

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 12 年度研究業績報告書

平成 13 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12年度の研究成果をまとめたものである。

昨年度の本書の序にも述べたが、本班は、特定疾患対策研究の平成11年度の改変により厚生科学研究費補助金の枠に移されたことに伴い公募研究課題とされた際に応募し採択されて成立したものである。研究期間は3年を1期とされている。

本班の歴史は昭和47年度に編成された再生不良性貧血調査研究班に遡ることができ、昭和52年度に特発性造血障害として3班が統合されたとき、特発性血小板減少性紫斑病および溶血性貧血を組み込む形となって拡大した。昭和58年度に不応性貧血（骨髄異形成症候群）が加えられ、また平成8年度に特発性血小板減少性紫斑病が移され、骨髄線維症が入れ代わって加えられて現在にいたっている。

このように長い歴史と経緯をもつ本班には、すでに多くの実績の積み重ねがあり、医学医療の発展にも少なからず寄与してきた。そこで、今期の研究活動においては、一貫性と継続性に留意しつつ、新しい課題の発掘や研究計画の立案にも積極的に取り組み、有機的かつ効率的な共同研究の推進を図ることを主要な目標として設定した。

研究班における研究活動の性格付けとして本省が提示したものに、臨床班であること、共同研究を重視すること、臨床研究・治療研究が大切であること、全国レベルの症例調査を行い患者実態を的確に把握し、実地臨床への還元を図ること、行政面での政策決定に参考となる資料を提供すること、研究活動においては公開の原則に沿うこと、患者の権利と自由意思を尊重することなどが含まれていることにも深い認識を払うよう努めてきた。

本班が研究対象としている4疾患は、血液・造血器疾患のうち造血器悪性疾患と出血凝固系疾患を除く主要なものを代表しており、血液難病の名に最も相応しい病態がカバーされているとあってよい。さらに、それぞれの病因・病態発生の究明には細胞生物学から分子遺伝学にいたる最も先端的な研究領域の知識と技術が不可欠な分野となっており、その展開は日々加速度を高めている現状にある。他方、治療介入的なアプローチにも多様な選択肢が提示される日がさほど遠くはないと予測される。そこで本班では疾患別の縦割り区分のほかに、造血幹細胞移植、遺伝子研究、遺伝子治療など横断的な観点からも研究領域を区分し、それぞれを分担研究者が担当することとした。

研究活動においては、共同研究に重点を置き、疾患・領域担当研究者を中心に立案、実施する形態を定着させたいと考えている。中でも治療研究については、とくに重点をおいて進めることとしたが、厳しい客観評価に耐える良質の臨床研究の遂行にあたって充足すべき諸条件の整備のために、結果として若干の時間を費やすこととなった。この間、厚生労働省担当課のご理解とご努力の末、望ましい方向に向けての基盤調整がなされたことは特筆してよい進展であったと考えている。斯くして、薬物療法の評価を主題とした数件の臨床研究は、次年度の早期に当初の予定に沿って開始することができるものと考えている。

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）と緊密に連携して進め、昨年度と同様、合同会議をもつこととした。

平成13年1月に中央省庁の再編が行われたことに伴い、本班は厚生労働省健康局疾病対策課の管轄するところとなった。この間、諸事多端にもかかわらず課長ならびに関係各位には親身のご助言とご指導をいただくことができた。ここに謹んで謝意を表する。

平成13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12年度総括研究報告	3

小峰 光博

- 付1 平成12年度 第1回 合同班会議総会プログラム
- 付2 平成12年度 第2回 合同班会議総会プログラム
- 付3 ATGの反復投与に関する全国調査
- 付4 不応性貧血症例の登録依頼
- 付5 MDS患者における免疫抑制療法の実態調査
- 付6 MDS患者のシクロスポリン療法実態調査
- 付7 原発性慢性骨髄線維症の全国調査
- 付8 高齢者または臓器障害を有する highrisk 骨髄異形成症候群症例に対する骨髄非破壊的移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植に関する臨床第I/II相試験プロトコール (表紙のみ)

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の関与に関する研究
- 岩崎琢也・片野晴隆・谷口貴代美・佐多徹太郎・倉田 毅

II. 再生不良性貧血

- 2. 特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票からみた我が国の再生不良性貧血の疫学臨床像
- 小峰光博・原田浩史・浦部晶夫・溝口秀昭
- 3. 再生不良性貧血に対する ATG 再投与の全国調査
- 浦部晶夫・壹岐聖子・臼杵憲祐
- 4. 小児再生不良性貧血に対する免疫抑制療法
- 小島勢二・小原 明・月本一郎・日本小児再生不良性貧血治療研究会
- 5. Diamond Blackfan 貧血52例の臨床像
- 月本一郎・小原 明・麦島秀雄・大賀正一・小島勢二

6. Two color FISH を用いた再生不良性貧血における -7 minor clone の検出	54
別所正美・矢ヶ崎史治・伊藤善啓・松田 晃	
7. HUMARA 遺伝子による高感度キメリズム解析法	56
唐沢正光・山根有人・横濱章彦・前原忠史・塚本憲史・野島美久	
8. 再生不良性貧血における PNH 顆粒球の増加：免疫抑制療法後の推移とその意義	58
中尾眞二・中条達也・王 紅波・寺村正尚・溝口秀昭	
9. Fanconi 貧血の分子病態：FANCA と BRG1 の結合	60
小澤敬也・大月哲也	
10. Fanconi 貧血の分子病態の解析	62
浅野茂隆・山下孝之・谷ヶ崎 博	
Ⅲ. 不応性貧血	
11. MDS 患者における免疫抑制療法のレトロスペクティブ調査	66
通山 薫・内山 卓・石川隆之	
12. 低リスク MDS に対するシクロスポリン療法の有効性に関する共同研究の提案	68
内山 卓・石川隆之・通山 薫	
13. 骨髄異形成症候群と妊娠—自験例 4 例と文献的考察—	70
大野竜三・大西一功・藤沢紳哉・竹下明裕	
14. 骨髄異形成症候群分類の問題	72
大屋敷一馬・西巻治朗・荘司奈穂子・宮澤啓介・木村之彦	
15. WHO 分類における MDS 診断基準の検討；RAEB-t の取扱について	74
朝長万左男・森 弘行・井上順子・陣内逸郎・栗山一考	
16. 骨髄異形成症候群における顆粒球系、赤芽球系、巨核球系未熟 ならびに成熟細胞のアポトーシス	76
石田陽治・小宅達郎・伊藤薫樹・槍澤大樹・村井一範・厨信一郎	
17. ヒト c-Kit 陽性 CFU-E の SCF による apoptosis 抑制機序	78
澤田賢一・遠藤知之・西尾充史・長谷山美仁・高島英典・小池隆夫・小田 淳	

18. 骨髄異形成症候群における GSTT-1 遺伝子異常と rapamycin による apoptosis の誘導	80
前田裕弘・嶋田高広・松田光弘・金丸昭久	
19. 骨髄異形成症候群における CD34 陰性幹細胞の解析	82
安藤 潔・沖 将行・堀田知光・中村嘉彦	
20. 骨髄異形成症候群患者末梢血および骨髄における T 細胞レパトアの解析	83
寺村正尚・岩部弘治・増田道彦・溝口秀昭	
21. 骨髄異形成症候群 (MDS) における HbF レベルと新規遺伝子 FKLf 発現の相関	85
村手 隆・浅野治彦・青木恵津子・木下朝博・齋藤英彦	
22. 骨髄異形成症候群および骨髄性白血病における Survivin 遺伝子の発現	87
上田孝典・吉田 明・今村 信	
23. AML1/ETO による赤血球系の分化抑制機序	89
木村昭郎・原田浩徳・原田結花	
24. Evi-1 による TGF β シグナルの抑制機構の解析	91
平井久丸・伊豆津宏二・黒川峰夫	
25. 骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病における Smad4 遺伝子異変の解析	93
三谷絹子・今井陽一	
26. 造血器悪性腫瘍に対する非骨髄破壊的造血幹細胞移植の試み	95
原田実根・藤井信治・前田嘉信・小島研介・品川克至・石丸文彦・池田和真	

IV. 溶血性貧血

27. 共同研究 発作性夜間血色素尿症患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査	98
金倉 讓・西村純一・木下タロウ・金丸昭久・小峰光博	
28. PNH 優勢クローンによる長期間の造血維持	100
木下タロウ・西村純一・金倉 讓・弘田稔幸・桑山真輝・待井隆志	
29. Rh 抗原発現制御メカニズムの解析	102
梶井英治・岩本禎彦・小山田 隆・亀崎豊実・奥田 浩・熊田真樹・小峰光博	
30. 赤血球膜蛋白遺伝子とその蛋白発現に関する Gene Methylation の意義	104
八幡義人・山田 治・杉原 尚・神崎暁郎・和田秀穂・八幡愛弓・賀来万由美・中西秀和	

V. 骨髄線維症

31. 原発性慢性骨髄線維症－第二次全国調査中間成績－…………… 108
仁保喜之・岡村 孝
32. AML-1-ETO 発現誘導マウス …………… 110
仁保喜之・樋口雅一
33. 本能性血小板血症患者造血前駆細胞における Smad を介さない TGF- β シグナル伝達系の証明 …… 112
新津洋司郎・坂牧純夫・黒田裕行・日下部俊朗・小沼祐一・松永卓也・平山泰生・藤見彰仁

発表文献リスト

1. 再生不良性貧血に関する研究業績…………… 117
2. 不応性貧血に関する研究業績…………… 122
3. 溶血性貧血に関する研究業績…………… 127
4. 骨髄線維症に関する研究業績…………… 131
5. 細胞移植療法に関する研究業績…………… 131
6. 遺伝子治療に関する研究業績…………… 136
7. 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）…………… 137

特発性造血障害に関する研究班 構成員名簿

平成12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	AIHA
分担研究者	浅 野 茂 隆	東京大学医科学研究所内科	教 授	細胞移植領域
	内 山 卓	京都大学医学部血液病態学	教 授	不応性貧血
	浦 部 晶 夫	NTT 関東病院血液内科	部 長	再生不良性貧血
	小 澤 敬 也	自治医科大学血液学	教 授	遺伝子治療領域
	金 倉 譲	大阪大学医学部血液腫瘍内科	教 授	PNH
	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	院 長	骨髓線維症
	平 井 久 丸	東京大学医学部血液・腫瘍内科	助教授	遺伝子研究領域
	村 手 隆	名古屋大学医学部保健学科	教 授	
研究協力者	石 田 陽 治	岩手医科大学第3内科	助教授	
	上 田 孝 典	福井医科大学第1内科	教 授	
	大 野 竜 三	愛知県がんセンター	院 長	
	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	
	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	京都大学臨床病態検査学	講 師	
	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	
	三 谷 絹 子	獨協医科大学血液内科	教 授	
	八 幡 義 人	川崎医科大学血液内科	教 授	
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	京都大学医学研究科医療統計学分野	教 授	疫学班	
中 尾 眞 二	金沢大学医学部第3内科	教 授	免疫班	
(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12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12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内科)

1. 研究の目的

対象疾患は、再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血（骨髄異形成症候群）、骨髄線維症の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すべく、班組織の機能を有機的かつ効率的に発揮するように努める必要がある。

本班は平成11年度に厚生科学研究費補助金による公募研究課題となったことに伴い、これに応募し採用されて成立した経緯がある。研究班の構成と運営は基本的に昨年度のそれに準じて進めることとした。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、事務局1の計34人とし、難病特別研究員は廃した。研究協力者には基礎班からの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」ことを踏まえている。研究活動に関する主要事項は全班員からなる班員会議において検討し、合意を得ることとした。対象疾患が複数であり、横断的な視点も必要なことから、疾患別および領域別に担当班員を配置し、研究活動を分担するとともにそれぞれの疾患・領域における主導と調整を図ることとした。再生不良性貧血（再不貧、AA）は浦部晶夫、溶血性貧血のうち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）は金倉譲、不応性貧血（不応貧、RA または骨髄異形成症候群、MDS）は内山卓、骨髄線維症（MF）は仁保喜之の各班員が担当し、横断的には幹細胞移植療法領域は浅野茂隆、遺伝子研究領域は平井久丸、遺伝子治療領域は小澤敬也の各班員が分担した。また、本班と密接に関連して進められる「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」（主任研究者 溝

口秀昭）の活動については緊密な連携をとり、昨年と同様に班会議および班員会議は合同開催とした。

今年度は2年目であり、前年度に立案した3年間の到達目標に沿って、前年に引き続き着実に諸種のテーマに取り組むこととした。

3年間の研究目標として設定した主な課題は昨年度の本報告に記載した通りであるが、対象疾患別に見て、重点を置く研究課題を列挙すると以下のようである。なお、各疾患に共通する課題として、病因・誘因としてのウイルス検索の継続がある。

1. 再生不良性貧血では；

- 1) 全国自治体からの調査個人票の電子媒体への入力と集計作業
- 2) 免疫抑制療法（ATG+CyA）と G-CSF の組み合わせ治療の前方視的研究（重点研究班との共同）
- 3) ATG/ALG の再投与の有効性と安全性の評価
- 4) Stem cell factor など他のサイトカインの有効性の検討
- 5) PNH 血球出現の意義と病型移行
- 6) 赤芽球癆の病態発生
- 7) 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) PNH の臨床病態に関する日米比較共同研究
- 5) PNH の遺伝子治療の基礎的検討
- 6) 国際シンポジウム「PNH と近縁疾患」の開催準備
- 7) わが国の赤血球膜異常症の分子遺伝学的研究

4. 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継続
 - 3) 免疫抑制療法に関する予備的調査と治療研究計画の立案
 - 4) 高リスク病型患者に対する骨髄非破壊的前処置を用いた造血幹細胞移植療法 (ミニ移植) の試みと治療計画の立案
 - 5) 遺伝子変異、分子病態に関する検体集中による共同研究および各個研究
5. 骨髄線維症では；
- 1) 既登録例の追跡調査と第2回全国調査の実施
 - 2) 新症例の登録体制の継続
 - 3) 骨髄線維化の病因および病態研究
 - 4) 幹細胞異常の細胞生物学および遺伝子研究
 - 5) 輸血依存例に対するダナゾールの有効性、安全性に関する治療研究の立案
 - 6) 骨髄移植療法の実態調査の実施などが挙げられる。

II. 研究成果

今年度も昨年と同様に重点研究班 (主任研究者 溝口秀昭) と合同して班会議総会を2回 (7月、1月)、および班員会議を3回 (7月、11月、1月) 開催した。班会議総会時には評価小委員会も開催された。

疾患別に区分して今年度の研究経過と成績の概要を述べる。複数の疾患に跨がる課題も含まれる。

1. 全般に共通する事項など

- 1) (財) 難病医学研究財団が主催する平成13年度国際シンポジウムのテーマとして、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) が採択された。直ちに本班研究者から成る実行委員会を編成し、その具体的な準備に着手した。開催時期は平成13年8月に予定される第30回国際実験血液学会年次総会 (東京、会長 溝口秀昭) とジョイントさせて同じ会場で開催することとし、PNHのみでなく、再不貧、不応貧、骨髄線維症などを含む近縁疾患もあわせてとりあげることとした。シンポジウムのタイトルは「PNHと近縁

疾患；分子病態の視点から」とし、外国人および日本人招聘講演者の人選を進めた。日本血液学会および日本臨床血液学会の後援を求め、広く内外に告知することとした。

- 2) 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の検体集中による共同研究が継続され、引き続き対象疾患患者の血液・骨髄試料の検討を進めた (岩崎)。今年度はヒトパルボウイルスB19とTTVについて検討し、37検体中B19は7例、TTVは12例でウイルスゲノムが陽性であった。このうち定量感度以上の陽性例はそれぞれ1例と2例であった。

2. 再生不良性貧血

- 1) 全国登録症例：本症の公費負担申請のための臨床調査個人票が全国都道府県から班長あてに一括送付され、平成12年8月までに総数は6,600人余りに達した。それら個人情報の取扱いについて平成12年2月に評価委員会において具体的規約が決定されたのを受けて直ちに電子媒体入力準備を進め、年度内に目標の作業を終了した。患者個人情報の秘匿保護等のための取り扱い規定の遵守に十分注意した。入力された6,662症例について年度内に予備的な集計を試み、概要を把握した。使用された調査個人票の様式が地域によって異なるなど統一が不十分であり、記載項目にもかなりの差異があるなどの問題点が指摘された。特発性が84%、女性が60%、二次性AAは134例で過半数が薬剤起因性であり、特殊型433例中PNH-AAが50%、肝炎後、Fanconi貧血が次いだ (小峰)。8月以後にも送付が続けられており、平成14年度からの統一調査票の使用による発生源入力方式が始まるまでは班長宛の送付が続くものと考えられる。
- 2) 本班の臨床系研究者の多くが参加した「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) が目標症例数を満たし、最終集計結果がまとめられた。今後も追跡調査が続けられるので引き続き協力する。
- 3) サイトカイン療法の評価では、stem cell

factor などの有効性が検討され、一部の例で反応が得られることが判明した。

- 4) 小児再不貧69例を対象に、免疫抑制療法(ATGとシクロスポリン)およびダナゾールに、G-CSF併用を無作為に割り付けるプロスペクティブ多施設共同研究(小児再生不良性貧血治療研究会)の成績が報告された(小島)。併用による造血の回復促進や生存率の改善はみられなかったことから、感染合併時に限定して使用するのが理にかなっているとした。救済療法として非血縁ドナーからの骨髄移植も有望で、免疫抑制療法の反復との比較研究が必要であると結論した。2)と4)の研究ではともにG-CSFの併用使用は感染症予防および生存率の改善効果に有意な影響を及ぼさないと結果であった。
- 5) 小児にみる先天性貧血であるDiamond-Blackfan 貧血の全国調査が小児血液学会の協力を得てはじめて行われ、11年間の52例が集計された。発生頻度は欧米と同等程度と推定されたが、遺伝性家族性が疑われたのは3例にとどまり、欧米より低率であった。12例で幹細胞移植が行われた。本症における遺伝子レベルの研究の必要性が指摘された(月本)。
- 6) Two color FISH法を用い、再生不良性貧血例でのモノソミー7(-7)クロソムの検出が試みられた。7番染色体のセントロメアと長腕7q31を蛍光プローブでtwo color染色する方法によって検出感度をあげた。初診AA9例中7例では-7クロソムは陰性、2例では陽性と考えられた。免疫抑制療法後1例で頻度が1.3%から33.5%に増加し、他の1例では1.2%から0.4%に低下した。AA患者ではその一部に診断時に-7クロソムが潜在している可能性が指摘された(別所)。
- 7) 再不貧でしばしば検出されるPNH顆粒球の免疫抑制療法に伴う変動の意義が検討された(中尾)。未治療のAA35例の顆粒球10万個についてCD55-, 59-細胞を測定した。0.003%以上の増加を示したのは31/35で、増加の19例でATG+シクロスポリン療法後の変化を6~12カ月後にみると、反応した18例中15例で前値より

低下していた。他の4例では軽度増加した。再不貧でのPNH顆粒球の増加はimmune escapeによる可能性が推定される。

- 8) HUMURA 遺伝子を用いた高感度なキメリズム解析法が開発された。原理はHpaIIで男性由来X染色体を完全消化し、残る女性由来X染色体をPCR増幅する方法で、nested PCRによって $10^4 \sim 10^5$ にまで感度が上昇した。造血細胞移植後のキメラ状態の解析に有用な方法になると期待される(唐沢)。
- 9) 治療研究の計画：重点研究で用いた治療レジメン(ATG+シクロスポリン±G-CSF)に不応性あるいは反応後に再発した症例で、造血幹細胞移植の適応がない症例を対象として、ダナゾールの有効性と安全性を検討するためのプロスペクティブ共同研究が班内で提案され、研究計画書が作成された(中尾)。なお、この臨床試験の実施については前述のような経緯があり、今年度内の開始は見送られる結果となったが、他の同様の計画についても問題の解決に努めており、来年度までには決着するよう努めている。
- 10) 免疫抑制療法、とくに抗胸腺細胞グロブリン製剤の反復投与の安全性と有効性について、単一施設での解析に次いで、全国調査が実施され集計された。52例でATG製剤再投与の経験があり、87%の例では再投与が安全と評価されたが、重篤なアレルギーや血清病があった。有効率は37%で罹病期間が短い例で有効性が高かった。シクロスポリン併用では腎障害に留意の必要がある(浦部)。この成績はATG製剤の合理的な使用への基礎情報を提供するものであり、今後臨床試験のテーマとして取り上げるか否かを検討することとした。
- 11) Fanconi 貧血は遺伝的に異なる少なくとも8群以上に分類され、6遺伝子がクローニングされている。それらの遺伝子産物は相互作用により分子経路を形成すると考えられるが、その制御機構は不明である。日本人FA患者でFANCCに異常のなかった25例中10例で塩基配列の異常が検出された。またA群と考えられる患者リンパ球に正常FANCA遺伝子を導入す

ることで細胞周期の異常が是正された。分子診断法では FANCD2 蛋白のユビキチン化の障害を利用できる可能性があることが確認された(浅野)。

12) FANCA 蛋白の細胞内での機能を検討する中で、クロマチンリモデリング因子 (SWI/SNF 複合体、分子量 2MDa の巨大分子) の構成要素の一つである BRG1 が FANCA 結合蛋白として同定された。この結合により FANCA はクロマチンリモデリング因子のアセンブリーに関与することが示唆され、FA 遺伝子産物の一部は転写調節とも関連する可能性がある。霊長類を用いた遺伝子導入の基礎的検討も進められている(小澤)。

3. 溶血性貧血

1) 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) ; AIHA における抗赤血球自己抗体が認識する赤血球抗原は多くの場合 RhCE 抗原とバンド 3 蛋白上のエピトープであることが明らかとなった。RhD および RhCE 抗原の発現には RhAG 糖蛋白が必要なことから、RhAG 遺伝子の発現調節機序を探り、Rh 抗原発現のコントロールの可能性を検討した。RhAG 発現には GATA-1 が重要な働きをしており、また後者を修飾する DNA 部分が他にもあることが判明したので、その解析を進めている(梶井)。

2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) ; 臨床病態と自然歴における人種間の差異を明らかにするための日米比較共同研究が継続され、米国 (Duke 大学) で収集された 268 例と本邦の 233 例のデータが整理された。今回はフローサイトメトリ検査が行われた症例での成績がまとめられた。米国では女性がやや多く、日本では男性がやや多い。診断年齢は米国 33 歳、日本 45 歳で有意差がある。赤血球と好中球の CD55、CD59 陰性比率の比較では、好中球の CD59 陰性細胞比率が米国で有意に高かった。1 年以上 (1 ~ 7 年) の間隔をおいて陰性率の変化をみると米国、日本ともに赤血球と白血球で CD59 陰性細胞比率の増加はなかった。はじめに欠損比率の

比較的低い症例に限定して比較しても同様に有意の増加はなかった。低形成を伴う PNH と定型的 PNH 症例とで比較しても欠損比率の変化に差はみられなかった。このように PNH 症例における異常クローンの変動は複雑性と多様性を含むことが判明した(金倉)。

3) 6 ~ 10 年にわたり経過を追跡した PNH 9 例について、PIG-A 遺伝子の解析によって変異クローンの動きを追跡し、はじめに優勢であったクローンが 6 ~ 10 年後にも同様に優勢を保持しており、一つのクローンが数年以上にわたって造血を維持し得ることが示された(木下)。

4) 赤血球膜異常症との関連で、膜蛋白に関連する遺伝子 3 種 (β スペクトリン、バンド 3、プロテイン 4.2) についてその発現制御に関わる DNA のメチル化状態が検討された。 β スペクトリン遺伝子は CpG-rich で、成熟過程を通してメチル化を受けない。P4.2 においては幼弱段階では非メチル化状態だが、成熟赤芽球ではメチル化されていた。これらのメチル化による発現調節の異常が膜蛋白異常の原因となるか否かはさらに検討を要する(八幡)。

4. 不応性貧血 (骨髓異形成症候群)

1) 既登録例 (1,002 例) をデータベースとして病態解析、病態移行、合併症、長期生存、予後判定などの解析に利用するためのシステム化が考慮され、症例把握を継続する目的で新症例の登録体制が整備され、集積が開始された(内山)。

2) 低リスク MDS (不応性貧血と鉄芽球性貧血) に対する免疫抑制療法の有用性に関する班内での臨床試験を計画するにあたり、班施設および他施設での経験を取りまとめ予備的情報を整理した。該当する 49 例については種々な薬剤を用いた免疫抑制療法が行われ、その有効率は 47% であった。中では、とくにシクロスポリンの有効性が注目された。腎障害や病型移行にも注意が必要なことが示された(通山)。

3) この予備的な集計成績に基づいて、低リスク MDS 症例に対する CyA 療法をプロスペクティブに検討することが班内で合意され、そのため

に中央登録オープンスタディで研究計画書案が作成された。前述の如き経緯があり、今年度内の研究開始には至らなかったが、開始から2年間で50症例を目標に、平成13年度から開始の見通しとなった。有効性、安全性の評価の他に、統一検討項目として、骨髄のセントラルレビュー、HLA タイピング、TCR レパトア、HUMARA 法でのクローン性解析、PNH 血球の検索などを併せて行うこととしている(内山)。

4) 原田は、骨髄非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齢者や臓器障害をもつ高リスク MDS 症例に応用することを目的に予備的検討を続けた。移植前治療としてフルダラビン25mg/m²/日を5日間、シクロホスファミド30mg/kgを2日間とする方法である。GVHD 予防にシクロスポリンと MTX を用いる。NHL の53歳女性、腎障害を有するAML の40歳女性、NHL の58歳男性、RAEB の67歳男性、NHL の66歳男性の5例が経験された。4例で早期の生着が認められたことから、高齢者や臓器障害をもつ症例でも比較的安全に行えることが判明したが、症例の選択、移植前治療、GVHD 予防などについての検討を重ねる必要がある。この成績および海外からの報告に基づき、高齢者および臓器障害をもつ高リスク MDS 症例を対象に骨髄非破壊的前処置による同種末梢造血幹細胞移植療法が多施設共同研究案が作成され、関連する他組織との調整を終えたので班研究者施設の参加を得て進めることが合意された。具体的な開始は次年度早々になる見通しである。

5) MDS の病型分類についてこれまで広く利用されたFAB 分類が、新しいWHO 分類によって改変されようとしており、MDS2000 (Bennett) の提唱と併せて種々な論議を呼んでいる。とくにRAEBt の枠付けの意義とその急性白血病への組み込みが焦点となっている。RAEBt の多くがWHO 分類ではAML に移されることのはずについて、大屋敷は自験112例のMDS を対象に検討した。その結果、骨髄の芽球20%以上

をAML とするとMDS のスペクトルをカバーしきれないこと、また仮にMDS から除外するのであれば、MDS2000 分類はMDS の診断治療上有用であろうと結論した。朝長もWHO 分類におけるRAEB-t の取り扱いについて検討した。RAEB-t で新WHO 分類ではAML とされるものの半数はAML とは異なる病態である可能性があり、治療法の選択では慎重な対応が必要であり、今後とも十分な検討が望まれるとした。

6) MDS の疾患概念の浸透と出産の高齢化もあり、MDS と妊娠の関連に関心が寄せられている。大野は、妊娠を合併した自験4例のMDS 患者(いずれも病型はRA) の臨床経過をまとめた。妊娠の進行とともに血球減少の悪化を認め、出産時には輸血を必要としたが、出産後には前値以上に回復し全例が生存中である。本邦の25報告例でも同様の傾向であり、欧米例におけるような急性白血病への移行例は少ないと考えられた。

7) 不応性貧血領域での分子生物学的な研究

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) 石田は、MDS 患者骨髄細胞のアポトーシスについて、3 血球系を幼弱および成熟細胞に分類し、Annexin-V を用い three color フローサイトメトリ法を行うと、各系の幼弱細胞マーカーをもつ亜分画でもアポトーシスの明らかな亢進を認めた。幼弱細胞レベルでも無効造血が存在することが示された。芽球のアポトーシス比率は3~25%に分布したが、8%以下の低値例では白血病化がより早期にみられた。

(2) 澤田は、SCF による赤芽球系前駆細胞のアポトーシス抑制機序について検討し、細胞内機序としてsrc family kinase からPI-3K/AKT を介する経路が考えられるとした。細胞内機序の解明は造血異常の機構の解明とともに治療法の開発にも資すると考えられる。

(3) 金丸は、生体の解毒機構に関わる多機能酵素GST (glutathion S-transferase) theta-1 (GSTT1)

遺伝子の RNA レベルでの発現様式を検討した。Wild 型 (623 bp) と mutant 型 (500 bp) 遺伝子を K562、HL-60 細胞株に導入し増殖に対する効果を検討した。Mutant 型は human FKBP-rapamycin associated protein (FRAP) と 64% のホモロジーを示し、rapamycin の標的分子である。rapamycin を添加すると増殖抑制と同時に時間依存的なアポトーシス誘導が観察されたことから、mutant 型 GSTT-1 を発現する MDS 例においては治療法として利用できる可能性があるとした。

- (4) 堀田は、MDS 患者における CD34⁻ 幹細胞の性状について、染色体異常を示す 5 例の骨髓細胞を FACS Vantage を用いて CD45-APC 陽性かつ Lin⁻ の CD34⁺ 陽性および陰性細胞を分画し、標本を作成し、それぞれの染色体異常の有無を検討した。1 例を除き染色体異常は CD34⁺ 陽性細胞にも陰性細胞にも認められ、+8 の 1 例は CD34⁺ 陽性分画で陽性、CD34⁺ 陰性分画では陰性であった。したがって遺伝子異常の幹細胞集団における出現レベルが症例によって異なる可能性が示唆されたこととなる。
- (5) 寺村は、MDS 患者における免疫異常の存在を想定し、リンパ球 RNA から RT-PCR・SSCP 法で TCR β 鎖の CDR3 領域のレパトア解析を行った。正常者と異なり MDS 患者では多くの場合オリゴクローナルな T 細胞の存在がみられ、V β subfamily について一部では単一のクローンをもつ症例がみられた。その場合クローナルな T 細胞は骨髓でみられても末梢血でははっきりしなかった。このことから異常な造血細胞の骨髓での増殖に対して、それを抑制する T 細胞が骨髓内に集積し、アポトーシスをもたらすのではないかと仮説をたてた。
- (6) 村手は、種々な貧血症ではしばしば胎児ヘモグロビン (HbF) の発現が亢進し、F cell が増加することが知られているが、HbF 発現の調節機序は不明である。 γ グロビン鎖遺伝子の発現を調節する可能性のある遺伝子 (FKLF, FKLF-2) の発現レベルを検討した。MDS 5 例を含む骨髓標本の F cell 比率は 0.1~20% であり、骨髓

単核球の 2 遺伝子の発現は 2+ 程度が多く、貧血とは相関しなかった。HbF 産生がコロニーレベルで all or none なのかなど、さらに検討が必要である。

- (7) 木村は、AML1 遺伝子の機能を追求した。AML1 は 21 番染色体上に存在し二次造血の発生に必須の転写因子である。(8;21) 転座にみられる AML1/ETO 融合遺伝子の赤血球系細胞への影響を細胞株に強制発現させる系で調べた。その強制発現により分化とグロビン合成がともに抑制された。この細胞から ART-1 (AML1-regulated transmembrane protein-1) をクローニングした。この遺伝子は膜貫通蛋白をコードし、造血組織特異的に発現していた。ART-1 は AML1 の標的遺伝子として赤血球分化に関与している可能性があるとして結論した。
- (8) 上田は、アポトーシス抑制作用をもつ蛋白群の一つである survivin の MDS および骨髓性白血病細胞における発現を検討した。Survivin 遺伝子は正常成人組織では発現せず、癌およびリンパ腫での高発現が知られている。Survivin cDNA を PCR 法で増幅して判定した。MDS (RA) 9 例中 7 例に比較的高い発現がみられたことから、MDS は必ずしもアポトーシス亢進状態ではない可能性も考慮すべきと結論した。
- (9) 平井は、Evi-1 による血液腫瘍発症機序の一つとして、Evi-1 が TGF β シグナルを伝える転写因子 Smad3 と直接結合することにより TGF β シグナルを抑制することを示したが、その機序の詳細を検討し、Evi-1 が Smad3 と結合して TGF β シグナルを抑制する際に、CtBP-HDAC からなる転写のコリプレッサー複合体が機能していることを明らかにした。Evi-1 が関与する MDS/白血病の治療にコリプレッサー複合体の機能の抑制をもたらす方法が考えられる。
- (10) 三谷は 37 例の MDS および 22 例の AML 症例における Smad4 遺伝子変異を RT-PCR-SSCP 法で解析した。AML 2 例で Smad4 遺伝子の変異を検出したが、MDS では認めなかった。Smad4 変異による TGF β シグナルの遮断が白血病発症に関与し得ることを示した。変異部位

の分子解析から変異部位の機能が推定された。TGF- β シグナルの遮断はMDSの発症にも関与することが示されているが、Smad4遺伝子変異による遮断の関与はまれと考えられた。

5. 骨髄線維症

研究対象への指定から5年を経ており、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依然として不明であり、疫学的な実態も十分には把握されていない上、治療法にもみるべきものがないのが現状である。

- 1) これまでの収集試料で得られた基本的な情報に加えて、新たな症例の登録制度が確立された。定期的に既登録症例の追跡調査を行い、経過・予後に関する情報の精製に努める。
- 2) 原発性慢性骨髄線維症について第2回目の全国調査を行い、この2年間で新たに57例の発症が確認された。病態等の所見は前回調査で得られた336例でのそれと著差はない。両者を合わせて改めて集計する予定である(仁保)。
- 3) 幹細胞異常、遺伝子異常について、検体集中による細胞レベル、遺伝子レベルでの共同研究を開始しているが、成果を得るにはまだ時間が必要である。
- 4) 治療面での線維化抑制物質の誘発による治療法の検討については、当該重点研究班が今年度に終了するが、今後も研究者との連絡を保つ必要がある。
- 5) 薬物療法の評価を行う目的で、班研究者の施設を中心に、適応症例に対するダナゾール療法の評価を目的とする計画計画を立案した。次年度から開始する(大屋敷、仁保)。
- 6) 骨髄移植の実施状況の調査と有効性評価を目的とする全国実態調査を今年度実施中である(仁保)。
- 7) 実験的研究で、仁保は、AML1-ETO発現誘導マウスにおける白血病発症を検討した。AML1-ETOのノックインマウスとIFN- α/β によってCre蛋白を発現するMx1-Creマウスとを

交配したダブルトランスジェニックマウスを作成し、pI-pC投与でAML1-ETOを持続発現させたが白血病は発生せず、これにアルキル化薬の投与を加えることで高率に顆粒球肉腫の発症が観察されたことから、M2白血病の発生にはAML1-ETOとそれに伴う二次的な遺伝子変異の関与が必要なことを示した。

- 8) TGF- β は巨核球造血に抑制的な調節因子として働き、そのシグナル伝達はSmadを介するとされるが、他にproteinphosphatase 2A (PP2A)/p53を介する経路も存在する。後者の経路は正常巨核球にも存在し、血小板血症(ET)巨核球においてもTGF- β の抑制作用の伝達経路として作用することが判明した。Smad2、Smad4、Smad5の発現を正常とETとで比較すると、ETではSmad4のみで発現が正常の1/10程度に減弱していた。これらから、ETの巨核球産生はTGF- β による抑制調節から部分的に逸脱しているものと考えられた(新津)。

6. まとめ

本年は第2年度に当たり、初年度に設定した研究目標に向けて、それぞれの領域で互いに共同、協調しつつ研究が進められ、着実な進展がみられたと考えられる。適応外使用となる薬剤を組み込んだ臨床試験の実施が提案され、研究計画書の試案が作成されたが、薬物供与と健康被害対策についての意見調整に時間を要した関係で、試験の具体的な開始は次年度に繰り延べられる見通しとなった。しかし、これを機会に研究班組織が行う臨床試験の立案と実施にあたって必要となる一般的な基礎条件が整備されたこととなり、今後のために有益な結論が導かれたものと考ええる。

全国主要施設の協力を必要とする疫学病態調査や関連学会の協力を得て成績がまとめられる追跡調査などは、それぞれ各方面のご理解を得て、円滑に知見が整理された。各位のご理解とご協力に深謝する。また、臨床検体集中による班研究者間の共同研究も多数が提案され、それぞれ進行している。各個研究においてもそれぞれの分野で高い水準の成果がまとめられている。

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

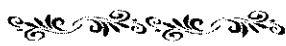
重点研究：再生不良性貧血について治療薬の組み合わせ
を評価する多施設共同研究班
(班長 溝口秀昭)

平成 12 年度 第 1 回 合同班会議総会

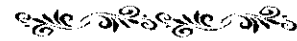
平成 12 年 7 月 28 日 (金) 12:30~17:05

〈会議予定〉

- | | |
|---------------|--|
| 9:00 - 11:30 | 特発性造血障害に関する研究班および重点研究班
合同班員会議
(山之内製薬株式会社 本社 8 階 会議室) |
| 11:30 - 12:30 | 昼 食 (お弁当を準備いたしますので、ご参加の
方は時間内に 2 階ホールでご自由にお
とりください) |
| 12:30 - 17:05 | 平成 12 年度 第 1 回 合同班会議総会
(山之内製薬株式会社 本社 2 階 ホール) |
| 17:10 - 18:00 | 評価小委員会
(山之内製薬株式会社 本社 8 階 会議室) |



プログラム



1. 開会の辞 (5分) (12:30~12:35) 小峰 光博
2. 厚生省挨拶 (10分) (予定) (12:35~12:45) 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 (10分) (12:45~12:55) 小峰 光博
- 重点研究班報告 (12:55~1:25) (座長) 溝口 秀昭**
4. 再生不良性貧血の治療薬組み合わせによる治療成績の多施設共同研究の登録結果について 【1:55~1:10】
東京女子医科大学 血液内科 ○寺村正尚、溝口秀昭
5. DNAチップを用いた特発性造血障害の分子診断 【1:10~1:25】
自治医科大学 ゲノム機能研究部 ○間野博行
- 再生不良性貧血 (1) (1:25~2:05) (座長) 浦部 晶夫**
6. 造血系・凝固系の特定疾患発症に先行するウイルス感染 【1:25~1:35】
国立感染症研究所 感染病理部 ○岩崎琢也、谷口貴代美、片野晴隆、安藤靖恭、倉川 毅
7. ATG再投与についての全国調査 【1:35~1:45】
NTT 関東病院 血液内科 ○浦部晶夫
8. 小児再生不良性貧血に対する多施設共同治療研究; Up to Date 【1:45~1:55】
名古屋大医学研究科 成長発達医学 ○小島勢二
小児再生不良性貧血治療研究会
9. 再生不良性貧血におけるPNH顆粒球の増加:免疫抑制療法後の推移とその意義 【1:55~2:05】
金沢大学 第三内科 ○中尾眞二、中条 達也、王 紅波
東京女子医大血液内科 寺村正尚、溝口秀昭
- 再生不良性貧血 (2) (2:05~2:45) (座長) 浅野 茂隆**
10. 後天性赤芽球癆におけるT細胞クロナリティの検討 【2:05~2:15】
東京女子医科大学 血液内科 寺村正尚、○増田道彦、溝口秀昭
11. 東日本における造血クロナリテイ検索患者の追跡調査 【2:15~2:25】
岩手医科大学 第3内科 厨 信一郎、○石田陽治、槍澤大樹、千葉浩子、村井一範、伊藤薫樹
12. 造血幹細胞遺伝子治療のための「選択的増幅遺伝子」の開発:カニクイザルを用いた前臨床試験 【2:25~2:35】
自治医科大学 血液学 小澤敬也、○大月哲也
自治医科大学 遺伝子治療研究部 花園 豊、久米晃啓
国立感染症研究所 筑波霊長類センター 寺尾恵治
ディナベック研究所 長谷川 護
13. 造血異常疾患におけるゲノム不安定化の機構解析:Fanconi 貧血(FA)からのアプローチ 【2:35~2:45】
東京大学医科研 分子療法 浅野茂隆
東京大学医科研 ゲノム情報応用診断 谷ヶ崎 博、小田 司、足立大樹
東京大学医科研 先端医療研究センター ○山下孝之
Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Alan D'Andrea
- 不応性貧血 (1) (2:45~3:25) (座長) 内山 卓**
14. MDS新規症例の登録調査について 【2:45~2:55】
京都大学血液病態学 ○内山 卓、石川隆之
同 臨床病態検査学 通山 薫

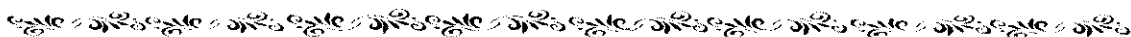
15. MDS 患者における免疫抑制療法の実態調査 【2:55~3:05】
 京都大学臨床病態検査学 ○通山 薫、
 同 血液病態学 内山 卓、石川隆之
 昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博
16. MDS に対するシクロスポリン療法:多施設共同研究の提案 【3:05~3:15】
 東京医大 第1内科 大屋敷一馬、○嶋本隆司、片桐智子、安藤恵子、山内哲二、矢口
 誠、宮澤啓介、木村之彦
 東京女子医大 血液内科 溝口秀昭、増田道彦
17. 高齢者または臓器障害を有する high-risk 骨髄異形成症候群症例に対する骨髄非破壊的前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植 【3:15~3:25】
 岡山大学 第2内科 原田実根、池田和真、藤井治信、前田嘉真、竹中克斗、品川克至

*** coffee break 3:25~3:35 ****

- 不応性貧血(2) (3:35~4:05) (座長) 朝長 万左男
18. WHO 分類における MDS 診断基準の検討 【3:35~3:45】
 長崎大学 原研内科 ○朝長万左男、森 隆弘、井上順子、陣内逸郎
19. MDS/AML に認められる不均衡型転座 t(1;7)(q10;p10)のゲノム解析 【3:45~3:55】
 東京大学 血液・腫瘍内科 ○平井久丸
20. 骨髄線維症の遺伝子変異の解析 【3:55~4:05】
 獨協医科大学 血液内科 三谷絹子、○平井久丸
21. 骨髄異形成症候群 CD34 陰性幹細胞の解析 【4:05~4:15】
 東海大学 血液リウマチ内科 堀田知光、○安藤 潔

- 溶血性貧血(4:05~4:35) (座長) 金倉 譲
22. AIHA 追跡調査 【4:15~4:25】
 昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博
23. 自己免疫性溶血性貧血について-Rh 抗原エピトープ群の解析 【4:25~4:35】
 自治医大 法医・人類遺伝学 梶井英治、○亀崎豊実、小山田 隆、熊田真樹
 近江俊徳、奥田 浩、岩本禎彦
 昭和大藤が丘病院 内科血液 小峰光博
24. 発作性夜間血色素尿症患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査 【4:35~4:45】
 大阪大学医学部 血液腫瘍内科 金倉 譲、○西村純一
 大阪大学微生物病研究所 免疫不全 木下タロウ
 近畿大学 第3内科 金丸昭久
 昭和大学藤が丘病院 内科血液 小峰光博

- 骨髄線維症(4:45~5:05) (座長) 仁保 喜之
25. 骨髄線維症に関する共同研究(中間報告) 【4:45~4:55】
 国家公務員共済組合連合会千早病院 仁保 喜之
 九州大学 第1内科 ○岡村 孝
26. ET 患者造血前駆細胞における Smad を介さない TGF-beta signal 伝達系の証明 【4:55~5:05】
 札幌医科大学 第4内科 新津洋司郎、○黒田裕行、日下部俊朗、坂牧純夫
27. 閉会の辞 小峰 光博





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 12 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



<関連会議予定>

- ◆ 平成 13 年 1 月 25 日 (木) 午後 6:00 ~ 8:00 班員会議
山之内製薬(株) 本社 8階会議室
(※ 御出席いただく分担研究者の先生方には別途御案内を差し上げます)
- ◆ 平成 13 年 1 月 26 日 (金) 午前 9:00 ~ 午後 5:05 合同班会議総会
山之内製薬(株) 本社 2階ホール
(※ 昼食を準備いたします)
- ◆ 平成 13 年 1 月 26 日 (金) 午後 5:10 (総会終了後) ~ 6:00 評価小委員会
山之内製薬(株) 本社 8階会議室
(※ 評価小委員会委員の先生方は御出席下さい)

会場の御案内：山之内製薬株式会社 本社(中央区日本橋本町 2-3-11)
連絡先：Tel:03-3244-3000 (代表)

❀ 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 |
| 3. 班長報告 (10分) | 【9:15 ~9:25】 | 小峰 光博 |

❀ 溶血性貧血 【9:25 ~10:15】 (座長) 八幡 義人

4. Rh 抗原発現制御メカニズムの解析(10分)
自治医大・法医・人類遺伝 梶井英治、○岩本禎彦、小山田 隆、亀崎豊実、奥田 浩
5. 発作性夜間血色素尿症患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査(15分)
大阪大・血液腫瘍内 金倉 諫、○西村純一
大阪大・微研・免疫不全 木下タロウ
近畿大・三内 金丸昭久
昭和大藤が丘病院・血内 小峰光博
6. PNH 幹細胞クローンによる長期間に渡る造血の維持(10分)
大阪大・微研・免疫不全 木下タロウ、○西村純一
大阪大・血液・腫瘍内 金倉 諫、弘田稔幸、桑山真輝
7. 赤血球膜蛋白遺伝子とその蛋白発現に関する gene methylation の意義(10分)
川崎医大・血内 ○八幡義人、山田 治、杉原 尚、神崎暁郎、和田秀穂、八幡愛弓、賀来万由美、中西秀和

❀ 重点研究班報告 【10:15 ~10:50】 (座長) 溝口 秀昭

8. 再生不良性貧血の治療薬の組み合わせを評価する多施設共同研究の成績 (15分)
東京女子医大・血内 ○寺村正尚、溝口秀昭
金沢大・3内 中尾真二
東海大・血液リウマチ内 堀田知光
NTT 関東病院・血内 浦部晶夫
9. DNA チップを用いた再生不良性貧血と不応性貧血の診断法の開発 (15分)
自治大・ゲノム機能研 ○間野博行、小澤敬也
東京女子医大・血内 奥富慶子、寺村正尚、溝口秀昭

❀ 再生不良性貧血 【10:50 ~11:55】 (座長) 浦部 晶夫

10. 特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票からみた我が国の再生不良性貧血 (10分)
昭和大藤が丘病院・血内 小峰光博、○原田浩史
NTT 関東病院・血内 浦部晶夫
東京女子医大・血内 溝口秀昭
11. Diamond Blackfan 貧血全国調査 54 例 (1988-1998 年) の臨床像 (10分)
東邦大・第一小児 月本一郎 ○小原明
日本大・小児 麦島秀雄
九州大・小児 大賀正一
名古屋大・小児 小島勢二
12. ATG 再投与についての全国調査 (10分)
NTT 関東病院・血内 浦部晶夫、○老岐聖子、白杵憲祐
13. 再生不良性貧血における PNH 顆粒球の増加：免疫抑制療法後の推移とその意義 (10分)
金沢大・三内 ○中尾真二、中条 達也、王 紅波
東京女子医大・血内 寺村正尚、溝口秀昭