

厚生労働科学研究費補助金
(特定疾患対策研究事業)

特発性造血障害に関する調査研究班

平成 14 年度総括・分担研究報告書

平成 15 年 3 月

主任研究者 小 峰 光 博

序

この総括・分担研究報告書には、厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業特発性造血障害に関する調査研究班における平成 14 年度の研究経過とその成果がまとめて記載されている。

本年度は、これに先立つ平成 11～13 年度の 1 期 3 年間に引き続き、公募課題として公開されたことに対して応募し、採択されて成立した経緯があり、2 期目の初年度に当たっている。

いうまでもなく本班は再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血（骨髄異形成症候群）および骨髄線維症の 4 疾患を研究対象疾患としているが、これらはいわゆる血液難病を代表する病態群である。それぞれの病因・病態発生の究明には細胞生物学・分子遺伝学を含む先端の知識と技術が不可欠であり、その展開は日々加速度を高めている。一方、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、疾患別の縦割りと細胞移植療法、遺伝子研究、遺伝子治療などの横断的なアプローチとによる方法を用い、分担研究者がそれぞれを担当して主導調整にあたる方法を踏襲することとした。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）の編成の修正に伴い、また構成員の異動等に対応して、一部班構成員の組み替えを行い、研究活動の充実に資するようにした。横断的基盤研究グループからの協力者も含め主任・分担研究者 10 名、研究協力者 22 名から構成されている。重点研究班と本班とはいわば親子関係にあり、班会議、班員会議等はすべて合同で開催し、共同研究にも相互に協力し合うなど緊密に連携することを確認した。

本班を特徴づける性格として、大型の臨床研究班であり、複数の造血障害を対象とし、最長 30 年以上に及ぶ歴史をもつことが挙げられる。患者実態の把握に全国規模の症例調査を行うとともに、共同して臨床研究・治療研究に当たり、得られた成果を実地臨床に還元することに力を注ぐことも同様である。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に意を用いてきたが、これらの基本方針は本年度からの 3 年間においても同様に尊重する指針として確認した。

各疾患に共通する研究課題として、今後 3 年間で大規模な追跡調査による疾患自然歴を把握すること、診断基準・重症度区分等の必要な見直しと再点検を行うこと、治療指針について現状で最良と考えられるガイドラインを作成提示し、班内外の評価を受けることとした。また、前 3 年で継続課題とされたものについてもその完了を目指し、新しく提案される臨床・治療研究についても十分な事前検討を経て進めることとした。それらの中、一部については成績が得られたが、まだ最終取りまとめの段階に至ったものは少ない。

本年度には公費負担による治療研究事業の見直しが検討され、当局により必要な手順が進められた。本班は再生不良性貧血に関して関連事項の検討を行った。改変された新制度は次年度に実施が予定されている。

平成 13 年度の難病医学研究財団主催事業として行われた国際シンポジウム「PNH と近縁疾患」の記録が、Springer-Verlag Tokyo から英文単行本 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders ; Molecular Aspects of Pathogenesis として上梓されたことも本年度の実績の一つとしてここに記しておきたい。

最後に、厚生労働省健康局疾病対策課の各位には一貫して格別のご指導とご助言をいただいた。ここに謹んで深謝申し上げます。

平成 15 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調査研究班 構成員名簿…………… 1

平成 14 年度総括研究報告 …………… 3

小峰 光博

付 1 平成 14 年度 第 1 回 合同班会議総会プログラム

付 2 平成 14 年度 第 2 回 合同班会議総会プログラム

付 3 成人再生不良性貧血の治療指針（平成 14 年度）

付 4 共同研究の研究計画書

(1) 免疫抑制療法に不応性／再発性の再生不良性貧血に対するダナゾール療法（要約の再掲）

(2) 自己免疫性溶血性貧血における自己抗体産生機構の遺伝子解析

(3) 不応性貧血症例登録の継続と一部改訂

(4) 低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法の有効性に関する研究一部改訂について

付 5 原発性慢性骨髄線維症の全国調査について

研究報告

I. 再生不良性貧血

1. 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 …………… 42

小峰光博・原田浩史・浦部晶夫・溝口秀昭

2. 再生不良性貧血の SCF と G-CSF の併用療法…………… 45

浦部晶夫・臼杵憲祐・壹岐聖子

3. 再生不良性貧血に対する ATG 療法に関するアンケート調査…………… 48

大橋春彦・津下圭太郎・服部満美子・内海 眞

4. 小児期発症特発性再生不良性貧血の予後調査

免疫抑制療法・非血縁者間骨髄移植治療導入後の予後変化 …………… 51

月本一郎・小原 明・小島勢二・中畑龍俊・大賀正一・麦島秀雄

5. 小児再生不良性貧血患者における病態移行と危険因子 …………… 54

小島勢二

6. 微少PNH血球陽性骨髓不全患者の病態解析：クロナリティと免疫抑制療法に対する反応性	56
中尾眞二・石山 謙・中条達也・小峰光博	
7. 間期核FISH法を用いた再生不良性貧血における数的染色体異常の解析	60
別所正美・矢ヶ崎史治・松田 晃	
8. 遺伝性造血障害 Fanconi 貧血の分子病態	62
浅野茂隆・山下孝之	
9. 血清 SCGF 定量による AA/MDS の診断および鑑別法の確立	65
堀田知光・伊東千絵・安藤 潔	
10. CD11c ⁺ 細胞による自己赤芽球系前駆細胞の接着	67
澤田賢一・深谷博志・鈴木世志子・小松田敦・廣川 誠 川端良成・肖 衛国・高田五郎	
11. 不死化ヒト骨髓ストローマ細胞を用いた CD34 陽性細胞からの赤芽球増幅に関する検討	69
新津洋司郎・松永卓也・藤見章仁・田中育太	
12. 抑制性NK細胞受容体陽性細胞による同種造血細胞移植後の移植片対宿主病の制御	72
今村雅寛・田中淳司・堤 豊・三浦洋子・東梅友美	
13. 造血細胞への遺伝子導入をめざした AAV ベクター作製過程の改良	74
大西一功・中村悟己	
14. 選択的増幅遺伝子を利用した慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療	76
小澤敬也・久米晃啓	

II. 溶血性貧血

15. Rh 抗原エピトープ群の解析	80
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・小峰光博	
16. 発作性夜間血色素尿症 (PNH) の発症機序について	83
木下タロウ・村上良子・前田裕輔・西村純一・井上徳光・泉井朋久	
17. PNH 異常幹細胞のクローナルな拡大メカニズム	85
金倉 讓・桑山真輝・待井隆志・井上徳光・木下タロウ・泉井朋久・西村純一	

18. PNH 患者の CD59 ⁻ 顆粒球に特異的に発現する遺伝子のスクリーニング	87
金丸昭久	
III. 不応性貧血	
19. 不応性貧血症例の新規登録—予後解析に向けて	90
通山 薫・伊藤 満・内山 卓・石川隆之・小峰光博	
20. 低リスク骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン療法 —安全性に関する予備的検討ならびに試験計画書の一部改訂	92
内山 卓・通山 薫・石川隆之	
21. MDS 診断の標準化	94
朝長万左男・淵上健吾・井上順子・陣内逸郎・鶴田一人	
22. 進行期 MDS に対する造血幹細胞移植の至適前処置	96
岡本真一郎	
23. Fludarabine を用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植	99
谷本光音・増田浩三・豊嶋崇徳・品川克至・池田和真	
24. MDS と MDS 由来急性骨髄性白血病における CD34 ⁺⁺ 細胞上の G-CSF レセプターの発現と機能解析	101
木村昭郎・スルタナ タンピラ	
25. MDS の病態進展と O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 遺伝子メチル化の役割	104
村手 隆・大野稔人・平賀潤二・杉崎千穂・木下朝博 青木恵津子・大橋春彦・内田俊樹	
26. 骨髄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 新しいスプライス・バリエントの同定	106
上田孝典・吉田 明・今村 信	
27. 骨髄異形成症候群におけるテロメラーゼ活性の検討	109
石田陽治・八嶋亜紀子・伊藤薫樹・前沢千早・増田友之	
28. 鉄芽球性貧血の姉妹例における X 染色体不活化の解析	112
唐沢正光・塚本憲史・三井健揮・前川 出・横濱章彦・野島美久	

IV. 骨髓線維症

29. 本邦における原発性慢性骨髓線維症の臨床像と移植症例の解析…………… 116
原田実根・下田和哉・石川文彦・権藤久司・岡村 孝

発表文献リスト

1. 再生不良性貧血に関する研究業績…………… 120
2. 溶血性貧血に関する研究業績…………… 122
3. 不応性貧血に関する研究業績…………… 124
4. 骨髓線維症に関する研究業績…………… 129
5. 細胞移植療法に関する研究業績…………… 129
6. 遺伝子治療に関する研究業績…………… 135
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）…………… 136

特発性造血障害に関する調査研究班 構成員名簿

平成14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・病院長	細胞移植領域
	内山 卓	京都大学大学院血液病態学	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 讓	大阪大学大学院血液・腫瘍内科	〃	PNH
	朝長万左男	長崎大学医学部原研内科	〃	
	中畑 龍俊	京都大学大学院発達小児科	〃	小児科領域
	原田 実根	九州大学大学院病態修復内科	〃	骨髄線維症
	村手 隆	名古屋大学保健学科病因・病態検査学	〃	
研究協力者	石田 陽治	岩手医科大学第3内科	助 教 授	
	今村 雅寛	北海道大学大学院癌制御医学	教 授	
	上田 孝典	福井医科大学第1内科	〃	
	大西 一功	浜松医科大学第3内科	助 教 授	
	大橋 春彦	国立名古屋病院臨床研究部	室 長	
	岡本真一郎	慶応義塾大学内科	助 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	近畿大学血液・腎臓・膠原病内科	〃	
	唐沢 正光	群馬大学医学部附属病院輸血部	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	〃	
	小島 勢二	名古屋大学大学院成長発達医学	〃	
	澤田 賢一	秋田大学第3内科	〃	
	谷本 光音	岡山大学大学院血液・腫瘍・呼吸器内科	〃	
	月本 一郎	東邦大学第1小児科	〃	
	通山 薫	川崎医科大学検査診断学	〃	
	中尾 眞二	金沢大学大学院細胞移植学	〃	
	新津洋司郎	札幌医科大学第4内科	〃	
	別所 正美	埼玉医科大学第1内科	〃	
	堀田 知光	東海大学血液・腫瘍・リウマチ内科	教授・学部長	
	佐多徹太郎	国立感染症研究所感染病理部	部 長	微生物班
	杉田 稔	東邦大学医学部衛生学	教 授	疫学班
事務局	原田 浩史	昭和大学藤が丘病院内科血液 〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘1-30 TEL 045-971-1151 (EXT 6385) FAX 045-973-8833	講 師	
経理事務 担 当	立岡 龍郎	昭和大学藤が丘病院経理課 TEL 045-971-1151 (EXT 6206) FAX 045-973-1019	係 長	

平成14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

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
平成 14 年度 総括研究報告

特発性造血障害に関する調査研究

主任研究者 小峰 光博 昭和大学藤が丘病院内科 教授

研究要旨

前年度に引き続く第 2 期の初年度として、班編成に必要な変更を加え、継続すべき研究課題に加えて、これからの 3 年間で到達可能な目標を新たに設定した。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 疾患である。それぞれの疾患ですでに把握されている集団および前方視登録された患者について追跡調査を行い自然歴の把握を深めること、治療実態とその成績を把握すること、診断基準・重症度区分の妥当性を検討すること、治療ガイドラインを作成提示することなどを共通課題とした。各病態の分子・遺伝子レベルでの究明にも重点を置き、同時に新しい治療法の開発と評価のための多施設共同研究を計画し実施に向けて努力することとした。

分担研究者

浅野 茂隆 東京大学医科学研究所内科
内山 卓 京都大学血液・腫瘍内科
浦部 晶夫 NTT 関東病院 血液内科
小澤 敬也 自治医科大学 血液学
金倉 謙 大阪大学 血液・腫瘍内科
朝長万左男 長崎大学原研内科
中畑 龍俊 京都大学 発達小児科
原田 実根 九州大学 病態修復内科
村手 隆 名古屋大学 保健学科

発現の根本過程と一体となり相互に不可分の関係にあって、病態の解明は正常生理の解明と表裏といえるほどに密接していると考えられるからである。近年における医学研究の急速な展開を考慮すると、目標の達成のためには、優れた先見性と熱意を備えた指導者をもつ主要な臨床施設の参加が不可欠である。本班が大型の臨床研究班として位置付けられ編成されているのもこのことへの理解が得られているからと考えられる。

前年度までに開始した数種の治療法評価のための多施設共同臨床試験を継続するとともに、検体集中による病態解析の共同研究を続行し、成績のとりまとめを急ぐことを当面の優先課題とした。また、これまでの調査研究で把握された各対象疾患患者の追跡調査を行い、それぞれ長期経過および予後の把握のための資料とすることを共通課題として設定した。さらに、今期内に各疾患について必要な見直しを行い、改訂を行うことを申し合わせた。

今期に継続された課題と、今年度に新たに立案された課題および到達目標について、疾患別に列記すると以下の如くである。

A. 研究目的

本年度は研究期間の第 2 期の初年度に当たることから、前年度までに達成された研究成果を総括した上で、解決すべき重要課題を再検討し向後 3 年間の研究計画を設定することから着手した。

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と発作性夜間ヘモグロビン尿症を主な対象とした。これら 4 疾患の究極の病因は解明されておらず、根本的治療の開発にはいたっていないのが現実である。それは、これらの疾患が内包する医学生物学上の課題が、造血系の発生と機能

1. 再生不良性貧血

- 1) 平成 11 年～ 13 年度に送付された臨床調査個人票の電算入力で得られたデータベースの管理、集計と有効利用の検討 (1 年目)
- 2) 研究班が過去に集積した登録患者を母集団とした追跡調査の実施 (1 年目)
- 3) 過去約 10 年間に発症し班への登録がなされていない症例の把握と治療法別予後調査 (2 年目以降)
- 4) 新発症例の前方視的登録態勢の整備とセントラルレビューの組み込み (1～3 年目)
- 5) 新発症例に対する治療指針の立案提示とそれに沿って治療管理される症例の前方視的検討、とくに免疫抑制療法の反復施行の有効性と安全性評価 (2 年目以降)
- 6) 造血幹細胞移植療法を受けた成人例の長期予後と QOL に関する全国調査 (1～2 年目)
- 7) 免疫抑制療法に不応/再発例に対するダナゾール療法の有効性評価のための臨床研究の完了 (1～2 年目)
- 8) 病像移行、とくに PNH 血球の出現、染色体異常の出現、染色体不安定性の意義の究明 (3 年間)
- 9) 病因としての免疫異常を T 細胞レパトアおよび自己抗原の側面からの検討 (3 年間)
- 10) 小児例における病態・治療研究の推進および成人例との比較検討 (2～3 年目)
- 11) Fanconi 貧血の分子遺伝病態の一層の究明と診断精度の向上および遺伝子治療の可能性の追求 (3 年間)。

2. 溶血性貧血

- 1) AIHA の二つの症例集団 (後方視的と前方視的) の長期追跡調査の実施による自然歴の把握 (1～2 年目)
- 2) AIHA の自己抗体が認識する抗原エピトープの解析とそれに基づいた病態成立機序の究明 (3 年間)
- 3) 難反応性 AIHA に対する各種免疫抑制療法の有用性の調査と治療選択肢としての位置付けの検討 (3 年間)。

4) PNH の臨床病態・自然歴についての日米共同研究の成果を踏まえたグローバルな協調態勢の確立と国際診断基準および治療指針の作成と提示 (3 年間)。

- 5) 国際共同研究による病態の人種差の解明および補体インヒビター薬剤を含む新しい治療法の開発と評価 (3 年間)。
- 6) GPI アンカー型膜蛋白の欠損を組み入れた診断基準の改訂および近縁疾患との相互関係についての知見の整理 (2～3 年目)。
- 7) PNH クロウンの拡大機序の解明、とくに自己免疫機序による攻撃から回避機序および付加遺伝子変異による自律増殖能の獲得を含めた実験的研究 (3 年間)。
- 8) PIG-A 変異遺伝子の是正による遺伝子治療の可能性の追求 (3 年間)。

3. 不応性貧血

- 1) 新症例の登録の継続と追跡調査の集計、とくに国立病院群からの症例登録を加え、データベースの有効利用の検討 (3 年間)。
- 2) 小児科領域のセントラルレビューを経た登録集団の臨床的特徴と経過予後の精査 (1～2 年目)。
- 3) 低リスク病型に対するシクロスポリンによる免疫抑制療法の効果に関する多施設共同治療研究の推進と完結、およびそれに組み込まれた付帯検討項目 (クロウン解析、遺伝子異常、HLA タイプ、T 細胞レパトア、PNH 血球など) の検討 (1～2 年目)。
- 4) 高齢者および高リスク症例に対する骨髄非破壊の前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植療法の臨床試験の推進と集計 (1～2 年目)。
- 5) 骨髄移植療法の実態と長期成績についての我が国の実態の把握 (1～2 年目)。
- 6) ビタミン K2 と D3 の併用による治療研究 (重点研究班) への積極的参加 (1～2 年目)。
- 7) 重点研究班への協力による遺伝子機序や分子病態の究明と治療法の開発 (1～3 年間)。

4. 骨髄線維症

- 1) 新症例の登録体制の継続と既登録症例の定期的追跡調査の実施（1～3年間）。
- 2) 輸血依存例に対するダナゾールの有効性に関する前方視的研究の取りまとめ。
- 3) 骨髄移植症例の詳細解析と治療計画における移植療法の適応と位置づけの評価（1年目）。
- 4) 重症度・病期を考慮した治療指針の設定（3年目）
- 5) サリドマイドなど新しい分子標的療法の経験の集計による予備的資料の整理（3年間）。
- 6) 幹細胞の細胞生物学、染色体異常、遺伝子異常、PNH クロンの検出、実験モデルの作成など基礎的な各個研究と共同研究（3年間）。

B. 研究方法

今年度までに生じた研究者の異動・退職あるいは重点研究班への移籍・他班の組換え等に伴って班構成員に若干の変更が必要となった。班構成は、主任・分担研究者 10 名と研究協力者 22 名（うち横断的基盤研究グループから 2 名）である。前年までと変更があったのは、仁保喜之（退任）、八幡義人（退任）、原田実根（施設移動と班員へ異動）、中尾眞二（免疫班から移籍）、大屋敷一馬（重点研究班へ移籍）、今村雅寛（新任）、岡本真一郎（新任）、大西一功（前任者異動後の後任）、大橋春彦（新任）、谷本光音（前任者異動後の後任）である。なお、横断的基盤研究グループとの協調のため、佐多徹太郎（微生物班）と杉田稔（疫学班）の両氏が研究協力者として参加されることとなった。

班研究者は分担研究者、研究協力者を問わず、等しく班としての共通研究計画の立案、決定、実施に主体的に関わることが求められると同時に、個別研究を計画的に推進することを確認した。本班とは親子関係に擬せられる重点研究；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）との密接な協力関係を基調とした。分担研究者は、疾患別と横断的領域別の 2 側面からそれぞれ研究の主導と調整にあたる方法を踏襲することとした。小峰（班長）は

自己免疫性溶血性貧血（AIHA）を担当するとともに、班研究全体を主導し総括する。浅野班員は幹細胞移植療法領域と Fanconi 貧血の遺伝分子病態の解明を担当し、内山班員は不応性貧血の臨床病態と免疫抑制療法を、また浦部班員は再生不良性貧血の病態、治療、診断基準・治療指針などを総括する。小澤班員は造血障害の分子病態・遺伝子治療領域を、金倉班員は発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の臨床病態・分子病態と造血障害の分子機構を、朝長班員は造血障害の細胞病理学的側面を、中畑班員は小児造血障害を、原田班員は骨髄線維症に係る諸課題と幹細胞移植領域を、村手班員は不応性貧血の分子細胞学的側面をそれぞれ分担した。

新しい治療法の開発と客観的な評価は、社会的な要請としても大きく、ことに稀少性と多様性をあわせもつ対象疾患の合理的医療体系の確立のために班が担う責務は重大である。全国規模の調査研究には、班研究者施設の他に国立病院をはじめとする全国主要病院、血液学会、臨床血液学会、造血細胞移植学会、小児血液学会など、関連諸学会の理解と協力を得ることが極めて重要である。

研究の実施にあたり、臨床研究および検体研究について、患者情報の秘匿、説明と納得による患者の自由意志の尊重、倫理規定の遵守、研究の公開性、患者支援団体との連携、健康被害報告規定の遵守など、広く求められる水準を充足することを班全体として確認した。

なお、本年度から研究費補助金の管理について、事務委任の制度が実施に移された。移行期にあるため分担研究者所属施設のすべてで事務委任の態勢がとられたわけではないが、過半数の施設で可能とされ、今年度は従来の方式と平行した経理処理が行われた。

C. 研究成果

班員会議、班会議総会は合同で開催することとし、共同研究（とくに不応性貧血の治療に係わる研究）には等しく参加することとした。今年度は合同班会議総会および合同班員会議を各 2 回（平成 14 年 7 月と平成 15 年 1 月）開催した。第 1 回

総会では 18 題が、第 2 回総会では 33 題の演題が発表された。

平成 13 年度に難病医学研究財団主催で開催された国際シンポジウム「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」の記録が Proceedings としてまとめられ、Springer Verlag Tokyo から刊行された。

平成 14 年度における主な研究成果を疾患別および横断的領域別に、その概要を述べる。

1. 再生不良性貧血

1) 臨床調査個人票の最終集計：治療研究対象疾患として、平成 11～12 年度に全国自治体から集中送付された臨床調査個人票は 6,662 例で、12 年度に 1 次集計した。その後、平成 13 年度までに 1619 例が追加送付されたので、計 8,281 例が 3 年間に登録されたこととなる。なお、一部に 13 年度に送付されなかった自治体がある。全症例をまとめた集計は本年度に行った。更新患者が 6676 例、新規登録が 1605 で、特発性 91 %、二次性 2 %、特殊型 7 %であった。20 歳代と 70 歳頃にゆるやかな 2 峰性分布を示し、女性が 60 % と優位である。残念ながらこの個人票による方法では患者の縦走的追跡が不能で、治療反応や経過、予後の解析に適さず、平成 13 年度で打ち切られることとなったが、我が国におけるこの年代における再不貧患者の実態の一部を把握することとなり、将来の参照資料としての有用性が期待できる。

2) 本年度は特定疾患治療研究事業の改正に伴い、診断基準および重症度区分の見直しを行い、軽快者の判定基準案を作成するとともに、新しい臨床調査個人票（新規と更新用）の作成が次年度早期に行われる予定である。新しい制度による患者申請は平成 15 年度内に開始される見込みとされることから、自治体別に電算入力されたデータが班長事務局宛に提出され、解析資料として利用できるようになるのは次年度以降となる見込みである。

3) 免疫抑制療法に関する重点研究班（主任研究者 溝口秀昭）が実施し、平成 12 年度に終了し

た重症再不貧に対する免疫抑制療法の治療研究について、当該症例の追跡調査が開始されたので班として全面的に協力した。

4) サイトカイン療法の中、幹細胞因子 (SCF) と顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の併用療法には多くの期待が寄せられ、メーカーによる治験が班研究者施設も参加して行われ終了した。対象は免疫抑制療法に不応・再発の成人再不貧で、有効以上の反応は 2/31 (6.5 %) に止まったため、承認申請は断念されたが、班研究者施設の経験例の中に長期継続によって著効に至った症例が複数あり注目された。当該症例には治療が継続されている（浦部）。

5) 成人再不貧に対する抗リンパ球グロブリン製剤の有効性・安全性を評価することを目的に、454 施設を対象に全国アンケート調査が行われ、200 施設から回答を得た。回答のあった 447 例中、中等症以上の特発性再不貧で ATG 初回投与の 372 例が集計された。50 歳以上が 39 %、男/女は 0.84、中等症が 35 %、重症以上が 65 %、罹病期間は 6 カ月以内が 71 %、シクロスポリン (CyA) 併用が 63 %であった。6 カ月時点での有効率 (GR+PR) は 54 %、調査時の生存率は 86 %であった。重篤な合併症は 18 %にみられ、治療関連死は 4 %であった。有効性と関連する因子 (多変量解析) は、短い罹病期間、CyA の併用、CyA の前治療なし、前治療なしが有意因子であった。同じく生存率についても有意な 6 因子が抽出された。CyA 併用は有効率の上昇には寄与するが、生存率には寄与しなかった。CyA 併用群では再発、病型移行、癌発症、死亡のイベント発生率が高かったが、ATG 開始時からみると調査時にイベントなしの比率は CyA 併用ありで 50 %、併用なしで 39 %であった。これらの成績は我が国の最多数の再不貧症例を対象としたものであるが、有効性等は外国での成績と同等であり、有効性の規定要因についても多くの類似性が確認された。CyA の併用について今回得られた知見は新しいものであり、今後の確認が必要である（大橋）。

6) 小児再不貧患者の予後の改善の実態を把握する目的で、小児血液学会の協力を得て、昭和63(1988)年～平成5(1993)年と平成6(1994)年～同10(1998)年の登録症例を追跡し、生命予後の比較と背景要因の検討を行った。前者は369例、後者は391例である。K-M生存率を2群で重症度区分別に比較すると、最重症；66%対87%、重症；71%対88%、中等症；82%対89%、軽症；77%対90%とすべての区分で長期生命予後は著しい改善を示した。とくに最重症群と重症群での改善は推計学的にも有意である。改善の理由として、有効な免疫抑制療法の導入、非血縁者間骨髄移植治療、MDSへの移行例の減少があげられた(月本)。

7) 免疫抑制療法は患者の予後を著しく改善させたが、長期経過後にMDS/AMLに移行する例のあることが注目されている。平成4(1992)年から同9(1997)年に登録された小児再不貧134例中クローン性染色体異常を示した3例と染色体所見のない18例を除く113例を前方視的に追跡し解析した。全例がATG、CyA、ダナゾールの併用投与を受け、G-CSFは無作為に割りつけられた。診断から9カ月～81カ月(メディアン37カ月)までに12例がMDS/AMLに移行し、8年までの累積移行率は $14 \pm 4\%$ であった。移行の危険因子として、免疫抑制療法への反応不良とG-CSFの長期投与があげられた。この成績は後方視研究で得られたものと符号するが、前方視的に確認した報告は他にみられない。この観察からG-CSFの使用には慎重な考慮が必要であり、むしろ非血縁ドナーからの移植を急ぐべきと結論された(小島)。

8) 再不貧や不応性貧血では、患者血中にPNH表現型を示す血球が微少なながら一定の頻度で検出されるが、その病態発生における意義については不明な点が多く、強い関心が寄せられている。再不貧68例、不応性貧血44例を中心に、微少PNH血球の存在と顆粒球のクロナリティ解析の結果を対比し、免疫抑制療法に対する反応性との関連も併せて検討した。クロナリティ

はHUMARA遺伝子の不活化現象を利用する方法で調べた。再不貧の場合、PNH血球陽性例ではクロナリティ陽性患者比率は21%に対し、PNH血球陰性例でのそれは43%であった。MDSの場合にもそれぞれ0%と45%であり、PNH血球陽性例では再不貧、MDSともにクローン性顆粒球の検出頻度は低かった。また、免疫抑制療法(ATGとCyA)に対する反応もクロナリティ陰性再不貧で74%、陽性で33%と差がみられた。以上の成績はPNH血球陽性の骨髄不全での造血は多クローン性であり、背後に免疫病態が存在することを示唆すると解釈された(中尾)。

9) 免疫抑制療法に不応あるいは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の中間集計がなされた。登録症例数は目標に達していないが、有効と判定された症例が少なくなく、特に重篤な有害事象をみなかった(中尾)。

10) 再不貧骨髄における染色体の数的異常を間期核FISH法によって検索し、その結果と分裂期染色体におけるpremature chromatid separation(PCS)の出現頻度とを対比することによって再不貧における染色体不安定性の問題を検討した。FISH法では第1、6、7、8、17番染色体の異数性を測定した。異数性を認める群(11例)のPCSは $25.1 \pm 7.5\%$ であり、認めない群での $11.3 \pm 8.9\%$ より有意に高値であった。数的異常が細胞によって異なるmosaic aneuploidyがみられ、病態移行時にみられる染色体異常との類似性が注目された。再不貧では染色体の分配異常がおこりやすい背景があると考えられた(別所)。

11) Fanconi貧血の分子機構の解明への努力が続けられており、本年度はFanconi貧血のG群に属する我が国の10家系の遺伝子変異を検討したところ2種類のfounder変異に由来することが判明した。また、FANCA変異体の検討からFANCD2の活性化にFA蛋白の安定複合体の形成は必須でなく、FANCAの核移行とリン酸化が重要なことを見いだした(浅野)。

2. 溶血性貧血

- 1) 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) における Coombs 陰性 AIHA の診断あるいはその経過判定の目的で平成 14 年の 1 年間に 52 症例の検体が集中送付され、赤血球結合 IgG 量が測定され、18 例が Coombs 陰性 AIHA の領域の値を示した。小児領域での正常範囲の検討のために臍帯血試料 29 検体で測定し、 75.5 ± 44 (成人 33 ± 13) の値を得た。また、難治性 AIHA の病態解析の目的で貪食抑制分子 CD47 および自己抗原分子 (Rh、band 3) の遺伝子解析を行っている。Rh ポリペプチドが規定する抗原は AIHA の自己抗原として主要な役割を演じるが、細胞外のループが形成する構造によって種々な抗原エピトープが形成されると考えられる。そこで、weak D を示す 6 例について RHD 遺伝子の変異部位を検討し、3 種類の新しい変異を同定した。2 例には変異を認めなかった。変異によって複数の細胞外ループに変化がもたらされ、抗原性に質的変化が起こるほか、膜安定性や膜への組み込みを減弱させることによって、Rh 蛋白に量的異常が引き起こされることが示唆された。今年度はこの共同研究の継続に当たって施設倫理委員会の承認を得ることとし、研究計画書が作成された (梶井)。
- 2) 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 PNH の合併から免疫学的機序の関与が推定されているが、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クローン拡大も考えられる。これら 2 種の可能性について異なる観点から検討した。GPI 欠損細胞が自己免疫機序による攻撃を免れて選択されるとの仮説を検討するために、2 種の実験系を組み立てた。一つは抗原が GPI アンカー型蛋白の場合であり、他は GPI アンカー型蛋白が抗原でなくても cofactor として働いて T 細胞に認識されにくくなる場合である。in vitro および in vivo の実験系でどちらの可能性も起こりうることを示された (木下)。
- 3) また、GPI 欠損細胞に 12 番染色体異常を伴

った特殊な症例の解析から、染色体切断部位に転写促進因子である HMGA2 (HMGI-C) が同定された。患者血球とマウス細胞の融合細胞株を用いて染色体の切断部位の詳細な解析が行われた。HMGA2 は胎児期に発現し脂肪腫、子宮筋腫、過誤腫などの間葉系腫瘍で異常な蛋白が発現することが知られていることから、この患者での PNH クローンは良性腫瘍と同様に増大する機序が想定される。この異常蛋白の発現が他の PNH 患者でもみられるか否かが次の課題である (金倉)。

- 4) 一つの新しい試みとして、PNH クローンと正常クローンの血球とで発現量に差のある遺伝子を網羅的にスクリーンすることも考えられる。CD59 陰性と陽性の顆粒球を分画し、cDNA subtraction 法と cDNA マイクロアレイを用い、3,000 種の遺伝子をスクリーンした。一部の患者で発現量が 2 倍以上に増加した遺伝子 3 種を認めたが、他の症例では増加がなかった。増加が報告されている別の 4 種の遺伝子については検討した 7 例で増加を認めなかった。検討試料として幼若前駆細胞を用いるなどの工夫も必要と考えられた (金丸)。

3. 不応性貧血

- 1) 本班では骨髓異形成症候群 (MDS) の新発生例の登録を引き続き行っており、データベース化している。一部改訂が加えられている。この中、解析可能な 280 例について、国際予後判定基準として提示されている IPSS 分類による予後解析を行った。多数例での解析は我が国でははじめてである。全体での 3 年生存率は 62 %であり、IPSS では low が 100 %、int-1 が 76 %、int-2 が 32 %、high 25 %であり、スコアでカテゴリーを細分化すると高スコアで生存が必ずしも劣るとはいえないことが判明し、スコアと予後に関して我が国独自に吟味する必要があると考えられた (通山)。
- 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

ら開始されている。薬剤を24週+8週投与し、臨床効果を別に定めた判定基準を用いて判定し、併せて数種の臨床研究を組み入れている。これまでに9例が登録され、5例で投与期間を終了した。登録促進も考慮し安全性について中間とりまとめを行った。投与後の病型移行はなく、投与中止を要した有害事象もないが、1例で減量が行われた。3/5例に minor response 以上の血球回復効果がみられた。研究を完遂するために、班外有志施設の参加と遺伝子解析研究の免除、診断後1年以内の限定条件の解除、試験期間の1年間延長を決定した(内山、通山)

3) MDS の診断には造血細胞の形態異常の判定が重要であるが、その標準化には困難が伴う。新 WHO 分類では CMML と RAEBt が除かれ、RA (不応性貧血) は RA と RCMD に細分されており、形態異常の判定は診断上も極めて重要である。異常所見を定量化し最小の異形成所見 (minimal dysplasia) の定義を試みた。その結果、好中球のクロマチン染色パターン (20%以上)、赤芽球の核融解像 (20%以上)、異常巨核球 (30%以上) が MDS の診断に有用であった(朝長)。

4) 単施設における進行期 MDS に対する同種造血幹細胞移植の成績を、至適前処置を中心に検討した。38例の生存率は58%で、2例で再発がみられた。年齢と早期感染症が予後不良因子であり、再発には慢性 GVHD の発症なしが危険因子であった。前処置を低毒性としレジメン関連毒性 (RRT) を軽減することで MDS の移植成績を向上することができると考えられた(岡本)。

5) 平成13年度から高齢者および高リスク MDS に対する新しい治療のアプローチとしてフルダラビンを含む骨髄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) の治療研究が開始されている。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をとっている。これまでに造血器疾患20例 (MDSは5例) で実施された。再不貧の1例を除きすべてで生着が得

られた。急性 GVHD は・度以上が5例、慢性 GVHD は広汎型が5例に観察された。治療関連死亡が4例あった。15例で寛解が得られたが1年後の無病生存率は50%で、予後は移植時の原病の病勢に依存した。定められた前治療レジメンは関連毒性が少なく、生着率は高いと解釈された(谷本、原田)。

不応性貧血における遺伝子異常およびその分子機構についてのテーマが、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。

6) 被爆後の MDS や二次性 MDS/AML 症例においては AML1 遺伝子の変異が高率にみられ、また G-CSF レセプター発現は AML1 遺伝子による調節下にあることから、MDS と MDS-AML の4例における好中球減少と CD34++ 細胞における G-CSFR 遺伝子発現との関連を検討した。G-CSF 発現は一部の例で低下し、進行期病型では発現異常 (低いか高い) の頻度が高い。低発現例では顆粒球減少の頻度が高かったことなどから、CD34++ 細胞の G-CSFR 発現は顆粒球減少と関連すると考えられた(木村)。

7) DNA メチル化を分子標的として MDS の治療の可能性を探る目的で、メチル化によって不活化される遺伝子群を MDS 細胞で探索した。MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) 遺伝子は、それが不活化されると癌関連遺伝子の変異を増加させるとされる。MDS 65例と急性骨髄性白血病26例で MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を検討すると、MDS では30%でメチル化を認め、RAEB-t、CMML で高率であり、AML では1/16にメチル化をみたのみであった。MGMT 遺伝子のメチル化は患者の生存期間と有意に相関し、予後不良因子であった。今後、発現蛋白量との関連についての検討が必要である(村手)。

8) Survivin は抗アポトーシス分子で IAP 蛋白ファミリーの一つであり、MDS の RA、RAEB、

RAEB-tで高率に発現するがCMMLでは発現していない。この検討過程で、新しスプライスバリエーション (survivin-3B と命名) が同定された。これは intron 3 の一部が exon3B となったもので、survivin が高発現している RA、RAEB、RAEB-t の症例で発現していた (上田)。

9) テロメラーゼ活性の測定には従来 TRAP 法が用いられたが、改良した新しい TRE (telomeric repeat elongation) assay 法を開発した。株化細胞で濃度・時間依存性の伸長反応を確認し、MDS 患者の骨髓単球核で測定した。活性は CMML > RAEB > RA の順であったが、今後細胞分画を加えた上での解析を予定している (石田)。

10) 遺伝性鉄芽球性貧血は、X 染色体上の ALAS-2 遺伝子異常により、原則として男性に発症するが、健全な X 染色体の不活化によって女性に発症することもある。53 歳と 48 歳の姉妹発症例について、HUMARA 遺伝子を用いた X 染色体の不活化パターンを検討した。両者とも両親から同じ X 染色体を受け継いでいたが、X 染色体の不活化パターンが著しく偏っており、このために姉妹が発症したと考えられた (唐沢)。

4. 骨髓線維症

1) 原発性慢性骨髓線維症 (MF) は平成 11 ~ 14 年の 4 年間に 127 例が新たに発症し、年間発症は約 30 例であった。この中、57% で染色体異常がみられた。del (13) が最も多いが特異的な異常ではない。後方視的に収集した 336 例では、染色体異常は予後因子として有意でなく、このことは外国からの報告と異なっていた。前方視的に収集したこの集団について、このことの妥当性を検証する必要がある (原田)。

2) 本症に対する薬物療法で有力なものはまだ知られていない。唯一予後の改善を期待できるのは造血幹細胞移植療法である。昨年度から今年度にかけて行った全国実態調査で把握された 22 例の詳細が集計された。2 年生存は 81% であり、死亡の 4 例は 510 日後までであった。骨

髓の線維化は、10/16 で消失、1 例で減少し、5 例では造血の改善にかかわらず存続した。半数の症例は 50 歳以上で実施されているにもかかわらず、生存率は外国報告例よりはるかに優れた成績であり、我が国では高年齢でも考慮してよい治療選択肢と考えられた (原田)。

3) 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した臨床研究が平成 13 年に開始されているが症例登録の進捗は思わしくない。

5. 骨髓移植・幹細胞・造血領域

1) 同種造血幹細胞移植後の GVHD は約半数の患者に起こり、その制御は重要な課題である。移植早期には抑制性 NK 細胞受容体をもつ NK 細胞が増加して急性 GVHD の、また、その後に増加する抑制性 NK 受容体陽性 T 細胞は慢性 GVHD の制御にそれぞれ重要な役割を果たすと考えられる。このことは、移植後の患者末梢血で、CD158a、CD158b、CD94、NKG2A モノクローナル抗体を用いて、それぞれのマーカーをもつ細胞比率の推移を検討することによって支持された。これらの細胞を効果的に増加させることができれば移植予後の改善に有用と考えられる (今村)。

2) 純化 CD34⁺ 細胞は、IL-3/EPO/SCF 存在下で赤芽球系細胞へ分化増殖する。この系に TNF- α を添加するとグリコフォリン A (GPA) 陽性細胞と陰性細胞が生じ、両者は互いに接着して凝集する。凝集塊には樹状細胞 (DC) が含まれており、CD11c⁺ の DC 細胞が GPA⁺ の死細胞由来の自己抗原を選択的に取り込んでいることから、この過程によって造血における自己免疫と免疫寛容の成立に関与している可能性が示唆された。自己免疫と寛容の機序を探るには幹細胞のレベルから解析する必要があることを示しており、重要な示唆を与えるものといえる (澤田)。

3) 不死化した骨髓ストローマ細胞を用い臍帯血造血幹細胞の無血清培養系によって赤血球を大

量に産生することを試みた。この培養系によって臍帯血 1 人分の CD34⁺ 細胞から輸血用血液 1 単位相当の赤血球産生が可能であるという。不死化ストローマ細胞は telomerase catalytic unit 遺伝子を導入して作製樹立し、赤芽球の増幅には 3 段階のステップを経た。また、同じ系で MDS 患者 CD34⁺ 細胞の赤芽球への増幅率を比較すると、低形成骨髄と正形成骨髄を示す症例で第 1 段階での増幅に明らかな差異がみられたが、第 2 段階での増幅に差はないようであった（新津）。

4) Stem cell growth factor (SCGF) は最近クローニングされた新規の造血因子であり、その血中濃度は骨髄での造血機能を反映するとされる。そこで ELISA 法による血清 SCGF の測定系を確立し、骨髄不全の診断と鑑別における有用性を検討した。再不貧 7 例、MDS 5 例を含む無治療血液疾患 33 例について検討した。血清 SCGF 濃度は、健常者で 13.2 ± 2.6 ng/ml、再不貧では低値、MDS では高値の傾向がみられた。診断や鑑別に有用な可能性があり、共同研究による多数例での評価を計画している（堀田）。

6. 遺伝子治療領域

- 1) 遺伝子導入造血細胞を薬剤によって随意的に増殖する系を X-CGD モデルマウスで検証した。細胞増殖によって遺伝子治療効果が増強することが確認された（小澤）。
- 2) 造血細胞への遺伝子導入にあたって導入効率を高めることは克服すべき重要な技術的な課題となっている。AAV ベクターの作製は煩雑で手間がかかることから、レンチウイルスベクターを用いてパッケージング細胞を作成、AAV ベクタープラスミドのみのトランスフェクションで高力価の AAV ベクターの作製に成功した。これにより CD34 陽性造血細胞への遺伝子導入が可能であった（大西）。

D. 考 察

- 1) 平成 11～13 年度の 3 年間に全国で登録された再不貧症例 8,281 例の個人票は、我が国における再不貧の実態像を全数調査にほぼ等しい近い形で把握したものといえ、今後の参照資料として掛け替えのない大きな意義をもつこととなるであろう。改訂調査票を利用し平成 15 年度以降に収集される見込みの今後のデータとの対比の基礎資料ともなる。
- 2) 免疫抑制療法の評価も重点研究班による前方視的検討が終了し、追跡段階に入った。小児例については既に組織的体系的な検討がなされており、その解析結果に基づいた新しい臨床研究が進められており、薬物療法と造血幹細胞移植療法を一つの視野においた治療体系の確立が目指されている。成人例でも ATG を中心とした免疫抑制療法の全国規模の調査成績が集計され、有効性・安全性の評価がなされるなど治療実態に関する多数例での情報の把握と整理が進められたが、全体像の詳細な把握には至っていない。ATG とシクロスポリン併用の利点や長期的な得失については使用実態下における広範かつ長期追跡を含だ調査の継続が必要と考えられる。
- 3) ATG 製剤を含む免疫抑制療法の反復施行の評価が必要となっており、本班ではアンケート調査によって安全性については懸念されたほどの問題がないことを把握した。この点を取り込んだ治療選択の改訂フローチャートが試案として提出されたが、確定にはなお慎重な臨床成績の収集が必要である。
- 4) 成人再不貧に対する骨髄移植の成績は年々向上してきているが、長期生存者の日常生活を含めた詳しい実態については把握が不十分であることから、近く関連学会と協力して調査する計画である。
- 5) 再不貧の免疫抑制療法後にみられるクローン性造血異常（MDS、PNH、急性白血病）への移行の問題はまだ病態発生が解明されていない重要課題である。小児例での病態移行頻度は 8 年で 14 % との成績が得られている。成人にお

ける移行病態の実態やタイムコースの把握は極めて重要な課題であることから、班ではその検討を計画し、再不貧の多様な自然歴の実像に迫る予定である。

- 6) 再不貧や MDS 症例に検出される微小な PNH 血球の意義について精力的な検討が行われてきた。PNH 血球の存在は造血障害における免疫機序の関与を示唆するとの所見であり、免疫抑制療法の効果を予測する上でも有用な手段となる可能性がある。
- 7) 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もある。本班はこの領域の主導的研究者を擁しており、基礎的研究と同時にベクターの開発、造血幹細胞への遺伝子導入法の検討を行い、臨床応用への基盤となる研究を進めている。
- 8) 自己免疫性溶血性貧血における自己抗体と対応抗原の分子レベルの検討は大きく進歩した。とくに Rh ポリペプチドの抗原構造の解明は本症の発生機序を探る上でも大きな意義をもつ。
- 9) 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は責任遺伝子 PIG-A 変異の発見によって一気に謎が解かれた。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極めて大きい。その研究過程において、PNH と周辺疾患との予測を越えた深い繋がりが明らかにされてきた。最終目標となる遺伝子異常の是正に基づく病態の治療も夢でないと考えられる。PNH クローンに増殖優位性を付与する付加的要因が病態の成立に必要なこと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。平成 11 年度からの日米の PNH 比較研究は両国の代表的研究者によって進められており、さらに国籍を問わぬ国際協力による疾患克服の機運が高まっており、定期的な専門家会議の開催、患者登録、臨床試験の実施などが提案されてきている。
- 10) 不応性貧血 (MDS) は対象疾患の中で最も広範な不明の病態を含んでおり、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。白血病に向かう悪性形質の獲得と骨髄不全という 2 面性をもち、それらの解明は造血機構のあらゆる側面との関わりをもつと予測され、基礎的研究の持つ意義は極めて大きく普遍性も高い。本班からも多数の注目すべき研究成果が発表されてきた。

- 11) 不応性貧血の治療では、低リスク病型に対する免疫抑制療法の有効性を評価する臨床研究が進行中である。最終報告にはまだ時間を要するが、中間集計で安全性と一定度の有効性が確認されたので、計画に一部修正を加えて進捗を促進することとした。重点研究班との共同で、本年度からビタミン K2 と D3 の組合せによる薬物療法の評価も開始した。
- 12) MDS の治療には幹細胞移植が根本的であるが、高齢者を主とする個体背景がその適用を困難としている。そこで骨髄非破壊的前処置による幹細胞移植 (ミニ移植) に期待が寄せられ、本班では高齢者または高リスク MDS を対象とした共同研究を進めている。
- 13) 骨髄線維症についてはこれまでに収集した症例集団によって我が国の病態の特性などが明らかとなった。病因・病態の多くはほとんど不明であり、多くの基礎研究が必要である。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計画開始されたが症例登録が不十分である。骨髄移植が施行された 22 例が収集され、我が国での成績が諸外国より優れており、50 歳以上でも比較的 safely に実施可能との結果が得られた。

E. 結 論

2 期目の初年度に当たって、構成員の一部に異動があり再編成を行った。継続課題の確認と同時に、新しい研究課題の検討と到達目標の設定を行いスタートすることができた。共同研究に重点を置き患者実態の把握などに努めることとし、それぞれ着実な進捗をみた。各個研究も精力的に展開されており、分子レベル・遺伝子レベルでの成果