

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～19年度 総合研究報告書

主任研究者 小澤 敬也

平成20（2008）年4月

目 次

I. 総合研究報告

特発性造血障害に関する調査研究

小澤 敬也

資料1 班員構成および研究領域

II. 対象疾患の「診療の参照ガイド」(部分改訂について)

1. 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (部分改訂)
2. 骨髄線維症 (部分改訂)

III. 輸血後鉄過剰症の診療ガイド

IV. 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

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

VI. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総合研究報告

総合研究報告書

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再生不良性貧血の発症動向を把握するため特定疾患の疫学に関する研究班と連携して臨床調査個人票を解析し、疫学調査を行った。また同時に日本血液学会（日本臨床血液学会）と連携し、血液疾患全例登録を行い、我が国における造血障害疾患の現状把握を行った。②検体の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）を鑑別するための基準について検討した。③免疫抑制治療への反応性を事前に予測し、適切な治療法選択を可能にするための基礎・臨床研究を行い、PNH 型血球や抗モエシン抗体等が免疫抑制治療への反応性を予測するのに有用であることを明らかにした。④再生不良性貧血治療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ールを作成し患者の前方視的登録を行った。⑤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、サイクロスポリン(CsA)が標準的治療薬として有用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、追跡調査研究を行い、一部の症例において CsA が治療に有用であることを示した。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他国と連携してアジア（中国）と欧米（ドイツ）における MDS の臨床像の違いを明らかにし、我が国の実情に見合った診断・治療法確立に向けて有用な基礎情報を得た。④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、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。この過程で、小児 MDS においては新たなカテゴリーに分類すべき疾患が隠れている可能性が示唆された。⑤MDS に対する唯一の根治療法である同種造血幹細胞移植の適応、最適な移植法に関する指針を策定するため、MDS に対する移植の現状および予後因子の調査を行った。⑥lenalidomide が著効する MDS の一亜型である 5q- 症候群について初めての全国調査を行い、我が国において年間推定発症数は 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等を明らかにした。⑦MDS 患者における病勢進展の分子生物学的マーカーの探索を行い、WT1 が病勢進展と関連すること、および 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、我が国における臨床像を明らかにするため、患者の前方視的登録を行い、1999 年から 2007 年の 8 年間に、374 例の新規患者登録を得た。そして蛋白同化ホルモンとサリドマイドの有用性を確認した。

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を行い、その結果を踏まえて我が国初となる輸血後鉄過剰症の診療ガイドを策定し、全国の臨床現場に公開した。また、平成 18 年度には特発性造血障害調査研究班 30 周年記念国際シンポジウムを開催した。

<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

A. 研究目的

再生不良性貧血（再不貧）、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。その研究結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、これらの疾患の分子病態には依然として不明な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。本研究班では、3年間にわたる調査研究期間において以下の点を明らかにすべく調査研究を行った。

①再生不良性貧血

- 1) 近年の再不貧発症状況の特徴を把握するため、特定疾患の疫学に関する研究班と連携して疫学調査を行う。
- 2) 免疫抑制治療への反応性を事前に予測し、病態に応じた適切な治療法選択を可能にするための臨床研究を行う。
- 3) 遺伝性再不貧である Fanconi 貧血(FA)の分子生物学的メカニズムを明らかにして、その病態解明・治療開発を行う。
- 4) 再不貧の類縁疾患である赤芽球癆(PRCA)の標準的治療法を確立する。

②溶血性貧血

- 1) 国際PNH専門家会議と連携して患者登録、臨床治験に関する情報交換を行い、国際的な疫学調査、病態解明、治療法開発を行う。
- 2) 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の中でも病態がよく分かっていないCoombs陰性AIHA症

例について病態・治療反応性を明らかにするため、赤血球結合免疫グロブリン(RBC IgG)定量検査の感度・特異性につき前向き研究を行う。

③不応性貧血

- 1) 有効な治療法の確立していない低リスク骨髄異形成症候群(MDS)に対するシクロスポリン(CsA)療法の有用性を調査する。

また、不応性貧血の診断は未だ有用な生物学的マーカーが発見されないため依然として形態学に頼らざるを得ないが、その診断の一致率は必ずしも高くない。そこで、本邦におけるMDSと再不貧患者の前方視的登録、骨髄標本のセントラルレビュー、追跡調査を行い、国際的に通用する異形成の判定基準を作成し、普及に努める。

さらに他国と連携してアジアと欧米におけるMDSの臨床像の違いを明らかにし、我が国の実情に見合った診断・治療法を確立する。

- 2) MDSに対する唯一の根治治療法である同種造血幹細胞移植の適応、最適な移植法に関する指針を作成する。
- 3) lenalidomide が著効するMDSの特異的一型である5q-症候群について、今後の治療法確立に役立つため、本邦におけるその実態と予後につきアンケート調査を行う。
- 4) MDSと再不貧はしばしば鑑別が困難であるが、その鑑別および病勢進展の把握に有用と思われるWT1遺伝子とスフィンゴ脂質代謝酵素遺伝子の発現レベル解析を行う。

④骨髄線維症

本邦における特発性骨髄線維症の疫学・臨床像を明らかにし、効果的な治療法の検討を行う。

⑤小児造血障害

診断の困難な小児 MDS の診療に資するため、日本小児血液学会と共同で症例登録を行い、小児 MDS 診断の標準化を行うと共に、その臨床像を検討する。

⑥その他

本邦における輸血後鉄過剰症の現状・臨床像を明らかにし、診療ガイドを策定する。

B. 研究方法

各々の疾患について以下の方法で研究を行った。

①再生不良性貧血

1) 再不貧の疫学調査は、厚生労働省の使用認可を受けた上で、平成 13 年度から平成 18 年度までの臨床調査個人票等を入手して解析を行った。

2) 免疫治療法の治療効果を事前に把握するためのマーカーとして PNH 血球に注目した。全国から PNH 血球検索を依頼された患者を PNH 血球増加群 (PNH⁺) とそれ以外の群 (PNH⁻) に分け、免疫抑制療法に対する反応性と生存率を比較した。また、患者血清を用いて、UT-7 細胞由来のエクソゾーム蛋白を認識する自己抗体の有無をスクリーニングし、標的蛋白を検索した。

3) FANCA 発現細胞株を用いて、FANCA 結合タンパク質を免疫沈降して精製した。そして、目的遺伝子を増幅し、塩基配列を決定した。

4) 赤芽球癆 (PRCA) の標準的治療法を開発するため、1990 年以後に新たに後天性 PRCA と診断された 15 歳以上の症例を対象として全国 109 施設のアンケート調査を行った。本研究のエンドポイントは、①治療法の有効率と寛解

期間、②再発率および再治療の内容と有効率・寛解期間、③再々再発以後の治療内容と有効率・寛解期間、④各治療モダリティにおける全生存率・無病生存率・合併症発症頻度等とし、これらの結果から望ましい治療法を解析した。

②溶血性貧血

1) PNH 研究を効果的に進めるために、JPIG (日本 PNH 専門家会議) と IPIG (国際 PNH 専門家会議) の連携を積極的に進め、RNA アプタマーを用いた新規補体阻害剤の開発と補体阻害剤 (C5 抗体) の対象疾患拡大の検討、ならびに患者向けガイドブック日本語版の出版を行った。また、異常クローン拡大機序を明らかにするため、患者の染色体異常を解析し、責任遺伝子の検索を行った。

2) AIHA の臨床像を明らかにするため、2003 年から 2005 年の 3 年間に、RBC IgG 定量依頼のあった溶血性貧血症例 201 例について、immunoradiometric assay 法で RBC IgG 定量を行った。また、Coombs 陽性 AIHA と Coombs 陰性 AIHA の臨床背景・治療反応性の比較を行った。また、Coombs 陰性溶血性貧血患者で RBC IgG 定量検査の AIHA 診断における感度・特異度を算出した。

③不応性貧血

1) 低リスク MDS に対するシクロスポリン (CsA) 療法に参加した 22 症例に対して追跡調査を行い、CsA による血球回復効果の持続性と自然経過への影響を検討した。

また従来当班で行ってきた MDS 症例登録と、2004 年 5 月に開始された再不貧症例登録/セントラルレビューを統合した症例登録を開始した。セントラルレビューは症例ごとに骨

髄塗抹標本等を中央施設（埼玉医大血液内科）に集め、ワーキンググループ6施設において鏡検し、MDSの診断と病型分類（WHO分類）を行うことで施行した。そして診断一致率の低い症例については、毎年共同鏡検会を開催して、より一致率を高くする方策を検討した。

標準化を目指した診断基準として以下の基準を考案した。MDSにおいて観察される異形成について、予後と白血病化に直結することが判明している好中球の偽ペルゲル核異常および脱顆粒と微小巨核球と環状鉄芽球を異形成[A]群、その他の特異性において劣る異形成[B]群を区分し、[A]群が10%以上（環状鉄芽球では15%以上）の場合形態異常を High、[A+B]が2系統以上で10%以上の場合を Intermediate、1系統のみ10%以上の時を Low、10%未満の場合を Minimal とする異形成の程度の分類を考案した。さらに異形成の程度の分類に加え、染色体異常の有無により、異常群、正常または不明群の2群に分類した。異形成の程度と染色体区分を組み合わせ、MDSの診断確度区分を Definite, Probable, Possible および Idiopathic cytopenia of uncertain significance (ICUS)の4群に区分する方法を提唱した。

また、MDS診断技術の国際的標準化を目指すため、日独、日中共同研究を行った。日独研究はFAB-RA症例728例を対象として日独症例の臨床像の比較検討を行った。また、日独検鏡者の形態学的診断が一致したFAB-RA症例の内187例を対象に形態学的所見の予後因子としての意義を検討した。日独中共同研究ではFAB-RA症例844例の臨床像の比較検討を行った。

2) MDSに対する移植治療の現状を把握するために、日本造血幹細胞移植学会に登録され、1991年から2002年までに骨髓、末梢血あるいは臍帯血を用いて造血幹細胞移植が施行された成人MDS症例を対象に治療経過に関して調査解析を行った。その結果、高齢者に対する移植件数の増加と骨髓非破壊的移植例の増加が確認されたので、次に班会議参加施設と関東造血幹細胞移植共同研究グループ(KSGCT)参加施設に対して患者因子、移植因子、疾患因子等66項目についてアンケート調査を行い、MDSに対する移植法の効果を検討した。

3) 5q-症候群については、全国の主要285施設に対して5番染色体異常を有するMDS症例の後方視的調査を実施した。この中で5q-を有するMDS131症例（付加的染色体異常をもつ症例も含めて）を主たる解析の対象とした。

4) 再不貧とMDSの鑑別および病勢進展のマーカーを探るため、再不貧、MDSおよび急性白血病患者の初診時の骨髓よりRNAを抽出し定量RT-PCRにてWT1およびスフィンゴ脂質代謝酵素遺伝子の発現量を測定した。スフィンゴ脂質代謝酵素の発現解析に関しては患者検体のmRNA定量の他、樹立細胞株にて遺伝子発現量と抗がん剤耐性との関連、抗がん剤の投与前後の細胞内スフィンゴ脂質代謝産物の変化をLC/MS-MSにて定量し、スフィンゴ脂質レオスタットモデルが白血病ならびにMDSにおいても適応されるかについて検討を加えた。

④ 骨髓線維症

日本血液学会認定施設にアンケート調査を行い、1999年から2007年までの新規診断例

の登録、臨床情報の集積を行うと同時におよびそ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。特発性骨髄線維症による貧血に対する蛋白同化ホルモン、サリドマイドの効果を検討した。

⑤小児造血障害

日本小児血液学会会員（約 1,200 名）の所属する施設で発症した MDS が疑われる症例を対象として日本小児血液学会と協力してセントラルレビューを行い、MDS 診断の標準化を試みた。そして、得られた結果から、我が国における小児 MDS の臨床像について解析を行った。

⑥その他

2001 年 8 月から 2005 年 12 月までに診療が行われた輸血依存症例を対象に後方視的調査を行い、回答の得られた全国 43 医療機関、292 症例について輸血後鉄過剰症の現状を解析し、その結果を踏まえて輸血後鉄過剰症の診療ガイドを策定した。

また、平成 18 年度の第一回班会議では特発性造血障害調査研究班 30 周年記念国際シンポジウム（難病医学研究財団との共催）を開催し、特発性造血障害に関する研究の世界的動向を把握し、我が国の研究の方向性を議論する機会とした。

（倫理面への配慮）

検体収集を伴う研究においては、各施設における倫理委員会の承認のもと、十分なインフォームドコンセントを取得して研究を行った。また、ヒト遺伝子解析研究に該当する場合は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に起案する倫理指針を遵守した。さらに実験動物を用

いた研究については動物保護の観点から適切な対処法を講じるなど所属施設の動物実験指針規定に従った。患者の個人情報は全て匿名化を行い、取り扱いには十分に注意した。

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) 再不貧の疫学調査では以下の事実が判明した。入力率は平成 15 年度が 72.9% で最も高かった。また、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減少しているが、登録者数所持者数と合わせた合計数は 1 万人強で、ほぼ一定していた。2003 年度のデータについて男女比は 1:1.46 で女性が多く、男女ともに 60, 70 歳代が多く、男性では 20 歳代にも小さなピークがあった。また、30 歳以上（過去の報告では 40 歳以上）で女性の方が多いことが明らかとなった。

2) 再不貧の免疫抑制療法に対する累積反応率を比較したところ、PNH⁺群の反応率（91%）は PNH⁻群（48%）に比べて有意に高値であった。一方、総生存率は両群間で差がみられなかったものの、failure-free survival は PNH⁺群が 64%、PNH⁻群 12% と大きな開きがみられた。したがって発症後間もない再不貧においては、PNH 型血球の存在は免疫抑制療法に対する反応性を予測するマーカーと考えられた。

一方、PNH 型血球陽性患者の血清と UT-7 由来エクソゾーム蛋白を用いた検討により、

新たな自己抗体として抗モエシン抗体が同定された。この抗体は再不貧患者全体の 37%に検出された。抗 DRS-1 抗体、PNH 型血球、抗モエシン抗体のいずれもが検出されない患者では免疫抑制療法への反応性が悪いことから、これらの免疫病態マーカーを組み合わせることによって、再不貧の免疫病態を正確に診断できる可能性が示唆された。

これらの成果を基に、登録された新規発症再不貧例について PNH 型血球、抗 DRS-1 抗体、抗モエシン抗体などを治療前に検索し、共通の免疫抑制療法を行うことにより、これらの免疫病態マーカーの意義を前方視的に明らかにするという臨床試験を平成 18 年 7 月より開始した。

3) FANCA の結合蛋白として分子シャペロン Hsp90 を同定した。また、Hsp90 が FANCA の安定化と核への局在を促進することにより、FA 経路の活性化に重要な役割を果たすことを見いだした。Hsp90 は種々の環境ストレスに制御されるので、これらが FA 経路の活性に影響する可能性が考えられる。

また、血球減少の自然寛解が見られる FA 症例において、FANCA の復帰変異に伴う機能的回復を示す細胞が骨髄系で選択的に増殖していることを見いだした。これは、早期の遺伝子治療の有効性を示唆する。

4) PRCA の疫学調査では 185 例が登録され、特発性 73 例 (39%)、続発性 112 例 (61%) であった。続発性では胸腺腫関連 PRCA が最も多く 42 例 (23%)、次いで顆粒リンパ球増多症 14 例 (8%) であった。

解析の結果、特発性および胸腺腫関連 PRCA の両疾患群において CsA の corticosteroid

(CS)に対する優位性が証明された。①初回寛解導入率は CsA(74%)が CS(60%)より高かった、②寛解持続期間は CsA 群(103 ヶ月)が CS 群(33 ヶ月)より長期であった、③再発率は CsA 群 (37%) で CS 群 (53%) より低値であった、④CsA 群の再発は寛解維持療法の継続の有無に有意に相関し、中止で 86%、継続で 11%、維持量中央値は初期量の約 40%であった。CS 群の再発の大多数(88%)は維持療法中であり、CS による再発防止は困難と考えられた、⑤再治療には CsA やシクロフォスファミドが有効であり、再再発以後 CS 単独による寛解維持症例は存在しなかった、⑥CsA 群の 10 年予測生存率は 95%と良好であり CS 群と差を認めなかった。

胸腺腫関連 PRCA では、①CsA の奏効率は特発性に較べて高く (95%) 効果も迅速 (2 週間以内) であった、②約半数が胸腺腫摘出後 (期間中央値 77 ヶ月) に PRCA を発症した、③胸腺腫摘出術単独での寛解例を認めなかった。

以上から、PRCA の第一選択薬剤は CsA であり、CsA による維持療法で長期の寛解を維持できることが明らかとなった。また、特発性と胸腺腫関連 PRCA では CsA に対する反応性が異なっていたことから、今後、基礎疾患ごとの治療法の確立が必要であると考えられる。

②溶血性貧血

1) PNH については日米共同研究を推進するとともに、患者向けガイドブック “What is PNH?” の日本語版を公開した。IPIG とは 2003 年より国際患者登録と国際臨床試験に関する情報交換等を行っている。また、IPIG の下部

組織として当班を中心に JPIG を組織し、小峰光博前班長が代表に就任した。国際患者登録には、JPIG を窓口として参画しており、継続的な全国規模の患者登録体制の確立をめざしている。2006 年の当班 30 周年記念国際シンポジウムでは、IPIG 代表 Hillmen 博士による講演の機会を設けた。

RNA アプタマーを用いた新規補体阻害剤の開発を行い、C8 ならびに C9 に対して補体阻害剤活性を持つ分子を得た。補体阻害剤 (C5 抗体) の対象疾患拡大の検討を行っており、マウス骨髄移植モデルにおいて、GvHD 改善効果を見いだした。また、異常クローン拡大機序に関する研究を行っており、12 番染色体異常を持ち HMGA2 遺伝子の関与が強く示唆される 2 症例を報告した。そして 12 番染色体異常を持たない PNH 症例でも同様の異常が検出されるか解析することが急務となった。

2) 溶血性貧血症例 201 例について、主治医に対して行ったアンケート調査への回答は 149 例(74%)であった。臨床的に AIHA と診断された症例は 87 例で、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 陽性 AIHA と陰性 AIHA で病型に明らかな差は認められなかった。性別・年齢については、Coombs 陰性 AIHA 例で若年層が比較的多く認められた。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、温式 Coombs 陽性 AIHA 24 例中有効 23 例、無効 1 例であった。一方、Coombs 陰性 AIHA 32 例中有効は 30 例、無効は 2 例であった。

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 RBC IgG 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。また、Coombs 陰性 AIHA 診断における RBC IgG 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。

③不応性貧血

1) CsA 療法の追跡調査: 24 週の CsA 療法有効例 10 例中 3 例で研究終了後に CsA の投与が打ち切られたが、いずれもその後血球回復効果が失われた。試験終了後も継続して投与が行われた 7 例全例で血球回復効果は持続しており、3 例で新たに血球系列の改善効果が認められた。24 週時点での無効症例 7 例中 24 週以降も CsA の治療が継続された 1 例で新たに血球回復効果を認めた。同種移植が行われた 2 例を含めて追跡調査可能であった 21 名中 2 名で感染症による死亡が見られたが、白血病移行は認めなかった。CsA の効果は投与依存性ながら長期間持続し、無効例においても 24 週間程度の使用であれば白血病移行を促進する可能性は低いと判断された。以上より CsA 療法は FAB 分類で不応性貧血に該当し、予後不良染色体異常を持たない患者において有力な治療法となることが示された。

症例登録事業: 平成 17 年度に 2 回の班会議を通じて研究計画を作成し、平成 18 年 6 月に最終研究案が自治医科大学の倫理審査委員会、ついで前方視的症例登録、ならびにセントラルレビューの事務局である京都大学、埼玉医科大学の倫理審査委員会で承認され、研究計画が決定した。平成 18 年 9 月に第一例目の症例登録があり、その後徐々に登録症例数も増

加している。

3年間におよびセントラルレビュー／ワーキンググループの活動において、再不貧とMDS-RAの境界がもっとも難しいことが明らかになった。再不貧では骨髓生検標本が低形成となるが、その際再不貧と低形成性MDSの鑑別が重要となる。この時、MDSの診断確度が重要となり、Possible以上をもって低形成MDSとする暫定基準を採用した。今後この基準により診断した再生不良性貧血と、低形成MDSの症例を臨床的に比較し、染色体異常保有率、PNHクローンの保有率、免疫抑制療法の奏効率、白血病化率等における差異を明らかにしていくことにより、本基準の妥当性が明らかになるとものと考えている。

本MDS診断基準を広く普及させる目的で、一般の血液専門医あるいは血液検査専門技師が十分使いこなせることを主眼にしたアトラスを作成し、異形成の[A]群と[B]群の判定に習熟できるよう配慮した。またWHO分類の各MDS病型の典型例の骨髓アトラスも作成した。そしてこれらのアトラスと上記診断基準の解説を組み合わせた不応性貧血（骨髓異形成症候群）の形態学的異形成に基づく診断確度区分およびアトラスを、本研究班の班員ならびに全国の血液内科医に配布した。

臨床像の比較研究では以下の点が明らかになった。ドイツと比較し日本例は発病年齢が若い、血球減少が強い（特に血小板減少）、多系統に血球減少を認める例が多い、正常核型の症例が多い、国際予後スコアリングシステム（IPSS）のINT-1の頻度が高い、予後が良く累積白血病移行率が低い、WHO分類のRA(WHO-RA)の頻度が高く5q-症候群（5q-

synd）の頻度が低いという特徴が認められた。日本の若年群（≤60歳）RAはドイツ例と比較し予後が良好であったが、高齢群（>60歳）では予後に差はなかった。低分葉好中球10%以上（Pelger+）、微小巨核球10%以上（mMgk+）、顆粒球形態異常10%以上（dys G≥10%）、巨核球形態異常40%以上（dys Mgk≥40%）、IPSSのbad cytogenetic subgroupは日本例、ドイツ例に共通する全生存期間（OS）および無白血病生存期間（LFS）に関する予後不良因子であった。

日中独症例の比較では、発病年齢、正常核型の頻度、5q- syndの頻度、IPSSのINT-1の頻度は日本と中国はほぼ同様であり、ドイツとは異なっていた。2年生存率は日本（80%）、中国例（80%）においてドイツ例（60%）より高率であった。日本と中国の臨床的特徴には共通点が多く、ドイツとは異なる日本例の特徴が、中国例と共通する可能性が推測された。

2) MDSに対する移植医療の現状につき解析を行った。その結果、移植の絶対数は着実に増加し、特に高齢者に対する移植件数が著しく増加していることが確認された。移植成績に影響を及ぼす因子の解析では、急性GVHDがNRM及び生存率に関して負の要因であること、慢性GVHD発症のsurvival benefitが示唆された。一方、造血幹細胞ソースによって生存率や再発率が異なることは確認できなかった。以上より、急性GVHDを適切にコントロールし、慢性GVHDに関連する抗MDS効果に期待するアプローチ（RISTなど）の有用性が示唆されたが、慢性GVHDに伴うQOLの低下に関する検討を含めて最終的には評価すべきと考えられた。年齢50歳以上のMDS及び

MDS/AMLを対象とした解析では、FullとRISTで移植後1年までは両者の生存率は同等であり、その後RISTの生存曲線が低下する傾向が認められたが、有意差は認められなかった。この結果から、移植後早期の移植関連死亡が低下するとされるRISTの有用性が明らかにはならなかった。Fullでは病型による生存率の差は認められなかったが、RISTにおいては病型間で生存率に有意な差が認められた。またRISTでは、化学療法未施行例の移植後の生存率がFullと比較して低い傾向が認められた。これらの点からは、進行病型においてはRISTに伴う抗MDS効果は高くなく、移植前化学療法などによって腫瘍量を低下させるアプローチの必要性とともに、化学療法による臓器障害を起こすことなく寛解導入が期待できる症例選択の重要性が示唆された。HCT-CIスコアに関しては、スコアが高い症例においては生存率が低下することが明らかとなった。高齢者に限った解析でも同様の傾向が認められたが、症例数が少なく有意な差は認められなかった。この結果からは、移植前臓器障害を有する症例においては、RISTを選択することの妥当性が示唆された。

3) 5q-を有するMDSで予後情報のある131例について、IPSS区分はLow 11例、Int-1 37例、Int-2 50例、High 33例であった。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。2006年初の時点で生存・経過観察中とされた5q-を有するMDS登録患者で、IPSS:Low/Int-1は29例であった。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例の予後はLow/Int-1とInt-2/Highの2群に分かれる傾向があり、予後不良染色体異常の併存と赤血球輸血依存性の程度によって予後が大きく影響されることが確認された。また白血病移行をエンドポイントとする予後予測をみると、IPSSよりもWPSSの方がより有用と考えられた。

4) WT1遺伝子発現:MDSの病型進展とともにtotal WT1の発現は上昇を示した。遺伝子発現に比べるとWT1の免疫染色は感度が低く発現量がWT1/ABL比で 10^{-1} レベルにならないと標本の5%以上の染色陽性とならなかった。しかしこれまでの検討では正常コントロール、再不貧、MDS-RAとの間にはWT1発現量に有意差は認められなかった。従ってWT1は再不貧とMDS-RAとの鑑別の指標にはならないと考えられた。

スフィンゴ脂質代謝酵素発現量の解析: WT1の解析と同様にMDS、急性白血病、正常対照骨髄からRNAを抽出し定量RT-PCRでスフィンゴシンキナーゼ(SPHK)1および2、酸性及び中性スフィンゴミエリナーゼ(NSMase)2等の酵素類、およびMDR、BCL2の発現を定量した。統計解析の結果、MDSの病型進展とSPHK1の上昇、NSMase2の減少とが相関していることが確かめられた。さらに白血病細胞株による解析にて、SPHK1はその発現増加が抗癌剤ダウノルビシン(DNR)の抵抗性と良く相関していることが示された。LC/MS-MSでのスフィンゴ脂質代謝産物の測定によりDNR処理前後でのセラミド/スフィンゴシン1-リン酸の比はSPHK1発現の低いすなわち高感

受性株ほどその増加が大きくなり、Speigelらの提唱するスフィンゴ脂質レオスタットモデルが白血病の抗癌剤感受性の決定にも当てはまる事が証明された。

④骨髄線維症

1999年から2007年の9年間に374例の特発性骨髄線維症の新規登録があり、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、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。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。

蛋白同化ホルモン(酢酸メテノロン)の貧血に対する効果を、2次調査が可能であった39例につき検討した。年齢は中央値67歳、25例が輸血依存性であり、治療前のHbは2.9-9.8 g/dL(中央値6.9 g/dL)であった。診断から治療までの期間は中央値で1.5ヶ月(0~44.6ヶ月)であり、中央値12.6ヶ月間の投与を受けている。17例(44%)に貧血の改善が認められ、39例中25例は輸血依存性であったが、このうち8例(32%)は輸血非依存となった。副作用は4例にみられたが、肝機能障害が主なものであり、減量、中止に伴い改善している。サリドマイドの貧血に対する効果は、2次調査が可能であった10例について検討した。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。

⑤小児造血障害

1999年7月から2006年12月までに453例の小児が登録され、一次性MDSは120例、二次性MDSは16例であった。

一次性MDSの120例の内訳は、RA/RCMDが58例、RAEBが42例、RAEBTが4例、RARSが2例、RAEB-AML-M6症候群が5例、線維化を伴うMDSが3例、MDS, unclassifiedが1例、分類不能MDSが5例だった。

二次性MDSの16例の基礎疾患は再不貧が4例、脳腫瘍が2例、悪性リンパ腫が2例、横紋筋肉腫が2例、以下、神経芽腫、奇形種、AML、ALL、Kostmann症候群、白血病移植後のドナー型MDSが各1例だった。

⑥その他

輸血後鉄過剰症調査の結果、輸血依存に至る基礎疾患はMDSと再不貧で約80%を占めていることが判明した。そして血清フェリチン値は輸血総量の増大と共に増加し、両者はよく相関することが明らかとなった。約40%の症例に肝障害を、心機能検査施行患者中22%に何らかの検査異常が認められており、我が国でも輸血後鉄過剰症によって高率に臓器障害が起きていることが明らかになった。血清フェリチン値の増加と共に検査値異常を示す患者が増加し、血清フェリチン値が1,000

ng/mL 以上の患者ではそれ未満の患者より死亡率が高いことから、死亡における鉄過剰の関与が示唆された。また、唯一の治療法である鉄キレート療法が薬剤の特徴から十分に施行できていない現状も明らかとなった。本調査内容をもとに、「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」を策定した。

また、平成 18 年度の特発性造血障害調査研究班 30 周年記念国際シンポジウムでは、この分野で国際的に活躍している著名な研究者を海外から 3 名招聘し、「特発性造血障害のゲノム解析と新規治療法開発」をテーマに有意義な意見交換を行った。

D. 考察

①再生不良性貧血

1) 再不貧の疫学調査は平成 19 年度（最終年度）からの開始であり、本研究期間においては臨床調査研究票の概略の解析を行った。疫学調査は来年度以降更に詳細な解析を実施する予定であり、データベースも完成度を増し、様々な解析に使用できるようになると期待される。

2) PNH 型血球や抗モエシン抗体、抗 DRS-1 抗体の研究により、その存在は免疫抑制療法に対する反応性を予測するマーカーになり得ることが分かってきた。今後も症例登録を進めていき、これらのマーカーの有用性についてさらに検討を続けていく方針である。

3) Fanconi 貧血については、その原因遺伝子 FANCA の結合タンパクとして Hsp90 を同定した。これは Fanconi 貧血の病態解明に貢献するだけでなく、新しい抗癌剤として注目されている Hsp90 阻害剤の薬理作用の解明にも重

要と考えられる。また、自然寛解を認める Fanconi 貧血において FANCA の復帰変異に伴う機能的回復を示す細胞が骨髄系で選択的に増えている事実は、同疾患に対する早期の遺伝子治療の有効性を示唆するものと考えられる。

4) 特発性および胸腺腫関連 PRCA については今回の調査の結果から、治療の第一選択薬は CsA であることを示すことができた。今後は基礎疾患毎の治療実態をさらに詳細に解析すると共に、それぞれの標準的治療法を明らかにする予定である。

②溶血性貧血

1) PNH 領域については、JPIG や IPIG との連携を積極的に進め、RNA アプタマーを用いた新規補体阻害剤の開発を行い、また患者向け小冊子の作成を行うなど、治療技術の向上および患者の啓蒙に努め、同疾患の治療に対して有意義な貢献を行うことができた。今後もこれらの国際協力をさらに推進すると共に、治療成績の向上に努めていく方針である。

2) AIHA については、Coombs 陰性 AIHA の臨床病型は陽性 AIHA と変わらないことを明らかにした。そしてこれらの診断に RBCIg 測定が有用であることを示した。以上より、Coombs 陰性であっても臨床経過より AIHA を疑う症例では RBCIg を測定し、Coombs 陰性 AIHA を診断するのが大切であると思われる。今後は難治性 AIHA の治療成績を向上させるため、臨床調査を予定している。

③不応性貧血（MDS）

1) CsA 療法の追跡調査により、FAB 分類で不応性貧血に該当し、予後不良染色体異常を持たない症例では CsA が有効な治療法になり得

ることが明らかとなった。この結果は今後不応性貧血の治療法を策定するにあたり重要な知見になると思われる。

また、低形成性 MDS と再不貧の鑑別は重要な問題であり、平成 18 年度よりセントラルレビューを通じた症例登録事業を開始し、MDS と再不貧を鑑別する暫定基準を策定した。症例登録事業は今後も推進する方針であり、本診断基準の妥当性について今後検討を進めていく予定である。さらに MDS の診断標準化のため、診断アトラスを策定した。これによって、今後形態診断の標準化が進み、我が国の MDS の特徴といわれる、形態異常の比較的軽微な症例の真の位置づけも確立していくことが期待される。特に ICUS に分類される症例の位置づけは現在国際的にこの概念が提唱され始めたところであり、わが国でどの程度の症例数が存在するか、またその臨床像がどのようなものかが明確になると期待される。

MDS 臨床像の日独比較研究により、両国の不応性貧血の臨床像の違いが明らかになっている。現在日中における MDS 臨床像についての研究が進行中であり、日独の差が中国症例ではどのようになっているのか検討を進めており、アジアと西欧における MDS 臨床像の差違について有意義な結果が得られることが期待される。

また、本研究結果により、MDS に対して欧米で先行的に開発されつつある lenalidomide や脱メチル化薬 (5 aza-cytidine/decitabine) の有効性が果たして欧米の MDS 患者と日本の患者の間でどの程度異なるのか、きわめて重要な臨床的課題についても回答が得られるものと期待される。

2) MDS に対する移植医療の現状についての解析では、移植数は着実に増加しており、高齢者における移植件数が著しく増加していることが明らかとなった。移植成績に影響を及ぼす因子の解析から、急性 GVHD が NRM および生存率に関して負の要因であること、慢性 GVHD の発症が生存率に対して効果的に作用することが明らかとなっているため、MDS に対しては、急性 GVHD を抑え、慢性 GVHD を適度に誘発するアプローチが有効であり、その意味で RIST の合理性が示唆された。ただし、この点については、慢性 GVHD に伴う QOL の低下に関する検討を含めて最終的には評価すべきと考えられる。また、RIST と full 移植の比較では、進行病型においては RIST に伴う抗 MDS 効果は高くないことが明らかとなったため、化学療法による臓器障害を起こすことなく寛解導入が期待できる症例選択の重要性が示唆されている。この結果をふまえて、今後は MDS に対する移植医療指針を策定する予定である。

3) 5q- MDS については我が国初となる全国調査を行い、その臨床症状を解析した。今回得られた結果は、今後 lenalidomide などの新規治療薬の導入を図るための重要な基礎データになるものと期待される。

4) WT1 の研究によって、MDS の病型進展には WT1 発現レベルの解析が有用であり、病態に関与する可能性も示唆されたが、再不貧と MDS の鑑別には向かないことが明らかとなり、今後は別の病態マーカーを探索する必要性が明らかとなった。一方、スフィンゴ脂質代謝酵素とりわけ SPHK1 の過剰発現が MDS の病型進展あるいは抗癌剤耐性に密接に関係して

いることが明らかとなり、これは今後 SPHK1 特異的阻害剤による治療が血液疾患でも意味ある戦略である可能性を強く示唆しており、今後の研究方向として重要であると考えられる。

④骨髄線維症

骨髄線維症の症例登録事業により、我が国における JAK2 遺伝子変異の状態など骨髄線維症の病態や治療の実態が明らかとなった。これまで原発性骨髄線維症の臨床像、予後を長期的に観察した報告はほとんどなく、本研究は国際的にも極めて重要であると考えられる。今後も前方視的に新規発症例の登録をすすめ、これまでに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。治療に関しては、蛋白同化ホルモンとサリドマイド治療の位置づけを明確にすると同時に、サリドマイド、造血幹細胞移植の実態調査を行う予定である。

⑤小児造血障害

セントラルレビューを通じた小児 MDS 症例の前方視的登録を行い、我が国における小児 MDS の臨床病態を明らかにすることができた。セントラルレビューの過程で、成人で見られる病型のほとんどが少ないながらも小児でも認められることが明らかになった。また、これらの症例の中は家族性のものや先天性疾患に伴ってみられるものも多く、小児における MDS 関連疾患の分類はきわめて困難であると考えられた。また一方で新規の未知の疾患が隠れている可能性も高いと考えられた。

今回の研究結果を予後データと組み合わせることにより、小児 MDS の新たな分類案が

提示できると考えられ、患者検体を用いた研究の進展も期待される。またアジア諸国との共同研究により、欧米とは異なった小児 MDS の疫学が明らかになると思われる。さらに中央診断を用いることにより治療研究の質の向上が期待される。

⑥その他

我が国初となる輸血後鉄過剰症の全国調査を行い、輸血後鉄過剰症診療ガイドを策定した。本ガイドはまもなく認可されると思われる経口鉄キレート剤の適切な使用を促し、臨床現場において極めて重要な指標になるものと期待される。また、特発性造血障害調査研究班 30 周年記念国際シンポジウムを開催した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Suzuki T., Tomonaga M., Miyazaki Y., Nakao S., Ohyashiki K., Mtsamura I., Kohgo Y., Niiysu 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).
- 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)
 - 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)
 - Chuhjo, T., Yamazaki, H., Omine, M., Nakao, S. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol.* (in press)
 - 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.
 - 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.* 365(3): 595-601, 2008.
 - 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.
 - 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.* 111(4): 2132-41. 2008.
 - 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.
 - 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.
- 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.
 - 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.
 - Oh, I., Ozaki, K., Miyazato, A., Sato, K., Meguro, A., Muroi, K., Nagai, T., Mano, H., and Ozawa, K.: Screening of genes responsible for differentiation of mouse mesenchymal stromal cells by DNA microarray analysis of C3H10T1/2 and C3H10T1/2-derived cell lines. *Cytotherapy* 9: 80-90, 2007.
 - Oh, I., Ozaki, K., Sato, K., Meguro, A., Tatara, R., Hatanaka, K., Nagai, T., Muroi, K., and Ozawa, K.: Interferon- γ and NF- κ B mediate nitric oxide production by mesenchymal stromal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 355: 956-962, 2007.
 - Sato, K., Ozaki, K., Oh, I., Meguro, A., Hatanaka, K., Nagai, T., Muroi, K., and Ozawa, K.: Nitric oxide plays a critical role in suppression of T cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood* 109: 228-234, 2007.
 - Madoiwa, S., Someya, T., Hironaka, M., Kobayashi, H., Ohmori, T., Mimuro, J., Sugiyama, Y., Morita, T., Nishimura, Y., Tarumoto, T., Ozawa, K., Saito, K., and Sakata, Y.: Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis. *Thromb. Res.* 119: 229-240, 2007.
 - Sugimori, C., Yamazaki, H., Feng, X., Mochizuki, K., Kondo, Y., Takami, A., Chuhjo, T., Kimura, A., Teramura, M., Mizoguchi, H., Omine, M., Naka o, 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.
- 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 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.
- 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