

200936123A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**特発性造血障害患者生体試料の安定的収集法の  
確立による鉄代謝異常関連造血障害の解析**

平成21年度

研究報告書

研究代表者

**高後 裕**

平成22（2010）年3月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

特発性造血障害患者生体試料の安定的収集法の確立による鉄代謝異常関連造血障害の解析

平成21年度

研究報告書

目 次

---

I. 研究報告	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	15
III. 研究成果の刊行物 別刷	

---

## I. 研究報告

特発性造血障害患者生体試料の安定的収集法の確立による鉄代謝異常関連造血障害の解析

研究代表者 高後 裕 旭川医科大学 教授

**研究要旨：**

本研究は、鉄代謝異常関連造血障害を解析し、鉄代謝制御による特発性造血障害治療に関するデータを集積することを目的としたものである。試料収集システムに関しては、難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班（小澤敬也班長）」との連携をとり生体試料（血清）の一括保管管理体制を整備し、安全かつ確実な検体搬送および貯蔵手順を含め生体試料の収集を開始できるよう準備を進めた。また、その解析システムの整備・確立としては、これまで本邦で測定が行われてこなかった血清 NTBI ならびに 3 種類の存在が確認されているヘプシジン・アイソフォームの同時定量システムを立ち上げた。その解析から得られた健常人の血清 NTBI 値（男性  $0.206 \pm 0.091 \mu\text{M Fe}$ 、女性  $0.212 \pm 0.095 \mu\text{M Fe}$ ）ならびにヘプシジンの各アイソフォーム濃度（hepc-20：男性  $3.767 \pm 2.565 \text{ ng/ml}$ 、女性  $1.387 \pm 1.882 \text{ ng/ml}$ 、hepc-22：男性  $1.212 \pm 0.574 \text{ ng/ml}$ 、女性  $0.102 \pm 0.519 \text{ ng/ml}$ 、hepc-25：男性  $16.240 \pm 12.940 \text{ ng/ml}$ 、女性  $8.159 \pm 13.830 \text{ ng/ml}$ ）を基に、本臨床研究の対象疾患における病態と鉄代謝の関係について世界的に新しい貴重な情報を生み出す準備を整えることができた。

**研究分担者：**

生 田 克哉、旭川医科大学、助教  
佐々木 勝則、旭川医科大学、特任准教授  
鈴木 隆浩、自治医科大学、講師

**A. 研究目的**

骨髄不全症候群や輸血後鉄過剰症における NTBI やヘプシジンの動態は、ほとんど解明されていない。そのため、難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班（小澤敬也班長）」と連携し、(1)特発性造血障害患者鉄代謝関連異常を安定的に測定するための試料収集システムを構築するとともに、(2)新規に確立した血清中の NTBI とヘプシジンの測定系により、鉄代謝異常関連造血障害を解析し、鉄代謝制御による特発性造血障害治

療に関するデータを集積する。

骨髄不全症候群や輸血依存性の患者の体内では、鉄動態の崩れがあると考えられているが、詳細は全くわかっておらず、一般の鉄代謝マーカーの検討だけでも臨床的価値が高いと考えられる。今回はさらに、これまで類を見ない NTBI やヘプシジン測定も含めた検討を計画しており、極めて意義が高いものと考えられる。現段階では NTBI が増加していることが予想され、それが本研究で明らかになれば、例えば鉄キレート療法によって NTBI を除去することで造血障害を含めた各種臓器障害を軽減させることへの根拠にもなりうると考えられる。またヘプシジンに関しては、体内での鉄量の増加に伴い上昇していることが考えられるが、こうした疾患群においてヘプシ

ジンがよい臨床的マーカーになりうる可能性がある。

原因が不明で、根本的な治療法が確立していない難治性疾患に対しての進行阻止や機能回復・再生を目指した画期的な診断・治療法の開発を行い、患者のQOLの向上をはかることを目的とした事業課題にマッチした研究であると考える。

## B. 研究方法

### 【収集システム】

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」(班長:自治医科大学:小澤敬也)において、鉄過剰症に関する臨床研究として、「骨髄不全症候群患者における体内鉄動態に関する臨床研究」、および「輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の有用性(臓器障害の予防改善効果)に関する臨床研究」の二つが計画されている。我々は、これらの臨床研究の連携研究として、特発性造血障害患者の鉄動態を従来よりも詳細にとらえ過剰鉄の造血異常に対する関与を明らかにするために、血清中のNTBIとヘプシジンの測定が必要と考え、それを目的として生体試料の収集システムと測定系の構築を進める(図1)。

### 【研究施設、現在の研究環境の状況】

NTBIに関しては当講座の基礎臨床研究棟にnon-metal high performance liquid chromatography (HPLC)を用いた定量システムを導入し準備を進めた。これまで本システムで疑問視されていた低濃度領域の定量性に関してその問題点を明白にし、改善することで検出感度の向上、安定した測定システムを構築することができてきた(図2)。引き続きNTBIの検出感度を上げる努力を継続しており、

現段階においてもこれまで検出が難しかった健常人血清 NTBI 値を求めることが可能となっており、信頼性のあるデータを算出している段階にあるといえる。一方、ヘプシジンに関しては3種類の isoforms (hepcidin-20, -22, -25) を同時定量可能とした liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) 法を開発した(図3)。

### 【生体試料の取り扱い】

末梢血は採血後1時間以内に血清分離を行い、適当量を分注し-30°Cにて一旦凍結保存した後、研究代表者の当講座にて一括収集、保管、管理した。保管管理に関しては専用の冷凍庫を準備し、扉には施錠を施した。この冷凍庫は暗証番号式ドアロック設置の部屋に固定し、試料の紛失防止策を講じた。

測定直前に血清を解凍し、NTBIならびにヘプシジン測定のための前処置をそれぞれ行い測定システムにアプライした。

### 【基本デザイン】

「骨髄不全症候群患者における体内鉄動態に関する臨床研究」における基本デザインは症例登録前と観察終了時にそれぞれNTBIならびにヘプシジンを測定する。目標症例数は100例であり、試料数はのべ200検体になる予定である。得られた鉄に関するマーカー、臨床検査値を骨髄不全症候群の各疾患で比較し、各疾患における鉄動態の差異を検討する。一方、「輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の有用性(臓器障害の予防改善効果)に関する臨床研究」における基本デザインは治療前と治療開始2週間後、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後および12ヶ月後にそれぞれNTBIならびにヘプシジンを測定する。目標症例数は40症例であり、試料数はのべ240検体になる予定である。骨髄異形成症候群(MDS)におけ

生体試料等の収集に関する研究

【申請研究課題】(高後 裕)  
特発性造血障害患者生体試料の安定的収集法の確立による鉄代謝異常関連造血障害の解析

具体的な目標

【研究目的】

- (1) 特発性造血障害患者鉄代謝関連異常を安定的に測定するための試料収集システムの構築
- (2) 血清中のNTBIとヘプシジンの測定系により、鉄代謝異常関連造血障害を解析し、鉄代謝制御による特発性造血障害治療に関するデータを集積

目標達成のための具体的な内容

【対象患者】

- (1) 骨髄不全症候群患者
- (2) 鉄過剰症治療患者

【研究内容:独創性と新規性】

- ・ 安定的に生体試料を収集し、保管し、管理する体制を構築する
- ・ NTBI,ヘプシジン測定法の高感度・標準化
- ・ 鉄バイオマーカーの有用性評価

【準備状況:実現性と即効性⇒2つの新規測定システムを準備】

- ・ NTBI測定用高感度non-metal HPLCシステム
- ・ ヘプシジン測定法としてLC-tandem MS/MSシステム

調査研究

特発性造血障害に関する調査研究班  
(班長:小澤敬也)

「鉄過剰症に関する臨床研究」  
(分担研究)

- (1) 骨髄不全症候群患者における体内鉄動態に関する臨床研究
- (2) 輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の有効性(臓器障害の予防改善効果)に関する臨床研究

全国研究協力施設  
(10施設)

:研究協力者として参加

【期待される効果】

- ・ 患者治療の改善
- ・ 患者QOLの向上

【期待される成果】

- ・ 安定的な鉄代謝関連マーカー測定のための試料収集
- ・ 新たな診断法の確立

研究者との情報交換、  
技術的支援等の連携

研究対象  
の共有

生体試料の  
前処置・  
安定搬送

図1 生体試料収集システム

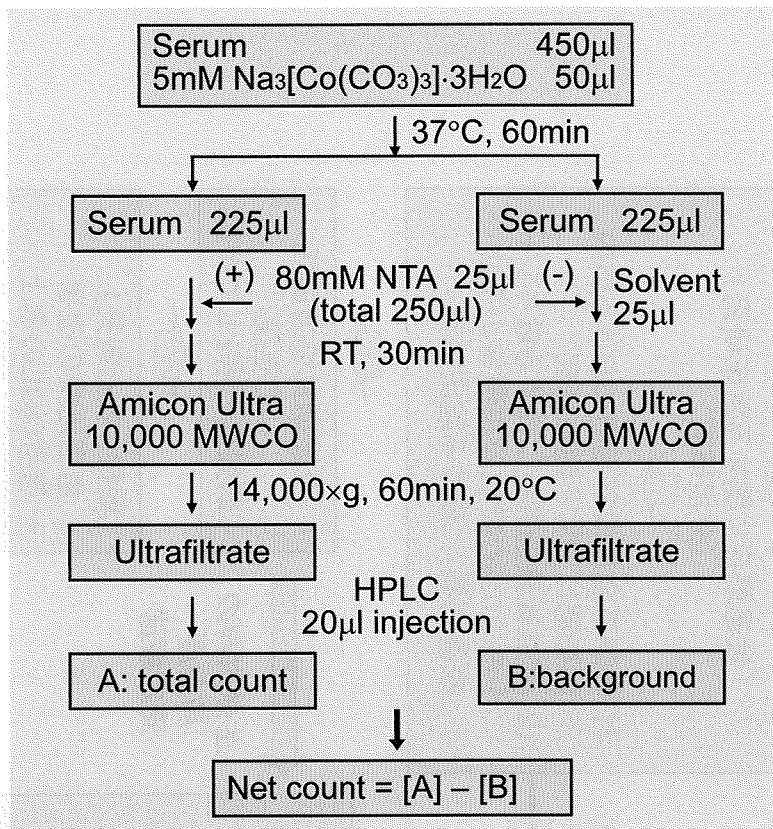


図2 Non-metal HPLC を用いた血清 NTBI の 定量

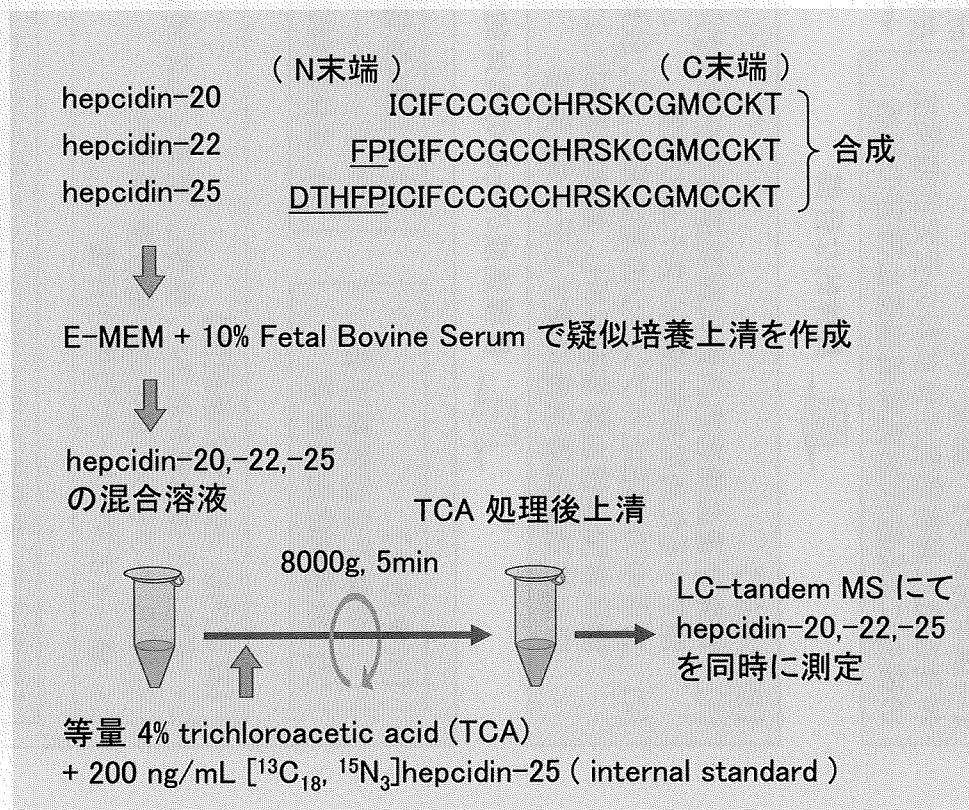


図3 LC tandem MS によるヘプシジン・アイソフォームの同時定量法

る反応と治療効果の評価に関する国際ワーキンググループ基準に基づき、造血能の改善について、①赤血球系評価、②血小板評価、③好中球評価を行う。

#### 【役割分担】

研究代表者（高後裕）は「特発性造血障害に関する調査研究班」（班長：自治医科大学：小澤敬也）との密な連携を取り、当該研究の統括を行う。研究分担者（生田克哉）は研究代表者を補佐し、生体試料の収集とヘプシジン測定の共同研究者との連携、測定結果の管理を行う。研究分担者（佐々木勝則）は生体試料の保管と管理、NTBI 測定を担当する。研究分担者（鈴木隆浩）は生体試料の収集および試料情報管理を担当する。

#### 【倫理面への配慮】

対象患者には、当施設を含め、参加施設の各主治医から直接説明同意書を手渡して説明し、文書で同意を頂く。対象患者に関しては、日常の診療の一部として必ず施行している採血の際に合わせて本研究用の血液を採取させていただく形とし、本研究のためだけに採血での苦痛や不利益が生じることがないように十分配慮する。当科へ血清が届く際にはすでに個人情報破棄して記号化された形で送られ、個人情報が流出しないように十分配慮する。健常人に関しても末梢血血算や各種生化学検査、NTBI およびヘプシジンを測定するが、患者群と同様に個人情報は破棄した形をとり、個人情報の流出がないように配慮した。なお、日常診療上必要な検査項目以外の本研究で測定する検査項目に関しては、研究者および共同研究者で全て負担し、患者側に費用がかかることはない。

臨床研究の倫理指針に基づき、研究者および研究協力者の施設の倫理委員会の承認を得

ることとし、研究代表者所属の施設においては平成 21 年 4 月に倫理委員会の認可を得た。

### C. 研究結果

#### 【収集システム】

難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」では「骨髄不全症候群患者における体内鉄動態」および「輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の有用性（臓器障害の予防改善効果）」の二つの臨床研究が計画された。図 1 に示したように、我々はこれらの臨床研究と連携し、安定的で効率的な全国研究機関と協力した試料収集システムの確立を進めてきた。難治性疾患はその希少性から関連疾患の患者登録、生体試料の収集には長い時間を必要とすることから、本収集システムの運用が研究期間（平成 21 年度単年）内で終了するものでなく、平成 22 年度以降も継続する必要がある。

【NTBI 測定】 Nonmetallic PEEK (polyether-ethylketone) tube を用いた 2796 BioSeparation Module with 2998 Photodiode Array Detector (Waters) に、OmniSpher 5 C18, G100 × 3 Repl, glass column with ChromSep guard column SS (Varian) を装着した non-metal HPLC システムを構築した。これまで本システムで疑問視されていた低濃度領域の定量性に関してその問題点を明白にし、改善することで検出感度の向上、安定した測定システム（検出レンジ：~10  $\mu\text{M Fe}$ ）を構築することができた。その結果、健常人血清 NTBI 値を求めることが可能となり（図 4）、男性：0.206  $\pm$  0.091  $\mu\text{M Fe}$  (n=20)、女性：0.212  $\pm$  0.095  $\mu\text{M Fe}$  (n=16) という平均値を得ることができた（表 1）。この健常人血清 NTBI 値は、年齢、血清クレアチニン値、血清フェリチン値、ト



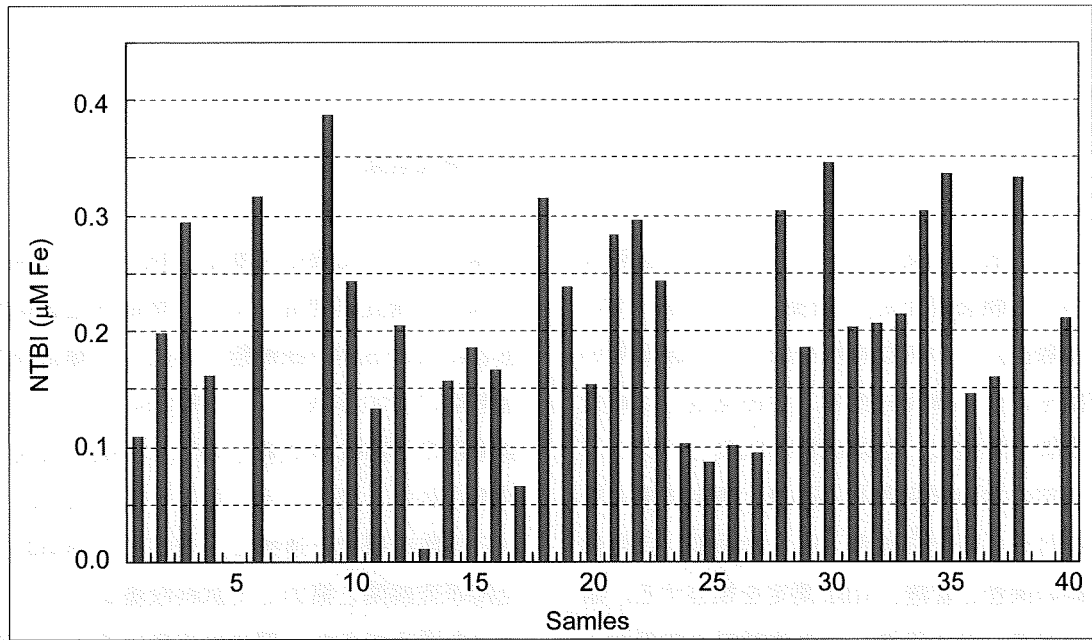


図4 健常人の血清 NTBI 値

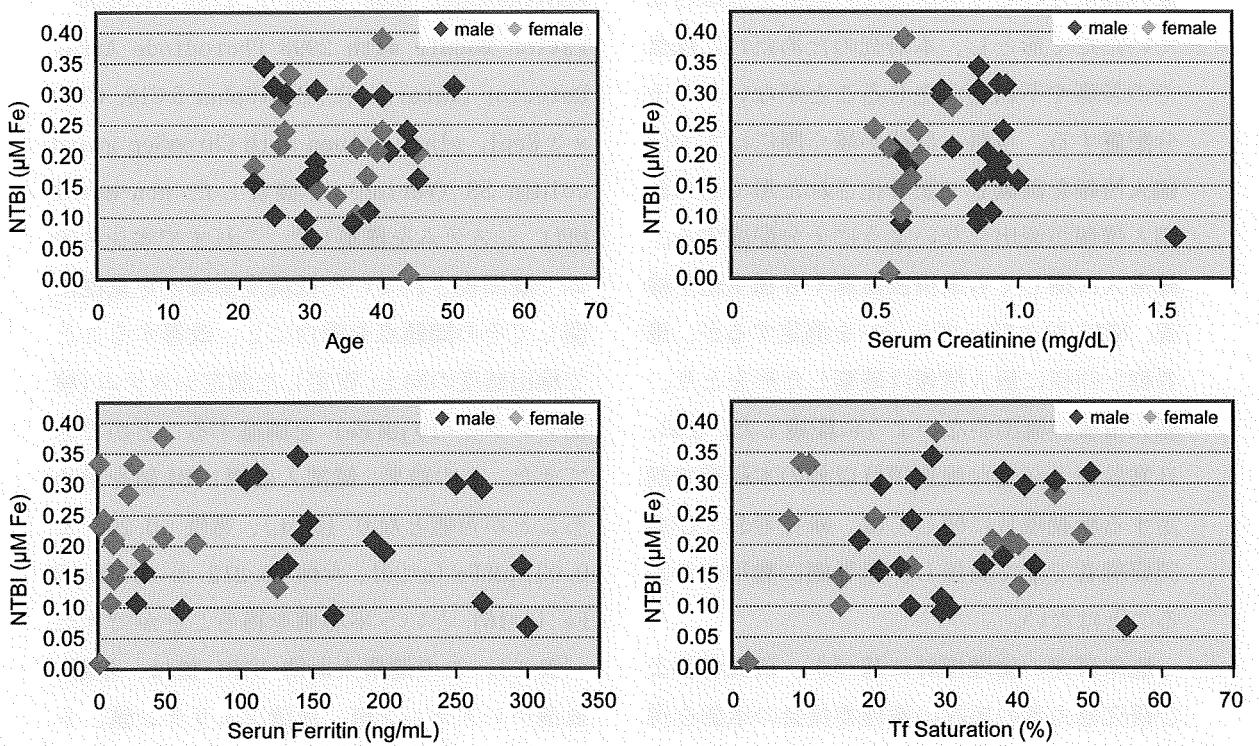


図5 NTBI 値と年齢、血清クレアチニン値、血清フェリチン値、トランスフェリン飽和率との相関図

ランスフェリン飽和率のいずれとも明らかな相関を認めなかった (図5)。

【ヘプシジン測定】API4000QTRAP (Applied Biosystems) に UPLC ACQUITY™ systems (Waters) を組み合わせた LC-MS/MS を構築し、ヘプシジン産生臓器である肝臓をその由来とする各種肝がん細胞株の培養上清を用いて測定条件の探索を行った。その結果、3種類の isoforms (hepc-20、hepc-22、hepc-25 と略す) の同時定量を世界で初めて成功させた。この条件下で健常人血清ヘプシジン濃度を isoform 別に求めたところ (図6)、hepc-20: 男性  $3.767 \pm 2.565$  ng/ml (n=21)、女性  $1.387 \pm 1.882$  ng/ml (n=19)、hepc-22: 男性  $1.212 \pm 0.574$  ng/ml、女性  $0.102 \pm 0.519$  ng/ml、hepc-25: 男性  $16.240 \pm 12.940$  ng/ml、女性  $8.159 \pm 13.830$  ng/ml であった (表1)。各 isoform 間の相関を調べてみると、hepc-22/hepc-20 は  $R^2=0.7544$ 、hepc-25/hepc-20 は  $R^2=0.5514$  および hepc-25/hepc-22 は  $R^2=0.6754$  であり (図7)、いずれも正の相関を示したことから、hepc-20、hepc-22 および hepc-25 の3種類の isoform は単一の分子から順次消化された truncated form である可能性が示唆される。血清フェリチン値との相関をみてみると、ferritin/hepc-20 は  $R^2=0.7046$ 、ferritin/hepc-22 は  $R^2=0.6604$  および ferritin/hepc-25 は  $R^2=0.5898$  であり、いずれも正の相関を示した。血清クレアチニン値との相関を検討したところ、Creatinin/hepc-20 で  $R^2=0.5395$  と正の相関を示した。一方、hepc-22 ならびに hepc-25 は血清クレアチニンと明らかな相関は認められなかった (図8)。

#### D. 考察

生体にとって鉄は必要不可欠であるが、過

剰に存在すると毒性を示す。そのため、血液中で鉄はトランスフェリン (transferrin: Tf) に結合し毒性を示さないようにされているが、何らかの原因で鉄過剰状態に陥ると、血液中に Tf に結合していない非 Tf 結合鉄 (non-transferrin-bound iron: NTBI) が出現する。従って NTBI 測定は臨床的に重要だが、国内で測定した報告はない。その理由は NTBI を含む鉄関連バイオマーカーは極めて不安定なものが多く、試料の収集、搬送、貯蔵、 banking はもとより、その測定法も厳密な標準化が困難であったことによる。これまでのところ、使用する蒸留水や試薬に混在する鉄によりベースラインが引き上げられ、不安定な測定系となっていることが判明した。そこで、Chelex 100 やポリアミン系樹脂による除鉄処理を行いバックグラウンドを低減させることに成功した。結果、健常人における血中 NTBI 値を信頼性の高い数値として定量、表記することが可能となった。今回得られた健常人血清 NTBI 値が血清クレアチニン値、血清フェリチン値、トランスフェリン飽和率のいずれとも相関を示さなかったことより、体内鉄動態を把握する新しい指標となる可能性が考えられる。

一方、ヘプシジンに関してはこれまで報告されている3種類の isoform を同時に定量できるシステムが立ち上がったことより、これまでその機能が正しく評価されていなかった各種 isoform と病態との関係について新しい知見が得られるものと考えられる。LC-MS/MS にて得られた健常人血清中の3 isoforms の各濃度が血清フェリチン値と相関を示したことから、鉄代謝異常の病態把握、診断、疾患のモニタリング、判断基準に有用であると判断できる。さらに、血清の hepc-20

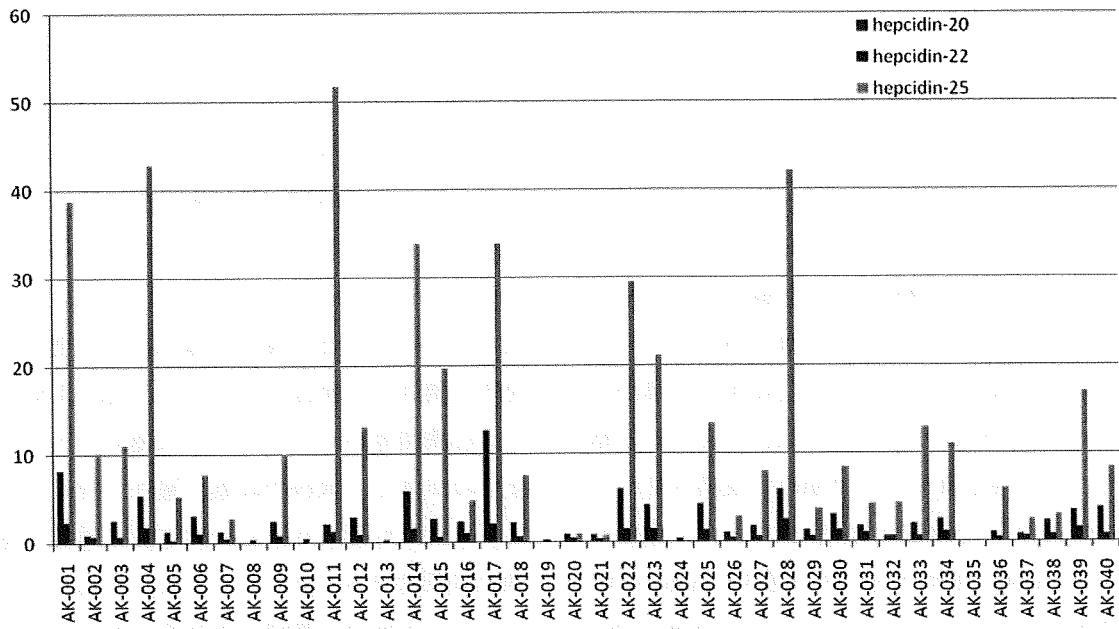


図6 健常人血清中のアイソフォーム別ヘプシジン濃度

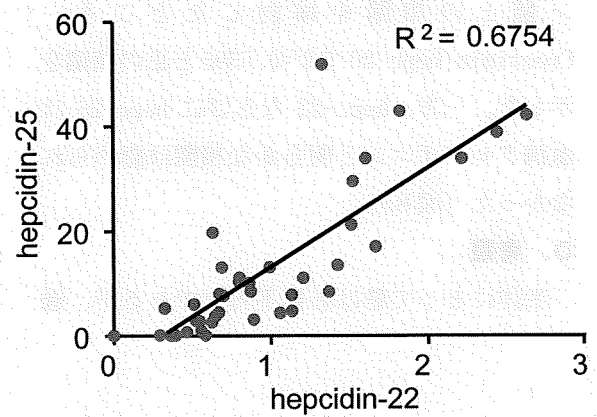
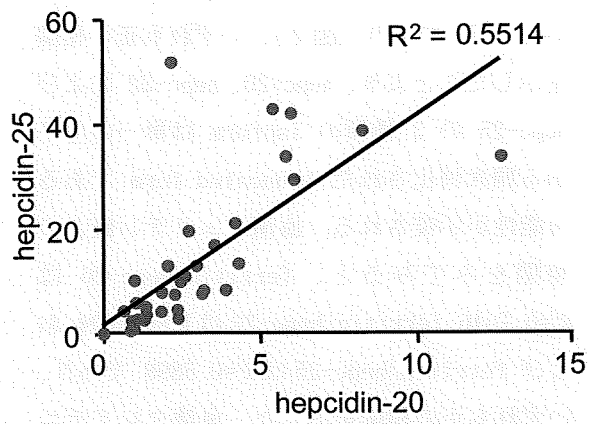
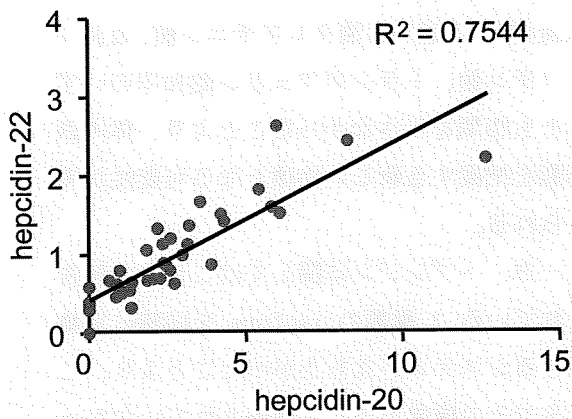


図7 Hepcidin isoform 間の相関関係

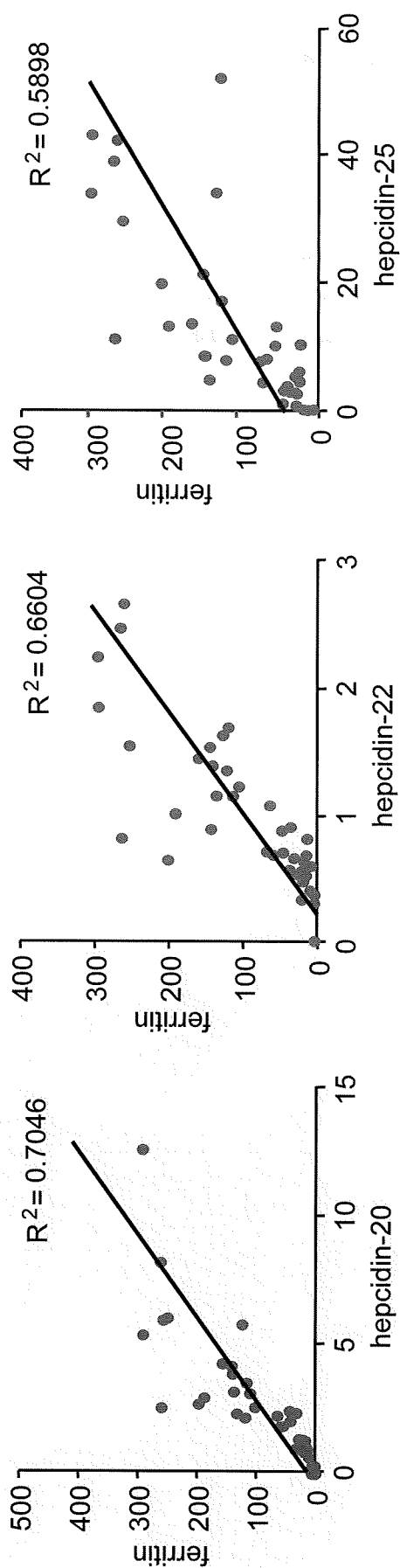
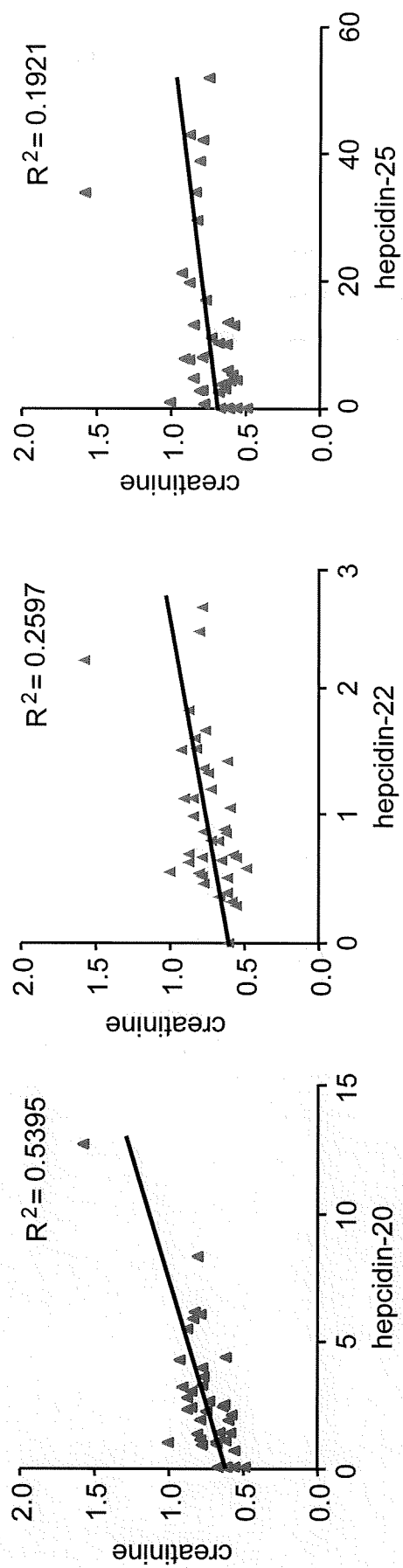


図8 Hepcidin isoform と血清フェリチン値、血清クレアチニン値との相関関係

表1 健常人における血清 NTBI 値および各種ヘプシジン・アイソフォーム濃度

Sex	Values	NTBI ( $\mu\text{M Fe}$ )	Hepcidin (ng/mL)		
			hepc-20	hepc-22	hepc-25
Male	Average	$0.206 \pm 0.091$	$3.767 \pm 2.565$	$1.212 \pm 0.574$	$16.240 \pm 12.940$
	Range	$0.065 - 0.346$	$2.599 - 4.935$	$0.956 - 1.479$	$10.350 - 22.130$
Female	Average	$0.212 \pm 0.095$	$1.387 \pm 1.882$	$0.102 \pm 0.519$	$8.159 \pm 13.830$
	Range	$0.011 - 0.387$	$0.480 - 2.294$	$0.452 - 0.953$	$1.492 - 14.830$

値については腎機能との関係を示唆する結果であり、さらなる解析を期待するものである。

倫理面での配慮という点に関して、操作・作業内容に関する標準作業手順書 (SOP; standard operating procedure) を作成しすべての工程を明確にし、使用した機器、試薬等を記録に残し、トレーサビリティが可能な状況を構築し、得られた測定データの信頼性を確保していく必要がある。さらに、収集した試料の紛失や他の研究への横流しなどを防止する目的で在庫・保管状況をいつでも確認できるよう記録簿の作成と第三者による定期的な確認が必要である点は、今後改善をしていく部分である。

難治性疾患はその希少性から関連疾患の患者登録、生体試料の収集には長い時間を必要とする。しかし、画期的な診断法ならびに根本的な治療法の確立に向けては、臨床研究とのさらなる強力な連携体制の維持と、全国研究機関と協力した試料収集を継続することが重要であり、今後も本研究内容を続ける必要がある。

## E. 結論

試料収集システムに関しては、難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班 (小澤敬也班長)」との連携をとり生体試料 (血清) の一括保管管理体制を整備し、安全かつ確実な検体搬送および貯蔵手順を含め生体試料の収集を開始できるよう準備を進めた。また、その解析システムの整備・確立として、これまで本邦で測定が行われてこなかった血清 NTBI ならびに3種類の存在が確認されているヘプシジン・アイソフォームの同時定量システムを立ち上げた。本解析から得られた健常人の血清 NTBI 値ならびにヘプ

シジン (hepc-20, hepc-22, hepc-25) 濃度を基に、本臨床研究の対象疾患における病態と鉄代謝の関係について世界的に新しい貴重な情報を生み出す準備を整えることができた。

原因が不明で、根本的な治療法が確立していない難治性疾患に対しての進行阻止や機能回復・再生を目指した画期的な診断法ならびに根本的な治療法の確立に向けては、臨床研究とのさらなる強力な連携体制の維持と、全国研究機関と協力した試料収集を継続することが重要であり、今後も本研究内容を続ける必要がある。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Ikuta K, Yersin A, Ikai A, Aisen P, Kohgo Y ; Characterization of the interaction between differric transferrin and transferrin receptor 2 by functional assays and atomic force microscopy. *J Mol Biol*, 2010;397:375-384
- Hosoki T., Ikuta K., Shimonaka Y., Sasaki Y., Yasuno H., Sato K., Ohtake T., Sasaki K., Torimoto Y., Saito K. and Kohgo Y : Heterogeneous expressions of hepcidin isoforms in hepatoma-derived cells detected using simultaneous LC-MS/MS. *Proteomics - Clinical Applications* -, 2009; 3(11):1256-1264
- 生田克哉 ; 生体内鉄代謝からみた腎性貧血. *日本透析医学会雑誌* 2009年 42(11):815-817
- 生田克哉、鳥本悦宏、高後裕 ; 輸血後鉄

過剰症の病態と症状. 血液・腫瘍科 2009年11月号 59(5):522-527

- 生田克哉、高後裕;鉄代謝. 総合臨床 2009年8月号 58(8):1692-1697

- 生田克哉、高後裕;鉄代謝の制御機構. 成人病と生活習慣病 2009年7月号 39(7):798-802

- 生田克哉、鳥本悦宏、高後裕;鉄代謝からみた赤血球造血の分子機構をさぐる. 分子細胞治療 2009年8(1):3-9

- 生田克哉、佐々木勝則、鳥本悦宏、高後裕;生体内不安定鉄と鉄毒性と鉄キレート療法. 血液フロンティア 2009年2月号 19(2):31-39

- 岡部寛、鈴木隆浩、大森司、森政樹、上原英輔、畑野かおる、上田真寿、松山智洋、外島正樹、尾崎勝俊、永井正、室井一男、小澤敬也;輸血後鉄過剰症に対するICL670(deferasirox)投与により造血能の回復が得られた骨髄異形成症候群. 臨床血液 2009年11月号 50(11):1626-1629

## 2. 学会発表

### 1) 海外

- 51<sup>st</sup> ASH Annual Meeting (2009.12.5-8, New Orleans)  
Diferric transferrin-sensitized hepcidin upregulation in human hepatoma-derived cell line is differentially controlled in each isoform 20, 22, 25; confirmation by a novel simultaneous quantification by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Katsuya Ikuta, Takaaki Hosoki, Yasushi Shimonaka, Yusuke Sasaki, Hideyuki Yasuno, Takaaki Ohtake, Katsunori Sasaki, Yoshihiro Torimoto, Keiji Saito, Yutaka Kohgo (Poster)

- 2009 IBIS Meeting BioIron (2009.06.07-11, Portugal)

A novel simultaneous quantitative method for hepcidin isoforms using liquid chromatography tandem mass spectrometry. Katsuya Ikuta, Yasushi Shimonaka, Takaaki Hosoki, Yusuke Sasaki, Hideyuki Yasuno, Takaaki Ohtake, Katsunori Sasaki, Yoshihiro Torimoto, Keiji Saito, Yutaka Kohgo (Poster)

- Asia Pacific Iron Academy Conference 2009 (2009.11.26-29, Chiang Mai)  
Evaluation and monitoring of body iron. Yutaka Kohgo (Oral Presentation)

### 2) 国内

- 第33回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 (2009.09.12-13, 倉敷)  
Non-metal HPLC を用いた高感度 NTBI 測定法の確立—健常人および鉄過剰症患者の NTBI 測定— 佐々木勝則、高後裕、大竹孝明、生田克哉、鳥本悦宏 (口頭発表)
- 第71回日本血液学会学術集会 (2009.10.23-25, 京都)

A novel simultaneous quantification of hepcidin isoforms by liquid chromatography-mass spectrometry. Katsuya Ikuta, Yasushi Shimonaka, Takaaki Hosoki, Yusuke Sasaki, Hideyuki Yasuno, Naoka Okamura, Motohiro Shindo, Takaaki Ohtake, Katsunori Sasaki, Yoshihiro Torimoto, Keiji Saito, Yutaka Kohgo (ポスター発表)

## H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

PCT 出願、国際出願番号:PCT/JP2009/004765、

国際出願日：2009年9月18日

発明人：高後裕、生田克哉、佐々木勝則、

西田雄三、発明の名称：鉄キレート剤及び

その製造方法、並びに鉄イオンの定量・補

足方法、基礎出願番号：特願 2008-243095

号、基礎出願日：2008年9月22日

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし



## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
生田克哉 高後裕	生体内鉄代謝の機構	日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会 編	鉄剤の適正使用による貧血治療方針改訂[第2版]	響文社	日本	2009	2-3
生田克哉 高後裕	鉄代謝のバイオマーカー	日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会 編	鉄剤の適正使用による貧血治療方針改訂[第2版]	響文社	日本	2009	64-65
鈴木隆浩	赤血球系経口鉄キレート剤と輸血後鉄過剰症の診療ガイド	高久史磨 小澤敬也 坂田洋一 金倉 讓 小島勢二	Annual Review 血液 2009	中外医学社	日本	2009	81-88

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikuta K, Yersin A, Ikai A, Aisen P, Kohgo Y	Characterization of the interaction between diferric transferrin and transferrin receptor 2 by functional assays and atomic force microscopy.	J Mol Biol	397	375-384	2010
Hosoki T, Ikuta K, Shimonaka Y, Sasaki Y, Yasuno H, Sato K, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y, Saito K, Kohgo Y	Heterogeneous expressions of hepcidin isoforms in hepatoma-derived cells detected using simultaneous LC-MS/MS.	Proteomics -Clinical Applications-	3	1256-1264	2009

生田克哉	鉄代謝の分子機構	日本検査血液学会雑誌	10	323-333	2009
生田克哉	生体内鉄代謝からみた腎性貧血	日本透析医学会雑誌	42	815-817	2009
生田克哉, 鳥本悦宏, 高後裕	輸血後鉄過剰症の病態と症状	血液・腫瘍科	59	522-527	2009
生田克哉, 高後裕	鉄代謝	総合臨床	58	1692-1697	2009
生田克哉, 高後裕	鉄代謝の制御機構	成人病と生活習慣病	39	798-802	2009
生田克哉, 鳥本悦宏, 高後裕	鉄代謝からみた赤血球造血の分子機構をさぐる	分子細胞治療	8	3-9	2009
生田克哉, 佐々木勝則, 鳥本悦宏, 高後裕	生体内不安定鉄と鉄毒性と鉄キレート療法	血液フロンティア	19	31-39	2009
岡部寛, 鈴木隆浩, 大森司, 森政樹, 上原英輔, 畑野かおる, 上田真寿, 松山智洋, 外島正樹, 尾崎勝俊, 永井正, 室井一男, 小澤敬也	輸血後鉄過剰症に対するICL670 (deferasirox) 投与により造血能の回復が得られた骨髄異形成症候群	臨床血液	50	1626-1629	2009

### III. 研究成果の刊行物 別刷