

200400800 B

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班

平成14年度～16年度
総合研究報告書

主任研究者 小 峰 光 博

平成17 (2005) 年3月

各 位

謹啓 時下益々ご清栄のことと拝察申し上げます。

さて、この度、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 の平成 14 年度～平成 16 年度 総合研究報告書 が出来上がりましたので、ここにお届け申し上げます。ご高覧いただければ幸甚に存じます。

多くの方々のご理解とご支援をいただき、このほど平成 11 年度からの 6 年間にわたる研究期間を大過なく終了させていただくことができました。心から厚くお礼申し上げます。

なお、研究班ではこの期間に集積された研究成果を総括し、臨床活動にお役立ていただけるよう対象疾患について「診療の参照ガイド」を作成し、本報告書に収載いたしましたのでご参照いただきたくお願い申し上げます。

以上、お礼旁々ご挨拶申し上げます。

謹 白

平成 17 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
主任研究者 小 峰 光 博

昭和大学藤が丘病院 内科
〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘 1-30
☎ 045-971-1151 (内線 6336)
Fax 045-973-8833

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班

平成14年度～16年度
総合研究報告書

主任研究者 小 峰 光 博

平成17（2005）年3月

目 次

I	総合研究報告	
	特発性造血障害に関する調査研究	1
		小峰 光博
II	対象疾患の「診療の参照ガイド」	
	再生不良性貧血	21
	Fanconi 貧血	43
	付) 赤芽球癆	57
	溶血性貧血	
	自己免疫性溶血性貧血	75
	発作性夜間ヘモグロビン尿症	99
	不応性貧血 (骨髄異形成症候群)	129
	骨髄線維症	155
III	研究業績リスト	(省略)
IV	論文別冊	(省略)

I 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
平成 14 年度～16 年度
総合研究報告

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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究報告

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

1期目に引き続き第2期であり、主任・分担研究者10、研究協力者22人の同一規模の編成とし、研究の円滑な進行と継続性・一貫性を図った。対象4疾患に変わりではなく、疾患別と横断的領域の分担、重点研究班との連携も同様である。諸調査には関連学会および全国多数の施設の理解と協力を得た。病因・病態発生に関わる基礎的研究と患者実態や治療管理とその成績、長期経過・予後等の臨床的側面の把握に努め、それらに基づいて臨床的エビデンスを集積するよう計画を進めた。再生不良性貧血、不応性貧血(骨髄異形成症候群)の治療についての多施設共同前方視研究の完了をめざしほぼ目標を達成した。我が国における再不貧患者の疫学臨床像を平成11-13年度の調査票および平成14-16年度の新調査票に基づいて集計した。成人再不貧全体の治療成績・予後を把握するために過去10年間の症例を収集し詳細な分析を行った。同様に、造血細胞移植を受けた成人例の長期予後追跡調査によって患者QOLの実態を把握した。班施設による前方視症例登録システムを稼働させた。国際協力の観点から、不応性貧血の日独での病態比較、PNHの日米比較と国際症例登録への参加、治療薬の開発および国際治療研究への関与の検討などに積極的に取り組んだ。また、骨髄不全症の治療に関する国際コンセンサス会議を京都で開催した。その他の多数の共同研究および各個研究において、高水準の重要な知見が集積され発表された。各疾患について、診断基準と重症度基準の見直しと改訂を行い、さらに研究成果を臨床現場に還元する目的で「診療の参照ガイド」を作成した。

分担研究者

浅野茂隆 早稲田大学理工学部 教授
内山 卓 京都大学血液・腫瘍内科 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 謙 大阪大学血液・腫瘍内科 教授
朝長万左男 長崎大学原研内科 教授
中畑龍俊 京都大学発達小児科 教授
原田実根 九州大学病態修復内科 教授
村手 隆 名古屋大学保健学科 教授

A. 研究目的

血液難病(特定疾患)の中、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疾患を対象に、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などについて3年間の研究計画を立て、継続された未解決の課題と新たに設定したテーマに取り組む。成果は医療現場に還元し、患者福祉の向上に役立てる。班研究の組織上の利点を活用し臨床的に有用なエビデンスの形成を目指す。今期の研究目標として、各対象疾患について、①診断基準、重症度基準の点検・見直しと改訂、②多数例を対象とした臨床経過・予後の実態把握、③新症例の登録システムの整備、④検体集中による病因・分子病態研究の推進、⑤多施設共同前方視治療研究の続行と完了、⑥実地臨床に役立つ診療の参照ガイドの作成・公表、のすべてを達成することを掲げた。⑦国際的な視点を重視し、積極的に国際協調を図るよう努める。⑧班研究者が個別テーマに取り組む各個研究も大いに奨励する。これらの研究により次の段階

へ進むための堅牢な基盤を形成する。

B. 研究方法

班の構成は主任研究者1、分担研究者9、研究協力者22、事務局1の計33人とし、地理的、領域別構成にも配慮した。第1期から分担研究者2、研究協力者9人の交替があった。対象4疾患および横断的な小児領域、細胞移植療法、遺伝子解析・遺伝子治療の各領域を分担研究者が担当し、研究を主導し調整する。研究計画では臨床的な調査研究や治療研究に係る共同研究テーマに重点を置いた。研究活動に当たっては、研究の公開性と倫理性に十分配慮する。併行する重点研究班(骨髄異形成症候群に対する画期的治療に関する研究班、主任研究者 三谷絹子)および疫学、基盤研究班等関連する他班および血液学関連諸学会と緊密に連携協力して研究を進める。重点研究班とは合同で班員会議、班会議総会を開催した。

(倫理面への配慮)患者データや検体を用いる臨床研究においては個人情報保護に留意し、患者の権利と自由意思を十分に尊重することとし、必要に応じて施設内倫理審査委員会の承認を得ることとする。とくに治療研究は新GCP基準に、遺伝子解析研究はその基準に沿い、動物実験に当たっては動物愛護の視点到意して行うこととした。

C. 研究結果

今期に行われた研究のうち多施設共同研究を中心として、対象疾患毎に主なテーマと成績の要点を述べる。個別研究の多くについては、年次毎の総

括・分担研究報告書に記載したので、ここでは省略する。

1. 再生不良性貧血

- 1) 臨床調査個人票の集計:平成 11~13 年度に送付された臨床調査個人票計 8,281 件のデータを電子媒体入力し、14 年度に集計した。新規登録 1605、更新 6676 人であり、男 40%、女 60%、20 代と 70 代に緩やかなピークをもつ。特発性 91%、二次性 2%、特殊型 7%であった。治療と反応、経過、予後等については情報が得られない。平成 14 年度の制度改正に伴い、認定基準の手直しを行い、臨床調査個人票(新規用と更新用)の作成、軽快者の枠付け等について検討した。改訂後に新調査個人票を用いて認定された患者の電子入力データの研究目的の利用について、平成 16 年 12 月に研究計画書を提出して承認された。新制度下の平成 15 年に新規登録された 315 例と更新された 3,734 例の計 4,049 例について集計できた。また、15 年に新規登録され、16 年に更新された 48 例については年度を越えて連結することが可能であったので、別途予備集計を試みた。集計成績は総括研究報告書に記載した。今回の登録例には軽快者と判定された患者は含まれないと理解される。このデータは全数調査に近い画期的な資料であり、その有効利用は極めて重要な課題であると考えられることから、今後経時的に追跡調査が可能となると思われ、資料の価値は一層高まると考えられる。
- 2) 免疫抑制薬の組合せによる免疫抑制療法の多施設共同前方視研究(重点研究)が完了し追跡調査が行われ、集計結果がまとめられた。成人重症再不貧 101 例に抗胸腺細胞ウマグロブリン(ATG)とシクロスポリン(CyA)が投与され、G-CSF 併用が半数に割り付けられた。6 か月後の有効率は 70%で G-CSF 併用による差はなく、4 年生存率は 89%で両群に差はなかった。4 年までの再発は G-CSF 非併用で 36%、併用で 15%であり、併用群で 3 例の 7 番染色体異常が出現した。MDS・PNH・AML などクローン性造血異常への移行は非併用で 2 例、併用で 3 例に認めた。我が国で初めて行われた重要な試験であり、今後さらに長期にわたる追跡調査が必要である。
- 3) ATG 製剤を中心とする免疫抑制療法の施行実態を把握する目的で行われた全国調査の結果がまとめられた。454 施設中 200 施設から 15 歳以上の 447 例について回答が得られた。中等症が 35%、重症・最重症が 65%で、63%で CyA が併用された。6 か月での有効率は 54%、調査時点での生存率は 86%であった。診断から治療までの期間が治療効果と関連した。CyA 併用は 6 か月での有効率を高めるが、有効例で再発率が高く、生存率の改善には至らないことなどが示唆された。
- 4) 免疫抑制療法に不応または再発した症例に対す

るダナゾールの有用性評価のための多施設共同前方視治療研究の結果がまとめられた。ダナゾールを 300mg/日、12 週投与した。15 例中 6 例に部分寛解を得た。有効例は微少 PNH タイプ血球が陰性で免疫抑制療法に不応の女性例に多いという特徴がみられた。

- 5) 後方視的症例収集による成人再不貧の実態把握は、我が国での成人再不貧診療の具体的かつ詳細な資料を集積し、今後の比較標準とするため平成 15 年度に開始され、16 年度に集計された。対象は我が国において免疫抑制療法が認可された 1995 年以降の診断例で、重症度によらず全症例を対象とした。対象施設を IRB の承認を得た班研究者施設に限り、詳細かつ信頼度の高いデータを収集できた。これまでに 13 施設から 225 例が収集され、199 例を解析した。特発性が 90%、20 代と 60 代にピークがあり、stage2 と 4 が目立つ。観察期間中央値は 2.8 年であり、5 年生存率は 86%、治療別有効率は、ATG+CyA±G-CSF が 82%、CyA 単独は 49%、前者での有効率は重症度および年齢層による差異が少なく、再発率は 18.3%であった。MDS/AML、PNH などクローン性造血異常への移行は 2.0%であり、欧米の報告より低率であるなど我が国の特徴として注目すべき結果が得られた。資料の収集をさらに徹底し、詳細な解析によって比較標準集団としての位置づけを不動のものとする必要がある。また追跡調査の意義がある。
- 6) ATG を含む抗リンパ球製剤の再投与の安全性と有効性について班施設を中心に再度調査を行った。今回は対象は成人(15 歳以上)症例とした。回答のあった 33 施設中 13 施設(39%)で再投与の経験があり、36 例の経験が集計された。反復投与の有効率(部分寛解以上)は 42%であり、初回と再投与時とで有害事象に有意な差を認めなかった。有効例のほとんどは初回投与にも反応を示しており、再投与までの間隔は 6 か月~2 年であった。この結果から反復投与と自体の安全性については少なくとも著しい問題はないと考えられた。
- 7) 小児再不貧例の予後の改善を把握するために、1988~1993 年の 369 例と 1994~1998 年の 391 例の追跡調査を行い、重症度別に生命予後を比較した。最重症~軽症のすべての重症度区分において、二つの時期で長期生命予後は著しく改善していることが示された。これには有効な免疫抑制療法の導入、非血縁者間骨髄移植治療、MDS への移行例の減少などが主な要因として寄与すると考えられた。
- 8) 小児再不貧で、ATG、CyA、ダナゾールの併用で治療され、染色体異常のない 113 例を前方視的に追跡し、長期経過後の MDS/AML への移行頻度を検討した。G-CSF 投与はランダムに割り付けた。8 年後の累積移行率は 14±4%であり、クローン性造血異常への移行の危険因子として免疫抑制療法への不応と G-CSF 製剤の長期投与の 2 項目が抽

出された。

9) 同種造血幹細胞移植を受けた成人再不貧患者の長期予後と QOL を把握し、移植治療の長期的実態を明らかにする目的で、造血細胞移植学会と共同で全国追跡調査を平成 15 年度に行った。1991 年から 2001 年までに移植を受けた成人例を対象とし、41 施設から 138 例の回答が得られた。生存率は 12 年で 83% であり、慢性 GVHD の累積比率は 34%、免疫抑制薬を中止したのは 6 年後までに 42% であった。後期合併症では感染が多く、その他の合併症も 6-10% に認め、患者の QOL に強く影響した。二次発癌は 4 例 (3.1%) であった。長期生存者の QOL は概して良好であることが判明したが、約 10% では身体面での QOL 低下がみられた。

10) 成人再不貧症例のセントラルレビューを含む前方視症例登録システムを構築した。これまで前方視症例登録が行われているのは小児を対象としたもののみであったことから、班研究者施設を中心に登録体制を整備する必要性が認識され、平成 15 年度から開始した。これまでに 20 例が登録され、骨髄のセントラルレビューの他に研究的な検索項目も組み込むものとした。症例の集積状況をみて、治療に関する臨床研究も計画しており、現在中等症に対する CyA 療法の前方視研究が検討されている。

11) 再不貧 68 例と MDS44 例における PNH タイプ血球の出現と顆粒球のクロナリティを併せて解析し、免疫抑制療法の有効性と対比した。PNH 血球陽性例の造血は多クローン性であることが多く、免疫抑制療法への反応も良好であったことから、PNH 血球の存在は病態発生に免疫機序の介在を示唆する有力な所見の一つと解釈される。

12) 赤芽球癆は、再不貧の特殊病型の一つとして本班では位置づけており、従来から研究対象として取り扱ってきた。しかし、再不貧より頻度が低く、我が国での実態についてはまとまった成績が著しく限られていることから、班研究者施設の経験例を収集してデータベース化し、解析することとした。平成 16 年度に開始し、1990 年以降に診断された 15 歳以上の成人例を対象とした。これまでに 129 例が把握され、詳細な資料が 99 例で得られた。併せて診断基準と病型分類案を提示した。慢性特発性病型は 34 例であり、今回はそれを集計した。初回治療の有効率は CyA 80%、PSL 60%、CY 0% であった。観察期間中央値は 3.2 年であり、再発率は CyA 36%、PSL 56% であった。寛解維持率、寛解持続ともに CyA が優れた結果を示し、第 1 選択薬と考えられたが、本症の長期管理には多くの問題が存在することが判明した。これらの知見に基づいて診療の参照ガイドの作成に当たった。

13) 我が国の Fanconi 貧血例における分子病態の解明が引き続き体系的に進められた。G 群に属する 10 家系では 2 種の founder 変異に由来するこ

とが判明した。また、FANCA 異常の 27 家系で変異の詳細を同定した。一部に reversion 変異を認め、造血の長期維持がみられた。本症にみられる MDS/AML の発症の分子機序を検討するために、プロモーターのメチル化亢進による腫瘍抑制遺伝子の失活の可能性を検討した。11 例中 8 例の骨髄で、検討した 3 遺伝子のいずれかのプロモーター領域のメチル化亢進がみられた。

14) 難病医学研究財団主催で、平成 16 年 9 月に京都市において「骨髄不全症候群の治療に関する国際コンセンサス会議」を開催した。再不貧、不応貧、PNH とその周辺病態をテーマとし、外国人招聘者 8 人、我が国の発表者 7 人、他に班研究者等 30 人が参加し、現状におけるこれら病態の理解と治療法の選択基準について共通認識と合意の形成に努めた。その要約は近く英文誌に掲載の予定である。

2. 溶血性貧血

1) 平成 13 年度に東京で開催した難病医学研究財団主催の国際シンポジウム「PNH と近縁疾患」を機に国際協調による PNH 研究の促進が図られる気運が生じ、平成 15 年 5 月の Duke 大学でのシンポジウムの機会に国際 PNH 専門家会議 (I-PIG) の結成が提案されて発足し、同年 12 月と平成 16 年 12 月に会議が San Diego で開催された。日米欧の研究者が中心となり、国際症例登録プログラムの構築および抗補体 (C5) ヒト化免疫グロブリン製剤の国際共同臨床治験の計画が立案されるなど具体的な活動が開始されるに至った。なお、東京での国際シンポジウムの記録は、Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders ; Molecular Aspects of Pathogenesis として Springer-Verlag 社から 2003 年に単行本として刊行された。

2) PNH 患者の臨床病態と自然歴に関する日米共同比較研究によって本邦例 209 例、米国例 267 例が解析され結果が刊行された。発症・診断年齢、臨床像、PNH 血球比率の推移、合併症、予後等における両国間の差異の存在が確認された。経過に伴う PNH クローンの推移も解析された。我が国では米国に比し、発症年齢が高齢側に幅広く、骨髄不全が前景に立つ例が目立ち、米国では溶血発作や血栓症で発症する頻度が高かった。死因における血栓症の寄与率も米国で高い成績が確認された。50% 生存期間は両国とも約 25 年で同等であった。

3) PNH における PIG-A 遺伝子異常の検討が進められ、変異クローンの拡大・増殖の機序について広範な実験的研究が行われた。単一の異常クローンによる長期間の造血支持が示された。変異クローンの優勢化には自己 T リンパ球による幹細胞障害からの逸脱の可能性の他に、細胞増殖に関わる転写促進因子の遺伝子 (HMGA2) の追加変異が関与

する可能性が詳細な分子遺伝学的検討によって示された。

4)平成15-16年度にヒューマンサイエンス振興財団の支援を受けて、PNHにおける血管内容血の抑制薬の可能性を持つものとしてRNAアプタマー分子の探索が日米共同研究として進められた。C8およびC9補体成分を抑制する作用の強いRNAアプタマーがSELEX法を用いて進められ、有望な分子種がクローニングされている。

5)自己免疫性溶血性貧血(AIHA)については、検体集中による患者赤血球に結合したIgG自己抗体の定量を行い臨床所見との対応を検討してきた。今回Coombs試験陽性および陰性AIHAが疑われる症例について赤血球結合IgGのサブクラスをELISA法で検討した。臨床所見から31例中16例がAIHAと考えられ、各8例がCoombs陽性と陰性AIHAであった。そのIgGサブクラスは後者ではIgG3がIgG1より多い傾向であり、IgG3が赤血球当たり14分子以上ならCoombs陰性AIHAの可能性が高く、29分子以上ならCoombs陽性AIHAである可能性が高いことが示唆された。

6)自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の病因となる自己抗体はしばしばRh血液型抗原を認識する。Rh血液型は立体配位によって決定されることから、Rhポリペプチドの遺伝子構造研究と変異遺伝子による発現の変化を検討した。Rhポリペプチドの膜表面ループの立体構造が形成するミモトープを想定し、外来因子との交差反応性を示す構造を探る試みを続けた。その結果、抗Dと抗E抗体に共通して反応性を示すコンセンサス配列と各抗体に特異的な配列の存在が示唆された。

3. 不応性貧血(骨髄異形成症候群)

1)MDSの新症例の登録を班施設から引き続き継続しており、平成15年までに362例が登録されデータベース化されている。FAB分類と新WHO分類によって再分類を行い、染色体異常、異形成所見、合併症などについて基本集計を行い、また予後因子の検索を行った。これらの臨床像は平成9年までに登録された1,002例での成績と類似点が多いことが確認された。

2)小児のMDSには成人と異なる特徴があり、小児血液学会MDS委員会は前方視登録を進め1999年から220例が把握された。全例についてセントラルレビューを行い病型診断などを行った成績が整理された。

3)我が国の不応性貧血症例(MDSのRAに相当する)は、欧米と比較して低年齢傾向があり病態の相違が注目されることから、班研究者の2施設とドイツ研究者[Dusseldorf大]とで共同鏡検を行い、形態異常所見の判定基準の共通性を確認の上で、病型比較を行った。その結果、本邦例では形態異常が軽度なRAの比率が高く、年齢中央値が低く、血小板減少例が多く、生存期間が長いなどの諸点

で有意差が認められた。我が国のRAで免疫抑制療法の有効率が高い傾向があることと関連する可能性があり、再不貧と不応性貧血との異同・重複の問題とも絡み極めて重要な問題を提起している。

4)低リスク病型に対するシクロスポリン単独による免疫抑制療法の安全性と有効性を評価する前方視多施設共同研究を実施し、平成16年3月に登録を終了した。計22例が登録された。汎血球減少を示し形態異常の軽度な例が多い。24週の経口投与で効果判定し有効例ではさらに8週続け、効果が持続する場合を有効とした。評価可能であった19例中11例(58%)に血球改善効果がみられ、貧血と血小板減少に対して高い改善効果がみられた。1例で重篤な感染をみたが、白血球移行例はなかった。年齢、性、血液・骨髄所見と治療反応性との間に明らかな相関を認めなかった。

5)高齢者および高リスク病型の骨髄異形成症候群患者に対するフルダラビンとシクロホスファミドによる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の臨床第I/II相多施設共同研究で、7例が登録され6例で移植が行われた。3例で完全キメラが形成され、3例でMDSクローンが残存した。生着した3例は寛解し生存中であることから、芽球がコントロールされている高リスクMDSに対して有効な治療法となりうると考えられ、期間を延長して研究を続ける予定である。

6)小児MDSには遺伝的背景を持つものがある。Down症に発生するMDS/AMLとtransient myeloproliferative disorderでは全例にGATA-1遺伝子変異をエクソン2に認めた。

7)多数の個別研究によって、MDSにおける分子病態および遺伝子機能の解析、細胞生物学的研究が多面的に進められ、多数の重要な知見が得られた(詳細はここでは省略する)。

4. 骨髄線維症

1)平成9年度の全国調査(10年間の発症例)322例と平成11-15年までの新発症175例を合わせた497例の追跡調査を行った。移植治療の対象となりうる70歳未満の症例の予後因子を解析し、①全身症状、②貧血(10g/dl未満)、③末梢血芽球1%以上、が抽出され、これによって予後の層別が可能であることから、重症度基準の設定に際しても有用な因子となり得ると考えられた。

2)根治的治療法として唯一のものと考えられる同種骨髄移植の我が国における実施状況と成績把握のため全国調査を行い、計22例が把握された。半数は50歳以上で行われており、線維化の消失および造血機能の改善とともに、欧米の成績に比し優れた生存率が得られていた。

3)病因・病態の実験的解明には好適な実験モデルが必要である。個別研究としてモデルマウスの作成が試みられた。トロンボポエチン過剰発現マウ

スにおいて骨髄の線維化が生ずることを認めた。また、患者 CD34 陽性細胞を NOD/SCID マウスに移植する系で、生着によりヒトに極めて近似した骨髄線維化や髄外造血の出現が観察された。この系は動物モデルとして病態解明とともに薬物療法の効果の検討などにも利用可能と考えられた。

D. 考 察

1. 疾患領域別の研究成果の意義について

1) 再生不良性貧血領域

我が国で重症再不貧に対する免疫抑制療法が一般化して 10 年が経ち、また骨髄移植療法が確立してから 15 年が経過し、新しい医学潮流が定着したといえる。それらの治療成績を把握し、現状を分析して今後の問題を整理すべき時であるとの認識から、今期の研究計画においてはそれらに関わるテーマを広く取り上げ、調査研究を推進した。小児科領域では計画的な症例把握が早期から行われていたのに対し、成人患者での実態は把握しきれていないきらいがあった。約 10 年間の後方視的症例収集により、再不貧の 8 年生存率が約 80%であることが判明した。次いで行われた前方視ランダム化試験における成人重症再不貧 101 例での 4 年生存率も 89%であり、両者はほぼ同等の好成績であった。同様に、造血細胞移植療法を受けた全国の症例追跡においても 10 年生存率が 83%と高い水準の成績が得られ、長期経過後の QOL も概して良好との成績であった。これらの成績は免疫抑制療法前と比べてまさに隔世の感を持たせるに足るものである。

免疫抑制療法の反復施行に関する安全性についても臨床現場での隠れた経験が整理された。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用性についての臨床試験成績が整理されたことも治療選択の幅を広げることにつながるが、それらの承認への途を拓くための努力が今後必要となろう。免疫抑制療法の治療反応性には HLA タイプや微小 PNH 血球陽性などの関与が明らかにされた。また、自己細胞障害性 T 細胞が認識する抗原の検索によって興味ある成績が得られ、病態発生の解明に着実な歩が進められた。

免疫抑制療法では、寛解後にも再燃・再発のほかに MDS・PNH・AML などクローン性造血異常への移行が問題となる。今回の調査では再燃は 20%、病像移行は数%など、欧米に比し低い値が得られたが、正確な実態把握のためにはさらに長期にわたる追跡が必要である。診断における不応性貧血の一部との現状では不可避の重複や鑑別の問題、病態発生の多様性の解明、未評価の治療法の体系的検討などには、今期に開始したセントラルレビューを含む前方視症例登録システムの円滑な運用が将来大きな力となると考えられる。

再不貧の特殊型としての Fanconi 貧血は遺伝子異常に起因する先天性病型であり、造血不全の

分子機構の解明に向けて多くの成績が加えられた。また、近縁疾患である赤芽球癆の実態調査が行われ、基本的臨床像と治療上の問題点が明らかにされた。

我が国における患者の全体像を把握するうえで、特定疾患治療研究の認定に用いられる臨床調査個人票の有用性は謂を待たない。その研究目的への利用の途が拓かれたことは今後多大の意義を持つ。患者毎の年度を超えた連結データの利用によって、これまで不可能であった長期におよぶ患者実態の把握分析が現実のものとなり、信頼度の高いデータソースとして利用されるであろう。

2) 溶血性貧血領域

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の分子病態解析は著しい進展を示し、病因遺伝子 PIG-A 変異の発見に引き続き我が国から多数の貢献がなされた。変異クローンの増殖拡大の機序が引き続き大きなテーマとなっている。変異幹細胞の免疫的攻撃からの逸脱と増殖優位性の二次的獲得の 2 面が主として追求され、それぞれに実験的根拠が示されているが、最終結論はまだ未決着である。PNH タイプの血球は再不貧、不応貧、骨髄線維症などの近縁疾患でも少数がしばしば検出されることから、その出現機序とクローン拡大の病態の解明は予測を超えた広範な影響力を持つ可能性があると考えられる。

PNH を特徴づける血管内溶血、骨髄不全、血栓形成は、適格な治療法がなく保存的治療によらざるを得なかった。最近、補体活性を阻害する抗体製剤が開発され、前記の国際協調に立脚した国際治験の動きが活発化しており、我が国としても明確な対応が求められる。同じく国際症例登録による PNH の自然歴把握の共同研究計画もこのほど実施に移された。PNH 研究の国際協調には国際 PNH 専門家会議 (I-PIG) が主導的役割を演じており、我が国の研究者も積極的に関わっている。

自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の治療には、副腎皮質ステロイド薬を主体とする治療が現在もなお主流であるが、免疫系に作用する新しい薬剤の開発に伴ってそれぞれ評価と適切な位置づけが必要となろう。検体集中による赤血球結合 IgG の定量とサブクラス測定を続け、Coombs 陰性 AIHA の診断に大きく貢献した。病因研究として自己抗原として重要な Rh ポリペプチドの分子生物学的研究が続けられ、患者抗体によって認識される Rh ポリペプチド構造についても著しく知見が深められた。

3) 不応性貧血 (骨髄異形成症候群) 領域

狭義の不応性貧血は、骨髄異形成症候群 (MDS) に含まれる一病型であるが、本班では MDS 全体を研究対象としている。本症は遺伝子変異、シグナル伝達異常、転写因子、アポトーシスなど多面的な視点からの究明が続けられているが、まだ基本的・普遍的な原因となる分子異常は明らかにされ

ておらず、造血細胞移植を除いて、薬物療法にもみるべきものがない現状にある。症例登録が継続され、追跡調査を重ねつつ解析されてきた。治療については、本班が主体となり、狭義の不応貧を中心とする低リスク病型に対する CyA の効果と安全性を検証するための臨床試験が行われ、予定期限を終えて集計されたことは特記に値する。血球改善効果は 58% にみられ、血球減少の持続的な改善が得られた。原疾患を考慮すれば安全性にも著しい問題はないと判定された。これは欧米での 30% 内外の有効率に比し良好な成績であるが、上記のような病型分類上の我が国の特徴と表裏の関係にある可能性が考慮される。高齢者や他臓器合併症を持つ場合などの高リスク病型では通常の下記の条件下での造血細胞移植が不適切であることから骨髄非破壊的前処置を用いた移植療法の検討が続けられている。登録の進捗が予測を下回っているが、これまでに得られた上記の成績によれば、適応症例では有用性を期待できる治療法の一つとなり得ることが示されたといえる。各個研究による分子病態研究は引き続き活発に進められており、国際水準を行く研究として内外に発表された。それらの趨勢を反映して、平成 17 年 5 月には、長崎市で朝長万左男班員が会長となり第 8 回国際 MDS シンポジウムが 4 日間の日程で開催される。

4) 骨髄線維症領域

対象疾患として取り上げられてから 9 年を経た。多数例の把握と定期的な登録を呼びかけ、500 例に及ぶ多数の症例がデータベース化された。この数の症例集団は海外にも類例をみない貴重なものである。定期的に追跡調査が行われ、臨床指標の中から有意な予後因子が抽出された。これにより症例毎の予後予測が可能となったが、併行して前方視的な検証が必要である。本症に対する有効な薬物療法はまだまったく未確立といえるが、骨髄移植を実施した 22 例の解析から 50 歳以上の高齢者においても比較的 safely 行うことができ、成績も欧米に比し優れたものであるとの成績が把握された。好適なマウスモデルの作製にも成功したので、今後病態研究や薬物治療研究への応用が期待される。

以上のように、対象 4 疾患について多数の研究テーマが計画的に検討・立案され、そのほとんどが所期の目標を達成して研究期間内に終了したか、開始された。成績の多くは日常臨床において、診断・予後判定・治療法選択などの臨床判断に役立つ有用な資料として現場に還元されるべきと考えられることから、各疾患について「診療の参照ガイド」を作成・公表することとした。このことにより未解決の課題や今後取り組むべき事項についての問題点の整理が促された。

2. 達成度について

研究目的の①～⑧の項目に挙げた目的はほぼ満足できる水準で達せられたと考える。したがって達成度は 95% 程度と表現できる。それらは主として臨床研究および治療研究などの共同研究に関わるテーマについて総括したものであり、班研究者のみでなく多くの関連施設および関連学会の理解と協力の上になされたものであることはいふまでもない。病因解明に関わる各個研究や共同研究についての達成度を測ることは難しい。治療研究について、班を中心に前方視的に立案した計画がほぼ予定通りに期間内に完了できたことは、それを支える基盤となる環境的な要因が次第に整備されてきて、実施しやすくなったことも考慮する必要がある。

今期の最終目標として、各疾患についての「診療の参照ガイド」の作成・公表を掲げてきたが、期限内に編集作業を終了することができたので、本総合研究報告書に収載することとした。

今期の研究活動とその成果について平成 17 年 3 月に事後評価がなされた。学術的評価、行政的評価ともに平均を上回る高い評価が得られた。研究が着実に、計画的組織的に進められ目標がほぼ達成された点が評価されたと考えられる。

3. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

この 3 年間に班研究者が行った研究発表は 921 件であり、うち原著論文は 610 (欧文 584) を数えた。研究成果の内容は、臨床的なものから造血に関連した細胞生物学、遺伝子変異、シグナル伝達、分化成熟、増殖制御、アポトーシス、それらに対するサイトカインや薬物の影響など極めて広範なテーマを含んでいる。共同研究による臨床研究の多くは、国内・国際学会で発表され、一部は論文発表ないしその過程にある。研究の多くは国際水準をゆくものであり、一流の国際誌に発表され、高く評価されている。国内学会においても研究成果はシンポジウム・ワークショップなどに取り上げられて広く参加者に伝達され、大きな影響力を発揮してきた。

平成 16 年 9 月には、再不貧、不応性貧血、PNH を中心とする骨髄不全症候群の治療に関するコンセンサス会議を国際的な研究者を招聘して開催した。そこで我が国における最近の調査成績が提示され、欧米諸国での成績と対比し、共通認識の形成を目指して討論が行われた。

再不貧について免疫抑制療法が一般化してからの 10 年間の我が国の治療実態と成績が詳細に把握されたことは、今後の問題点の整理と治療法選択に当たっての臨床的な根拠を確かなものにする意味でも大きな意義があったと考える。骨髄移植をはじめとする造血細胞移植療法の成績についても同じく長期成績が把握され、再不貧の予後が著しく改善した事実が改めて証拠立てられた。今後、いわゆる軽快者の枠に入る症例の実態

把握が具体的な問題として浮上してくるであろう。

PNH 研究において我が国の研究者が貢献した部分は病因遺伝子 PIG-A の発見を含めて極めて大きいものがある。平成 13 年度の国際シンポジウムを契機に国際協調の動きが生じ、平成 15 年の国際 PNH 専門家会議(I-PIG)の結成につながったことは前述のとおりである。その結果、国際 PNH 症例登録プログラムがこのほど始動し、併せて補体阻害薬の国際治験計画が稼働の運びとなっている。我が国もその一員として積極的に参加できるよう当局の理解を求めたい。

不応性貧血については、医学研究としての免疫抑制療法の有効性評価のための研究が終了した。その成績は海外からも注目されているが、その理由の一つに我が国における狭義の不応性貧血の病態特性が挙げられる。その点で血球の形態所見の判定基準について国際比較をした試みは重要な意義をもつ。また、このことは再不貧血の一部と不可避的に重なる境界域の病態の本質論にもつながる課題であり、今後引き続き検討を要する重要テーマである。

平成 14 年度に特定疾患治療研究制度が改正された。該当疾患である再生不良性貧血について、当局の指導の下、診断・認定基準の改訂、重症度基準の見直し、調査個人票の作成、軽快者の枠付け等の作業に全面協力したことはもちろんである。平成 15-16 年度に登録された再不貧血患者の入力データが研究目的の利用に開かれたことは大きなエポックである。今後の有効利用に向けた研究者側の工夫も求められることになろう。

今期の研究活動の最終プロダクトとして各疾患の診断基準と重症度基準の見直しと改訂および「診療の参照ガイド」の作成・公表を掲げている。後者の試みはこれまでになかった規模のものであるが、今期の調査研究で得られた成績をフルに活用し、臨床現場での患者管理に活用できる現実的なものに仕上げるべく努力を傾注した。診断基準・重症度基準についても 4 疾患、7 病型について全体の整合に配慮して改訂した。もちろん疾患の定義や枠付けに大きな変更は加えていない。臨床の場において広く利用されるものと期待される。

4. 今後の展望について

対象の 4 疾患は依然として血液難病を代表するものであり、なお未解決の課題が多数残されている。再生不良性貧血については、過去 10 年間で治療成績は格段の改善が得られるにいった。現行の免疫抑制療法および造血細胞移植療法の下においてもなお不応・再発/再燃、病態移行の問題がほとんど未解決である。それぞれに改善の余地も多々残されている。病因・病態発生の真相は、治療成績の飛躍的な改善とは裏腹に、解明と

は程遠い距離にあるといわざるを得ないのが現状である。

不応性貧血、自己免疫性溶血性貧血や PNH などの後天性溶血性貧血、骨髄線維症においては、安全で確実な薬物療法の端緒すらみえていないというのが、極言とはいえ、該当する状況にある。これらのどの疾患についても根本治療の開発・導入にはなお一層の努力が必要であろう。その実現には一層の財政的支援と優れた人材の投入が不可欠である。

それまでは、臨床に携わる者として、患者福祉の向上に資する良質のエビデンスをさらに集積し、最良の医療を着実かつ適切に現場に還元することを最重要使命とすべきと考えられる。

5. 研究内容の効率性について

班研究の効率性を適切に評価することは困難であると考えられる。それは、患者実態の把握や治療成績・予後の把握や QOL 評価など臨床現場に根ざした調査研究という側面と同時に、難治性疾患であるこれら病態の原因を究明し、有効な治療法の開発も併せて求められているからである。後者の側面はそもそもが時間と労力を区切った枠の中ではなかなか成就しがたい難事業だといえるからである。

しかし、新しい治療法の導入に伴う年単位でみた患者実態の変化や予後の改善を調査研究によって適切に把握し、さらに希少疾患であるこれら難病に対する新規治療法の臨床評価を行うなどの実際の側面における班研究の効率性はかなり高く優れたものであると考えられる。

疾患の疫学や臨床病態など日常臨床に直結する継続的なテーマは、何らかの機関が代行して恒常的に行うべきだとする考え方もあり、それを担う組織として関連学会を挙げる者もいる。希少難治性疾患の究明は、しばしば病因・病態研究においてパラダイムシフトを引き起こす新知見をもたらす可能性を秘めており、常に鋭敏な観察者の関心の下に置くことが望ましいであろう。したがって、班研究の効率性については、患者福祉・医療サービスの視点と同時に医学研究の観点からの複合された評価が望まれると考える。

E. 結 論

今期のはじめに設定した研究課題と到達目標は概ね計画に沿って進められ達成された。対象疾患は複数であり、腫瘍性血液疾患以外の代表的な難病ばかりである。病因解明や新規治療法の開発はもとより、未解決のまま残された課題も少なくないが、その究明には臨床的、基礎的両面からのアプローチが今後とも一層必要である。班研究組織の利点を活用した臨床研究、ことに治療研究における多施設共同研究の基盤が整い実施に移されたが、なお多くの困難がある。研究成果を集約

する意味で、診療の参照ガイドを作成し臨床現場に供することとした。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 欧 文

原著論文による発表	584 件
レビュー等の発表	15 件
口 頭 発 表	21 件
2) 邦 文	
原著論文による発表	26 件
レビュー等の発表	242 件
口 頭 発 表	33 件

そのうち主なものを以下にリストアップする。

論文発表

欧文原著論文

- Adachi D, Asano S, Yamashita T, et al.: Heterogeneous activation of the Fanconi anemia pathway by patient-derived FANCA mutants. *Hum Mol Genet* 11, 3125-3134, 2002
- Kojima S, Ohara A, Tsukimoto I, et al.: Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood* 100, 786-790, 2002
- Kojima S, Kato S, Kodera Y, et al.: Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors. The Japan Marrow Donor Program. *Blood* 100, 799-803, 2002
- Ohga S, Kojima S, Tsukimoto I, et al.: Treatment responses of childhood aplastic anemia with chromosomal aberrations at diagnosis. *Br J Haematol* 118, 313-319, 2002
- Matsuda A, Bessho M, Mori S, et al.: Diagnostic significance of serum soluble transferrin receptors in various anemic diseases: the first multiinstitutional joint study in Japan. *Haematologia* 32, 225-238, 2002
- Otsuki T, Nagashima T, Ozawa K, et al.: Phosphorylation of Fanconi anemia protein, FANCA, is regulated by Akt kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 291, 628-634, 2002
- Ishiyama K, Karasawa M, Nakao S, et al.: Aplastic anaemia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 117, 747-750, 2002
- Kudo K, Kato K, Kojima S, et al.: Successful engraftment of unrelated donor stem cells in two children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT). *J Pediatr Hematol Oncol* 24, 79-80, 2002
- Ohara A, Kojima S, Tsukimoto I, et al.: Evolution of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in children with hepatitis-associated aplastic anemia. *Br J Haematol* 116, 999-1010, 2002
- Kojima S: Aplastic anemia in the Orient. *Int J Hematol* 76, 173-174, 2002
- Iwamoto S, Kumada M, Kajii E, et al.: Rat encodes paralogous gene equivalent of human histo-blood group ABO gene: Association with antigen expression by overexpression of human ABO transferase. *J Biol Chem* 277, 46463-46469, 2002
- Kamesaki T, Iwamoto S, Kajii E, et al.: A new mutation detected in RhAG of a Japanese family with Rh(mod) syndrome may form a longer RhAG protein. *Transfusion* 42, 383-384, 2002
- Kumada M, Iwamoto S, Kajii E, et al.: Entire sequence of a mouse chromosomal segment containing the gene Rhced and a comparative analysis of the homologous human sequence. *Gene* 299, 165-172, 2002
- Omi T, Takahashi J, Kajii E, et al.: Isolation, characterization, and family study of DTI, a novel partial D phenotype affecting the fourth external loop of D polypeptides. *Transfusion* 42, 481-489, 2002
- Nishimura J, Kanakura Y, Kinoshita T, et al.: Long-term support of hematopoiesis by a single stem cell clone in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 99, 2748-2751, 2002
- Murakami Y, Nishimura J, Kinoshita T, et al.: Inefficient response of T lymphocytes to glycosylphosphatidylinositol-anchor-negative cells: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 100, 4116-4122, 2002
- Yamauchi T, Shirasaki H, Ueda T, et al.: Pure red cell aplasia developed into myeloproliferation with myelodysplasia and subsequent leukemia after cyclosporin A therapy. *Int J Hematol* 75, 514-518, 2002
- Takeshita A, Shinjo K, Ohnishi K, et al.: Erythropoietin receptor in myelodysplastic syndrome and leukemia. *Leuk Lymphoma* 43, 261-264, 2002
- Kuramoto K, Ban S, Kimura A, et al.:

- Chromosomal instability and radiosensitivity in myelodysplastic syndrome cells. *Leukemia* 16, 2253-2258, 2002
20. Ito M, Yago K, Tohyama K, et al. : Reversible acceleration of disease progression following cyclosporin A treatment in a patient with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 75, 302-304, 2002
 21. Ogata K, Nakamura K, Tohyama K, et al. : Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 100, 3887-3896, 2002
 22. Miyazaki E, Kato J, Niitsu Y, et al. : Denatured H-ferritin subunit is a major constituent of hemosiderin in the liver of patients with iron overload. *Gut* 50, 413-419, 2002
 23. Tsurumi S, Omine M, Mitani K, et al. : N-ras and p53 gene mutations in Japanese patients with myeloproliferative disorders. *Am J Hematol* 71, 131-133, 2002
 24. Ueda S, Ikeda H, Kanakura Y, et al. : Constitutive activation of c-kit by the juxtamembrane but not the catalytic domain mutations is inhibited selectively by tyrosine kinase inhibitors STI571 and AG1296. *Int J Hematol* 76, 427-435, 2002
 25. Tsutsumi Y, Tanaka J, Imamura M, et al. : Analysis of T-cell repertoire and mixed chimerism in a patient with aplastic anemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 118, 136-139, 2002
 26. Sato N, Okamoto S, Ikeda Y, et al. : Recurrent acute myositis after allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplasia. *Hematology* 7, 109-112, 2002
 27. Mishima Y, Terui Y, Ozawa K, et al. : New human myelodysplastic cell line, TER-3: G-CSF specific downregulation of Ca⁺⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV. *J Cell Physiol* 191, 183-190, 2002
 28. Wang H, Omine M, Nakao S, et al. : Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 100, 3897-3902, 2002
 29. Matsuda A, Kishimoto K, Bessho M, et al. : Long-term follow-up of patients with aplastic anemia and refractory anemia responding to combination therapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Int J Hematol* 76, 244-250, 2002
 30. Asano T, Hanazono Y, Ozawa K, et al. : Highly efficient gene transfer into primate embryonic stem cells with a simian lentivirus vector. *Mol Ther* 6, 162-168, 2002
 31. Nakao S: Clinical significance of increased PNH-type cells in the peripheral blood of patients with aplastic anemia and refractory anemia. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders*(Omine M, Kinoshita T, ed) Springer-Verlag 129-137, 2003
 32. Harada H, Mori H, Omine M, et al. : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in association with chronic myelofibrosis. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders* (Omine M, Kinoshita T, ed) Springer-Verlag 251-254, 2003
 33. Nishimura J, Kanakura Y, Omine M, et al. : Serial analysis of clonal expansion in PNH by flow cytometry. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders*(Omine M, Kinoshita T, ed) Springer-Verlag 235-237, 2003
 34. Usuki K, Furuya A, Urabe A, et al. : Helper-T cell subsets and Th1/2 balance in aplastic anemia. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders*(Omine M, Kinoshita T, ed) Springer-Verlag 259-262, 2003
 35. Kamesaki T, Kumada M, Kajii E, et al. : A novel mutation in the RHD gene in Japanese individuals with weak D, encoding an amino acid change in the 11th transmembranous domain of the RhD protein. *Vox Sang* 84, 141, 2003
 36. Nishimura J, Kanakura Y, Omine M, et al. : The clinical course of PNH in the USA and in Japan. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders*(Omine M, Kinoshita T, ed) Springer-Verlag 239-241, 2003
 37. Murakami Y : Two possible mechanisms for escape of GPI- cells from the immunological attack. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders*(Omine M, Kinoshita T, ed) Springer-Verlag 225-227, 2003
 38. Harada H, Harada Y, Kimura A, et al. : Implications of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and

- therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Blood* 101,673-680, 2003
39. Kojima K, Kaneda K, Tanimoto M, et al.: A novel fusion variant of the MORF and CBP genes in therapy-related myelodysplastic syndrome with t(10;16)(q22;p13). *Br J Haematol* 120, 271-273, 2003
 40. Koizumi K, Nakao S, Sawada K, et al.: Severe aplastic anemia associated with thymic carcinoma and partial recovery of hematopoiesis after thymectomy. *Ann Hematol* 82,367-370,2003
 41. Sugimori C, Kaito K, Nakao S: Persistent remission after immunosuppressive therapy of hairy cell leukemia mimicking aplastic anemia: two case reports. *Int J Hematol* 77,391-394, 2003
 42. Omi T, Vogeli P, Kajii E, et al.: cDNA cloning, mapping and polymorphism of porcine Rhesus(RH) gene. *Anim Genet* 34,176-182, 2003
 43. Takata S, Kojima K, Tanimoto M, et al.: Successful treatment with cyclosporin A of myelodysplastic syndrome with erythroid hypoplasia associated with t(6;8)(q15;q22). *Cancer Genet Cytogenet* 140,167-169,2003
 44. Matsuda A, Misumi M, Bessho M, et al.: Is macrocytosis a favourable prognostic factor in myelodysplastic syndrome patients without increased blasts? *Br J Haematol* 121, 815-816, 2003
 45. Manabe A, Nakahata T: Experience on MDS and JMML from Japan. *Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children*(Lopes LF, Hasle M ed) Tecmed 317-324, 2003
 46. Yoshimi A, Nakamoto C, Kojima S, et al.: Induction of complete remission of hypoplastic leukemia with antithymocyte globulin. *Int J Hematol* 77, 277-281, 2003
 47. Fujishima N, Hirokawa M, Sawada K, et al.: Gene expression profiling of human erythroid progenitors by micro-serial analysis of gene expression. *Int J Hematol* 80:239-245, 2004
 48. Fukaya H, Xiao W, Sawada K, et al.: Co-development of dendritic cells along with erythroid differentiation from human CD34+ cells by tumor necrosis factor-alpha. *Exp Hematol* 32, 450-460, 2004
 49. Bessho M, Hotta T, Ohyashiki K, et al.: Multicenter prospective study of clonal complications in adult aplastic anemia patients following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) administration. *Int J Hematol* 77, 152-158, 2003
 50. Tomonari A, Tojo A, Asano S, et al.: Severe aplastic anemia with autoimmune thyroiditis showing no hematological response to intensive immunosuppressive therapy. *Acta Haematol* 109,90-94,2003
 51. Yamamoto K, Tanimoto M, Harada M, et al.:Fanconi anemia FANCG protein in mitigating radiation- and enzyme-induced DNA double-strand breaks by homologous recombination in vertebrate cells. *Mol Cell Biol* 23, 5421-5430, 2003
 52. Hirano N, Butler MO, Kojima S, et al.: Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia. *Blood* 102, 4567-4575, 2003
 53. Kabutomori O, Kanakura Y, Iwatani Y: Marked decrease of total and immature reticulocytes in myelodysplastic syndrome among patients with pancytopenia. *Acta Haematol* 109,212-213, 2003
 54. Mitsui T, Watanabe S, Nakahata T, et al.: Impaired neutrophil maturation in truncated G-CSF receptor transgenic mice. *Blood* 101,2990-2995,2003
 55. Aoki E, Ohashi H, Murate T, et al.: Expression levels of DNA methyltransferase genes do not correlate with p15INK4B gene methylation in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 17,1903-1904, 2003
 56. Badran A, Yoshida A, Ueda T, et al.: Expression of the anti-apoptotic gene survivin in myelodysplastic syndrome. *Int J Oncol* 22,59-64, 2003
 57. Maeda Y, Yamaguchi T, Kanamaru A, et al.: Mutant type glutathione S-transferase theta 1 gene homologue to mTOR in myelodysplastic syndrome: possible clinical application of rapamycin. *Leuk Lymphoma* 44,1179-1185,2003
 58. Matsushima T, Handa H, Karasawa M, et al.: Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia. *Blood* 101,3386-3390, 2003
 59. Xu G, Nagano M, Kojima S, et al.: Frequent mutations in the GATA-1 gene in the transient myeloproliferative disorder of Down syndrome. *Blood* 102, 2960-2968,2003
 60. Hirose Y, Kudo K, Kojima S, et al.: Comprehensive analysis of gene alterations

- in acute megakaryoblastic leukemia of Down's syndrome. *Leukemia* 17, 2250-2252, 2003
61. Tsutsumi Y, Tanaka J, Imamura M, et al.: Myelofibrosis after essential thrombocythemia complicated by alveolar proteinosis. *Leuk Lymphoma* 44, 1049-1052, 2003
 62. Matsuoka S, Okamoto S, Ikeda Y, et al.: Granisetron plus dexamethasone versus granisetron alone in the prevention of vomiting induced by conditioning for stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Int J Hematol* 77, 86-90, 2003
 63. Nagashima T, Ueda Y, Ozawa K, et al.: New selective amplifier genes containing c-Mpl for hematopoietic cell expansion. *Biochem Biophys Res Commun* 303, 170-176, 2003
 64. Kume A, Koremoto M, Ozawa K, et al.: In vivo expansion of transduced murine hematopoietic cells with a selective amplifier gene. *J Gene Med* 5, 175-181, 2003
 65. Ueda M, Ota J, Ozawa K, et al.: DNA microarray analysis of stage progression mechanism in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 123, 288-296, 2003
 66. Matsumura I, Tanaka H, Kanakura Y: E2F1 and c-Myc in cell growth and death. *Cell Cycle* 2, 333-338, 2003
 67. Yamanishi H, Iyama S, Kanakura Y, et al.: Modification of the colorimetric assay for serum unsaturated iron-binding capacity. *Clin Chem* 49, 1023-1025, 2003
 68. Hiramatsu H, Nishikomori R, Nakahata T, et al.: Complete reconstitution of human lymphocytes from cord blood CD34+ cells using NOD/SCID/gamma cnull mice model. *Blood* 102, 873-880, 2003
 69. Kawano Y, Kobune M, Niitsu Y, et al.: Ex vivo expansion of human umbilical cord blood hematopoietic progenitor cells using a co-culture system with human telomerase catalytic subunit (hTERT) transfected human stromal cell. *Blood* 101, 532-540, 2003
 70. Kobune M, Kawano Y, Niitsu Y, et al.: Telomerized human multipotent mesenchymal cells can differentiate into hematopoietic and cobblestone area-supporting cells. *Exp Hematol* 31, 1-8, 2003
 71. Yahata T, Ando K, Hotta T, et al.: A highly sensitive strategy for SCID-repopulating cell assay by direct injection of primitive human hematopoietic cells into NOD/SCID mice bone marrow. *Blood* 101, 2905-2913, 2003
 72. Yagasaki H, Nakahata T, Asano S, et al.: Two common founder mutations of the Fanconi anemia group G FANCG/XRCC in the Japanese population. *Hum Mutat* 21, 555, 2003
 73. Ishiyama K, Omine M, Nakao S, et al.: Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood* 102, 1211-1216, 2003
 74. Shimamoto T, Omine M, Ohyashiki K, et al.: Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leukemia Res* 27, 783-788, 2003
 75. Ooi J, Iseki T, Asano S, et al.: Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood* 101, 4711-4713, 2003
 76. Matsuda A, Misumi M, Bessho M, et al.: Long-term improvement of anemia in a patient with aplastic anaemia by short-term administration of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor. *Br J Haematol* 125, 818-820, 2004
 77. Ezoe S, Matsumura I, Kanakura Y, et al.: Cell cycle regulation in hematopoietic stem/progenitor cells. *Cell Cycle* 3, 314-318, 2004
 78. Harada H, Harada Y, Kimura A, et al.: High incidence of somatic mutations in the AML1/RUNX1 gene in myelodysplastic syndrome and low percentage myeloid leukemia with myelodysplasia. *Blood* 103, 2316-2324, 2004
 79. Ohga S, Kojima S, Tsukimoto I, et al.: Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 79, 22-30, 2004
 80. Shibayama H, Takai E, Kanakura Y, et al.: Identification of a cytokine-induced anti-apoptotic molecule Anamorsin essential for definitive hematopoiesis. *J Exp Hematol* 199, 581-592, 2004
 81. Nishimura J-I, Omine M, Kinoshita T, et al.: Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine* 83, 193-207, 2004

82. Ooi J, Tojo A, Asano S, et al.: Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in patients over the age of 45 years. *Br J Haematol* 126, 711, 2004
83. Feng X, Chuhjou T, Nakao S, et al.: Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood* 104, 2425-2431, 2004
84. Yagasaki H, Asano S, Yamashita T: Identification and characterization of novel mutations of the major Fanconi anemia gene FANCA in the Japanese population. *Hum Mutat* 24, 481-490, 2004
85. Ito S, Oyake T, Ishida Y, et al.: Successful treatment with cyclosporine and high-dose gamma immunoglobulin for persistent parvovirus B19 infection in a patient with refractory autoimmune hemolytic anemia. *Int J Hematol* 80, 250-253, 2004
86. Badran A, Yoshida A, Ueda T, et al.: Identification of a novel splice variant of the human anti-apoptosis gene survivin. *Biochem Biophys Res Commun* 314, 902-907, 2004
87. Matsuda M, Morita Y, Kanamaru A, et al.: CD34+ progenitors from MDS patients are unresponsive to SDF-1 in bone marrow plasma. *Leukemia* 18, 1038-1040, 2004
88. Morita Y, Matsuda M, Kanamaru A, et al.: A perforin/granzyme-positive MDS-derived T cell line, K2-MDS, induces apoptosis in CD34+ cells through the fractalkine/CX3CR1 system. *Clin Immunol* 113, 109-116, 2004
89. Kimura A, Sultana TA: Granulocyte colony-stimulating factor receptors on CD34⁺ cells in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and MDS-acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 45, 1995-2000, 2004
90. Kobayashi H, Takemura Y, Hotta T, et al.: Expression level of MDRI message in peripheral blood leucocytes from healthy adults: a competitive nucleic acid sequence-based amplification assay for its determination. *Clin Chem Lab Med* 42, 1098-1101, 2004
91. Sato T, Matunaga T, Niitsu Y, et al.: Interleukin-11 as an osteoprotegerin-inducing factor in culture medium of blastic cells from a patient with acute megakaryocytic leukemia complicated with osteosclerosis. *Am J Hematol* 77, 62-66, 2004
92. Tomonari A, Tojo A, Asanao S, et al.: Resolution of Behcet's disease after HLA-mismatched unrelated cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 83, 464-466, 2004
93. Ichinobe T, Uchiyama T, Shimazaki C, et al.: Feasibility of HLA-haploidentical stem-cell transplantation between non-inherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term feto-maternal microcirculation. *Blood* 104, 3821-3828, 2004
94. Yanada M, Okamoto S, Tanimoto M, et al.: Graft-versus-host disease: Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improved outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *Bone Marrow Transplant* 34, 331-337, 2004
95. Endo T, Nakao S, Koizumi K, et al.: Successful treatment with rituximab for autoimmune hemolytic anemia concomitant with proliferation of Epstein-Barr virus and monoclonal gammopathy in a post-nonmyeloablative stem-cell transplant patient. *Ann Hematol* 83, 114-116, 2004
96. Hara T, Kume A, Ozawa K, et al.: Expansion of genetically corrected neutrophils in chronic granulomatous disease mice by cotransferring a therapeutic gene and a selective amplifier gene. *Gene Ther* 11, 1370-1377, 2004
97. Kikuchi J, Mimuro J, Ozawa K, et al.: Sustained transgene expression by human cord blood derived CD34+ cells transduced with simian immunodeficiency virus agmTY01-based vectors carrying the human coagulation factor VIII gene in NOD/SCID mice. *J Gene Med* 6, 1049-1060, 2004
98. Nagashima T, Ueda Y, Ozawa K, et al.: In vivo expansion of gene-modified hematopoietic cells by a novel selective amplifier gene utilizing the erythropoietin receptor as a molecular switch. *J Gene Med* 6, 22-31, 2004
99. Ueda K, Hanazono Y, Ozawa K, et al.:

High-level in vivo gene marking after gene-modified autologous hematopoietic stem cell transplantation without marrow conditioning in nonhuman primates. *Mol Ther* 10,469-477, 2004

100. Tsutsumi C, Ozawa K, Tomonaga M, et al.: DNA microarray analysis of dysplastic morphology associated with acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 32,828-835, 2004
101. Ishiko E, Matsumura I, Kanakura Y, et al.: Notch signals inhibit the development of erythroid/megakaryocytic cells by suppressing GATA-1 activity through the induction of HES1. *J Biol Chem*: in press
102. Satoh Y, Matsumura I, Kanakura Y, et al.: Roles for c-Myc in self-renewal of hematopoietic stem cells. *J Biol Chem* 279, 24986-24993, 2004
103. Ishikawa F, Yasukawa M, Harada M, et al.: Human cord- and bone marrow-derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells. *FASEB J* 18,1-3,2004
104. Fujishima N, Hirokawa M, Sawada K, et al.: May-Hegglin anomaly developing myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 79,505-506, 2004
105. Kobune M, Kawano Y, Niitsu Y, et al.: Expansion of CD34+ cells on telomarized human stromal cells without losing erythroid differentiation potential in a serum-free condition. *Int J Hematol*: in press
106. Kuroda H, Matsunaga T, Niitsu Y, et al.: Decrease of Smad4 gene expression in patients with essential thrombocythemia may cause an escape from suppression of megakaryopoiesis by transforming growth factor-beta1(TGF-1). *Br J Haematol* 124,211-220, 2004

欧文 レビュー・総説

1. Omine M, Kinoshita T (eds): Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders. *Molecular Aspects of Pathogenesis* (Omine M, Kinoshita T ed) Springer-Verlag (Tokyo) 2003
2. Kinoshita T: Overview of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders. Molecular Aspects of Pathogenesis*(Omine M, Kinoshita T ed). Springer-Verlag Tokyo 3-9, 2003
3. Okuda H, Kajii E: The evolution and formation of RH gene. *Legal Medicine* 4: 139,

2002

4. Kojima S: Aplastic anemia in the Orient. *Int J Hematol* 76, 173,2002
5. Tomonaga M, Nagai K: Hypocellular myelodysplastic syndromed and hypocellular acute myeloid leukemia: relationship to aplastic anemia. *The myelodysplastic syndromes, Pathobiology and clinical management* (Bennett J, ed) Marcel Dekker, NY,121-138, 2002
6. Imamura M, Tanaka J: Immunoregulatory cells for transplantation tolerance and graft-versus-leukemia effect. *Int J Hematol* 78,188-194, 2003
7. Inoue N, Murakami Y, Kinoshita T: Molecular genetics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 77,107, 2003
8. Wendell Rosse, Nishimura J: Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present status and future problems. *Int J Hematol* 77,113, 2003
9. Parker CJ, Omine M, Kinoshita T, et al.: Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Recommendations of the international PNH interest group. submitted

邦文 原著論文

1. 村瀬和幸、松永卓也、新津洋司郎、他：血小板減少に対して副腎皮質ステロイドが奏功した骨髓異形成症候群（不応性貧血）の妊婦例。 *臨床血液* 45,383-386,2004
2. 沖将行、安藤潔、堀田知光、他：転移性乳癌に合併した骨髓異形成症候群症例に対し施行した体外増幅を併用した臍帯血移植。 *臨床血液* 45,1048-1052, 2004
3. 亀崎豊実、岩本禎彦、梶井英治、他：日本人 Weak D 6 例の分子遺伝学的解析。 *DNA 多型* 10,186-190,2002
4. 朝長万左男：新 WHO 分類の骨髓異形成症候群 (MDS) の形態診断。 *医学検査* 51,990-995,2002
5. 野上小民、淵上健吾、朝長万左男、他：形態からみた MDS 診断の標準化(1) 顆粒球(好中球) *日本検査血液学会雑誌* 3,309-316,2002
6. 在家裕司、小島勢二、中畑龍俊、他：小児の RAEB-AML-M6 症候群についての検討。 *臨床血液* 44,695,2003
7. 近江俊徳、亀崎豊実、梶井英治、他：ブタ Rhesus (Rh) 遺伝子の cDNA クローニング、マッピング、多型解析。 *DNA 多型* 12,12-15,2004

邦文 レビュー・総説

1. 内山卓、小峰光博(編):血液疾患診療の EBM

- メディカルレビュー社 東京、2004
2. 下田和哉、原田実根：骨髓線維症と治療の進歩. Annual Review 血液 2004 (高久史磨・他編中外医学社 68-77, 2004
 3. 大月哲也、小澤敬也：Fanconi 貧血の新しい分類と病態. Annual Review 血液 2004 (高久史磨・他編) 中外医学社 35, 2002
 4. 小島勢二：小児再生不良性貧血の治療戦略. 血液フロンティア 12, 123, 2004
 5. Rosse WF (小峰光博訳)：発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)：歴史と病態. 血液フロンティア 12, 9, 2002
 6. 浦部晶夫 他：成人再生不良性貧血の治療戦略. 血液フロンティア 12, 97, 2002
 7. 小島勢二：小児再生不良性貧血治療の現状. 日本小児血液学会雑誌 17, 539-543, 2003
 8. 麦島秀雄、小島勢二、月本一郎、他：Diamond-Blackfan 貧血の全国調査～その疫学と治療反応性について 日本小児血液学会雑誌 17, 544-553, 2003
 9. 塚本浩、長藤宏司、原田実根、他：自己免疫疾患における骨髓移植の考え方. 日内会誌 92, 684-690, 2003
 10. 浦部晶夫：再生不良性貧血ガイドライン. 分子細胞治療 3, 126-129, 2004
 11. 小島勢二：再生不良性貧血に対する治療の現況. 臨床血液 45, 202-208, 2004
 12. 小島勢二：再生不良性貧血. 造血細胞移植マニュアル 第3版 (編 森下他) 日本医学館 194-202, 2004
 13. 唐沢正光：初回免疫抑制療法無効の再生不良性貧血に対する治療方針は？ EBM 血液疾患の治療(編 押味他) 中外医学社 45-51, 2004
 14. 中尾眞二：再生不良性貧血 免疫抑制療法 血液疾患診療の EBM (編 内山、小峰) メディカルレビュー社 25-34, 2004
 15. 小峰光博：自己免疫性溶血性貧血. 血液疾患診療の EBM (編 内山、小峰) メディカルレビュー社 51-57, 2004
 16. 堀田知光：骨髓異形成症候群のガイドライン作りに向けて. 新しい診断と治療の ABC. 別冊 最新医学 236-244, 2003
 17. 通山薫：骨髓異形成症候群 1) 低リスク群. 血液疾患診療の EBM (編 内山、小峰) メディカルレビュー社 69-75, 2004
 18. 朝長万左男、栗山一孝、糸山進次：病理組織の見方と鑑別診断 第4版 (編 赤木他) 医歯薬出版 41-59, 2004
 19. 下田和哉、原田実根：慢性骨髓増殖性疾患. 血液疾患診療の EBM (編 内山、小峰) メディカルレビュー社 85-96, 2004
 20. 木村昭郎：分子標的療法 日本検査血液学会雑誌 5, 222-230, 2004

学会発表

欧文発表

1. Ohara A, Kojima S, Tsukimoto I, et al.: Long-term outcome of acquired aplastic anemia children treated with antithymocyte globulin, cyclosporine with or without G-CSF. Blood 102, 510a, 2003
2. Tsurusawa M, Kojima S, Nakahata T, et al.: Therapy-related myelodysplastic syndrome in childhood: A retrospective study of 36 patients in Japan. Blood 102, 424a, 2003
3. Ito S, Ishida Y, Chiba H, et al.: The defect or decrease of GATA-1 gene expression in myelodysplastic syndromes/refractory anemia (MDS/RA). Blood 102, 917a, 2003
4. Ito Y, Ohyashiki K, Omine M, et al.: Retrospective multi-center analysis of chemotherapies for high-risk myelodysplastic syndromes. Blood 102, 426a, 2003
5. Nishimura J, Omine M, Sullenger BA, et al.: Complement-mediated hemolysis of erythrocytes is blocked by RNA aptamers to complement components C5 and C8. Blood 102, 510a, 2003
6. Nishimura J, Omine M, Sullenger BA, et al.: Blocking complement-mediated hemolysis of PNH erythrocytes by RNA aptamers to C8 and C9. Blood 104, 772a, 2004
7. Tanimoto T, Omine M, Harada M, et al.: Prognostic factors in primary chronic myelofibrosis in patients aged less than 70 years: A report on 207 patients with the description of a scoring system and its validation on 100 other patients. Blood 104, 427a, 2004
8. Sanada M, Omine M, Ogawa S, et al.: Array-based comparative genomic hybridization for genome-wide analysis of DNA copy number in myelodysplastic syndromes. Blood 104, 933a, 2004
9. Shimoda K, Omine M, Harada M, et al.: A nation-wide survey of primary chronic myelofibrosis in Japan. Blood 104, 272b, 2004
10. Oyake T, Ito S, Ishida Y, et al.: Myelodysplastic syndrome with much higher frequency of apoptosis in CD34+ cells. Blood 104, 651a, 2004
11. Okamoto S, Urabe A, Omine M, et al.: Late complications and quality of life after allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. Annual Meeting of EBMT Mar, 2005

邦文発表(各個研究の発表については報告書の文末に示した)

1. 原田浩史、浦部晶夫、小峰光博: 特定疾患治療研究事業の臨床調査個人表からみた我が国の再生不良性貧血の疫学臨床像(第2報). 65日血・45臨血総会(大阪) 臨血 44, 170, 2003
 2. 杉盛千春、山崎宏人: 再生不良性貧血治療の問題点と今後の展望. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 722, 2004
 3. 亀崎豊実、梶井英治: 自己免疫性溶血性貧血の分子病態. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 722, 2004
 4. 木下タロウ、村上良子、井上徳光: 発作性夜間血色素尿症: クロウン拡大の理解はどこまで進んだか. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 723, 2004
 5. 通山薫、石川隆之: 不応性貧血の免疫抑制療法. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 723, 2004
 6. 岡村孝、下田和哉: 本邦における骨髓線維症. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 723, 2004
 7. 浦部晶夫: 我が国における成人再不貧の治療. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 731, 2004
 8. 小島勢二: 小児再生不良性貧血治療の EBM. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 731, 2004
 9. 寺村正尚、浦部晶夫、溝口秀昭、他: 成人重症再生不良性貧血に対する ATG+CyA 療法、ATG+CyA+G-CSF 療法の無作為割り付け臨床試験: 多施設共同研究. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 739, 2004
 10. 浜之上聡、矢ヶ崎博、浅野茂隆、他: Fanconi 貧血における体細胞モザイクの意義: 復帰変異による長期寛解例. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 772, 2004
 11. 亀崎豊実、梶井英治、他: 抗 Rh 抗体の mimotope 同定へのアプローチ. 日本輸血学会誌 49, 273, 2003
 12. 真田昌、小峰光博、小川誠司、他: アレイ CGH を用いた造血器腫瘍の網羅的ゲノム異常の解析. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 187, 2004
 13. 藤田和博、井本逸勢、小峰光博、他: 20 番染色体長腕の共通欠失領域—MDS と MPD 症例の分子細胞遺伝学的解析. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 213, 2004
 14. 伊藤良和、大屋敷一馬、小峰光博、他: MDS の化学療法成績を踏まえた IPSS 亜分類の試み. 66日血・46臨血総会(京都) 臨血 45, 338, 2004
- G. 知的所有権の取得状況(予定を含む)
1. 特許取得(予定を含む)
 - 1) 選択的増殖性を付与する遺伝子(小澤敬也)出願番号: 特願平 8-47796
 - 2) 抑制性NK細胞受容体陽性細胞の増殖法(今村雅寛)
 - 3) AAV ベクター作製過程の改良(大西一功)
 - 4) 白血病、前白血病または非白血病性悪性血液疾患の判定方法および診断薬(堀田知光)
出願番号: 特願 2002-106786
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし