

老年症候群における血液学的老化の研究 (21-30)

主任研究者 勝見 章 国立長寿医療研究センター 血液内科部 部長

研究要旨

1) 貧血はWHO基準では男性でヘモグロビン(Hb)<13.0g/dl、女性でHb<12.0g/dlと定義され、海外の報告では65歳以上の21.1%、80、90歳以上でそれぞれ30.7%、37.0%がこの基準で貧血と診断される。その一方で本邦における貧血の基準値は報告されていない。高齢者の貧血はフレイル、転倒、認知力低下、うつ状態、死亡率等との関連が報告されており、その病態像把握・治療的介入は超高齢化の進む日本において急務である。高齢者における貧血の原因は栄養性、慢性炎症、骨髄異形成症候群(MDS)等の造血器疾患等が挙げられるが、約1/3がその何れにも該当しない原因不明貧血(unexplained anemia of elderly, UAE)とされている。近年MDSにおいて高頻度に認められる*DNMT3A*、*TET2*、*ASXL1*の変異が健常高齢者の約10%にクローン性造血を起こすことが報告された。この病態はCHIP(clonal hematopoiesis of indeterminate potential)と呼ばれる。CHIP関連遺伝子変異は造血幹細胞のみならず顆粒球、単球、リンパ球にもみられ、動脈硬化性疾患など慢性炎症を伴う種々の疾患の発症率に関連があることが報告されつつある。本邦の原因不明貧血におけるこれらのCHIP関連遺伝子変異の頻度は不明であり、また変異と併存疾患発症率についても未報告である。

2) 赤血球容積分布幅(red blood cell distribution width: RDW)は赤血球の不均一性を示す指標であり慢性炎症、酸化ストレスのsurrogate markerである。高RDWとがん患者の生存期間等との関連が報告されているが認知症、サルコペニア、老年症候群の予後との関連に関する報告は少ない。RDWの包括的な老化指標としての可能性の追求は重要な研究課題である。

3) 高齢者は、がん自体あるいはがんの治療によって骨・関節・筋肉・などの運動器障害により移動機能が低下することが報告されている。高齢がん患者は多様性に富むため暦年齢以外に高齢者機能評価(Geriatric Assessment: GA)ツールが提唱されている。GAツールを用いて脆弱性を評価し、血液疾患の治療前の背景因子によって治療後の身体機能低下が予測できるかという疑問の追求が急務である。

4) 血友病は血液凝固第VIII因子または第IX因子の遺伝子異常による血液凝固異常症で

ある。血液凝固因子製剤の進歩や在宅自己注射療法の普及により血友病の生命予後は大きく改善し、平均寿命は一般男性と同等になっている。一方で加齢に伴い血友病関連合併症のみならず生活習慣病や悪性腫瘍等を発症する患者さんが増加している。海外の先行研究では高齢血友病患者では高血圧、骨粗鬆症が多い傾向にあるが、本邦での血友病患者の長期合併症に関する報告は乏しい。

これらの現状を踏まえて以下の臨床研究を計画した。

主任研究者

勝見 章	国立長寿医療研究センター	血液内科部	部長
------	--------------	-------	----

分担研究者

酒井義人	国立長寿医療研究センター	整形外科部	部長
鴨下園子	国立長寿医療研究センター	血液内科部	医師
田村彰吾	名古屋大学大学院医学系研究科		講師
安藤雄一	名古屋大学医学部附属病院化学療法部		教授
松下 正	名古屋大学医学部附属病院輸血部		教授

A. 研究目的

①高齢者貧血の病態に関する研究

A) NILS-LSA対象者における血球検査の基準値、貧血平均罹患率及び臨床的アウトカムに及ぼす影響調査

B) 高齢者貧血患者の前向き研究

C) 高齢者におけるCHIP変異の頻度と併存疾患との関連

【目的】本邦における血球検査の基準値同定と貧血罹患率推定、UAEの病態解析、CHIP関連遺伝子変異の頻度と、併存疾患との関連性を調査する。

【特色・独創的な点】貧血はフレイル、転倒、認知力低下、うつ状態、死亡率等との関連が報告されている。CHIP関連遺伝子変異は慢性炎症を伴う種々の疾患の発症率に関連があることが報告されつつあるが本邦の原因不明貧血におけるこれらのCHIP関連遺伝子変異の頻度、併存疾患発症率は不明である。

②老年症候群におけるRDW(赤血球容積分布幅)の有用性に関する研究

【目的】RDWが老年症候群の発症・予後予測因子になり得るかを検討する。

【特色・独創的な点】海外では高RDWとがん患者の生存期間、死亡率、心疾患の予後との関連が貧血の有無に関わらず報告されている。本邦においてRDWと認知症、老年症候群との関連に関する報告は極めて少ない。RDWの包括的な老化指標としての可能性の追

求は重要な研究課題である。

③高齢者がん化学療法における高齢者機能評価ツール、運動機能評価の有効性に関する研究

【目的】高齢者血液がん・固形がん患者に対して、化学療法前後のGAツール、サルコペニア評価、運動機能評価、老化指標マーカー候補の定量値と、有害事象、合併症、在院日数、生存率等との関連性を調査する。

【特色・独創的な点】日本人は生涯で2人に1人は何らかのがんに罹患する。現在では男女ともに特に75歳以上のがんの数が増加している。GAツールを用いて高齢がん患者の脆弱性を評価し、血液疾患の治療前の背景因子によって治療後の身体機能低下の予測可能性追及は重要な研究課題である。

④高齢者血液凝固異常症における予後因子探索

【目的】高齢血友病患者の長期的予後調査を行い、生活習慣病、感染症、関節症、脳血管障害、悪性腫瘍、骨粗鬆症、サルコペニアの発症率の一般健常者との比較を行う。あわせて血液凝固異常症の遺伝的素因を明らかにする。

【特色・独創的な点】

本邦での血友病患者の長期合併症に関する報告は乏しく、健常者対照群と併存疾患の有病率を比較することで晩期併存疾患の予防対策の創出が可能である。

B. 研究方法

①高齢者貧血の病態に関する研究

A)NILS-LSAデータにおける貧血基準値の同定と、貧血罹患率推定

【目的】本邦におけるHb等血球検査の基準値同定と罹患率推定

【方法】愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民（観察開始時年齢40歳から79歳）からの無作為抽出者を対象とした「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」第5次調査（2006年～2008年）と第7次調査（2010年～2012年）のいずれかに参加した40歳以上の男女のうち、解析に必要なデータに欠損のある者（約100名程度の見込み）を除いた、約2,500名を解析対象者とする。Hb基準値同定には、調査開始時に40歳以上の中高齢者のすべての参加者のうち現病歴（血液疾患、がん、腎臓病、糖尿病、子宮筋腫、子宮内膜症、甲状腺疾患）、薬剤治療（ステロイド、抗がん剤、鉄剤、ビタミンB12製剤）、検査値異常（クレアチニン高値、フェリチン低値、白血球高値、CRP高値）を除外した参加者を対象とする。性別、各年代（40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-79歳、>80歳）、全年代の血球検査（白血球数、赤血球数、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、血小板数）を取得する。平均値±3SD以上の外れ値は除き、基準値（健常者集団の95%が含まれる範囲の下限）をパラメトリック法(m-1.96s)で求める。全年代における基準値を元に各年代、全年代における貧血の罹患率を求める。さらに貧血の臨床的アウトカム（死亡率、介護認定状況等）に及ぼす影響を調査する。

B)高齢者貧血患者の前向き研究

【目的】UAEの病態解析

【方法】対象：WHO基準(男性Hb<13.0g/dl、女性Hb<12.0g/dl)で貧血と診断され、原因が特定できない65歳以上の患者さんに文書による同意の後バイオバンク登録を行う。血清エリスロポエチン、テストステロン、hepcidin濃度、鉄マーカー（フェリチン・血清鉄・UIBC・Tsat）、ビタミン（ビタミンB12、葉酸）、微量元素銅、亜鉛、セレンウム）を測定し、UAEの内訳を調査する。当科の診療規模から100例の登録を目標とする。

C)高齢者におけるCHIP変異の頻度と併存疾患との関連

【目的】本邦の高齢者におけるCHIP関連遺伝子変異の頻度と、併存疾患との関連性について調査する。

【方法】当センターバイオバンクに保存されている全ゲノムデータとジェノタイピングアレイデータ、臨床情報を利用して日本の高齢者におけるCHIP関連遺伝子変異頻度と、併存疾患発症率との関連を調査する。全ゲノムデータ1,500例、ジェノタイピングアレイデータ9,000例のうち臨床情報を有する症例を対象とする。

②老年症候群におけるRDW(赤血球容積分布幅)の有用性に関する研究

【目的】RDWが老年症候群の発症・予後予測因子になり得るかを検討する。

【方法】

A) 当センターバイオバンク検体を使用した共同研究として65歳以上の高齢者のうち認知症発症者と非発症対照者の間でRDW値とその経時的変化を調査し、RDWが老年症候群発症因子・予後予測因子になり得るかを検討する。

B) 運動器疾患治療に際し、採血によるCBC検査を行った65歳以上の高齢者を対象とする。対象疾患:骨粗鬆症性椎体骨折、腰部脊柱管狭窄症、頸髄症、慢性腰痛症

RDWは15.0%をカットオフ値として用い、高RDW患者における運動機能およびADL評価（Barthel index、EQ-5D、介護度、JOAスコア）を治療前に評価し老化指標とする。各疾患治療(手術も含む)成績とRDW値との関連を調査する。サブグループ解析として、手術治療および保存的治療別の比較、姿勢異常を考慮した比較、貧血の有無によるRDW分類を用いた解析、血小板容積分布幅（PDW）値を考慮したRDW分類による解析などを予定する。初年度である令和3年度は横断研究として3ヶ月以上疼痛が持続する慢性腰痛症患者の血液生化学所見を評価し、サルコペニア評価のための高齢者患者データベースから疼痛のない患者データを抽出し対照群とすることで、propensity score-matching法を用いて慢性腰痛患者に特徴的な臨床所見を統計学的に評価した。統計学的にはEZR（Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan）を用いて解析し、propensity score-matchingは年齢と性別を1:1で、caliper restrictionを0.2で調整した。

③高齢者機能評価ツール、運動機能評価を用いた高齢者化学療法に関する観察研究

【目的】高齢者血液がん・固形がん患者に対して、化学療法前後のGAツール、サルコペ

ニア評価、運動機能評価、抗がん剤のgrade 3・4の有害事象、感染症等の合併症、在院日数、生存率との関連性を調査する。

【方法】当センターを受診した高齢血液がん患者の治療開始前に以下の1)・4)の臨床情報を取得、治療後定期的にサルコペニア評価、EQ5D評価を行う。

- 1) 登録時基本情報：生年月日、性別、身長、体重、発症時年齢、使用中薬剤、喫煙歴、教育歴、血液生化学データ、血液マーカー
- 2) 既往歴：骨粗鬆症、高血圧、糖尿病、心疾患、高脂血症、悪性腫瘍
- 3) GAツール：G8(Geriatric 8)、IADL (Instrumental activities of daily Living)、CCI (Charlson Comorbidity index)、MINI-COG、MMSE、MNA(Mini Nutritional Assessment)、GDS(Geriatric Depression Scale)、EQ5D、居住状況、CRASH score
- 4) サルコペニア評価：骨格筋量、歩行速度、握力
- 5) 保険適応内のリハビリテーション介入による運動機能評価
- 6) 同意取得時はバイオバンク登録を行う。
- 7) 同様に名古屋大学医学部附属病院において固形がんのGAツールの有効性について検討する。

④高齢血液凝固異常症における長期予後調査と遺伝子異常探索

【目的】

- A) 高齢血友病患者の長期予後調査を行い、感染症、関節症、動脈効果関連疾患、検査値異常の発症率等を明らかにし非血友病対照群との比較を行う。
- B) ジェノタイピングアレイデータを用いた高齢血液凝固異常症の罹患率推定を行う。

【方法】

A) 65歳以上の血友病Aおよび血友病B患者から以下の臨床情報を取得する。

- ・誕生年、性別、体重、身長、就業状況、アルコール量、喫煙
- ・血友病重症度、治療薬名と使用方法、インヒビターの有無と免疫寛容療法の実施状況、関節の状況、Gilbert score、Target jointの有無、定期的なNSAIDsの使用状況
- ・HIV感染/C型肝炎の状況、移植歴、肝臓がんの有無
- ・血圧実測値、脈拍、CAVI(cardio ankle vascular index)、治療中の高血圧、家族歴、その他合併症・既往歴・手術歴・内服薬
- ・血液検査結果：LDL、HDL、総コレステロール、中性脂肪、eGFR、尿蛋白、血尿、随時血糖、HbA1c
- ・入院の有無、入院の緊急性、入院の内容、日数

B) 当センターバイオバンク検体のジェノタイピングアレイデータを検索し、日本人において血栓傾向を示す遺伝要因の頻度を同定する。高頻度変異が同定された場合には出血歴・血栓歴を調査するとともに、当該蛋白の抗凝固活性、抗原値の定量を行う。

(倫理面への配慮)

被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から臨床研究に

携わるすべての関係者が「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。厚生労働省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に規定する手続によって、本人又は家族より文書によるインフォームド・コンセントを取得の後研究を行う。

I.研究等の対象とする個人の権利擁護

患者さんのプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果から得られるいかなる情報も研究の目的以外に使用されることはない。研究結果は専門の学会あるいは科学雑誌に発表される場合があるが、その結果も被験者のプライバシーは守秘する。

II.研究等の対象となる者(本人又は家族)の理解と同意

研究の意義、目的を十分に説明し、書面による同意を得る。

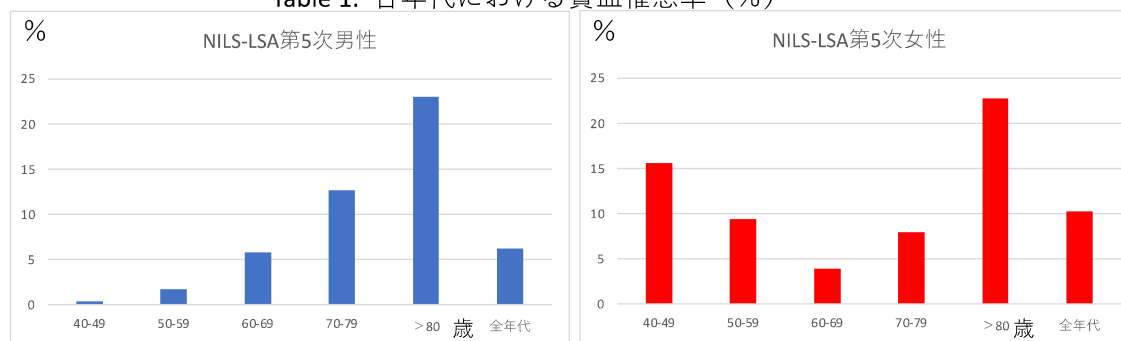
III.研究等によって生じる個人への不利益並びに危険性

結果は研究以外の目的で用いられることはなく、連結可能匿名化され、個人が特定されるような情報が公開されることはない。また、研究参加に伴う被験者への身体的負担は十分に考慮される。バイオバンクにご協力頂ける場合は本研究のために約 20ml の血液を通常の血液検査の際に余分に採取するが、それによる患者さんの不利益は殆どないものと予想される。発生した有害事象の治療は原則として通常の保険診療として行うものとする。全ての臨床研究は国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会へ申請し、承認を受けてから実施する。

C. 研究結果

- ① 高齢者貧血の病態に関する研究： 当センターを受診した65歳以上のWHO基準(男性Hb<13.0g/dl、女性Hb<12.0g/dl)での貧血と診断され病因が特定できない患者を76例登録した。このうち32例を文書による同意取得の上バイオバンク登録した。NILS-LSA第5次調査のうち除外基準にあてはまらない男性923人、女性652人から算定したHb基準値は男性13.5g/dl、女性12.0g/dlであった。第5次調査対象者2419人(男性1200人、女性1219人)における貧血の罹患率をTable 1に示す。男性の貧血罹患率は全年代で

Table 1. 各年代における貧血罹患率 (%)

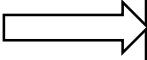
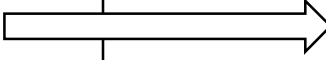


6.25%、40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-79歳、80歳以上でそれぞれ0.4%、1.7%、5.8%、12.6%、23.3%で年齢と共に明らかな上昇を認めた。女性の貧血罹患率は全年代で10.3%、40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-79歳、80歳以上でそれぞれ15.6%、9.4%、3.9%、7.9%、22.7%で二峰性分布を示し、80歳以上で急増していた。今後さらに貧血の臨床的アウトカム（死亡率、介護認定状況等）に及ぼす影響を調査予定である。また、当センターバイオバンクに保存されている全ゲノムデータとジェノタイピングアレイデータ、臨床情報を利用して日本の高齢者におけるCHIP関連遺伝子変異頻度と、併存疾患発症率との関連を調査する。全ゲノムデータ1,500例、ジェノタイピングアレイデータ9,000例のうち臨床情報を有する症例を対象とし、既にジェノタイピングアレイデータの検索は終了している。

- ② 共同研究者の酒井により研究期間内に203例の慢性腰痛患者データを収集した（CLBP群）。対照群として、データベース2,390例中、腰椎変性疾患1,195例およびその他疼痛を有する512例を除外した683例を採用した（nCLBP群）。CLBP群203例に対して年齢と性別を調整した1:1 propensity score matchingを行い、計406例で解析を行った。Mann-Whiney U検定で解析すると、CLBP群で統計学的に有意なRDW高値を認め（ $p<0.01$ ）、ヘモグロビン値やアルブミン値では両群間で有意差を認めなかった。またRDWカットオフ値である15%を超える高RDW症例もCLBP群で有意に高頻度であった。（ $p<0.01$ ）
- ③ 高齢者機能評価ツール、運動機能評価を用いた高齢者化学療法に関する観察研究：対象は、当センター血液内科を受診した65歳以上の血液がん・固形がん患者とした。化学療法前後のGAツール、サルコペニア評価、運動機能評価、老化指標マーカー候補の定量値などを測定し、抗がん剤の有害事象、合併症、在院日数、生存率との関連性を調査中である。現在までに悪性リンパ腫57例、多発性骨髄腫13例、その他6例を集積しており、今後も症例集積を進めていく予定である。共同研究者の安藤による固形がんの研究計画書は名古屋大学生命倫理委員会にて審査中である（確認番号：CRE-2021-134）。
- ④ 高齢血液凝固異常症における長期予後調査と遺伝子異常探索：分担研究者の松下により令和3年度は高齢者血友病症例の臨床データ収集およびを行った。令和5年度にかけてデータ収集継続と解析を実施する。高血圧症について、有病の定義を投薬コントロール中及び診察時血圧 140/90、収縮期または拡張期どちらか片方が満たせば有病とした。H22年度の30歳以上の日本人男性の60%、女性の45%が高血圧症と判定されている。血友病AB患者における高血圧有病率は46%であった。登録終了時には年齢調整をしたうえで統計学的解析をおこなう。血友病Aおよび血友病B症例114例のCAVI(cardio ankle vascular index)測定及び動脈硬化関連疾患の評価を行ない、非血友病対照群との比較を行なった。今後感染症、関節症の有病率についても比較検討していく。分担研究者の田村により血友病AおよびB症例の遺伝子バリエーションの探索を行っている。これまでに遺伝子解析を行った血友病患者は、血友病Aで248症例、血友病Bで90症例であり、そのうち遺伝子解析時に65歳以上であった高齢者血友病と定義される症例

は血友病Aで16例、血友病Bで5例であった。高齢者血友病Aで認めた遺伝子バリエントと重症度は、p. Arg1800His (2症例で同定、中等症1例 (FVIII:C 3.8%)、重症1例 (FVIII:C 0.8%))、p. Asp186Glu (3症例で同定、3例全例で軽症 (FVIII:C 16%, 11%, 31.9%))、p. Phe218Val (軽症 (FVIII:C 17%))、p. Cys573Gly (重症 (FVIII:C 0.8%))、p. Arg2169His (軽症 (FVIII:C 6.4%))、p. Gly498Arg (軽症 (FVIII:C 19%))、p. Ile1790del (重症 (FVIII:C 0.8%))、p. Thr314Ile (軽症 (FVIII:C 8.7%))、p. Arg612Cys (軽症 (FVIII:C 16.8%))、p. Glu1057Lys (軽症 (FVIII:C 20%))、p. Asp1260Glu (重症 (FVIII:C 0.8%))、p. Asp182Tyr (軽症 (FVIII:C 5.1%))、p. Ser308Leu (軽症 (FVIII:C 23.1%)) であった。また、高齢者血友病Bで認めた遺伝子バリエントと重症度は、p. Gly398Ser (中等症 (FIX:C 1%))、p. Gly427Arg (重症 (FIX:C <1%))、p. Arg191Cys (2症例で同定、2症例ともに中等症 (FIX:C 1%))、p. Arg191His (軽症 (FIX:C 5%)) であった。今後、解析症例数を増やし、高齢者血友病症例の遺伝子バリエントの傾向を検討していきたい。

○進捗状況と今後のロードマップ

研究項目 (主任研究者・分担研究者)	研究 1 年目	研究 2 年目	研究 3 年目
申請時のロードマップ			
倫理審査承認			
患者リクルートおよび Baseline データ取得			
追跡データ取得			
データ取りまとめ			
進捗状況と今後のロードマップ			
倫理審査承認			
患者リクルートおよび Baseline データ取得			
追跡データ取得			
データ取りまとめ			

○今までの研究成果の概要

主任研究者 分担研究者	研究 1 年目
勝見 章 (主任研究者)	対象者のバイオバンク登録 サルコペニア評価、運動機能評価、老化指標マーカー候補 の定量値の測定 評価後の対象者の抗がん剤の有害事象、合併症、在院日数、 生存率との関連性の調査
鴨下園子 (分担研究者)	サルコペニア評価、リハビリテーション効果の検討
酒井 義人 (分担研究者)	各疾患治療成績において疾患重症度と血液学的老化因子と の影響度の比較
田村 彰吾 (分担研究者)	高齢者血液凝固異常症における新規遺伝子の探索 高齢者血友病症例の遺伝子バリエーションの傾向の検討
安藤 雄一 (分担研究者)	高齢がん患者を対象に GA ツールの実施
松下 正 (分担研究者)	高齢者血友病の長期予後調査

D. 考察と結論

本研究は当センターの中長期目標のうち「バイオバンクと連携した老化・老年学に関するコホート研究」「運動器症候群などの老年病に関する診断・予防についての研究開発」に合致するものである。

NILS-LSA第5次調査対象者におけるHb基準値は男性13.5g/dl、女性12.0g/dlであり、WHO基準（男性13.0g/dl、女性12.0g/dl）に比較して男性はやや高く、女性は同一であった。本研究では男性は70-79歳で12.6%、23.3%と急激な貧血の罹患率の上昇を認めた。女性の貧血罹患率は70-79歳で7.9%、80歳以上で22.7%と80歳以上で急激な上昇が見られた。今後さらに貧血の臨床的アウトカム（死亡率、介護認定状況等）に及ぼす影響、高齢者貧血患者の前向き研究の症例集積、CHIP変異の頻度と併存疾患との関連につき調査を進めていく。

RDWは赤血球の産生や循環内半減期の変化を示すことから、加齢に伴う慢性炎症や酸化ストレスを反映し、悪性腫瘍や重度心疾患による生命予後に影響すると報告されている。本研究において慢性腰痛においてもRDWのバイオマーカーとしての有用性が示唆されたことは、慢性腰痛における炎症性サイトカインの関与の報告から大変興味深い。今後の研究で、加齢に伴う炎症が関与すると考えられる高齢者運動器疾患または慢性炎症が治療効果に関連する疾患の特異的な治療法の開発に役立つ可能性を秘めていると考えられ、引き続きデータ収集と解析を進めていきたい。

本研究を遂行することにより、高齢者貧血の3分の1を占めるUAEの病態解明につながる可能性があり、これは貧血治療が老年症候群の予防につながるかどうかという新たな研究テーマの基礎となりうる。またRDWによる層別化を種々の疾患に拡大し、包括的な老化指標の策定に寄与できることが期待される。さらに高齢血液がん患者の身体的、機能的、社会的な側面から健康状態を評価し、明らかになった問題に対して多職種で連携して介入するシステム構築の基礎となりうる。本研究による多角的な評価からエビデンスが加われば、高齢がん患者における安全かつ効果的ながん薬物療法の実施に寄与するであろう。出血・血栓傾向には民族差が見られる。本邦における高齢者血友病患者の予後調査をすることにより、日本における高頻度の併存疾患に関する知見を得ることができ、予防的アプローチのための基礎となりうる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. F9 mRNA splicing aberration due to a deep Intronic structural variation in a patient with moderate hemophilia B. Odaira K, Kawashima F, Tamura S, Suzuki N, Tokoro M, Hayakawa Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Takagi A, Katsumi A, Matsushita T, Shima M, Nogami K, Kojima T, Hayakawa F. *Thromb Res.* 2022 May;213:91-96. doi: 10.1016/j.thromres.2022.03.010. Epub 2022 Mar 15.
2. Periosteum-derived podoplanin-expressing stromal cells regulate nascent vascularization during epiphyseal marrow development. Tamura S, Mukaide M, Katsuragi Y, Fujii W, Odaira K, Suzuki N, Tsukiji N, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Katsumi A, Takagi A, Ikeda K, Ueyama J, Hirayama M, Suzuki-Inoue K, Matsushita T, Kojima T, Hayakawa F. *J Biol Chem.* 2022 Mar 15;298(5):101833. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101833. Online ahead of print.
3. Development and validation of a novel qualitative test for plasma fibrinogen utilizing clot waveform analysis. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Kurono H, Arai N, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. *Sci Rep.* 2022 Jan 21;12(1):434. doi: 10.1038/s41598-021-04464-5.
4. Protein S-Leu17Pro disrupts the hydrophobicity of its signal peptide causing a proteasome-dependent degradation. Okada K, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Mukaide M, Fujii W, Katsuragi Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Katsumi A, Matsushita T, Kojima T, Hayakawa F. *Thromb Res.* 2021 Dec 21;210:26-32. doi: 10.1016/j.thromres.
5. Elevated red blood cell distribution width is associated with poor outcome in osteoporotic vertebral fracture. Sakai Y, Wakao N, Matsui H, Watanabe T, Iida H, Katsumi A. *J Bone Miner Metab.* 2021 Nov;39(6):1048-1057. doi: 10.1007/s00774-021-01242-1. Epub 2021 Jul 1.
6. Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A review. Katsumi A, Abe A, Tamura S, Matsushita T. *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Jul;21(7):549-554. doi: 10.1111/ggi.14183. Epub 2021 Jun 3.
7. Essential role of a carboxyl-terminal α -helix motif in the secretion of coagulation factor XI. Hayakawa Y, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Tokoro M, Kawashima F, Hayakawa F, Takagi A, Katsumi A, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T. *J Thromb Haemost.* 2021 Apr;19(4):920-930. doi: 10.1111/jth.15242. Epub 2021 Feb 10.

2. 学会発表

1. 勝見 章 がん関連血栓症の治療（本邦と欧米のエビデンスの現状）シンポジウム 4 第4回日本腫瘍循環器学会学術集会 2021/10/12 （オンライン）
2. Outcomes of SCT for MDS pts registered in a prospective observational study;

JALSG-CS-11-MDS-SCT Noriharu Nakagawa, Ken Ishiyama, Kensuke Usuki, Satoru Takada, Tatsuki Tomikawa, Hiroshi Handa, Yuna Katsuoka, Daiki Hirano, Nobuo Sezaki, Masahiko Sumi, Shin Fujisawa, Yasuhiro Taniguchi, Hiroyoshi Ichihara, Takuro Yoshimura, Eiichi Otsuka, Ken Takase, Yoko Suehiro, Shuichi Ota, Tomohiro Kajiguchi, Tomoya Maeda, Masahide Yamamoto, Shigeki Ohtake, Akira Katsumi, Hitoshi Kiyoi, Itaru Matsumura, Yasushi Miyazaki 第 83 回日本血液内科部学会学術集会 2021/9/23～25 (オンライン)

3. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in the elderly Sonoko Kamoshita, Akira Katsumi 第 83 回日本血液学会学術集会 2021/9/23～25(オンライン)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし