

先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究

DBAのバイオマーカーの解析

研究分担者 菅野 仁（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング部 教授）

研究分担者 大賀正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野・教授）

研究協力者 槍澤大樹（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング部 助教）

**研究要旨：**我々は今までに先天性赤芽球癆（Diamond Blackfan 貧血；以下 DBA）の診断バイオマーカーとして、従来から利用されている赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）に加えて、赤血球還元型グルタチオン(GSH)を同時測定することが有用であることを明らかにしてきた。2016～2018年度は遺伝子解析の結果、RP 遺伝子の変異が同定された 21 例の新規 DBA 症例について、eADA および GSH を同時に測定し、その有用性について検討した。

**A . 研究目的**

DBAはリボソーム機能不全によって発症する先天性赤芽球癆である。現在までに20種のDBA原因遺伝子が同定されており、そのうちの19種はリボソームサブユニットタンパク遺伝子であり、残りの1種は赤血球特異的転写因子であるGATA1である。我々は赤血球における最も重要な抗酸化物質である還元型グルタチオン（GSH）がDBAの新規バイオマーカーであることを発見した<sup>1)</sup>。赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）とGSHを同時に検討することで、遺伝子検査により確定診断し得たDBA症例と、同一家系内非罹患者の識別を可能とする判別式を得た。本研究では、さらに症例数を積み重ねることで判別式の臨床的有用性を検討したので報告する。

**B . 研究方法**

RP遺伝子解析

全国の医療機関において臨床的にDBAが疑われる症例についてインフォームドコンセントを取得した上、末梢血白血球から抽出したDNAを用いて弘前大学小児科学教室にてRP遺伝子解析を行った。（倫理面への配慮）

検体の採取にあたっては患者および家族から事前に十分な説明を行い、文書による同意を得た。DBA遺伝子解析についてはヒトゲノム、遺伝子解析研究指針に従い、患者および家族に事前に十分な説明を行い、文書による同意を得たのち連結可能匿名検体

として研究を遂行した。

ADAとGSHの測定

全国の医療機関において臨床的にDBAが疑われる症例についてインフォームドコンセントを取得した上、末梢血を得た。血漿、白血球、血小板をセルロースカラムで除去した洗浄赤血球より溶血液を作成し、eADAを測定した。eADAはアデノシンを基質として溶血液を加え265nmにおける吸光度減少により活性を測定した。また、GSHは溶血後の全血にメタリン酸を加えて得られた除蛋白抽出液に5,5'-di-thiobisを加え、412nmで測定した。

**C . 研究結果**

表1 遺伝子変異の確定したDBA22症例の赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（ADA）、還元型グルタチオン(GSH)、およびADA/GSHを用いた判別結果（SVM）

患者番号	RP遺伝子変異	ADA (IU/gHb)	GSH (mg/dl RBC)	SVM	判定
021	RPS7	1.48	101.20 <sup>b</sup>	0.529364	
240	RPS17	3.43 <sup>a</sup>	102.00 <sup>b</sup>	3.028164	
266		2.75 <sup>a</sup>	104.00 <sup>b</sup>	2.3603	
241	RPS19	1.21	96.20	-0.253232	×
363		1.05	84.30	-1.51507	×
270		1.74	86.00	-0.504348	×
184		4.35 <sup>a</sup>	97.10	3.73581	
213		1.66	118.20 <sup>b</sup>	2.271528	
260		1.95 <sup>a</sup>	143.30 <sup>b</sup>	4.87395	
275		2.36 <sup>a</sup>	96.80	1.231868	
265		1.39	102.20 <sup>b</sup>	0.506632	
294		1.83	129.00 <sup>b</sup>	3.447584	
399		1.20	113.00 <sup>b</sup>	1.23456	
383	RPS26	2.42 <sup>a</sup>	126.00 <sup>b</sup>	3.914116	
388	RPL5	2.02 <sup>a</sup>	86.40	-0.120084	×
185		5.91 <sup>a</sup>	97.00	5.668768	
244		11.90 <sup>a</sup>	95.70	13.00903	
391		0.91	110.00 <sup>b</sup>	0.605668	
400		3.62 <sup>a</sup>	141.00 <sup>b</sup>	6.747376	
216	RPL11	4.99 <sup>a</sup>	124.00 <sup>b</sup>	6.934652	
326	RPL35A	2.30 <sup>a</sup>	130.00 <sup>b</sup>	4.12194	

