

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小澤 敬也

平成20（2008）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	小澤 敬也	1
-----------------	-------	---

資料 1 班員構成および研究領域

II. 分担研究報告書

1. 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究	内山 卓	19
2. 同種造血幹細胞移植前フェリチンが移植成績に及ぼす影響に関する研究	岡本 真一郎	22
3. 補体阻害剤(Eculizumab)の臨床応用に向けた研究	金倉 譲	27
4. 赤芽球癆の標準的治療の確立に関する研究	澤田 賢一	30
5. 骨髄異形成症候群と再生不良性貧血患者に対する免疫抑制療法(IST)の長期経過の検討	朝長 万左男	35
6. 骨髄不全患者で検出されるPNH型血球の動態	中尾 眞二	38
7. 小児骨髄異形成症候群に関する研究	中畑 龍俊	42
8. 原発性骨髄線維症－臨床像の前方視的検討、Jak2 遺伝子変異、治療成績	原田 実根	47
9. スフィンゴ脂質代謝酵素の発現レベルと抗がん剤耐性に関する研究	村手 隆	50
10. 臨床調査個人票における再生不良性貧血の特徴	杉田 稔	52

III. 研究協力者報告書

1. ヒト骨髄 CD34 陰性造血幹細胞に対する Angiopoietin-1 の作用	安藤 潔	57
2. 同種造血幹細胞移植後の早期ドナー型キメラズムにおよぼす移植前処置と造血細胞源の影響	今村 雅寛	58
3. 「JAK2 または MPL 遺伝子変異を有する MPD 症例の造血コロニーの検討」に関する研究	大橋 春彦	60
4. 小児期造血障害疫学調査; 日本小児血液学会登録症例 1,411 例(1988-2005 年)解析	小原 明	63
5. Coombs 試験陰性自己免疫性溶血性貧血における赤血球結合 IgG 量の診断特性と治療効果に関する研究	梶井 英治	66
6. 細胞周期プロファイリング(C2P)技術を用いた骨髄異形成症候群(MDS/AML)と de novo AML の生物学的差異に関する検討	金丸 昭久	69

7. 原発性骨髄線維症の血小板における JAK2-V617F 遺伝子変異に関する研究	唐沢 正光……………	71
8. 先天性 GPI 欠損症の発症機序について	木下 タロウ……………	73
9. C/EBP α 変異パターンによる AML および MDS 病型の解析	木村 昭郎……………	75
10. Evi-1 による造血制御機構に関する研究	黒川 峰夫……………	78
11. 再生不良性貧血患者由来骨髄間葉系幹細胞における GATA-2 および脂肪分化促進 遺伝子 PPAR γ の発現	小島 勢二……………	82
12. 本邦初の RUNX1 遺伝子変異による家族性血小板機能異常症	小松 則夫……………	84
13. 骨髄不全症患者における輸血後鉄過剰症の診療ガイド策定	鈴木 隆浩……………	87
14. 予後不良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	谷本 光音……………	89
15. 成人骨髄異形成症候群患者を対象とする骨髄破壊的前処置による臍帯血移植の成績	東條 有伸……………	91
16. 本邦における染色体異常 5q-を有する MDS の実態調査(追加解析)	通山 薫……………	94
17. PNH および再生不良性貧血における NKG2D 介在性免疫による造血障害	中熊 秀喜……………	97
18. HSP47 を標的とする siRNA を用いた骨髄線維症治療の試み	新津 洋司郎……………	99
19. 「不応性貧血(骨髄異形成症候群)の形態学的異形成に基づく診断確度区分」の提案	松田 晃……………	101
20. ファンconi貧血(FA)の分子病態に関する研究	山下 孝之……………	105
IV. 輸血後鉄過剰症の診療ガイド		
V. 不応性貧血(骨髄異形成症候群)の形態学的異形成に基づく診断確度区分と形態診断アトラス		
VI. 班会議関係資料		
資料 2	班員会議議事録	
資料 3	班会議総会プログラム	
VII. 研究成果の刊行に関する一覧表		
VIII. 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 内科学講座血液学部門 教授）

研究要旨

本研究班では、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再生不良性貧血の臨床調査個人票を解析し、我が国における再生不良性貧血の特徴を解析した。②再生不良性貧血の発症動向を把握するため日本血液学会（日本臨床血液学会）と連携し、血液疾患全例登録を継続した。③セントラルレビューを行い、再生不良性貧血と骨髄異形成症候群（不応性貧血）の鑑別法について検討した。④再生不良性貧血における至適治療方針を確立するため、共通免疫抑制療法プロトコルを継続した。⑤再生不良性貧血において出現する PNH 型血球の出現機序を解明するため、患者における *PIG-A* 遺伝子の解析を行った。⑥ファンconi貧血の分子病態解析を行った。⑦慢性赤芽球癆については、標準的治療法開発を目的とした全国調査を実施し、寛解維持に長期間の維持療法が必要であることを明らかにした。

溶血性貧血領域の自己免疫性溶血性貧血については、クームス陰性症例において臨床経過は陽性症例と変わらないことを明らかにし、赤血球結合 IgG 量測定がクームス陰性自己免疫性溶血性貧血の診断に有用であることを示した。発作性夜間ヘモグロビン尿症については、新規治療薬エクリズマブの研究を進めると共に日米欧共同研究を推進し、また日本国内患者への情報提供を目的として患者向け冊子“*What's PNH*”の日本語訳を作成した。

不応性貧血の領域では、骨髄異形成症候群(MDS) と再生不良性貧血に関する疫学統計の作成、両者の鑑別のための形態学的異形成所見のコンセンサス作成、本邦における両疾患の治療成績、臨床像の把握を目的として、①骨髄異形成症候群、再生不良性貧血の前方視的症例登録、セントラルレビュー、追跡調査研究を継続した。また、②診断標準化のために MDS 診断確度区分の策定および形態アトラスを作成し、全国の診療現場に配布した。③症例数が少なく診断標準化作業が進んでいなかった小児 MDS についても、日本小児血液学会と提携してセントラルレビューを推進し、小児血液疾患における診断標準化作業を進めた。④診療現場で鑑別が常に問題となる再生不良性貧血と低リスク MDS において免疫抑制療法の効果の差異について調査を行い、両者の特徴を明らかにした。⑤5q-を有する骨髄異形成症候群患者の全国集計により、年間推定発症数は 10 名前後であること、また芽球増加などが生存率のリスクファクターであることを明らかにした。⑥移植適応が問題となる MDS 患者について、造血幹細胞移植治療成績の予測因子を探るため、移植前フェリチン値の移植後成績に対する影響を調べたところ、フェリチン値が移植後成績に相関していることを確認した。しかし、HCT-CI スコアを凌駕するほどの優位性は認められなかった。⑦MDS 患者において SPHK1 の発現レベルは白血病細胞

の抗癌剤感受性のよい指標となり、SPHK1 発現の高い MDS、急性白血病症例においては新規の分子標的となりうることが示唆された。

原発性骨髄線維症の領域では、1999 年から 2007 年の 8 年間に、374 例の新規患者登録を得た。サリドマイドが投与された 10 例中 5 例では貧血の改善が確認されており、今後の治療オプションとして有用であることが示唆された。

その他、特発性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の結果を踏まえ、我が国初となる輸血後鉄過剰症の診療ガイドを策定した。

<分担研究者>

内山 卓

京都大学医学研究科医学専攻内科系
内科学講座 血液・腫瘍内科学 教授

岡本真一郎

慶應義塾大学医学部内科血液研究室 准教授

金倉 譲

大阪大学大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科学 教授

澤田 賢一

秋田大学大学院医学系研究科
内科学第三講座 教授

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
分子治療研究分野 教授

中尾 眞二

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
発達小児科学 教授

原田 実根

九州大学大学院医学研究院
病態修復内科学 共同研究員
国立病院機構大牟田病院 院長

村手 隆

名古屋大学医学部 保健学科 教授

杉田 稔

東邦大学医学部医学科

社会医学講座衛生学分野 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。また、不応性貧血の診断そのものについても、異形成の判定などに検査者によるばらつきが生じている可能性がある。日常の診療および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、臨床試験が既に開始された。これまで有効な治療法を欠いていた骨髄線維症についても、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、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10名、研究協力者20名、横断的基盤研究班（微生物班）1名の計32名より構成される。本年度より、これまで疫学班として研究協力を依頼していた東邦大学杉田教授が分担研究者に加わり、疫学面からの疾患研究を強力に展開できる体制が整った。各分担研究者の担当研究領域は「資料2.研究組織」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は、国立病院機構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「骨髄異形成症候群に対する病態解明・治療法の開発に関する研究」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) 再生不良性貧血の臨床調査個人票を解析し、我が国における再生不良性貧血の特徴を解析した。(2) 新規に発症した全血液疾患症例の把握を目的に、日本臨床血液学会と連携して、疾患登録システムを構築し登録を継続した。(3) 新規発症の全患者を、(2)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するとともに、骨髄異形成症候群の不応性貧血と再生不良性貧血を鑑別する基準について検討した。(4) PNH型血球や自己抗体などの免疫病態マーカーの意義を調べるための共通免疫抑制療法プロトコールによる臨床試験を継続した。(5) PNH型血球の出現機序を解析するため、PIG-A 遺伝子の解析を行った。(6) Fanconi 貧血の分子病態解析を行った。(7) 再生不良性貧血の1亜型である慢性赤芽球癆 (PRCA) については、標準的治療法開発を目的とした全国実態調査を実施し、結果を解析した。

2. 溶血性貧血：

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)に関しては、Coombs 陰性症例における臨床的背景・治療反応性を調査すると共に、赤血球結合 IgG (RBCIgG) 定量検査の診断における有用性について検討した。

PNH に関しては、(1) 国際 PNH 専門家会議との積極的連携（国際患者登録推進と国際臨床試験への

参加準備)、(2) 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)、患者啓蒙用冊子の作成、(3) 昨年度報告した先天性 GPI 欠損症における *PIG-M* 遺伝子異常の発症機序の解析、(4) PNH 治療薬 Eculizumab の作用機序解明および他疾患への治療効果の検討を目的に、移植後 GVHD に対する治療効果の解析を行った。

3. 不応性貧血：

(1) 「骨髄異形成症候群に対する病態解明・治療法の開発に関する研究」班(三谷班)と連携し、症例登録システムを継続し、(2) MDS 診断標準化のための診断確度区分の策定および形態アトラスの作成、(3) セントラルレビューを通じた、登録小児例の診断標準化作業、(4) 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診断・治療経過の検討、(5) 5q-を有する骨髄異形成症候群患者の全国集計を実施、(6) 移植前フェリチン値の同種造血幹細胞移植治療成績への影響調査の実施、(8) 昨年度明らかになった MDS 患者における SPHK の過剰発現による、細胞内セラミドと S1P の比率変化の実際について解析を行った。

4. 骨髄線維症：

症例登録と全国調査を継続し、骨髄線維症に対する効果的な治療法の検討、および幹細胞異常、遺伝子異常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に対する我が国初の診療ガイドの策定を行った。

(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：

(1) 再生不良性貧血の臨床調査個人票を解析し、我が国における再生不良性貧血の特徴を解析した。その結果、男女比では 1:1.46 で女性が多く、60-74 歳に発症のピークが認められた。また、90%以上の症例が特発性であり、半数以上が重症度 stage1 であるなどの事実が明らかとなった。

(2) 新規に発症した全血液疾患症例の把握を目的に、日本臨床血液学会と連携して、疾患登録システムを構築し登録を継続している。すでに 140 を超える施設において症例登録が進行している。

(3) 新規発症の全患者を、(2)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、再生不良性貧血と MDS-RA を鑑別する基準について検討した。

(4,5) PNH 型血球や自己抗体などの免疫病態マーカーの意義を調べるための共通免疫抑制療法プロトコールによる臨床試験を継続した。PNH 型血球の割合を追跡調査したところ、観察期間中 PNH 型血球は 17%で増加、59%で不変、24%で消失した。PNH 型血球の割合が増加もしくは不変であった 3 例の *PIG-A* 遺伝子変異はいずれも単一の変異を示し、その変異

は半年以上持続的に認められた。したがって、骨髓不全患者のPNH型血球は単一の安定した *PIG-A* 変異幹細胞に由来し、多くは増殖優位性を獲得しないまま経過すると考えられた。また、PNH型血球が増加傾向を示す例においては、発症時からほぼ一定の速度でPNH型血球割合が増加することから、PNHクローンが拡大するか否かは、*PIG-A* 変異を起こした造血幹細胞クローン自身が本来持っている増殖能力によって決定されることが示唆された。

(6) Fanconi 貧血の分子病態解析では、FA 遺伝子を制御するシャペロン分子 Hsp90 が Polη に結合することが新たに判明した。

(7) 慢性赤芽球癆(PRCA)について全国実態調査を継続し、結果を解析した。基礎疾患では特発性 73 例 (39%)、続発性 112 例 (61%) の登録が得られた。続発性では胸腺腫関連赤芽球癆が最も多く 42 例 (23%) であり、次いで顆粒リンパ球増多症 14 例 (8%) であった。特発性 PRCA では救済療法を含めた有効率は、サイクロスポリン(CsA) 84%、副腎皮質ホルモン(CS) 66%であり、全 62 例中 58 例 (94%) が免疫抑制療法に反応した。寛解持続期間は CsA 群の無再発 (輸血) 生存期間 (relapse free survival. RFS) の推定中央値は 103 ヶ月 (平均観察期間 48 ヶ月 ; 3-196 ヶ月)、CS 群の RFS 推定中央値は 33 ヶ月 (平均観察期間 52 ヶ月 ; 6-182 ヶ月) であり、CsA 群で有意な RFS の延長を認めた ($p<0.01$)。再発は 58 例中 24 例 (41%) に認められた。うち 15 例が CsA 群、8 例が CS 群、1 例がエンドキサン(CY)群であった。CsA 群の再発率は 37%、寛解維持療法の有無では、維持療法を中止した 14 例中 12 例(86%)が再発した。これに対し、維持療法継続中の 27 例中の再発は 3 例 (11%) であり、維持療法の中止と再発が強く相関していた ($p<0.001$)。

2. 溶血性貧血 :

AIHA :

臨床的に AIHA と診断された症例は 87 例で、その内訳は Coombs 陽性 38 例、Coombs 陰性 49 例、寒冷凝集素症 2 例であった。Coombs 陰性溶血性貧血の約 40%に Coombs 陰性 AIHA を認めた。CS 治療に対する反応性は、特発性温式 Coombs 陽性 AIHA 24 例中有効は 23 例、無効は 1 例であった。一方、Coombs 陰性特発性 AIHA 32 例中有効は 30 例、無効は 2 例であった。また、Coombs 陰性 AIHA 診断における RBCIgG 量の感度、特異度については、赤血球 1 個当たり IgG 90 分子以上で、感度 72%、特異度 64% であり、良好な尤度比が得られた。

PNH :

(1,2) 国際 PNH 専門家会議との積極的連携を行い、本年度は PNH 患者向け冊子 “What’s PNH” の日本語版を作成した。

(3) 先天性 GPI 欠損症における *PIG-M* 遺伝子の状態を解析したところ、先天性 GPI 欠損症においては *PIG-M* 遺伝子のプロモーター部位の Sp1 結合サイト (ATG から-270 C>G) の点変異により、遺伝子の発現が激減していることが判明した。HDAC 阻害薬である Na butyrate により、*in vitro* において GPI アンカー型蛋白質の発現が回復した。その結果をもとに、患者に内服投与を行ったところ血球における GPI の発現が回復し、痙攣発作の治療にも非常に有効であった。変異のあった部位はマウスの *Pigm* のプロモーターでもよく保存されており、同様の変異をマウスプロモーターに加えてレポーターアッセイを行ったところ、ヒトと同様プロモーター活性が激減した。

(4) Eculizumab の移植後急性 GVHD における治療効果の研究では、移植後 GVHD モデルマウスに Eculizumab を投与したところ、投与群の 6 匹中 3 匹が治療後 124 日に生存していたのに対し、コントロール群の生存は 6 匹中 1 匹のみであることが判明し、Eculizumab の GVHD への治療効果が動物実験モデルで認められた。

3. 不応性貧血：

(1) 「骨髓異形成症候群に対する病態解明・治療法の開発に関する研究」班（三谷班）と連携し、症例登録システムを継続し、症例登録を継続した。

(2) MDS 診断標準化のための診断確度区分の策定および形態アトラスを作成した。本診断確度区分では、骨髓の芽球比率、形態学的異形成の程度、染色体所見の区分により、MDS の診断確度を 'Definite'、'Probable'、'Possible' の 3 つに区分し、さらに 'idiopathic cytopenias of uncertain significance (ICUS)' の区分を設けたのが特色である。

(3) セントラルレビューを通じた、登録小児例の診断標準化作業については、1999 年から 2006 年までに登録された 453 例を対象に解析を行った。一次性 MDS 120 例 (RA/RCMD 58 例、RAEB 42 例、RAEBT 4 例、RARS 2 例、その他 14 例)、骨髓増殖性疾患 98 例 (JMML 83 例、CML 1 例、CMML 5 例、その他 9 例)、二次性 MDS 16 例、急性白血病 35 例、再生不良性貧血などの骨髓不全 70 例、自己免疫性疾患 13 例、栄養性・感染症等 27 例、診断未確定 36 例みられ、内 12 例は再生不良性貧血と RA の鑑別が困難な所謂 Overlap 例であった。検体不備等 38 例であった。そしてこれらの症例の 5 年生存率は、一次性 MDS (n=93) 53.7%、二次性、先天要因 (n=35) 61.8%、また、JMML の 5-yr-OS は SCT (n=29) 46.1%、No SCT 43.8%であった。

(4) 再生不良性貧血との境界領域症例の取り扱いに関する知見を得るため、MDS-RA と再生不良性貧血患者における免疫抑制療法(IST)の長期経過を検討した。MDS 23 例と再生不良性貧血 31 例において IST を施行したところ、Minor response と Major response を加えた奏効率は、AA 症例において 3 血球系ともに約 80%であったが、MDS では 40-50%と有意に低かった。また、低形成 MDS とそれ以外の正/過形成 MDS には IST の反応において明瞭な有意差は見られ

なかった。しかし、AA と比較すると正/過形成 MDS は有意に奏効率が低かった。さらに MDS において IST に反応した群と反応しなかった群を比較すると、RA の方が RCMD より反応しやすく、HLA-DRB1-15 陽性群がそれ以外の HLA 群よりも反応しやすい傾向にあった。また、AA と MDS の両群において奏効率で有意差を認めたが、5 年全生存率、10 年全生存率は AA において 81.6%、67.3%、MDS では 81.8%、63.7%と差がなかった。

(5) 5q-を有する MDS の全国集計の継続では以下の事実が明らかとなった。5q-を有する MDS で予後情報のある 131 例について、5q-症候群と思われるのは 18 例で、貧血が高度である反面、血小板数・好中球数は保たれる傾向にあった。特に 5q-症候群の場合血小板数中央値 24.2 万/ μ l は特徴的であった。年次別の登録症例数から概算すると、今回調査対象とした 285 施設において、IPSS: Low/Int-1 で貧血のある該当症例の年間発症数は 10 例程度と推定された。5q-を有する MDS 131 例の生命予後は、IPSS では Low/Int-1 と Int-2/High の 2 群に分かれる傾向があり、WPSS に照らしても 2 群に分かれる傾向が示された。白血病移行例は、IPSS : Low/Int-1 が 48 例中 6 例であったのに対して、WPSS : Very low/Low/Int は 35 例中 1 例のみであった。単変量解析では芽球増加 (5%以上)・予後不良染色体・血小板輸血依存性が生存率のリスク因子、また好中球減少 (1800/ μ l 未満) が白血病移行のリスク因子であった。また貧血の程度によって生命予後が影響を受ける傾向が見られた。

一方、多変量解析では芽球増加 (5%以上)・予後不良染色体・血小板輸血依存性が生存率のリスク因子であり、血小板減少 (10 万/ μ l 未満)・好中球減少 (1800/ μ l 未満)・予後不良染色体が白血病移行のリスク因子であった。

(6) 移植前フェリチン値の同種造血幹細胞移植治療成績への影響調査では、5 年生存率はフェリチン値が

first quartile (フェリチン 0-193 ng/mL) (Q1)の場合 76.2%, Q2 (194-448 ng/mL)で 58.6%, Q3 (449-1060 ng/mL)で 50.7%, Q4 (>1061ng/mL)で 43.6%であることが明らかとなり(P=0.001)、フェリチン値>1000 ng/mL、フェリチン値>2000 ng/mL をカットオフとした場合においても各々有意に低下し、フェリチン高値は移植後生存率と負の相関があることが示された。また、全症例をフェリチン値で層別した場合の HCT-CI スコアについて検討したところ、フェリチン値が Q1 以下の場合のスコアの平均値は 1.3、Q1<-Q2 で 1.6、Q2<-Q3 で 1.6、Q3<で 2.5 であった。カットオフ値を 1000 および 2000 とした場合のスコアでも有意差が認められている。5 年の非再発死亡率も移植前フェリチン値と有意に相関したが、5 年生存率ほどの相関は認められなかった。

(7) 細胞株を用いた実験により、SPHK1 のメッセー ジ、SPHK1 蛋白と SPHK1 酵素活性は良く相関しており、これらの指標とダウノルピシン(DA)に対する抵抗性が良く相関することが明らかとなった。また、DA 投与前の SIP は必ずしも SPHK1 活性と相関しないが、DA 投与後では感受性株においてセラミドの増加、SIP の減少が認められた。

4. 骨髄線維症：

1999 年から 2007 年の 8 年間に、374 例の原発性骨髄線維症の新規登録があった。発症年齢中央値は 65 歳、男女比は 1.95:1 であった。サリドマイドの貧血に対する効果を、2 次調査が可能であった 10 例につき検討したところ、5 例 (50%) に貧血の改善が認められた。10 例中 6 例は輸血依存性であったが、このうち 2 例(33%)は輸血非依存となった。副作用は 3 例にみられ、皮疹、下肢のしびれ、血小板増多であったが、中止に伴い改善している。

5. その他：

昨年度施行した輸血後鉄過剰症全国実態調査の結果を踏まえ、骨髄不全症患者における輸血後鉄過

剰症の診療ガイドを策定した。ガイドでは、①骨髄不全に伴う輸血後鉄過剰症の患者で、1 年以上の余命が期待できる患者を治療対象とし、②輸血総量 20 単位以上、かつ血清フェリチン値 500 ng/mL 以上を輸血後鉄過剰症の診断基準とする。また、③輸血総量 40 単位以上、血清フェリチン値 1000 ng/mL 以上を鉄キレート療法の開始基準として総合的に考慮し、④血清フェリチン値 500 - 1000 ng/mL を目標に治療を行う、ことなどを推奨することとした。

D. 考察

1. 再生不良性貧血：

(1) 再生不良性貧血の疫学調査では、本年度は発症パターンの研究を行った。今後はより詳しい解析が必要であり、来年度よりさらに詳細な調査を進めていく。

(2) 平成 18 年度 10 月から開始された新規症例登録システムは、入力する医師の負担が少ない優れたシステムであるが、現時点では協力施設・医師数ともに不十分であるため、これを増やすためのさらなる工夫が必要である。

(3) 再生不良性貧血と MDS-RA の鑑別法について検討した。今後も両者の鑑別に関する研究を進め、適宜新規知見を盛り込んで行く必要がある。

(4,5) 骨髄不全患者の微少 PNH 型血球が単クローン性であるか、多クローン性であるかを明らかにすることは、PNH クローン拡大メカニズムを考える上で非常に重要である。本年度の研究により、約半年にわたって PNH 血球が 1 種類の PIG-A 変異クローンによって維持されていること、他の多くの例でも微少 PNH 型血球の割合が長期間一定である事から、微少 PNH 型血球は分化した造血前駆細胞由来ではなく、未分化な造血幹細胞由来であると考えられた。また、PNH 型血球のサイトグラムが経過でほとんど変化しないことや、通常は細胞周期の静止期にある未分化

造血幹細胞が、PIG-A 遺伝子にたびたび突然変異をきたすほど細胞分裂を繰り返しているとは考えにくいことから、骨髄不全発病前（健常時）に存在する PIG-A 遺伝子変異幹細胞は、1 つか、多くても数個と考えられた。

(6) Fanconi 貧血に関して、Y-Pol と FANCA および FANCD2 が相互作用することを強く示唆された。これまでの報告では、FANCA と FANCD2 は異なる複合体を形成するとされているので、Y-Pol が FANCA, FANCD2 とどのような複合体を形成するのかさらに解析する必要がある。また、これまでの結果より、Hsp90 が FA 経路や Y-Pol の制御を介して、多面的にゲノム安定性を調節する可能性が考えられる。Hsp90 は種々のストレスや化学物質などで発現量や活性の調節を受けており、これらが Hsp90 を介して間接的にゲノム安定性に影響する可能性が考えられる。

(7) 本研究は、特発性赤芽球癆と胸腺腫関連赤芽球癆の治療実態において、内外でも類を見ない多数例の解析である。その結果、CsA 治療後の再発率と再発要因、寛解持続期間、長期生存率を明らかにすることができた。本研究の結果より、個々の薬剤の副作用と毒性から鑑みて、CS と CY は、寛解維持薬剤として不適切であると考えられた。

2. 溶血性貧血：

AIHA：Coombs 陰性・陽性でステロイド治療に対する反応性が同程度であったことから、診断困難な Coombs 陰性溶血性貧血に対しては RBCIgG 定量などによる積極的な診断を行うことが必要と思われた。Coombs 陰性溶血性貧血患者の経過を前方視的に追跡した成績はほとんどなく、Coombs 陰性 AIHA の臨床背景・治療反応性についての比較解析データもみられないことから、本研究の結果は学術的にも臨床的にも意義がある。また、RBCIgG 定量検査の感度・特異度についての報告は本研究が初めてであり、検査の信頼性向上に寄与するものである。

PNH：(1,2) 日本人患者向け小冊子が完成したことは、今後患者に対する啓蒙活動、情報提供を進めていく上で極めて有意義なものと考えられる。

(3) 定常的に発現していると考えられてきた PIG-M 遺伝子もその発現に様々な調節機構が働いていることがわかった。これは疾患発症メカニズムを解明する上で重要な知見であり、今後マウスモデルを作成することでさらに詳細に解析を進めていく。

(4) 今回我々は、抗マウス C5 抗体の GVHD に対する治療効果を、マウス骨髄移植後急性 GVHD モデルを用いて検討し、Eculizumab の新たな可能性について知見を得た。補体と GVHD の詳細な機構を明らかにするために、補体活性測定、炎症性サイトカイン定量、組織病理などの追加実験を現在行っているところである。

3. 不応性貧血：

(1,2) 前方視的な症例登録と、末梢血・骨髄標本のセントラルレビューで質が担保された、再不貧と MDS の両者を対象とした疾患登録システムは国際的にも貴重である。残念ながら今年度は十分な患者登録が得られず、意味のある解析には至らなかった。従来から再不貧と MDS の鑑別は難問であったが、WHO 分類の考えに沿った形態的異形成に関するコンセンサスを作り、再不貧、RA、RCMD の診断一致率を高めることを目的として、松田・朝長らにより不応性貧血の形態学的診断基準が作成された。このコンセンサスの普及には、本試験における前方視的疾患登録システムと連動したセントラルレビューが不可欠と思われる。疾患登録の充実と、形態学的異形成の普及のため、来年度以降セントラルレビューへの参加依頼対象施設の拡大を検討したい。

(3) 小児 MDS 症例の解析からは、成人でみられる病型のほとんどが小児でもみられることが判明したが、小児では MDS/MPD/骨髄不全の分類が確定していない、等の問題点が改めて浮き彫りになった。また診

断が確定できなかった症例は 36 例 (8%) と多く、ここに新しい疾患が隠れている可能性が高い。今後の解析が必要である。さらに各病型の症例数は少なく、今後は外国との共同研究が望まれる。

(4) AA と低形成 MDS-RA における IST の奏効率は、3 血球系ともに AA の方が MDS より有意に高く、これまでの報告と一致した。正/過形成 MDS と低形成 MDS との間には IST の奏効率に有意差はない。AA と MDS の 5 年全生存率、10 年全生存率はほぼ同等であったが、AA 非反応群の 50% 生存期間が 2 年未満であるのに対し、MDS では 5 年以上であり、非反応群の生存期間には著しい差があった。また、非再発例において AA では免疫抑制剤を中止した症例が 13/18 例あるのに対し、MDS では 0/7 例と、全例が継続しており、CsA 依存性が示唆されるなど、AA と低形成 MDS の相違について新たな点が判明したことは極めて意義深いと考えられる。

(5) 本邦における 5q- を有する MDS や 5q- 症候群の実態はこれまで不詳であったが、今回の調査でおよその発症頻度を含めて、いくつかの特徴が明らかになった。今後の展望としては、症例のさらなる集積が望まれることと、新規症例はごく短期間の追跡しかできていないので、より長期間の経過観察に基づく調査研究がおこなわれるべきであろう。新規治療が導入されればその成果を含めた治療展開研究が可能となる。

(6) 移植前フェリチン値が HCT-CI スコアと同様に移植後の非再発死亡と生存の危険因子となるかについての検討では、移植前フェリチン値と HCT-CI スコアの間には有意な相関が認められ、両者とも移植後生存の予測因子としては有用である事が示唆された。しかし、フェリチン値と移植後の非再発死亡率との相関は、HCT-CI と比較して高くなく、フェリチン値が臓器障害に加えて移植対象となった疾患の病勢なども反映している可能性が示唆された。より多くの

MDS 症例を対象とした検討に加えて、フェリチン値と HCT-CI スコアの両者を加味した、適格症例選定の指標作成に関する検討が必要であると考えられる。

(7) MDS とスフィンゴ脂質代謝酵素に関する研究では、SPHK1 メッセージレベルが抗がん剤感受性を決める良い指標であることが明らかとなった。その酵素活性とタンパクおよびメッセージレベルが良く相関しているため、臨床的には RT-PCR によるメッセージ定量で十分であると推測された。また、今回の報告で sphingolipid rheostat model が抗がん剤による白血病細胞のアポトーシスにおいても妥当でかつ重要であることが証明されたと考えられ、極めて意義深いと思われる。

4. 骨髄線維症 :

今回はサリドマイドの効果について調査を行ったが、今後も前方視的に新規発症例の登録をすすめ、以前後方視的検討により同定した本邦における予後予測因子の妥当性を検討する必要がある。治療に関しては、海外より骨髄線維症に伴う貧血に対してサリドマイドの有効性が報告されてきたが、本邦における後方視的検討では、サリドマイド投与により 50% の例で貧血が改善している。特に輸血依存性であった 6 例中 2 例では輸血非依存となった。原発性骨髄線維症の血球減少に対しては蛋白同化ホルモンも改善効果があり、今後それぞれの薬剤の治療上の位置づけを明確にする必要がある。

5. その他 :

昨年行った全国調査の結果を踏まえて、我が国初の輸血後鉄過剰症診療ガイドを作成した。輸血総量 20-40 単位、血清フェリチン値 1000 ng/mL など具体的な診断基準を示し、医療現場においてできるだけ簡易に的確な判断ができるよう配慮されている。今後も調査を継続し、本ガイドの有用性を確認しつつ、改善を加えていく。

E. 結論

1. 再生不良性貧血：

(1-3) 疫学調査として再生不良性貧血の臨床調査個人票を解析し、我が国における再生不良性貧血患者の特徴を解析した。また、再生不良性貧血の症例登録を進め、病態の解析を進めると共に、MDS との鑑別法について検討した。

(4,5) 骨髄不全患者の PNH 型血球は単一の安定した *PIG-A* 変異幹細胞に由来し、多くは増殖優位性を獲得しないまま経過すると考えられた。また、PNH クローンが拡大するか否かは、*PIG-A* 変異を起こした造血幹細胞クローン自身が本来持っている増殖能力によって決定されることが示唆された。

(6) Hsp90 は Fanconi 貧血関連分子 FANCA だけでなく、Y-Pol に結合し、FA 経路と TLS を制御すると考えられた。

(7) 特発性赤芽球癆と胸腺腫関連赤芽球癆の現時点における標準的治療は CsA であり、寛解維持のためには長期の維持療法が必要であることが明らかとなった。長期の寛解維持療法に適切な薬剤は不明であり、現時点では CsA がその有力な候補薬剤であるが、感染、腎毒性、催腫瘍性などの注意深い経過観察が必須である。

2. 溶血性貧血：

AIHA：溶血性貧血患者 201 症例のフォローアップ研究を行い、Coombs 陰性 AIHA の臨床背景、治療反応性についてのデータと RBCIgG 定量検査の信頼性に関するデータが得られた。また、Coombs 陰性 AIHA の治療反応性について一般的な AIHA と差のないことを明らかにした。

PNH：

(1-3) 国際 PNH 専門家会議と積極的提携を行うと共に、日本 PNH 専門家会議の構築・支援活動を行った。本年度は支援活動の一環として、PNH 患者向け小冊子 “What’s PNH” の日本語訳を作成し、患者への情

報提供活動を推進した。

(4) 世界で初めて先天性 GPI 欠損症が発見され、その責任遺伝子は *PIG-M* であることを明らかにした。現在動物モデルを作成中であり、発症機序についてさらに解析を深める予定である。

(5) 補体阻害剤である抗マウス C5 抗体は、マウス骨髄移植後急性 GVHD モデルにおける GVHD 症状を明らかに改善し、GVH 反応の炎症反応において補体が重要な役割を演じていることが示唆された。これは急性 GVHD において補体と Toll 様受容体が重要な要因であることを示唆するものである。

3. 不応性貧血

(1) 「骨髄異形成症候群に対する病態解明・治療法の開発に関する研究」班（三谷班）と連携し、症例登録システムを継続した。

(2) MDS 診断標準化のための診断確度区分の策定および形態診断アトラスを作成した。本診断確度区分およびアトラスにより、形態学的診断につきまとう検鏡者間の差が最小限となり、MDS の診断の精度の向上が期待される。

(3) 小児 MDS においては、セントラルレビューを行うことにより、診断精度が高まったと考えられる。今後は、海外との共同研究を行うと共に新しい治療法の開発を目指した前方視的研究を目指したい。

(4) 免疫抑制療法(IST)は AA だけではなく、低リスク MDS にも有効な治療法であった。奏効率に有意差を認めたが、正/過形成 MDS にも有効例があり、IST が有効な群は、HLA-DR15 の保有率が高い傾向にあった。

IST を受けた AA と MDS は 5 年生存率、10 年生存率においてほぼ同等である。しかし、AA 症例が CsA を中止できる症例が多いのに比較し、MDS は中止できる症例はなく、MDS は CsA 依存である可能性が示唆され、両者の差異が明らかになった。

(5) 全国の主要病院 285 施設を対象として、5q-を有

する MDS 131 例の生命予後を解析した。予後予測に WPSS が有用であること、また単変量および多変量解析によって生存率や白血病移行を左右するリスク因子が抽出された。今後これらの疾患群における治療戦略を立てるうえで極めて有用な情報と考えられる。

(6) 移植前フェリチン値の移植成績への影響調査では、移植前フェリチン値が移植前臓器障害を総合的に判断する HCT-CI スコア同様に症例の移植適格性の判定にある程度有用である事が示唆された。しかし、これは移植後の生存率/無再発死亡率に予測にある程度有用であるが、HCT-CI スコアに対する優位性あるいは HCT-CI との併用による相補的有効性は確認できなかった。

(7) SPHK1 のメッセージレベルは白血病細胞の DA 感受性のよい指標となり、通常の抗がん剤との併用により相加効果が期待できることから、SPHK1 メッセージの高い MDS、急性白血病症例においては新規の分指標的となりうる事が示唆された。

4. 骨髄線維症

1999 年から 2007 年の 8 年間に、374 例の原発性骨髄線維症の新規発症例の臨床情報を集積した。JAK2 の遺伝子変異を 50%に認めた。サリドマイドは、貧血に対し 50%の症例で効果を認めた。

5. その他

我が国初の輸血後鉄過剰症診療ガイドを策定し、その小冊子を研究班関係者ならびに全国の血液内科医・小児科医に広く配布した。本ガイドは我が国における経口鉄キレート剤の導入を控え、今後の鉄キレート療法において極めて有用な診療ガイドになることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Chuhjo, T., Yamazaki, H., Omine, M., Nakao, S. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol.* in press, 2007
- Sugimori, C., Yamazaki, H., Feng, X., Mochizuki, K., Kondo, Y., Takami, A., Chuhjo, T., Kimura, A., Teramura, M., Mizoguchi, H., Omine, M., Nakao, S. Roles of DRB1 *1501 and DRB1 *1502 in the pathogenesis of aplastic anemia. *Exp Hematol.* 35:13-20, 2007
- Teramura, M., Kimura, A., Iwase, S., Yonemura, Y., Nakao, S., Urabe, A., Omine, M., Mizoguchi, H. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood.* 110:1756-1761, 2007
- Yamazaki, H., Sugimori, C., Chuhjo, T., Nakao, S. Cyclosporine therapy for acquired aplastic anemia: predictive factors for the response and long-term prognosis. *Int J Hematol.* 85:186-190, 2007
- Sawada, K., Hirokawa, M., Fujishima, N., Teramura, M., Bessho, M., Dan, K., Tsurumi, H., Nakao, S., Urabe, A., Omine, M., Ozawa, K.; PRCA Collaborative Study Group. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica,* 92, 1021-1028, 2007.
- Hirokawa, M., Sawada, K., Fujishima, N., Nakao, S., Urabe, A., Dan, K., Fujisawa, S., Yonemura, Y., Kawano, F., Omine, M., Ozawa, K.; for the PRCA Collaborative Study Group. Long-Term response and outcome following immunosuppressive therapy in

- thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA collaborative study group. *Haematologica*, 93, 27-33, 2008.
- Fujishima, N., Hirokawa, M., Fujishima, M., Wada, C., Toyoshima, I., Watanabe, S. & Sawada, K. Oligoclonal T cell expansion in blood but not in the thymus from a patient with thymoma-associated pure red cell aplasia. *Haematologica*, 91, ECR47, 2006.
 - Oda T, Hayano T., Miyaso H, Takahashi T, Yamashita T : Hsp90 regulates the Fanconi anemia DNA damage response pathway. *Blood* 109: 5016-50126, 2007
 - Yamashita, T., Oda, T., Sekimoto, T.: Hsp90 and the Fanconi anemia pathway: A molecular link between protein quality control and the DNA damage response. *Cell cycle* 6: 2232-2235, 2007
 - Seki S, Ohzeki M, Uchida A, Hirano S, Matsushita N, Kitao H, Oda T, Yamashita T, Kashihara N, Tsubahara A, Takata M, Ishiai M : A requirement of FancL and FancD2 monoubiquitination in DNA repair. *Genes Cells* 12:299-310, 2007
 - Yabe M, Yabe H, Hamanoue S, Inoue H, Matsumoto M, Koike T, Ishiguro H, Morimoto T, Arakawa S, Ohshima T, Masukawa A, Miyachi H, Yamashita T, Kato S: In vitro effect of fludarabine, cyclophosphamide, and cytosine arabinoside on chromosome breakage in Fanconi anemia patients: relevance to stem cell transplantation. *Int J Hematol* 85: 354-361, 2007
 - Nishimura, J., DeOliveira, D., Chen, B.J., Kanakura, Y., Rother, R.P., Chao, N.J. Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Mouse Model Using Anti-mouse C5 Antibody. *Blood*. 110: 953a, 2007.
 - Almeida, A.M*, Murakami Y*, Baker A, Maeda Y, I.A.G. Roberts, Kinoshita T, D. M. Layton, and Karadimitris. A: Targeted therapy for inherited GPI deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 356:1641-1647. (* equally contributed)
 - Ishikawa, T., Tohyama, K., Nakao, S., Yoshida, Y., Teramura, M., Motoji, T., Takatoku, M., Kurokawa, M., Mitani, K., Uchiyama, T., Omine, M. A prospective study of cyclosporine a treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome: presence of CD55-CD59-Blood cells predicts platelet response. *Int J Hematol*. 86: 150-157, 2007.
 - Matsuda, A., Germing, U., Jinnai, I., Iwanaga, M., Misumi, M., Kuendgen, A., Strupp, C., Miyazaki, Y., Tsushima, H., Sakai, M., Bessho, M., Gattermann, N., Aul, C., Tomonaga, M. Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification. *Leukemia* 21: 678-686, 2007
 - Mori T., Aisa Y., Yokoyama A., Nakazato T., Yamazaki R., Shimizu T., Mihara A., Kato J., Watanabe R., Takayama N., Ikeda Y., Okamoto S., Total body irradiation and granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine as a conditioning regimen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome: a single-institute experience. *Bone Marrow Transplant* 39; 217-221, 2007
 - Sobue, S., Nemoto, S., Murakami, M., Ito, H., Kimura, A., Gao, S., Furuhashi, A., Takagi, A., Kojima, T., Nakamura, S., Ito Y., Suzuki, M., Banno, Y., Nozawa, Y., Murate, T. Implications of Sphingosine Kinase 1 Expression Level for the Cellular Sphingolipid Rheostat; Relevance as a Marker for Daunorubicin Sensitivity of Leukemia Cells. *Int J Hematol* in press
 - Matsuda, A., Jinnai, I., Miyazaki, Y., Tomonaga, M.:

Proposals for a grading system for diagnostic accuracy in myelodysplastic syndromes. *Clin Leuk*, in press.

- Masunaga A., Mitsuya T., Kadofuku T., Iwamoto S., Miyazaki A., Manabe A., Zaike Y., Tsuchida M., Nakahata T.: Mutation analysis of AML1 gene in pediatric primary myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia. *Leuk. Res.* In press.
- Oka S, Muroi K, Toshima M, Nagai T, Kanai N, Morita T, Ozawa K.: Amyloidosis and myelodysplastic syndrome. *Intern Med.* 47(2): 123-124, 2008.
- Shimoda, K., Shide, K., Kamezaki, K., Okamura, T., Harada, N., Kinukawa, N., Ohyashiki, K., Niho, Y., Mizoguchi, H., Omine, M., Ozawa, K., Harada, M. : The effect of anabolic steroids on anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia: retrospective analysis of 39 patients in Japan. *Int. J. Hematol.* 85: 338-343, 2007.
- Shide, K., Shimoda, K., Kamezaki, K., Kakumitsu, H., Kumano, T., Numata, A., Ishikawa, F., Takenaka, K., Yamamoto, K., Matsuda, T., Harada, M.: Tyk2 mutation homologous to V617F Jak2 is not found in essential thrombocythaemia, although it induces constitutive signaling and growth factor independence. *Leuk. Res.* 31: 1077-1084, 2007.
- Takatoku M., Uchiyama T., Okamoto S., Kanakura Y., Sawada K., Tomonaga M., Nakao S., Nakahata T., Harada M., Murate T., Ozawa K.: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anaemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur. J. Hematol.* 78: 487-494, 2007.
- Ozawa K, Sato K, Oh I, Ozaki K, Uchibori R, Obara Y, Kikuchi Y, Ito T, Okada T, Urabe M, Mizukami H, Kume A. Cell and gene therapy using mesenchymal stem cells (MSCs). *J. Autoimmun.* 30 (3): 121-127, 2008.
- Ozaki, K., Sato, K., Oh, I., Meguro, A., Tatara, R., Muroi, K., and Ozawa, K.: Mechanisms of immunomodulation by mesenchymal stem cells. *Int. J. Hematol.* 86: 5-7, 2007.
- Suzuki T., Tomonaga M., Miyazaki Y., Nakao S., Ohyashiki K., Mtsamura I., Kohgo Y., Niitsu Y., Kojima S., Ozawa K.: Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* (in press).
- Tarumoto, T., Imagawa, S., Kobayashi, M., Hirayama, A., Ozawa, K., Nagasawa, T.: L-arginine administration reverses anemia associated with renal disease. *Int. J. Hematol.* 86: 126-129, 2007.
- Kikuchi, J., Shimizu, R., Wada, T., Ando, H., Nakamura, M., Ozawa, K., and Furukawa, Y.: E2F-6 suppresses growth-associated apoptosis of human hematopoietic progenitor cells by counteracting proapoptotic activity of E2F-1. *Stem Cells.* 25: 2439-2447, 2007.
- Uchida M, Kirito K, Endo H, Ozawa K, Komatsu N. Activation of FKHL1 plays an important role in protecting erythroid cells from erythropoietin deprivation-induced apoptosis in a human erythropoietin-dependent leukemia cell line, UT-7/EPO. *Int. J. Hematol.* 86(4): 315-324, 2007.
- Shinoda, G., Umeda, K., Heike T., Arai M., Niwa A., Ma F., Suemori H., Luo H.Y., Chui D.H.K., Torii R., Shibuya M., Nakatsuji N., Nakahata, T.: α 4-integrin+ endothelium derived from primate embryonic stem cells generates primitive and definitive hematopoietic cells. *Blood* 109: 2406-2415, 2007.
- Fujisawa A., Kambe N., Saito M., Nishikomori R.,

- Tanizaki H., Kanazawa N., Adachi S., Heike T., Sagara J., Suda T., Nakahata T., Miyachi Y.: Disease-associated mutations in CIAS1 induce cathepsin B-dependent rapid cell death of human THP-1 monocytic cells. *Blood* 109: 2903-2911, 2007.
- Fujino H, Hiramatsu H, Tsuchiya A, Niwa A, Noma H, Shiota M, Umeda K, Yoshimoto M, Ito M, Heike T, Nakahata T: Human cord blood CD34+ cells develop into hepatocytes in the livers of NOD/SCID/gcnull mice through cell fusion. *FASEB J.* 21: 3499-3510, 2007.
 - Ma F., Wang D., Hanada S., Ebihara Y., Kawasaki H., Zaike Y., Heike T., Nakahata T., Tsuji K.: Novel method for efficient production of multipotential hematopoietic progenitors from human embryonic stem cells. *Int. Hematol.* 85: 371-379, 2007..
 - Suzuki K, Hiramatsu H, Fukushima-Shintani M, Heike T, Nakahata T.: Efficient Assay for Evaluating Human Thrombopoiesis Using NOD/SCID Mice Transplanted with Cord Blood CD34+ Cells. *Eur J Haematol* 78:123-130,2007..
 - Umeda, K., Heike, T., Nakata-Hizume M., Arai M., Shinoda G., Ma F., Suemori H., Luo H.Y., Chui D.H.K., Torii R., Shibuya M., Nakatsuji N., Nakahata T.: Sequential analysis of α - and β -globin gene expressions during erythropoietic differentiation from primate embryonic stem cells. *Stem Cells* 24: 2627-2636, 2007.
 - Tsuchiya A., Heike T., Fujino H., Shiota M., Umeda K., Yoshimoto M., Matsuda Y., Ichida T., Aoyagi Y., Nakahata T.: Long-term culture of postnatal mouse hepatic stem/progenitor cells and their relative developmental hierarchy. *Stem Cells* 25(4): 895-902, 2007.
 - Baba S., Heike T., Umeda K., Iwasa T., Kaichi S., Hiraumi Y., Doi H., Yoshimoto M., Kanatsu-Shinohara M., Shinohara T., Nakahata T.: Generation of cardiac and endothelial cells from neonatal mouse testis-derived multipotent germline stem cells. *Stem Cells* 25: 1375-1383, 2007.
 - Baba S., Heike T., Umeda K., Doi H., Iwasa T., Nakajima H., Lin X., Matsuoka S., Komeda M., Nakahata T.: Flk1+ Cardiac Stem/Progenitor Cells Derived from ES Cells Improve the Cardiac Function of Dilated Cardiomyopathy Mice. *Cardiovascular Res.* 76: 119-131, 2007.
 - Yui Y., Umeda K., Kaku H., Arai M., Hiramatsu H., Watanabe K., Saji H., Adachi S., Nakahata T.: A pediatric case of transfusion-related acute lung injury following bone marrow infusion. *Pediatr Transplant.* 2007;11(5):543-6.
 - Yamamura K., Ohishi K., Katayama N., Kato K., Shibasaki T., Sugimoto Y., Miyata E., Shiku H., Masuya M., Nishioka J., Nobori T., Nishikawa M., Inagaki Y., Hiramatsu H., Nakahata T.: Notch ligand Delta-1 differentially modulates the effects of gp130 activation on interleukin-6 receptor α -positive and -negative human hematopoietic progenitors. *Cancer Sci.* 98(10): 1597-1603, 2007.
 - Tomizawa D., Koh K., Sato T., Kinukawa N., Morimoto A., Isoyama K., Kosaka Y., Oda T., Oda M., Hayashi Y., Eguchi M., Horibe K., Nakahata T., Mizutani S., Ishii E.: Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: A final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 21: 2258-2263, 2007.
 - Shiota M., Heike T., Haruyama M., Baba S., Tsuchiya A., Fujino H., Koyabashi H., Kato T., Umeda K., Yoshimoto M., Nakahata T.: Isolation and characterization of bone marrow-derived mesenchymal

- progenitor cells with myogenic and neuronal properties. *Exp. Cell Res.* 313:1008-1023,2007.
- Niwa A., Matsubara H., Adachi S., Fujino H., Higashi Y., Umeda K., Shiota M., Hiramatsu H., Kobayashi M., Watanabe K., Yorifuji T., Nakahata T.: Diabetes mellitus after stem cell transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia: possible association with tacrolimus. *Pediatr Int.* 49(4): 530-532, 2007.
 - Tono C., Takahashi Y., Terui K., Sasaki S., Kamio T., Tandai T., Sato T., Kudo K., Toki T. Tachibana N., Yoshioka T., Nakahata T., Morio T., Nishikomori R., Ito E.: Correction of immunodeficiency associated with NEMO mutation by umbilical cord blood transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 39: 801-804, 2007.
 - Sugiyama D., Ogawa M., Nakao K., Osumi N., Nishikawa S., Nishikawa S., Arai K., Nakahata T., Tsuji K.: B cell potential can be obtained from pre-circulatory yolk sac, but with low frequency. *Dev. Biol.* 301(1): 53-61, 2007.
 - Miyazaki M., Yasunaga J., Taniguchi Y., Tamiya S., Nakahata T., Matsuoka M.: Preferential Selection of human T-cell leukemia virus type-1 Provirus Lacking the 5' long terminal repeat during oncogenesis. *J. Virol.* 81:5714-5723, 2007.
 - Kato K., Yoshimoto M., Kato K., Adachi S., Yamayoshi A., Arima T., Asanoma K., Kyo S., Nakahata T., Wake N.: Characterization of side-population cells (SP cells) in human normal endometrium. *Human Reproduction* 22: 1214-1223, 2007.
 - Adachi S., Manabe A., Imaizumi M., Taga A., Tsurusawa H., Kikuchi A., Masunaga A., Tsuchida M., Nakahata T.: Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia in children. *Int. J. Hematol.* 86: 358-363, 2007.
 - Kanegane H., Itazawa T., Saito M., Nishikomori R., Makino T., Shimizu T., Adachi Y., Nakahata T., Miyawaki T.: A CIASI mutation in a Japanese girl with familial cold autoinflammatory syndrome. *Eur J Pediatr.* 167: 245-247, 2008.
 - Ma F., Kambe N., Wang D., Shinoda G., Fujino H., Umeda K., Fujisawa A., Ma L., Suemori H., Nakatsuji N., Miyachi Y., Torii R., Tsuji K., Heike T., Nakahata T.: Direct development of functionally mature tryptase/chymase double positive connective tissue-type mast cells from primate ES cells. *Stem Cells* in press.
 - Tsuchiya A., Heike T., Baba S., Fujino H., Umeda K., Matsuda Y., Nomoto M., Ichida T., Aoyagi Y., Nakahata T.: Sca-1+ endothelial cells (SPECs) reside in the portal area of the liver and contribute to rapid recovery from acute liver disease. *Biochem. Biophys. Res. Com.* in press.
 - Saito M., Nishikomori R., Kambe N., Fujisawa A., Tanizaki H., Takeichi K., Imagawa T., Iehara T., Takada H., Matsubayashi T., Tanaka H., Kawashima K., Kagami S., Kawai T., Okafuji I., Yoshioka T., Adachi S., Heike T., Miyachi Y., Nakahata T. Disease-associated CIASI mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood* in press.
 - Yabe M., Sako M., Yabe H., Osugi Y., Kurosawa H., Nara T., Tokuyama M., Adachi S., Kobayashi C., Hatakeyama M., Ohtsuka Y., Nakazawa Y., Watanabe C., Ogawa C., Manabe A., Kojima S., Nakahata T.: Novel conditioning regimen consisting of busulfan, fludarabine and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr. Transplant.* in press.
 - Nagafuji, K., Nonami, A., Kumano, T., Kikushige, Y.,

Yoshimoto, G., Takenaka, K., Shimoda, K., Ohoga, S., Yasukawa, M., Horiuchi, H., Ishii, E., Harada, M.: Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 92: 978-981, 2007.

- Kato, K., Kanda, Y., Eto, T., Muta, T., Gondo, H., Taniguchi, S., Shibuya, T., Utsunomiya, A., Kawase, T., Kato, S., Morishima, Y., Kodera, Y., Harada, M., for the Japan Marrow Donor Program: Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia/lymphoma: Retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* 13: 90-99, 2007.

2. 学会発表

- 望月果奈子、杉盛千春、山崎宏人、高見昭良、中尾眞二：再生不良性貧血患者に見られる微小 PNH 型顆粒球は単一の PIG-A 変異クローンに由来する；第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜.
- 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規, 杉田稔. 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の特徴. 第 78 回日本衛生学会総会, 2008 年 3 月 (熊本)
- 廣川 誠, 澤田賢一, 藤島直仁, 中尾眞二, 浦部晶夫, 檀 和夫, 藤澤 信, 米村雄士, 河野文夫, 小峰光博, 小澤敬也：胸腺腫合併赤芽球癆に対する免疫抑制療法の反応性と予後；特発性造血障害調査研究班による全国調査報告. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜
- 藤島直仁, 澤田賢一, 廣川 誠, 寺村正尚, 別所正美, 檀 和夫, 中尾眞二, 浦部晶夫, 小峰光博, 小澤敬也：特発性慢性赤芽球癆に対する免疫抑制療法の反応性と予後；特発性造血障害調査研究班による全国調査報告. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜
- 小田司, 山下孝之：分子シャペロン Hsp90 は UV 照射を受けた細胞において DNA ポリメラーゼ η の複製フォーカスへの動員を促進する. 第 66 回日本癌学会学術総会 2007 年 10 月 5 日, 横浜
- 関本隆志, 小田司, 山下隆之：分子シャペロン Hsp90 は Translesion synthesis に関与する DNA polymerase-eta の Replication focus への動員に必要である. 第 30 回日本分子生物学会・第 80 回日本生化学大会・合同大会 2007 年 12 月 13 日, 横浜
- 亀崎豊実, 小山田隆, 梶井英治. Coombs 陰性自己免疫性溶血性貧血の治療反応性に関する研究. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜.
- 村上良子 他：Discovery of inherited GPI deficiency 第 26 回大阪血液学研究会 2007 年
- 村上良子 他：遺伝性 GPI アンカー欠損症と治療について 第 44 回 補体シンポジウム 2007 年
- 村上良子：遺伝性 GPI アンカー欠損症, 第 3 回 Frontier in Hematology/Oncology, 2007 年
- 朝長万左男：MDS の診断と分類－国際的最新版－. 第 8 回日本検査血液学会学術集会, 2007 年 7 月 21 日～22 日, 福井市
- 朝長万左男：ワークショップ 2 血液検査の標準化の国際化に向けて WS II.2：骨髄異形成症候群における形態判定の国際化 I. 第 8 回日本検査血液学会学術集会, 2007 年 7 月 21 日～22 日, 福井市
- 波多智子, 浦部昌夫, 大屋敷一馬, 小澤敬也, 中尾眞二, 石川隆之, 加藤淳二, 辰巳陽一, 森 啓, 朝長万左男, 小峰光博：輸血による鉄過剰症を対象とした経口鉄キレート剤 ICL670(deferasirox)の第 I 相臨床試験. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