

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

先天性溶血性貧血の診療ガイドラインの作成・疫学調査

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科 教授）
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 山本（下島）圭子（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 助教）
山本俊至（東京女子医科大学医学部ゲノム診療科 教授）
小倉浩美（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 非常勤講師）
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科 講師）
石村匡崇（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 助教講師）

研究要旨：我が国の先天性溶血性貧血は赤血球膜、酵素、およびヘモグロビン異常症のスクリーニング検査および遺伝子検査で約72%が診断可能であった。病型の確定は脾臓摘出術の適応決定、ヘモクロマトーシスに対する早期の医療介入を決定するために極めて重要である。重症溶血性貧血例ではヘモクロマトーシスのコントロールが重要である。我が国では経口鉄キレート薬（デフェラシロクス）の適応が輸血後鉄過剰症に限られるため、DHSやPKDなどの重症CHA症例に対する保険適応が無い。最重症例については造血幹細胞移植が必要である。後天性溶血性貧血に関しては全ての病型が指定難病になっているが、CHA各病型に関しては小児慢性特定疾病には採用されているが指定難病では無く、成人期以降の鉄キレート療法や造血幹細胞移植などの治療における医療費の負担が甚大となっている。今後は当研究班が日本血液学会、日本小児血液・がん学会からの支援を受けながら、CHA各病型の診断基準・重症度分類を整備して、早期に難病の指定を受けることが必要と考えられた。

A. 研究目的

先天性溶血性貧血は、赤血球を構成する膜、酵素およびヘモグロビンの構造異常・機能障害により赤血球寿命の短縮を来す単一遺伝子病の総称である。日本における先天性溶血性貧血（CHA）の疫学については、平成10～11年度に調査研究が実施され、その結果、1998年までに発症した溶血性貧血症例が397症例であり、先天性は66例（16.6%）と報告されたが、0～9歳に発症したCHAは一例も登録されていなかった。

研究分担者らが2004～2008年の5年間に新たに発症したCHA症例の検査を受託した結果では、全182例のうち72%が0～9歳で発症していた事を鑑みると、前述の調査研究は日本におけるCHAの実態を示していないことが示唆された。

そこで本研究では、2014～2019年度のCHA症例について、病型別分類を明らかにすることで現時点での我が国における先天性溶血性貧血の疫学について考察した。解糖系酵素異常症として最も頻度が高

いピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血（PKD）については、1972年から2017年に診断した120症例を総括した。さらに、遺伝性球状赤血球症（HS）のスクリーニング検査および遺伝子検査の有用性について検討を加えた。

B. 研究方法

直接抗グロブリン試験（DAT）で抗赤血球自己抗体を認めず、CD55/CD59二重陰性赤血球（PNH血球）の増加が無い場合、赤血球形態・赤血球eosin 5'-maleimide（EMA）結合能、定量的浸透圧脆弱性試験（FCM-OF）により赤血球膜異常症のスクリーニング検査を実施する。また、イソプロパノール不安定性試験により不安定ヘモグロビン症をスクリーニングする。次に赤血球還元型グルタチオン濃度と赤血球酵素活性（15種類）を測定して、赤血球酵素異常症の生化学的診断を実施する。

上記のスクリーニング検査をしても原因を確定することが出来ない場合、あるいは病因遺伝子変異

の同定が治療方針の決定や遺伝カウンセリングに必要と考えられた場合は、インフォームドコンセントを取得した後に74種類のCHA関連遺伝子パネルを用いた網羅的遺伝子検査（Target-capture sequencing；TCS解析）を実施した。

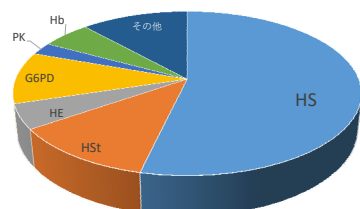
PKDについては、1972年から2017年までに解析した120症例について、臨床像、血液・生化学データ、赤血球PK活性、遺伝子検査結果を総括した。

2016年から2018年の間、臨床症状と一般血液検査結果からCHAが疑われた51例について網羅的遺伝子解析を実施し、HSと診断した13例の変異スペクトラムを先行研究結果と比較検討した。

（倫理面への配慮）

東京女子医科大学遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果



東京女子医科大学で解析した319例中、診断未確定89例を除く230例(72%)の結果
 HS: 遺伝性球状赤血球症、HSt: 遺伝性有口赤血球症、HE: 遺伝性楕円赤血球症
 G6PD: グルコース-6-リン酸脱水素酵素異常症、PK: PK異常症、Hb: ヘモグロビン異常症

13

2014年から2019年までの5年間における溶血性貧血関連検査実施症例は319例であり、そのうちの230例（72.1%）の病因を確定した。病型別症例数は、HSが110例、遺伝性有口赤血球症（口唇赤血球症）が24例、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）異常症が21例、不安定ヘモグロビン症・サラセミアが11例、遺伝性楕円赤血球症が10例、PKDは9例であった。TCS解析により、赤血球酵素およびヘモグロビン複合異常、赤血球酵素・膜複合異常が各1例診断出来た。また、CHAとの鑑別診断が困難であった先天性赤血球形成異常性貧血（CDA）も1例診断出来た。

スクリーニング検査でHSと診断された13例全例にHSの原因遺伝子変異が同定できた。13例のうち8例は、臨床症状と検査所見からHSと診断されていた。一方、残りの5例はHSの臨床診断が困難な例であった。7例では新規の変異が同定された。

HSについて高頻度に診断されるCHA病型は遺伝性有口赤血球症であり、脱水型遺伝性有口赤血球症

（DHS）と診断出来た。本疾患の原因遺伝子は2012～2013年に同定され、遺伝子検査による確定診断が可能となった。海外からの報告によれば、DHSの慢性溶血は軽度であり、男性例では20歳以降高フェリチン血症を認め、ヘモクロマトーシスを発症する。自験例の中にも赤血球輸血は殆ど受けていないにも関わらず2型糖尿病、不妊症、不整脈などの症状からヘモクロマトーシスと診断される例が多く、診断未確定のまま脾臓摘出を受けたことによって、重篤な静脈血栓症を発症する例が認められた。今後は、血液内科医・小児血液医以外の診療科担当医にもDHSの臨床像を周知していく必要があると考えられた。

PKDはG6PD異常症に次いで二番目に頻度の高い赤血球酵素異常症である。発症年齢は胎児期・新生児期から成人期まで幅広く、重症度も胎児水腫例から代償性溶血性貧血を呈する軽症例まで多彩である。

私たちは1974年以来、日本のPK異常症症例のほぼすべてとなる118家系、120症例を診断している。PKD診断年齢の中央値は10歳（最小0-最大72）、性別は男性52名、女性68名であった。41例の両親に近親婚を認めた。新生児期交換輸血を要した例が約64%、約65%が診断前に赤血球輸血を受けていた。48%が急性溶血発作を経験し、53%に脾腫を認めた。慢性溶血の程度を示す臨床検査データは、Hb 8.8g/dL、網赤血球13.0%、血清間接ビリルビン濃度 3.7mg/dL、血清LDH 587IU/L、トランスフェリン飽和率 57%、血清フェリチン濃度 497ng/mL（いずれも平均値）であった。PKDの相対的赤血球PK活性は症例が正常対照の38.5±3.7%、ヘテロ接合体が正常対照の58.5±3.3%（平均±SE）であった。遺伝子検査は36症例に実施して、両アレルに変異を同定することができた。

D. 結論

後天性溶血性貧血		} 診断のための臨床検査は保険収載
1) 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)	(指定難病61)	
2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)	(指定難病02)	
3) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	(指定難病04)	
4) 非典型性溶血性尿毒症症候群 (aHUS)	(指定難病109)	
先天性(遺伝性)溶血性貧血		} 小児慢性特定疾病 (未だ難病に指定されていない)
1) 赤血球膜の異常:		
遺伝性球状赤血球症 (HS)		
遺伝性楕円赤血球症 (HE)		
遺伝性有口赤血球症 (HSt)		
2) 赤血球酵素異常症 (G6PD, PK)		
3) ヘモグロビンの異常:		
サラセミア (Thalassemia)		
不安定ヘモグロビン症 (Unstable hemoglobinopathy)		
鎌状赤血球症 (Sickle cell disease)		

我が国の先天性溶血性貧血は赤血球膜、酵素、およびヘモグロビン異常症のスクリーニング検査および遺伝子検査で約72%が診断可能である。病型の確定は脾臓摘出術の適応決定、ヘモクロマトーシスに対する早期の医療介入を決定するために極めて重要である。

従来、治療は赤血球輸血と脾臓摘出術のみと考えられてきたが、臨床現場ではヘモクロマトーシスのコントロールが重要である。我が国では経口鉄キレート薬（デフェラシロクス）の適応が輸血後鉄過剰症に限られるため、DHSやPKDなどの重症CHA症例に対する保険適応が無い状況が患者に大きな負担となっている。最重症例については造血幹細胞移植が必要であり、我が国からPKD、サラセミアなどの移植成功例が報告されている。表に示すとおり、後天性溶血性貧血に関しては全て指定難病になっているが、CHA各病型に関しては小児慢性特定疾病には採用されているが指定難病では無く、成人期以降の鉄キレート療法や造血幹細胞移植などの治療における医療費の負担が甚大となっている。今後は当研究班が日本血液学会、日本小児血液・がん学会からの支援を受けながら、CHA各病型の診断基準・重症度分類を整備して、早期に難病に指定頂けることが必要と考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Utsugisawa T, Kanno H. Hemoglobinopathies. **Jpn J Transf Cell Ther.** 2022;68(1):3-11.
- 2) 槍澤大樹, 菅野仁. 産科・新生児科で遭遇する先天性溶血性貧血～脱水型遺伝性有口赤血球症と乳児有棘赤血球症～. **日本産婦人科・新生児血液学会誌** 2022;21(2):65-71.
- 3) 槍澤大樹, 菅野仁. 溶血性貧血の分子病態研究の進歩. **血液内科** 2022;84(1):12-17.
- 4) Shimajima-Yamamoto K, Utsugisawa T, Ogura H, Aoki T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H. Clinical and genetic diagnosis for thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. **Hum Genome Var.** 2022 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1038/s41439-021-00179-1.
- 5) Ludwig LS, Lareau CA, Bao EL, Liu N, Utsugisawa T, Tseng AM, Myers SA, Verboon JM, Ulirsch JC, Luo W, Muus C, Fiorini C, Olive

ME, Vockley CM, Munschauer M, Hunter A, Ogura H, Yamamoto T, Inada H, Nakagawa S, Ohzono S, Subramanian V, Chiarle R, Glader B, Carr SA, Aryee MJ, Kundaje A, Orkin SH, Regev A, McCavit TL, Kanno H, Sankaran VG. Congenital anemia reveals distinct targeting mechanisms for master transcription factor GATA1. **Blood.** 2022 Apr 21;139(16):2534-2546. doi: 10.1182/blood.2021013753.

- 6) Kobayashi A, Ohtaka R, Toki T, Hara J, Muramatsu H, Kanezaki R, Takahashi Y, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Yoshida T, Utsugisawa T, Kanno H, Yoshida K, Nannya Y, Takahashi Y, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Terui K, Ito E. Dyserythropoietic anaemia with an intronic GATA1 splicing mutation in patients suspected to have Diamond-Blackfan anaemia. **EJHaem.** 2022;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374.
- 7) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Shimajima-Yamamoto K, Ohga S, Ito E, Kanno H. Enzymatic Changes in Red Blood Cells of Diamond-Blackfan Anemia. **Tohoku J Exp Med.** 2021 Sep;255(1):49-55. doi: 10.1620/tjem.255.49. 菅野仁, 小倉浩美. 網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血診断の意義と課題. **臨床血液** 2021;62(5):472-479.
- 8) 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 菅野仁. 我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察. **日本輸血細胞治療学会雑誌** 2021;67(6):541-548.
- 9) Kobayashi H, Konno M, Utsugisawa T, Tanabe K, Kanno H. Preoperative autologous blood donation for kidney transplant and end-stage renal disease patients: A single-center study. **Transfus Apher Sci.** 2021 Aug;60(4):103-149. doi: 10.1016/j.transci.2021.103149.
- 10) Namba T, Ochi M, Ogura H, Kanno H, Higuchi Y. Infantile pyknotocytosis with marked hemolytic anemia. **Pediatrics and Neonatology.** 2021;62(5):563-64.
- 11) 上田優果, 松波邦洋, 桑原秀次, 小倉浩美, 菅野仁, 柳貴英, 今村淳. ビリルビン脳症に至った UGT1A1 遺伝子多型を有する乳児濃縮赤血球症. **日本小児科学会雑誌** 2021;125(12):