a 1.94 IU / gHb (平均+ 2SD) の診断的eADALレベル上限カットオフよりも高値

b 99.8 mg / dl RBC (平均+ 2SD) 診断的GSHレベル上限カットオフ値よりも高値

今回の検討は、2013～2018年に遺伝子検査を実施した39例のうち21症例であり、RP遺伝子変異同定率は、56.4%であった。変異が同定されたRP遺伝子の内訳は、RPS19 10例、RPL5 5例、RPS17 2例、RPS7・RPS26・RPL11・RPL35a 各1例であった。この21例を対象に、バイオマーカーの陽性的中率を検討すると、ADA 54.5% (12例)、GSH 59.1% (13例)、そしてSVM 77.3% (17例)となり、SVM法が最も感度の高い結果となった。

遺伝子変異が同定できなかったが、VlachosらによるDBA診断基準<sup>2)</sup>で古典的・非古典的DBAと診断された3例(表2)に関しては、ADA/GSHの両方とも異常高値を呈したのが1例、ADAは基準値内でGSHが高値でSVM法がDBA型となった例が2例であり、ここでもSVM法の有用性が明らかだった。

表2 遺伝子変異は同定されなかったが診断基準にて古典的 / 非古典的DBAと診断された3症例のADA、GSHおよびSVMの結果

		症例		
		213	216	265
診断を支持する基準	年齢1歳以下			
	大球性貧血で他の血球に減少を認めない			×
	網赤血球数低下			
	骨髓所見は正形成だが赤芽球前駆細胞の減少を伴う			
診断を支持する基準	大基準			
	古典的DBAに見られた遺伝子変異を有する家族歴の存在	×	×	×
	赤血球アデノシンデアミナーゼ活性(eADA)の高値	×		×
	古典的DBAに見られる先天奇形の存在			×
	小基準			
HbF上昇	ND	ND	ND	
他の先天性骨髓不全症候群の否定	ND	ND	ND	
診断	古典的DBA			
GSH	非古典的DBA			
SVM				

## D. 考察

DBA患者における赤血球アデノシンデアミナーゼ(eADA)活性の測定は1983年のGladerらによる最初の報告<sup>3)</sup>以来、DBA診断における有用なバイオマーカーとして利用されており、米国DBAレジストリグループによって取りまとめられた最近のDBA診断基準においてもeADAの活性の上昇がSupporting criteriaとして採用されている<sup>2)</sup>。我々は、日本人DBA症例におけるeADA活性の測定を実施してきたが、海外の報告例と同様に臨床症状、血液・骨髓所見およびRP遺伝子変異解析によってDBAと診断されたにも関わらず、ADAが有意な上昇を認めない患者が全体の約20%存在していた<sup>1)</sup>。

一方、DBAの病因はリボゾームサブユニット蛋白(RP)遺伝子変異で起こることが明らかになっており、RPS19遺伝子変異の同定以来、すでに19種類のリボゾーム遺伝子の変異が同定されている

が、RP遺伝子変異が認められるのはDBA症例の60%にすぎず、また多数のRPサブユニット遺伝子を同時に解析することの労力と時間を要する点から、eADAを補完する新たなバイオマーカーの同定が望まれていた。

我々は、日本人DBA症例22例とその家族15例を対照にした研究で、赤血球内の最も重要な抗酸化物質である還元型グルタチオン(GSH)がDBA患者の多くで上昇していることを見出し、eADAとGSHの同時測定結果を用いてSVM法による判別式により、DBA家系内の罹患者と保因者および正常対象の判別が可能であることを明らかにした<sup>1)</sup>。

その後、この判別式の性能を検証するため、さらに21症例のRP遺伝子変異が同定されたDBA患者を対象とした解析を実施したところ、eADA単独では12例(57.1%)、GSH単独では13例(61.9%)、SVM法による判別式では17例(81.0%)がDBAと診断できることが明らかになった。当初、SVM法による判別式では、RP遺伝子変異が同定された全例をDBA、家系内非罹患者を非DBAと判別できたが、今回の検討ではeADA、GSH単独測定よりは感度が高いものの、判別性能は100%に至らなかった。

SVM法による判別式で非DBAとなった4症例のうち、3症例は輸血依存状態で検体採取前1ヶ月以内に赤血球輸血を受けていることから、輸血によってeADA/GSHが真の値より低下していたことが原因と考えられた。1例はRPL35a変異例であるが、1歳未満ではなく網赤血球低下を認めていないこと、さらに同じ変異を有する母にはDBAの表現型を認められないことからDBAでは無い可能性が考えられた。

## E. 結論

eADA/GSH同時測定結果を用いた判別式はeADA、GSHそれぞれの単独測定より高感度にDBAを診断可能と考えられる。今後は赤血球系に病変が限られ、正球形～大球性貧血を呈する他の先天性骨髓不全症候群である先天性赤血球形成異常性貧血(CDA)を疾患対照として解析し、判別式の特異性を確認していく必要があると考えられた。

### 【文献】

- 1) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Ogura H, Aoki T, Hamaguchi I, Ishiguro A, Ohara A, Kojima S, Ohga S, Ito E, Kanno H. Erythrocyte glutathione is a novel

biomarker of Diamond-Blackfan anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2016 Jul;59:31-6. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.03.007. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27282564.

- 2) Glader BE, Backer K, Diamond LK. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in congenital hypoplastic anemia. *N Engl J Med.* 1983 Dec 15;309(24):1486-90. PMID:6646173.
- 3) Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, Sheth S, Ramenghi U, Meerpohl J, Karlsson S, Liu JM, Leblanc T, Paley C, Kang EM, Leder EJ, Atsidaftos E, Shimamura A, Bessler M, Glader B, Lipton JM. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008 Sep;142(6):859-76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x. Epub 2008 Jul 30.

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. **Exp Hematol.** 2019 Mar 12. pii: S0301-472X(19)30128-6. doi:10.1016/j.exphem.2019.03.001. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30876823.
- 2) Kamio H, Uchiyama T, Kanno H, Onoe Y, Saito K, Kameoka S, Kamio T, Okamoto T. Association between SLCO1B1 rs4149056 and tegafururacil-induced hepatic dysfunction in breast cancer. **Pharmacogenomics** 2019 Feb 8. doi:10.2217/pgs-2018-0100. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30734632.
- 3) Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Mañu-Pereira MDM, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Hematological Diseases. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency. Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. **Am J Hematol.** 2019 Jan;94(1):149-161. doi: 10.1002/ajh.25325. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30358897.
- 4) Toki T, Yoshida K, Wang R, Nakamura S, Maekawa T, Goi K, Katoh MC, Mizuno S, Sugiyama F, Kanezaki R, Uechi T, Nakajima Y, Sato Y, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Shiozawa Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Kamio T, Sakaguchi H, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Kanno H, Miyano S, Kojima S, Ishiguro A, Sugita K, Kenmochi N, Takahashi S, Eto K, Ogawa S, Ito E. De Novo Mutations Activating Germline TP53 in an Inherited Bone Marrow Failure Syndrome. **Am J Hum Genet.** 2018 Sep 6;103(3):440-447. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.07.020. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30146126. PubMed Central PMCID: PMC6128301.
- 5) Sonoda M, Ishimura M, Ichimiya Y, Terashi E, Eguchi K, Sakai Y, Takada H, Hama A, Kanno H, Toki T, Ito E, Ohga S. Correction to: Atypical erythroblastosis in a patient with Diamond-Blackfan anemia who developed del(20q) myelodysplasia. **Int J Hematol.** 2018 Aug;108(2):236. doi: 10.1007/s12185-018-2493-4. PMID:29967977.
- 6) Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic

- anemiamimicking congenital dyserythropoietic anemia. *Int J Hematol.* 2018 Sep;108(3):306-311. doi:10.1007/s12185-018-2482-7. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29936674.
- 7) Sonoda M, Ishimura M, Ichimiya Y, Terashi E, Eguchi K, Sakai Y, Takada H, Hama A, Kanno H, Toki T, Ito E, Ohga S. Atypical erythroblastosis in a patient with Diamond-Blackfan anemia who developed del(20q) myelodysplasia. *Int J Hematol.* 2018 Aug;108(2):228-231. doi: 10.1007/s12185-018-2424-4. Epub 2018 Feb 23. Erratum in: *Int J Hematol.* 2018 Jul 2. PMID: 29476317.
- 8) van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, Akiyoshi K, Kanno H, Serra IB, Chen J, Huang X, van Beers E, Ekwattanakit S, Güngör T, Kors WA, Smiers F, Raymakers R, Yanez L, Sevilla J, van Solinge W, Segovia JC, van Wijk R. World-wide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. *Haematologica* 2018 Feb;103(2):e82-e86. doi: 10.3324/haematol.2017.177857. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29242305; PubMed Central PMCID: PMC5792292.
- 9) Ogasawara T, Kawauchi K, Mori N, Sakura H, Katoh F, Kanno H, Ito E. Successful longterm management with low-dose prednisolone in an adult patient with Diamond-Blackfan anemia. *Rinsho Ketsueki* 2017;58(8):917-921. doi:10.11406/rinketsu.58.917. Japanese. PMID: 28883274.
- 10) Noguchi J, Kanno H, Chiba Y, Ito E, Ishiguro A. Discrimination of Diamond-Blackfan anemia from parvovirus B19 infection by RBC glutathione. *Pediatr Int.* 2017 Jul;59(7):838-840. doi: 10.1111/ped.13284. PMID: 28745457.
- 11) Sakaue S, Kasai T, Mizuta I, Suematsu M, Osone S, Azuma Y, Imamura T, Tokuda T, Kanno H, El-Agnaf OMA, Morimoto M, Nakagawa M, Hosoi H, Mizuno T. Early-onset parkinsonism in a pedigree with phosphoglycerate kinase deficiency and a heterozygous carrier: do PGK-1 mutations contribute to vulnerability to parkinsonism? *NPJ Parkinsons Dis.* 2017 Mar 31;3:13. doi:10.1038/s41531-017-0014-4. eCollection 2017. PMID: 28649613; PubMed Central PMCID: PMC5459803.
- 12) Matsumaru S, Oguni H, Ogura H, Shimojima K, Nagata S, Kanno H, Yamamoto T. A novel PGK1 mutation associated with neurological dysfunction and the absence of episodes of hemolytic anemia or myoglobinuria. *Intractable Rare Dis Res.* 2017 May;6(2):132-136. doi: 10.5582/irdr.2017.01020. PMID: 28580215. PubMedCentral PMCID: PMC5451746.
- 13) Niizuma H, Kanno H, Sato A, Ogura H, Imaizumi M. Splenectomy resolves hemolytic anemia caused by adenylate kinase deficiency. *Pediatr Int.* 2017 Feb;59(2):228-230. doi: 10.1111/ped.13166. PMID: 28211224.
- 14) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. *Genet Med.* 2017 Jul;19(7):796-802. doi:10.1038/gim.2016.197. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28102861.
- 15) Ikeda F, Yoshida K, Toki T, Uechi T, Ishida S, Nakajima Y, Sasahara Y, Okuno Y, Kanezaki R, Terui K, Kamio T, Kobayashi A, Fujita T, Sato-Otsubo A, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Muramatsu H, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kenmochi N, Miyano S, Ogawa S, Ito E. Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene for Diamond-Blackfan

- anemia. **Haematologica** 2017 Mar;102(3):e93-e96. doi: 10.3324/haematol.2016.153932. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27909223; PubMed Central PMCID: PMC5394974.
- 16) Ichimura T, Yoshida K, Okuno Y, Yujiri T, Nagai K, Nishi M, Shiraishi Y, Ueno H, Toki T, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Hara T, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Ito E, Ogawa S, Ohga S. Diagnostic challenge of Diamond-Blackfan anemia in mothers and children by whole-exome sequencing. **Int J Hematol**. 2017 Apr;105(4):515-520. doi: 10.1007/s12185-016-2151-7. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27882484.
- 17) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Ogura H, Aoki T, Hamaguchi I, Ishiguro A, Ohara A, Kojima S, Ohga S, Ito E, Kanno H. Erythrocyte glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. **Blood Cells Mol Dis**. 2016 Jul;59:31-6. doi:10.1016/j.bcmd.2016.03.007. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27282564.
- 18) Imashuku S, Muramatsu H, Sugihara T, Okuno Y, Wang X, Yoshida K, Kato A, Kato K, Tatsumi Y, Hattori A, Kita S, Oe K, Sueyoshi A, Usui T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanno H. PIEZO1 gene mutation in a Japanese family with hereditary high phosphatidylcholine hemolytic anemia and hemochromatosis-induced diabetes mellitus. **Int J Hematol**. 2016 Jul;104(1):125-9. doi: 10.1007/s12185-016-1970-x. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26971963.
- 19) Arashiki N, Takakuwa Y, Mohandas N, Hale J, Yoshida K, Ogura H, Utsugisawa T, Ohga S, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanno H. ATP11C is a major flippase in human erythron-cytes and its defect causes congenital hemolytic anemia. **Haematologica** 2016 May;101(5):559-65. doi: 10.3324/haematol.2016.142273. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26944472; PubMed Central PMCID: PMC5004368.
- 20) Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, Terui K, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Ogawa S, Ito E. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. **Int J Hematol**. 2016 Jan;103(1):112-4. doi:10.1007/s12185-015-1891-0. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26608366.
2. 学会発表
- 1) 平形絢子, 佐藤実紅, 春日夏那子, 橋本真理, 田中健佑, 水野隆久, 河野美幸, 須永康夫, 田代雅彦, 小倉浩美, 菅野仁. 新生児に重症黄疸と溶血性貧血を来した一例. **日本小児科学会群馬地方会** (2018年6月10日, 高崎).
- 2) Utsugisawa T, Yamamoto T, Ogura H, Aoki T, Okamoto Y, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Kanno H. Pyruvate kinase deficiency in Japan: A Summary of clinical feature, laboratory data and enzymatic diagnosis. **23<sup>rd</sup> Congress of European Hematology Association (EHA 23)** (2018年6月14-17日, スウェーデン・ストックホルム).
- 3) 鎌谷直之, 降旗謙一, 谷口敦夫, 福内友子, 山岡法子, 金子希代子, 菅野仁. 健常人とサラセミア、異常ヘモグロビン血症患者から得た赤血球におけるATP増強. **日本人類遺伝学会第63回大会** (2018年10月10-13日 横浜).
- 4) 青木貴子, 小倉浩美, 檜澤大樹, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 遺伝子パネルシーケンスにより脱水型遺伝性有口赤血球(DHSt)と診断し得た一例. **日本人類遺伝学会第63回大会** (2018年10月10-13日, 横浜).
- 5) 小倉浩美, 青木貴子, 檜澤大樹, 岡本好雄, 川上高弘, 山本俊至, 大賀正一, 伊藤悦朗, 菅野仁. 乳児期の一過性溶血性貧血を呈する infantile pyknocytosis の臨床像と検査所見. Clinical and laboratory characteristics of neonatal cases suspected with infantile pyknocytosis. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪).
- 6) 檜澤大樹, 青木貴子, 小倉浩美, 岡本好雄, 川上高弘, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 先天性溶血性貧血診断における網羅的遺伝子検査の有用性. Usefulness of comprehensive genetic testing for the diagnosis of

- congenital hemolytic anemia. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪).
- 7) 菅野仁. 先天性溶血性貧血の秒型診断と治療～最近のトピックス. **第4回北陸小児血液研究会** (2018年6月30日, 金沢).
  - 8) 菅野仁. (特別講演) 先天性溶血性貧血の疫学と病型診断. **第17回日本新生児黄疸管理研究会** (2018年10月6日, つくば).
  - 9) Iwasaki T, Utsugisawa T, Ogura H, Aoki T, Kinoshita A, Ogata Y, Okamoto Y, Kawakami T, Kanno H. The Flow Cytometric Osmotic Fragility Test is an Effective Screening Test for Red Cell Membrane Disorders, Including Dehydrated Hereditary Stomatocytosis. **ISLH (International Society for Laboratory Hematology)** (2017年5月4-6日, ハワイ・ホノルル).
  - 10) Goto T, Togawa T, Ito T, Kouwaki M, Ogura H, Kanno H, Saitoh S, Koyama N. A patient with hereditary Pyropoikilocytosis caused by a combination of a novel in-frame deletion and a common functional but non-pathogenic allele,  $\alpha$ LELY, in SPTA1. **American Society of Human Genetics 2017 annual meeting** (2017年10月17-18日, 米国・オーランド).
  - 11) 小倉浩美, 槍澤大樹, 岩崎拓也, 青木貴子, 岡本好雄, 川上高弘, 菅野仁. 系統的検査による先天性溶血性貧血 80 症例の病型診断. **第79回日本血液学会学術集会** (2017年10月20-22日, 東京).
  - 12) 槍澤大樹, 小倉浩美, 岩崎拓也, 青木貴子, 岡本好雄, 川上高弘, 菅野仁. Heterogeneous KCNN4 or PIEZO1 gene mutation cause dehydrated hereditary Stomatocytosis in Japan. **第79回日本血液学会学術集会** (2017年10月20-22日, 東京).
  - 13) 菅野仁, F.Grace R, Layton DM, Galacteros F, Rose C, Barcellini W, Morton DH, Van Beers E, Yaish H, Ravindranath Y, Kevin H.M.Kuo, Sheth S, L.Kwiatkowski J, Silver B, Kung C, Cohen M, Yang H, A. Kosinski P, Hua L, J. Barbier A, Glader B. AG-348, a pyruvate kinase activator, for pyruvate kinase deficiency: Results the drive PK study. **第79回日本血液学会学術集会** (2017年10月20-22日, 東京).
  - 1) Utsugisawa T, Ogura H, Yamamoto T, Aoki T, Iwasaki T, Ondo Y, Kawakami T, Nakagawa S, Ohga S, Inaba H, Kanno H. The Novel Missense Mutation Of GATA1 Caused Red Cell Adenosine Deaminase Overproduction Associated with Congenital Hemolytic Anemia. **The 59<sup>th</sup> American Society of Hematology** (2017年12月9-12日, 米国・アトランタ).
  - 2) 菅野仁. (招待講演) iPS細胞を活用した稀少遺伝性血液疾患の病態解析と治療薬の探索. **平成29年度医学研究セミナー** (2017年6月13日, 金沢).
  - 3) Kanno H, Utsugisawa T, Ogura H. Next-generation sequencing in diagnosis of congenital hemolytic anemia. **the 5<sup>th</sup> TSH International Symposium Red Cell Disorders: From Bench to Bedside** (2016年5月20-22日, タイ・バンコク).
  - 4) Kanno H, Utsugisawa T, Ogura H. Congenital hemolytic anemia due to red cell enzymopathies. **the 5<sup>th</sup> TSH International Symposium Red Cell Disorders: From Bench to Bedside** (2016年5月20-22日, タイ・バンコク).
  - 14) 菅野仁. (依頼講演) 先天性溶血性貧血の診断と治療～次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子検査と分子標的薬の登場. **第40回埼玉先端血液懇話会** (2016年11月24日, 大宮).
  - 15) 谷諭美, 花谷あき, 佐原真澄, 松丸重人, 千葉幸英, 鶴田敏久, 菅野仁, 中舘尚也, 永田智. 酸素親和性の上昇を認めた不安定ヘモグロビン症の1例. **第119回日本小児科学会学術集会** (2016年5月13日-15日, 札幌).
  - 16) Kohara H, Ogura H, Aoki T, Sakamoto C, Ogawa Y, Miyamoto S, Kanno H, Tani K. Generation and functional analysis of congenital dyserythropoietic anemia (CDA) patient-specific induced pluripotent stem

Cells. **58th Annual Meeting & Exposition**  
(2016年12月3-6日,米国・サンディエゴ).

- 17) Utsugisawa T, Yamamoto T, Ogura H, Aoki T, Iwasaki T, Ondo Y, Kawakami T, Nakagawa S, Ozono S, Inada H, Kanno H. The novel missense mutation of GATA1 caused red cell adenosine deaminase overproduction associated with congenital hemolytic Anemia. **58th Annual Meeting & Exposition** (2016年12月3-6日, 米国・サンディエゴ) .
- 18) 大賀正一, 石村匡崇, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血～疾患概念の拡張～. **第59回小児血液・がん学会学術集会** (2017年11月9-11日, 松山).
- 19) 岩崎拓也, 山本俊至, 村松秀城, 奥野友介, 佐藤裕子, 三井哲夫, 小野田正志, 矢野未央, 小松博史, 坂本謙一, 青木貴子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 小倉浩美, 小島勢二, 菅野仁. 先天性溶血性貧血の診断におけるターゲットシーケンシングの有用性. **第78回日本血液学会学術集会** (2016年10月14日, 横浜) .
- 20) 野口隼, 千葉悠太, 中舘尚成, 伊藤裕司, 土岐力, 伊藤悦朗, 菅野仁, 石黒精. 赤血球還元型グルタチオン測定が診断に有用であったパルボウイルス感染母体出生の先天性赤芽球癆. **第58回日本小児血液・がん学会学術集会** (2016年12月15-17日, 東京).
- 21) 新敷信人, 菅野仁, 高桑雄一. ヒト赤血球膜においてフォスファチジルセリンが内層に維持されるメカニズム. **第89回 日本生化学会大会** (2016年9月25-27日, 仙台).
- 22) 新敷信人, 菅野仁, 高桑雄一. ヒト赤血球膜におけるフリッパーゼ分子の同定とリン脂質非対称性維持のメカニズム. **第58回 日本脂質生化学会** (2016年6月9日, 秋田).
- 23) 新敷信人, 菅野仁, 高桑雄一. ヒト赤血球膜におけるフリッパーゼ分子の同定. **日本膜学会38年会** (2016年5月10日, 東京).

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし