

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 13 年度研究業績報告書

平成 14 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13年度の研究成果を取載したものである。本年度は公募研究課題として採択された1期3年間の最終年度に当たっており、これとは別に、総合研究報告書（平成11～13年度）がまとめられている。

本班が研究対象疾患とする、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）および骨髄線維症の4疾患は、いわゆる血液難病を代表する病態群であるが、それぞれの病因・病態発生の究明には細胞生物学・分子遺伝学を包含す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。研究の進め方として、疾患別の縦割りや細胞移植療法、遺伝子研究、遺伝子治療などの横断的な領域に区分する方法を踏襲し、分担研究者が担当した。今年度、特筆すべきこととして、骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班が重点研究として発足したことが挙げられる。これは本班の主要な研究対象である不応性貧血について、病因病態発生に関する基礎的研究を重点的に進め、さらにはその結果を踏まえて新しい治療法を開発することを具体的な目標として編成された。主任研究者として平井久丸分担研究者が当たり、内山 卓分担研究者、寺村正尚および三谷絹子研究協力者が新班の分担研究者として移籍することとなった。新班は本班とはいわば親子関係にあり、班会議、班員会議等を合同で開催し、共同研究にも相互に協力しあうなど緊密に連携することが合意された。また、新たに中畑龍俊教授（京都大）が本班分担研究者として加わり、小児造血障害領域の担当をお願いした。

本班の性格付けとして、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、全国規模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を意識的に重視することは、この3年間の一貫した方針であり、その継続に意を用いたことは言うまでもない。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、客観評価に耐える良質の臨床研究の遂行のための諸条件の整備が進められたため、今年度に入って幾つかの臨床研究が揃ってスタートされた。いずれも研究計画書が入念に練り上げられた。その経緯を記す意味で、ボリュームの増大を厭わず、敢えて一部の計画書を付表として掲げることとした。

また、本年度には、難病医学研究財団主催 国際シンポジウム「発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）と近縁疾患；分子病態の視点から」を平成13年8月28～29日の2日間にわたって東京で開催する機会に恵まれた。平成12年6月に木下タロウ教授を中心に班研究者からなる実行委員会を組織して準備にあたり、外国人研究者10名、本邦研究者7名を講演者として招聘し、プログラムを編成した。内外からのポスター発表14題も加わり、好評裡に終了することができた。PNH研究の歴史と現状が余すところなく論議され、残された問題が整理され、将来への展望が描かれ、意義深い会議とすることができた。財団をはじめ各方面からいただいたご理解とご支援に心から感謝したい。

最後に、昨年度の中央省庁再編によって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が、爾来担当課々長ならびに関係各位には格別のご助言とご指導をいただいた。ここに謹んで深謝する。

平成14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13年度総括研究報告 .....	3
--------------------	---

小峰 光博

- 付1 平成13年度 第1回 合同班会議総会プログラム
- 付2 平成13年度 第2回 合同班会議総会プログラム
- 付3 原発性慢性骨髄線維症の全国調査
- 付4 低リスク骨髄異形性症候群に対するシクロスポリン療法の臨床試験実施計画書、説明書および同意書
- 付5 高齢者または臓器障害を有する high-risk 骨髄異形性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；説明書および同意書
- 付6 t(1;7)(p11;q11)転座および-7/-7qの臨床像の比較に関する共同研究提案
- 付7 骨髄異形性症候群における抗アポトーシス分子 Survivin の発現解析
- 付8 再生不良性貧血における染色体不安定性の解析
- 付9 国際シンポジウム「PNHと近縁疾患；分子病態の視点から」プログラム

## 分担研究報告

### I. 再生不良性貧血

- 1. 骨髄不全患者における微少PNH細胞の臨床的意義：多施設共同研究 .....
- 中尾眞二・玉 紅波・中条達也・小峰光博
- 2. 再生不良性貧血に対する非血縁者間同種骨髄移植の治療成績 .....
- 小島勢二・稲葉 淳・吉見礼見・高橋義行・渡辺修大  
工藤寿子・堀部敬三・前田尚子・加藤剛二・松山孝治
- 3. 診断時骨髄に染色体異常を認める小児再生不良性貧血の治療反応性に関する研究 .....
- 月本一郎・小原 明・大賀正一・小島勢二・中畑龍俊
- 4. 再生不良性貧血における染色体不安定性の解析 .....
- 別所正美・矢ヶ崎史治・松田 晃
- 5. 再生不良性貧血の末梢血ヘルパーT細胞のTh1/2バランス .....
- 浦部晶夫・白梓憲祐・壹岐聖子

6. 難治性貧血に合併した NK/T 細胞性顆粒リンパ球増多症 .....	69
唐沢正光・三井健揮・横濱章彦・塚本憲史・野島美久	
7. Fanconi 貧血蛋白 FANCA の患者由来変異蛋白の機能解析 .....	72
浅野茂隆・山下孝之・足立 大樹	
8. Fanconi 貧血の分子病態：クロマチンリモデリング因子との関連 .....	74
小澤敬也・大月哲也	
9. TNF- $\alpha$ による赤血球造血抑制機構の解析 .....	76
澤田賢一・肖 衛国・西尾充史・小池隆夫	
10. CD34陽性造血幹細胞移植患者におけるCD34陰性造血前駆細胞の欠損 .....	79
堀田知光・安藤 潔・加藤俊一・中村嘉彦	

## II. 溶血性貧血

11. マウス Rhcd 遺伝子の塩基配列の決定とその構造解析 .....	82
梶井英治・熊田真樹・亀崎豊実・小山田 隆・奥田 浩・岩本禎彦・小峰光博	
12. 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目米比較調査 .....	84
金倉 譲・西村純一・木下タロウ・金丸昭久・小峰光博	
13. 発作性夜間血色素尿症における異常クローンの拡大メカニズムに関する研究 .....	86
木下タロウ・泉井朋久・桑山真輝・西村純一・待井隆志・金倉 譲・井上徳光	
14. 慢性特発性骨髓線維症に併発した発作性夜間ヘモグロビン尿症 .....	88
小峰光博・原田浩史・森 啓・新倉泰男	
15. Genotype と Phenotype から見た我が国の遺伝性球状赤血球症の特徴 .....	90
八幡義人・中西秀和・八幡愛弓・賀来万由美・由田 治・杉原 尚	

## III. 不応性貧血

16. 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多施設共同研究 .....	94
内山 卓・石川隆之・通山 薫	

17. 骨髓異形成候群のシクロスポリン療法に関する多施設調査 .....	96
大屋敷一馬・嶋本隆司・岡本隆弘・通山 薫・内山 卓・森 弘行 朝長万左男・浅野嘉延・仁保喜之・寺村正尚・溝口秀昭・小峰光博	
18. MDS に対するシクロスポリン療法の有効性の長期持続に関する検討 .....	99
朝長万左男・測上健吾・井上順子・陣内逸郎・松尾辰樹	
19. 小児 MDS の臨床統計と診断における問題点 .....	101
中畑龍俊・真部 淳	
20. 骨髓異形成症候群における IL-12 の in vitro 処理による微小残存病変除去に関する検討 .....	103
大野竜三・大西一功・潘 峻・内藤健助・竹下明裕 竹下 香・藤澤紳哉・重野一幸・佐原直日	
21. 骨髓異形成症候群における変異型 GSTT-1 遺伝子の機能と rapamycin による効果 .....	105
金丸昭久・前田裕弘・嶋田高広・松田光弘	
22. 骨髓異形成症候群における抗アポトーシス分子 survivin の発現解析 .....	107
上田孝典・吉田 明・今村 信	
23. BFU-E での FKLf/FKLf-2 と $\gamma$ globin 遺伝子発現の相関 .....	109
村手 隆・青木恵津子・浅野治彦・幡野その子・木下朝博・齋藤英彦	
24. TPA による単球分化における PI3-K/Akt1 経路の役割 .....	111
石田陽治・槍澤大樹	
25. 続発性白血病における AML1 遺伝子変異の関与 .....	113
木村昭郎・原田浩徳・原田結花	
26. 造血器悪性腫瘍に対する骨髓非破壊的造血幹細胞移植の試み .....	115
原田実根・下田和哉・権藤久司・増田浩三・池田和真・品川克至・谷本光音	
IV. 骨髓線維症	
27. 原発性慢性骨髓線維症新規登録症例の臨床像と移植症例の解析 .....	118
仁保喜之・岡村 孝・高瀬 謙・下田和哉・権藤久司・原田実根	
28. 本態性血小板血症患者造血前駆細胞における TGF- $\beta$ シグナル伝達系の異常の証明 .....	120
新津洋司郎・坂牧純夫・松永卓也・黒田裕行・日下部俊朗・小沼祐一 田中育太・竹本尚史・秋山剛英・平山泰生・藤見章仁	

## 発表文献リスト

1. 再生不良性貧血に関する研究業績	124
2. 溶血性貧血に関する研究業績	127
3. 不応性貧血に関する研究業績	130
4. 骨髄線維症に関する研究業績	133
5. 細胞移植療法に関する研究業績	133
6. 遺伝子治療に関する研究業績	138
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）	139

特発性造血障害に関する研究班 構成員名簿

平成13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	
	中畑龍俊	京都大学医学部 発達小児科	教授	小児科領域
	仁保喜之 村手隆	国家公務員共済組合連合会千早病院 名古屋大学医学部保健学科	院長 教授	骨髓線維症
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免疫不全	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	
	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	九州大学医学部第1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	川崎医療短期大学介護福祉科	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	金沢大学医学部細胞移植学	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13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13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

研究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、溶血性貧血としては、自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、膜異常による溶血性貧血を主として取り扱ってきた。

本班は大型の臨床班であることから、必要度の高い臨床的課題に組織的に取り組むことに重点を置き、医学研究や治療研究を共同研究の形で進めることにより臨床現場への還元を図り、患者福祉の向上に資することを最重要の目標としている。

本年度は1期3年の最終年度に当たることから、当初目標とした諸計画のうち実施に移された研究課題についてそれぞれに結論を導くことを念頭に活動目標を設定した。基礎的および臨床的な共同研究を中心に課題と目標を列挙する。各疾患にはそれぞれ固有の研究課題があり、それらは各個研究として分子レベル、遺伝子レベルでの解明が図られている。なお、対象疾患全般に共通する課題として、病因・誘因となり得るウイルスなど微生物学的な検索を微生物班との共同研究によって継続する。

#### 1. 再生不良性貧血

- 1) 全国から集中送付された調査個人票データの電子媒体への入力を終了し、内容の点検の後、集計する
- 2) 重点研究: 免疫抑制薬の組み合わせによる治療研究と追跡調査に協力する
- 3) 免疫抑制療法におけるヒト胸腺細胞グロブリン(ATG)反復投与の有効性と安全性の調査成績を勘案し、治療指針の改訂を検討する。併せて前方視的臨床試験の要否も検討する。
- 4) 長期サイトカイン療法の有効性評価と得失を検討する

- 5) 小児症例の長期追跡から、薬物療法および骨髄移植療法下での自然歴を比較する
- 6) 診断時に染色体異常を伴う小児例の治療反応性と臨床経過を集計する
- 7) 再生不良性貧血と不応性貧血との境界に位置するか、重複する特徴をもつ症例の比較研究を行う
- 8) 幹細胞障害性Tリンパ球とそれが認識する抗原を究明する
- 9) 患者リンパ球のTh1/Th2亜分画比率の偏りと意義を検討する
- 10) 赤芽球癆における単クローン性T細胞の存在と病因的意義を検討する
- 11) 新しいサイトカイン類の治療薬としての有用性を検討する
- 12) 貧血を伴うNK/T顆粒リンパ球増加症におけるリンパ球の性状とクローン性を検討する
- 13) PNH表面形質をもつ血球出現の臨床的意義を多数例で検討する
- 14) Fanconi 貧血の分子病態解析を一層進め、遺伝子治療の開発を目指す。FAA および FAC 遺伝子異常の検出法の工夫と一般化への方途を探る

#### 2. 溶血性貧血

- 1) AIHA 症例集団の追跡調査を行い、長期経過に関する知見を深める
- 2) AIHA 患者の自己抗体が認識する抗原エピトープ解析を進め、Rh 抗原系の分子生物学から病因論に迫る
- 3) PNH の臨床病態・自然歴について日米比較研究の成績をまとめ、結論を引き出し、次のステージへの進展を図る
- 4) PNH クローンの拡大機序について基礎的、臨床的な観点からの検討を進める

- 5) 変異遺伝子の是正による遺伝子治療の基礎的検討をすすめる
- 6) 平成13年度国際シンポジウム「PNH と近縁疾患」を開催し、記録集を刊行する
- 7) 膜蛋白異常による溶血性貧血の分子異常・遺伝子変異の研究から本邦の特徴的な病態像を明らかにする

### 3. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）

- 1) 既登録の1,000例以上のデータベースを用い、病型別長期生存の実態や背景要因を検討する
- 2) 免疫異常、合併症、家族集積性などに焦点を当てた調査を行い、病像形成上の意義を検討する
- 3) 班施設の新症例については改訂登録票を用いた登録体制をとっており、適宜中間成績をまとめる
- 4) 国際予後分類法（IPSS）の本邦症例における妥当性を既登録例および新症例を用いて検討する
- 5) 高リスク病型に対するビタミン K2 などアポトーシス誘導療法の有用性についての予備的成績に基づき前方視的な臨床パイロット研究を進める
- 6) シクロスポリンや ATG を含む免疫抑制療法の有用性について班内施設の経験を集計する
- 7) 低リスク病型に対するシクロスポリン療法の有効性安全性を検討する前方視的多施設共同研究を開始し、同時に行う数種の臨床研究とともに推進する
- 8) 高齢者、高リスク病型に対するフルダラピンを含む骨髄非破壊的前処置と同種末梢血幹細胞移植（いわゆるミニ移植）療法の有効性安全性を評価するための共同研究を進める
- 9) 患者血球に出現する CD59 欠損細胞の意義について検体集中による共同研究を進め集計する
- 10) 造血異常の背景となる幹細胞の細胞生物学的変化を、CD34- 幹細胞の動態、TNF- $\alpha$  による造血抑制、IL-12 による細胞障害機序、アポトーシス等種々な側面から究明する
- 11) (1;7) 転座を伴う MDS 症例の検体集中、p15、

p16 遺伝子のメチル化、グロビン遺伝子の発現調節、GSTT-1 遺伝子、AML-1 遺伝子変異、抗アポトーシス蛋白 survivin、細胞分化のシグナル伝達経路の異常などについて、分子遺伝学的な研究を一層推進する（一部重点研究班との協力）

- 12) 幹細胞移植療法の実施状況および成績の実態について本班の観点から定期的に集計評価する

### 4. 骨髄線維症

- 1) 慢性原発性骨髄線維症を中心に、我が国における新症例の発症など疫学的実態を把握する
- 2) 症例の追跡調査を行い予後の実態を集計するとともに、すでに提案した重症度分類、予後因子等の妥当性を評価する
- 3) 幹細胞移植療法の実施の実態と有用性を把握するために全国アンケート調査を行う
- 4) 輸血依存性症例に対するダナゾールの有用性を検討するための多施設共同治療研究を開始し推進する
- 5) 巨核球造血と骨髄線維化との関連を TGF- $\beta$ 、TPO、Smad4 発現などとの関連で検討する
- 6) 線維化抑制物質の誘発による治療法の開発に関する（旧）重点研究班との連携を維持する

## II. 研究成果

本年度の班構成は、主任研究者 1、分担研究者 9、研究協力者 21（横断的基盤研究グループからの 3 名を含む）、事務局 1 の計 32 名とした。昨年度までと異なるのは、本班と緊密に関連する新しい重点研究；「骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究班」（主任研究者 平井久丸（東京大）、研究協力者 寺村正尚（東京女子医大）、三谷絹子（独協医大）の 3 名が移動した。また、分担研究者 内山 卓（京都大）は両班に所属する形となった。新たに分担研究者として中畑龍俊（京都大）が加わり、小児造血障害領域を担当した。両班は互いに密に連絡協力することとし、班員会議および班会議総会を合同で開催することを申し合わせた。また、共同研究、とくに不応性貧

血（骨髄異形成症候群）の治療に係わる研究計画には重点研究班も等しく参加し、逆に MDS の分子機構の解明や治療法開発に係わる臨床試料の提供などにおいては本班研究者が積極的に協力する態勢を整えた。これは、昨年度までの重点研究班「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」（主任研究者 溝口秀昭）において形成した協調関係に対応するものである。今年度は新重点研究班との合同班会議総会を2回（平成13年7月と平成14年1月）、班員会議を4回（4月、7月、11月、1月、うち後2者は合同で）開催した。班会議総会では、第1回（平成13年7月27日）には17題が、第2回（平成14年1月25日）には29題の演題が発表された。その他に、平成13年12月22日に「再生不良性貧血の研究計画に関する臨時検討会」を開催した。また、本年度は評価委員による評価方式がとられなかったため、当該小委員会ももたれなかった。

班運営の基本は原則としてそのまま継続し、再生不良性貧血は浦部晶夫、溶血性貧血のうち自己免疫性溶血性貧血は小峰光博、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は金倉謙、不応性貧血は内山卓、骨髄線維症は仁保喜之が担当し、横断的領域では小児造血障害を中畑龍俊、細胞移植療法領域は浅野茂隆、遺伝子治療領域は小澤敬也がそれぞれ分担した。

昨年度に数種の治療研究計画が作成されたが、その実施にあたって事前に備えるべき条件整備が必要とされ、若干の時間がその解決のために必要となった。この間の経緯については昨年度の本報告において述べた通りである。使用薬物が適応外使用にあたることから、とくに対象患者の健康被害の発生に対する具体的対応について検討されたが、担当課の指導の下に妥当な方策が提案されたことにより、困難を克服することができた。班研究者が責任者となり、医師賠償責任保険への加入を求めることとなった。事務局では直ちに必要な手続きを進め、改めて共同研究に参加する臨床系班研究者に保険加入を求めた後、順次治療研究への参加を開始した。したがって、不応性貧血に対するシクロスポリン療法、高齢者/高リスクMDS

に対するミニ移植、免疫抑制療法に不応/再発の再生不良性貧血に対するダナゾール療法、輸血依存性骨髄線維症に対するダナゾール療法の4種の治療研究は本年度から開始されたこととなる。成績の集計にはなお一定の時間が必要である。

本年度には、難病医学研究財団主催による国際シンポジウム「発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）と近縁疾患；分子病態の視点から」が開催された。昨年度から班研究者からなる実行委員会を編成し準備にあたった。平成13年8月28、29日の2日間、東京の京王プラザホテルを会場とし、招聘講演者17名（うち外国人10名）の参加の下、6セッションからなるプログラムが編成された。PNHを中心とする幅広いテーマが今日的な水準で討論され、内外から高い評価をうけて終了することができた。本班の研究水準の高さを確認することとなったと同時に、今後に残された研究課題の理解のためにも大変有意義であったと評価された。シンポジウムの記録は Proceedings として後日まとめられ、Springer Verlag Tokyo から刊行されることとなっている。

平成13年度における主な研究成果を疾患別に述べる。

## 1. 再生不良性貧血領域

- 1) 平成12年度までに全国の自治体から送付された臨床調査個人票 6,662 例分に次いで、本年度も引き続き送付が続けられ、平成13年8月までに新たに1,131例が、またその後も追加送付が行われている。前者の電子媒体への追加入力を済ませた。現状では用いられる調査個人票の様式にかなりの不統一がみられるなど、若干の問題点が指摘される（小峰）。
- 2) 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）への症例登録が完了し、追跡調査の段階に入った。この研究に引き続き協力する。
- 3) 免疫抑制療法、とくに抗胸腺細胞グロブリン（ATG）製剤の反復投与の有効性と安全性についての平成12年度調査成績に基づき、反復投与

を組み入れた治療指針案が提出された。その位置づけや適応判定の基準については異論もあることから、再生不良性貧血の研究計画に関する臨時検討小委員会をもち、さらに検討した。反復治療の評価を含めた前方視的な治療研究の要否についても論議されたが、明確な結論には至らず、継続検討課題とした（浦部）。

- 4) 免疫抑制療法に不応/再発例に対するダナゾールの有効性についての多施設共同治療研究が開始され、症例の集積が進められた（中尾）。
- 5) 小児再生不良性貧血に対する非血縁者間骨髄移植の16例での治療成績がまとめられた。患児は免疫抑制療法に不応で、CY/ATG/TBIの前処置を受け、全例で生着が確認された。15例が中央値63カ月で生存中であることから、この前処置は有用と考えられる（小島）。
- 6) 小児血液学会の協力を得て、診断時骨髄で染色体異常を認める小児7例の治療反応性が集計された。5例が欠失、1例が付加であり、死亡は1例で、MDSへの移行例はなく、免疫抑制療法に反応して染色体異常の消失をみた例もあった。この点については今後前方視的な検討が必要と考えられた（月本）。
- 7) 成人で診断時に-7のminor cloneをもつ例には、早期にMDS/AMLに移行する場合と治療に対して反応するとともに異常が消退する場合とがある。染色体不安定性を示唆するpremature chromatid separationの出現率を検査すると、-7陽性例ではPCS率が高く、再不貧患者では一般に高値のことが多く、治療反応例では寛解時に正常化した。染色体不安定性の持続が病態移行のリスクを高める可能性が考えられた（別所）。
- 8) 再生不良性貧血10例で末梢血CD4リンパ球のTh1とTh2サブセットを解析すると、3例がTh1比率の増加を示し、うち1例と他の1例でTh1/Th2比が上昇していた。Th1細胞の増加が再生不良性貧血で何らかの役割を果たしている可能性がある（浦部）。
- 9) 難治性貧血を伴う8例のNK/T顆粒リンパ球増加症について、リンパ球の表面形質とTCRV

$\beta$ レパトアを解析した。症例は大きく表面形質がCD16+,CD56-の群とCD16-,CD56+の群に分けられたが、さらに詳細にみるとその性状は多様であった。レパトア解析から単クローン性ないしオリゴクローン性の増殖を示すことが判明した。

- 10) 炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ による赤血球造血抑制作用をCD34+細胞培養を用いる系で調べると、赤血球造血の抑制に伴って非赤芽球系細胞が増幅され、それには樹状細胞が含まれる。IL-4の添加によってTNF- $\alpha$ の造血抑制作用が解除される事実から、TNF- $\alpha$ による造血抑制に何らかの形で樹状細胞が関与することが示唆された（澤田）。
- 11) U937培養細胞をTPAによって単球系に分化させる系におけるシグナル伝達経路の変化を解析した。その結果、単球系への分化にはAkt1が重要な役割を果たすと考えられた（石田）。
- 12) Fanconi貧血の分子機構について引き続き検討が進められた。60-70%はFANCAの変異によるがその内容は多様である。FANCA(-)細胞に種々な変異FANCAを発現させてその機能を解析すると、MMC感受性の補正態度から3群に分けられ、FA分子経路の活性化と相関したことから細胞表現型を規定すると考えられた（浅野）。
- 13) FANCAと結合する蛋白質としてクロマチンリモデリング因子（SWI/SNF複合体）の構成要素の一つであるBRG1が同定されたことから、FA蛋白質はSWI/SNF複合体との結合によってクロマチンリモデリングに関連するものと考えられた。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）。

## 2. 溶血性貧血領域

- 1) 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の自己抗原として主要なものであるRh30蛋白(RhDとRhCE蛋白)の発現とその制御機構を検討した。マウスRhcd遺伝子と周辺領域の塩基配列を決定しヒトRh30のそれと比較すると、マウスRhcdはヒトRHCEと構造が類似しており、

RHD と RHCE は遺伝子複製の結果生じたと考えられ、後者がオリジナル遺伝子であろうと推測された（梶井）。

2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の臨床病態と自然歴の人種差を明らかにする日米比較研究で、米国の176例と本邦の209例のデータが整理され集計された。米国例（ほとんどが白人）はヘモグロビン尿、血栓症など古典的症状で発症し年齢は33歳と若く、本邦例は骨髓不全症状が多く45歳と高齢である。血栓併発例の予後は明らかに悪いが、本邦では高齢診断例が多いことから、総体としてみると両者の平均生存期間には有意差がなくなるとの成績であった（金倉）。

3) PNH において GPI 欠損造血幹細胞がクローン性に拡大する機序として、再生不良性貧血との合併から免疫学的機序の関与が推定されているが、その他に PIG-A 変異幹細胞に第2の変異が付加されて良性腫瘍に似た機序による拡大も考えられる。GPI 欠損細胞に12番染色体異常を伴った症例の解析から、染色体切断部位に転写促進因子である HMGI-C が同定され、その患者では2/3 が失われていた。異常な蛋白が発現している可能性が考えられ、他の PNH 症例についても検討する予定である（木下）。

4) 赤血球膜蛋白異常による代表的な疾患である遺伝性球状赤血球症（HS）について、本邦123家系症例での膜蛋白と関連遺伝子異常を検討し、本邦の HS の特徴を明らかにした。バンド3 遺伝子では12種の変異が同定され、B3 蛋白質の減少を認めた。そのうち10種は本邦例に固有のものであった。アンキリン遺伝子変異の頻度は低く、19種の変異が同定されたがすべて本邦に固有で、重症型変異であった。P4.2 変異は3種で完全欠損を呈し、90%は Nippon type であった。総じて本邦の HS は軽症で、摘脾実施率も10%と低かったが、それはアンキリン変異による重症例が少ないためと考えられた（八幡）。

### 3. 不応性貧血領域

1) MDS に対する免疫抑制療法の中、シクロスポリンの効果に関して班施設を中心とした14施設の経験を集計した。RA 47、RARS 1、RAEB 2例の成人50例で、有効率54%が記録された。RARS、RAEB 例では無効であった。45歳以上のRA症例での有効率が62.5%と高い点が注目された。白血病への移行が1例経験された。重篤な副作用は認めなかった（大屋敷）。

2) 低リスク MDS（不応性貧血と鉄芽球性貧血）に対するシクロスポリン療法の安全性、有効性を評価する多施設共同研究が平成13年5月から開始された。施設内審査委員会、ヒト遺伝子解析研究の審査、患者の同意、健康被害への対応などの諸条件を設定した。薬剤は24週+8週経口投与し、計画書に定めた判定基準によって判定する。併せて数種の臨床研究を行う。2年間で50症例の登録を目標とし、3年間追跡することとしている（内山、通山）。

3) MDS のうち不応性貧血（RA）に対する免疫抑制療法の効果とその持続について、単一施設での経験が集計された。シクロスポリンのほかに、骨髓低形成例には ATG、mPSL、G-CSF なども併用した。15例についての反応を血球系統別にみると、有効例は赤血球系9、好中球系2、血小板系3例であり、反応の持続期間は中央値2年7カ月と長いとの結果であった。反応は赤血球系が中心であり、再生不良性貧血の場合とは異なると考えられた（朝長）。

4) 小児血液学会の MDS 委員会による疫学調査から、1990年以降10年間の実態が集計された。計293例が記録され、内訳は一次性174例、体質性要因のあるもの48例、二次性71例であった。4年生存率は全体で48%であり、一次性では染色体異常が、また一次性と二次性では幹細胞移植の実施の有無が予後を規定した（中畑）。

5) 高齢者および高リスクの MDS 症例に対するフルダラビンを含む骨髓非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植療法（いわゆるミニ移植）の治療研究が平成13年度に開始された。この研究は、広く造血器悪性疾患を対象とし、他

領域を含む全体の一部を本班が分担する形となっている。今回は単施設での経験がまとめられた。対象12例（うち MDS 3 例）は年齢中央値が58歳で、HLA 一致同胞をドナーとした。全例で速やかな生着が得られ、11例が完全キメラであった。急性 GVHD は7例に観察されたが、比較的安全に実施できたと考えられる（原田）。

6) 再生不良性貧血を含めた骨髄不全状態では、PNH 血球の出現頻度が増大することが判明し、その意義が注目されている。今回は共同研究として行われた MDS 157例の末梢血についての検討結果がまとめられた。PNH 細胞の増加（0.003%以上）を認めたのは、RA病型110例中18例（16.4%）のみであり、増加例では非増加例に比して血球形態異常が軽度で、染色体異常の頻度が低く、シクロスポリン投与に反応性であり、HLA-DR15の保有率が高いなどの重要な特徴が抽出された。一方、グリコフォリンA 遺伝子変異の出現頻度は低い傾向であったことから、PNH 細胞の存在は、幹細胞の質的異常とは関係なく、むしろ免疫学的な造血抑制機序の存在を示唆するものと解釈された（中尾）。

不応性貧血における遺伝子変異およびその分子機構が、造血の細胞生物学的側面、臨床病態的側面、シグナル伝達、クローン性造血、アポトーシス、細胞の成熟分化、治療面への応用可能性を睨むなど、各個研究として広範に検討された。主なものに限定して列挙する。

7) 赤血球の胎児ヘモグロビン（HbF）比率が高い MDS 患者を対象に、骨髄 BFU-E について FKLf/FKLF-2 遺伝子と  $\gamma$  globin 遺伝子との mRNA 発現を定量的に測定し、両者の相関を解析した。FKLF と  $\gamma$  globin mRNA の相関係数は0.68であったが、FKLF-2 と  $\gamma$  globin とは0.41であったことから、FKLF の発現が  $\gamma$  globin の発現を刺激する可能性が考えられた（村手）

8) Survivin はアポトーシス抑制作用をもつ IAP 蛋白ファミリーの一つである。MDS 20例の単核球についてその RNA 発現をみると、RA 病型の 7/10で陽性、RAEBt の 3/3 で陽性だが、CMMoL 7例では発現を認めなかった。したが

って、survivin の発現は MDS (RA) の病型診断の指標として有用な可能性がある（上田）。

9) MDS 患者の単核球を IL-12 で処理することによって、K562細胞に対する殺細胞効果を増強することができるか否かを in vitro で検討した。MDS 12例では、無処理単核球の K562の殺細胞効果は健常者より低かったが、IL-12 処理すると効果が高まると同時に、腫瘍量のマーカーとなる WT1 mRNA 量も低下したことから、IL-12 を用いることによって残存異常細胞の除去に利用できる可能性がある（大野）。

10) MDS 患者血球に発現する変異型 GSTT-1 (glutathione S-transferase theta-1) を培養細胞に安定発現させた後、rapamycin を作用させると著明な増殖抑制とアポトーシス誘導が観察され、GSTT-1 mRNA の発現も抑制された。臨床検体でも rapamycin による mRNA 発現の抑制がみられたことから、GSTT-1 を高発現する MDS 症例の治療に利用できる可能性が示唆された（金丸）。

11) 被爆後の MDS や二次性 MDS/AML 症例における AML1 遺伝子の点変異を SSCP 法で調べると11/23例（48%）で変異が認められた。一方、散発性 MDS 例での変異頻度は2/74例（2.7%）と低く、また血液異常のない被爆者や骨髄増殖性疾患の慢性期患者では変異を認めなかったことから、AML1 遺伝子の変異は続発性 MDS/AML の発症に関与すると考えられた。この観察結果をより多数例で確認する目的で、検体集中による共同研究が提案された（木村）。

#### 4. 骨髄線維症領域

1) これまでに全国施設から収集された資料によって得られた基本的な情報に加えて、新たな症例の登録体制が確立された。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（仁保）。

2) 平成11～13年の骨髄線維症の新発症例について第二回目的の全国調査を行い、新たに93例が把握された。平均年齢は63歳であり、男/女比は2.1、25/57例（43%）に染色体異常が認められ

た（仁保）。

3) 骨髄線維症に対する治療法の評価を目的として、同種骨髄移植が行われた全国の17例の成績が集計された。移植時年齢は49歳で、8例が50歳以上であった。16/17例で生着が得られ、生着までの日数は平均20.9日であった。観察期間の中央値は15カ月で、15例が生きており、骨髄線維化の消失は10/14例で確認され、4/14例では造血の回復後にも線維化が残存した。骨髄移植の有効率は高く、高齢者に対しても治療選択肢の一つとなると考えられる（仁保）。

4) 慢性特発性骨髄線維症の経過中にPNH血球が出現し、臨床的にも両者の病像を併せ示した2症例が報告された。文献的にも両者の合併が記載されており、幹細胞異常の分子機構を新たな観点から究明する必要があることを示している（小峰）。

5) 幹細胞異常、遺伝子異常について、検体集中による共同研究が継続されており、線維化機序の解明が目指されている。線維化抑制物質の誘発による臓器の線維化予防の試みについても旧班研究者と連携し研究の動向に留意する（仁保）。

5) 薬物療法の評価を行う目的で、班員施設の症例を対象に輸血依存例に対するダナゾール療法の評価を目的とする共同研究が平成13年に開始された（大屋敷）。

6) TGF- $\beta$ は巨核球造血の負の制御因子であるが、血小板血症ではTGF- $\beta$ 濃度の増加にもかかわらず骨髄巨核球は増加し、その抑制から逸脱している。その機序として、TGF- $\beta$ のシグナル伝達系のうちSmad4の発現低下があり、それはSmad4遺伝子のプロモーター領域の高メチル化と関連すると考えられた（新津）。

## 5. 研究成果のまとめと考察

研究成果は多方面にわたるが、共同研究によるものを概観すると以下のようなものである。

1) 公費負担対象疾患である再生不良性貧血の臨床調査個人票による登録と電子媒体への入力体制は平成13年度までにほぼ確立されたといえ

る。わが国における全例調査に近いデータベースが整ったこととなり、その意義は極めて大きい。他の受給未対象の3疾患（溶血性貧血、不応性貧血、骨髄線維症）については、平成10年度疫学班による調査の個人票データが集計可能な形で整理され本班に送付されており、必要に応じて解析に利用できる状態にある。3疾患の症例数はそれぞれ394例、1,014例、111例であり、これまで本班が行った調査による症例数を凌駕するものとなっている。これらベースとして信頼度の高い有用な知見を抽出するには、幾つかの問題や困難が指摘され、工夫が必要である。

2) 再生不良性貧血の治療指針については、診断時の重症度区分に応じたフローチャートの形式で提示され、広く定着し利用されているが、その指針のもとで治療された症例の長期経過・予後についての調査分析は必ずしも十分とはいえない。それらの知見の整理は臨床的エビデンスとしてフィードバックされ、指針の修正や細密化に役立てられるべきものであり、今後の課題となる。今年度は成人例における免疫抑制療法の成績が重点研究班によってまとめられ、また別に小児領域での多施設共同研究の詳細な成績が整理された。これにより現状における免疫抑制療法の有用性と限界がより明確となり、治療指針の整備のための基礎データとして利用されよう。

3) 再不貧と不応性貧血あるいはPNH、さらには骨髄線維症がその病態発生あるいは病態の自然歴としても、ときに極めて近縁の関係にあることが、さまざまな研究からますます疑いを入れないものになりつつある。それらの背景となる諸側面の基礎的研究は、いずれ診断基準や病型分類、治療法の選択などの臨床的な側面にも反映され、患者管理の科学性、合理性に寄与するはずである。平成13年度に行われた国際シンポジウム「PNHと近縁疾患」においてもそれらをカバーする広いテーマが取り上げられた。

4) Fanconi 貧血は遺伝子異常に起因する先天性再不貧であり、分子生物学的な検討と同時に遺

伝子治療の成果が期待される代表的な疾患である。本班はこの領域における有数の研究者を擁しており、基礎的な側面について今年度も新しい知見が得られた。

- 5) 自己免疫性溶血性貧血における自己抗体とそれが認識する赤血球抗原、とくに Rh 蛋白の分子レベルでの解明は、本症の自己免疫の発生機序を探る上でも大きな意義をもつ。
- 6) 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は 1 世紀半に及ぶ謎のペールがその責任遺伝子 PIG-A の発見によって一気に剥がされ、新事実が急速に重ねられてきた。この分野における本邦および本班の研究者が果たした貢献は国際的にも極めて大きい。その研究過程において、PNH の本態と近接する関連疾患との間の予測を越えた深い背景が明らかになってきている。最終目標となる遺伝子異常の是正に基づく病態の管理も可能となる日が来よう。PNH クロンの増殖優位性を付与する付加的因子の必要性が明らかにされたが、その機序の解明は造血機構の新しい側面にも光を当てることになるであろう。日米の PNH 比較研究は両国の代表的な研究者の合意に基づいて進められているもので、かつてこの種の検討はなされていないことから、人種差に関する興味深い成績のみでなく、それを越えた無形の収穫もあるものと期待される。
- 7) 赤血球膜の異常による先天性溶血性貧血は膜蛋白の解析から、それを支配する遺伝子レベルの問題に重点が移っている。わが国の症例について多数例を対象に体系的に検討した成績は貴重なものであり、その過程で欧米諸国との比較がなされ、わが国における病態の特殊性の輪郭が明確になった。
- 8) 不応性貧血は、特発性造血障害諸疾患の中でも最も広範な病態を含み、高齢者を中心にその重要性は益々増大してきている。幹細胞異常の種々相の解明が進められているがいずれも治療面での新局面の開発にはまだ直接的には繋がっていない。白血病を主とする悪性形質への転換と骨髓不全の二面性を持ち、両者の解明は造血機構のあらゆる側面との関わりをもつものと予

測され、基礎的研究の持つ意義は極めて大きくまた普遍性も高い。平成13年度に発足した重点研究班 (平井久丸班長) に分子病態解明の主力が集約されたが、本班との緊密な連携によって所期の目標が達成されるよう協力することとしている。

- 9) 不応性貧血の治療について、白血病化のリスクの低い病型については免疫抑制療法の有効性に期待が寄せられている。本班が行った予備的調査においても約50%近い有効率が示されており、直ちに班施設を中心に前方視的共同治療研究を立案し、厳格な選択基準を設けた治療研究計画が作成された。実施に移す段階で一般の新GCP に準じた諸条件の整備が求められ、暫くの停滞を余儀なくされた。本省、製薬メーカーとの協議を重ねた結果、条件が整ったことから平成13年度から計画に沿った共同研究が開始された。
- 10) 幹細胞の置き換えには幹細胞移植が抜本的ではあるもの年齢を主とする患者背景がその適応を困難なものとしている。移植操作に伴う免疫作用の治療の効果を理論的基盤とする骨髓非破壊的前処置による幹細胞移植 (ミニ移植) の不応性貧血への適用に期待が寄せられていることから、本班においても臨床研究として取り組むこととなった。高齢者あるいはハイリスクの骨髓異形成症候群 (MDS) を対象として進められている。
- 12) 前臨床的実験結果からその有用性に期待が寄せられたビタミン K2 製剤による分化/アポトーシス誘導療法について、班構成員施設での実態調査の成績にもとづき、有志施設による前方視的研究が計画されている。
- 13) 骨髓線維症について前班によって収集登録された症例集団は、これまでわが国には類例のない貴重なものであり、本症の全体像が把握され、研究の緒についたところである。病因・病態の多くはほとんど不明とって過言でない。症例の更なる収集によって臨床像の多様性や他病態との関連を解明しつつ、従来統一的に検討されたことのない治療面での知見を整理しようと意



図しており、骨髄移植の実施状況の調査がまとめられた。治療研究としてダナゾールによる造血改善効果の共同研究が他のプロスペクティブ研究と同様に開始された。

以上の如く、3年目として予め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、計画に沿った結果が着実にとりまとめられたと考える。今後に残された課題や取り組むべき研究テーマについては、別途「総合研究報告」に示した。疫学や治療経験の調査等は、多数の主要施設や関連学会のご理解とご協力があったり可能となったものであり、各位の熱意に深謝する。



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

## 平成13年度 第1回班会議総会



…… 平成13年7月27日（金） ……

### \* 会議予定 \*

- 9:00 - 11:30      **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 - 17:20      **平成13年度 第1回 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)          | (12:30~12:35) | 小峰 光博             |
| 2. 厚生労働省挨拶 (10分) (予定) | (12:35~12:45) | 健康局疾病対策課 金谷泰宏課長補佐 |
| 3. 班長報告 (15分)         | (12:45~1:00)  | 小峰 光博             |

## 再生不良性貧血 (1) 座長 浦部 晶夫 (1:00~1:45)

- |                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 4. 再生不良性貧血の効果判定基準の再検討について         | 【1:00 ~ 1:15】   |
| NTT 関東病院 血液内科                     | ○浦部晶夫、壹岐聖子、臼杵憲祐 |
| 5. 診断時骨髄に染色体異常を認めた小児再生不良性貧血の治療反応性 | 【1:15 ~ 1:30】   |
| 東邦大 第1小児科                         | 月本一郎、小原 明       |
| 九州大 成長発達医学                        | ○大賀正一           |
| 名古屋大 成長発達医学                       | 小島勢二            |
| 京都大 発達小児科学                        | 中畑龍俊            |
| 6. Childhood AA-97プロトコールの中間解析     | 【1:30 ~ 1:45】   |
| 名古屋大 成長発達医学                       | ○小島勢二           |
| 東邦大 第1小児科                         | 月本一郎、小原 明       |
| 京都大 発達小児科学                        | 中畑龍俊            |

## 再生不良性貧血 (2) 座長 浅野 茂隆 (1:45 ~ 2:15)

- |  |               |
|--|---------------|
| 7. Fanconi 貧血における染色体断裂試験について：モザイクの検査法と意義 | 【1:45 ~ 2:00】 |
| 東京大 医科研ゲノム情報応用診断・臨床分野                    | ○山下孝之、浅野茂隆    |
| 8. Fanconi 貧血の分子病態：クロマチンリモデリング因子との関連について | 【2:00 ~ 2:15】 |
| 自治医大 血液学                                 | 小澤敬也、○大月哲也    |

## 不応性貧血 (1) 座長 内山 卓 (2:15 ~ 3:00)

- |                                      |                       |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 9. 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    |                       |
| 多施設共同研究の開始について                       | 【2:15 ~ 2:30】         |
| 京都大 血液病態学                            | 内山 卓、石川隆之             |
| 京都大 臨床病態検査学                          | ○通山 薫                 |
| 10. MDS に対するシクロスポリン療法の有効性の長期持続に関する検討 | 【2:30 ~ 2:45】         |
| 長崎大 原研内科                             | 朝長万左男、○淵上健吾、井上順子、陣内逸郎 |
| 11. 進行期造血器悪性疾患に対する骨髄非破壊的前処置による       | 【2:45 ~ 3:00】         |
| 同種造血幹細胞移植 (ミニ移植) のパイロットスタディー         |                       |
| 九州大 第1内科                             | 原田実根、下田和哉             |
| 岡山大 第2内科                             | ○増田浩三、池田和真、品川克至、谷本光音  |

\*\*\* coffee break 3:00 ~ 3:15 \*\*\*\*

**不応性貧血(2)**

座長 平井 久丸

(3:15 ~ 4:15)

12. SKY法による骨髄異形成症候群に特異的な染色体転座の同定 【3:15 ~ 3:30】  
 京都府立医大 第3内科 ○谷脇雅史、野村憲一、堀池重夫、西田一弘
13. 続発性白血病におけるAML1遺伝子変異の関与 【3:30 ~ 3:45】  
 広島大 原医研血液内科 ○木村昭郎、今川 潤  
 広島大 原医研分子細胞遺伝 原田浩徳、原田結花、稲葉俊哉
14. 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 ~ 4:00】  
 東京大学 血液・腫瘍内科 平井久丸、○小川誠司
15. DNAチップを用いた不応性貧血の病態解析 【4:00 ~ 4:15】  
 自治医大 血液学 小澤敬也  
 自治医大 ゲノム機能研究部 ○間野博行  
 東京女子医大 血液内科 奥富慶子、寺村正尚、溝口秀昭

**骨髄線維症**

座長 仁保 喜之

(4:15 ~ 4:45)

16. 原発性骨髄線維症の分子病態の解析 【4:15 ~ 4:30】  
 獨協医大 血液 ○三谷絹子、中村裕一  
 東京大 無菌治療部 平井久丸
17. 原発性骨髄線維症に対する同種骨髄移植 【4:30 ~ 4:45】  
 千早病院 仁保喜之  
 浜の町病院 ○谷口修一  
 九州大 第1内科 下田和哉、権藤久司、原田実根  
 久留米大 第2内科 岡村 孝

**溶血性貧血**

座長 金倉 譲

(4:45 ~ 5:15)

18. 骨髄不全患者における微小PNH赤血球の検出：マスクリーニングの提案 【4:45 ~ 5:00】  
 金沢大 細胞移植学 ○中尾眞二、王 紅波、中条達也
19. 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 【5:00 ~ 5:15】  
 大阪大 血液・腫瘍内科 金倉 譲、○西村純一  
 大阪大 微研免疫不全 木下タロウ  
 近畿大 第3内科 金丸昭久  
 昭和大藤が丘病院 内科血液 小峰光博
20. 閉会の辞 (5:15 ~ 5:20) 小峰 光博