

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461609

研究課題名(和文)新規機序による先天性溶血性貧血の病態体系への組み入れと新しい診断法の確立

研究課題名(英文) Identification of novel pathogenic genes for congenital hemolytic anemia and establishment of comprehensive gene testing

研究代表者

菅野 仁 (KANNO, HITOSHI)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：70221207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：先天性溶血性貧血(CHA)の病型診断は治療法の選択に重要である。本研究では原因不明のCHA50例の全エクソーム解析を実施し、新規病因遺伝子としてATP11Cを同定した。ATP11Cの単一塩基アミノ酸置換は赤血球膜脂質二重層を介したホスファチジルセリン(PS)の能動輸送障害を引き起こし、赤血球表面に露出したPSが貪食目印分子となり、血管外溶血の原因となる。

脱水型遺伝性有口赤血球症(DHSt)の二例にPIEZO1遺伝子変異を同定した。DHStは術後重症血栓症を併発することから脾摘術が禁忌である。今後、PIEZO1異常症の遺伝子検査により、CHA症例の脾摘術適応を確実に診断することが可能になった。

研究成果の概要(英文)：We analyzed 50 cases of congenital hemolytic anemia (CHA) by the whole exome sequencing, and identified that a male patient had a nonsynonymous SNV in ATP11C on the X chromosome, c.1253C>A, corresponding to p.Thr418Asn. The proband was hemizygous and the mother was heterozygous for this mutation, as determined by direct sequencing. Thr418 is located near Asp412, the phosphorylation site for the active transport of phosphatidylserine(PS). Flipping activity was measured by monitoring PS internalization using flow cytometry, and the patient's red cells showed dramatically decreased flippase activity. Because red cells with exposed PS can be phagocytosed through recognition as eat-me signals, ATP11C deficiency presumably causes extra-vascular hemolysis.

The comprehensive gene tests enable us to make a correct differential diagnosis of CHA, and we showed that they are particularly useful to avoid serious complications such as venous thrombosis after splenectomy in PIEZO1 deficiency.

研究分野：医歯薬学

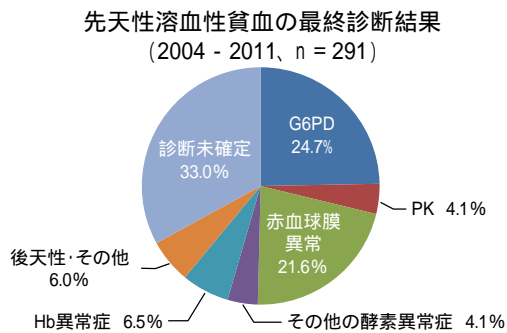
キーワード：溶血性貧血 赤血球膜 リン脂質 貪食目印分子 単一遺伝子病

1. 研究開始当初の背景

先天性溶血性貧血は赤血球自体に異常があるために生じる(内因性)溶血性貧血であり、その原因としては膜異常症(球状赤血球症、楕円赤血球症等)、酵素異常症(グルコース-6-リン酸脱水素酵素 [G6PD] 異常症、ピルビン酸キナーゼ [PK] 異常症等)、ヘモグロビン(Hb)異常(サラセミア、不安定ヘモグロビン症等)に分類され、そのほとんどで原因遺伝子が同定されている。

我々のグループは先天性溶血性貧血症例の赤血球酵素、膜骨格蛋白およびHbの生化学的検査及び遺伝子検査を長年に亘り実施してきたが、わが国の先天性溶血性貧血の約33%は原因を確定することが出来なかった(図1)。

図1



2. 研究の目的

先天性溶血性貧血症例の原因検索を目的として、赤血球酵素活性、還元型グルタチオン濃度測定、イソプロパノール試験、赤血球形態観察、赤血球 eosin 5'-maleimide 結合能およびグリセロール溶血試験により病型診断を実施した。上記の病型診断により、原因を明らかに出来なかった50症例を対象にして、病因確定を目的に全エクソーム解析を行なった。

3. 研究の方法

図2

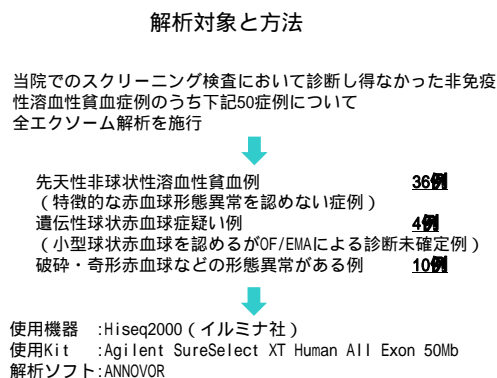
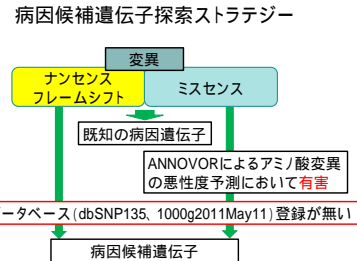


図2に解析対象を示す。大小不同、多染性などの非特異的な赤血球形態異常のみを認

める先天性非球状赤血球性溶血性貧血群をカテゴリー1、小型球状赤血球を認め、遺伝性球状赤血球症(HS)を疑う例をカテゴリー2、奇形・破碎赤血球を認める例をカテゴリー3とした。

病因候補遺伝子の探索ストラテジーを図3に示す。

図3



全エクソームシーケンスにより同定した塩基変化に関して、ナンセンス・フレームシフト変異およびミスセンス変異となり得るものに関しては、既知の遺伝子変異の場合とそれ以外の場合によって上図のpipelineにより病因変異を定義した。

4. 研究成果

1) 検討した50症例のうち、10症例には図4のような赤血球膜骨格蛋白遺伝子の変異を同定し、赤血球膜異常症と診断した。

図4

カテゴリー1の赤血球形態に特徴的な異常

赤血球膜骨格蛋白異常症の変異と臨床像

症例	遺伝子名	変異	年齢	性別	カテゴリー
1	SPTB	c.C5371T;p.Q1791X	3M	M	1
2	SPTB	c.C5163G;p.D1721E父由来	3M	M	3
	ANK1	c.4356_4357insTGA;p.N1452fs			
3	SPTA1	c.G83A;p.R28H	5M	M	3
4	ANK1	c.1033delG;p.A345fs	1Y11M	M	2
5	SLC4A1	c.C1721T;p.S574F	2y11m	F	1
6	ANK1	c.G2899A;p.E967K	3Y	M	3
7	ANK1	c.1605delA;p.K535fs	3Y	M	2
8	SPTA1	c.C802T;p.R268X	18Y	M	2
9	EPB41	c.C743T;p.T248I	18Y	M	1
10	SPTB	c.2741delT;p.L914fs	33Y	M	1

カテゴリー1	先天性非球状性溶血性貧血例	4/10
カテゴリー2	遺伝性球状赤血球症疑い例	3/10
カテゴリー3	破碎・奇形赤血球例	3/10

が認められなかった36症例中4症例にはスペクトリン(SPTB)、バンド3(SLC4A1)、4.1タンパク質(EPB41)変異を同定出来た。またカテゴリー2の小型球状赤血球が認められたが、赤血球浸透圧抵抗試験、EMA結合能ともに未検査または正常の4症例中3症例には、アンキリン(ANK1)、スペクトリン(SPTA1)変異を同定出来た。さらにカテゴリー3の破碎・奇形赤血球が目立つ10症例中、4症例には、ANK1、SPTA1およびSPTB変異を同定した。

表 1

奇形・破碎赤血球を伴う新生児溶血性貧血3例に
同定した赤血球膜骨格蛋白遺伝子変異

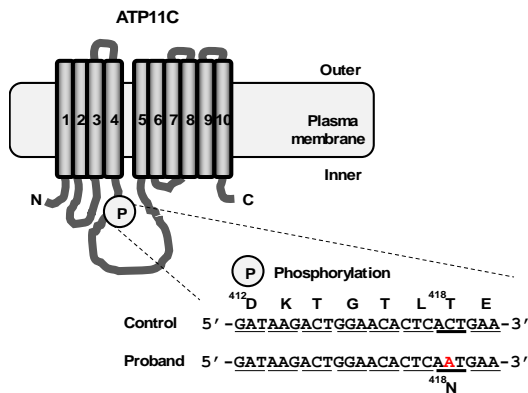
	Case3	Case6	Case2	
遺伝子	<i>SPTA1</i>	<i>ANK1</i>	<i>ANK1</i>	<i>SPTB</i>
遺伝子変異	c.G83A ¹	c.1605delA ²	c.4356_4357 insTGAA	c.C5163G
アミノ酸変異	p.R28H	p.K535fs	p.N1452fs	p.D1721E
機能ドメイン	I domain	membrane domain	regulatory domain	repeat

¹ Garbarz M et al. *Blood* 75: 1691-1698, 1990
² Gallagher PG et al. *Br J Haematol* 111:1190-1193, 2000

表 1 にはカテゴリ 3 の三症例に同定した遺伝子変異を示す。Case3 には スペクトリンの N 末端においてスペクトリン四量体形成に破綻を来することが示されている p.R28H を同定した。Case6 にはアンキリンのフレームシフト変異を同定したが、この c.1605Cdel は米国の重症 HS に同定されている変異であった。Case 2 は同一の症例に *ANK1* の 4 塩基挿入によるフレームシフト変異と *SPTB* のミスセンス変異を同定した。このような別個の遺伝子における複数の変異が重篤な赤血球膜異常を呈した症例は極めて稀であり、次世代型シーケンサーによる網羅的な遺伝子解析によって初めて診断が可能になったと結論出来た。

赤血球膜・ヘモグロビン・酵素異常症が否定された 13 歳男児の先天性溶血性貧血に関する病因を明らかにする目的で全エクソーム解析を実施した。その結果、349 種の候補遺伝子変異を検出した。いずれも既知の溶血性貧血関連遺伝子ではなかったが、遺伝子変異マウスを用いた先行研究において、溶血性貧血、肝内胆汁うっ滞、B リンパ球分化障害などとの関連を認めていた *ATP11C* に注目した。*ATP11C* は脂質二重層の外側に露出したホスファチジルセリン (PS) を ATP 依存性に内側へ輸送する flippase をコードしており、患児には c.1253C>A (p.Thr418Asn) を同定した (図 4)。

図 4

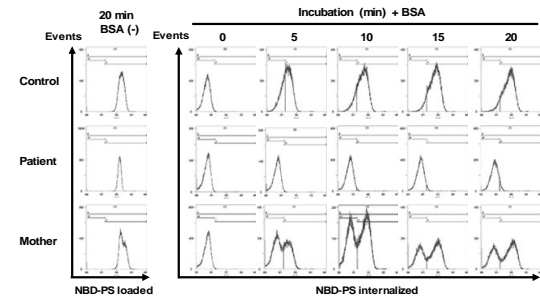


この変異に関してヘミ接合、母はヘテロ接合であった。Thr418 は PS の能動輸送に必要なリン酸化部位 Asp412 の近傍に位置する

アミノ酸残基であり、Asp412 と Thr418 は今までに同定されたすべての P-type ATPase に種を超えて保存されていた。

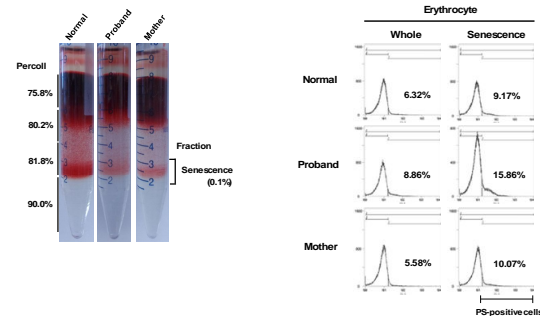
NBD 標識した PS を用いた活性測定結果により、患児、母の赤血球 flippase 活性はそれぞれ正常対照の 10、50% に低下しており、その結果加齢赤血球表面に貪食目印分子となる PS の露出が増大し、血管外溶血が惹起することを明らかに出来た (図 5)。

図 5



患児赤血球には PS 取り込み速度が小さい赤血球のみが観察されたのに対し、母親の赤血球は取り込み速度が小さい赤血球とほぼ正常に PS を取り込む赤血球の二集団が観察出来、母親 X 染色体のランダム不活化によって説明可能と考えられた。

図 6



Flippase 活性が対照の 10% にまで低下している赤血球にも関わらず、患児の溶血性貧血が軽症である理由を明らかにするため、患児・母・対照の赤血球を比重勾配遠心で分画し、全体および比重の大きい老齡赤血球における flippase 活性を測定したのが図 6 である。

PS 陽性細胞率は、患児において軽度の増加を示した (8.86%、対照 6.32%)。加齢赤血球においては、対照の 9.17% に対して 15.86% とその差は大きくなっていった。このことから flippase 活性の低下は、赤血球寿命を終える段階の加齢赤血球において著明に増大することが示唆された。

今回の解析で、ヒト赤血球における flippase をコードする遺伝子が *ATP11C* であることが初めて明らかになった。またヒト *ATP11C* 変異が加齢赤血球において PS の露出を増大させ、先天性溶血性貧血を発症することが明らかになった。この症例では軽度の肝

内胆汁うっ滞が認められるものの、末梢血 B リンパ球数の低下はなく、変異原投与によって作出されたマウスモデルの病態とは明らかに異なることが明らかになった。またヒト赤血球においては、加齢赤血球における細胞内カルシウム濃度上昇に伴う scramblase 活性の上昇が赤血球膜表面における貪食目印分子数の増大に深く関与しており、flippase 活性は赤血球細胞死の直前まで保持されていることが明らかになった。

今回の研究では、全エクソーム解析による先天性溶血性貧血の新規病因遺伝子を同定し得た。さらに数種類の病因候補遺伝子に関しては、今後その機能解析を進めていく予定である。

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 18 件)

- 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 Reduced Glutathione is a Novel Biomarker of Diamond-Blackfan Anemia. *Blood Cells, Molecules and Diseases*(査読有) 2016; 59: 31-36. doi:10.1016/j.bcmd.2016.03.007
- 2) 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 erythrocytes and its defect causes congenital hemolytic anemia(査読有) *Haematologica* 2016; 101: 559-565. doi:10.3324/haematol.2016.142273
- 3) 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*(査読有) 2016. doi:10.1007/s12185-016-1970-x
- 4) Ikeda F, Toki T, Kanazaki 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(査読有) *Int J Hematol* 2016; 103: 112-4. doi: 10.1007/s12185-015-1891-0
- 5) 小林 博人、菅野 仁. 型 T 細胞を用いた癌免疫療法(査読有)日本輸血・細胞治療学会誌 2016; 61:3-12.
- 6) Kanno H, Ogura H. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Japan(査読有) *Rinsho Ketsueki* 2015; 56: 771-777. doi:10.11406/rinketsu.56.771
- 7) 大原有理、西森美香、塩田祐也、山崎美香、長谷川智子、門脇桂子、一圓和宏、阿部孝典、品原久美、鈴江真史、菅野 仁. 早発性黄疸を呈した遺伝性球状赤血球症の 1 例(査読有) *こうち* 2015; 44: 97-100. <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201502299160167291>
- 8) 菅野 仁、牧野茂義、北澤淳一、田中朝志、紀野修一、高橋孝喜、半田 誠、室井一男. 日本における輸血管理体制と血液製剤使用実態調査報告(査読有) *日本輸血細胞治療学会誌* 2015; 61: 529-538. <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2016/01/061060529.pdf>
- 9) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia(査読有) *Br J Haematol* 2016; 168: 854-864. doi: 10.1111/bjh.13229
- 10) Viprakasit V, Ekwattanakit S, Riolueang S, Chalaow N, Fisher C, Lower K, Kanno H, Tachavanich K, Bejrachandra S, Saipin J, Monthana J, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Songdej D, Babbs C, Gibbons R, Philipsen S, Higgs DR. Mutations in Krüppel-like factor1 cause transfusion-dependent hemolytic anemia and persistence of embryonic globin gene expression(査読有) *Blood*. 2014; 123:1586-1595. doi: 10.1182/blood-2013-09-526087.
- 11) Hikosaka K, Ikutani M, Shito M, Kazuma K, Gulshan M, Nagai Y, Takatsu K, Konno K, Tobe K, Kanno H, Nakagawa T. Deficiency of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 3(nmnat3) causes hemolytic anemia by altering the glycolytic flow in mature erythrocytes(査読有) *J Biol Chem* 2014; 289:14796-14811. doi:10.1074/jbc.M114.554378.
- 12) Kobayashi Y, Hatta Y, Ishiwatari Y, Kanno H, Takei M. Human parvovirus B19-induced aplastic crisis in an adult patient with hereditary spherocytosis: a case report and review of the literature(査読有) *BMC Res Notes* 2014; 7(137),2014.

doi:10.1186/1756-0500-7-137.

- 13) 守屋友美、岡本好雄、小林博人、松田和樹、久保田友晶、緒方康貴、及川美幸、李 舞香、木下明美、青木貴子、千野峰子、岡田真一、高源ゆみ、青木正弘、中林恭子、今野マユミ、槍澤大樹、小倉浩美、菅野 仁. ABO 血液型不適合腎移植におけるアルブミン製剤の必要性(査読有)日本輸血細胞治療学会誌 2014; 60:521-526.
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2015/03/060040521.pdf>
- 14) 菅野 仁. 先天性溶血性貧血の病型および鑑別診断法の進歩と今後の課題(査読有)日本小児血液・がん学会雑誌 2014; 51:446-451. J-GLOBAL ID : 201502259248807655 整理番号 : 15A0187742
- 15) 岡本好雄、槍澤大樹、小林博人、小倉浩美、菅野 仁. 自己血漿製剤という観点から見た CART(査読有)日本アフェシス学会雑誌 2014; 33: 178-184.
http://www.apheresis-jp.org/modules/publication/index.php?content_id=44
- 16) Akizawa Y, Kanno H, Kawamichi Y, Matsuda Y, Ohta H, Fujii H, Matsui H, Saito K. Enhanced expression of myogenic differentiation factors and skeletal muscle proteins in human amnion-derived cells via the forced expression of MYOD1(査読有)
Brain Dev 2013; 35:349-55.. DOI:10.1016/j.braindev.2012.05.012
- 17) Tsuzuki S, Akahira-Azuma M, Kaneshige M, Shoya K, Hosokawa S, Kanno H, Matsushita T. A Japanese neonatal case of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency presenting as severe jaundice and hemolytic anemia without apparent trigger(査読有)
Springerplus.2013; 2:434.
doi:10.1186/2193-1801-2-434
- 18) 岡本好雄、中橋喜悦、千野峰子、松田和樹、久保田友晶、岡田真一、守屋友美、及川美幸、李 舞香、木下明美、青木正弘、高源ゆみ、中林恭子、今野マユミ、槍澤大樹、入部雄司、小倉浩美、菅野 仁、藤井寿一. 腹水濾過濃縮再静注法(CART)の安全性確立に向けて.(査読有)日本輸血細胞治療学会誌 2013; 59:470-475.
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2015/03/059030470.pdf>

[学会発表](計 16 件)

- 1) 宇佐美郁哉、窪田博仁、毎原敏郎、菅野 仁. 診断に苦慮したグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)異常症の女児例(ポスター)第 118 回日本小児科学会学術集会(大阪国際会議場/リーガロイヤルホ

テル大阪:大阪府大阪市)2015 年 4 月 19 日

- 2) 岡田真一、千野峰子、中林恭子、槍澤大樹、菅野 仁. 新生児・小児の少量輸血における赤血球製剤のシリンジ分割供給体制の構築(口演)第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会(京王プラザホテル:東京都新宿区)2015 年 5 月 28 日
- 3) 木下明美、高源ゆみ、小林博人、菅野 仁. 自己活性化 T 細胞を用いたがん免疫療法(口演)第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会(京王プラザホテル:東京都新宿区)2015 年 5 月 28 日
- 4) 青木貴子、岩崎拓也、小倉浩美、浅井隆善、土居崎小夜子、奥野友介、村松秀城、大賀正一、小川誠司、小島勢二、菅野 仁. 先天性貧血症の鑑別診断における次世代シーケンスの有用性(口演)第 60 回日本人類遺伝学会(京王プラザホテル:東京都新宿区)2015 年 10 月 16 日
- 5) 小倉浩美、大賀正一、青木貴子、槍澤大樹、高橋秀弘、岩井朝幸、濱端隆行、渡邊健一郎、常松健一郎、奥野友介、村松秀城、吉田健一、宮野 悟、小川誠司、小島勢二、菅野 仁. Significance of gene analysis in a patient with hemolytic anemia in the adulthood(ポスター)第 77 回日本血液学会学術集会(石川県立音楽堂:石川県金沢市)2015 年 10 月 17 日
- 6) 新敷信人、高桑雄一、小倉浩美、槍澤大樹、宮野 悟、小川誠司、小島勢二、大賀正一、Narla Mohandas、菅野 仁. ATP11C Encodes a Major Flippase in Human Erythrocyte and Its Genetic Defect Causes Congenital Non-Spherocyte Hemolytic Anemia(ポスター)第 57 回アメリカ血液学会(Orange County Convention Center: Orlando USA)2015 年 12 月 6 日
- 7) 小倉浩美、大賀正一、青木貴子、槍澤大樹、高橋秀弘、岩井朝幸、渡邊健一郎、奥野友介、吉田健一、宮野 悟、小川誠司、小島勢二、菅野 仁. COL4A1 is a novel causative gene responsible for congenital hemolytic anemia, representing characteristic clinical course in infants(ポスター)第 57 回アメリカ血液学会(Orange County Convention Center: Orlando USA)2015 年 12 月 6 日
- 8) 神尾英則、神尾孝子、内山智貴、塚田弘子、野口英一郎、大地哲也、斎藤加代子、菅野 仁、亀岡 信悟. ゲノム薬理学検査を応用した乳癌個別化医療テガフル・ウラシルによる肝機能障害の発症予測に関する研究(ポスター)第 23 回日本乳癌学会学術総会(東京国際フォーラム:東京都千代田区)2015 年 7 月 2 日
- 9) 菅野 仁. 新生児・乳児の貧血 新生児・

乳児期に発症する先天性溶血性貧血の
病因と診断(口演)日本産婦人科・新生
児血液学会(ワークピア横浜:神奈川県
横浜市)2014年6月13日

- 10) 市東正幸、青木貴子、槍澤大樹、小倉浩
美、大賀正一、岩井朝幸、末延聡一、伊
藤悦朗、奥野友介、小島勢二、小川誠司、
菅野 仁.原因不明先天性溶血性貧血症
例の全エクソーム解析による膜骨格蛋
白遺伝子変異の同定(口演)第76回日
本臨床血液学会学術集会(大阪国際会議
場:大阪府大阪市)2014年10月31日
- 11) 菅野 仁、青木貴子、市東正幸、槍澤大
樹、小倉浩美.わが国におけるG6PD異常
症の現状(口演)第76回日本臨床血液
学会学術集会(大阪国際会議場:大阪府
大阪市)2014年10月31日
- 12) 市村卓也、湯尻俊昭、下村麻衣子、永井
功造、西 眞範、吉田健一、小川誠司、
奥野友介、村松秀城、小島勢二、菅野 仁、
伊藤悦朗、大賀正一.Diamond-Blackfan
貧血(DBA)母子の診断における全エクソ
ーム解析の有用性(口演)第76回日本
臨床血液学会学術集会(大阪国際会議
場:大阪府大阪市)2014年10月31日
- 13) 青木貴子、市東正幸、小倉浩美、高橋秀
弘、岩井朝幸、濱端隆行、渡邊健一郎、
常松健一郎、奥野友介、村松秀城、吉田
健一、宮野 悟、大賀正一、小川誠司、
小島勢二、菅野 仁.病因未確定の先天
性溶血性貧血に対する全エクソーム解
析(口演)日本人類遺伝学会第59回大
会 日本遺伝子診療学会第21回大会(タ
ワーホール船堀:東京都江戸川区)2014
年11月20日
- 14) 菅野 仁.先天性溶血性貧血およびダイ
アモンド・ブラックファン貧血の診断法
の進歩.(招待講演)第55回日本小児血
液・がん学会学術集会(ヒルトン福岡シ
ーホーク:福岡県福岡市)2013年11月
29日
- 15) 古賀木綿子.心不全を伴う危急的貧血
で発症したDiamond-Blackfan 貧血の乳
児例(口演)第475回日本小児科学会福
岡地方会(福岡大学メディカルホール:
福岡県福岡市)2013年6月8日
- 16) 羽賀洋一、アスコルビン酸とリボフラ
ビンとの併用療法が有効であった遺伝
性メトヘモグロビン血症(ポスター)第
116回日本小児科学会学術集会(広島国
際会議場:広島県広島市)2013年4月
19日

〔図書〕(計9件)

- 1) 菅野 仁.医歯薬出版.スタンダード検
査血液学第3版、赤血球酵素活性、日本
検査血液学会編 P96-99,2015
- 2) 菅野 仁、小倉浩美.医薬ジャーナル社.
血液疾患診療ハンドブック改訂3版:診
療の手引きと臨床データ集 6.遺伝性球

状赤血球症、吉田彌太郎編、P70-78,2015

- 3) 菅野 仁.診断と治療社.こどもの病気
遺伝について聞かれたら 15.溶血性貧血、
松原洋一他編 P38-40,2015
- 4) 菅野 仁.南江堂.血液専門医テキスト
改訂第二版、第VIII章2,先天性溶血性
貧血、日本血液学会編 P160-163,2015
- 5) 菅野 仁.中山書店.血液疾患 診断・治
療指針 最新ガイドライン準拠、溶血検
査、P73-77,2015
- 6) 内山智貴、菅野 仁.株式会社メディカル
ドゥ.遺伝子医学MOOK別冊いまさら聞け
ない「遺伝医学」【いまさら聞けない「遺
伝医学」】ゲノム薬理学は臨床でどのよ
うに使われているのか?がん治療では?
P123-127,2014.
- 7) 菅野 仁.医学書院.臨床検査【検査で切
り込む溶血性貧血】非免疫性溶血性貧血
を対象とした診断システムの構築.
58(3):327-335,2014.
- 8) 菅野 仁.金原出版.小児科 小児血液疾
患:よくわかる最新知見--(貧血)赤血
球酵素異常症(増大号特集
55(11)P1527-1531,2014.
- 9) 菅野 仁.医学書院.臨床検査 非免疫性
溶血性貧血を対象とした診断システム
の構築(今月の特集 検査で切り込む溶
血性貧血) 58(3)P327-335,2014

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6.研究組織

(1)研究代表者

菅野 仁(KANNO,HITOSHI)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号:70221207

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: