

201024075A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ヘモクロマトーシスの実態調査と診断基準作成

平成22年度

研究報告書

研究代表者

高後 裕

平成23(2011)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）

ヘモクロマトーシスの実態調査と診断基準作成

平成22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	19
III. 研究成果の刊行物・別刷	

I. 研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究報告書

ヘモクロマトーシスの実態調査と診断基準作成

研究代表者 高後 裕 旭川医科大学 教授

研究要旨：

各種の鉄代謝関連遺伝子異常に基づく遺伝性ヘモクロマトーシス（hereditary hemochromatosis：HH）を代表とする特発性（遺伝性）鉄過剰症は欧米では非常に多いのに対して本邦では極めて稀であるが、近年、いくつかの遺伝子異常を持つ家系が存在することが報告されてきた。しかし、これまで大規模に本邦の鉄過剰症の実態を明らかにした報告は皆無である。さらに、診断に関しても、輸血後鉄過剰症に関してのみ近年診断基準・治療指針が出されたが、特発性ヘモクロマトーシスを含む包括的な診断基準は存在せず、診断自体がままならぬ現状が続いている。このように、原因が不明で根本的な治療法が確立していない稀少かつ難治性疾患である鉄過剰症の本邦における実情を明らかにするため全国調査を開始した。その結果、379施設へのアンケート調査（182施設回答）で原因不明の鉄過剰症は76症例判明し、予想以上に原因が特定できない鉄過剰症患者を抱えて診断に苦慮する臨床医が多いことが分かった。原因不明の鉄過剰症例に対する続く一次調査は協力可能と回答のあった32施設69症例に依頼し、そのうち2010年12月現在までに回答が得られたのは19施設32症例である。旭川医科大学倫理委員会に承認を得た後、さらに遺伝子解析まで協力可能とされた症例に対して各協力施設で患者への説明、同意の取得、患者登録、検体収集を行っており、2011年3月までに4症例において遺伝子解析が施行されている。

研究分担者：

生 田 克哉、旭川医科大学、助教

（現在：講師）

佐々木 勝則、旭川医科大学、特任准教授

小 船 雅義、札幌医科大学、准教授

鈴木 隆浩、自治医科大学、講師

林 久男、愛知学院大学、教授

研究協力者：

巽 康彰、愛知学院大学、講師

起こし、原因不明の心不全、不整脈、肝不全、内分泌・発育障害、発がんなどの重篤な臓器障害を呈するため、生体内で鉄は厳密に制御されている。しかし、何らかの原因によってこの調節が崩れると鉄過剰症が発症する場合がある。鉄過剰症は、各種の鉄代謝関連遺伝子異常に基づく遺伝性ヘモクロマトーシスを代表とする特発性（遺伝性）と、頻回で大量の赤血球輸血に起因する輸血後鉄過剰症などの続発性に大きく分けられる。欧米では非常に多い遺伝性ヘモクロマトーシスであるが本邦では極めて稀で、逆に本邦では輸血後鉄過剰症がほとんどを占めると考えられてきたが、

A. 研究目的

鉄は生体に必要不可欠な元素である一方で、過剰に存在するとラジカル産生を容易に引き

最近、いくつかの遺伝子異常を持つ家系が存在することが報告されてきた。しかし、これまで大規模に本邦の鉄過剰症の実態を明らかにした報告は皆無である。さらに、診断に関しても、輸血後鉄過剰症に関してのみ近年診断基準・治療指針が出されたが、特発性ヘモクロマトーシスを含む包括的な診断基準は存在せず、診断自体がままならぬ現状が続いている。このように、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沿い立案した本研究では、稀少かつ難治性疾患である鉄過剰症の本邦における実情を明らかにし、さらに、明確な診断基準の草案を提案し、加えて各種臓器障害や予後との関係なども明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

【全国調査の開始と患者登録】

平成 20 年度より全国規模の調査研究が展開されている厚生労働省科学研究費補助金 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（小澤敬也班長）」の協力を仰ぎ広く全国をカバーすることで、ヘモクロマトーシスという稀少疾患に関する症例の登録、臨床データや検体の提供をより効率よくすることで調査研究を推進する。目標とする症例数に関しては、現在経口鉄キレート剤による鉄キレート療法を行っている輸血後鉄過剰症患者が 2000 例を超えていることから 100 例程度の登録を見込んでいる。輸血後以外の遺伝性ヘモクロマトーシスに関しては、これまで本邦では 10 家系程度しか確認されていないが、アンケー

ト調査によって原因不明の鉄過剰症の拾い出しを行い、20 例程度の登録を見込み、その後の遺伝子解析を計画していくこととした。

【発症機序の分子レベルでの解明】

鉄代謝制御に関わる多くの分子が相次ぎ発見され、その厳密な鉄制御機構の解明や概念の形成が急速に発展した。こうした背景のもと、遺伝性ヘモクロマトーシス責任遺伝子(HFE、ヘモジュベリン、ヘプシジン、トランスフェリン受容体 2、フェロポルチン)の解析、およびその他鉄動態に関連する遺伝子(トランスフェリン受容体 1、DMT1、フェリチンなど)の解析を行なうことが可能となり、遺伝子異常と病態の関係を明らかにしていく。

《DNA 抽出》

QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN)を用いて genomic DNA を抽出した後、OD260nmの吸光度より DNA 濃度を算出した。

《プライマーの設定》

標的遺伝子の全コード領域をカバーするための Long PCR 用 (1st PCR 用) プライマーと、シーケンス用に全コード領域を分割した PCR 用 (2nd PCR 用) プライマーと、それぞれ合成した。2nd PCR 用プライマーに関して、HFE 遺伝子をコードする Exon1-6 を 6 分割し、ヘモジュベリン遺伝子をコードする Exon1-4 を 8 分割し、ヘプシジンをコードする遺伝子に関しては、5' non-coding region および Exon1-3 を 5 分割し、トランスフェリン受容体 2 遺伝子をコードする Exon1-18 を 13 分割し、フェロポルチン遺伝子をコードする Exon1-8 を 13 分割し、それぞれに対応する forward/reverse primers pair を設計した。

フェリチンに関しては、H フェリチン鎖遺伝子の 5' non-coding region および Exon1-4 の各 Exon を増幅するための forward/reverse primers pair を設計した。この 2nd PCR 用プライマーにはシークエンスのため、各プライマーの 5' 側に M13 forward 塩基配列あるいは M13 reverse 塩基配列を組み込んだ。上記各種プライマーの塩基配列、標的遺伝子上の結合部位、増幅産物 (amplicon) サイズなどの情報を表 1、表 2 にまとめた。

《1st PCR》

Long PCR には High fidelity DNA polymerase の KOD FX Neo (TOYOBO) を用いた。Genomic DNA 25ng に対して forward primer 200nM、reverse primer 200nM、dNTPs 0.4mM、DNA polymerase 1unit の割合で混合 (25μl) し、[94°C/2min]×1cycle、[98°C/10sec, 68°C/6min 15sec]×30cycles の条件で標的遺伝子を増幅した。

《2nd PCR》

増幅領域を限定した 2nd PCR には Phusion High-Fidelity DNA polymerase (Fenzyme) を用いた。1st PCR 反応液を 20 倍希釈し 2nd PCR 用テンプレートとした。2nd PCR 用テンプレート 1μl に対して forward primer 500nM、reverse primer 500nM、dNTPs 0.2mM、DNA polymerase 0.2unit の割合で混合 (20μl) し、[98°C/1sec]×1cycle、[98°C/15sec, 50°C/10sec, 72°C/15sec]×25cycles、[72°C/5min]×1cycle の条件で増幅を行った。

《シークエンス》

2nd PCR 反応液を 50 倍希釈しシークエンス用テンプレートとした。シークエンス反応液には BigDye Terminator v3.1 Cycle

Sequencing Kit (Applied Biosystems) を用いてマニュアルに従いサイクル・シークエンスを行い、その後 CleanSEQ Kits (Beckman Coulter) にて未反応の標識ヌクレオチドを除去し、シークエンス反応物を精製した。精製したシークエンス反応物は 3130 Genetic Analysis (Applied Biosystems) にて塩基配列を解析した。シークエンス結果を NCBI の公開遺伝子情報と比較検討し、遺伝子変異の性質 (SNPs、欠失/挿入による frame shift、新規の変異によるアミノ酸置換) を判断、評価した。

【検体バンク事業】

全ての検体ならびに関連臨床データは一端研究代表者のもとに集め、その後、全国的規模の難病研究資源バンク (2009 年に設立した医薬基盤研究所を中心とした生体試料収集システム) に検体の保存を委託することで検体バンク事業の推進を行う。

【治療指針草案の作成】

病因、病態、診断、治療、予後などの幅広い観点から、診断基準、重症度基準、治療指針を策定するための草案を提案する。

【基本デザイン】

基本デザインを図 1 に示す。

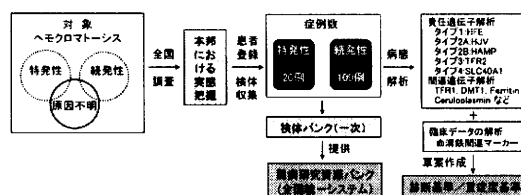


図 1 基本デザイン

【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 (小澤敬也班長)」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、生体試料の収集と臨床データの管理と解析を担当する。研究分担者：佐々木勝則は生体試料の保管と管理、鉄代謝関連遺伝子群の遺伝情報を解析する。研究分担者：鈴木隆浩は「特発性造血障害に関する調査研究班（小澤敬也班長）」の連携担当者として生体試料の収集を補佐する。研究分担者

小船正義は生体試料のフェリチン遺伝子に関連した情報を解析する。研究分担者：林久男はヘモクロマトーシス・タイプ1-4の各種責任遺伝子の解析を担当する。研究協力者：巽康彰はヘモクロマトーシス・タイプ1-4の各種責任遺伝子の解析を補佐する。

表1 Long PCR 用プライマー・セット

Gene	Forward Primer (5'→3')	Reverse Primer (5'→3')	Amplicon (bp)
HFE ¹⁾	GGCTGTGGAAGGTGTTTCAGTAGGA	AAATGAATCATGTAAGTCCCCCA	7,632
HJV ²⁾	GGCTGTGGAAGGTGTTTCAGTAGGA	AAATGAATCATGTAAGTCCCCCA	4,563
HAMP ³⁾	CCCATCTGAGGCCATCTTTATTCAT	TGCTTGCAAGGCAGGGTCAGGACAA	4,685
TFR2 ⁴⁾	GTGGTGAGGAGCAGCCTTGGTTCAG	AGCACCTGAACGATTCTCACTGGC	8,717
	TTCTAAACTCAGGAACCCCTCGCC	GGTCCTCCAGCCTGACCGATCTATG	7,097
	CCCCAGCGTCCACCCTGTCCTGGC	GGAAGAAGCATGAAGGCGCTTATCAA	7,145
Ferroportin 1 ⁵⁾	GTGGTGAGGAGCAGCCTTGGTTCAG	AGCACCTGAACGATTCTCACTGGC	9,287
	TTCTAAACTCAGGAACCCCTCGCC	GGTCCTCCAGCCTGACCGATCTATG	11,821
Ferritin, H-chain ⁶⁾	AACTCCACTAAACGGGCACAGAGA	CATTCCTAACCTGCTTCCTAATGG	3,755

Accession Number, 1)NT_007592.15, 2)NT_167185.1, 3) NT_011109.16, 4) NW_001839065.2, 5) NW_921585.1, 6) NT_167190.1

表2 2nd PCR用プライマー・セット

Gene	Forward Primer (5'→3')	Reverse Primer (5'→3')	Amplicon (bp)
HFE	M13F-AGATCAGAACATTGCGAAGC	M13R-TTGCGGATAGGGTTGAGCAG	515
	M13F-ACAAAATGAGGACCAGACAC	M13R-GCTCCCACAAGACCTCAGAC	511
	M13F-TGCTTCCTGAGATCATTGG	M13R-AGAATTTGGAGAGGCACACA	518
	M13F-GGGTATTCCTTCCTCCAAC	M13R-ACTGCCATAATTACCTCCTC	491
	M13F-CCTGAGGAGGTAATTATGGC	M13R-CTTTCATTCTGGGGAGAACC	418
	M13F-AATTGAGATGGGTGAATGAG	M13R-GTATGTCTCTGAGGTGACGG	470
HJV	M13F-TCAGTAGCCACCTCCCTCC	M13R-ATGGAGATTGGGGCACCTT	398
	M13F-CCCCAAATTCAGTCTGTTC	M13R-TCTCAGCGCCTATCTCTCCT	437
	M13F-GAGCAAACACTACTCCGAT	M13R-GCCTTCATAGTCACAAGGGT	461
	M13F-GTACATGGCATCGAAGA	M13R-GAGGTTGAGGAAGAAAAGGG	490
	M13F-GCCATAGTAGTCTGCATCT	M13R-GCCGTCTGGCAGTATCAAT	526
	M13F-CAGCTCTCCTTCTCCATCAA	M13R-AGAGGAACCCCAGCATC	371
	M13F-ATCGTCGGGGAGCTATAA	M13R-TCCTAGGCCCTGCTTCCTTT	414
	M13F-TTCAGTAAGGGGACCATCAG	M13R-GGCAACAGAGGATGGTGTGAA	660
HAMP	M13F-AGAGGCAAAATGTGCAAGGG	M13R-GCAGCACTTACTGCCCCACC	638
	M13F-GTGAAGGAAATGAGTGCCG	M13R-CTTTTGGCCATAAATGACAG	609
	M13F-AGATGGGGTCTCCCTATGT	M13R-CACACTGCTCACCAGCCATC	560
	M13F-GCTTAACCGCTGAAGCAAAA	M13R-TCTCCCATCCCTGCTGCCTT	531
	M13F-CCACTTGGAGAGGAGCAGGT	M13R-CTCGGCAGAGAGAAAGGACA	510
TFR2	M13F-GAGGAGCAGCCTTGGTTCAG	M13R-AAGAAGCGAGGTCAGGACAC	310
	M13F-TCACTGACCTCATTATTGCC	M13R-CAGTAGGAAGGCTGGCGGGT	480
	M13F-CCCCTCCCCAGAAGTGAA	M13R-GGCAGATGGGAGGACTCAGG	437
	M13F-CTTTTCCTAAACTCAGGAACCC	M13R-TTCGAGACCCAGGAAAGG	547
	M13F-CTACGTGGGGCTGCAAT	M13R-CCTGAACGATTCTCACTGGC	550
	M13F-CGTGGGATGGACAGTTGC	M13R-GTTCACCCACAATCACCTTG	617
	M13F-AGCGTCCAGAGGCAGCGA	M13R-TGCACCAGCCCCCTATCTTG	408
	M13F-CTGAGAGACACAGGCAGA	M13R-GGATGCCGAGGTCCAA	358
	M13F-CTGGGGACCAGGACAGAA	M13R-GTTGGGGAAGGGCACTGA	597
	M13F-GCAAGAGCACCCAGGAATA	M13R-CATAAGTGTCTCCTTTGTG	494
	M13F-CTCCTTTATGGAGGTGAGAC	M13R-TGGGCTGGATTGCCAGAGAG	479
	M13F-TCATCCTGCCTCCAGCAC	M13R-GGACTGGGAAGAGAGCATC	473
	M13F-AAAAAGACTGGCTGGCGGGAA	M13R-CCGTGGAGAGATGTGTAGG	534
M13F-ATTGATAACAACCTTCTGAGGC	M13R-GGAAGAAGCATGAAGGCG	535	

Gene	Forward Primer (5'→3')	Reverse Primer (5'→3')	Amplicon (bp)
Ferroportin 1	M13F- GCGCAAGGTTGACGGGAG	M13R- TTCCTTAACGTCCACCAAA	689
	M13F- GGTTTGCCTGCAAAGTAGT	M13R- CTAACACTCATGGGGAAAGA	404
	M13F- CATAATGTAGCCAGGAAGTG	M13R- CCTCAAGTGTGGCATGCAGA	424
	M13F- ATTGAGAGTAGTTGAGGCA	M13R- AATAGCTTCAAAGCAT	395
	M13F- CTAGATGATACAGGTTAGG	M13R- GGATAAAAGAGAAGTTAGC	588
	M13F- GGGACTTGACCCAAACAAC	M13R- ATATTTAACCTCATCTGGC	583
	M13F- GGAAGGGGAATAGAAGGAAA	M13R- TCACACACAAGATCAAACAG	532
	M13F- ACTCAGGGACTGAGTGGTT	M13R- AATTCGTAAGAGTGGAT	567
	M13F- AAGGCAAGGCTATGGTAT	M13R- AAACAGAGCAAAACACCCAG	595
	M13F- TCTTTGCTTGCGGTCCTGATG	M13R- ACTGAATTCACGTGACTAACC	420
	M13F- ACTGCAGAATTCCAATAAAT	M13R- CTCATACAATATGTTGCC	599
	M13F- CCTATTGATCTTAAGGTATT	M13R- CCTGAGTGTGTTAAATCAAGT	470
	M13F- GAACATGAGGGTGTAAGC	M13R- ATCCAGTCCACCATAAACT	646
	Ferritin, H-chain	M13F- AGCGGGCGGGCGCTGATT	M13R- TCATGGCGGGCGACTAAGGAGA
M13F- GACGCGGCTATAAGAGACCA		M13R- GAGCAGCCTCCATTTCCAG	563
M13F- CTTGGGTTCAATCCAGTAGC		M13R- CCATCATCTCTAACCACCAC	559
M13F- GAAATCACTTAAACTAGCAAT		M13R- ATTCGGGCGCTCCCATCTT	556
M13F- GCTGCCCACTAAGTGTCTTC		M13R- CAACGGCACTTAAGGAATCT	469
M13F- GTACCATTCTTCAAATAAAA		M13R- ATACAGCTGTCCACACTGAA	430

M13F sequence: 5'- GTAAAACGACGGCCAG -3', M13R sequence: 5'- CAGGAAACAGCTATGAC -3'

【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。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がないように対応する。

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ものである。

C. 研究結果

【全国調査の開始と患者登録】

本研究を本格的に進めるに先立ち、ある程度の症例数の把握を行いたいと考え、予備アンケートを実施した(図2)。対象は血液疾患、肝臓疾患、糖尿病を扱う施設を中心に379施設(血液関連124施設、肝臓関連220施設、糖尿病関連30施設、その他5施設)に対して、鉄過剰症(ヘモクロマトーシス)症例の有無やその症例数などに関し、アンケート調査を実施した。その結果、調査ハガキの回収率は182施設、48.3%であった(図3)(血液関連83施設、肝臓関連80施設、糖尿病関連15施設、その他4施設)。回答のあった182施設のデータのうち、「鉄過剰症の症例もしくは鉄過剰の疑い症例」の有無を調べたところ、117施設(64.3%)で鉄過剰症患者を抱えていた(図

4)。さらに117施設が現在関与している症例数の総数は1,446症例に及んだ。このうち「輸血後鉄過剰症とその疑い症例」と「原因不明の鉄過剰症と考えられる症例」とに分類して回答いただけたのは1089症例であり、輸血後鉄過剰症(疑い)1,013例(93.0%)に対し原因不明の鉄過剰症例は76例(7.0%)であった(図5)。この結果は、やはり本邦においては輸血後鉄過剰症が鉄過剰症の中で主体となっていることを再確認させたものであり現時点では既に「輸血後鉄過剰症の診断ガイド」で示されている診断基準を、輸血が原因でない症例にも適用することが妥協かつ十分な可能性を強く考えさせる結果であった。しかしながら一方で予想以上に原因が特定できない鉄過剰症患者を抱えて詳細な診断および治療法や治療開始時期の決定に苦慮する臨床医が多いことも判明してきた。このことを踏まえ、予備アンケート結果より明らかになった76例の原因不明の鉄過剰症に対して、(1)鉄過剰の原因となりうる病態、(2)既往歴・合併症の有無、(3)治療経過、(4)鉄マーカー、(5)臨床検査値、(6)画像診断、(7)肝生検、(8)骨髄所見、(9)遺伝子解析の有無などの内容を含んだ一次調査を実施した(図6)。調査対象は、さらに協力が可能と回答された32施設69症例とし、そのうち2010年12月現在までに回答が得られたのは18施設32症例である。各症例の原疾患と原因病態を表3にまとめた。寄せられた回答の中から遺伝子解析が望ましく協力も可能とされた症例に照準を合わせ、各協力施設での患者への説明、同意書の取得を依頼し、現在も患者登録を進めている。

「ヘモクロマトーシスの実態調査と診断基準作成」に関する研究協力の御依頼
(予備アンケートのお願ひ)

病院
先生御持史

拝啓

時下、先生におかれましては、ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は格別の御品配を賜り、厚く御礼申し上げます。

現在、我々は、平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）におきまして、「ヘモクロマトーシスの実態調査と診断基準作成」部として研究を開始したところでございます。本研究は、これまで全く明らかになされておらず、本邦における一次性（原発性）および二次性（輸血後など）を含めた鉄過剰症（ヘモクロマトーシス）全体の実態を明らかにし、最終的には診断基準の作成まで行なうことを目的としております。同時に、輸血疾患として臨床検体の収集およびバンク化の推進も目的としたものでございます。

本研究を本格的に進めるに先立ちまして、まずある程度の症例数の把握を行いたいと考えておりまして、今回不承で大変恐縮とは存じましたが、予備アンケートを送付させていただきました次第でございます。御多忙の折、甚だ恐縮ではございますが、鉄過剰症（ヘモクロマトーシス）症例の有無やその症例数などに関しまして、アンケートにご協力いただければ幸いです。アンケートにお答えいただき、返信履歴書を平成 22 年 7 月末日までに御送付いただければ幸いです。

何卒よろしくお願い申し上げます。

敬具

平成 22 年 7 月吉日

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「ヘモクロマトーシスの実態調査と診断基準作成」班
研究代表者 高橋 裕
事務局 生田 克哉（研究分担者）
旭川医科大学内科診療部 消化器・血液腫瘍制御内科科学分野
〒078-8610 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号
Tel: 0166-68-2462
Fax: 0166-68-2469
E-mail: kuta@sashikawa.med.ac.jp（事務局 生田 克哉）

1. 貧血症におきまして、鉄過剰が疑われる症例（血清フェリチン値高値：800 ng/ml 以上、肝臓質の QT 値の上昇）はありますか？また、「有」の場合、おおよその症例数を御教示ください。

鉄過剰症の症例もしくは鉄過剰の疑い症例が
有の場合（ ） 症例
無

2. 以下は、1 で「有」とお考えの場合にのみ御回答をお願いします。

(ア) その症例のうち、例えは骨髄不全症候群（再生不良性貧血や骨髄異形成症候群）などの難治性貧血に対する輸血が原因と考えられる症例は何症例でしょうか？（鉄過剰症疑いの症例で、輸血を繰り返している症例はこちらに入れて下さい。）

輸血後鉄過剰症（とその疑い）： () 症例

(イ) 輸血をされていない鉄過剰症疑い症例につきまして、明らかな原因（例えは鉄過剰症など）が特定できていないとお考えの症例は何症例でしょうか？

原因不明の鉄過剰症と考えられる症例： () 症例

3. もし輸血後鉄過剰症や鉄過剰症に伴う鉄過剰症以外の症例をお持ちの場合、今後行われます一次調査（顕微鏡所見・遺伝子検査などの背景調査）や二次調査（一次調査症例の中から遺伝子検査ヘモクロマトーシスが疑われる症例を対象にした遺伝子解析）に御協力をお願いできますでしょうか？

一次、二次調査に協力することが () できる () できない

ご不明な点などございましたら、事務局までお問い合わせいただけますと幸いです。御多忙の中アンケートにご協力いただき誠にありがとうございます。

2 月末日までに御返願いただけましたら幸いです。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「ヘモクロマトーシスの実態調査と診断基準作成」班
事務局 生田 克哉（研究分担者）
旭川医科大学内科診療部 消化器・血液腫瘍制御内科科学分野
Tel: 0166-68-2462, Fax: 0166-68-2469
E-mail: kuta@sashikawa.med.ac.jp

図 2 予備アンケート調査票

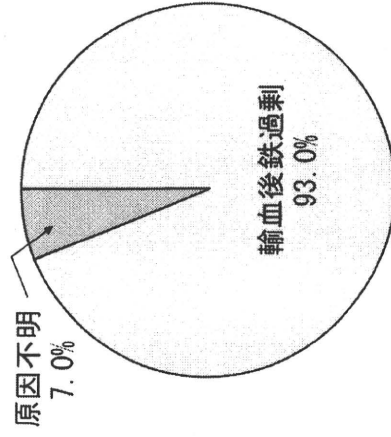


図5 原因別症例数の割合

(鉄過剰症例：1,089例)

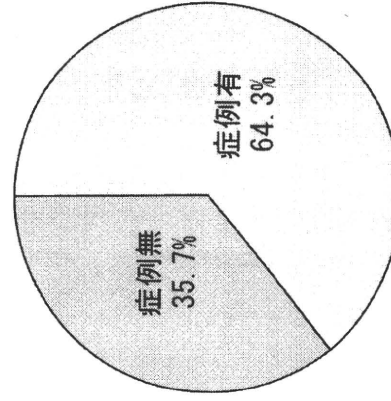


図4 鉄過剰症／鉄過剰疑い症例

(回答施設数：182施設)

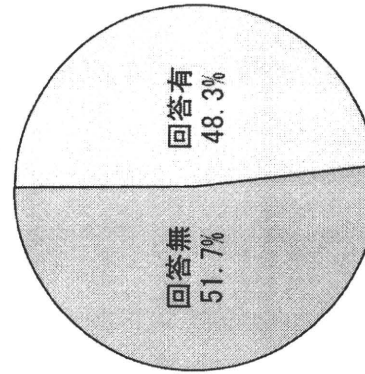


図3 予備調査におけるデータ回収率

(対象総数：379施設)

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究系
ヘモクロマトーシスの実態調査及び診断基準作成

一次調査

輸血などの明らかな原因が特定できない鉄過剰症例について御表示下さい。
□には空白、【 】には問に対する回答の御記入をお願いします。
現時点でお分かりになる範囲で結構ですので何卒よろしくお願いたします。

送付日： 年 月 日

1、患者基本情報

病歴表内で各症例ごとに番号をつけて下さい。(個人情報保護のため、患者ID以外でお願いたします)	
性別	<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性
鉄過剰を疑う所見が観察された年齢	【 】歳
原疾患(主に治療されている疾患)	【 】
鉄過剰の原因となりうる病態	<input type="checkbox"/> 無鉄血症 <input type="checkbox"/> アルコール性肝臓病 <input type="checkbox"/> ウイルス性肝炎 <input type="checkbox"/> HBV <input type="checkbox"/> HCV <input type="checkbox"/> その他【 】 <input type="checkbox"/> 不明

2、既往歴・合併症

心不全・不整脈の既往・合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
肝臓病(肝炎・肝硬変)の既往・合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
糖尿病の既往・合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
甲状腺疾患の既往・合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
下垂体不全の既往・合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
性腺機能不全の既往・合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
その他の内分泌臓器不全の既往・合併	<input type="checkbox"/> あり【 】 <input type="checkbox"/> なし
その他特記すべき既往・合併	<input type="checkbox"/> あり【 】 <input type="checkbox"/> なし

3、登録時現在及び登録時までの治療

輸血歴	<input type="checkbox"/> あり【総輸血量 単位】 <input type="checkbox"/> なし
鉄剤投与	<input type="checkbox"/> あり【 <input type="checkbox"/> 内服 <input type="checkbox"/> 静注剤】 <input type="checkbox"/> なし
化学療法	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
移植治療	<input type="checkbox"/> あり【 <input type="checkbox"/> 自家 <input type="checkbox"/> 同種 <input type="checkbox"/> 異種骨髄 <input type="checkbox"/> 臓器(肝・腎臓など)】 <input type="checkbox"/> なし
その他	

4、鉄マーカー

	年 月 日
血清フェリチン (ng/mL)	
血清鉄 (μg/dL)	
不飽和鉄結合能 (UIBC) (μg/dL)	
総鉄結合能 (TIBC) (μg/dL)	

医療機関名	
科名	
担当医師名	
連絡先	TEL
	FAX
	e-mail

データ送付先
「ヘモクロマトーシスの実態調査及び診断基準作成」データセンター
〒078-8510
北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号
旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍病内科学分野
担当：生田 克哉 (e-mail: ikuta@asahikawa-med.ac.jp)
TEL: 0166-68-2462 FAX: 0166-68-2469

ご協力いただきまして
誠にありがとうございます。

5、臨床検査値

データを印刷してお送りいたしますも結構です。

	年 月 日	
白血球分類	白血球数 (U/L)	
	好中球 (%)	
	好リン球 (%)	
	好塩基球 (%)	
	単球 (%)	
	リンパ球 (%)	
	その他(芽球など) (%)	
	赤血球数 (10 ⁹ /L)	
	ヘモグロビン (g/dL)	
	ヘマトクリット (%)	
	平均赤血球容積 (MCV) (fL)	
	網赤血球数	【 <input type="checkbox"/> #L <input type="checkbox"/> % 】
	血小板数 (10 ⁹ /L)	
	AST (GPT) (IU/L)	
	ALT (GPT) (IU/L)	
LDH (IU/L)		
γ-GTP (IU/L)		
ALP (IU/L)		
総ビリルビン (mg/dL)		
直鎖ビリルビン (mg/dL)		
HBs抗原	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性	
HBs抗体	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性	
HCV抗体	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性	
血清クレアチニン (mg/dL)		
尿素窒素 (BUN) (mg/dL)		
空腹血糖値 (FBS) (mg/dL)		
HbA1c (%)		
アミロアルブミン (%)		
血清CRP (mg/dL)		

6、画像

各種画像検査での鉄過剰が疑われる所見	<input type="checkbox"/> あり【 <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> MRI】 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 未実行
--------------------	---

7、肝生検

肝生検の実行の有無	<input type="checkbox"/> あり【 <input type="checkbox"/> 鉄蓄積 <input type="checkbox"/> ない】 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 未実行
-----------	---

8、骨髄所見

施行日	年 月 日
右核球数	
巨核球数	
骨髄所見	【 】
染色体異常	<input type="checkbox"/> あり【 <input type="checkbox"/> 異常】 <input type="checkbox"/> なし
鉄染色による鉄過剰	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 未実行

9、遺伝子検査

鉄代謝関連遺伝子の変異の有無	<input type="checkbox"/> 実行済【 <input type="checkbox"/> 変異が認められた遺伝子】 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 未実行
----------------	--

10、担当医師コメント

症例に際して何かコメントがございましたら、ご記入ください。

ご協力ありがとうございました。

図6 一次調査票

表3 一次調査回収の結果、患者登録の協力が得られた症例

	原疾患	原因病態
1	(原因不明の)鉄過剰症	不明
2	MDS	無効造血
3	糖尿病、ヘモクロトーシス、赤芽球ろう、 原発性肝癌、慢性甲状腺炎	無効造血、輸血
4	Aspiration Preuma	その他
5	ヘモクロトーシス	ヘモクロトーシスカ?
6	ヘモクロトーシス	ヘモクロトーシスカ?
7	肝ヘモクロトーシス	遺伝性疑い
8	骨髄異形成症候群 鉄芽球性貧血	無効造血、アルコール性肝障害 (1日2合)
9	HH	HH
10	HH	HH
11	ヘモクロトーシス、糖尿病	アルコール性肝障害
12	ヘモクロトーシス、糖尿病	不明
13	ヘモクロトーシス	不明
14	肝障害	不明
15	肝細胞癌	アルコール性肝障害
16	O型肝硬変	ウイルス性肝炎 (HBV)
17	肝細胞癌、糖尿病、肝硬変	ヘモクロトーシス
18	ITP	不明
19	慢性O型肝炎	アルコール性肝障害、 ウイルス性肝炎 (HCV)
20	ヘモクロトーシス	不明
21	ヘモクロトーシス、肝硬変	ウイルス性肝炎 (HBV)、不明
22	高脂血症、高コレステロール血症	不明
23	非アルコール性脂肪肝炎	NASH
24	O型肝炎	ウイルス性肝炎 (HBV)
25	ヘモクロトーシス、肝障害	無効造血、ウイルス性肝炎 (HBV)
26	肝ヘモクロトーシス	-
27	二次性ヘモクロトーシス	無効造血、骨髄腺推症
28	二次性肝ヘモクロトーシス	先天性胆道閉鎖症術後、 脳死全肝移植後
29	肝機能障害	アルコール性肝障害
30	ヘモクロトーシス	不明
31	肝ヘモクロトーシス (H10.2診断) 肝細胞癌	先天性溶血性貧血 (GGPD欠損)
32	肝細胞癌 (術後) B型慢性肝炎	ウイルス性肝炎 (HBV)

男性	21件	平均年齢	54.5歳
女性	11件	平均年齢	62.1歳
全体の平均年齢		59.0歳	
年齢の幅		13歳~97歳	
フェリチン値の平均		2639.4 ng/mL	

【実態の把握と治療指針草案の作成】

病因、病態、診断、治療、予後などの幅広い観点から、重症度基準や治療指針を策定するため、一次調査において各症例の詳細な病歴、既往歴、検査所見などを解析した。一次調査に回答のあった32症例は、男性：女性は21：11で男性が2倍を占め、各々平均年齢は54.5歳と62.1歳（全体としての平均年齢は59.0歳）であり男性の方が若年で診断されるケースが多いことがわかった。これは女性では生殖年齢時に月経血による鉄喪失があるため発症・診断までの時間がかかるためと考えられた。ただ、年齢の幅は13歳から97歳までと非常にばらつきは大きかった。さらに、現在のところ生体内の総鉄貯蔵量を良好に反映し一般臨床でも汎用される血清フェリチン値は平均2639.4 ng/mlであったが、これも22.4-8930 ng/mlと非常に幅が広がった。「原因不明の鉄過剰症」という同じ枠組みに入ってしまう病態ではありながら、その内訳は非常に多様性を有する可能性が考えられ、内科領域だけではなく、小児科領域など多数の診療科にまたがる重要な問題であることが考えられた。これまでの解析では、血清フェリチン値をはじめとした各種臨床検査所見でも、「原因不明の鉄過剰症」の中から遺伝性の症例を容易に鑑別することができる有用なマーカーは挙げられておらず、現段階の最終診断のためには、各遺伝性ヘモクロマトーシス責任遺伝子およびその他鉄動態に関連する遺伝子解析まで行う必要があることが浮き彫りにされた形である。治療方針の決定に際しては、先に診療ガイドが出されている輸血後鉄過剰症での治療開始基準作成の根拠である臓器障害（肝や心機能障害）の出現に関する情報が重要であるが、今回の一次調査での32症

例の解析では、肝機能障害は81.3%、心機能障害は9.4%と、輸血後鉄過剰症と同様の臓器障害が認められていたが、糖尿病・耐糖能異常も40.6%と高率に認められた。最も頻度の高い臓器障害である肝機能障害に関して、さらに血清フェリチン値が1,000 ng/mlを超えるものと未満のもので分けて解析すると、血清フェリチン値が1,000 ng/ml未満の群では50%(5/10)しか肝機能障害が認められないのに対して、血清フェリチン値1,000 ng/ml以上の群ではほぼ全例の95.4%(21/22)に肝機能障害が認められた。原因が輸血によらない「原因不明の鉄過剰症」でも、輸血後鉄過剰症と同様に、明らかに鉄過剰に伴い肝機能障害をはじめとした臓器障害が出現していることが明らかとなり、当然のことながら原因検索と原因除去を含めた治療介入が必要と考えられるが、遺伝性の症例などでは原因を取り除くことができないため、現時点では輸血後鉄過剰症と同様に血清フェリチン値1,000 ng/ml以上で鉄キレートなどの治療開始というのが、妥当である可能性が高い。ただし、血清フェリチン値が正常でも肝臓に高度の鉄沈着をきたしている症例が存在すること、また、新規経口鉄キレート剤が現時点の本邦では輸血後鉄過剰症に限って保険適応が認められていること、原因不明の症例では貧血がない場合には鉄キレート療法よりも寫血療法が確実に簡便な治療法になりうることなどを合わせ考えた上で治療指針を示すべきであると考えられる。

【遺伝子解析の実施】

エントリーされた症例から順次生体試料の提供を受け、遺伝性ヘモクロマトーシス責任遺伝子のひとつであるHFE、ヘモジュベリン、ヘプシジン、トランスフェリン受容体2、フ

フェロポルチン、およびその他鉄動態に関連する遺伝子としてフェリチンの計6種類の遺伝子の塩基配列の解析を進めている。これまでの結果、トランスフェリン受容体2遺伝子では、症例2において遺伝子変異を検出した(表4)。フェロポルチン遺伝子に関しては、症例1から4の各々において遺伝子変異を検出したが、いずれもこれまでに報告されているSNPsと判明した(表5)。

表4 トランスフェリン受容体2遺伝子解析結果

症例	塩基番号	塩基配列	分類	登録済 SNPs 番号
2	1851	C/T	SNP	rs2075674

表5 フェロポルチン遺伝子解析結果

症例	塩基番号	塩基配列	分類	登録済 SNPs 番号
1	663	T/C	SNP	rs2304704
2	663	C/C	SNP	rs2304704
3	663	T/C	SNP	rs2304704
4	663	C/C	SNP	rs2304704

【検体バンク事業】

エントリー症例の遺伝子解析の結果如何により、鉄過剰症の原因が解明された症例より順次難病研究資源バンクに検体の保存を委託する予定である。

【研究班全体で開催した班会議】

第1回班会議・2010年6月17日(木)

東京ステーションコンファレンス

18:00~21:00

第2回班会議・2010年8月19日(木)

東京ステーションコンファレンス

13:00~17:00

第3回班会議・2011年2月11日(金)

旭川医科大学5階 第3内科医局

10:00~15:00

D. 考察

本研究の全国調査では、379施設へのアンケート調査(182施設回答)で原因不明の鉄過剰症は76症例(鉄過剰症ないしはその疑い症例全体の7.0%)判明し、予想以上に原因が特定できない鉄過剰症患者を抱えて診断に苦慮する臨床医が多いことが分かった。次に行った一次調査は既に32症例に達しており、当初遺伝子解析まで回る予定の20症例を越える可能性も出てきている。一次調査の回収率も48.7%(回答:19施設/調査対象:32施設)であることを考えると、本疾患に対する全国の医療施設の関心も高く、また、本邦における鉄過剰症全体の実態がこれまで以上に飛躍的に明らかになることが期待される。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され、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、今後本研究内容を続ける必要がある。

なお、本研究を進めて改めてわかったこととして、「原因不明の鉄過剰症」はかなりの多様性をもつ集団であり、さらに従来各種臨床検査所見だけでは、原因不明の鉄過剰症例の中でも遺伝性とそれ以外の症例に鑑別するのが容易ではないため、最終的には遺伝子診断を個別に施行していく必要が生じるということである。現在、本邦では稀少疾患であるため、遺伝子解析は特定の施設の努力で賄われているのが実情であるが、簡便な遺伝子変異解析法の確立を含めて、容易な診断方法の確立が急務であることが浮き彫りになったと考えている。

E. 結論

予備アンケート調査から鉄過剰症が疑われる症例が76件と予想以上に多いことが分かった。「原因不明の鉄過剰症」の中でも、さらに遺伝性の症例を他の原因による鉄過剰症から鑑別して診断することは、従来血清マーカーだけでは不十分であることも改めて判明し、遺伝性ヘモクロマトーシス責任遺伝子解析およびその他鉄動態に関連する遺伝子解析が重要かつ不可欠な現状を明らかにすることができたが、一方では今後簡便な遺伝子変異診断法の確立が急務であることが浮き彫りとなった。本研究班では現在、患者登録、検体収集、遺伝子解析をさらに並行して進めており、稀少疾患の臨床検体としての保存もバンクと協力して進めていく予定である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- **Sasaki K, Ikuta K, Tanaka H, Ohtake T, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y.** Improved quantification for non-transferrin-bound iron measurement using high performance liquid chromatography by reducing iron contamination. Mol Med Reports. In press.
- Ohnishi K, Torimoto Y, **Ikuta K**, Tanaka H, Hosoki T, Tanaka S, Hamano A, Sato K, Fujiya M, **Sasaki K, Kohgo Y.** Detection of soluble HFE associated with soluble transferrin receptor in human serum. Int J Mol Med. 27(3):435-440, 2011
- **Hayashi H**, Piperno A, Tomosugi N, Hayashi K, Kimura F, Wakusaka S, Yano M, **Tatsumi Y**, Hattori A, Pelucchi S, Katano Y, Goto H. Patients with chronic hepatitis C may be more sensitive to iron hepatotoxicity than patients with HFE-hemochromatosis. Intern Med. 49:2371-2377, 2010
- **Tatsumi Y**, Hattori A, **Hayashi H**, Ikoma J, Kaito M, Imoto M, Wakusawa S, Yano M, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Okada T, Kaneko S. Current state of Wilson disease patients in central Japan. Intern Med. 49:809-815, 2010
- **高後 裕.** 鉄代謝と鉄過剰. 日本内科学会雑誌 100 巻 Suppl, 46-50, 2011 年 2 月
- **生田克哉.** 赤血球系 鉄過剰と臓器障害 Annual Review 血液 2011 巻 73-78, 2011 年
- **生田克哉, 高後 裕.** 巻頭トピックス. 鉄キレート療法の進歩. 血液疾患最新の治療 2011-2013, p1-6, 2010 年
- 大竹孝明, **生田克哉, 高後裕**;【肝・胆道系症候群 (第 2 版) その他の肝・胆道系疾患を含めて 肝臓編 (上)】遺伝と代謝 へモクロマトーシス. 日本臨床 別冊肝・胆道系症候群 I p451-456 2010 年 9 月
- 澤田賢一, **生田克哉**, 木村文昭, 森田潔, 奈良美保;【鉄代謝の臨床 鉄欠乏と鉄過剰 診断と治療の進歩】鉄欠乏性貧血と鉄過剰症の治療. 日本内科学会雑誌 2010 年 6 月号 99 巻 6 号 1287-1305
- 大竹孝明, **生田克哉, 高後裕**;【鉄代謝の臨床 鉄欠乏と鉄過剰 診断と治療の進歩】最近の話題 鉄と発癌. 日本内科学会雑誌 2010 年 6 月号 99 巻 6 号 1277-1281
- **佐々木勝則, 生田克哉**;【鉄過剰症 その病態と治療】非トランスフェリン結合鉄 (NTBI). 日本医師会雑誌 2010 年 5 月号 139 巻 2 号 300
- 大竹孝明, **生田克哉**, 澤田康司, 阿部真美, 三好茂樹, 鈴木康秋, **高後裕, 佐々木勝則**;NAFLD における非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) 測定意義に関する検討. アルコールと医学生物学 2010 年 4 月 29:110-115
- 佐藤勉, **小船雅義, 加藤淳二**;【鉄代謝の臨床 鉄欠乏と鉄過剰 診断と治療の進歩】最近の話題 鉄とアポトーシス. 日本内科学会雑誌 2010 年 6 月号 99 巻 6 号 1272-1276
- **小船雅義, 井山諭, 加藤淳二**;【鉄過剰症 その病態と治療】フェロポルチン. 日本医師会雑誌 2010 年 5 月号 139 巻 2 号 338
- **小船雅義, 加藤淳二**;高フェリチン血症の原因と治療. 日本医事新報 2010 年 4 月号 4484 : 77-78
- 宮西浩嗣, 河野豊, **小船雅義**, 高田弘一, 永島裕之, 佐藤康史, 瀧本理修, 加藤淳二; 非アルコール性脂肪性肝炎における鉄吸収

亢進機序と序鉄療法の有用性の検討. アルコールと医学生物学 2010年4月 29:142-146

- **鈴木隆浩**;【骨髄異形成症候群 (MDS)】治療 輸血後鉄過剰症の病態と鉄キレート療法. 最新医学 2010年12月号 65巻12号 2566-2573
- **鈴木隆浩**、小澤敬也;【鉄代謝の臨床 鉄欠乏と鉄過剰 診断と治療の進歩】鉄過剰日本の現状と病態. 日本内科学会雑誌 2010年6月号 99巻6号 1233-1240
- **鈴木隆浩**;【鉄過剰症 その病態と治療】経口鉄キレート剤による鉄過剰症の治療. 日本医師会雑誌 2010年5月号 139巻2号 339-343
- **鈴木隆浩**;【骨髄不全治療の新しい展開 新規免疫抑制剤と経口鉄キレート剤の導入】輸血後鉄過剰症の管理. 血液フロンティア 2010年4月号 20巻5号 733-742
- **巽康彰**、服部亜衣、**林久男**;【鉄過剰症 その病態と治療】日本人のヘモクロマトーシスとフェロポルチン病. 日本医師会雑誌 2010年5月号 139巻2号 311-315
- 土田健一、種田紳二、三澤和史、秋元裕子、坂東秀訓、萩原誠也、小林克俊、服部亜衣、**巽康彰**、**林久男**、中山秀隆、萬田直紀;糖尿病、下垂体性性腺機能低下、肝線維化を呈した新規TfR2遺伝子変異による原発性ヘモクロマトーシス (HH Type3) の1例. 糖尿病 2010年4月号 53巻4号 247-252

2. 学会発表

1) 海外

- Goto T, **Ikuta K**, Yokohata E, Koyama D, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Ozawa Y, **Sasaki K**, **Kohgo Y**, Miyamura K. Iron Overload in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Survivors: Quantification of Iron Burden by Determining Non-Transferrin-Bound Iron. ASH 2010 (Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 4-7th, 2010 in Orland) (Abstract 3455, Poster presentation, III-234)
- Ohtake T, **Ikuta K**, Hasebe T, Nakajima S, Sawada K, Abe M, Hosoki T, Suzuki Y, **Sasaki K**, Torimoto Y, **Kohgo Y**. Alcohol-loading and obesity regulate the expression of transferrin receptor 1 and hepcidin in mice liver. (Falk Workshop) IV Falk Gastro-Conference (2010.10.5-6, Freiburg, Germany)
- Sasaki Y, Shimonaka Y, Kanada H, Moriguchi Y, **Ikuta K**, **Sasaki K**, **Kohgo Y**. Hepcidin production is up-regulated by non hepatic cell-derived humoral factors after iron loading. ISEH 2010 (Annual meeting of international society of experimental hematology, September 17th, 2010 in Melbourne, Austlaria) (poster 57 in the category of Clinical Hematology; poster board # 106).

2) 国内

- **Ikuta K**, Ito S, Ichiki K, Okamura N, Hosoki T, Sato K, Torimoto Y, **Kohgo Y**. The effect of deferasirox on the assays for serum iron and serum unsaturated iron binding capacity. 第72回日本血液学会学術集会 (ポスター、PS-2-57) (2010年9月25日、パシフィコ横浜、横浜)
- 田中宏樹、**生田克哉**、**佐々木勝則**、細木卓明、鳥本悦宏、中村正雄、阿久津弘明、

- Zhen Li、Jonathan Glass、高後 裕。Iron uptake facilitator LS 5-81 の HIF-1a 発現抑制効果。第 34 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 (2010 年 9 月 12 日、東京国際フォーラム、東京)
- 生田克哉、佐々木雄亮、下中 靖、高後 裕。ヘプシジン 3 アイソフォーム同時定量法の確立とその基礎的・臨床的意義。第 34 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 (シンポジウム 2: 鉄代謝の基礎と臨床。2010 年 9 月 12 日、東京国際フォーラム、東京)
 - 大竹孝明、生田克哉、長谷部拓夢、中嶋駿介、澤田康司、阿部真美、鈴木康秋、高後 裕、田中宏樹、佐々木勝則、鳥本悦宏。非アルコール性脂肪肝における非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) の検討。第 34 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 (2010 年 9 月 12 日、東京国際フォーラム、東京)
 - 倉賀野隆裕、生田克哉、古田 穰、木田有利、北村理恵、名波正義、小瀧慶長、蓮池由起子、野々口博史、高後 裕、中西 健。維持透析患者における血清 non transferrin bound iron (NTBI) 値と erythropoiesis stimulating agent (ESA) 反応性との関連。第 34 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 (2010 年 9 月 11 日、東京国際フォーラム、東京)
 - 佐々木勝則、生田克哉、細木卓明、大竹孝明、鳥本悦宏、田中宏樹、高後 裕。非分泌型ヘプシジン 20, 22, 25 の細胞増殖抑制効果。第 34 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 (2010 年 9 月 11 日、東京国際フォーラム、東京)
 - 林久男、巽康彰、服部亜衣、友杉直久、金子佳史、岡田俊英、諸富夏子、前田崇、友安茂、齋藤宏。鉄過剰症の診断体系の構築と新しい症例での検討 第 34 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 (2010 年 9 月 11 日、東京国際フォーラム、東京)
 - Current status and future prospects for evaluation and monitoring of body iron metabolism. Kohgo Y. (JSH/EHA Joint educational session) (JSH International Symposium 2010 in Akita, July 16th, 2010, Akita University, Japan)
 - Ikuta K., Hosoki T, Sasaki Y, Shimonaka Y, Sasaki K., Torimoto Y, Kohgo Y. Establishments of simultaneous quantification method for hepcidin isoforms and sensitive quantification system for non-transferrin bound iron in serum. (Poster session, P-5-4) (JSH International Symposium 2010 in Akita, July 16th, 2010, Akita University, Japan)
 - Sasaki K., Ikuta K., Hosoki T, Ohtake T, Mizukami Y, Torimoto Y, Kohgo Y. Growth inhibition by transduced hepcidin peptides in human embryonic kidney cells. (Poster Session: PO-85) (第 16 回日本遺伝子治療学会学術集会、2010 年 7 月 1-3 日、Tochigi-ken General Culture Center、宇都宮市、栃木)
 - 澤田康司、大竹孝明、長谷部拓夢、中嶋駿介、阿部真美、三好茂樹、本村 亘、生田克哉、鈴木康秋、大平賀子、高後 裕。マウス脂肪肝モデルにおける小腸鉄トランスポーター発現の解析 (口演、0-147、セッション 35 「NASH・脂肪肝・アルコール性肝障害 (基礎) 2」) (2010 年 5 月 27 日、山形国際ホテル、山形)
 - 佐々木雄介、下中 靖、生田克哉、高後 裕。鉄負荷によるヘプシジン産生誘導は単球由来液性因子により制御される (口演、