

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

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小澤 敬也

平成18（2006）年4月

目次

I. 総括研究報告書

特発性造血障害に関する調査研究	-----	1
-----------------	-------	---

小澤 敬也

資料1 班員構成および研究領域

資料2 班員会議議事録

資料3 班会議総会プログラム

II. 分担研究報告書

1. 再生不良性貧血/骨髓異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー

追跡調査研究

低リスク骨髓異形勢症候群に対するシクロスポリン療法の追跡調査	-----	12
--------------------------------	-------	----

内山 卓

2. 骨髓異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植成績に関する検討

岡本真一郎

3. C8 RNA アプタマーによる補体溶血阻止効果に関する研究

金倉 譲

4-1. 赤芽球癆の標準的治療の確立に関する研究

澤田賢一

4-2. 樹状細胞と造血に関する研究

澤田賢一

5. MDSの形態診断基準の確立に関する研究

朝長万左男

6. 再生不良性貧血患者におけるPNH型血球の臨床的意義

中尾眞二

7. 小児骨髓異形成症候群に関する研究

中畑龍俊

8. 原発性骨髓線維症臨床像の前方視的検討と、蛋白同化ホルモンの効果検討

原田実根

9. 骨髓異形成症候群におけるWT1発現の診断的意義に関する研究

村手 隆

III. 研究協力者報告書

1. 骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植におけるキメリズム解析に関する研究	49
今村雅寛	
2. JAK2 遺伝子の変異を有する骨髄増殖性疾患症例における線維性組織の細胞起源に関する研究	51
大橋春彦	
3. 疫学観察研究「小児期に発症する再生不良性貧血など造血障害疾患の臨床像に関する疫学調査」研究計画	53
小原 明	
4. Coombs 陰性 AIHA における赤血球結合 IgG サブクラスに関する研究	55
梶井英治	
5. 骨髄異形成症候群(MDS)における Fractalkine/CX3CR1 系を介した新しい免疫学的機序の解析	57
金丸昭久	
6. HUMARA 遺伝子を指標とした異性間骨髄移植におけるキメリズムの長期解析	59
唐沢正光	
7. PNH の良性腫瘍性に関する研究	61
木下タロウ	
8. AML1 点変異を有する MDS/AML の多段階発症メカニズムの解明	63
木村昭郎	
9. Evi-1 アイソフォームの発現が骨髄異形成症候群の予後に与える影響に関する研究	66
黒川峰夫	
10. 後天性再生不良性貧血に対する非血縁者間同種骨髄移植に関する研究	68
小島勢二	
11. 活性型 FKHRL1 による CML 治療薬イマチニブ耐性の解除	71
小松 則夫	
12. 骨髄異形成症候群に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植に関する研究	73
谷本光音	
13. 骨髄異形成症候群に対するシクロスポリン A 療法の効果と骨髄病理学的検討	77
通山 薫	
14. PNH および骨髄不全症候群におけるストレス誘導型膜蛋白 (ULBP, MICA)	

の発現と臨床的意義	-----	79
中熊秀喜		
1 5. 骨髓異形成症候群における間葉系幹細胞の性質の解析	-----	81
新津洋司郎		
1 6. 造血障害の成因における骨髓微少環境の役割に関する研究	-----	83
堀田知光		
1 7. 日本・中国 MDS 共同研究（進行状況報告）	-----	84
松田 晃		
1 8. ファンconi貧血(FA)における分子病態の研究	-----	86
山下孝之		
1 9. 輸血後鉄過剰症の全国実態調査（一次調査）		
および医師の意識アンケート調査	-----	88
高德正昭		
 IV. 研究成果の刊行に関する一覧表		
 V. 研究成果の刊行物・別刷		

I . 総括研究報告書

特発性造血障害に関する調査研究

主任研究者 小澤 敬也（自治医科大学 医学部 教授）

研究要旨 本研究班では、再生不良性貧血、溶血性貧血（骨髄異形成症候群）、骨髄線維症を対象疾患とした全国規模の調査研究を、疫学・病因・病態・診断・予後などの幅広い領域にわたって実施した。再生不良性貧血の領域として、①再生不良性貧血の発症動向を把握するため、臨床血液学会と連携し、USB メモリーを用いた疾患登録システムの準備を開始した。②セントラルレビューと追跡調査研究運用開始の準備をした。③末梢血における PNH 型血球の増加が、再生不良性貧血患者の免疫抑制療法に対する反応性や予後を決定するのに重要であることを示した。④慢性赤芽球癆については、標準的治療法の確立を目的としたアンケート調査を全国 96 施設に拡大し実施した。その結果、61 施設（63.5%）から第一次調査に対する回答があり 147 例の新規症例が登録された。2 月中旬から第二次調査開始の予定である。溶血性貧血の領域では、自己免疫性溶血性貧血の全国調査で、Coombs 陰性溶血性貧血の 3 割に Coombs 陰性自己免疫性溶血性貧血であることがわかった。発作性夜間ヘモグロビン尿症については、日米共同研究を推進し、新規治療薬の国際臨床試験の準備を進めた。不応性貧血の領域では、新規に診断された不応性貧血（骨髄異形成症候群）の患者を前方視的に症例登録し、追跡調査するとともに、セントラルレビューを合わせて行う研究を計画し、平成 18 年度中に症例登録開始予定である。2001 年 5 月から 2004 年 3 月にかけて症例登録して行われた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追跡調査により、シクロスポリンによる血球回復効果は薬剤依存性であること、継続投与例により血球減少の改善傾向は持続し、一部に 24 週以降にはじめて血球回復効果が見られた。長期観察中に病型進行があった例はなかった。不応性貧血（骨髄異形成症候群）に対する同種造血幹細胞移植 776 例の後方視的解析で、移植症例数と移植による根治症例の絶対数の増加を確認した。また、その予後因子解析によって急性 GVHD の適切な制御、QOL を考慮した慢性 GVHD に伴う抗 MDS 効果の応用が、移植成績向上に重要であることを確認した。再生不良性貧血と骨髄異形成症候群各病型での WT1 アイソフォームの発現を解析した結果、両群間で有意な発現の違いはみられなかった。特発性骨髄線維症の領域では、1999 年から 2005 年の 6 年間に、285 例の新規患者登録を得た。蛋白同化ホルモンが投与された例の 34% で、貧血の改善が確認された。今後、前方視的治療研究を行う予定である。また、造血障害疾患の全領域にまたがる輸血後鉄過剰症の全国実態調査を実施し、第一次調査では 72 施設から 716 例の

報告を受けた。現在、二次調査を行い 290 例のデータを回収し、解析・データベース作成を行っているところである。

分担研究者

内山 卓

京都大学大学院医学研究科内科系専攻
内科学講座血液・腫瘍内科学分野 教授

岡本真一郎

慶應義塾大学医学部内科血液研究室 助教授

金倉 譲

大阪大学大学院医学系研究科 分子病態内
科学講座 教授

澤田賢一

秋田大学医学部第三内科 教授

朝長万左男

長崎大学医歯薬学総合研究科 附属原爆後
遺障害医療研究施設 分子医療部門分子医
療研究分野 教授

中尾真二

金沢大学大学院医学系研究科 細胞移植学 教授

中畑龍俊

京都大学大学院医学研究科 発達小児学 教授

原田実根

九州大学大学院医学研究科 病態修復内科学
教授

村手 隆

名古屋大学医学部保健学科 教授

A. 研究目的

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 MDS-RA）、骨髄線維症の 4 疾患を対象とした全国規模の調査研究が、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などの幅

広い領域にわたって、我が国を代表する専門医の力を結集して継続的に進められてきた。

その研究成果の多くは臨床現場に反映され、患者福祉の向上に多大な貢献をなしている。

しかしながら、これら 4 疾患の本質的な分子病態には依然として不明の点が多く残されており、根本的治療の確立には至っていないのが実情である。とりわけ、再生不良性貧血と不応性貧血を明確に区別することは難しく、境界領域の扱いは必ずしも判然としていない。臨床研究を推進する上では診断の一致率を高める必要があり、広く受け入れられやすい科学的指標を見出す必要がある。また、治療面では、造血幹細胞移植療法以外に奏効率の高い治療法のない MDS に関しては、今後は分子標的治療薬の導入が期待されている。溶血性貧血では、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) に対しては抗体医薬（補体阻害剤）の開発が進められており、その臨床試験の開始が待たれている。これまで有効な治療法を欠いていた骨髄線維症の場合も、新しい角度からの取り組みが必要である。

ゲノム医療・再生医療が大きな発展を遂げつつある現代医学の中で、その潮流に沿った形で特発性造血障害疾患へのアプローチも様変わりしてきている。最新のゲノム解析／プロテオーム解析技術の導入により、不透明感の残る分子病態に新たな突破口が切り開かれようとしている。また、これからの先端治療の大きな方向性である分子標的治療（低分子

治療薬あるいは抗体医薬を代表とし、将来的には遺伝子治療の方向性も含んでいる)への期待も高まっている。したがって、本研究班では、このような新しいアプローチを導入しつつ、また微生物班とも連携し、特発性造血障害4疾患の病態解明・診断基準/重症度分類の見直し・新規治療法の導入・治療指針の改訂を適宜進めていく。さらに、臨床調査個人票などを活用し、患者実態把握及び疫学的解析を行い(疫学班との連携)、治療成績の評価を進めていく。また、国際ハーモナイゼーションの観点から、欧米・アジアの研究者との交流も活発に行う。本研究班の活動で得られた研究成果を踏まえ、血液関係の諸学会への働きかけにも力を入れ、臨床現場への確実なフィードバックを図ることも大きな責務である。

B. 研究方法

本研究班は、主任研究者1名、分担研究者9名、研究協力者20名、横断的基盤研究班(微生物班及び疫学班)2名の計32名より構成される。分担研究者としては、平成16年度までの「特発性造血障害調査研究班」からの継続性が損なわれないように配慮すると共に、新規スタートに相応しい研究活動を展開できるメンバーが新たに加わった。各分担研究者の担当研究領域は「資料1. 班員構成および研究領域」に示した通りであるが、必ずしもそれに限定されず、横断的にフレキシブルに研究に従事した。また、研究協力者は広く全国をカバーし、効率的な共同研究を実施できる布陣とした。症例調査などの全国規模の調査

研究には、国立病院をはじめとする全国主要病院、日本血液学会・日本臨床血液学会・日本造血細胞移植学会・日本小児血液学会など関連諸学会の協力を得て実施した。さらに、重点研究グループ「難治性血液疾患の画期的治療法に関する研究」班(三谷班)とも密接に連携をとった。

具体的な研究計画・方法については、共同研究を中心に主要なものは下記の通りであるが、その他、様々な各個研究を実施した。

1. 再生不良性貧血: (1)新規に発症した全症例の把握を目的に、臨床血液学会と連携して、USBメモリーを用いた疾患登録システムを構築の準備、(2)新規発症の全患者を、(1)とは別に前方視的に登録し、これら新規症例については骨髄標本のセントラルレビューを行い、診断の妥当性を検証した。(3)PNH型血球の増加や自己抗体の存在などの免疫病態マーカーを治療前に全例で検索し、免疫抑制療法の治療効果と相関するか否かを前方視的に検討した。(4)照射レジメンにより造血幹細胞移植を受けた患者における二次発がんの全国実態調査を実施した。(5)Fanconi貧血の分子病態解析をした。(6)再生不良性貧血の1亜型である慢性赤芽球癆については、ステロイド治療あるいはシクロスポリン治療後の再発率と生存率が不明であるため、全国実態調査を実施した。
2. 溶血性貧血: 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)に関しては、(1)後方視と前方視の2集団の追跡調査を行った。(2)自己抗体の産生機序の解析を行った。PNHに関しては、(1)病態・自然歴の日米共同比較研究の成果を踏まえた

人種差の背景要因の究明、(2) 国際PNH 専門家会議との積極的連携（国際患者登録と国際臨床試験への参加）、(3) 日本PNH 専門家会議の構築・支援（継続的な全国規模の患者登録体制ならびに診断統一体制の確立）を行った。

3. 不応性貧血：(1) 「難治性血液疾患の画期的治療法に関する研究」班（三谷班）と連携し、症例登録システムを構築、(2) 登録小児例の中央評価のまとめと経過予後の精査、小児例と成人例の病態の比較、(3) 遺伝子異常・分子病態の解析、並びに再生不良性貧血との境界領域の取り扱いに関する検討、(4) CyA による免疫抑制療法の評価、(5) 骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植法の動向と成績の実態調査、その結果に基づいた臨床試験の推進、(6) 日本・欧米・アジアの不応性貧血に関する病態比較研究を実施した。

4. 骨髄線維症：(1) 症例登録と全国調査の継続、(2) 重症度基準の作成とその評価、(3) 骨髄移植の治療計画への位置づけと治療指針の作成、(4) 幹細胞異常、遺伝子異常、PNH クローン検出の意義に関する研究を行った。

5. その他：特発性造血障害の全領域にまたがる輸血後鉄過剰症の全国実態調査および医師のアンケート意識調査を実施した。

（倫理面への配慮）

全国実態調査など必要に応じて行う全国規模の調査にあたっては、患者個人情報の守秘について遺漏のないよう資料の収集と取り扱いに留意した。公費負担対象疾患の臨床調査個人票データの取り扱い保管は評価委員会の勧告に従った。前方視治療研究、病態研究では研究者の所属施設毎に施設内審査委員会・倫

理審査委員会に諮り、事前に書面での承認を得た。その他の医学研究あるいは患者検体の収集と利用に関しては、事前の十分な説明と患者の自由意思による同意を取得した。ヒト遺伝子解析研究に該当する場合は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に示された基準と進め方の具体的手順を遵守した。

その他、研究活動の公開性に配慮し、研究成果発表の場である班会議総会には、班研究者以外に関心をもつ他の研究者などにも広く通知するほか、患者支援団体へ案内するなど配慮した。

C. 研究結果

1. 再生不良性貧血領域

(1) USB メモリーを用いた疾患登録システムを、臨床血液学会の疾患登録委員会と連携し構築した。平成18年度中に実施開始予定である。(2) 「再生不良性貧血の前方視症例登録：セントラルレビューシステム」では、平成17年度中に13施設35例の登録があった。そのうち15例の中央診断が実施され、13例は再生不良性貧血だったが、1例はFAB-RA と診断され、もう1例は異形成のある再生不良性貧血と診断された。(3) 末梢血におけるPNH 型血球の増加が、再生不良性貧血患者の免疫抑制療法に対する反応性や予後を決定することを明らかにしBlood 誌に報告した。(4) 再生不良性貧血患者の約3割において、モエシンに対する抗体が血清中に検出されることを初めて明らかにし「再生不良性貧血患者血清に存在する自己抗体の検出方法」として特許（特願2004-333725）を取得した。

(5) 慢性赤芽球癆の標準的治療法の確立を

目的とした全国間アンケート調査を平成16年度に引き続き実施した。本年度は、全国96施設に拡大し、61施設(63.5%)から第一次調査の回答があり147例の新規症例登録がされた。現在、第二次調査実施中である。

2. 溶血性貧血領域

(1) AIHAの前方視および後方視調査：2003・2004年度に全国より精査依頼のあった症例の臨床診断について主治医にアンケート調査を行った結果、アンケート対象134例(84施設)、回答113例(84%)。AIHA60例(Coombs陽性AIHA32例、Coombs陰性AIHA28例)、非AIHA53例であった。また、1995・1996・1997年度に行った同様なアンケート調査の結果は、アンケート対象139例(87施設)、回答68例(49%)、AIHA38例(Coombs陽性AIHA21例、Coombs陰性AIHA17例)、非AIHA30例であった。Coombs陰性溶血性貧血例の3割にCoombs陰性AIHAを認めたことから、以前言われていた程稀ではないことが明らかになった。(2)自己抗体産生機序の解析結果：AIHAにおける自己抗体産生機序として、タイプ2ヘルパーT細胞(Th2)の関与が推定されているが、その実態は未だ明らかになっていない。今回、Th2活性化の指標として報告されている血中ST2濃度をAIHA(Coombs陽性AIHA32例、Coombs陰性AIHA31例)と非AIHA47例と比較した。AIHA群において有意に高値を示し、Coombs陰性AIHAと非AIHAの間においても有意差が認められたことから、Th2優位なサブグループもしくは病態がAIHA症例中に存在することが予想された。

PNHについては、(1)日米共同研究の継続と

国際PNH専門家会議との積極的連携、日本PNH専門家会議の構築(国際患者登録と国際臨床試験への参加)を推進した。(2)PNHクローン拡大機序としてHMGA2発現が重要であることを見いだした。

3. 不応性貧血

(1)「難治性血液疾患の画期的治療法に関する研究」班(三谷班)と連携し、症例登録システムを準備し、平成18年度中に開始予定である。(2)日本小児血液学会のMDS委員会では1999年から前方視的登録による中央診断を行っており、2005年11月までに388例が登録された。小児MDSの特徴としてJMMLに分類される成人にはない病型が全体の約4割を占める、RARSはほとんど存在しないなど多くの特徴が明らかになってきた。(3)WT-1遺伝子の発現が、再生不良性貧血と骨髓異形成症候群の鑑別に有用かどうか定量的RT-PCR法で検討した。その結果、WT-1アイソフォームの発現は両者間で有意さは認めなかった。Positron Emission Tomography(PET)を用いて、再生不良性貧血と低形成骨髓異形成症候群の鑑別が可能かどうか検討した結果、Dual time protocol法により両者を鑑別できる可能性が示された。(4)2001年5月より2004年4月にかけて症例登録が行われた低リスク骨髓異形成症候群に対するシクロスポリン療法の追跡調査により、シクロスポリンによる血球回復効果はシクロスポリン依存性であること、継続投与例により血球減少の改善傾向は持続し、一部に24週以降にはじめて血球回復効果が得られる例が見られること、並びに現在においても、進行した病型への移行が認

められず、長期の安全性の高さが示された。

(5) 骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植例 776 例の後方視的解析で、移植症例数と移植による根治症例の絶対数の増加を確認した。また、その予後因子解析によって急性 GVHD の適切な制御、QOL を考慮した慢性 GVHD に伴う抗 MDS 効果の応用が、移植成績向上に重要であることを確認した。(6) 日本・欧米・アジアの不応性貧血に関する病態比較研究を実施した。

4. 骨髄線維症

1999 年から 2005 年の 6 年間に、285 例の特発性骨髄線維症の新規症例を得た。男女比は 1.73 : 1、年齢中央値は 65 歳であった。貧血を 71% に、血小板数の異常を 57% に認めた。56% の症例は治療を要し、蛋白同化ホルモンが 50 例に投与されていた。蛋白同化ホルモンが 2004 年までに投与された症例の後方視的検討では、34% の症例において貧血の改善が認められた。効果発現まで 3 ヶ月要し、重篤な副作用は出現しなかった。

5. その他

全国 173 施設に対し、輸血後鉄過剰症一次調査を依頼し、72 施設から輸血依存症 716 例の報告を受けた。現在、二次調査を行い 290 例のデータを回収し、解析・データベース作成を行っているところである。一次調査と同時に行った医師の意識調査では、大多数が血清フェリチン値で鉄過剰症の診断やモニタリングを行っていた。デスフェラル用いての除鉄療法は 2/3 施設で行っており、再生不良性貧血、慢性赤芽球癆、不応性貧血、骨髄線維症のすべてが治療対象となっていた。

D. 考察

- ・ 再生不良性貧血：平成 18 年度開始予定している新規症例登録システムが実効性を上げるためには、実際に入力する医師の協力が不可欠であるため、出来る限り利便性がよく、しかもインセンティブが働くような方法を模索する必要がある。PNH 型血球の増加、抗 DRS-1 抗体および抗エモシン抗体は、再生不良性貧血の診断時に検出することで、免疫抑制療法の反応性を予測できる可能性が示されたが、このマーカーの意義を明らかにするためには、前方視多施設共同研究が必要である。前年度の慢性赤芽球癆のアンケート調査から、シクロスポリンの副腎皮質ステロイドに対する優位性を示したが、今後は症例を重ね、さらに基礎疾患ごとの治療法を検討する必要がある。
- ・ 溶血性貧血：Coombs 陰性 AIHA 群と非 AIHA 群の間において血漿 ST2 濃度に有意差が見られたことから、AIHA の新しい指標となる可能性を示せた。今後さらに発症機序解明に向けて症例調査を行う予定である。PNH に対しては、抗体医薬 (C5 阻害剤) の国際臨床研究が進められており、日本 PNH 専門家会議が中心となり、本邦で臨床試験の準備を進めている。また基礎研究としては、RNA 分子 (アプタマー) を用いた補体阻害剤が開発され臨床応用に向かって検討されている。
- ・ 不応性貧血：平成 18 年度に「新規症例登録およびセントラルレビュー」の運用開始、さらに検体収集事業も予定しているが、これには各医療機関から登録が確実に進む工

夫が必要である。不応性貧血（骨髄異形成症候群）の分子病態の解明については、ゲノム機能解析を中心とした研究をさらに推進し、また新規治療薬（azacytidine、lenalidomide など）の臨床試験への積極的な協力が大切である。造血幹細胞移植については、同種移植後の MDS 患者の QOL、co-morbidity が移植成績に及ぼす影響に関するアンケート調査を行い、MDS に対する至適な移植療法の確立を目指している。

- ・ 骨髄線維症：これまでの後方視的調査から蛋白同化ホルモンが有効であった症例が確認できたため、今後は前方視的検討が必要であろう。また、サリドマイドの有効性についても検証する予定である。
- ・ その他：輸血後鉄過剰症の実態を把握し、診断、治療のコンセンサス作りの基礎データとすることを目指している。

E. 結論

- ・ 再生不良性貧血の新規症例登録の準備が整い、平成 18 年度中に運用開始予定である。
- ・ 末梢血における PNH 型血球の増加が、再生不良性貧血の免疫抑制療法に対する反応性や予後に影響することを明らかにした。
- ・ 慢性赤芽球癆の第一次調査を実施し、147 例の新規登録があった。現在第 2 次調査実施中である。
- ・ 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の全国調査から、Coombs 陰性溶血性貧血の 3 割に Coombs 陰性 AIHA を認めた。
- ・ 発作性夜間ヘモグロビン血症 (PNH) については、日米共同研究の継続、補体阻害剤の

臨床試験への協力を進めた。

- ・ 骨髄異形成症候群 (MDS) と診断された患者を前方視的に症例登録し、追跡調査するとともに、セントラルレビューを行うことが準備できた。
- ・ 低リスク MDS に対するシクロスポリン療法の追跡調査で、血球回復効果が得られた症例があり、また長期の安全性も確認できた。
- ・ 再生不良性貧血と MDS の両者間に、WT-1 アイソフォームの発現で有意差は見られなかった。
- ・ MDS に対する同種造血幹細胞移植例 776 例の後方視的解析で、急性 GVHD の適切な制御、QOL を考慮した慢性 GVHD の管理が、予後に重要であることを確認した。
- ・ 小児 MDS 登録は、小児学会と連携して、2005 年 11 月までに 388 例が登録された。
- ・ 特発性骨髄線維症の 285 例の新規登録を得た。蛋白同化ホルモンが 50 例に投与され、そのうち 34% に貧血の改善がみられた。
- ・ 輸血後鉄過剰症の全国実態調査で、72 施設から 716 例の報告を受けた。

F. 健康危険情報

特に報告事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Meguro-Hashimoto A, Takatoku M, Ohmine K, Toshima M, Mori M, Nagai T, Muroi K, Ozawa K. The usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) for disseminated

- trichosporosis of the gastrocnemius muscles. J Infect. in press.
2. Nagai, T., Komatsu, N., Sakata, Y., Miura, Y., and Ozawa, K.: Iron deficiency anemia with marked thrombocytosis complicated by central retinal vein occlusion. Intern. Med. 44: 1090-1092, 2005.
 3. Nagashima, T., Muroi, K., Kawano-Yamamoto, C., Miyoshi, T., Ohmine, K., Toshima, M., Miyazato, A., Takatoku, M., Nagai, T., Mori, M., Komatsu, N., and Ozawa, K.: Autologous gamete cryopreservation before hemopoietic stem cell transplantation. Med. Sci. Monit. 11: CR91-94, 2005.
 4. Sasaki, K., Nagao, Y., Kitano, Y., Hasegawa, H., Shibata, H., Takatoku, M., Hayashi, H., Ozawa, K., and Hanazono, Y.: Hematopoietic microchimerism in sheep after in utero transplantation of cultured cynomolgus embryonic stem cells. Transplantation 79: 32-37, 2005.
 5. Sasaki, K., Inoue, M., Shibata, H., Ueda, Y., Muramatsu, S., Okada, T., Hasegawa, M., Ozawa, K., and Hanazono, Y.: Efficient and stable Sendai virus-mediated gene transfer into primate embryonic stem cells with pluripotency preserved. Gene Ther. 12: 203-210, 2005.
 6. Sugimori, C., Chuhjo, T., Feng, X., Nakao, S. et al. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood. 2006;107: 1308-1314.
 7. Sawada, K. Acquired aplastic anemia and pure red cell aplasia. In educational program book, The 67th annual meeting of Japanese Society of Hematology and The 47th annual meeting of Japanese Society of Clinical Hematology. 29-37, 2005.
 8. Fujishima, M., Hirokawa, M., Fujishima, N., Sawada, K. TCR α β repertoire diversity of human naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells. Immunol Lett. 99:193-197, 2005
 9. Matsuda, A., Germing, U., Jinnai, I., Misumi, M., Kuendgen, A., Knipp, S., Aivado, M., Iwanaga, M., Miyazaki, Y., Tsushima, H., Sakai, M., Bessho, M., and Tomonaga, M.: Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. Blood 106: 2633-40, 2005

- 1 0. Ishikawa, F., Yasukawa, M., Lyons, B., Yoshida, S., Miyamoto, T., Yoshimoto, G., Watanabe, T., Akashi, K., Shultz, LD., Harada, M. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor γ chain^{null} mice. *Blood*. 106:1565-1573, 2005
- 1 1. Kakumitsu, H., Kamezaki, K., Shimoda, K., Karube, K., Haro, T., Numata, A., Shide, K., Matsuda, T., Oshima, K., Harada, M. Transgenic mice overexpressing murine thrombopoietin develop myelofibrosis and osteosclerosis. *Leuk Res*. 2005;29:761-769
- 1 2. Yoshimoto M., Heike T., Shiota M., Kobatashi H., Umeda K., Nakahata T. : Two different role of purified Cd45+ hematopoietic stem cells after transplantation in muscles. *Stem Cells* 23(5):610-618, 2005.
- 1 3. Tsurusawa M., Manabe A., Hayashi Y., Akiyama Y., Kigasawa H., Inada H., Noguchi Y., Sawai N., Kobayashi R., Nagatoshi Y., Kawakami K., Nakahata T. : Therapy-related myelodysplastic syndrome in childhood : A retrospective study of 36 patients in Japan. *Leukemia Res*. in press.
- 1 4. Hasegawa D., Manabe A., Kubota T., Kawasaki H., Hirose I., Ohtsuka Y., Tsuruta T., Ebihara Y., Goto Y., Yan Zhao X., Sakashita K., Koike K., Isomura M., Kojima S., Hoshika A., Tsuji K., Nakahata T. : Methylation status of the p15 and p16 genes in paediatric myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukaemia. *Brit. J. Haematol.* In press.
- 1 5. Umeda K., Heike T., Yoshimoto M., Shinoda G., Luo H. Y., Chui D. H. K., Torii R., Shibuya M., Nakatsuji N., Nakahata T. : Identification and characterization of hemangioblasts during cynomolgus monkey embryonic stem cell differentiation. *Stem Cells* in press.
- 1 6. Kato T., Heike T., Okawa K., Yamanaka Y., Nakahata T. : A neurosphere-derived factor (NDF), Cystatin C, supports differentiation of ES cells into neural stem cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* in press.
2. 学会発表
1. Sawada K., Hirokawa M, Inaba K, Fukaya H, Kawabata Y, Komatsuda A, Yamashita J, Saito K. Phagocytosis of co-developing megakaryocytic progenitors by

- dendritic cells in the culture with thrombopoietin and tumor necrosis factor- α : Possible role in hemophagocytic syndrome. Poster Session 333-III. Monday, December 12, Atlanta, 2005.
2. Hirokawa M, Sawada K, Motegi M, Mamiya S, Teramura M, Nakao S, Ozawa K, Urabe A, Omine M. A nationwide survey of immunosuppressive therapy for idiopathic acquired pure red cell aplasia in Japan and a proposal for first-Line treatment: Report of the PRCA Collaborative Study Group. Publication Only, Atlanta, 2005
 3. Takatoku M, Sato T, Hatano K, Ohmine K, Mori M, Muroi K, Nagai T, Ozawa K. Usefulness of functional image analysis using positron emission tomography for the discrimination between hypoplastic myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. The 47th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, 2005
 4. Okamoto S: Allergenic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). Results of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Leuk Res 29 (suppl 1) s21, 2005.
 5. 廣川誠、澤田賢一、茂木睦仁、間宮繁夫、浦部晶夫、中尾眞二、小峰光博：後天性特発性 PRCA の治療ガイドライン作成を目指した後方視的全国調査報告、第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会、横浜、2005.9.17-19
 6. 澤田賢一：教育講演、再生不良性貧血・赤芽球癆の診断と治療、第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会、横浜、2005.9.17-19
 7. 亀崎豊実、梶井英治：自己免疫性溶血性貧血の分子病態。第 66 回日本血液学会総会・第 44 回日本臨床血液学会総会、2004. 9.17, 京都。(臨床血液 45:134、2004)
 8. 亀崎豊実, 小山田隆, 熊田真樹, 近江俊徳, 奥田浩, 坂本敦司, 岩本禎彦, 小峰光博, 梶井英治: クームス陰性自己免疫性溶血性貧血患者における赤血球結合 IgG サブクラス定量。第 66 回日本血液学会総会・第 44 回日本臨床血液学会総会、2004. 9.17, 京都。(臨床血液 45:222、2004)
 9. 通山 薫: 教育講演 3 & 1 5 「MDS -この難解な疾患へのアプローチ」第 6 7 回日本血液学会総会・第 4 7 回日本臨床血液学会総会・合同総会、2005.9.17&18,横浜市

10. 角光晴子、亀崎健次郎、
下田和哉、加留部謙之輔、波呂 卓、
沼田晃彦、幣 光太郎、熊野 孝、
大島孝一、岡村 孝、原田実根：
トロンボポイエチン過剰発現マウスは、
骨髄の線維化と骨硬化を生じ、ヒト骨髄線維症の病態を呈する。第67回日本血液学会総会、2005年9月18日、横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
 1. 「ヒト由来免疫担当細胞の製造方法」出願番号：特願2003-171420（平成15年6月16日出願）（原田）
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

資料 1. 班員構成および研究領域

資料1 特発性造血障害に関する調査研究班 平成17年度 班員・研究協力者名簿

区分	No.	氏名	所属	職名	担当領域
主任研究者	1	小澤 敬也	自治医科大学 内科学講座血液学部門	教授	研究全体の統括 先端医療、溶血性貧血- AIHA
分担研究者	2	内山 卓	京都大学大学院医学研究科内科系専攻 内科学講座血液・腫瘍内科学分野	教授	不応性貧血 (MDS)
	3	岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部内科血液研究室	助教授	造血幹細胞移植、骨髄線維症
	4	金倉 譲	大阪大学大学院医学系研究科分子病態 内科学講座(血液・腫瘍内科学)	教授	溶血性貧血- PNH
	5	澤田 賢一	秋田大学第3内科	教授	赤芽球癆
	6	朝長 万左男	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設 分子医療 部門分子医療研究分野	教授	不応性貧血 (MDS)
	7	中尾 真二	金沢大学 大学院医学系研究科 細胞移植学 (第3内科)	教授	再生不良性貧血
	8	中畑 龍俊	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	教授	小児科領域
	9	原田 実根	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学	教授	骨髄線維症、造血幹細胞移植
	10	村手 隆	名古屋大学医学部保健学科	教授	不応性貧血
	研究協力者	11	今村 雅寛	北海道大学大学院医学研究科血液内科学	教授
12		大橋 春彦	独立行政法人国立病院機構名古屋医療 センター 臨床研究センター	部長	再生不良性貧血 不応性貧血 (MDS)
13		小原 明	東邦大学医療センター大森病院輸血部	教授	小児科領域(再生不良性貧血・MDS)
14		梶井 英治	自治医科大学地域医療学センター地域 医療学部門	教授	溶血性貧血- AIHA
15		金丸 昭久	近畿大学医学部 血液内科	教授	不応性貧血 (MDS) 溶血性貧血- PNH
16		唐沢 正光	群馬大学医学部附属病院輸血部	助教授	再生不良性貧血 慢性赤芽球癆
17		木下 タロウ	大阪大学微生物病研究所	教授	溶血性貧血- PNH
18		木村 昭郎	広島大学原爆放射線医科学研究所 血液 内科研究分野	教授	不応性貧血 (MDS) 骨髄線維症
19		黒川 峰夫	東京大学医学部 血液・腫瘍内科	教授	不応性貧血 (MDS)
20		小島 勢二	名古屋大学大学院医学系研究科 健康 社会医学専攻発育・加齢医学講座 小児 科学	教授	再生不良性貧血 小児科領域 (AA, MDS)
21		小松 則夫	山梨大学附属病院血液内科	教授	慢性赤芽球癆、不応性貧血 (MDS) 骨髄線維症
22		谷本 光音	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科	教授	造血幹細胞移植領域 (MDS)
23		東條 有伸	東京大学医科学研究所 附属先端医療 研究センター 分子療法分野	教授	造血幹細胞移植領域(骨髄異形成症候群)
24		通山 薫	川崎医科大学 検査診断学	教授	不応性貧血 (MDS)
25		中熊 秀喜	和歌山県立医科大学 輸血・血液疾患 治療部	教授	溶血性貧血- PNH
26		新津 洋司郎	札幌医科大学内科学第四講座	教授	再生不良性貧血、不応性貧血 (MDS) 骨髄線維症
27		堀田 知光	東海大学医学内科学系血液腫瘍内科	教授	再生不良性貧血 不応性貧血 (MDS)
28		松田 晃	埼玉医科大学内科学部門 血液内科	助教授	再生不良性貧血 不応性貧血 (MDS)
29		山下 幸之	群馬大学 生体調節研究所 遺伝子情報 分野	教授	不応性貧血 (MDS) 小児科領域 (ファンコニ貧血)
30		佐多 徹太郎	国立感染症研究所感染病理部	部長	(微生物班)
31	杉田 稔	東邦大学医学部衛生学	教授	(疫学班)	
32	高德 正昭	自治医科大学内科学講座血液学部門	講師	(事務局)	

研究領域と担当者

総括 小澤敬也（主任研究者）

		分担研究者	研究協力者
再生不良性貧血		○中尾眞二	大橋春彦 唐沢正光 松田 晃 高德正昭
	特殊型	赤芽球癆	○澤田賢一 小松則夫
		ファンconi貧血	山下孝之
溶血性貧血	発作性夜間ヘモグロビン尿症	○金倉 譲	木下タロウ 金丸昭久 中熊秀喜
	自己免疫性溶血性貧血	○小澤敬也	梶井英治
不応性貧血（骨髄異形性症候群）		○内山 卓 朝長万左男 村手 隆	木村昭郎 黒川峰夫 通山 薫 堀田知光
骨髄線維症		○原田実根 （岡本真一郎）	新津洋司郎
造血幹細胞移植領域		○岡本真一郎 （原田実根）	今村雅寛 谷本光音 東條有伸
小児科領域		○中畑龍俊	小原 明 小島勢二

資料 2. 班員會議議事錄