

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。その他の続発性赤芽球癆についても長期の寛解維持療法が必須であることが明らかになりつつある。寛解を維持するための投与量を鑑みた場合、CS は myopathy, 糖尿病、骨粗鬆症による骨折などの受け入れがたい副作用を有する。CY は用量・期間依存性の催腫瘍性を有するため、その使用は長くても 6 ヶ月以内に留めるべきである。長期の寛解維持療法に適切な薬剤は不明である。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。近年、難治性赤芽球癆に対する新規薬剤として alemtuzumab や rituximab の有効性が報告されている。しかし、再発が稀でないこと、CsA などによる寛解維持療法が必要なことから寛解導入療法としての意義は乏しい。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.

2. 学会発表

- 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
- Takatoku, M., Uchiyama, T., Okamoto, S., Kanakura, Y., Sawada, K., Tomonaga, M., Nakao, S., Nakahata, T., Harada, M., Murate, T., Ozawa, K.: Retrospective survey highlighting the iron burden in Japanese transfusion-dependent patients with MDS. International MDS symposium, May 16-19, 2007, Florence, Italy
- Fujishima, N., Sawada, K., Hirokawa, M., Oshimi, K., Matsuda, A., Teramura, M., Karasawa, M., Nakao, S., Urabe, A., Omine, M., Ozawa, K. Responses and outcome following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell

aplasia: A Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. American Society of Hematology, Dec 8-11, 2007, Atlanta, U.S.A.

- Ikeda, K., Takahashi, N., Kameoka, J., Tajima, K., Murai, K., Tamai, Y., Noji, H., Ishida, Y., Sawada, K., Shichishima, T. Low Level of Serum Haptoglobin in Patients with Acquired Bone Marrow Failure (BMF) Syndromes. □ American Society of Hematology, Dec 8-11, 2007, Atlanta, U.S.A.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当無し

アンケート協力施設

東京大学医科学研究所, 京都大学医学部附属病院, NTT 関東病院, 自治医科大学附属病院, 大阪大学医学部附属病院, 長崎大学医学部附属病院,九州大学附属病院, 名古屋大学医学部附属病院,岩手医科大学附属病院, 北海道大学医学部附属病院,福井大学医学部附属病院,浜松医科大学医学部附属病院, 名古屋医療センター, 慶応義塾大学医学部附属病院, 近畿大学医学部附属病院, 群馬大学医学部附属病院, 広島大学原医研, 岡山大学医学部附属病院, 東邦大学医学部附属病院, 川崎医科大学附属病院, 金沢大学医学部附属病院, 札幌医科大学医学部附属病院, 埼玉医科大学医学部附属病院, 東海大学医学部附属病院, 獨協医科大学附属病院, 東京大学医学部附属病院,東京女子医科大学附属病院, 東京医科大学附属病院, 熊本医療センター, 九州医療センター, 岡山医療センター, 大阪医療センター, 福井病院, 東京医療センタ

一, 仙台医療センター, 西札幌病院, 香川小児病院, 名古屋医療センター, 国立がんセンター中央病院, 旭川医科大学附属病院, 弘前大学医学部附属病院, 山形大学医学部附属病院, 東北大学医学部附属病院, 福島県立医科大学医学部附属病院,筑波大学医学部附属病院, 千葉大学医学部附属病院, 日本大学医学部附属病院, 帝京大学医学部附属病院, 日本医科大学附属病院,順天堂大学医学部附属病院, 東京医科歯科大学医学部附属病院, 東京医科大学附属病院,東京慈恵会医科大学附属病院, 昭和大学藤が丘病院, 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター, 聖マリアンナ医科大学附属病院, 北里大学医学部附属病院, 山梨大学医学部附属病院,信州大学医学部附属病院, 新潟大学医歯学総合病院,金沢医科大学附属病院, 岐阜大学医学部附属病院, 名古屋市立大学医学部附属病院, 藤田保健衛生大学医学部附属病院, 愛知医科大学附属病院, 三重大学医学部附属病院, 奈良県立医科大学附属病院, 京都府立医科大学医学部, 関西医科大学, 大阪医科大学附属病院, 大阪市立大学医学部附属病院, 和歌山県立医科大学附属病院, 神戸大学医学部附属病院, 兵庫医科大学附属病院, 鳥取大学医学部附属病院, 島根大学医学部附属病院, 山口大学医学部附属病院, 徳島大学医学部附属病院,愛媛大学医学部附属病院,高知大学医学部附属病院, 香川大学医学部附属病院,産業医科大学附属病院, 福岡大学医学部附属病院, 久留米大学医学部附属病院, 佐賀大学医学部附属病院, 熊本大学医学部附属病院, 大分大学医学部附属病院, 鹿児島大学医学部附属病院, 琉球大学医学部附属病院

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

分担研究者 ○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（原研内科） 教授）
波多 智子、對馬 秀樹、宮崎 泰司（長崎大学原研内科）

研究要旨

当科で経験した MDS 症例に対する IST の有効性と長期経過について再生不良性貧血（AA）との比較検討を行った。対象は 1995 年 1 月から 2005 年 12 月の 11 年間に IST を施行した MDS 23 例（年齢 31～71 歳、中央値 59 歳）と、1991 年 1 月から 2005 年 12 月の 15 年間に IST を施行した AA 31 例（年齢 16～75 歳、中央値 58 歳）である。奏効率には MDS と AA で有意差を認めしたが、5 年全生存率、10 年全生存率はほぼ同等であった。比較的 safely に施行できる治療法であるが、AA 症例と異なり、CsA を中止できる症例は少なく、継続投与の必要性が示唆された。

A. 研究目的

低リスク骨髄異形成症候群（MDS）に対する免疫抑制療法（IST）の有効性が報告されているが、長期経過については十分検討されていない。当科で経験した MDS 症例に対する IST の有効性と長期経過について再生不良性貧血（AA）との比較検討を行った。

B. 研究方法

対象は 1995 年 1 月から 2005 年 12 月の 11 年間に IST を施行した MDS 23 例（年齢 31～71 歳、中央値 59 歳）と、1991 年 1 月から 2005 年 12 月の 15 年間に IST を施行した AA 31 例（年齢 16～75 歳、中央値 58 歳）である。観察期間中央値はそれぞれ 78 カ月（5～153 カ月）、59 カ月（4～186 カ月）である。これらの症例について IST の効果と長期成績を検討した。

IST として投与したのは CsA 単独、または ATG との併用であるが、併用療法については、年齢や患

者の状態に応じ、個々に判断した。また、CsA が無効な症例には一部 FK506 の投与を行った。

治療効果は MDS の International working group の hematological improvement の基準に従った。AA 症例

についても比較検討のため、同基準に従った。

（倫理面への配慮）

全例、同意を得て施行した。

C. 研究結果

MDS23 例の内訳は RA 11 例、RCMD 12 例であった。AA は重症 AA が対象であり、stage 3、4、5 がそれぞれ 5 例、15 例、11 例であった。

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。（図 1）

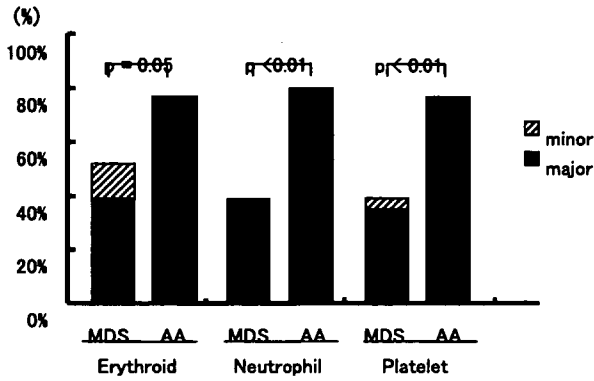


図1 MDS と AA 症例における IST 奏効率

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。(図2)

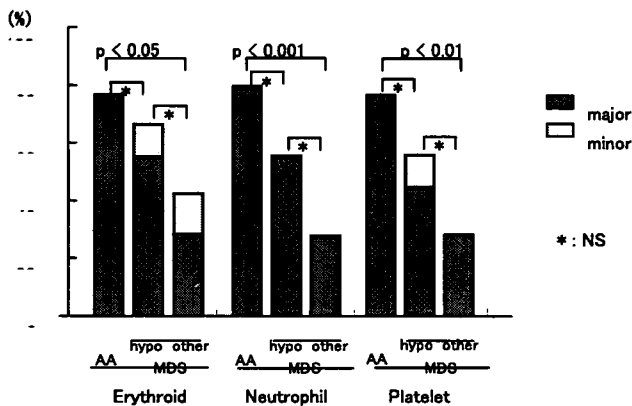


図2 AA, MDS 症例における Cellularity 別の奏効率

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。

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。(図3)

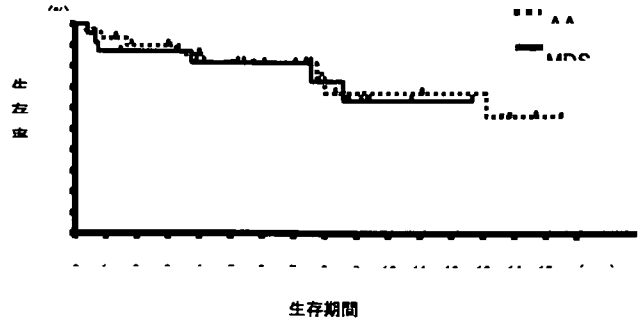


図3 IST を施行した AA および MDS 症例の生存曲線

D. 考察

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。低形成 MDS が IST によく反応するという報告も多くあるが、正/過形成 MDS と低形成 MDS との間には奏効率に有意差はなかった。

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。しかし、AA の非反応群の 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、再発していない症例において 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 依存性が示唆された。

E. 結論

IST は AA だけではなく、低リスク MDS にも有効な治療法である。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、示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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 refractory for 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
- Takatoku, M., Uchiyama, T., Okamoto, S., Kanakura, Y., Sawada, K., Tomonaga, M., Nakao, S., Nakahata, T., Harada, M., Murate, T., Ozawa, K. on behalf of the Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur. J. Haematol.* 78: 487-494, 2007.

2. 学会発表

- 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 1. 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

- 荒関かやの、松田 晃、陣内逸郎、岡村大輔、石川真穂、前田智也、矢ヶ崎史治、川井信孝、岩永正子、別所正美、朝長万左男：本邦MDS症例におけるWHO classification-Based Prognostic Scoring System(WPSS)の有効性の検討. 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
- Takatoku, M., Uchiyama, T., Okamoto, S., Kanakura, Y., Sawada, K., Tomonaga, M., Nakao, S., Nakahata, T., Harada, M., Murate, T., Ozawa, K.: Retrospective survey highlighting the iron burden in Japanese transfusion-dependent patients with MDS. International MDS symposium, May 16-19, 2007, Florence, Italy.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

骨髄不全患者で検出されるPNH型血球の動態

分担研究者 中尾 眞二（金沢大学医学系研究科細胞移植学講座 教授）

研究要旨

骨髄不全患者で検出される微少なPNH型血球の性状を明らかにするため、PNH型血球検出後1000日以上にわたって経過観察が可能であった75例（再生不良性貧血AA 69例、不応性貧血RA 6例）について、PNH型血球割合の推移を明らかにするとともに、PNH型顆粒球由来のDNAを用いて*PIG-A*遺伝子を解析した。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。

A. 研究目的

感度の高いフローサイトメトリを用いるとAAの約50%、RAの約15%においてCD55⁺CD59⁻のPNH型血球が検出される。これらのPNH型血球は、治療の成否にかかわらず多くの例で一定の割合で推移することから、安定した*PIG-A*変異クローンに由来すると考えられているが、直接的な証明はなされていない。微少なPNH型血球の動態を調べることによって、*PIG-A*変異クローンの増殖メカニズムを明らかにできる可能性がある。そこで、われわれは、長期間にわたってPNH型血球割合を観察し得た75例の骨髄不全患者（AA 69例、RA 6例）を対象としてPNH型血球割合の推移と、*PIG-A*遺伝子変異を解析した。

B. 研究方法

1999年4月から2007年5月までに当科で高感度フローサイトメトリによるPNH型血球検査を施行し

たAA749例、RA514例を対象にPNH型血球陽性率、割合、特徴を検討した。次に染色体異常とPNH型血球陽性（PNH+）AA、PNH+RAの関係を解析した。さらに1000日以上長期にわたってPNH型血球を観察し得た75例（AA 69例、RA 6例）を対象としてPNH型血球割合の推移を検討した。最後にPNH型血球の割合が増加もしくは不変であった3例を対象に6ヵ月間あけて2回*PIG-A*遺伝子変異を解析した。具体的には、末梢血よりセルソーターJSANを用いてPNH型顆粒球を分離し、抽出したDNAから、19種類のプライマーを用いたsemi-nested PCRにより*PIG-A*遺伝子の5つのエクソン領域を増幅後、PCR産物をサブクローニングした。1つの産物より5クローンを採取し、ABI PRISM3100にてシーケンスを決定した。

（倫理面への配慮）

本研究に関して倫理委員会の承認を受けた。個人

情報保護を徹底した。

C. 研究結果

1. PNH 型血球陽性 (PNH+) 骨髄不全の割合とその特徴

PNH+AA は 49% (366/749)、PNH+RA は 17% (87/514) であった。年齢との間に正の相関が見られ、高齢になるほど陽性率は高かった。一方重症度と PNH 型血球陽性率の間に相関はなかった。PNH 型血球値は正規分布しており PNH 型顆粒球値の中央値は 0.178%、25 パーセントイル値は 0.025%、74 パーセントイル値は 1.631% であった。PNH 型顆粒球はほとんどの症例で完全欠損型と部分欠損型が混在していた。一方、PNH 型赤血球はほとんどの症例で完全欠損型であった。PNH 型顆粒球は PNH 型赤血球より多い傾向が見られた。顆粒球だけが陽性の症例 (9%)、赤血球だけで陽性の症例 (5%) も見られた。

2. PNH+骨髄不全における染色体異常の割合

染色体異常は PNH+AA で 5% (29/366)、PNH-AA で 4% (16/383)、PNH+RA で 11% (10/87)、PNH-RA で 27% (114/427) 見られた。PNH+AA、PNH+RA とともに複雑な染色体異常はほとんど見られなかった。-Y の割合がやや高かったが、+8、-7 の割合は PNH+症例と PNH-症例の間で差がなかった。

3. PNH 型血球の長期的推移

75 例中 13 例 (17%) で PNH 型血球の拡大が見られた。うち 8 例 (11%) が溶血症状などの臨床症状を呈した。逆に 18 例 (24%) で PNH 型血球が消失した。残りの 44 例 (59%) はほぼ不変であった。増加するにせよ減少するにせよ、ほとんどの症例で PNH 型顆粒球、PNH 型赤血球のサイトグラムに変化はなく、PNH 型顆粒球と PNH 型赤血球の比率もおおむね一定であった。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 型血球割合が増加していた。臨床的 PNH に進展した 8 例において最初に臨床症状が発現するのに要した期間は 939 日 (246-2707) であった。PNH 型血球が消失していく例においても減少の速度はほぼ一定であった。診断から 2000 日程度を経て消失していく例においては、PNH 型顆粒球がまず検出されなくなり、その後 PNH 型赤血球が検出されなくなると経過が観察された。一方、ほぼ同様の期間観察し得た PNH 骨髄不全 114 例 (AA 101 例、RA 13 例) のうち 5 例 (5%) が陰性から陽性になった。うち 1 例は骨髄移植後にドナー型骨髄不全に陥った例であったが、それ以外の 4 例はいずれも発症 1000 日以内に陽性化していた。

4. PIG-A 変異解析

3 例の初回検査時の PNH 型顆粒球の割合はそれぞれ 1.629%、0.163%、0.068% であった。患者 1 においてはコドン 92 番、エクソン 2 の領域に G 欠失が 1 回目、6 ヶ月間をあけた 2 回目とも 5/5 で検出された。症例 2 においてはイントロン 1 の 3 末端側のスプライスサイトに G→A の点変異が 1 回目 5/5、2 回目 4/5 で検出された。症例 3 では、コドン 198 番、エクソン 2 に T 挿入が 1 回目 3/5、2 回目 5/5 で検出された。いずれの症例においても他の変異は検出されなかった。

D. 考察

発作性夜間血色素尿症 (PNH) は GPI アンカー型欠損血球すなわち PNH 型血球が単(もしくはオリゴ)クローン性に拡大した疾患である。この PNH 型血球は健常者でもごく僅かに検出されるが、これらは多クローン性で、造血前駆細胞由来とされている。一方、PNH 型血球は AA や RA 患者の一部でも検出される。臨床的 PNH 患者と健常者の中間に位置するこれら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。そこで、PNH 型血球検出後 1000 日以上にわたって経過観察が可能であった 75 例 (AA 69 例、RA6 例) について、PNH 型血球割合の推移を明らかにするとともに、PNH 型顆粒球由来の DNA を用いて PIG-A 遺伝子を解析したところ、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。

約半年にわたって 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ことから、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。

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、骨髓不全発病前 (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。

E. 結論

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 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。

F. 健康危険情報

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

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少 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。
- Sugimori, C., Mochizuki, K., Yamazaki, H., Nakao, S.: Donor-Cell Derived Aplastic Anemia (AA) with a Small Population of CD55-CD59- Blood Cells after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Evidence for the Immune System Attack Against Normal Hematopoietic Stem Cells in AA. Session Type: Poster Session, Board

#901-III: The American Society of Hematology 49th Annual Meeting, December 8-11, 2007. Atlanta, Georgia, USA

- Mochizuki, K., Sugimori, C., Qi, Z., Lu, X., Nakao, S.: CD55-CD59- Granulocytes in Patients with Aplastic Anemia Are Clonal Populations Derived from Single PIG-A Mutant Stem Cells without Any Proliferative Advantage. Session Type: Poster Session, Board #856-I: The American Society of Hematology 49th Annual Meeting, December 8-11, 2007. Atlanta, Georgia, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

小児骨髄異形成症候群に関する研究

分担研究者 ○ 中畑 龍俊（京都大学大学院医学研究科発達小児科学・教授）
研究協力者 真部 淳（聖路加国際病院小児科・部長）
小島 勢二（名古屋大学大学院医学系小児科学・教授）
小原 明（東邦大学医学部輸血部・教授）

研究要旨

目的：小児 MDS は頻度が少なく診断は難しい。MDS 疑いの小児を対象として、日本小児血液学会 MDS 委員会では病理中央診断結果を開始した。1999 年から 2006 年までに 453 例が登録され、成人でみられる病型のひとつが小児でもみられた。また、家族性のものや先天性疾患も多く分類は困難であった。セントラルレビューにもとづく前方視的観察研究から小児 MDS の予後は極めて不良であることが明かとなった。

A. 研究目的

最近、小児にも成人と同様な MDS が存在することが明らかになりつつある。小児 MDS は予後不良な疾患群であるが、新たな臨床試験を行うためには診断の標準化が要求される。以上をふまえて、日本小児血液学会 MDS 委員会では 1999 年より、患者発生時に MDS が疑われる症例に対する病理セントラルレビューを行い、診断の標準化を目指すことになった。

B. 研究方法

日本小児血液学会会員の属する施設で発症した MDS 疑い症例を対象とする。

末梢血および骨髄の塗抹標本は 2 カ所でレビューし、意見の一致がない場合にはさらにもう 1 カ所で診断する。骨髄生検標本は 1 カ所で診断する。

診断の参考とするため、今までの症例をもとに小児 MDS の病理図譜を作成した。

小児 MDS の病型分類の試案を作成する。

1999 年 7 月に開始し、2006 年 12 月までに約 450 例が登録された。その結果を解析した。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報漏洩しないよう、個人情報保護法および学会の指針に従った。

C. 研究結果

1999 年から 2006 年までに 453 例が登録された。

一次性 MDS 120 例（RA/RCMD 58 例、RAEB 42 例、RAEBT 4 例、RARS 2 例、その他 14 例）、骨髄増殖性疾患 98 例（JMML 83 例、CML 1 例、CMML 5 例、その他 9 例）、二次性 MDS 16 例（基礎疾患：再生不良性貧血 4 例、脳腫瘍 2 例、悪性リンパ腫 2 例、横紋筋肉腫 2 例ほか）、急性白血病 35 例、再生不良性貧血などの骨髄不全 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。

Prospectively registered 1999-2006 の予後は以下のようであった。

5-yr-OS 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。

D. 考察

成人でみられる病型のほとんどが小児でもみられた。また、家族性のものや先天性疾患も多く分類は困難である。一方、新しい、未知の疾患が隠れている可能性も高い。

1) レビュー全 452 例のうち、一次性および二次性 MDS と MPD は 234 例 (52%) であった。効率がよいシステムとはいえないが、一方、先天性骨髄不全症候群など他の疾患をも把握することが可能である。

2) 診断が確定できなかった症例は 36 例 (8%) と多く、新しい疾患が隠れている可能性が高い。

3) 小児 MDS/MPD/骨髄不全の分類が確定していない：特に先天性疾患をどのように扱うかが難しい

4) 中央診断の採用により診断の精度は高まったと思われるが、過去の症例の予後との単純な比較は困難。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。

E. 結論

セントラルレビューを行うことにより、我が国における小児 MDS の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。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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* 39:801-4, 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-I 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.
- 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.
- Kanegane H., Itazawa T., Saito M., Nishikomori R., Makino T., Shimizu T., Adachi Y., Nakahata T., Miyawaki T.: A CIAS1 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 CIAS1 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.
- 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.

2. 学会発表

- Takatoku, M., Uchiyama, T., Okamoto, S., Kanakura, Y., Sawada, K., Tomonaga, M., Nakao, S., Nakahata, T., Harada, M., Murate, T., Ozawa, K.: Retrospective survey highlighting the iron burden in Japanese transfusion-dependent patients with MDS. *International MDS symposium, May 16-19, 2007, Florence, Italy.*

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究者 原田 実根 九州大学医学研究院病態修復内科学分野 共同研究員
国立病院機構大牟田病院 院長

研究要旨

1999年から2007年の9年間に、374例の原発性骨髄線維症の新規登録を得た。男女比は1.95:1、年齢中央値は65歳。Hb 10 g/dL未満の貧血を71%に、血小板数の異常を46%に認めた。JAK2の遺伝子変異を50%に認めている。57%の症例は治療を要し、蛋白同化ホルモンが64例に、サリドマイドが19例に投与されている。蛋白同化ホルモンが投与された39例中17例、サリドマイドが投与された10例中5例に貧血の改善が認められた。

A. 研究目的

原発性骨髄線維症の本邦における疫学、臨床像を明らかにし、効果的な治療法の検討を行う。原発性骨髄線維症に伴う血球減少に対するサリドマイドの改善効果を明らかにする。

B. 研究方法

日本血液学会認定施設にアンケート調査を行い、2007年に診断した患者登録、臨床情報の集積を行うと同時に、1999年から2006年までの登録症例の追跡調査を行った。発症原因の検討に関しては、24例の末梢血好中球を用いて、JAK2遺伝子変異の有無を検討した。原発性骨髄線維症による貧血に対するサリドマイドの効果は、2次調査が可能であった10例に関して検討した。

（倫理面への配慮）

臨床症状の調査は、患者名などを匿名化することにより行っている。JAK2遺伝子変異の検索は、宮崎大学医学部倫理委員会の承認を得た後、各施設の承認を得た。検体の採取にあたっては、十分な説明の

後に患者からの文書による同意を得てから行った。

C. 研究結果

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。臨床症状を76%に認めており、貧血症状が52%と最も多い。しかし、症状がなく、偶然の機会に診断された症例も24%あった。検査成績では、Hb 10g/dl未満の貧血を71%に、血小板数10万/ μ L未満が32%、50万/ μ L以上が14%であった。染色体検査では127例(60%)は正常核型であったが、86例(40%)は異常核型を示し、複雑な染色体異常や、del 13、del 20、+8などの異常が認められた。JAK2の遺伝子変異は24例中12例に認めた。

204例(57%)に対し治療が行われており、抗腫瘍剤が81例に、ステロイドが53例に、蛋白同化ホルモンが64例に、サリドマイドが19例に投与されていた。

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。年齢は53歳か

ら73歳、中央値64歳、6例が輸血依存性であり、治療前のHbは2.8-15.1 g/dL（中央値6.2 g/dL）である。サリドマイドは中央値で6ヶ月の投与をうけた。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。

D. 考察

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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.

- 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.

- 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.

- Kato, K., Kanda, Y., Eto, T., Muta, T., Gondo, H., Taniguchi, S., Shibuya, T., Utsunomiya, A., Kawase, T., Kato, S., Morishima, Y., Kadera, 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

- Saito N, Ishikawa F, Harada M et al.: Transplantation of Primary Human CD34+CD38 - Hematopoietic Stem Cells Recapitulates Idiopathic Myelofibrosis in the NOD/scid/IL2rgKO Mice. アメリカ血液学会 2007年12月, Atlanta, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究者 村手 隆（名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻 教授）

研究要旨

昨年、我々はスフィンゴ脂質代謝酵素のメッセージレベルと骨髄異形成症候群の病型進展、白血病化との関係を解析し報告した (Sobue S. et al. *Leukemia* 2006)。サンプルの量の問題からスフィンゴ脂質代謝産物の定量や臨床上で最も関心のある抗がん剤感受性との相関については解析を行えなかった。今回の研究では白血病細胞株を用いてこれらの点を更に解析した。解析の結果、スフィンゴシンキナーゼ 1 (SPHK1) のメッセージ、SPHK1 タンパクと SPHK1 酵素活性は良く相関しており、さらにこれらの指標と抗がん剤ダウノルビシン(DA) に対する抵抗性とがよく相関することが明らかとなった。LC/MS-MS を用いたスフィンゴ脂質代謝産物の測定系を共同研究者とともに確立した。それを用いて感受性細胞株の IC50 level での DA 投与前後の ceramide ならびに sphingosine1-phosphate (S1P) の変化を解析した。DA 投与前の細胞株の S1P は必ずしも SPHK1 活性と相関していないが、DA 投与後では DA 感受性株においてセラミドの増加、S1P の減少が顕著に認められた、発現ベクターと siRNA をもちいることにより、細胞株固有の DA 感受性を修飾することが可能であった。

A. 研究目的

Sphingolipid rheostat model が固形腫瘍細胞株の解析から Spiegel らにより提唱されている。すなわちセラミドと S1P の比率が増殖あるいはストレス刺激等により変化しそれが細胞の運命を決定する要因と成るとするものである。このモデルが果たして血液細胞にも当てはまるかは未だ確認されていない。今回の研究では、昨年度に報告した臨床検体での定量 RT-PCR 解析の結果で明らかとなった SPHK1 の過剰発現について、さらにそれが細胞内セラミドと S1P の比率をどのように変化させるかを実際に代謝産物を測定することで検証しようとした。

B. 研究方法

SPHK1 酵素のメッセージの定量 RT-PCR、Western blotting、酵素活性は既報に従った (Sobue S. et al.

Leukemia 2006, Koda M. et al. *BBA* 2005)。セラミド、S1P の LC/MS-MS による解析方法は 祖父江ら (*Int J Hematol in press*) が最近その詳細を報告した。SPHK1 発現ベクターは Pitson 博士から供与を受けた。SiRNA of SPHK1 は既報のものを使用した (Murakami et al *J Neurochem* 2007)。

(倫理面への配慮)

今回の研究はとくに関連しない。

C. 研究結果

16種の白血病細胞株で DA の IC50 と SPHK1 メッセージとは良く相関していた。NSMase2、SPHK2、MDR メッセージと DA IC50 は相関しなかった。SPHK1 メッセージ、SPHK1 タンパク、SPHK1 酵素活性はよく相関していた。またこれらの指標と DA IC50 も相関を認めた。これらの中で SPHK1 高発現

株と低発現株を各々2株選んで以後の実験を行った。LC/MS-MSによるセラミド、SIPの測定では低濃度のDA処理で感受性株におけるSIPの減少が顕著であった。セラミド量の増加もDA感受性株で著明に認められた。SPHK阻害剤とDAとは細胞死において相加効果を示した。SPHK1発現ベクター導入によりDA IC50を上昇させ、逆にsiRNA of SPHK1導入はDA IC50を低下させた。

D. 考察

われわれの今回の報告により、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ので、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、今回の報告で固形腫瘍等で提唱されているsphingolipid rheostat modelが抗がん剤に依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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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

2. 学会発表

- 祖父江沙矢加、村上真史、根本 聡、伊藤裕美、木村亜美、高 四強、古畑彩子、高木 明、小嶋哲人、坂野喜子、野澤義則、村手 隆 白血病細胞株におけるSPHK1発現と抗癌剤Daunorubicin耐性と
の相関 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。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

臨床調査個人票における再生不良性貧血の特徴

分担研究者	○杉田 稔	（東邦大学医学部 社会医学講座衛生学 教授）
研究協力者	島田 直樹	（慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学 講師）
	中尾 眞二	（金沢大学大学院医学系研究科 細胞移植学 教授）
	永井 正規	（埼玉医科大学医学部 公衆衛生学 教授）
	小澤 敬也	（自治医科大学 内科学講座血液学部門 教授）

研究要旨

再生不良性貧血の特徴を明らかにすることを目的として、平成 13 年度から平成 18 年度までの医療受給者証所持者数および登録者証所持者数、臨床調査個人票のデータ数を入手し、まず入力率を求めた。次に、入力率が 72.9%と最も高かった平成 15 年度の臨床調査個人票の電子化データを解析して、その特徴を概観した。

A. 研究目的

厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の特発性造血機能障害に関する調査研究班（主任研究者：小澤敬也）と特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者：永井正規）とが共同して、再生不良性貧血の臨床調査個人票を解析して、その特徴を把握することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 平成 19 年 8 月に、平成 13 年度から平成 18 年度までの再生不良性貧血の臨床調査個人票の使用申請を厚生労働省に行い、電子化データを入手した。
- 2) また、地域保健・老人保健事業報告（地域保健編）および保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）から、医療受給者証所持者数および登録者証所持者数を求めた。

C. 研究結果と考察

- 1) データ数と入力率など

表 1 にデータ数と入力率などを示す。入力率は平成 15 年度が 72.9%で最も高く、平成 15 年度から平成 17 年度までは 50%を超えている。

また、軽快者に対する登録者証制度が開始された平成 15 年度以降、医療受給者証所持者数は約 9 千名で減少傾向にあるが、登録者証所持者数と合わせた合計数は 1 万人強で、むしろ増加傾向にある。

2) 平成 15 年度のデータの特徴

ここからは、最も入力率の高い平成 15 年度のデータについて特徴を示す。

男女比は 1:1.46 で女性が多い。これは過去の報告と一致している。

図 1 に男女別年齢分布を示す。男女ともに 60~74 歳が多く、男性では 20 歳代にも小さなピークがある。また、30 歳以上（過去の報告では 40 歳以上）で女性の方が多。

図 2 に男女別発病年齢分布を示す。男性は 10 歳代、60 歳代に多く、女性は 20 歳代、50 歳代、60 歳代に多い。