皮に発現しているトロンビン受容体・トロンボモジュリンに結合したトロンビンがフィブリノゲン凝固能を失うことが知られ、また、アンチトロンビンのターゲットはトロンビンのほか活性型凝固第X因子も重要である。

2. 研究の目的

1) トロンビンの生理的凝固制御機構についてはアンチトロンビンのほか、血管内皮細胞表面に多数存在するトロンビン受容体の1つであるトロンボモジュリンに結合したトロンビンがフィブリノゲンをフィブリンにする、第V因子を活性化する、第VIII因子を活性化する、第XIII因子を活性化するなどの凝固因子としての活性を失い、プロテインCを活性化して抗凝固に働くことが知られている。しかし、トロンボモジュリンを抗トロンビン因子として評価する検査法は開発されていない。血流によってトロンビンが出血部位から凝固の必要がない場所に運ばれ、血管内でフィブリンを形成しないためには重要な機能であると考え、アンチトロンビン抵抗性解析での経験を生かし、トロンビンのトロンボモジュリンによる不活化動態解析法を

開発することおよびその解析法の評価を目的とする。

2) 近年、凝固第X因子(FX)をターゲットとする抗血栓薬が種々開発されてきている。活性型凝固第X因子(FXa)もアンチトロンビンのターゲット分子で抗血栓薬にはアンチトロンビンの反応速度を上げることで抗血栓作用を発揮するものも含まれている。FXaもトロンビンと同様にアンチトロンビン・レジスタンスを示す変異の存在が想像できる。アンチトロンビンとの親和性に関係し凝固因子としての活性を低下させないような分子異常FXを遺伝子工学的に作製し、それを検体モデルとしてFXaのアンチトロンビン・レジスタンス解析法の考案を第二の目的とする。

3. 研究の方法

1) 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アンチトロンビンによる不活化動態からATRを判定)を確立した(2)、プロトロンビン活性化相はこの方法を踏襲しトロンビン不活化相をトロンボモジュリンに変更する方法を考案する。しかし、ATによる不活化はトロンビンの活性中心に作用しその酵素活性を阻害するのに対し、トロンボモジュリンは酵素活性中心に作用することなく基質特異性を変化させることでトロンビンの凝固能を阻害する制御因子なのでATR解析と同様にトロンビンに特異的な発色性合成基質を用いた高感度測定はできないと予想される。トロンビンの基質としては生理的なフィブリノゲンを凝固時間を指標とした残存トロンビン活性測定系の構築を目指す。また、トロンボモジュリンに結合したトロンビンのプロテインC活性化能測定系も考案し、各変異トロンビンのプロテインC活性化能を評価する。

2) FXa不活化動態解析法もトロンビンATR解析法と同じ活性化相、不活化相、残存活性測定相の3相からなる合成基質を用いた高感度測定系の構築を目指す。

FXaにはATR患者が見つからないので、患者血漿検体が変わってアンチトロンビンとの親和性に関連しそうなFX p.372 Argの変異体(Ala, Glu, Trp, Gly, Pro, Leu)を遺伝子工学・細胞工学技術を用いて培養細胞により作製する。FXの全長cDNAはヒト肝臓由来cDNAライブラリーからPCRクローニングする。野生型cDNAに目的とする遺伝子変異を導入し変異型cDNAを作製、それぞれ哺乳動物細胞用発現ベクターに組み込み、培養細胞株に遺伝子導入して培養液中に分泌されたFXを用いてFXaのアンチトロンビンによる不活化動態解析法を考案する。

4. 研究成果

1) 我々はATR検出法(血漿検体由来トロンビンのアンチトロンビンによる不活化動態からATRを判定)を確立している(2)。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を明らかにした(3)。

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(4)。

また、セルビア型変異を含め 596Arg 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)。

2) ヒト肝臓由来 cDNA ライブラリーから全長 FX cDNA をクローニングし発現ベクターを構築し、培養細胞株 HEK293 細胞に導入したがゴルジ体での翻訳後修飾を受けた血漿中に存在する形の FX の発現効率は低く、第 X 因子欠乏血漿にリコンビナント FX を添加し遺伝子変異を有する患者血漿を再構成することは困難であった。培養液を濃縮しリコンビナント FX をサンプルとして用いた。

検体希釈液の pH、NaCl 濃度、CaCl₂濃度、組織因子濃度、活性型凝固第 VII 因子濃度、反応時間などを検討し至適 FX 活性化条件を設定した。一定で過剰量のアンチトロンビンを加えた後、経時的に残存トロンビン活性を測定する、FXa 不活化動態解析法を構築した。

野生型の 372Arg FXa は不活化 30 分で相対的 FXa 活性残存率は 10%程度であるのに対し、Trp、Gly 変異体では約 65%、Ala、Glu、Leu 変異体では約 35%の相対的 FXa 活性残存率であった。372Arg の各変異体由来 FXa は野生型に比して生理的なアンチトロンビンによる制御を受けにくいことが判明した。また、今回考案した解析法により FXa 変異体のアンチトロンビン抵抗性を検出できた。

<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) 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.
- 4) 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 14 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 小嶋哲人: 血栓症・血栓性素因の臨床検査 日本内科会雑誌 102(12), 3147-3153, 2013.
 - 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) 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- in the endothelium-like EAhy926 cells. *J Biochem.* 2013 Jul;154(1):41-50. DOI: 10.1093/jb/mvt024.
 - 13) 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.
 - 14) 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 24 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、榎山愛弓、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、松尾真穂、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 Investigator 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た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ピン抵抗性を示す本邦 2 家系目のプロトロンピン異常症 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: アンチトロンピ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: アンチトロンピン・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: プロトロンピン 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: アンチトロンピ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 9 件)
- 1) 小嶋哲人、高木明、村田萌、高木夕希: 新たな血栓性素因: アンチトロンピンレジスタンス 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) 小嶋哲人: アンチトロンピンの基礎と臨床: 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
- 4) 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.
- 5) 高木夕希、小嶋哲人: アンチトロンピ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
- 6) 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、中尾眞二編 南江堂 東京 pp54-58, 2014.

- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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.

(3)連携研究者
なし

〔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/Japanese_Thrombophilia_mutation_database_%28JTMD%29.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

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：30135371

(2)研究分担者

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：40161913