

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 後天性凝固異常症の P. O. C. テストによる迅速診断システムの開発  
(英語) Development of a rapid diagnostic system by P. O. C. tests for acquired coagulopathies

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人山形大学 医学部 教授 一瀬 白帝  
所属 役職 氏名： (英語) National University Corporation Yamagata University,  
Faculty of Medicine, Professor, Akitada Ichinose

実施期間： 平成 26 年 6 月 2 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ① 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体検出イムノクロマト法  
開発課題名： ② 抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体検出イムノクロマト法  
③ 抗 VWF 自己抗体検出イムノクロマト法  
④ 抗 FVIII/8 自己抗体検出イムノクロマト法  
⑤ FXIII/13 活性クロマト測定法の開発  
⑥ D-dimer 全分子量均等測定法  
(英語) ① Development of immunochromatographic test for detection  
of anti-FXIII/13 A subunit autoantibody  
② Trial of immunochromatographic test for detection of  
anti-FXIII/13 B subunit autoantibody  
③ Trial of immunochromatographic test for detection of  
anti-VWF autoantibody  
④ Trial of immunochromatographic test for detection of  
anti-FVIII/8 autoantibody  
⑤ Development of chromatographic assay for FXIII/13  
activity

⑥ Development of immunochromatographic test for equally detection of D-dimer across all molecular weight distributions

研究開発分担者 所属 役職 氏 名 :	(日本語)	株式会社キューメイ研究所 代表取締役 曲 泰男
	(英 語)	Q-may Laboratory Corporation Representative Director Yasuo Magari
研究開発分担者 所属 役職 氏 名 :	(日本語)	富山大学医学薬学研究部臨床分子病態検査学講座 教授 北島 勲
	(英 語)	Department of Clinical Laboratory and Molecular Pathology, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Science, University of Toyama Professor Isao Kitajima
研究開発分担者 所属 役職 氏 名 :	(日本語)	鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学 教授 橋口照人
	(英 語)	Department of Laboratory and Vascular Medicine Graduate School of Medical and Dental Sciences Kagoshima University Professor Teruto Hashiguchi

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告

### 和文

#### ① 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体検出イムノクロマト法

26年度から感度を改善して偽陰性を防止する為、使用する抗体を複数化して検討し、27年度に特異性と感度を向上させた。

28年度は、洗浄回数を1回のみにして簡便化、迅速化し、バックグラウンドを無くして目視で容易に抗体の有無を判定可能にした。その完成版を用いて臨床性能試験を実施するためのプロトコルを作成し、PMDAにて対面助言の準備面談まで到達した。既に完成版を製品化するための安定性試験を開始しており、管理用陽性検体を調製し、管理用陰性検体も大量確保した。

なお、活性型 FXIII/13-A サブユニットに対する抗体（Ab型）や IgM タイプ抗体を検出する新しい検査法を開発することにも成功した。

#### ② 抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体検出イムノクロマト法

26年度に7種類のモノクローン抗体のエピトープ領域を解析し、その結果を元に捕捉抗体、検出用抗体として最良の組み合わせを検索して、27年度に捕捉抗体を酵素処理して特異性を向上させた。

28年度は、抗 FXIII/13-B 抗体検出イムノクロマト法を試作し、イムノブロット法で陽性、陰性の判定済みの少数の検体に試用したところ、前者の一部が陰性判定となった。検出感度が低いことが疑われたので、検体希釈濃度の検討を行った。また、金コロイド結合抗体を変更することで、検出感度を向上させた。次に、感度の改善を検証するため、多数の抗 FXIII/13-B 自己抗体陽性症例の判定を実施したところ、ドットブロットで抗体陽性例のうち、半数が陽性判定、半数が陰性判定であった。臨床症例に適用するには感度を更に改善する必要がある、捕捉抗体を複数化する等の対策を講じる必要があることが判明した。

キットが完成しなかったので山形大学以外での検査実施は延期した。

#### ③ 抗 VWF 自己抗体検出イムノクロマト法

26年度に、5種類のモノクローナル抗体を用いてウエスタンブロット法で抗体の最良の組み合わせを検索し、27年度は ELISA 法とイムノクロマト法の両方を検討しながら開発を進めた。

28年度は、「複合体型」抗体検出イムノクロマトキットを試作し、感度と特異性を向上させる必要があることが判明した。そのためにはより大量の VWF 抗原や抗体が必要であり、何れも外国製で高価であり、入手に時間が掛かる上、製造中止、販売中止になることがあって「安定供給」という最重要条件を満足しない。そこで、抗体を内製化するために必要な抗原を購入して、複数のマウスに抗原を投与して免疫し、複数の単クローン抗体を得た。

イムノクロマトが実現しない場合の代替法を準備するため、VWF 抗原を用いて「遊離型」抗 VWF 自己抗体検出法を試作した。現時点での最良のストリップを用いて AVWD 疑い症例と健常対照について抗 VWF 自己抗体検出イムノクロマトを実施したところ、AVWD 疑い症例は6割が陽性、健常対照はすべて陰性となった。

#### ④ 抗 FVIII/8 自己抗体検出イムノクロマト法

26 年度に、後天性血友病 A 症例のスクリーニングに必須な FVIII/8 活性測定システムを導入し、開発に必要な検体の収集体制を構築しながら、イムノクロマト法やその前段階の ELISA システムに用いる抗体を選択し、27 年度に、イムノクロマト法の試作品を完成させて、後天性血友病 6 症例の血漿を用いて性能を検証した。

28 年度は、凝固活性中和法、Western blot 法により検出に必要な抗体を多種類購入して選抜し、自家製 ELISA で複合体型抗 FVIII/8 自己抗体を検出した（抗原は超高額なので不使用）。選抜した 4 種類のモノクローン抗体と 1 種類のポリクローン抗体を捕捉抗体として用いて、イムノクロマトキットを試作し、山形大学にて試用して市販の「遊離型」抗体 ELISA と比較したところ、特異性と感度を改良する必要があることが判明した。ただし、単クローン抗体を作製するための抗原を購入するには 3 千万円以上必要なので、現在資金源について模索中である。

また、市販の FVIII/8 製剤を用いたドットプロット法（研究室内）を開発し、ELISA 法による抗 FVIII/8 自己抗体検出と比較した。AHA 疑い症例の陽性率、健常対照の陰性率は、両者でほぼ同一であった。

#### ⑤ FXIII/13 活性クロマト測定法の開発

26 年度に、FXIII/13 の天然基質（PI）の N 末端アミノ酸配列を持つペプチドと発色物質を基質とする酵素（AP）を融合させた組み換えタンパク質（PI-AP）を作製して新しい活性測定法を開発した。

27 年度は、新規基質 PI-AP を使用して鋭敏な FXIII/13 活性測定で FXIII/13 インヒビターを検出することに成功した。

28 年度は、FXIII/13 活性のクロマト化を実現するために、新たな活性測定法を考案、検討した。血漿にフィブリン凝集阻害薬を加えて反応させ、内在性基質の抗体を用いた ELISA 法で、基質へのアミンの取り込みが確認された。新規方法について、FXIII/13 量に対する直線性を示すこと、いずれのタイプの FXIII/13 インヒビターも、従来法と比べて高感度に検出できることを確認した。抗基質抗体を塗布したストリップを作成し、イムノクロマトグラフィーを試みたところ、FXIII/13 量に依存した発色が認められ、活性測定に成功した。本法で正常血漿との 1:1 交差混合試験による FXIII/13 活性の阻害も確認され、FXIII/13 インヒビターの検出に有用であることも確認された。

#### ⑥ D-dimer 全分子量均等測定法

26 年度に、以前開発済みのラテックス凝集法に用いたモノクローン抗体を利用してイムノクロマト法を試作した。

27 年度に、様々な分子種のフィブリン分解産物に対しても均一に反応する事を確認し、28 年度は、イムノクロマトキットの安定性を試験しつつある。その性能を検証するために、血栓症のリスクの高い症例の検体を収集し、従来法と比較した。40 名の入院患者の入院時、術翌日、術後 1 週間、術後 2 週間に採血した検体について D-dimer 全分子量均等測定法による測定を実施した。山形大学医学部附属病院検査部で測定した値と比較すると、D-dimer 全分子量均等測定法による測定値の一部は検査部のデータよりも低い値を示した。D-dimer 全分子量均等測定法で高値を示した検体で Western blot を実施したところ、染色パターンが異なることが判明した。

① **Development of immunochromatographic test for detection of anti-FXIII/13 A subunit autoantibody**

In 2014, we tried to improve the sensitivity of our immunochromatographic test (ICT) for the detection of anti-F13A subunit antibodies and to prevent its pseudo-negative result. In 2015, we succeeded to improve both sensitivity and specificity of our method. In 2016, we not only simplified and quickened but also made it easier to use. We have several times consulted the Japanese PMDA for a clinical trial of the final test kit. We already started its stability challenge. We also established a positive control sample as well as a negative control sample for the future long term supply of this ICT kit.

By using our ICT kit, we succeeded to detect anti-activated F13A antibodies and IgM type anti-F13A subunit antibodies.

② **Trial of immunochromatographic test for detection of anti-FXIII/13 B subunit autoantibody**

In 2014, we analyzed epitopes of 7 mouse monoclonal antibodies against F13B subunit, and found the best combination for capture and detection antibodies. As a result, we created and improved our ICT for detection of anti-F13B subunit antibodies by treating the capture antibody with an enzyme, in 2015. We tested our ICT using patients' plasma samples, but found its sensitivity was not high enough. Accordingly, we have been trying to improve our assay by doubling the capture antibodies since 2016. We, therefore, postponed an ICT trial in other collaborating institutes.

③ **Trial of immunochromatographic test for detection of anti-VWF autoantibody**

We searched the best combination of antibodies against von Willebrand factor (VWF) using 5 commercial monoclonal antibodies by Western blotting in 2014, and developed both ELISA and ICT to detect anti-VWF antibodies in 2015. In 2016, we made a draft version of our ICT kit, but found that both the sensitivity and specificity have to be drastically improved. Accordingly, we have made many new anti-human VWF monoclonal antibodies for our selves by using a large amount of purified VWF antigen.

We also succeeded to develop an ICT for detection of free type anti-VWF antibodies.

④ **Trial of immunochromatographic test for detection of anti-FVIII/8 autoantibody**

We screened patients with unexplained bleeding to collect plasma samples of acquired haemophilia A (AHA) cases, and examined many commercial anti-factor VIII/8 (F8) antibodies to use in ELISA and ICT systems for detection of anti-F8 antibodies in 2014. In 2015, we succeeded to make a draft version of our ICT kit, and tested it in 6 patients' samples. In 2016, we also tried to improve our ICT method by employing 4 monoclonal and one polyclonal anti-F8 antibody, and found the sensitivity and specificity was not good enough. Although we want to produce anti-F8 antibodies for our selves, its antigen costs too much (more than 30 million Japanese Yen).

Meanwhile, we succeeded to develop an in-house immune blotting assay and detected anti-F8 antibodies in more than two-thirds of AHA-suspected cases.

**⑤ Development of chromatographic assay for FXIII/13 activity**

In 2014, we created a fusion recombinant protein containing a peptide of F13 substrate (PI) and a reporter (AP), and developed a novel method to measure F13 activity. We succeeded to detect F13 inhibitor by using this method in 2015. However, this method was not simple enough to use as a point-of-care test (POCT).

Therefore, we struggled to develop a new POCT by adopting ICT technology. As a result, we succeeded to measure F13 activity by a novel ICT and confirm that it was useful to detect F13 inhibitor in 1:1 cross-mixing test between patients' and normal controls' plasma in 2016.

**⑥ Development of immunochromatographic test for equally detection of D-dimer across all molecular weight distributions**

We transformed a former latex agglutination test for D-dimer into a novel ICT in 2014, and confirmed its even/uniform response to a variety of molecular species of D-dimer in 2015. In 2016, we collected plasma samples from patients with high risks for developing deep vein thrombosis, in order to examine its usefulness. When we compared our ICT's data with those measured by a commercial conventional D-dimer test, we found some difference between these methods, e.g. in the molecular-weight distribution.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 23 件、国際誌 13 件）

#### 国内誌

1. 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固系の活性化機構と制御機構. 日本臨床. 2014 ; 72(7) : 1206-1211 (2014年7月1日発行)
2. 一瀬白帝: Factor XIII. 日本血栓止血学会誌. 2014 ; 25(4) : 465-474 (2014年8月1日発行)
3. 早川佳奈, 田村志宣, 早川隆洋, 栗原稔男, 大浦真紀, 中野好夫, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 藤本特三. 遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤で治療が成功し得た維持透析中の解離性大動脈瘤に合併した慢性播種性血管内凝固. 臨床血液. 2014 Nov; 55(11): 2300-2305.
4. 一瀬白帝: 薬剤が発症に関与する血栓塞栓症. 医学のあゆみ. 2014 ; 251(9) : 901-907. (2014年11月)
5. 一瀬白帝: 後天性血友(出血)病 XIII/13 の臨床的特徴と治療: 診断基準案に沿って. 血液内科. 2014 ; 69(5) : 693-702 (2014年11月28日発行)
6. 一瀬白帝: 第 XIII/13 因子抗体と後天性出血病. Thrombosis Medicine. 2015 ; 5(1) : 67-72 (2015年3月1日発行)
7. 井原章裕, 鈴木伸明, 松下 正, 一瀬白帝: ITP に合併した抗 VWF 抗体による 76 歳後天性 von Willebrand 症候群. 臨床血液 2015 ; 56(7): 901-4. (2015年7月)
8. 一瀬白帝, 丸山征郎: I 止血機構と血栓症 オーバービュー. 一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎 編著, 新・血栓止血血管学 分冊 1 : 血管と血小板. 京都; 株式会社金芳堂, 2015 : 1-14 (2015年8月1日発行)
9. 一瀬白帝: III 凝固線溶系因子の名称と国際疾病分類. 一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎 編著, 新・血栓止血血管学 分冊 1 : 血管と血小板. 京都; 株式会社金芳堂, 2015 : 19-27 (2015年8月1日発行)
10. 一瀬白帝: フィブリノゲンと第 XIII/13 因子の分子病態. 一瀬白帝, 丸山征郎, 家子正裕 編著, 新・血栓止血血管学 分冊 2 : 凝固と炎症. 京都; 株式会社金芳堂, 2015 : 8-19 (2015年9月1日発行)
11. 一瀬白帝: 自己免疫性出血病 XIII/13 と出血性後天性第 XIII/13 因子欠乏症. 一瀬白帝, 丸山征郎, 家子正裕 編著, 新・血栓止血血管学 分冊 2 : 凝固と炎症. 京都; 株式会社金芳堂, 2015 : 115-125 (2015年9月1日発行)
12. 一瀬白帝: 後天性出血(血友)病の病態と診断. The Word on Hematology. 2015 ; 1 : 4-5. (2015年9月)
13. 一瀬白帝: 線溶機構と血栓症 オーバービュー. 一瀬白帝, 丸山征郎, 和田英夫 編著, 新・血栓止血血管学 分冊 3 : 抗凝固と線溶. 京都; 株式会社金芳堂, 2015 : 52-66 (2015年10月1日発行)
14. 一瀬白帝: 後天性第 XIII/13 因子欠乏症の診断と治療 -全ての難病指定医のために-. 臨床血液. 2015 ; 56(10):2110-2122. (2015年10月)
15. 自己免疫性出血病 FXIII/13 日本血栓止血学会診断基準作成委員会 (一瀬白帝, 和田英夫, 惣宇利正善, 橋口照人, 矢富 裕, 小川孔幸, 北島 勲, 朝倉英策, 岡本好司, 家子正裕, 山本晃士, 江口 豊): 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断ガイド. 日本血栓止血学会誌. 2015 ; 26(6) : 658-668 (2015年12月)
16. 柳澤邦雄, 小川孔幸, 三井健揮, 野口紘幸, 清水啓明, 石崎卓馬, 半田 寛, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 併存する食道がんに対する放射線治療後に寛解に至った後天性血友病. 臨床血液. 2016 Apr ; 57(4) : 451-5.

17. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石埼卓馬, 内藤千晶, 三原正大, 半田 寛, 静 怜子, 井上まどか, 内藤澄悦, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 免疫性血小板減少症の維持療法中に発症した後天性血友病 A. 臨床血液. 2016 Apr ; 57(4) : 456-60.
18. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 「診断困難な (原因不明の) 出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」 AVWS 診断の参照ガイド作成委員会 (毛利 博, 松下 正, 家子正裕, 田村俊寛, 一瀬白帝) : 後天性 von Willebrand 症候群診断の参照ガイド. 最新医学. 2016 ; 71(4) : 883-90 (2016 年 4 月)
19. 一瀬白帝 : 【図書】 止血の仕組み. 永井良三 シリーズ総監修, 神田善伸 責任編集, 血液科 研修ノート. 東京 ; 株式会社 診断と治療社, 2016 : 54-57 (2016 年 5 月 15 日発行) 総 560 頁
20. 一瀬白帝 : 後天性第 XIII/13 因子欠乏症の診断と課題. Thrombosis Medicine, 2016; 6(2) : 115-123. (2016 年 6 月 1 日発行)
21. 一瀬白帝 : 苦節 12 年 ! 自己免疫性出血 (血友) 病 XIII/13 (AH13) の難病指定に至る道. 難病と在宅ケア. 2016 ; 22(7) : 7-11 (2016 年 10 月)
22. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石埼卓馬, 清水啓明, 三井健揮, 一瀬白帝, 野島美久, 半田 寛 : 自己免疫性血栓止血性疾患に対するリツキシマブ療法後の遅発性好中球減少症 一単施設における解析一. 臨床血液. 2017 Jan; 58(1) : 42-46.
23. 一瀬白帝 : (著書) 血液凝固第 XIII/13 因子欠乏症の分子病態と臨床検査. 神戸 ; シスメックス株式会社 学術本部 総 66 頁 (2017 年 1 月発行)

#### 国際誌

1. Ichinose A; Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on AH13 Hemorrhagic Acquired Coagulopathies. Inhibitors of Factor XIII/13 in Older Patients. Semin Thromb Hemost. 2014 Sep;40(6):704-711.
2. Ogawa Y, Mihara M, Souri M, Yanagisawa K, Hayashi T, Kobayashi N, Shimizu H, Iriuchishima H, Ishizaki T, Handa H, Osaki T, Nojima Y, Ichinose A. Complete remission achieved by steroid pulse therapy following rituximab treatment in a case with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. Thromb Haemost. 2014 Oct; 112(4) : 831-3.
3. Souri M, Osaki T, Ichinose A. Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>. J Thromb Haemost. 2015 May; 13(5) : 802-14.
4. Souri M, Osaki T, Ichinose A. The Non-catalytic B Subunit of Coagulation Factor XIII Accelerates Fibrin Cross-linking. J Biol Chem. 2015 May 8;290(19):12027-39.
5. Osaki T, Sugiyama D, Magari Y, Souri M, Ichinose A. Rapid immunochromatographic test for detection of anti-factor XIII A subunit antibodies can diagnose 90 % of cases with autoimmune haemorrhaphilia XIII/13. Thromb Haemost. 2015 May 26;113(6):1347-56.
6. Kotake T, Souri M, Takada K, Kosugi S, Nakata S, Ichinose A. Report of a patient with chronic intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-factor XIII/13 antibodies who died of hemorrhage after sustained clinical remission for 3 years. Int J Hematol. 2015 Jun; 101(6) : 598-602.
7. Uchida E, Watanabe K, Arai R, Yamamoto M, Souri M, Osaki T, Ichinose A, Miura O, Koyama T. Autoimmune Hemorrhaphilia Resulting from Autoantibody against the A Subunit of Factor XIII. Intern Med. 2015 Sep; 54(18) : 2383-7.
8. Ichinose A, Osaki T, Souri M; Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on AH13 (supported by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare). Clinical features of 32 new Japanese cases with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. Haemophilia. 2015 Sep; 21(5) : 653-8.

9. Kojima M, Ichinose A, Souri M, Osaki T, Kawai H, Amaki J, Numata H, Miyamoto M, Ogiya D, Tsuboi K, Ogawa Y, Ozawa S, Ando K. Successful bypass surgery for esophageal carcinoma under adequate factor XIII/13 replacement therapy in a case of intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-Factor XIII/13 antibodies. *Int J Hematol*. 2016 Mar; 103(3): 341-7.
10. Souri M, Mokuda S, Inanami H, Osaki T, Takasugi K, Ichinose A. Non-autoimmune combined factor XIII A and B subunit deficiencies in rheumatoid arthritis patients treated with anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab). *Thromb Res*. 2016 Apr; 140: 100-5.
11. Tsuda M, Kiyasu J, Sugio K, Hidaka D, Ikeda M, Fujioka E, Souri M, Osaki T, Yufu Y, Ichinose A. Spontaneous splenic rupture accompanied by hepatic arterial dissection in a patient with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Haemophilia*. 2016 Jul; 22(4): e314-7.
12. Ichinose A, Kohler HP, Philippou H; Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH. Recommendation for ISTH/SSC Criterion 2015 for autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency. *Thromb Haemost*. 2016 Sep 27; 116(4): 772-774.
13. Ichinose A; Japanese Collaborative Research Group on AH13. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. *Blood Rev*. 2017 Jan; 31(1):37-45.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国際学会等

1. Ichinose A, Kohler HP, Muszbek L, Philippou H: On behalf of the Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH. Recommendations for Criterion and Algorithm of Laboratory Tests for Autoimmune Hemorrhaphilia Due to Anti-Factor XIII/13 Antibodies (口頭) . The 60th Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Subcommittee Session (Factor XIII and Fibrinogen), Wisconsin Center (Milwaukee, USA); June 23-26, 2014, 国外
2. Ichinose A, Sugiura-Ogasawara M, Tosetto A, Rodeghiero F, James P: Modification of the ISTH/SSC Bleeding Assessment Tool ver. 2010 and Its Field Test for Japanese Patients with Acquired Hemorrhaphilia due to Anti-F13 Autoantibodies (口頭) . The 60th Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Subcommittee Session (Factor XIII and Fibrinogen), Wisconsin Center (Milwaukee, USA); June 23-26, 2014, 国外
3. Ichinose A: Acquired Hemorrhaphilia Due to Anti-Factor XIII Autoantibodies (口頭) . Grand Rounds Lecture for the Division of Hematology/Oncology and the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University, Northwestern University (Chicago, USA); June 27, 2014, 国外
4. Ichinose A: The current status of autoimmune hemorrhaphilia due to anti-FXIII/13 antibodies and its related diseases in Japan (口頭) . The 59th Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Hemostasis Research, CCD Congress Center Düsseldorf (Düsseldorf, Germany); February 24-27, 2015, 国外
5. Ogawa Y, Yanagisawa K, Osaki T, Souri M, Ichinose A: Management of autoimmune hemorrhaphilia XIII/13 (AH13) complicated by pulmonary thromboembolism (口頭) . The 59th Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Hemostasis Research, CCD Congress Center Düsseldorf (Düsseldorf, Germany); February 24-27, 2015, 国外

6. Ichinose A: A Historic Recollection of Factor XIII Research. The XXV(25)th International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress with 61st Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, SSC Subcommittee Sessions (Factor XIII and Fibrinogen), Metro Toronto Convention Centre (MTCC) (Toronto, Canada); June 20-25, 2015, 国外
7. Ichinose A, Kohler H, Muszbek L, Philippou H: Proposal of ISTH/SSC Diagnostic Criteria 2015 for Autoimmune Hemorrhaphilia Due to Anti-FXIII/13 Antibodies. The XXV(25)th International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress with 61st Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, SSC Subcommittee Sessions (Factor XIII and Fibrinogen), Metro Toronto Convention Centre (MTCC) (Toronto, Canada); June 20-25, 2015, 国外
8. Souri M, Osaki T, Ichinose A: Development of a novel assay method of coagulation factor XIII activity for the detection of its inhibitor in plasma (OR250). The 25th International Society on Thrombosis and Haemostasis (XXV ISTH) Congress and 61st Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, Metro Toronto Convention Centre (MTCC), (Toronto, Canada); June 20-25, 2015, 国外
9. Ichinose A: Molecular Mechanisms of Autoimmune Hemorrhaphilia Due to Anti-Factor XIII Antibodies. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis, Symposium 9 (S9-4), Taipei International Convention Center (TICC) (Taipei, Taiwan), October 6-9, 2016, 国外
10. Ieko M, Naito S, Yoshida M, Takahashi N, Ogawa Y, Ichinose A: Significance of quantity of factor VIII antibody in patients with acquired hemophilia A. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis, Symposium 13 (S13-4), Taipei International Convention Center (TICC) (Taipei, Taiwan), October 6-9, 2016, 国外
11. Ichinose A: Acquired FXIII deficiency. 61st Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH), Special Symposium (Clinical Aspects of Factor XIII), Congress Center Basel (Switzerland), February 15-18, 2017, 国外

#### 国内学会等

1. 松浦真理, 惣宇利正善, 佐藤謙伍, 尾崎 司, 家子正裕, 中村順一, 鎌田啓佑, 岸野宏貴, 岩瀨敬介, 廣海弘光, 渡部直己, 日下大隆, 小熊 豊, 一瀬白帝: 脳出血により死亡した、活性化第 13 因子に対する自己抗体陽性の後天性血友病 (出血病) 13 の 1 例 (口頭). 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市); 2014 年 5 月 29-31 日, 国内
2. 金城恒道, 惣宇利正善, 梅崎徹也, 伊藤清信, 水野秀紀, 尾崎 司, 一瀬白帝: 第 XIII 因子濃縮製剤投与と免疫抑制療法実施にも拘らず出血死した後天性血友 (出血) 病 13 の劇症例 (口頭とポスター). 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市); 2014 年 5 月 29-31 日, 国内
3. 尾崎 司, 惣宇利正善, 宋 勇錫, 泉 直宏, 太田啓宏, 小山創志, 周佐峻佑, 田中佑輔, 松尾草明, 一瀬白帝: Plasminogen (PLG) 函館; 代替性線溶機構の発動が推定された我が国 2 家系目の先天性 PLG 欠損症例 (口頭とポスター). 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市); 2014 年 5 月 29-31 日, 国内
4. 一瀬白帝, 杉浦真弓, Rodeghiero F, Tosetto A, Paula J: 貴方の症例を救命するために: 微修正 ISTH/SSC BAT からの日本語翻訳版出血スコア作成と実地試用 (口頭とポスター). 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 0-077, P-061, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市); 2014 年 5 月 29-31 日, 国内
5. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固 XIII 因子インヒビターの鋭敏な検出のための新規 XIII 因子活性測定法の開発 (口頭). 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市); 2014 年 5 月 29-31 日, 国内

6. 惣宇利正善, 茂久田翔, 高杉 潔, 一瀬白帝: IL-6 受容体抗体投与に伴う後天性第 13 因子 (F13) 欠乏症では A subunit, B subunit が共に減少する (口頭とポスター). 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市); 2014 年 5 月 29-31 日, 国内
7. 小島 稔, 惣宇利正善, 尾崎 司, 天木 惇, 沼田裕樹, 扇屋大輔, 坪井康介, 安藤 潔, 一瀬白帝: 2 年間に 2 回免疫抑制療法に部分的反応を示したが再び増悪して治療中の難治性後天性血友病 13 の一例 (ポスター). 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 P-063, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市); 2014 年 5 月 29-31 日, 国内
8. 平瀬伸尚, 惣宇利正善, 加藤愛子, 宇都宮勇人, 有田好之, 生山祥一郎, 堀内孝彦, 尾崎 司, 一瀬白帝: 複数の抗血小板薬投与が出血症状を誘発したと思われる後天性血友病 (自己免疫性出血病) 13 の一例 (ポスター). 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 P-065, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市); 2014 年 5 月 29-31 日, 国内
9. 三原正大, 小川孔幸, 惣宇利正善, 尾崎 司, 小林宣彦, 清水啓明, 入内島裕乃, 柳澤邦雄, 合田 史, 内海英貴, 野島美久, 一瀬白帝: 自己免疫疾患を合併し, Rituximab 投与と Steroid pulse 療法で寛解に成功した後天性血友病 13 の 1 例 (ポスター). 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市); 2014 年 5 月 29-31 日, 国内
10. 一瀬白帝, 宮田敏行: 次世代の血栓止血血管学を創るイノベーション (口頭). 第 87 回日本生化学会大会シンポジウム, 国立京都国際会館 (京都府京都市); 2014 年 10 月 15-18 日, 国内
11. 惣宇利正善, 尾崎 司, 和田秀穂, 一瀬白帝: 先天性凝固第 XIII 因子 B サブユニット欠損症例に生じた抗 B サブユニット同種抗体による活性阻害 (口頭とポスター). 第 87 回日本生化学会大会, 国立京都国際会館 (京都府京都市); 2014 年 10 月 15-18 日, 国内
12. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝. Characterization of plasma pro-transglutaminase, coagulation factor XIII, using its synthetic peptides (口頭とポスター). 第 87 回日本生化学会大会, 国立京都国際会館 (京都府京都市); 2014 年 10 月 15-18 日, 国内
13. Obayashi Y, Ohashi R, Murayama H, Kojima M, Souri M, Osaki T, Ichinose A: Rituximab 投与にも拘らず脳内出血で死亡した重症自己免疫性出血病 XIII/13 の 1 症例 (ポスター). 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市); 2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日, 国内
14. 菅原武明, 佐藤陽介, 大和田千佳子, 惣宇利正善, 尾崎 司, 深沢 賢, 小丸 淳, 辻村秀樹, 丸山 聡, 山田修平, 伊勢美樹子, 熊谷匡也, 一瀬白帝: 膀胱癌術後に発症し、治療に難渋した後天性血友病 XIII/13 の一例 (ポスター). 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市); 2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日, 国内
15. 内藤千晶, 小川孔幸, 惣宇利正善, 尾崎 司, 三原正大, 清水啓明, 石埜卓馬, 柳澤邦雄, 三井健揮, 半田 寛, 野島美久, 一瀬白帝: 肺血栓塞栓症を合併した抗第 XIII/13 因子自己抗体による後天性血友 (出血) 病の血栓止血学的マネージメント (ポスター). 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市); 2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日, 国内
16. Nakashima H, Kawano K, Souri M, Ichinose A, Sakai A: Knee hemarthrosis in the elderly with acquired factor 13 deficiency (ポスター). 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市); 2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日, 国内
17. 平瀬伸尚, 惣宇利正善, 加藤愛子, 宇都宮勇人, 尾崎 司, 一瀬白帝: 抗血小板中止中に閉塞性動脈硬化症が憎悪し第 13 因子投与下でステント挿入術を行った後天性血友病 13 の 1 例 (ポスター). 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市); 2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日, 国内
18. 山崎励至, 野中博章, 今西大介, 一瀬白帝, 宮崎泰司: 大量出血に伴う喪失により一過性の 13 因子欠乏症を合併した先天性結合組織疾患の症例 (ポスター). 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市); 2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日, 国内
19. 松浦康弘, 高橋佳久, 山口真璃子, 宇津欣和, 増田真一, 脇田久, 青墳信之, 松下 正, 一瀬白帝: 当院における後天性フォン・ヴィレブランド病の二例 (ポスター). 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市); 2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日, 国内

20. 一瀬白帝：自己免疫性出血病 XIII/13 (Autoimmune Hemorrhaphilia XIII/13; AHXIII/13) の診断基準について (口頭). 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 SSC Symposium 2015, 野村コンファレンスプラザ日本橋 (東京都中央区); 2015 年 2 月 28 日, 国内
21. 一瀬白帝：自己免疫性出血病 XIII/13 (Autoimmune Hemorrhaphilia XIII/13; AHXIII/13) の治療の現状について (口頭). 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 SSC Symposium 2015, 野村コンファレンスプラザ日本橋 (東京都中央区); 2015 年 2 月 28 日, 国内
22. 白澤由加里, 井上澄子, 藤澤慶子, 宮原祥子, 福澤正男, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝：異なる原因で発症した出血性後天性 FXIII 欠乏症 2 症例の確定診断的検査の重要性 (口頭). 第 64 回日本医学検査学会, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市); 2015 年 5 月 16~17 日, 国内
23. 一瀬白帝：後天性第 XIII 因子欠乏症 (口頭). 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日
24. 竹内一夫, 沼田 修, 惣宇利正善, 一瀬白帝. 出生時より広範囲な脳出血を認めた複合ヘテロ接合体による重症型プロテイン C 欠乏症の新生児例 (口頭). 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日, 国内
25. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝：先天性プロテイン C 欠損症の新生児例で同定された触媒残基 Asp299Asn (D299N) 変異体の解析 (口頭とポスター). 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日, 国内
26. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝：先天性プラスミノゲン欠損症例における代替的線溶経路に関与するプロテアーゼの検索 (口頭). 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日, 国内
27. 津田麻理子, 喜安純一, 杉尾勝代, 日高大輔, 池田元彦, 藤岡絵里子, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝：自発性脾破裂を契機に診断され、肝動脈解離を併発した出血性自己免疫性第 13 因子欠乏症の一例 (口頭とポスター). 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日, 国内
28. 後藤あずさ, 柳澤邦雄, 小川孔幸, 三井健揮, 野口紘幸, 内藤千晶, 三原正大, 清水啓明, 石崎卓馬, 半田 寛, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久：後天性血友病 A の急性期に食道癌への放射線治療を併用した一例 (口頭とポスター). 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日, 国内
29. 来住 修, 根津櫻子, 惣宇利正善, 尾崎 司, 毛利 博, 一瀬白帝：過多月経、貧血を呈した、持続性第 13 因子欠乏症と type 1 von Willebrand 病 (VWD) 疑いの 14 才女児 (ポスター). 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日, 国内
30. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 内海英貴, 合田 史, 石崎卓馬, 半田 寛, 惣宇利正善, 尾崎 司, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 当院における後天性血友病 A 症例の診療経験 (ポスター). 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日, 国内
31. 大塚泰幸, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝, 錦織桃子, 高折晃史：後天性血友病 XIII(13) が疑われた、播種性血管内凝固症候群を併発した慢性骨髄単球性白血病の一例 (ポスター). 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日, 国内
32. 福澤正男, 三宅知美, 上條史尚, 妹尾紀子, 伊藤俊朗, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝：薬剤性過敏症候群の治療中に発症した後天性血友病 13 の 1 例 (ポスター). 第 37 回日本血栓止血学会学術集会, 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日, 国内
33. 三宅知美, 芦田敦子, 宇原 久, 奥山隆平, 福澤正男, 一瀬白帝：皮膚癌の術後出血が診断の契機となった後天性 13 因子欠乏症の 1 例 (ポスター). 第 114 回日本皮膚科学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2015 年 5 月 29~31 日, 国内
34. 一瀬白帝：von Willebrand 因子 (vWF) の機能と後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) (口頭). 第 47 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム 1 (動脈硬化に起因する大動脈弁狭

- 窄症をめぐる最近の進歩), 仙台国際センター (宮城県仙台市); 2015年7月9~10日, 国内
35. 杉山大輔, 山本莉央, 曲 泰男, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 後天性自己免疫性血友病 FXIII (AHF13) 迅速診断キットの検討 (口頭). 第16回日本検査血液学会学術集会, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市); 2015年7月11~12日, 国外
  36. 一瀬白帝: 後天性第 XIII/13 因子欠乏症の診断と治療 - 全ての難病指定医のために - (口頭). 第77回日本血液学会学術集会, 石川県立音楽堂、他 (石川県金沢市); 2015年10月16~18日, 国内
  37. 川野宏樹, 鈴木知秀, 石井慎一, 若橋香奈子, 川野裕子, 定 明子, 一瀬白帝, 片山義雄: 後天性出血症における臨床出血スコアと凝固第13因子活性の相関に関する単施設での後方視的解析 (口頭). 第77回日本血液学会学術集会, 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015年10月16~18日, 国内
  38. 能野翔太, 山下浩司, 藤井由香里, 鈴木宗弘, 畑尾克裕, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 皮膚ステロイド薬単独による免疫抑制療法で完全寛解が得られた後天性自己免疫性出血 (血友) 病 XIII/13 (ポスター). 第77回日本血液学会学術集会, 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015年10月16~18日, 国内
  39. 岸本磨由子, 小川実加, 兼松 毅, 鈴木伸明, 松下 正, 清井 仁, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 膝関節置換術後の再発性出血で発症し、筋肉内出血を反復した後天性自己免疫性出血 (血友) 病 XIII/13 の一例 (ポスター). 第77回日本血液学会学術集会, 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015年10月16~18日, 国内
  40. 小山田亮祐, 樋口敬和, 岡田 定, 島 彰吾, 藤井本晴, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固第 XIII/13 因子補充療法下で成功した自己免疫性出血病 XIII/13 症例における致死性脳出血の血腫摘出術 (ポスター). 第77回日本血液学会学術集会, 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015年10月16~18日, 国内
  41. 中村洋祐, 齊藤達也, 迎 純一, 半田 誠, 一瀬白帝, 山本 晃: 真性多血症の経過中に広範な皮下血腫を合併した後天性第 XIII 因子欠乏症の一例 (ポスター). 第77回日本血液学会学術集会, 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015年10月16~18日, 国内
  42. 魚嶋伸彦, 一瀬白帝, 惣宇利正善, 尾崎 司, 伊佐玲子, 山口順子, 丹波和奈, 堤 康彦, 河田英里, 赤荻照章, 内山人二, 小林 裕: 先天性 XIII 因子 B サブユニット欠損症: 世界で12例目の症例報告 (ポスター). 第77回日本血液学会学術集会, 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015年10月16~18日, 国内
  43. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石埼卓馬, 内藤千晶, 半田 寛, 静 怜子, 井上まどか, 内藤澄悦, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久: ITP の治療中に発症した後天性血友病 A に関する検討 (ポスター). 第77回日本血液学会学術集会, 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015年10月16~18日, 国内
  44. 一瀬白帝, 小嶋聡一, 人見清隆: 医科学へ進歩し続けるトランスグルタミナーゼ研究 (口頭). BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会) ワークショップ, 神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市); 2015年12月1~4日, 国内
  45. Souri M, Osaki T, Ichinose A: Overlooked role of the non-catalytic B subunit for coagulation factor XIII (plasma transglutaminase) in fibrin cross-linking (口頭). BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会) ワークショップ, 神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市); 2015年12月2日, 国内
  46. 一瀬白帝: 厚労省指定難病 288 自己免疫性出血病 XIII/13 の診断基準 (口頭). 第10回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム SSC Symposium 2016, 野村コンファレンスプラザ日本橋 (東京都中央区); 2016年2月20日, 国内
  47. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: A Novel Function of the Non-catalytic B Subunit of Coagulation Factor XIII: It Rather Accelerates Fibrin Cross-linking Than Inhibits (口頭). 第38回日本血栓止血学会学術集会, SPC1 学術推進委員会シンポジウム (血液凝固とその制御機構の最近の話題), 奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA~ (奈良県奈良市); 2016年6月16日, 国内

48. 一瀬白帝, 尾崎 司, 惣宇利正善: 自己免疫性出血病 XIII と非自己免疫性出血性後天性凝固第 XIII 因子欠乏症の凝固パラメーターの比較 (口頭とポスター). 第 38 回日本血栓止血学会学術集会, 奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA~ (旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016 年 6 月 16~18 日, 国内
49. 小林宣彦, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内海英貴, 半田 寛, 鈴木伸明, 松下 正, 一瀬白帝, 野島美久: 免疫抑制療法中に病勢悪化を認めた抗リン脂質抗体症候群合併後天性 von Willebrand 症候群の長期経過 (口頭とポスター). 第 38 回日本血栓止血学会学術集会, 奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA~ (旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016 年 6 月 16~18 日, 国内
50. 鈴木 聡, 遠藤雄大, 平岩 幹, 経塚 標, 安田 俊, 藤森敬也, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 常位胎盤早期剥離を繰り返し妊娠性第 XIII/13 因子欠乏および家族性プロテイン S 欠乏症が疑われた 1 例 (ポスター). 第 52 回日本産科・新生児医学会学術集会, 富山国際会議場 ほか (富山県富山市); 2016 年 7 月 16~18 日, 国内
51. 一瀬白帝, 武谷浩之: 単一分子、細胞レベルの血小板フィブリン血栓形成とその溶解過程を目撃しよう! 第 89 回日本生化学会大会 シンポジウム (IS17), 仙台国際センター/東北大学川内北キャンパス (宮城県仙台市); 2016 年 9 月 25~27 日, 国内
52. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 自己免疫性出血病 XIII/13 の発症機序解明に向けた全エクソームシーケンス解析および血漿プロテオーム解析. 第 89 回日本生化学会大会 (ポスター), 仙台国際センター (宮城県仙台市); 2016 年 9 月 25~27 日, 国内
53. 山田昌秀, 村田幸平, 近藤篤史, 三島麻衣, 徳永正浩, 井上慎也, 森田隆子, 富永信彦, 一瀬白帝: 胃癌術後の大量出血を契機に診断した自己免疫性出血病 XIII の一例. 第 78 回日本血液学会学術集会 (ポスター), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016 年 10 月 13~15 日, 国内
54. Katsuragi T, Tanaka A, Yamaguchi T, Kitamura N, Sato T, Osaki T, Souri M, Ichinose A, Tsukada J: Long-lasting anti-FXIII-A subunit autoAbs caused cerebral bleeding 9 years after clinical remission. 第 78 回日本血液学会学術集会 (ポスター), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016 年 10 月 13~15 日, 国内
55. 嬉野博志, 木塚遥菜, 佐野晴彦, 西岡敦二郎, 進藤岳郎, 久保田寧, 安藤寿彦, 尾崎 司, 惣宇利正善, 片山義雄, 小島研介, 一瀬白帝, 木村晋也: 広範な皮下血腫と高度の貧血を呈した真性多血症と第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症の合併症例 (ポスター). 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016 年 10 月 13~15 日, 国内
56. 沖 将行, 津田歩美, 小澤秀樹, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 高木敦司: 8 年の経過で診断された関節リウマチ (RA) 合併自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13) (ポスター). 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016 年 10 月 13~15 日, 国内
57. 水原諒子, 沖 将行, 津田歩美, 堀田和子, 海老原吾郎, 小澤秀樹, 一瀬白帝, 高木敦司: DIC による F13 欠乏症から慢性硬膜下血腫を合併したカサバツハメリット症候群 (口頭). 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016 年 10 月 13~15 日, 国内
58. 惣宇利正善, 北條宣政, 尾崎 司, 一瀬白帝: 致死性自己免疫性出血病 XIII/13 症例の実験的精密検査による病態解析 (口頭). 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016 年 10 月 13~15 日, 国内
59. 一瀬白帝, 惣宇利正善, 尾崎 司: 厚労省指定難病 288 自己免疫性出血病 XIII/13 の診療ガイドライン確立のための予後調査のまとめ (口頭). 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016 年 10 月 13~15 日, 国内
60. 大嶺 謙, 窓岩清治, 畑野かおる, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 大森 司, 坂田洋一, 村田 満, 神田善伸: 第 XIII 因子欠乏は第 XI 因子インヒビターの出血症状を増悪させる (口頭). 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016 年 10 月 13~15 日, 国内
61. 安本篤史, 成島三長, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 矢富 裕: 広範な血管奇形に伴う消費性凝固異常症に対してダビガトランが奏功した一例 (口頭). 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016 年 10 月 13~15 日, 国内

62. 尾崎 司, 惣宇利正善, 小川孔幸, 小林桂子, 家子正裕, 橋口照人, 山口宗一, 一瀬白帝: 後天性血友病 A (自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症) における抗第 VIII/8 因子自己抗体測定の意味 (口頭). 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016 年 10 月 13~15 日, 国内
63. 一瀬白帝: 凝固難病 (疑い) 症例に遭遇した時は? 日本血栓止血学会第 4 回教育セミナー, クロス・ウエーブ梅田 (大阪府大阪市); 2016 年 10 月 29~30 日, 国内
64. 一瀬白帝: 抗線溶因子としての FXIII/13 と自己免疫性出血病 XIII/13 診療ガイドについて. 第 10 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム (口頭), 野村コンファレンスプラザ日本橋 (東京都中央区); 2017 年 1 月 21 日, 国内

#### 研究会 (特別講演)

1. 一瀬白帝: 自己免疫性出血病 XIII/13 の全て (口頭). 第 5 回後天性第 XIII (13) 因子欠乏症研究会, シェラトン都ホテル大阪 (大阪府大阪市); 2014 年 5 月 31 日, 国内
2. 一瀬白帝: 出血と血栓から患者さんを救うための基礎知識 (口頭). 奥羽大学薬学部 教育研修・講演会, 奥羽大学薬学部 (福島県郡山市); 2014 年 7 月 10 日, 国内
3. 一瀬白帝: 帰って来たプラスミノゲン (口頭). 第 2 回血栓竹田フォーラム 特別講演, 竹田市総合社会福祉センター (大分県竹田市); 2014 年 9 月 6 日, 国内
4. 一瀬白帝: 出血性後天性凝固異常症 (口頭). 第 6 回京都 DIC フォーラム 特別講演, 京都ホテルオークラ (京都府京都市); 2014 年 9 月 12 日, 国内
5. 一瀬白帝: 出血性後天性凝固異常症への挑戦 (口頭). 第 6 回北海道後天性血友病診療研究会, センチュリーロイヤルホテル (北海道札幌市); 2014 年 9 月 13 日, 国内
6. 一瀬白帝: 帰って来たプラスミノゲン (口頭). RIKEN SEMINER, 理化学研究所 (埼玉県和光市); 2014 年 10 月 20 日, 国内
7. 一瀬白帝: 出血性非自己免疫性 FXIII/13 欠乏症の診断と治療 (口頭). 第 7 回アンチトロンビンとプロテアーゼフォーラム 特別講演, 京王プラザホテル札幌 (北海道札幌市); 2014 年 11 月 29 日, 国内
8. 一瀬白帝: 難治性後天性出血性疾患への挑戦 (口頭). 第 75 回山梨血液研究会 特別講演, アピオ甲府 (山梨県中巨摩郡); 2015 年 3 月 20 日, 国内
9. 一瀬白帝: 厚労省指定難病となった凝固異常症 (口頭). 第 3 回血栓竹田フォーラム 特別講演, 竹田市総合社会福祉センター (大分県竹田市); 2015 年 9 月 5 日, 国内
10. 一瀬白帝: 難治性後天性出血性疾患と闘う! (口頭). 第 1 回新潟血液凝固線溶研究会 特別講演, 新潟第一ホテル (新潟県新潟市); 2015 年 9 月 12 日, 国内
11. 一瀬白帝: 苦節 12 年! 難病指定に至る道: AH13 の分子病態と検査 (口頭). 第 50 回日臨技九州支部医学検査学会 特別講演, 城山観光ホテル (鹿児島県鹿児島市); 2015 年 11 月 14~15 日 (講演は 14 日), 国内
12. 一瀬白帝: 難治性後天性出血病と闘う! (口頭). 第 1 回創傷治癒・出血疾患セミナー 特別講演, リーガロイヤルホテル小倉 (福岡県北九州市); 2016 年 8 月 26 日, 国内
13. 一瀬白帝: 抗第 XIII/13 因子抗体の性状: 結合部位と親和性 (口頭). 第 4 回血栓竹田フォーラム 教育講演, 竹田市総合社会福祉センター (大分県竹田市); 2016 年 9 月 10 日, 国内
14. 一瀬白帝: 小児の希少凝固難病 (口頭). 第 69 回東北小児白血病研究会 特別講演, 山形テルサ (山形県山形市); 2016 年 10 月 1 日, 国内

研究会（一般演題）

1. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固第 XIII 因子 B サブユニットとフィブリノゲンとの相互作用部位 (口頭). 日本生化学会東北支部第 80 回例会・シンポジウム, アキタパークホテル (秋田県秋田市); 2014 年 5 月 10 日, 国内
2. 早川佳奈, 田村志宣, 早川隆洋, 大浦真紀, 谷口文崇, 木村りつ子, 中野好夫, 一瀬白帝, 藤本特三: 遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤で改善した解離性大動脈瘤に合併した慢性播種性血管内凝固の一透析例 (口頭). 日本内科学会第 204 回近畿地方会, 大阪国際交流センター (大阪府大阪市); 2014 年 6 月 14 日, 国内
3. 惣宇利正善, 尾崎 司, 和田秀穂, 一瀬白帝: 先天性凝固第 XIII 因子 B サブユニット欠損症例に生じた抗 B サブユニット同種抗体による活性阻害 (口頭). 第 17 回トランスグルタミナーゼ研究会学術集会, 国立京都国際会館 (京都府京都市); 2014 年 10 月 14 日, 国内
4. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: Characterization of plasma pro-transglutaminase, coagulation factor XIII, using its synthetic peptides (口頭). 第 17 回トランスグルタミナーゼ研究会学術集会, 国立京都国際会館 (京都府京都市); 2014 年 10 月 14 日, 国内
5. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: フィブリン架橋反応における抗 XIII 因子自己抗体の阻害作用機序 (口頭). 第 22 回山形分子生物学セミナー, 山形大学小白川キャンパス (山形県山形市); 2014 年 11 月 8 日, 国内
6. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: Characterization of plasma pro-transglutaminase, coagulation factor XIII, using its synthetic peptides (口頭). 第 22 回山形分子生物学セミナー, 山形大学小白川キャンパス (山形県山形市); 2014 年 11 月 8 日, 国内
7. 一瀬白帝, 尾崎 司, 惣宇利正善: 厚労委託研究の概要と東北地区後天性血友病の現状 (口頭). 北日本後天性血友病診療ネットワーク (北ネット) 学術集会, キャンパス・イノベーションセンター (東京都港区); 2015 年 3 月 8 日, 国内
8. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 後天 13 における抗 F13 自己抗体の特徴 (口頭). 北日本後天性血友病診療ネットワーク (北ネット) 学術集会, キャンパス・イノベーションセンター (東京都港区); 2015 年 3 月 8 日, 国内
9. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: イムノクロマト法による後天 13 症例の臨床現場迅速検査 (口頭). 北日本後天性血友病診療ネットワーク (北ネット) 学術集会, キャンパス・イノベーションセンター (東京都港区); 2015 年 3 月 8 日, 国内
10. 一瀬白帝: 後天性凝固異常症の P. O. C. テストによる迅速診断システムの開発 (ポスター). 平成 26 年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班 (難治性疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究) 成果報告会, 東京コンベンションホール (東京都中央区); 2015 年 3 月 13 日, 国内
11. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 後天性自己免疫性出血病 FXIII/13 の原因となる自己抗体のエピトープ解析 (口頭). 日本生化学会東北支部会第 81 回例会, 東北大学片平さくらホール (宮城県仙台市); 2015 年 5 月 9 日, 国内
12. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 指定難病「自己免疫性出血病 XIII/13」のイムノクロマト法による確定診断 (口頭). 第 1 回山形県血液研究会, ホテルメトロポリタン山形 (山形県山形市); 2015 年 9 月 25 日, 国内
13. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: Overlooked role of the non-catalytic B subunit for coagulation factor XIII (plasma transglutaminase) in fibrin cross-linking (ポスター). 第 18 回トランスグルタミナーゼ研究会学術集会, 理化学研究所 神戸事業所 (兵庫県神戸市); 2015 年 12 月 4 日, 国内
14. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 抗 FXIII/13 自己抗体の質量分析を用いたエピトープ解析 (ポスター). 第 18 回トランスグルタミナーゼ研究会学術集会, 理化学研究所 神戸事業所 (兵庫県神戸市); 2015 年 12 月 4 日, 国内
15. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 質量分析を用いた後天性自己免疫性出血病 FXIII/13 の原因となる自己抗体のエピトープ解析 (口頭). 第 23 回山形分子生物学セミナー, 山形大学医学部 (山形県山形市); 2015 年 12 月 21 日, 国内

16. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固 XIII 因子インヒビターの鋭敏な検出のための新規 XIII 因子活性測定法の開発 (口頭). 第 23 回山形分子生物学セミナー, 山形大学医学部 (山形県山形市); 2015 年 12 月 21 日, 国内
17. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固 XIII 因子インヒビターの鋭敏な検出の為の新規 XIII 因子活性測定法の有用性 (口頭). 第 16 回 TTM フォーラム学術集会, 大手町サンケイプラザ (東京都千代田区); 2016 年 3 月 5 日, 国内
18. 嬉野博志, 木塚遥菜, 佐野晴彦, 西岡敦二郎, 進藤岳郎, 久保田寧, 安藤寿彦, 尾崎 司, 惣宇利正善, 片山義雄, 小島研介, 一瀬白帝, 木村晋也: 広範な皮下血腫と高度の貧血を呈した真性多血症症例 (口頭). 佐賀・久留米凝固を学ぶ会, マリトピア (佐賀県佐賀市); 2016 年 5 月 27 日, 国内
19. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 自己免疫性出血病 XIII/13 の発症機序解明に向けた全エクソームシーケンズ解析および血漿プロテオーム解析 (口頭). 第 6 回トランスグルタミナーゼ研究会&日本ポリアミン学会 合同学術集会 (口頭), 仙台国際センター (宮城県仙台市); 2016 年 9 月 24 日, 国内
20. 尾崎 司, 惣宇利正善, 小川孔幸, 小林桂子, 家子正裕, 橋口照人, 山口宗一, 一瀬白帝: 後天性血友病 A (自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症) における抗第 VIII/8 因子自己抗体測定の意義 (口頭). 北日本後天性血友病診療ネットワーク学術集会・東北止血血栓研究会 合同学術集会, キャンパス・イノベーションセンター (東京都港区); 2016 年 10 月 12 日, 国内
21. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固 XIII 因子インヒビターの検出における活性測定法の比較検討 (口頭). 第 2 回山形県血液研究会, パレスグランデール (山形県山形市); 2016 年 11 月 18 日, 国内
22. 尾崎 司, 杉山大輔, 高岡勇輝, 曲 泰男, 山口宗一, 橋口照人, 北島 勲, 惣宇利正善, 一瀬白帝: イムノクロマト法を用いた自己免疫性出血病 XIII/13 と出血性後天性 XIII/13 因子欠乏症の迅速鑑別診断 (口頭). 第 17 回 TTM フォーラム学術集会, 大手町サンケイプラザ (東京都千代田区); 2017 年 3 月 4 日, 国内

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

本研究は稀少難病の検査法の開発を目的としているので、一般市民に広報することには適さなかったが、多くの難病の症例やそのご家族が読んでおられると思われる雑誌や臨床検査関係者に配布されることを目的としたパンフレットの中で、我々が創ったイムノクロマト法の実例を紹介した。

1. 一瀬白帝: 苦節 12 年! 自己免疫性出血 (血友) 病 XIII/13 (AH13) の難病指定に至る道. 難病と在宅ケア. 2016; 22(7): 7-11 (2016 年 10 月)
2. 一瀬白帝: (著書) 血液凝固第 XIII/13 因子欠乏症の分子病態と臨床検査. 神戸; シスメックス株式会社 学術本部 総 66 頁 (2017 年 1 月発行)

### (4) 特許出願

特願 2015-236432 号