

様 式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業

研究成果報告書



平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590684

研究課題名(和文)ヘムオキシゲナーゼ-1と同種造血幹細胞移植後転帰の関連性および新規治療戦略

研究課題名(英文)The impact of genetic variants of heme oxygenase-1 on transplant outcomes after unrelated bone marrow transplantation and development of new treatment strategy

研究代表者

森下 英理子(MORISHITA, Eriko)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：50251921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：トロンボモジュリン(TM)の一塩基多型(SNP)と造血幹細胞移植治療成績との関連を検討した結果、TM発現が高いSNPを有するドナーでは急性GVHDの発現が低下した。放射線傷害の検討では、照射により血管内皮細胞上の組織因子および炎症性サイトカイン、接着蛋白のmRNA発現量は増加するが、TM発現量は減少した。HO-1は増加傾向を示したが有意な変動を示さなかった。照射前にTMを投与しておく、TF発現量が低下した。以上の結果より、移植前のTM製剤の投与は、移植後の凝固活性化を抑制し移植関連合併症を改善する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We revealed that the THBD gene single nucleotide variation rs3176123 in the donor side influences a risk for acute graft-versus-host disease (GVHD) and the subsequent mortality after unrelated bone marrow transplantation. We also demonstrated that exposure of radiation on human umbilical vein endothelial cells resulted in significant increases in tissue factor (TF), IL-6, and ICAM-1 mRNA expressions. On the other hand, thrombomodulin (TM) mRNA expression was significantly decreased. Pretreatment of recombinant TM inhibited radiation-induced expression of TF. Recombinant TM would be effective for the prevention of transplant-related complications.

研究分野：血栓止血学

キーワード：ヘムオキシゲナーゼ-1 骨髄移植 血管内皮細胞傷害 トロンボモジュリン 組織因子 急性GVHD 一塩基多型

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植は、白血病など血液悪性腫瘍の根治を期待して、HLA が一致した他人の造血幹細胞を移植する治療法である。しかし、その長期生存率は 40-50% に過ぎず、その成績は 20 年間改善していない。その原因として「HLA 以外の免疫を調整する遺伝子」の影響が考えられ、すでに複数の免疫調整遺伝子の一塩基多型 (SNP) が移植後転帰に影響することが報告されている。また、移植前処置、さらにはドナーの細胞傷害性 T 細胞が移植患者の血管内皮細胞を攻撃して血液凝固異常やサイトカインの過剰発現をきたし、致死的な血栓性微小血管障害症 (TMA) や移植片対宿主病 (GVHD) を惹き起こすことも知られている。

ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) は細胞保護蛋白として注目されているが、近年「制御性 T 細胞 (Treg) 産生を増加させる、Treg に発現している HO-1 が細胞傷害性 T 細胞の増殖を阻害し、炎症性サイトカイン産生を阻害する、ことが報告された。そこで我々は、HO-1 の「免疫を調整する作用」と「抗血栓作用」¹⁾に着目し、移植を実施した患者・ドナー 260 組を対象として HO-1 プロモーター活性に影響する HO-1 SNP の解析を行った結果、HO-1 活性が高いアレルをもつドナーからの移植は、移植後全生存率や移植関連死亡率の改善が認められることを明らかにした。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、以下の点について明らかにする。

(1) HO-1 以外にも造血幹細胞移植治療成績に影響をおよぼす因子として TM に着目し、HLA 一致同種間骨髓移植後患者を対象として TM SNP と移植転帰について検討する。

(2) 骨髓移植後合併症は、前処置レジメンやドナー細胞、免疫抑制剤の投与などによる血管内皮傷害が関与すると考えられている。そこで、LPS 刺激や放射線刺激による血管内皮細胞の HO-1 や TM の発現への影響を検討し、HO-1 を誘導や遺伝子組換え TM 製剤の投与が、内皮傷害の軽減に有効かどうかを検討する。

3. 研究の方法

(1) HO-1 SNP と HO-1 発現量の検討

HO-1 プロモーター領域 413 に位置する SNP が A/A あるいは T/T ホモ接合体を有する健常者リンパ球より EB ウイルス形質転換 B 細胞株を作成し、酸化ストレスとしてヘミン 100 μ M を添加し、HO-1 mRNA 発現量を比較した。

(2) 血管内皮細胞傷害に対する HO-1/C0 投与の効果

血管内皮細胞株 Eahy926 細胞をあらかじめ一酸化炭素 (CO) 誘導剤である CORM-2 (50 μ M) を添加しておき、LPS 刺激を加えて、VWF および ADAMTS13 mRNA の発現を検討した。

表 1 患者の特性

		人数	割合
患者		399	
ドナー年齢 中央値 (歳)		34 (20-66)	
患者年齢 中央値 (歳)		47 (1-67)	
ドナー性別	男性	270	68%
患者性別	男性	233	58%
リスク	再発低リスク群	200	50%
CMVの有無	CMV 陽性 患者	313	78%
	不明	23	6%
疾患	急性骨髄性白血病	163	41%
	急性リンパ性白血病	80	20%
	骨髄異形成症候群	59	15%
	慢性骨髄性白血病	14	4%
	悪性リンパ腫	50	13%
ABO血液型適合	主副不適合	24	6%
	主不適合	87	22%
	副不適合	97	24%
移植前処置	骨髄破壊的	192	48%
	ミニ移植	207	52%
	全身照射	279	70%

(3) TM SNP が同種骨髓移植における移植後転帰に与える影響

日本骨髓バンクを通じ、2006 年から 2008 年の期間に血液腫瘍に対する非 T 細胞除去初回移植を実施された HLA-A/B/C/DRB1/DPB1/DQB1 アリル一致非血縁者間同種骨髓移植患者およびそのドナー、399 ペアを対象とした。詳細は表 1 に示す。

TM SNP rs3176123 の解析は TM genotyping probe (product number: c_32272157_10, Applied Biosystems) と TaqMan genotyping master mix (Applied Biosystems) を用い、TaqMan PCR 法により、患者およびドナーの遺伝子型を決定した。PCR 増幅と解析は StepOne Plus (Applied Biosystems) を使用した。

統計解析は、Microsoft Office Excel 2010 と EZR を用いた。2 群間比較には *t* 検定とウィルコクソンの符号順位検定、多変量解析は Fine-Gray 比例ハザード法と Cox 比例ハザード法を用いた。両側 *P* 値が 0.05 未満を有意差ありとした。

本研究は、日本骨髓バンクと金沢大学の倫理委員会で審査・承認を受け、実施された。

(4) 放射線刺激が血管内皮細胞における炎症性サイトカインおよび接着因子、TF、TM の mRNA 発現におよぼす影響の検討

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) に日立 X 線照射装置 MBR-1520R-3 を用いて放射線 2 あるいは 10Gy を照射した。照射 3、6、24、48 時間後に mRNA を回収し、それぞれの mRNA 発現量を RT-PCR 法により定量した。次に、HUVEC に rTM (1 μ g/ml) を添加し 37 $^{\circ}$ C 5%CO₂ 条件下で 1 時間培養後、放射線 10Gy を照射し、同様に mRNA 発現量を定量した。細胞生存率は、MTT assay にて検討した。

統計解析は Microsoft Office Excel 2010 を用い、2 群間比較には *t* 検定とウィルコクソンの符号順位検定を用いた。

4. 研究成果

(1) HO-1 SNP と HO-1 発現量の検討

H0-1 A/A ホモ接合体 LCL の方が有意に H0-1 発現量が増加しており、A アレルを有するドナーの移植後生存率が有意に良好であった理由の一つと考えられた。

(2) 血管内皮細胞傷害に対する H0-1/CO 投与の効果

Eahy926 細胞に LPS 刺激を加えると、VWF mRNA 発現が増加して ADAMTS-13 mRNA 発現が低下するため、VWF/ADAMTS-13 比は増加した。一方、あらかじめ CORM を添加しておくことで VWF/ADAMTS-13 比は有意に低下した。したがって、CO の前投与により血栓傾向が改善される可能性が示唆された。

(3) TM SNP が同種骨髄移植における移植後転帰に与える影響

TM SNP と移植後転帰の関連を検討したところ、ドナーの遺伝子型が AA 型の場合 CC 型または AC 型 (AA/CA 型) に比べ、急性 GVHD (grade II-IV) の発症が減少した ($P=0.05$ 、図 1)。

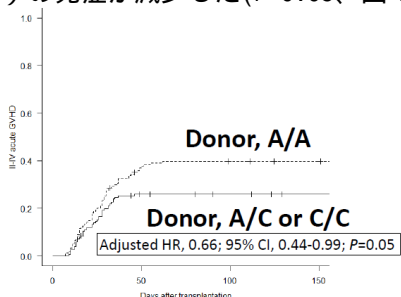


図 1. ドナー-TM SNP による急性 GVHD 発症率

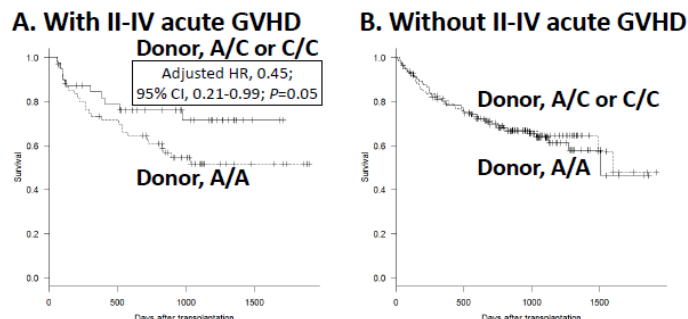


図 2. ドナー-TM SNP と生存率

急性 GVHD を発症した患者群では、ドナーの TM SNP が AA 型の場合、AC あるいは AA 型と比較して有意に生存率が低下した (図 2A)。一方、急性 GVHD を発症しない患者群では、SNP の違いで生存率に有意差は認めなかった (図 2B)。患者の遺伝子型は、生存率、再発率、急性 GVHD、移植関連疾患とは、有意な関連を認めなかった。

(4) 血管内皮細胞における放射線照射が H0-1、サイトカインおよび接着因子 mRNA 発現におよぼす影響

IL-6 mRNA は、照射 3h 後に 2Gy 照射でコントロール群に比べて有意に増加した ($p=0.019$)。E-selectin mRNA は、10Gy 照射でコントロール群の 2.8 倍に増加 ($p=0.032$)、ICAM-1 mRNA は 2Gy 照射で 1.5 倍 ($p=0.073$)、

10Gy 照射で 1.7 倍 ($p=0.009$) 増加した。一方、H0-1 mRNA は照射により増加傾向を示すものの有意な変動を示さなかった

この結果より、放射線照射後の血管内皮は白血球の接着が生じやすい状態になると予測される。活性化した白血球は、まず E-selectin と弱く接着した後 ICAM-1 などと結合し、更に強く接着する。そして、細胞に接着した白血球は、内皮細胞間を遊出、細胞内の炎症巣へ浸潤し損傷した組織を破壊すると推測される。

(5) 血管内皮細胞における放射線照射が TF、TM mRNA 発現におよぼす影響

TF mRNA 発現量は、照射 3h 後に 2Gy 照射において、コントロール群の 1.3 倍に有意に増加 ($p=0.037$) した。一方、TM mRNA 発現量は 10Gy 照射で照射 3h 後にコントロール群の 61% に減少 ($p=0.038$)、48h 後には 53% に有意に減少 ($p=0.063$) した (図 3)。

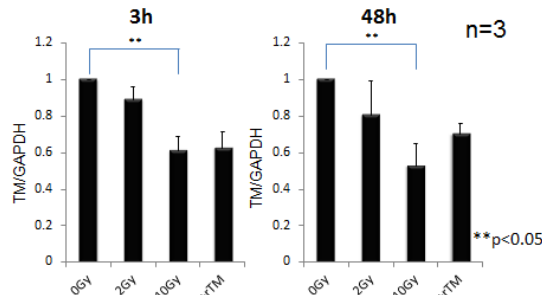


図 3. 放射線刺激による TM mRNA 発現量と rTM 前投与による影響

(6) rTM 前投与の効果

rTM 前投与群では、非投与群に比べて照射 3h 後に、IL-6、E-selectin、ICAM-1、TF mRNA 発現量が有意に減少した (それぞれ $p=0.015$ 、 $p=0.021$ 、 $p=0.047$ 、 $p=0.026$)。一方、TM mRNA 発現量は、rTM 前投与による影響はみられなかった (図 3)。この結果は、内皮傷害により増加したトロンビンが rTM のトロンビン吸着作用により PAR-1 との結合が阻害されたと考えられる。そして、NF- κ B pathway を活性化するシグナル伝達が抑制されるため、さらなる炎症惹起が抑制され、血管内皮細胞での接着分子発現阻害、炎症性サイトカインの産生阻害、好中球活性化阻害などの抗炎症効果、細胞保護効果、TF 発現減少をもたらすと推測される。

(7) 放射線照射による細胞生存率と rTM 前投与の効果

24h 後までは照射による細胞生存率への影響は認められなかったが、48h 後では線量に応じて生存率が有意に低下した (2Gy 照射: $p=0.001$ 、10Gy 照射: $p<0.001$)。また、rTM 前投与により、細胞生存率が回復し ($p=0.057$)、rTM にはアポトーシス阻止作用があることが推測された。

<引用文献>

- 1) Maruyama K, Morishita E, Yuno T, Sekiya A, Asakura H, Ohtake S, Yachie A: Carbon monoxide (CO)-releasing molecule-derived CO regulates tissue factor and plasminogen activator inhibitor type 1 in human endothelial cells. *Thromb Res*. 2012, 130(3):e188-93

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 18 件)

Yoshikawa Y, Kitayama J, Ishikawa H, Nakamura A, Taniguchi F, Morishita E, Ago T, Nakane H, Kitazono T: Fulminant bilateral cerebral infarction caused by paradoxical embolism in a patient with protein S Ala525Val substitution: *Neurology and Clinical Neuroscience*, 査読有, 2015, in press, DOI: 10.1111/nen3.156

Sekiya A, Morishita E, Maruyama K, Torishima H, Ohtake S: Fluvastatin upregulates the expression of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells: *J Atheroscler Thromb*, 査読有, 2015, in press

Taniguchi F, Morishita E, Sekiya A, Yamaguchi D, Nomoto H, Kobayashi E, Takata M, Kosugi I, Takeuchi N, Asakura H, Ohtake S: Late onset thrombosis in two Japanese patients with compound heterozygote protein S deficiency: *Thromb Res*, 査読有, 2015, in press, DOI: 10.1016/j.thromres.2015.03.023.

林朋恵、森下英理子、造血幹細胞移植後関連TMA、*日本血栓止血学会誌*、査読無、25巻、2015、725-731

森下英理子、遺伝子検査、*日本臨床*、査読無、72巻、2015、1237-1242

森下英理子、新しい経口抗凝固薬のモニタリング検査、*臨床検査*、査読無、58巻、2015、979-987

森下英理子、徹底ガイド DICのすべて 2014-15 .治療薬 - 抗線溶薬(内科系)、救急・集中治療、査読無、26巻、2014、929-934

森下英理子、徹底ガイド DICのすべて 2014-15 .基礎病態と治療 - 血管性病変、救急・集中治療、査読無、26巻、2014、851-855

森下英理子、血液凝固検査の信頼性を考える アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS検査の信頼性、*日本検査血液学会誌*、査読無、15巻、2014、117-125

林朋恵、森下英理子、プロテインC、プロテインS系とその臨床応用、*日本血栓止血学会誌*、査読無、25巻、2014、48-54

Maruyama K, Morishita E, Karato M,

Kadono T, Sekiya A, Goto Y, Sato T, Nomoto H, Omi W, Tsuzura S, Imai H, Asakura H, Ohtake S, Nakao S: Antithrombin deficiency in three Japanese families: one novel and two reported point mutations in the antithrombin gene, *Thromb Res*, 査読有, 132, 2013, e118-e123, DOI: 10.1016/j.thromres.2013.06.001.

Seki M, Koh K, Inoue T, Tomita Y, Kato M, Shimizu M, Morishita E, Hanada R. Prophylactic administration of prothrombin complex concentrates for congenital prothrombin deficiency with a novel frameshift mutation, *Prothrombin Saitama, Pediatr Blood Cancer*, 査読有, 60, 2013, 503-505, DOI: 10.1002/pbc.24387.

Tsuda T, Jin X, Tsuda H, Ieko M, Morishita E, Adachi T, Hamasaki N: New quantitative protein S assay system for diagnosing protein S type II deficiency-clinical application of the screening system for protein S type II deficiency, *Blood Cagul Fibrinolysis*, 査読有, 23, 2012, 56-63, DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283ddefd

Maruyama K, Morishita E, Yuno T, Sekiya A, Asakura H, Ohtake S, Yachie A: Carbon monoxide (CO)-releasing molecule-derived CO regulates tissue factor and plasminogen activator inhibitor type 1 in human endothelial cells, *Thromb Res*, 査読有, 130, 2012, e188-e193, DOI: 10.1016/j.thromres.2012.07.002

Maruyama K, Morishita E, Sekiya A, Omote M, Kadono T, Asakura H, Hashimoto M, Kobayashi M, Nakatsumi Y, Takada S, Ohtake S: Plasma levels of platelet-derived microparticles in patients with obstructive sleep apnea syndrome, *J Atheroscler Thromb*, 査読有, 19, 2012, 98-104

Takami A, Ohtake S, Morishita E, Terasaki Y, Fukushima T, Kurokawa T, Sugimori N, Matano S, Ohata K, Saito C, Yamaguchi M, Hosokawa K, Yamazaki H, Kondo Y, Nakao S: Late response to low-dose imatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia, *Int J Hematol*, 査読有, 96, 2012, 357-63, DOI: 10.1007/s12185-012-1155-1.

Hayashi T, Kadohira Y, Morishita E, Asakura H, Souri M, Ichinose A: A case of acquired FXIII deficiency with severe bleeding symptoms. *Haemophilia*, 査読有, 18, 2012, 618-620, DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02763.x.

Maruyama K, Kadono T, Morishita E: Plasma levels of platelet-derived

microparticles are increased after anaerobic exercise in healthy subjects, J Atheroscler Thromb, 査読有, 19, 2012, 585-587

〔学会発表〕(計 29 件)

森下英理子: 血栓性素因の診断、第 28 回 有明セミナー、2015.3.14、TOC 有明イーストタワー (東京都江東区)

森下英理子、谷口文苗: 当研究室で解析した先天性アンチトロンビン・プロテイン C・プロテイン S 欠損症の遺伝子診断ならびに臨床所見、第 9 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム、2015.2.28、野村コンファレンスプラザ日本橋 (東京都千代田区)

森下英理子: 静脈血栓症の成因と治療 先天性血栓性素因ならびに悪性腫瘍を中心に、第 4 回岩手血液 DIC セミナー、2015.2.19、盛岡グランドホテル (岩手県盛岡市)

森下英理子: 静脈血栓塞栓症の成因と治療 先天性血栓性素因ならびに悪性腫瘍を中心に、東葛北部地区 AF/VTE Joint Forum、2015.2.13、ザ・クレスト柏 (千葉県柏市)

森下英理子: 抗リン脂質抗体症候群における血栓性の診断と治療、第 2 回日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ (APS-WS)、2015.2.7 シスメックステクノパーク (兵庫県神戸市)

Nomoto H, Morishita E, Takami A, Katsu S, Yamaguchi D, Morishima M, Onizuka M, Kashiwase K, Fukuda T, Koderia Y, Suzuki Y, Nita N, Nakao S, Ohtake S: Thrombomodulin has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic malignancies, 56th American Society of Hematology Annual Meeting, 2014.12.5-9, Moscone Center (San Francisco, USA)

森下英理子: なぜ血は固まるの? 血が固まらないはずの血管の中で血が固まる話、世界血栓症デー日本市民公開講座 2014、2014.10.13、砂防会館 (東京都千代田区)

森下英理子: ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) /一酸化炭素(CO)による抗血栓作用の調節、第 19 回近畿血栓症研究会、2014.10.11、北浜フォーラム (大阪府大阪市)

森下英理子: 静脈血栓塞栓症の危険因子、第 2 回日本肺高血圧学会・第 3 回日本肺循環学会合同学術集会、2014.10.4、大手町サンケイプラザ (東京都千代田区)

森下英理子: 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 測定値の解釈ー臨床の現場からー、平成 26 年度日臨技中部圏支部医学検査学 ランチョンセミナー、2014.9.28、富山国際会議場 (富山県富山

市)

森下英理子: 血液凝固異常症に遭遇した場合の臨床診断の進め方、第 9 回四国ナノピア凝固・線溶研究会、2014.9.27、愛媛大学医学部附属病院記念講堂 (愛媛県松山市)

Kosugi I, Matano A, Morishita E, Taniguchi F. An uncommon case of deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism in a juvenile with compound heterozygous congenital protein S deficiency. XXVI World Congress of the International Union of Angiology, 2014, 8.10-14. Hilton Sydney Hotel (Sydney, Australia)

森下英理子、林朋恵: 大動脈瘤・大動脈解離に伴う止血・凝固異常 (慢性 DIC)、第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2014.7.10-11、京王プラザホテル (東京都新宿区)

關谷暁子、林朋恵、川野充弘、野本明華、谷口文苗、山口大介、高木郁実、高田麻央、小林英里奈、朝倉英策、大竹茂樹、森下英理子: 血中可溶性 Mer チロシンキナーゼは妊娠中に増加する、第 36 回日本血栓止血学会学術集会、2014.5.29-30、大阪国際交流センター (大阪府大阪市)

森下英理子: 抗凝固薬と血液凝固線溶系検査、B I・生活習慣病セミナー、2014.4.15、金沢都ホテル (石川県金沢市)

森下英理子: ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) と抗血栓作用、第 8 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム、2014.2.22、野村コンファレンスプラザ日本橋 (東京都千代田区)

Kawaguchi T, Miyasaka N, Miura O, Morishita E, Arima N, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Horikawa K, Imashuku S, Shichishima T, Urabe A, Nishimura J, Kanakura Y: Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A review of 10 cases. 55th ASH Annual Meeting. 2013.12.7-10, Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans, USA)

野本明華、高見昭良、關谷暁子、大竹茂樹、森下英理子: トロンボモジュリン (TM) 遺伝子多型による HLA 一致同種骨髄移植後の転帰、第 60 回日本臨床検査医学会学術集会、2013.10.31-11.3、神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)

Kawaguchi T, Miyasaka N, Miura O, Morishita E, Arima N, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Horikawa K, Imashuku S, Shichishima T, Urane A, Nishimura J, Kanakura Y: Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): A review of 10 cases, 第 75 回日本血液学会、2013.10.11-13、ロイトン札幌 (北海

道札幌市)

後藤友紀恵、佐藤那美、森下英理子、高見昭良、關谷暁子、丸山慶子、仲林泰代、森島泰雄、鬼塚真仁、中尾眞二、大竹茂樹：ヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)遺伝子多型による HLA 一致骨髄移植の転帰予測、第 14 回日本検査血液学会学術集会、2013.7.27-28、京王プラザホテル(東京都新宿区)

- ②① Takami A, J. Luis Espinoza, Toda S, Matsuo K, Morishima Y, Onizuka M, Kashiwase K, Fukuda T, Koder Y, Yamada K, Morihista E, Ohtake S, Nakao S: A genetic variant in the CD53 intron functionally predicts transplant outcomes after HLA-matched unrelated bone marrow transplantation. 18th Congress of the EHA, 2013.6.13-16, Stockholmsmässan (Stockholm, Sweden)

- ②② 森下英理子：凝固線溶検査、基礎から最新の話まで、平成 24 年度中部圏支部血液検査支部研修会、2013.2.23、(富山県高岡市)

- ②③ 森下英理子：遺伝子組換えトロンボモジュリンの最近の話題、武蔵小杉 DIC セミナー、2013.2.5、日本医科大学武蔵小杉病院(神奈川県川崎市)

- ②④ 森下英理子：先天性血栓性素因の診断と治療、(教育講演)、第 10 回北陸血栓研究会、2012.11.17、金沢大学十全同窓会館(石川県金沢市)

- ②⑤ Maruyama K, Morishita E, Sekiya A, Yasumoto Y, Sakata T, Ogiwara K, Shima M, Niimi H, Kitajima I, Asakura H, Ohtake S: A novel factor V mutation which causes deep vein thrombosis. 第 74 回日本血液学会、2012.10.19-21、国立京都国際会館(京都府京都市)

- ②⑥ Yamada K, Espinoza JL, Onizuka M, Fukuda T, Kawase T, Morishita E, Koder Y, Morishima Y, Ohtake S, Nakao S, Takami A: Perforin polymorphism predicts transplanted outcomes after HLA-matched unrelated BMT、第 74 回日本血液学会、2012.10.19-21、国立京都国際会館(京都府京都市)

- ②⑦ 森下英理子：血管内皮における抗血栓性、呼吸器疾患の凝固障害を考える会、2012.9.14、KKR ホテル金沢(石川県金沢市)

- ②⑧ 佐藤那美、森下英理子、高見昭良、關谷暁子、丸山慶子、仲林泰代、後藤友紀恵、野本明華、森島泰雄、鬼塚真仁、中尾眞二、大竹茂樹：ヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)遺伝子多型による HLA 一致骨髄移植の転帰予測、第 37 回北陸臨床病理集談会、2012.9.8、(福井県福井市)

- ②⑨ 丸山慶子、森下英理子、關谷暁子、仲林泰代、朝倉英策、中尾眞二、大竹茂樹：フルバスタチンによる血管内皮細胞での

tissue factor pathway inhibitor (TFPI) 発現調節、第 34 回日本血栓止血学会学術集会、2012.6.7-9、ハイアット リージェンシー東京(東京都新宿区)

〔図書〕(計 9 件)

森下英理子：まれな凝固因子異常症、「プリンシプル血液疾患の臨床：よくわかる血栓・止血異常の臨床」金倉謙、富山佳有昭編集、中山書店、2014.11.20、67-80

森下英理子：先天性血栓傾向、「血液疾患最新の治療 2014-2016」直江知樹、小澤敬也、中尾眞二編集、南江堂、2014.1.30、244-247

森下英理子：血栓性素因の検査の進め方、「臨床に直結する血栓止血学」朝倉英策編著、中外医学社、2013.10.15、14-19

森下英理子：出血性素因の検査の進め方、「臨床に直結する血栓止血学」朝倉英策編著、中外医学社、2013.10.15、20-25

森下英理子：Lp(a)ホモステイン、「臨床に直結する血栓止血学」朝倉英策編著、中外医学社、2013.10.15、92-94

森下英理子：アミドドローシス、「臨床に直結する血栓止血学」朝倉英策編著、中外医学社、2013.10.15、161-166

森下英理子：アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S、「臨床に直結する血栓止血学」朝倉英策編著、中外医学社、2013.10.15、51-56

森下英理子：先天性アンチトロンビン・プロテイン C・プロテイン S 欠損症、「臨床に直結する血栓止血学」朝倉英策編著、中外医学社、2013.10.15、268-274

森下英理子：抗リン脂質抗体症候群、「Year note TOPICS 2016-2014 内科・外科疾患」、メディックメディア、2013.4.1、212-213

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：プロテイン S K169E 変異検出法

発明者：国立循環器病センター 宮田敏行、丸山慶子、金沢大学 森下英理子

権利者：同上

種類：特許

番号：特許願 2014-194080 号

出願年月日：平成 26 年 9 月 24 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森下 英理子 (MORISHITA, Eriko)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：50251921

(2) 研究分担者

高見 昭良 (TAKAMI, Akiyoshi)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：80324078