

厚生科学研究費補助金
(特定疾患対策研究事業)

特発性造血障害に関する研究班

平成 11 年度研究業績報告書

平成 12 年 3 月

班 長 小 峰 光 博

序

この研究業績報告書は、厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 特発性造血障害に関する研究班における平成11年度の研究成果をまとめたものである。

平成11年度には特定疾患対策研究に大きな改変が加えられ、まず研究事業が厚生科学研究費補助金の枠に移され、それに伴い前年度まで厚生省特定疾患 特発性造血障害調査研究として続けられた研究課題は公募研究課題とされた。溝口秀昭前班長のご指導の下、班構成員予定者のご了承をいただいて応募することとし、審査機関の審査を経て採択された経緯がある。研究期間は3年を1期とされている。事前、中間・事後評価体制が新たに設置されるなど、研究班の置かれた環境には厳しいものが加えられた。また、班に求められるものがより具体性の強いものになっていることは、活動に当たって常に留意せねばならないことであった。

血液疾患の特定疾患対策事業は昭和47年度の再生不良性貧血、昭和48年度の特発性血小板減少性紫斑病、昭和49年度の溶血性貧血の各調査研究班として発足した。昭和52年度にこれら3班は特発性造血障害調査研究班として統合され、昭和58年度に不応性貧血が対象疾患に加えられた。平成8年度の改変により血液系疾患調査研究班 特発性造血障害分科会となった。このとき、対象疾患である特発性血小板減少性紫斑病が血液系疾患調査研究班 血液凝固異常症分科会に移されるとともに、新たに骨髓線維症が加えられ、4疾患を対象として新たな分科会が編成され、平成10年度をもって終了した。

したがって、本研究班は上記の班名の下に、再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血、骨髓線維症を主な研究対象疾患とし、これまでの研究成果を基盤に、残された課題の究明と新たな問題の発掘を進めながらそれらを遅滞なく発展させることが求められている。

本班は言うまでもなく臨床研究班であり、全国規模での共同研究や臨床試験が可能な構成を必須なものと考え、また調査研究の継続性と一貫性にも十分配慮しつつ構成するよう努めた。主な研究計画は、共同研究に重点を置き、各疾患担当者を中心に具体的な研究計画を立案し討議した。一部はすでにスタートされ、中間成績が取りまとめられたものもある。予備調査を済ませ本格的な共同研究への移行を予定しているものも少なくない。再生不良性貧血の治療に関しては、重点研究事業 再生不良性貧血について治療薬の組み合わせを評価する多施設共同研究班（班長 溝口秀昭 東京女子医科大学教授）と緊密に連携し、班員会議および班会議総会も合同で開催することとした。

新しい機構の下での研究班の発足と運営について、厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長ならびに関係各位に多大のご助言とご指導をいただいた。ここに深甚の謝意を表する。

平成12年3月31日

主任研究者

小 峰 光 博

序

目 次

特発性造血障害に関する研究班 構成員名簿	1
----------------------------	---

平成11年度総括研究報告	3
--------------------	---

小峰 光博

付1 趣意書

付2 平成11年度 第1回 合同班会議総会プログラム

付3 平成11年度 第2回 合同班会議総会プログラム

付4 既知あるいは新規ウイルスの特発性造血障害の発症・予後におよぼす影響

付5 赤芽球瘍におけるT細胞のクロナリティの検討

付6 平成11年9月

発作性夜間血尿症患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査について (依頼)

付7 平成12年2月

発作性夜間血尿症患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査について (依頼)

付8 厚生省科学研究『厚生省特発造血障害に関する研究班』より

MDS患者におけるビタミンK₂投与症例の実態調査のお願い

付9 骨髄線維症の症例登録と病態予後調査

分担研究報告

I. 全 般

1. 特発性造血障害におけるウイルス感染	38
----------------------------	----

岩崎琢也・佐藤由子・片野晴隆・安藤靖恭・旭 泰子・谷口貴代美・倉田 毅

II. 再生不良性貧血

2. 再生不良性貧血に対する ATG 再投与に関する検討	42
------------------------------------	----

浦部晶夫・壹岐聖子・白杵憲祐

3. 小児再生不良性貧血の長期予後同種骨髄移植と免疫抑制療法との比較	45
--	----

小島勢二・堀部敬三・松山孝治・加藤 剛二

4. 診断時に染色体異常が検出される小児特発性再生不良性貧血に関する研究	47
--	----

月本一郎・小原 明・小島勢二

5. MDS と再生不良性貧血の境界：細胞病理学的検討	49
-----------------------------------	----

朝長万左男・森 弘行・陣内逸郎・松尾辰樹

6. Fanconi 貧血の分子病態：FANCA と BRG1 の結合	51
小澤敬也・大月哲也	
7. Fanconi 貧血の分子病態に関する研究	53
浅野茂隆・山下孝之	
8. 再生不良性貧血と骨髓異形成症候群疑診例における顆粒球のクロナリティ	55
堀田知光・福田竜基	
9. キャピラリー電気泳動を用いた HUMARA 遺伝子によるクローン性の検討 唐沢正光・塚本憲史・岡本 潔・田中陽子・前原忠史・横濱章彦・成清卓二	57
10. 造血クローン性解析のための新規 methylation-specific PCR for the human androgen-receptor gene (HUMARA-MSP) 法の開発	59
村手 隆・木下朝博・浅野治彦・青木恵津子・内田俊樹・大橋春彦	
11. 再生不良性貧血患者における Th1/Th2 バランス異常の検討	61
寺村正尚・岩部弘治・溝口秀昭	
12. 新規赤血球特異的 RING フィンガー蛋白 HERF1 の分子生物学的役割	63
木村昭郎・原田浩徳・原田結花	
 Ⅲ. 不応性貧血	
13. SCF による Fas-Fas-L 誘導アポトーシスの解除機構	68
澤田賢一・西尾充史・小泉和輝・遠藤知之・小池隆夫 小田 淳・藤原満博・池淵研二・池田久實	
14. 不応性貧血症例登録の再開のための調査票の改訂	70
内山卓・石川隆之・通山薫	
15. MDS 長期生存例の調査（第一報）	72
通山 薫・内山 卓・石川隆之	
16. MS-5 共培養系を用いた MDS における赤芽球系無効造血機構の解析	74
別所正美・矢ヶ崎史治・伊藤善啓・松田 晃	
17. 骨髓異形成症候群における AML1 遺伝子異常の解析	76
平井 久丸・今井 陽一・黒川 峰夫	

18. MLL/MEN による p53 の転写活性化能の抑制	78
三谷 絹子	
19. MDS 患者における GSTT1 遺伝子異常と臨床的特徴	80
金丸昭久・前田裕弘・炭本至康・松田光弘	
20. 骨髄異形成症候群における血小板シグナル伝達異常の解析	82
小峰光博・大庭礼美・多田淳一・北詰浩一・島本健至・中川陽子・ 山科聡子・高橋直樹・樋口敬和・原田浩史・森 啓・新倉春男	
21. IMPDH を標的とする免疫抑制剤 Mizoribine および Mycophenolate mofetil (MPM) による MDS の治療	84
上田孝典・今村 信・津谷 寛・稲井 邦博	
22. MDS および post-MDS AML におけるビタミンK2 (VK2) 療法の 実態調査-VK2 療法の prospective trial に向けて	86
大屋敷一馬・宮澤啓介・西巻治朗	
23. CMMoL に対する nonmyeloablative transplantation の試み	88
原田実根・前田嘉信・池田和真・品川克至・竹中克斗	
24. レトロウイルスベクターを用いた G-CSF receptor 遺伝子導入による MDS 細胞株の分化誘導効果	90
大野竜三・中村悟己・通山 薫	
25. シクロスポリン治療が奏功した低形成性骨髄異形成症候群の造血回復メカニズム	92
厨 信一郎・榎本さなえ・小宅達郎・檜澤大樹・千葉浩子・石田陽治	
 IV. 溶血性貧血	
26. PNH 優勢クローンによる長期間の造血維持	96
金倉 讓・西村純一・弘田稔幸・桑山真輝・待井隆志・木下タロウ・陰山 克	
27. PNH 患者 PIG-A ミスセンス変異による PIG-A 蛋白の機能異常	98
木下タロウ・渡辺玲香・大石一人・西村純一・金倉 讓・桑山真輝・弘田稔幸・待井隆志	
28. 再生不良性貧血・MDS におけるPNH顆粒球検出の意義	100
中尾眞二・中条達也・王 紅波・溝口秀昭	
29. Rh 抗原エピトープ群の解析	102
梶井英治・近江俊徳・亀崎豊実・小山田 隆・奥田 浩・岩本禎彦・小峰光博	

30. わが国における遺伝性球状赤血球症 (HS) の病因としての Ankyrin 遺伝子変異の解析.....	104
八幡義人・神崎暁郎・中西秀和・八幡愛弓・山田 治	

V. 骨髓線維症

31. CD34 ⁻ CD38 ⁻ 細胞の in vitro における造血能の検討	108
仁保喜之・藤崎智明・大塚輝久・下田和哉・浅野嘉延・権藤久司・岡村 孝	

32. 骨髓巨核球での Smad4 発現減弱が本態性血小板血症の血小板増加に関与する	111
新津洋司郎	

発表文献リスト

1. 再生不良性貧血に関する研究業績	114
2. 不応性貧血に関する研究業績	117
3. 溶血性貧血に関する研究業績	123
4. 骨髓線維症に関する研究業績	127
5. 細胞移植療法に関する研究業績	127
6. その他／各領域に共通する研究業績 (造血幹細胞、サイトカイン、血球代謝などを含む)	131

特発性造血障害に関する研究班 構成員名簿

平成11年度

区分	氏名	所属	職名	備考
主任研究者	小峰光博	昭和大学藤が丘病院内科血液	教授	
分担研究者	浅野茂隆	東京大学医科学研究所内科	教授	
	内山卓	京都大学医学部血液病態学	教授	
	浦部晶夫	NTT 関東病院血液内科	部長	
	小澤敬也	自治医科大学血液学	教授	
	金倉讓	大阪大学医学部血液腫瘍内科	教授	
	朝長万左男	長崎大学医学部原研内科	教授	
	仁保喜之	九州大学医学部第1内科	教授	
	平井久丸	東京大学医学部血液・腫瘍内科	助教授	
研究協力者	村上隆	名古屋大学医学部保健学科	教授	
	上田孝典	福井医科大学第1内科	教授	
	大野竜三	浜松医科大学第3内科	教授	
	大屋敷一馬	東京医科大学第1内科	教授	
	梶井英治	自治医科大学法医学・人類遺伝学	教授	
	金丸昭久	近畿大学医学部第3内科	教授	
	唐沢正光	群馬大学付属病院輸血部	助教授	
	木下タロウ	大阪大学微生物病研究所	教授	
	木村昭郎	広島大学原医研血液内科	教授	
	厨信一郎	岩手医科大学第3内科	教授	
	小島勢二	名古屋大学大学院成長・発達医学	教授	
	澤田賢一	北海道大学医学部第2内科	助教授	
	月本一郎	東邦大学医学部第1小児科	教授	
	寺村正尚	東京女子医科大学血液内科	講師	
	通山薫	京都大学付属病院検査部	助手	
	新津洋司郎	札幌医科大学第4内科	教授	
	原田実根	岡山大学医学部第2内科	教授	
	別所正美	埼玉医科大学第1内科	教授	
	堀田知光	東海大学医学部血液リウマチ内科	教授	
	八幡義人	川崎医科大学血液内科	教授	
中尾真二	金沢大学医学部第3内科	教授	免疫班	
岩崎琢也	国立感染症研究所感染病理部	室長	病因ウイルス班	
佐藤俊哉	文部省統計数理研究所	助教授	疫学班	
特別研究員	三谷絹子	東京大学医学部血液・腫瘍内科	助手	
(事務局) 経理事務 連絡	新倉春男	昭和大学藤が丘病院内科血液 〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘 1-30 電話 (045) 971-1151 (内線 6336) FAX (045) 973-8833	助教授	

平成11年度総括研究報告

主任研究者 小峰 光博

昭和大学藤が丘病院

平成11年度 総括研究報告書

主任研究者 小 峰 光 博

(昭和大学藤が丘病院内科)

1. 研究の目的

対象疾患は、再生不良性貧血、不応性貧血、溶血性貧血、骨髓線維症の4疾患であり、前年度までの調査研究で未解決あるいは継続課題とされた多数の研究課題に有機的かつ効率的に取り組み、これら血液系疾患の難病の克服に寄与し、実地医療の場に還元できる研究成果を挙げるように努める。

本年度から本研究課題は厚生科学研究費補助金による公募研究課題としてとりあげられ採用された。研究班の構成と運営については基本的に従来から採用されてきた方式に準じた。班構成は主任研究者(班長)1、分担研究者(班員)9、研究協力者23、難病特別研究員1、事務局1の計35人とした。研究協力者には基礎班の3人が含まれる。特定疾患対策懇談会の指示事項である「全国規模の症例調査ができるものとする」ことを踏まえ若干名を増員した。主要事項は班員からなる班員会議が検討する。対象疾患が複数であり、横断的な観点も必要ことから、それぞれに担当班員を決め、研究活動の主導と調整を分担した。再生不良性貧血(再不貧、AA)は浦部晶夫、不応性貧血(不応貧、RA)は内山卓、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)は小峰光博、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は金倉讓、骨髓線維症(MF)は仁保喜之が担当し、分子遺伝学領域は平井久丸、幹細胞移植療法は浅野茂隆、遺伝子治療領域は小澤敬也が分担した。また本班と平行して進められる重点研究「再生不良性貧血について治療薬の組み合わせを評価する多施設共同研究班」(班長 溝口秀昭)と緊密な連携をとり、情報交換の他、必要に応じて合同会議をもつこととした。

今年度は初年度であることから、まず前年度までの研究成果の確認と残された諸課題を確認し、3年間の到達可能な研究目標を設定するとともに、

逐年的な検討課題と進め方について第1回班会議総会で討議し合意を形成した。

主な目標として設定したのは、各疾患共通のものとして;

- 1) 診断基準の改訂
- 2) 治療指針の設定
- 3) 昨年度作成の重症度基準の評価
- 4) 受給対象疾患(再生不良性貧血)の申請書の全国からの集中送付で得られる莫大な臨床情報の有効利用
- 5) 未受給対象の他の3疾患について疫学班(大野良之班長)が平成10年度に収集した臨床資料の解析

- 6) 病因・誘因としてのウイルスの検索などがある。

疾患別には;

1. 再生不良性貧血では;
 - 1) 免疫抑制療法の評価とクローン性造血発症の前方視的研究(重点研究班と共同)
 - 2) ATG/ALGの再投与の有効性と安全性の評価
 - 3) Stem cell factorなど他のサイトカインの有効性

- 4) 再不貧-PNH症候群の病態

- 5) 赤芽球癆の病態発生

- 6) Fanconi 貧血の分子病態と遺伝子治療の開発

2. 溶血性貧血では;

- 1) AIHAにおける自己抗原の解析と自己抗体産生機構の解明

- 2) 長期追跡調査による自然歴の解析

- 3) PNHの分子病態とクローン拡大の機序

- 4) 臨床病態の日米比較による人種差の検討

- 5) 遺伝子治療の基礎的検討

- 6) わが国の赤血球膜異常症の分子遺伝学的特徴

3. 不応性貧血では;

- 1) 既登録例(1,000余例)の追跡と追加解析

- 2) 新症例の登録体制の整備
- 3) 病因論における免疫異常の関与
- 4) 遺伝子変異の多面的な解析
- 5) 病態論におけるクローン性造血とアポトーシス
- 6) 再不貧との境界領域
- 7) 治療における分化誘導療法(ビタミンK₂など)、免疫抑制療法(シクロスポリンなど)、化学療法、移植療法(ミニ移植など)の検討と評価

4. 骨髄線維症では;

- 1) 既登録例の追跡調査
- 2) 新症例の登録体制の確立
- 3) 病因・病態論における線維化機序
- 4) 幹細胞異常、遺伝子異常
- 5) 治療面での線維化抑制物質の誘発による治療法の検討(当該班と共同)、薬物療法の検討、骨髄移植の実態把握などが挙げられる。

II. 研究成果

今年度は合同班会議総会を2回、班員会議を3回の他に共同研究プロジェクト会議を1回開催した。疾患別、領域別に研究経過と成績の概要を以下に述べる。

1. 再生不良性貧血

1) 疫学と全国登録症例: 病因を探るための疫学研究としての症例対照研究は方法論上の問題もあることから継続を断念することとした。本症の公費負担申請書が全国都道府県から班長あてに一括送付され、総数は6,000人以上に達した。それら資料の取扱いについて評価小委員会の方針決定をまって電子媒体入力を予定したが、年度内にその作業を開始するに到らなかった。

2) 造血のクロナリティ解析: 試料集中送付方式による検討を継続した。X染色体上のHUMARA遺伝子多型を用いる方法を採用し、手技の統一や検体の共有による標準化が提案された。堀田はAA 26例とMDS 疑診20例をPCR法を併用して検討し、AA 2例(8%)、MDS 疑診6例(30%)でクローン性造血と判定され

たが、その頻度差は有意でなく経時変化の追跡も必要である。唐沢はキャピラリー電気泳動を利用し、健常女性58人の顆粒球でHUMARA中のCAG repeatの回数の差を検討した。ホモ接合が7例(12%)あり、リピート回数は11-33回で、21回を中心に正規分布を示し、1回の違いも検出可能で分離能が高いほか、操作の自動化が可能で研究者間の個人差を解消できる方法であるとした。村手はHUMARA遺伝子のメチル化特異的PCR法を用いる新しい方法(HUMARA-MSP)を開発し、単純性、高感度、応用性に優れた方法であるとした。

3) 病態と病態発生: 再不貧と近縁関係にある慢性赤芽球癆におけるTリンパ球のクロナリティ解析が共同研究として新たに開始された(寺村)。末梢リンパ球のTh1/Th2バランスを、CD4陽性のTh1(IFN- γ 産生細胞)とTh2(IL-4産生細胞)をFCMで測定した。治療前あるいは治療の影響のない時期の再不貧13例でTh1は平均21%、Th2は平均2%、Th1/Th2は平均13であり、Th2の有意な低下とTh1/Th2比の有意な上昇を認めた。すなわち、再不貧ではTh1優位に偏る傾向がみられ、病態の成立に関与すると考えられた(寺村)。

AAとMDSとの境界にあり鑑別困難な症例について、朝長は好中球形態に注目し、AA18例とMDSと診断され免疫抑制療法を受けた15例について、クロマチンの染色パターンから3タイプに分類した。pseudo-Pelger-Huet核異常と併せて出現頻度をみるとAAとMDSとで連続性がみられたことから両者間には分類困難な境界例が存在することが確認された。顆粒球異常の強い群の免疫抑制療法への反応は劣る傾向であった。したがってこのことは病態の理解だけでなく治療の選択にも関わるとした。

4) 治療と臨床経過・予後: 重点研究班による免疫抑制療法の評価が共同研究で進められている。それらに不応の症例に対してstem cell factor(SCF)とG-CSF併用療法の有効性の検討が進行中である。また、免疫抑制療法の主力となる抗リンパ球グロブリン(ATG/ALG)に

不応または再発例に対する同剤の反復投与の有効性と安全性について検討するため、まず単一施設における経験がまとめられた（浦部）。8例中3例（38%）で治療効果がみられ、罹病期間の短い例で反応はよい傾向で、異種蛋白による過敏反応は再投与で早期に出現する可能性があるがステロイド薬の強化により克服可能と考えられた。この成績は ATG 製剤の合理的使用への基礎情報を提供するものであり、より多数例の成績を把握する目的で、アンケート調査を実施することとした。

小児例（17歳以下の100例）の長期予後を経縁者同種骨髄移植と免疫抑制療法とで比較すると、前者で37例中1例が早期死亡したのみで中央値89カ月間生存したのに対し、後者の63例では中央値82カ月で生存率67%であったが、年次別に成績の改善があるものの、MDS への移行が7例（7の染色体異常が全例にみられた）あり、PNH への移行は0であったが、それらの予後は不良であった。免疫抑制療法に不応で非血縁者ドナーからの移植11例の予後は良好であった（小島）。小児再不貧で診断時に染色体異常を認めたのは16歳未満の174例中10例であった。中等症では MDS を疑わせる例も混じるが最重症例では鑑別が困難である。免疫抑制療法に反応する例が多く、不良例は BMT で生存した。10例中5例で G-CSF が用いられたが新クローンの出現などの特記する変化はなかった（月本）。

5) Fanconi 貧血：分子病態について小澤は FANCA に結合する蛋白として chromatin remodeling factor の構成因子の一つであり、かつ G2/M 移行に関連する cell cycle modulator でもある BRG1 を同定した。FANCA と BRG1 の相互作用は本症に特徴的な G2 停止を説明する可能性がある。また、浅野は FANCA 蛋白のリン酸化と FANCA/FANCC の結合およびその核内への移行が A 群、C 群ばかりでなく、D 群以外のすべてで阻害されていることから、この経路が FA 病態において中心的経路をなすとした。FANCA のリン酸化部位の決定と FANCA-

PK の同定が次の課題である。

また、FA の遺伝子治療に関して体系的な準備研究が開始された（小澤）。

2. 溶血性貧血

後天性溶血性貧血と膜蛋白異常による先天性病型が主な対象である。

1) AIHA：AIHA 症例集団の追跡調査は今年度は行わず、次年度に行うこととした。共同研究として赤血球結合 IgG 定量、認識抗原の判定などが継続された。自己抗体とそれが認識する抗原については継続して検討が進められた。Rh ポリペプチド上の抗原について、Rh 抗原エピトープの一部を欠く partial D 表現型を検討した。Rh ポリペプチドは12個の膜貫通ドメインと6個の細胞外ドメインをもち、後者は互いに関連して複雑な抗原決定基群を形成する。ポリクローナル抗 Rh23 抗体と種々な抗原決定基と反応するモノクローナル抗体を用い、Dva 型、Dva-like 型、S.M. 検体、H.K. 検体の4種を検討した結果、これまで第4ドメインに共通する223Val と233Gln が推定されていたが、Rh23抗原のエピトープには233Gln が関与することが示唆された（梶井）。

2) PNH：臨床病態と自然歴の日米比較研究が開始され、その中間報告がまとめられた。これにより血栓症合併の頻度や予後・転帰の人種差、遺伝子治療や骨髄移植など侵襲の強い治療を必要とする予後不良な症例の頻度、発症後の異常クローンの拡大過程などの分析が期待される。本邦例は班員・協力者と国内の PNH 研究者の経験例を含めて約280例が集積されたが、それには過去の登録患者データベースから抽出した約100例のリストが利用された。米国側は Duke 大学の W. Rosse 教授がもつ約400例の集団が用いられ、詳細な解析は金倉、木下の下で次年度に行われる。GPI アンカー蛋白 (GPI-AP) 生合成の第1ステップに関与する PIG-A 遺伝子が PNH の責任遺伝子と同定されたが、PIG-A 蛋白は PIG-AP 生合成第1ステップに働く他の3つの産物 (PIG-C、PIG-H、GPI1) と複合体を

形成し、in vitro で GPI-GlcNAc 転移酵素活性をもち、PIG-A 変異によりこの活性が低下する。PIG-A 変異には frame shift が最も多いが missense 変異もあり、その場合には GPI-AP の部分欠損によって II 型表現型が生じる可能性がある。21種の missense 変異での PIG-A 蛋白質の機能を解析した結果から PIG-A 自身が転移酵素活性の触媒サブユニットであると考えられ、各変異アミノ酸は他の蛋白との結合に重要で、他は GPI1 との結合に重要なことが示された。PIG-A 遺伝子を欠損する幹細胞をもつモデルマウスを作製し、異常クローンの拡大を観察したが、長期間経てもクローンの拡大がみられないことから、拡大には付加的要因の存在が必要と考えられた。長期生存再不貧60例で PNH クローンの有無を調べたところ 8 例 (13%) に陽性所見がみられた (木下)。AA 患者の好中球を解析し、健常者62人での GPI アンカー蛋白陰性細胞の出現率は 0 ~ 0.002% であり、0.003% を越える例はなかったため 30/10⁶ 個以上を陽性とする、49/93 (52.7%) で PNH クローンが陽性であったと報告された。陽性率は新症例で 87.5%、既治療例で 40.6% と前者で高値であった。これら陰性細胞が PIG-A 変異をもつことを立証し、経過を追跡すれば病態発生について新知見を期待できる。不応貧 (MDS) でも 4/46 (13.3%) に PNH クローンが陽性であり、これらが背景に共通するものをもち密接な関係にあることが窺われた (中尾)。PNH クローンの拡大過程でクローンの交代が起こる可能性がある。4 例で 6 ~ 9 年後のクローンを比較したが、クローン交代はみられず、複数の変異クローンの中優勢であったものがそのまま優勢を維持していた (金倉)。現行の PNH 診断基準は平成 2 年度のものであるが、当時 CD59 が発見されておらず、CD55 のみが検査所見に加えられた。新しい知見を組入れた改訂が必要であろう。

平成13年度に PNH を主題とした国際シンポジウムが難病医学研究財団の主催で、東京で開催されることが決定した。

3) 赤血球膜異常症：わが国での顕著な特徴の概

要は昨年度までにまとめられた。わが国の HS 症例は欧米に比し軽症例が多く、常染色体優性遺伝 (AD) でないもの (非AD) が少なくなく (AD 33家系、非 AD 70家系)、膜蛋白 ankyrin 減少例が少ない (約10%) などの特徴がみられる。前回バンド 3 遺伝子異常による病型を 11 種同定したが、今回は ankyrin 遺伝子の解析を行った。ANK-1 変異を AD 型 15 家系 18 例、非 AD 型 29 家系 29 例で検討し、13 種の変異 (nonsense 4、frameshift 6、splicing 3) が同定され、AD 型で 4 種、非 AD 型で 9 種であった。これらの変異は世界でも報告がなく、本邦に固有の変異である可能性がある。ankyrin の遺伝子多型を正常日本人 164 アリル、HS116 アリルで検討すると 17 種 (missense 2、silent 15 種) が同定された。これをドイツ白人と比較すると上記の 7 種は日本人固有と考えられた (八幡)。

3. 不応性貧血 (骨髓異形成症候群)

1) 症例登録、病態・予後：1984年から5次にわたる全国調査によって1002例が登録され、データベースとして活用されてきた。これを用いて病態と予後について詳細な検討がなされ、白血病化と非白血病死亡のリスク、診断基準の設定、狭義の不応貧の細分類、長期生存例などがまとめられた。一方、国際予後判定スコア法 (IPSS) では染色体異常により大きな重みかけられている。この点を考慮し、IPSS の本邦例における有用性の評価は本班の共同研究課題として取り上げた。その目的でも班構成員の施設での新症例をすべて前方視的に登録する体制整備が必須であり、そのためこれまで用いられた調査票の見直しと改訂を行い、これを用いた登録が開始された (内山)。不応貧と MPD や再不貧との境界、リスクにより層別化した治療指針の設定などを意識したデータ収集が必要であり、臨床病態でも免疫異常の関与や重複癌等の合併疾患などの知見も必要と考えられた。

今回は、1997年までに登録された1,002例で長期生存と関連する因子を解析した。5年経過時点で生死が確認された666例中129例 (19%)

が5年以上生存した。RAが最も多く82例であった。5年以上の生存と死亡例とで諸指標を比較すると、すでに指摘された年齢、病型、性別、染色体異常、末梢血/骨髄の芽球比率の他に、血清LDH高値と血中ビタミンB₁₂高値、一部NAPスコアが有意な予後不良因子として抽出された(通山)。これらについては前方視的な新症例について新たに検討する必要がある。

2) 分子細胞生物学的研究

新しい手法とアプローチを用いた不応貧の研究は多面的な視野から各個研究としても活発に行われた。それらのテーマと成績の要点を列記する。

- (1) 21番染色体上に存在し二次造血の成立に関与する転写因子であるAML1遺伝子の標的遺伝子の検索からマウスの赤血球系造血に関与する新規標的遺伝子HERF1(hematopoietic RING finger 1)遺伝子を同定した。HERF1蛋白に対する多クローン抗体を得、組織分布をみると骨髄と脾に発現がみられ、マウス白血病細胞株では赤白血病(MEL)にのみ陽性であり、この細胞を赤芽球に分化させ、その発現を抑制すると赤芽球分化が阻害された。ヒトにおけるHERF1の同定と赤白血病、MDSやAAなどの疾患における異常の検討が今後の課題である(木村)。
- (2) 澤田はこれまでMDS芽球の増殖にSCFが重要なことを示したが、今回は赤芽球前駆細胞のFasを介したアポトーシスに対するSCFの拮抗作用とその細胞内機序を検討した。SCFはFas抗体によって誘導されるアポトーシスを解除し、その作用はsrc family kinaseを介する細胞内情報伝達経路に依存し、生存シグナルとして作用することが示された。
- (3) 大野はMDSの末梢血顆粒球でのG-CSFレセプター数の減少を認めたが、MDS由来細胞(MDS-L)にレトロウイルスベクターを用いてG-CSFレセプターcDNAを導入することによって成熟細胞への分化が誘導されるか否かを検討した。遺伝子導入によりG-CSFレセプター数は約5倍増加し、増殖は40%抑制され、NBT還元能、CD11bの発現増強がみられ、形態的にも分化の誘導が確認された。このことはG-CSFレセプター発現からみたMDSの病態理解のほかに治療法についても有用な知見である。
- (4) 別所はMDSにおける赤血球系の無効造血機構を解明する目的でマウスストローマ細胞MS-5とMDS患者骨髄細胞(5例)とを共培養した。MS-5細胞はMDSのBFU-Eを支持し、MDSクローン由来のサイズの小さなコロニー(BFU-ES)が得られた。そのアポトーシス比率は40~50%と高く、BCL-XL発現が低下していた。この系を用いて無効造血の機序や治療薬の評価が可能であるとした。
- (5) 村手はp15遺伝子の異所性メチル化による不活化がMDSの病態に関与することをすでに報告しており、今年p15遺伝子のメチル化とDNAメチル化酵素群遺伝子(DNMT1、DNMT3a、DNMT3b)および脱メチル化酵素遺伝子、MDB2のmRNA発現量との相関を調べたが、相関は認められなかった。
- (6) 金丸は生体の解毒機構に関わる多機能酵素GST(glutathion-transferase) theta-1(GSTT1)について、MDS患者20例を対象にその発現型と臨床的特徴とmutant型GSTT-1遺伝子機能を検討した。wild型(623bp)とmutant型(500bp)遺伝子を細胞株に導入し増殖に対する効果を検討した。mutant型は白血病化例に多くみられ、またmutant型の導入で骨髄系細胞株の増殖の増強が観察された。mutant型はhuman FKBP-rapamycin associated proteinと64%のホモロジーを示した。後者はrapamycinの標的分子であり、G1/S移行に不可欠なことから、MDSの白血病移行に関与する可能性があり、MDSの免疫抑制療法との関連においても興味深い成績である。
- (7) 上田はIMP dehydrogenase (IMPDH)を標的としたmizoribineおよびmycophenolate mofetil (MMF)によるMDSの分化誘導療法の可能性を検討した。HL-60、U937はMZBおよびMPMにより骨髄系への分化を示し、AML初代培養細胞にも分化を誘導した。4例のMDS症

例に MZB を間欠投与したところ、副作用はなかったが、血液所見の改善もみられなかった。MZB の血中濃度は *in vitro* での誘導濃度より低く、細胞内 GTP の低下が不十分であった可能性がある。

- (8) 小峰は MDS における血小板機能異常に機序を検討するため、コラーゲン刺激血小板におけるチロシンリン酸化の異常を検討した。その結果シグナル伝達に関わる蛋白の量的異常より、それらの蛋白を正常な位置に局在化させるための構造に異常があるためと考えられた。

3) 治療に関する研究

ビタミンK₂によるアポトーシス誘導療法の開発に向け、本年度は班施設を対象に、MDS と AML 移行例について VK₂ 療法の実態調査を行った (大屋敷)。RA の約20%に血球減少の改善、RAEB-T、post-MDS AML の60%に末梢血/骨髄の芽球減少を示唆する結果が得られた。それに基づきプロスペクティブ研究を検討した。MDS の一部に免疫抑制療法が有効との報告があるが、その機序は不明である。厨はシクロスポリン (CyA) が著効を示した3例の女性低形成性 MDS (RA) の造血回復機構を HUMARA 遺伝子および PGK 遺伝子によるクロナリテイ解析と血球系マーカー、annexin V 抗体による3色 FCM で定量的に分析した。CyA 後の血液像の改善は正常造血の回復によるのではなく、MDS クローンのアポトーシス抑制により、再不貧の場合と異なる機序によると結論した。

4. 骨髄線維症

対象指定から3年を経て診断基準の設定、臨床病態調査、重症度分類など基礎的知見が整理された。クローン性幹細胞異常と考えられるが、その特異な病態形成機序は不明であり、疫学的な実態も把握されていない上、治療法にもみるべきものがない。症例把握が基本課題であることから、班構成員の診断例を登録することが合意され、その方法が整備された (仁保)。

CD34 陰性 CD38 陰性細胞の *in vitro* 造血活性を

ヒト胎児肝、臍帯血、成人骨髄、G-CSF 動員末梢血を試料として検討した。Lin⁻CD34⁻または Lin⁻CD34⁺CD38⁻および Lin⁻CD34⁻CD38⁺分画をソートした。それぞれの細胞を種々な条件下、サイトカイン添加のもとに培養し生成するコロニーを観察し、一部 NOD/SCID/ β 2^{-/-}マウスに移植した。方法論的な問題もあるが、少なくとも臍帯血においては Lin⁻CD34⁻分画に多能性前駆細胞が存在し、また各試料中の Lin⁻CD34⁻CD38⁺分画には、多種高濃度のサイトカインを要求する稀な細胞群が存在することが示された。CD34⁻細胞の最適な培養条件の検討がまたれる (仁保)。新津は骨髄巨核球での Smad4 発現減弱が本態性血小板血症 (ET) の血小板増加に関与することを示した。血小板中の TGF- β 1 は骨髄ストローマ細胞からの TPO 産生を促進し、TPO は巨核球の TGF- β 1 レセプター発現を高め、結果として血小板産生を抑制する負の調節因子として働くことを示した。ET では骨髄中 TGF- β 1 濃度は高いにもかかわらず血小板産生は抑制を免れていることになる。ET 患者の巨核球コロニーの TGF- β による抑制率は正常で100%に対し45~65%であった。また ET 患者 CFU-Meg では Smad4 の発現は正常に比し有意に低下しており、また Smad4 遺伝子を導入すると TGF- β による CFU-Meg コロニー形成は抑制された。これらから ET における巨核球の過増殖は Smad4 発現低下による TGF- β 1 のシグナル伝達異常によると考えられる。

5. 分子遺伝学領域

平井は、AML1 遺伝子が切断され融合蛋白が形成されて白血病発症に関与することから、1;7 転座を伴う MDS 症例について原因遺伝子の機能解明を進めた。MDS37 例を RT-PCR-SSCP 法で検討し、CMMoL で frame shift 変異 (V105ter) と白血病移行 MDS 例でアミノ酸置換を起こす点変異 (R139G) を検出した。変異体は AML1 がもつ転写活性化能を欠いており、また結合配列をもつ DNA との結合を示さなかった。変異体 R139G は PEBP2- β と正常 AML1 より強い親和性で結合した。以上から AML1 の変異によって機能異常がも

たられることを明らかにした。

三谷は MDS 白血病化の原因遺伝子としてクローニングされた11;19転座による MLL/MEN の機能解析を行った。MLL/MEN は MEN 部分によって p53 転写活性化能を抑制する。MEN は N 末1/2 の領域で p53 と結合し、C 末1/2 の領域で P53 の転写活性化能を抑制する。そして MEN の造腫瘍活性は p53 の機能抑制を介して発揮されると結論した。

6. 幹細胞移植領域

移植前処置に用いる化学療法薬や照射量を減らした非骨髄破壊的前治療に引き続いて同種造血幹細胞移植を行い、免疫学的抗腫瘍効果を引き出そうとするいわゆるミニ移植を高年齢や臓器障害をもつ MDS 症例に応用するための予備的検討を行った。49歳の CMMoL で HLA 適合同胞をドナーとし、G-CSF で動員後に移植細胞を得た。ヒドロキシウレアの後、脾照射、アラ-C、CY で前処置、30日、61日、83日に DLI を行った。FISH によるキメリズム解析でドナー核型が5日に67%、16日に70%などとなり、DLIにより一時ドナー比率は増加したが、その後低下した。血球の改善は比較的早く、治療関連毒性は軽く、GVHD もみられなかった。今後前処置に広く用いられるフルダラビンの使用、GVL 効果を有効に期待できる条件や適応の決定を検討する必要がある (原田)。

班構成員施設の参加のもとにフルダラビンを組み込んだ MDS 症例に対する治療研究プロトコルを立案することとなった。

7. 遺伝子治療領域

造血幹細胞は遺伝子治療の標的細胞として理想的だが導入効率の低い点が大きな問題であり、一般化できる技術は確立していない。Fanconi 貧血や慢性肉芽腫症を想定し、基盤技術の開発研究として霊長類を用いた前臨床試験を開始した。レトロウイルスベクターの導入条件の最適化、レンチウイルスベクターの評価、造血因子受容体の増殖シグナルを利用した選択的増幅遺伝子の開発などを進めた。モデルマウスを用いた遺伝子治療系と

して、X-CGD、X-SCID マウスの系に治療用遺伝子 gp91-phox または C γ 鎖遺伝子を組み込んだベクターを導入する実験系である。ヒトにより近い霊長類細胞を用いて造血幹細胞への導入実験により諸条件を検討している (小澤)。

8. 全般に共通の領域

特発性造血障害の病因におけるウイルスの関与について共同研究が継続されており、引き続き対象疾患患者の血液・骨髄試料の集中送付による検討を重ねている。これまでに得られた成績が整理され、EB ウイルスゲノムはこれまで AA 2 例、MDS 1 例で検出されたが、骨髄中の感染細胞種は明らかでない。HHV8 に対する血清抗体をもつ症例はなかったことからこのウイルスの関与の可能性は否定的である (岩崎)。

9. まとめ

以上、新しい研究期間の初年度として設定した目標に向けて、それぞれの領域で互いに協調しつつ研究を推し進める体制が整い、順調に活動が開始された。継続課題については共同研究および各個研究において所期の成果があげられており、また新しく提案され開始された研究課題についても班研究の利点を生かした活動が進められている。

本年度に得られた成績に基づいて、次年度にはいくつかの新しい臨床研究が提案される見込みである。

趣 意 書

いわゆる難病の中、血液系疾患については、昭和 47 年に再生不良性貧血が特定疾患として調査研究対象に指定されて以来、特発性血小板減少性紫斑病(昭和 48 年)、溶血性貧血(昭和 49 年)、不応性貧血(昭和 58 年)、骨髄線維症(平成 8 年)が相次いで取り上げられ、はじめはそれぞれの疾患別調査研究班によって、さらに昭和 52 年度からは特発性造血障害調査研究班によって、広範かつ精力的な研究活動が展開され、大きな成果を挙げて参りました。研究成果はこれら血液疾患の日常診療に還元され、また厚生行政上の施策決定にも役立てられ、国民福祉の向上に資されてきたところであります。

すでにご高承のとおり、平成 5 年から平成 10 年度までの 2 期 6 年間は、東京女子医科大学血液内科 溝口秀昭教授の班長の下で活動が続けられ、その成果は評価委員会の高い評価を得て、この 3 月に終了いたしました。

本年度から特定疾患の調査研究体制に改変がなされ、新しく厚生科学研究費補助金の枠内で行われることとなりました。これにともない、本研究課題については公募の形がとられ、専門審査委員会の検討を経て採否が決定される方式が採用されました。前班の終了とともに、溝口秀昭前班長先生はじめ諸先生のご推挙をいただきましたので、私が代表者として研究計画書を作成し、応募いたしました。6 月 24 日付けで採用の旨の通知があり、また 7 月 12 日付けで交付基準額の提示を受けました。

調査研究の対象疾患は、これまでと同様、再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血、骨髄線維症の 4 疾患とされております。これらについては多くの成績が集積されておりますが、なお未解決で今後の研究に待たねばならぬ事項も多数残されております。それらの諸点については溝口秀昭前班長による平成 10 年度研究業績報告書の総括研究報告の中でまとめられているとおりであります。

今年度からはじまる本研究班では、今後の継続課題とされた諸問題を引き継ぐ形で取り組むと同時に、基礎医学や関連科学領域との連携をさらに密にすることを通じて、新しい研究的アプローチを積極的に導入し、研究対象疾患の病因・病態・治療などについてより深く究明し、患者の福祉に役立てたく考えます。

そのような目標を効果的かつ効率的に達成するためには、全国規模で、有力な専門医および研究者の有機的で協調的な連携を図り、研究事業を計画的に進めることがもつとも重要なことと考えます。

そのような観点から、貴殿には本研究班にご参加いただきたく願っております。何卒、ご賛同の上ご参加下さり、事業推進のためにご貢献下さいますようお願い申し上げます次第です。

平成 11 年 7 月 19 日

厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究
特発性造血障害に関する研究班
主任研究者 小峰 光博

(昭和大学藤が丘病院 内科血液 教授)

厚生科学研究費補助金
特発性造血障害に関する研究班(班長 小峰光博)および
重点研究 再生不良性貧血の治療薬組合せによる
治療成績の多施設共同研究班(班長 溝口秀昭)

平成11年度 第1回 合同班会議総会

プログラム

平成11年7月30日(金) 9:00~13:00
山之内製薬株式会社 本社2階ホール
中央区日本橋本町2-3-11
Tel:03-3244-3000(代表)

- | | | |
|------------------------------|---------------|-----------------------|
| 1. 開会の辞 (5分) | (9:00-9:05) | 小峰光博 |
| 2. 厚生省挨拶 (10分) | (9:05-9:15) | 保健医療局 エイズ疾病対策課 金谷課長補佐 |
| 3. 班長報告 (15分) | (9:15-9:30) | 小峰光博 |
| 研究計画についての提案と討論 (9:30-12:55) | | (座長) 小峰光博 |
| 4. 再生不良性貧血について (10分) | (9:30-9:50) | 浦部晶夫 |
| 討論 10分 | | |
| 5. 不応性貧血について (10分) | (9:50-10:10) | 内山 卓・通山 薫 |
| 討論 10分 | | |
| 6. 自己免疫性溶血性貧血について (10分) | (10:10-10:25) | 梶井英治 |
| 討論 5分 | | |
| 7. 発作性夜間ヘモグロビン尿症について (10分) | (10:25-10:45) | 金倉 譲 |
| 討論 10分 | | |
| ----- コーヒーブレイク (10分) ----- | | |
| 8. 骨髄線維症について (10分) | (10:55-11:15) | 仁保喜之 |
| 討論 10分 | | |
| 9. 細胞療法・遺伝子治療領域について (10分) | (11:15-11:35) | 浅野茂隆 |
| 討論 10分 | | |
| 10. 遺伝子治療領域について (10分) | (11:35-11:55) | 小澤敬也 |
| 討論 10分 | | |
| 11. 難病特別研究員の立場から (5分) | (11:55-12:05) | 三谷絹子 |
| 討論 5分 | | |
| 12. 微生物班との共同研究計画について (5分) | (12:05-12:15) | 岩崎琢也 |
| 討論 5分 | | |
| 13. 再生不良性貧血の治療共同研究について (15分) | (12:15-12:40) | 溝口秀昭 |
| 討論 10分 | | |
| 14. その他および総合討論 (15分) | (12:40-12:55) | |
| 15. 事務連絡 (5分) | (12:55-13:00) | (事務局) 新倉春男 |

(昼食を用意いたします。召し上がったあと自由解散とします)

厚生科学研究費補助金
(特定疾患対策研究事業)

特発性造血障害に関する研究班

(班長 小峰光博)

および

重点研究：再生不良性貧血について治療薬の組み合わせ
を評価する多施設共同研究班

(班長 溝口秀昭)

平成 11 年度 第 2 回 合同班会議総会

(山之内製薬株式会社 本社 2 階 ホール)

プログラム

1. 開会の辞(5分) (9:00~9:05) 小峰 光博
2. 厚生省挨拶(10分)(予定) (9:05~9:15)保健医療局 エイズ疾病対策課 金谷泰宏課長補佐
3. 班長報告(5分) (9:15~9:20) 小峰 光博
- 再生不良性貧血(1) (9:20~10:10) 座長 浦部 晶夫
4. 再生不良性貧血に関する共同研究について(10分)
NTT関東病院 血液内科 浦部晶夫
5. 再生不良性貧血の治療－進捗と中間報告(20分)
東京女子医大 血液内科 溝口秀昭
6. ATG 再投与に関する検討(10分)
NTT 関東病院 血液内科 浦部晶夫 ○壹岐聖子 白杵憲祐
7. 小児再生不良性貧血の長期予後:同種骨髄移植と免疫抑制療法の比較(10分)
名古屋大大学院 成長発達/小児科 ○小島勢二
名古屋第1赤十字病院小児医療センター 血液腫瘍科 堀部敬三 松山孝治
- 再生不良性貧血(2) (10:10~10:40) 座長 朝長万左男
8. 診断時に染色体異常が検出された小児特発性再生不良性貧血の10例(10分)
東邦大 第1小児科 月本一郎 ○小原 明
名古屋大大学院 成長発達 小島勢二
9. MDSと再生不良性貧血の境界 (2)細胞病理学的検討(10分)
長崎大 原研内科 朝長万左男 ○森 弘行 陣内逸郎 松尾辰樹
10. 再生不良性貧血患者における Th1/Th2 バランス異常の検討(10分)
東京女子医大 血液内科 ○寺村正尚 岩部弘治 溝口秀昭
- 分子病態(1) (10:40~11:10) 座長 浅野茂隆
11. 特発性造血障害に関与するウイルスの検索(10分)
国立感染症研究所 感染病理部 ○岩崎琢也 片野晴隆 旭 泰子 安藤靖恭

12. Fanconi 貧血の分子病態:FANCA と BRG1 の結合(10 分)

自治医大 血液学 小澤敬也 ○大月哲也

13. ファンコニー貧血の分子病態の解析(10 分)

東京大 医科学研究所内科 浅野茂隆 辻 浩一郎 ○山下孝之

分子病態(2)

(11:10~11:50) 座長 金倉 謙

14. MS-5 共培養系を用いた MDS における赤芽球系無効造血機構の解析(10 分)

埼玉医大 第一内科 別所正美 ○矢ヶ崎史治 伊藤善啓 松田 晃

15. Stem cell factor (SCF) はヒト赤芽球系前駆細胞の Fas を介したアポトーシスを抑制する(10 分)

北海道大 第二内科 澤田賢一 ○西尾充史 小泉和輝 遠藤知之 小池隆夫
北海道赤十字血液センター 小田 淳 藤原満博 池淵研二 池田久實

16. 赤血球系造血における新規血球特異的 RIING フィンガー蛋白 HERF1 の分子生物学的役割(10 分)

広島大 原医研 血液内科 木村昭郎 ○原田浩徳 原田結花

17. キャピラリー電気泳動を用いた HUMARA 遺伝子によるクローン性の検討(10 分)

群馬大 輸血部 唐沢正光

群馬大 第三内科 ○塚本憲史 岡本 潔 田中陽子 前原忠史 横濱章彦 成清卓二

事務連絡(10 分)

(11:50~12:00) 事務局 新倉 春男

昼食(12:00~13:00)

不応性貧血(1)

(13:00~13:50) 座長 内山 卓

18. 不応性貧血に関する共同研究について(10 分)

京都大 血液病態学 ○内山 卓

19. 不応性貧血症例登録の再開と調査表の改訂について(10 分)

京都大 血液病態学 ○内山 卓 石川隆之
京都大 検査部 通山 薫

20. MDS 長期生存例の調査(進捗状況)(10 分)

京都大 検査部 ○通山 薫
京都大 血液病態学 内山 卓 石川隆之

21. シクロスポリンが著効を呈した低形成性 MDS における造血回復メカニズム(10 分)

岩手医大 第三内科(血液部門) 厨 信一郎 小宅達郎 槍澤大樹 千葉浩子 石田陽治

22. ビタミン K₂ による白血病細胞のアポトーシス/分化誘導効果(10 分)

東京医大 第一内科 大屋敷一馬 ○宮澤啓介 矢口 誠 後藤明彦 川西慶一

不応性貧血(2)

(13:50~14:40) 座長 仁保 喜之

23. IMPDH を標的とする免疫抑制剤 Mizoribine および Mycophenolate mofetil(MPM) による MDS の治療(10 分)

福井医大 第一内科 上田孝典 今村 信 津谷
福井医大 病理学 ○稲井邦博

24. CMMoL に対する nonmyeloablative transplantation の試み(10 分)

岡山大 第二内科・輸血部 原田実根 ○前田嘉信 池田和真 品川克至 竹中克み

25. MDS における p15 のメチル化と DNA メチル化酵素及び脱メチル化酵素の mRNA 発現量の相関(10 分)

名古屋大 保健学科 ○村手 隆

名古屋大 第一内科 ○青木恵津子 浅野治彦 木下朝博 斎藤英彦
国立名古屋病院 内科 大橋春彦

26. GSTT1 遺伝子変異症例の rapamycin による治療の可能性(10 分)

近畿大 第三内科 金丸昭久 ○前田裕弘 炭本至康 前田光弘

27. レトロウイルスベクターを用いた G-CSF receptor 遺伝子導入による MDS 細胞株の分化誘導効果(10 分)
 浜松医大 第三内科 大野竜三 ○中村悟己 大西一功 吉田 均 重野一幸
 藤沢紳哉 内藤健助 新庄 香 竹下明裕
 京都大 第一内科 通山 薫

コーヒーブレイク (14:40~14:45)

遺伝子/骨髄線維症 (14:45~15:35) 座長 平井 久丸

28. AML1 と特発性造血障害(10 分)
 東京大 無菌治療部 ○平井久丸
29. MLL/MEN による p53 の転写活性化能の抑制(10 分)
 東京大 血液・腫瘍内科 ○三谷絹子 牧 和宏
30. 骨髄線維症に関する共同研究について(10 分)
 九州大 第一内科 ○仁保喜之
31. CD34⁺CD38⁻細胞の in vitro における造血能に関する検討(10 分)
 九州大 第一内科 仁保喜之 ○藤崎智明 大塚輝久 下田和成 浅野嘉延
 権藤久司 岡村 孝
32. 本態性血小板血症患者の巨核球過増殖は TGF- β による巨核球系造血抑制からの逸脱による
 -Smad4 遺伝子発現低下の関与(10 分)
 札幌医科大学 第四内科 新津洋司郎 ○坂牧純夫 黒田裕行 小沼祐一 日下部俊郎
 秋山剛英 佐々木克則 松永卓也

溶血性貧血 (15:35~16:25) 座長 八幡 義人

33. わが国における遺伝性球形赤血球症(HS)の病因としての Ankyrin 遺伝子変異の解析:特に孤発例を中心に(10 分)
 川崎医大 血液内科 ○八幡義人 神崎暁郎 中西秀和 八幡愛弓 山田 治
34. PNH に関する共同研究について(10 分)
 大阪大 血液・腫瘍内科 ○金倉 譲
35. 優位クローンが 8 年間に渡って造血を維持している、4種の異なる変異クローンを有する PNH 症例(10 分)
 大阪大 血液・腫瘍内科 金倉 譲 桑山真輝 弘田稔幸 待井隆志
 大阪大 微生物病研究所 木下タロウ ○西村純一
 大阪医大 第二内科 陰山 克
36. 再生不良性貧血・MDS における PNH 顆粒球検出の意義(10 分)
 金沢大 第三内科 ○中尾真二 中条達也
37. Rh 抗原エピトープ群の解析(10 分)
 自治医大 法医学・人類遺伝学 梶井英治 ○近江俊徳 亀崎豊実 小山田 隆
 奥田 浩 岩本禎彦
 昭和大藤が丘病院 内科血液 小峰光博
37. 閉会の辞(5分) (16:25~16:30) 小峰 光博