- 1702-1707.
- 12) Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M, Saitoh S. A Novel α -Spectrin pathogenic variant in trans to α -Spectrin LELY causing neonatal jaundice with hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2021;43(2):e250-e254. doi: 10.1097/MPH.0000000000001796.
 - 13) Tanaka J, Tanaka N, Wang Yan-Hua, Mitsuhashi K, Ryuzaki M, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Hagiwara S, Yoshinaga K, Kougen Y, Kobayashi H, Kanno H, Shiseki M. Phase I study of cellular therapy using ex vivo expanded NK cell from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients. **Haematologica.** 2020 Apr;105(4):e190-e193. doi: 10.3324/haematol.2019.226696.
 - 14) 牧野茂義, 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 山本晃士, 安村敏, 米村雄士, 横濱章彦, 松下正. 改善されてきたわが国の輸血医療, その現状と課題～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～. **日本輸血細胞治療学会誌** 2020;66(4):619-628.
 - 15) Kamio T, Kamio H, Aoki T, Ondo Y, Uchiyama T, Yamamoto-Shimojima K, Watanabe M, Okamoto T, Kanno H, Yamamoto T. Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution. **Anticancer Res.** 2020 Aug;40(8):4567-4570. doi: 10.21873/anticancer.14462.
 - 16) Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Kanno H. Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. **Hum Genome Var.** 2020 Nov 27;7(1):42. doi: 10.1038/s41439-020-00130-w.
 - 17) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant.** 2021 May;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
 - 18) 大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血-遺伝子診断の臨床的意義-. **臨床血液** 2020;61(5):484-490.
 - 19) Kwon Go-Eun, Okahashi A, Nagano N, Nozaki C, Nakahara E, Fuwa K, Yagasaki H, Kanno H, Morioka I. Unexplained Late-Onset Hemolytic Jaundice Preceded by High Fetal Hemoglobin Level in an Extremely Low Birth Weight Infant. **Clin Lab.** 2020 Jan 1;66(1). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190625.
 - 20) 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. 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.
 - 21) Kamio H, Uchiyama T, Kanno H, Onoe Y, Saito K, Kameoka S, Kamio T, Okamoto T. Association between SLCO1B1 rs4149056 and tegafur-uracil-induced hepatic dysfunction in breast cancer. **Pharmacogenomics.** 2019 Apr;20(5):353-365. doi: 10.2217/pgs-2018-0100.
 - 22) 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 May;73:25-37.e8. doi: 10.1016/j.exphem.2019.03.001.
- 23) 保田真宏, 河崎裕英, 大町太一, 野田幸弘, 小倉浩美, 菅野仁, 金子一成. 高度の黄疸と貧血を契機に診断された乳児濃縮赤血球症 症例報告および既報例のレビュー. **小児科臨床** 2019;72(11):1710-1714.
- 24) 槍澤大樹, 菅野仁. 医療安全からみる腹水濾過濃縮再静注法 (CART) 製剤としての安全性. **日本アフェレシス学会誌** 2019;38(1):37-41.
- 25) 豊間優里子, 鶴田敏久, 谷論美, 金子裕貴, 花谷あき, 千葉幸英, 中舘尚也, 山城安啓, 服部幸夫, 菅野仁, 永田智. パルスオキシメーターにて酸素飽和度異常低値を示した不安定ヘモグロビン症の 2 例. **日本小児科学会雑誌** 2019;123(2):493.
- 26) 金子裕貴, 鶴田敏久, 杉本圭, 平澤恭子, 菅野仁, 永田智. 2 歳以降に輸血依存になった赤芽球癆の 1 例. **日本小児科学会雑誌** 2019;123(2):492.
- 27) 羽賀洋一, 高橋浩之, 三井一賢, 中村俊紀, 松岡正樹, 小嶋靖子, 小倉浩美, 菅野仁, 服部幸夫, 小原明. 遺伝性メトヘモグロビン血症 I 型の兄弟例. **日本小児科学会雑誌** 2019;123(5):861-865.
- 28) Hagiwara S, WAN Yun-Hua, Kobayashi H, Kato Y, Iizuka Y, Tanaka N, Machishima T, Ishiyama M, Yoshinaga K, Shiseki M, Kanno H, Tanaka K. Ex-vivo expanded NK cell therapy combined with Elotuzumab for MRD after autologous stem cell transplantation -A report of the first case-. **International Journal of Myeloma** 2019;9(1):156-156.
- 29) 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イノシンによる ATP 増強. **痛風と尿酸・核酸** 2019;43(1):82-83.
- 30) Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T. Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. **Am J Med Genet A.** 2020 Mar;182(3):521-526. doi: 10.1002/ajmg.a.61432. A
2. 学会発表
- 1) Paola P, Eduard J, Joan-Lluis V, Bertil G, Andreas G, Kanno H, Kevin H.M K., Carl L, D. Mark L, Dagmar P, Vip V, Jean W, Yan Y, Bryan M, Rachael F G. Baseline Characteristics by age of a global cohort of patients diagnosed with pyruvate kinase deficiency - A descriptive analysis from the peak registry. **EHA2021** (2021 年 6 月 9 日-17 日, Web 開催) .(ポスター).
- 2) 松田和樹, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 低ヘマトクリット値を示す患者からの安全なサイトフェレシス基準についての検討. **第 42 回日本アフェレシス学会学術大会** (2021 年 10 月 16 日-17 日, 東京 (ハイブリッド開催)) . (口演) .
- 3) 久保田友晶, 松田和樹, 守屋友美, 及川美幸, 李舞香, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 皮下注用人免疫グロブリンの在宅自己注射における投与記録管理の問題点. **第 69 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2021 年 6 月 4 日-6 日, 東京 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
- 4) 守屋友美, 松田和樹, 久保田友晶, 千野峰子, 及川美幸, 木下明美, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 岡本好雄, 山本(下島)圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 災害時の院内における血液製剤管理と供給体制. **第 69 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2021 年 6 月 4 日-6 日, 東京 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
- 5) 山本(下島)圭子, 田村豪良, 澤石由記夫, 岡本伸彦, 豊田敦, 菅野仁, 山本俊至. Inverted-duplication-deletion に不均衡転座が cap された 2 症例における構造以上の切断点解析. **日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本遺伝子診療学会** (2021 年 10 月 13 日-16 日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
- 6) 田村豪良, 山本(下島)圭子, 谷ヶ崎博, 菅野仁, 岡本伸彦, 豊田敦, 山本俊至. ロングリード・シーケンスによる連続する 2 つの微細欠失の構造解析. **日本人類遺伝学会第 66 回大**

- 会・第 28 回日本遺伝子診療学会 (2021 年 10 月 13 日-16 日, 横浜(ハイブリッド開催)). (ポスター) .
- 7) 中原衣里菜, 山本(下島)圭子, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 森岡一朗, 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意義. **日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本遺伝子診療学会** (2021 年 10 月 13 日-16 日, 横浜(ハイブリッド開催)). (ポスター) .
- 8) 田村豪良, 山本(下島)圭子, 山本俊至, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 岡部龍太, 亀井美智, 谷ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 網羅的遺伝子解析により診断された band4.2 異常症 (4.2Nippon) 2 例の臨床的比較. **第 83 回日本血液学会学術集会** (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)) . (口演) .
- 9) 中原衣里菜, 菅野仁, 山本俊至, 谷ヶ崎博, 森岡一朗. 臍帯血赤血球を用いた赤血球膜異常症のスクリーニング法. **第 83 回日本血液学会学術集会** (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)) . (口演) .
- 10) 中原衣里菜, 山本(下島)圭子, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 赤川浩之, 山本俊至, 丸義朗, 中村文彦, 谷ヶ崎博, 伊藤悦朗, 大賀正一, 菅野仁. Efficient Screening Tests and Gene Mutation Spectrum for Hereditary Stomatocytosis in Japan. **The 63th American Society of Hematology** (2021 年 12 月 11 日-14 日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
- 11) 菅野仁. (特別講演) ヘモグロビン異常症. **第 69 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2021 年 6 月 4 日-6 日, 東京 (ハイブリッド開催)) .
- 12) 玉井佳子, 大戸斉, 藤井伸治, 小郷博昭, 矢澤百合香, 谷内田尚美, 山本晃士, 阿南昌弘, 三谷絹子, 篠原茂, 菅野仁, 槍澤大樹, 岡本好雄, 長嶋宏晃, 久米田麻衣, 田中一人, 山田舞衣子, 北澤淳一. 未成年者の抗赤血球抗体に関する多施設共同研究～移行抗体を除く抗体保有率と抗体産生率について～. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (口演) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):144.
- 13) 中原衣里菜, 藤田浩, 中原美千代, 源川結, 伊東正剛, 吉橋知邦, 三澤正弘, 菅野仁, 谷ヶ崎博, 森岡一朗. Donath-Landsteiner 抗体検出により早期診断と安全な寒冷暴露制限解除ができた PCH の一例. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):169.
- 14) 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 千野峰子, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):181.
- 15) 緒方康貴, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 輸血管理料適正使用加算取得のための検討. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):173.
- 16) 中林恭子, 木下明美, 緒方康貴, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における輸血副作用報告の解析. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (口演) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):159.
- 17) 石田篤正, 榎木美佳, 中島久晴, 高木豊雅, 津田勝代, 栢尾和江, 胡内久美子, 八木秀男, 小倉浩美, 青木貴子, 菅野仁, 中村文彦. 脱水型遺伝性有口赤血球症に合併した鉄過剰症に対する赤血球除去療法. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):181.
- 18) 山本圭子, 長谷川結子, 岡本伸彦, 菅野仁, 山本俊至. Acrocentric な染色体の短腕への転座を示した 2 例. **第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会** (2020 年 7 月 3 日-5 日, Web 開催) . (ポスター) .
- 19) 山本圭子, 今泉太一, 赤川浩之, 菅野仁, 山本俊至. 選択的 IgG2 低下を示し中耳炎を反復した ZBTB20 の de novo 変異による Primrose 症候群の 1 例. **第 62 回日本小児神経学会学術集会** (2020 年 8 月 18 日-20 日, Web 開催) . (ポスター) .

- 20) 神尾卓哉, 小山石隼, 小林明恵, 佐藤知彦, 工藤耕, 佐々木伸也, 金崎里香, 長谷川大一郎, 村松秀城, 高橋義行, 笹原洋二, 平松英文, 角田治美, 田中美幸, 石村匡崇, 西眞範, 石黒精, 矢部普正, 吉田健一, 菅野仁, 大賀正一, 小原明, 小島勢二, 宮野悟, 小川誠司, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗. ダイヤモンドブラックファン貧血に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血細胞幹移植の有用性. **第 82 回 日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 11 日-11 月 8 日, Web 開催). (口頭).
- 21) 難波貴弘, 樋口洋介, 越智元春, 西村佑真, 浦田奈生子, 江渕有紀, 森茂弘, 井上拓志, 清水順也, 古城真秀子, 菅野仁, 久保俊英. 重症な溶血性貧血のため輸血を要した乳児濃縮赤血球症の 1 例. **第 72 回中国四国小児科学会** (2020 年 11 月 28 日-29 日, 広島). (口演).
- 22) Grace RF, Boscoe AN, Bowden C, Glader B, Kanno H, Layton DM, van Beers E, Corrons JLV, Yan Y, Bianchi P. Baseline Characteristics of Patients in Peak: A Global, Longitudinal registry of Patients with Pyruvate Kinase Deficiency. **62nd ASH** (2020 年 12 月 5 日-8 日, Web 開催). (ポスター).
- 23) 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 安村敏, 山本晃士, 横澤章彦, 米村雄士, 牧野茂義. (セミナー) 血液製剤使用実態調査について. **第 68 回 日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):132.
- 24) 菅野仁, 小倉浩美, 山本俊至. (シンポジウム) 溶血性貧血の分子病態と新規治療. 網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血診断の意義と課題. **第 82 回 日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 11 日-11 月 8 日, Web 開催).
- 25) 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イノシンによる ATP 増強. **第 52 回 日本痛風・核酸代謝学会総会** (2019 年 2 月 14 日-15 日, 東京). 痛風と尿酸・核酸 2019;43:82-83.
- 26) 豊間優里子, 鶴田敏久, 谷諭美, 金子裕貴, 花谷あき, 千葉幸英, 中舘尚也, 山城安啓, 服部幸夫, 菅野仁, 永田智. パルスオキシメーターにて酸素飽和度異常低値を示した不安定ヘモグロビン症の 2 例. **第 122 回 日本小児科学会学術集会** (2019 年 4 月 19 日-21 日, 金沢). 日本小児科学会雑誌 2019;123:493.
- 27) 金子裕貴, 鶴田敏久, 杉本圭, 平澤恭子, 菅野仁, 永田智. 2 歳以降に輸血依存性になった赤芽球癆の 1 例. **第 122 回 日本小児科学会学術集会** (2019 年 4 月 19 日-21 日, 金沢). 日本小児科学会雑誌 2019;123:492.
- 28) Bianchi P, Glader B, Grace R, Kanno H, Layton DM, Beers EJ, Corrons JL, Hua L, Jones B. A global longitudinal observational study of patients with pyruvate kinase deficiency. **The 2019 American Society of Pediatric Hematology/Oncology Conference (ASPHO)** (2019 年 5 月 1 日-4 日, 米国・ニューオーリンズ).
- 29) 萩原將太郎, 王艶華, 小林博人, 加藤豊, 飯塚有希, 田中紀奈, 町島智人, 石山みどり, 吉永健太郎, 志関雅幸, 菅野仁, 田中淳司. 移植後微小残存病変に対するエロツズマブ併用体外増幅 NK 細胞輸注療法第一例目の報告. **第 44 回 日本骨髄腫学会学術集会** (2019 年 5 月 11 日-12 日, 名古屋). (ポスター).
- 30) 岡本好雄, 中林恭子, 及川美幸, 千野峰子, 岡田真一, 木下明美, 守屋友美, 久保田友晶, 松田和樹, 今野マユミ, 槍澤大樹, 小林博人, 菅野仁. 濾過濃縮後腹水における抗 A, 抗 B 抗体価について. **第 67 回 日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2019 年 5 月 23 日-25 日, 熊本). (口演).
- 31) 及川美幸, 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 小林博人, 菅野仁. 当院の心臓血管外科手術における回収式自己血の実施状況. **第 67 回 日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2019 年 5 月 23 日-25 日, 熊本). (口演).
- 32) 高源ゆみ, 岡田真一, 稲田紹子, 岡本好雄, 小林博人, 菅野仁. 重症心不全に対する再生医療等製品「ハートシート」の院内調整の問題点. **第 67 回 日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2019 年 5 月 23 日-25 日, 熊本). (口演).
- 33) Ogura H, Utsugisawa T, Aoki T, Kinoshita A, Okamoto Y, Kawakami T, Yamamoto T, Kanno H. Differential diagnosis of congenital hemolytic anemia of neonates and infants in Japan. **The 24th**

European Hematology Association (EHA) congress (2019年6月13日-16日, オランダ・アムステルダム) .

- 34) Utsugisawa T, Uchiyama T, Aoki T, Kinoshita A, Okamoto Y, Kawakami T, Ogura H, Toki T, Yamamoto T, Ohara A, Ohga S, Ito E, Kanno H. Meta-analysis using data of red blood cell enzyme assay and proteome in patients with Diamond-Blackfan anemia. **The 24th European Hematology Association (EHA) congress** (2019年6月13日-16日, オランダ・アムステルダム) .
- 35) 青木貴子, 小倉浩美, 檜澤大樹, 山本俊至, 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 先天性溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた新生児溶血性疾患の病因解明. **日本人類遺伝学会第64回大会** (2019年11月6日-9日, 長崎) .
- 36) Nishimura A, Miyakawa Y, Murakoshi M, Shimbo A, Ishiguro R, Kajiwara M, Shibuya A, Ogura H, Kanno H, Koh K, Minosaki Y, Nishioka M, Shimohira M. A case of hereditary spherocytosis with *ANK1* mutation and *SLC4A1* variant with persistent severe anemia. **第61回日本小児血液・がん学会** (2019年11月14日-16日, 広島) . 日本小児血液・がん学会雑誌 2019;56:280.
- 37) Hagiwara S, Wang Y, Kobayashi H, Kato Y, Tanaka N, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Yoshinaga K, Shiseki M, Kanno H, Tanaka J. Ex-vivo expanded NK cell therapy combined with Elotuzumab for MRD after autologous stem cell transplantation: A Phase I/ II clinical trial in progress. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド) .
- 38) 菅野仁. (特別講演) 先天性溶血性貧血～新生児期における鑑別診断の重要性. **第125回東京新生児研究会** (2019年9月, 東京) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし