

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591044

研究課題名（和文） 新たな手法によるPNHクローンの拡大抑制に関する基礎的検討

研究課題名（英文） Basic studies of suppression to expansion of PNH clone by new methods

研究代表者

七島 勉 (TSUTOMU SHICHISHIMA)

福島県立医科大学 医学部 研究員

研究者番号：10192105

研究成果の概要（和文）：発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）において溶血型PNHと骨髄不全型PNHとの造血動態の相違のメカニズムは不明であり、テロメアの短縮に焦点を検討した。また、PNHクローンが増殖・拡大するメカニズムは不明であるが、その候補遺伝子と考えられるWT1およびHMGA2のmRNAを発現抑制する事で実際にPNHクローンが拡大抑制されうるかを検討し、これらの遺伝子がPNHに対する分子標的療法の対象になり得るかどうかを検討した。

研究成果の概要（英文）：We investigated telomere length, activity of telomerase, and the regulation mechanisms in GPI+/GPI- cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), so that the differences of hematopoietics in hemolytic PNH and bone-marrow-failure-type PNH are clarified. In addition, the mechanisms of expansion of PNH clones are also unclear, but WT1 and HMGA2 are thought to be associating with that. Then we also investigated suppress effects for the expansions of PNH clones by those genes, due to development of molecularly targeted therapy for PNH.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：血液内科学

キーワード：血液内科学、

1. 研究開始当初の背景

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は再生不良性貧血や骨髄異形成症候群とともに、後天性骨髄不全症候群の1疾患である。PNH症例の主病態の組み合わせは、各症例により異なるが、溶血型PNHと骨髄不全型PNHとの造血動態の相違の詳細およびそのメカニズムは不明である。

テロメアの短縮は、DNA修復の障害、造血幹細胞の消失および遺伝子不安定性を引き

起こし、各々肺線維症、先天性ないし後天性骨髄不全および骨髄異形成症候群や急性白血病などの疾患の原因となり得る事が知られている。

また、PNHにおいて骨髄不全を背景としてPIG-A遺伝子変異がおきてPNHクローンが発生し、2段階目の遺伝子変化がおきたPNHクローンが長期間をかけて増殖・拡大する仮説が注目されている。現在までに提唱された2段階目の遺伝子変化の候補遺伝子として、

WT1、EGR-1、ULBP-1 および 2、HMGA2 などがある。

2. 研究の目的

PNH に対する将来的に分子標的療法による根治療法を開拓するために、

- (1) PNH クローンのテロメア長、テロメラーゼ活性、細胞周期の測定およびテロメラーゼの遺伝子学的検討を行い、PNH の病態に応じた造血動態を正確に把握する。
- (2) WT1 および HMGA2 RNA を標的とした TRUE (tRNase Z^L-utilizing efficacious gene silencing) 法による発現抑制の実験により、PNH クローンの拡大が実際におさえられるかどうかを検討する事により、これらの遺伝子が PNH に対する分子標的療法の対象になり得るかどうかを判定する。

3. 研究の方法

(1) 患者末梢血より顆粒球および単核球分画を分離する。イムノビーズとプロエアロリジンを組み合わせた方法により GPI+/GPI-細胞を分離する。フローフィッシュ法 (DAKO) を用いて、テロメア長の測定を行う。次に、患者末梢血より単核球分画を分離し、培養後にセルソーターを用いて CD3⁺GPI⁺/CD3⁺CD59⁻細胞を分離して Telo TAGGG Telomerase PCR ELISA キット (Roche) を用いてテロメラーゼ活性を測定する。

(2) WT1 mRNA 出現する Cell line 細胞 (K562、Kasumi1、Glioblastoma cell line、HT-1080) および HMGA2 mRNA 発現する Cell line 細胞 (Hela、HEK293T、Human skin fibroblast、Hep3B) に対して、作成された WT1 および HMGA2 RNA に対する sgRNA を Lipofectamine を用いて上記の Cell line にトランスフェクトし、抑制効果を検討する。

4. 研究成果

(1) 11例のPNH症例および11例の年齢を適合させた健常人をGPI陰性と陽性顆粒球およびリンパ球に分離し、相対的telomere長 (RLT) を Telomere PNA Kit (DAKO) を用いて測定した。11例のPNH症例の検査所見はHb 9.7±2.7 g/dL、WBC 3.6±1.9x10⁹/L (顆粒球56±12%、リンパ球34±12%)、PLT 102±50x10⁹/L、LDH 348±337 IU/Lで、GPI陰性赤血球、顆粒球、リンパ球は各々17.3±17.8%、45.8±40.4%、10.1±14.5%であった。

PNH症例からのGPI陰性顆粒球、陽性顆粒球、健常人から陽性顆粒球のRLTは各々11.2±1.1 (n=6)、13.5±5.3 (n=9)、14.6±5.5 (n=11)で、PNH症例からのGPI陰性リンパ球、陽性リンパ球、健常人から陽性リンパ球のRLTは11.0±2.4 (n=4)、14.0±5.5 (n=11)、12.2±3.1 (n=11)で、各血球系列でPNH症例からのGPI陰性血球、陽性血球、健常人から陽性

血球の間で統計的な有意差は見られなかった。67% (4/6) および78% (7/9) のPNH症例において各々GPI陰性顆粒球および陽性顆粒球のRLTは健常人から陽性顆粒球よりも短縮していた。100% (4/4) のPNH症例においてGPI陰性顆粒球は陽性顆粒球のRLTよりも短縮していた。2あるいは3血液系統において血球減少がみられた症例の88% (7/8) の症例で、GPI陽性リンパ球のRLTは健常人より短縮していなかった。現在、テロメラーゼ活性は測定準備中である。

(2) Cell line細胞を培養して、作成されたWT1およびHMGA2 RNAに対するsgRNAをトランスフェクトし、抑制効果を検討している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計12件)

- (1) Murakami Y, Inoue N, Shichishima T, Ohta R, Noji H, Maeda Y, Nishimura J, Kanakura Y, Kinoshita T, haemoglobinuria D: Deregulated expression of HMGA2 is implicated in clonal expansion of PIGA deficient cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 156 (3), 383-387, 2012, DIO: 10.1111/j.1365-2141.2011.08914.x
- (2) Hu H, Shikama Y, Shichishima T, Ikeda K, Akutsu K, Ono T, Kimura H, Ogawa K, Noji H, Takeishi Y, Kimura J: Maturity-dependent fractionation of neutrophil progenitors: A new method to examine in vivo expression profiles of differentiation-regulating genes. Exp Hematol 40 (8), 675-681, 2012, DIO: 10.1016/j.exphem.2012.03.003
- (3) Kameoka Y, Takahashi N, Ishizawa K, Kato Y, Ito J, Sasaki O, Murai K, Noji H, Hirokawa M, Tajima K, Shichishima T, Ishida Y, Harigae H, Sawada K: Safety and feasibility of high-dose ranimustine (MCNU), carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide (MCVC) therapy followed by autologous stem cell transplantation for malignant lymphoma. Int J Hematol 96 (5), 624-630, 2012, DIO: 10.1007/s12185-012-1186-7
- (4) Kameoka J, Takahashi N, Noji H, Murai K, Tajima K, Kameoka Y, Sato S, Shichishima T, Ishida Y, Harigae H, Sawada K: T-cell prolymphocytic leukemia in Japan: is it a variant?. Int J Hematol 95 (6), 660-667, 2012, DIO: 10.1007/s12185-012-1077-y

- (5) Suzuki Y, Shichishima T, Yamashiro Y, Kimura H, Ishii R, Miyazaki K, Horie R, Moriya T, Hattori Y: A patient with acute lymphoblastic leukaemia presenting with an extremely high level (21.0%) of HbA1c. *Ann Clin Biochem* 48 (5), 474-477, 2011, DIO: 10.1258/acb.2011.010121
- (6) Akagi T, Takahashi N, Yamaguchi K, Ishizawa K, Murai K, Tajima K, Ikeda K, Kameoka Y, Kameoka J, Ito S, Kato Y, Noji H, Shichishima T, Itoh J, Ichinohasama R, Harigae H, Ishida Y, Sawada K: Comparison of long-term clinical outcomes of CHOP chemotherapy between Japanese patients with nodal peripheral T-cell lymphomas and those with diffuse large B-cell lymphoma in the study group of the Tohoku Hematology Forum. *J Clin Exp Hematopathol* 51 (1), 29-35, 2011, DIO: 10.3960/jsirt.51.29
- (7) Shikama Y, XiaoMin F, Shichishima T, Ono T, Noji H, Ikeda K, Ogawa K, Takeishi Y, Kimura J: Impairment of FOS mRNA induction by a translation inhibitor puromycin in granulocytes from myelodysplastic syndrome patients. *Br J Haematol* 154 (4), 525-527, 2011, DIO: 10.1111/j.1365-2141.2010.08504.x
- (8) Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Shinichiro O, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine M, Khursigara G, Ozawa K, Omine M: Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS Clinical Trial. *Int J Hematol* 93 (1), 36-46, 2011, DIO: 10.1007/s12185-010-0748-9
- (9) 七島 勉: 特集 骨髄不全症診療の新しい展開 PNH の病態解析と治療の進歩. *血液内科* 63 (2), 208-215, 2011
- (10) Shichishima T, Ikeda K, Takahashi N, Kameoka J, Tajima K, Murai K, Tamai Y, Shichishima-Nakamura A, Akutsu K, Noji H, Okamoto M, Kimura H, Harigae H, Oyamada T, Kamesaki T, Takeishi Y, Sawada K: Low concentration of serum haptoglobin has impact on understanding complex pathophysiology in patients with acquired bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 91 (4), 602-610, 2010, DIO: 10.1007/s12185-010-0559-z
- (11) Shikama Y, Hu H, Ohno M, Matsuoka I, Shichishima T, Kimura J: Transcripts expressed using a bicistronic vector pIRESHyg2 are sensitized to nonsense-mediated mRNA decay. *BMC Mol Biol* 11, 42, 2010, DIO: 10.1186/1471-2199-11-42
- (12) 七島 勉: 解説: 発作性夜間へモグロビン尿症の診断・治療の実際. *血液・腫瘍科* 60 (6), 777-786, 2010
- [学会発表] (計 45 件)
- (1) Xiaomin F, Yayoi S, Shichishima T, Noji H, Ikeda K, Ogawa K, Takeishi Y, Kimura J: Impairment of HuR-mediated FOS mRNA stabilization in granulocytes from myelodysplastic syndrome patients. 2012 American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition (2012.12.8-12.11, Atlanta, Georgia, USA)
- (2) 七島 勉: 特別講演: PNH の治療戦略とエクリズマブ. NPO 法人 PNH 倶楽部設立 1 周年記念 医療講演会 (2012.11.23, 東京)
- (3) Noji H, Hamanaka S, Yamaguchi K, Ogawa K, Murai K, Kimura H, Mita M, Suzuki I, Kohno K, Kimura S, Saitoh Y, Hatta S, Michishita Y, Kanbayashi H, Ishida Y, Harigae H, Sawada K, Takeishi Y, Shichishima T: Morphologic and cytogenetic examinations with bone marrow cells in PNH patients. 第 74 回 日本血液学会 学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
- (4) Hosokawa K, Sugimori C, Yamamoto M, Nishimura J, Yonemura Y, Obara N, Noji H, Nakamura Y, Ando K, Shichishima T, Ninomiya H, Chiba S, Kawaguchi T, Nakao S, Kanakura Y: Detection of PNH-type cells using high-resolution flow cytometry: Interim analysis of OPTIMA study. 第 74 回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
- (5) Feng X, Shikama Y, Noji H, Shichishima T, Ikeda K, Ogawa K, Takeishi Y, Kimura J: Mechanism of impaired FOS mRNA induction by emetine in myelodysplastic syndrome granulocytes. 第 74 回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
- (6) Takahashi H, Noji H, Takeishi Y, Shichishima T: A preliminary study on telomere length of granulocytes and mononuclear cells in PNH patients. 第 74 回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)

- (7) Noji H, Usuki K, Otsuka M, Horiuchi H, Yamamoto T, Takahashi H, Takeishi Y, Shichishima T: Erythema annulare centrifugum in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 第74回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
- (8) Mita M, Nakamura K, Takahashi H, Noji H, Takeishi Y, Shichishima T: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a patient with del(5q)(q23q32) myelodysplastic syndromes. 第74回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
- (9) Kimura S, Saitou Y, Kanbayashi H, Matuda S, Odajima H, Takahashi H, Noji H, Takeishi Y, Shichishima T: Del(13q) myelodysplastic syndromes in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). 第74回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
- (10) 七島 勉: 特別講演: 最新のPNH治療. 山形PNH講演会 (2012.9.21, 山形)
- (11) 七島 勉: 特別講演: PNH治療の最新治験. 秋田PNH講演会 (2012.8.30, 秋田)
- (12) 山本正樹, 西村純一, 細川晃平, 杉盛千春, 米村雄士, 小原直, 中村嘉彦, 野地秀義, 七島 勉, 安藤 潔, 二宮治彦, 千葉 滋, 川口辰哉, 中尾眞二, 金倉 讓: OPTIMA試験: 高精度フローサイトメトリー法によるGPIアンカー膜蛋白欠損血球の検出. 第49回 補体シンポジウム (2012.8.24-8.25, 大阪)
- (13) 野地秀義, 亀崎豊実, 濱中純子, 山口公平, 神林裕行, 竹石恭知, 七島 勉, 東北 PNH 研究会: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) 症例におけるEculizumab治療の赤血球結合IgGおよびC3に対する影響. 第4回 造血器腫瘍免疫療法研究会 (2012.8.18, 金沢)
- (14) 野地秀義, 七島 勉, 竹石恭知: 骨髄低形成を伴う PNH 症例に対するEculizumab 使用経験. 2012 Japan PNH Masters (2012.7.28, 東京)
- (15) 山本正樹, 西村純一, 細川晃平, 杉盛千春, 米村雄士, 小原直, 野地秀義, 中村嘉彦, 安藤 潔, 七島 勉, 二宮治彦, 千葉 滋, 川口辰哉, 中尾眞二, 金倉 讓: OPTIMA試験: 高精度フローサイトメトリー法によるGPIアンカー型蛋白欠損血球の検出. 第22回 サイトメトリー学会 (2012.6.29-6.30, 豊中)
- (16) 野地秀義, 七島 勉: T-PIG研究の中間報告. 第3回 東北 PNH 研究会 (2012.6.17, 仙台)
- (17) 七島 勉: 講演: PNH患者におけるエクリズマブ投与の実際 - 自験例からの知見-. 北海道PNH研究会 (2012.1.20, 札幌)
- (18) 七島 勉: 特別講演: PNHの多様性と治療戦略. NPO法人PNH倶楽部 設立報告会・記念講演会 (2011.11.23, 東京)
- (19) 七島 勉: 溶血を伴う骨髄不全型PNHに対するアプローチ: 骨髄不全型PNHの自験例(パネルディスカッション). 第2回 北陸 PNH 研究会 (2011.10.29, 金沢)
- (20) Gotoh A, Ohyashiki K, Kanakura Y, Okamoto S, Shichishima T, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine M, Ozawa K, Omine M: Long-term efficacy of Eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS Trial. 第73回 日本血液学会学術集会 (2011.10.14-10.16, 名古屋)
- (21) Kameoka Y, Takahashi N, Akagi T, Hiroshima Y, Yokoyama H, Murai K, Tajima K, Shichishima T, Ishida Y, Harigae H, Sawada K: Safety and feasibility of MEAM therapy followed by auto-HSCT for malignant lymphoma. 第73回 日本血液学会学術集会 (2011.10.14-10.16, 名古屋)
- (22) Takahashi H, Shichishima T, Noji H, Ogawa K, Takeishi Y: PNH-type cells by flow cytometric methods with a monoclonal antibody and FLAER in BMFS patients. 第73回 日本血液学会学術集会 (2011.10.14-10.16, 名古屋)
- (23) Shirasugi Y, Ando K, Kanakura Y, Okamoto S, Ohyashiki K, Shichishima T, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine M, Ozawa K, Omine M: Efficacy of Eculizumab for nontransfused Japanese patients with PNH: case report from AEGIS study. 第73回 日本血液学会学術集会 (2011.10.14-10.16, 名古屋)
- (24) 村上良子, 井上徳光, 七島 勉, 太田里永子, 野地秀義, 前田裕輔, 西村純一, 木下タロウ: 補体研究: 基礎から臨床へ: 発作性夜間血色素尿症をはじめとするGPI欠損症について(シンポジウム). 第48回 補体シンポジウム (2011.9.2-9.3, 名古屋)
- (25) 野地秀義, 七島 勉, 高橋裕志, 小川一英, 竹石恭知: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) 8症例におけるEculizumabの効果および安全性. 第3回 造血器腫瘍免疫療法研究会学術

- 集会 (2011. 8. 20-8. 21, 別府)
- (26) 七島 勉: 種々のPNH症例とその治療経験 (Hemorrhagic diathesis in PNH: A case of PNH complicating acquired von Willebrand disease (vWD) during clinical course). Japan PNH Masters Program (2011. 7. 17, 東京)
- (27) Murakami Y, Inoue N, Shichishima T, Noji H, Nishimura J, Kanakura Y, Kinoshita T: Expression of HMGA2 in blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 52nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition (2010. 12. 4-12. 7, Orlando, FL, USA)
- (28) 金倉 護, 西村純一, 中熊秀樹, 七島 勉, 二宮治彦, 川口辰哉: PNH 診断と治療について (パネルディスカッション). 日本 PNH 研究会・関西キックオフミーティング (2010. 10. 9, 大阪)
- (29) 野地秀義, 七島 勉, 岡本正俊, 池田和彦, 七島晶子, 阿久津和子, 竹石恭知: 急性骨髄性白血病 (AML) 症例における CD59 陰性白血病細胞の出現
- (30) Appearance of CD59-negative leukemic cells in patients with acute myeloid leukemia. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-9. 26, 横浜)
- (31) 高橋裕志, 七島 勉, 野地秀義, 古川未希, 七島晶子, 竹石恭知: 後天性骨髄不全症候群 (BMFS) 症例における FLAER による GPI アンカー発現の検討
- (32) Studies on GPI-anchor expressions by flow cytometry using FLAER in patients with acquired BMFS. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-9. 26, 横浜)
- (33) Shichishima T, Kanakura Y, Ohyashiki K, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Ozawa K, Omine M: Effect of long term eculizumab treatment on chronic kidney disease in Japanese patients with PNH. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-9. 26, 横浜)
- (34) Kameoka Y, Takahashi N, Hirokawa M, Aoki Y, Yamamoto J, Kato Y, Hiroshima Y, Ito J, Noji H, Ishizawa K, Shichishima T, Ishida Y, Harigae H, Sawada K: Safety, feasibility and efficacy of MCV therapy followed by auto-PBSCT for malignant lymphoma. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-9. 26, 横浜)
- (35) Feng X, Shikama Y, Shichishima T, Noji H, Ogawa K, Takeishi Y: Impaired c-fos induction by emetin in granulocytes from myelodysplastic syndrome patients. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-9. 26, 横浜)
- (36) 古川未希, 野地秀義, 七島 勉, 原田佳代, 眞下由美子, 高橋裕志, 松本勇人, 木村 哲, 七島晶子, 大河原浩, 小川一英, 竹石恭知: 血液学のおよびクローン性寛解に至った発作性夜間ヘモグロビン尿症の 2 症例
- (37) Two paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients reached hematological and clonal remission. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-9. 26, 横浜)
- (38) Kameoka J, Takahashi N, Noji H, Murai K, Tajima K, Kameoka Y, Shichishima T, Ishida Y, Harigae H, Sawada K: Clinical and biological features of T-cell prolymphocytic leukemia in Japan. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-9. 26, 横浜)
- (39) Ogawa K, Kimura S, Furukawa M, Harada K, Mashimo Y, Takahashi H, Matsumoto H, Shichishima-Nakamura A, Ohkawara H, Noji H, Shichishima T, Ohto H, Takeishi Y: Analysis of autologous PBSCT in four patients with cardiac amyloidosis. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-9. 26, 横浜)
- (40) 木村 哲, 野地秀義, 七島 勉, 大河原浩, 古川未希, 原田佳代, 眞下由美子, 高橋裕志, 松本勇人, 七島晶子, 小川一英, 竹石恭知: 急性骨髄性白血病へ移行した骨髄異形成症候群を合併した発作性夜間ヘモグロビン尿症の一例
- (41) A PNH patient complained of MDS and developed AML. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010. 9. 24-9. 26, 横浜)
- (42) 七島 勉: 講演: PNH における補体溶血と関連した病態 (ランチョンセミナー). 第 47 回 補体シンポジウム (2010. 9. 10-9. 11, 福島)
- (43) 野地秀義, 七島 勉, 高橋裕志, 小川一英, 竹石恭知: 発作性夜間ヘモグロビン尿症 4 症例におけるヒト化モノクローナル抗 C5 抗体 (Eculizumab) の効果および安全性の検討. 第 47 回 補体シンポジウム (2010. 9. 10-9. 11, 福島)
- (44) 七島 勉: 講演: PNH と生きる. ソリス 発売記念講演会 (2010. 8. 28, 東京)
- (45) 野地秀義, 七島 勉, 高橋裕志, 小川一英, 竹石恭知: 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 4 症例における Eculizumab の効果および安全性. 第 2 回 造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会

(2010. 8. 28-8. 29, 松山)

〔図書〕 (計 2 件)

- (1) 七島 勉, 病気と薬パーフェクトブック
2011, 発作性夜間ヘモグロビン尿症, 古
川晶彦編, 南山堂, 東京, 780-782, 2011
- (2) 七島 勉, 病気と薬パーフェクトブック
2010, 発作性夜間ヘモグロビン尿症, 古
川晶彦編, 南山堂, 東京, 732-733, 2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

七島 勉 (SHICHISHIMA TSUTOMU)
福島県立医科大学 医学部 研究員
研究者番号: 10192105

(2) 研究分担者

色摩 弥生 (SHIKAMA YAYOI)
福島県立医科大学 医学部 准教授
研究者番号: 40291562

野地 秀義 (NOJI HIDEYOSHI)
福島県立医科大学 医学部 講師
研究者番号: 20347214

(3) 連携研究者

池田 和彦 (IKEDA KAZUHIKO)
福島県立医科大学 医学部 助教
研究者番号: 90381392

梨本 正之 (NASHIMOTO MASAYUKI)
新潟薬科大学 応用生物科学 教授
研究者番号: 30228069