

- 会,2008年7月26日~27日,三重.
- 13) 朝長万左男:教育講演V 骨髄異形成症候群(MDS)の診断と治療;第22回日本臨床内科医学会,2008年9月14日~15日,長崎.
- 14) 波多智子,對馬秀樹,岩永正子,糸永英弘,堀尾謙介,澤山靖,田口潤,今泉芳孝,今西大介,福島卓也,宮崎泰司,塚崎邦弘,朝長万左男:OS-1-35 骨髄異形成症候群に対する免疫抑制療法の長期経過の検討—再生不良性貧血との比較;第70回日本血液学会総会,2008年10月10日~12日,京都.
- 15) 松田晃,荒関かやの,陣内逸郎,別所正美,岩永正子,波多智子,宮崎泰司,朝長万左男,Xiao-qin Wang, Xiao-qin, Jin Jie, Lin Guo-Wei, Chen Shu-Chang, Chen Zi-Xing, Germing Ulrich: OS-1-36 FAB 分類の不応性貧血における日本・中国・ドイツ例の臨床像の比較;第70回日本血液学会総会,2008年10月10日~12日,京都.
- 16) 宮崎泰司:シポジウム5 輸血後鉄過剰症と鉄キレート療法の臨床的意義 (Transfusion induced iron overload and clinical significance of iron chelation);第8回国際ポルフィリン・ヘムシンポジウム/The 8th International Porphyrin-Heme Symposium,2008年10月16日~17日,島根.
- 17) 松岡亮仁,近藤敏範,辻岡貴之,栃木亜紀,中原貴子,田坂大象,通山 薫:骨髄異形成症候群由来細胞株MDS-Lに対するlenalidomideの影響.第70回日本血液学会総会,2008年10月10日~12日,京都.
- 18) 黒川峰夫:造血系転写因子と白血病;第70回日本血液学会総会,2008年10月10日,京都.
- 19) Kurokawa, M.: The pathogenetic significance of deregulated transcription factors in hematological malignancies. The Uehara Memorial Foundation Symposium, July 1, 2008. Tokyo, Japan
- 20) 古畑彩子,村上真史,高四強,木村有美,伊藤裕美,高木明,小嶋哲人,安部明弘,直江知樹,村手隆:GATA-1, GATA-2によるWT1発現調節の解析;第70回日本血液学会総会,2008年10月10日~12日,京都
- 21) 岡部寛,鈴木隆浩,上田真寿,森政樹,上原英輔,畑野かおる,松山智洋,外島正樹,尾崎勝俊,永井正,室井一男,小澤敬也:ICL670(Deferasirox)第1相臨床試験において造血能の回復が得られた輸血後鉄過剰症の2例.第70回日本血液学会総会,2008年10月10日~12日,京都.
- 22) Sugimori, C., Mochizuki, K., Yamazaki, H., Nakao, S.: Donor-Cell Derived Aplastic Anemia (AA) with 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
- 23) Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine ME, Ozawa K, Omine M.: Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor Eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Aegis phase II clinical study results. Session Type: Poster Session: The American Society of Hematology 50th Annual meeting, December 6-9, 2008. San Francisco, USA
- 24) Saitom N., Ishikawa, F., Shimoda, K., Yoshida, S., Saito, Y., Fukata, M., Iwamoto, C., Kawano, N., Shultz, L., Harada, M., Akashi, K.: Analysis of Idiopathic Myelofibrosis Initiating Cell in

NOD/SCID/IL2rgKO Mice. Session Type: Poster  
Session, Board III-797: The American Society of  
Hematology 50th Annual Meeting, December 6-8,  
2008. San Francisco, California, USA

25) Ikuta K, Torimoto Y, Hosoki T, Jimbo J, Shindo M,  
Sato K, Ohtake T, Sasaki K, Kohgo Y : Changes of  
the Expressions of the Genes Involved in Iron  
Metabolism by the Iron Chelation Therapy in the  
Iron Overloaded Mouse Model. Session Type: Poster  
(Publication number: 1854, Poster I- 959), Session:  
50th ASH Annual Meeting & Exposition , December  
6, 2008. San Francisco, California, USA

26) Hirabayashi S, Manabe A, Watanabe S, Zaike Y,  
Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Ito M,  
Kikuchi A, Tsuji K, Ohara A, Kojima S, Nakahata T:  
Myelodysplastic Syndrome(MDS) and  
Myeloproliferative Disease (MPD) in Children: A  
Prospective Registration of 222 Cases. 50th Annual  
Meeting of the AMERICAN SOCIETY of  
HEMATOLOGY December 6-9, San Francisco,  
California

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

資料 1. 班員構成および研究領域

特異性造血障害に関する調査研究班 平成20年度 班員・研究協力者名簿

| 区分        | No.       | 氏名     | 所属  | 職名                 | 担当領域                             |
|-----------|-----------|--------|---|--------------------|----------------------------------|
| 研究<br>代表者 | 1         | 小澤 敬也  | 自治医科大学 内科学講座血液学部門                             | 教授                 | 研究全体の統括<br>先端医療、溶血性貧血- AIHA      |
| 研究<br>分担者 | 2         | 赤司 浩一  | 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学                          | 教授                 | 骨髄線維症                            |
|           | 3         | 内山 卓   | 京都大学医学研究科 医学専攻 内科学講座 血液・腫瘍内科学                 | 教授                 | 不応性貧血 (MDS)                      |
|           | 4         | 岡本 真一郎 | 慶應義塾大学医学部内科血液研究室                              | 准教授                | 造血幹細胞移植                          |
|           | 5         | 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                 | 溶血性貧血- PNH                       |
|           | 6         | 黒川 峰夫  | 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科                           | 教授                 | 不応性貧血 (MDS)                      |
|           | 7         | 澤田 賢一  | 秋田大学大学院医学系研究科 内科学講座 血液・腎臓内科学分野                | 教授                 | 赤芽球病                             |
|           | 8         | 朝長 万左男 | 長崎大学大学院歯薬学総合研究科 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<br>研究科長         | 不応性貧血 (MDS)                      |
|           | 9         | 中尾 眞二  | 金沢大学医薬保健研究域医学系 細胞移植学                          | 教授                 | 再生不良性貧血                          |
|           | 10        | 中畑 龍俊  | 京都大学大学院医学研究科発達小児科学                            | 教授                 | 小児科領域                            |
|           | 11        | 村手 隆   | 名古屋大学医学部保健学科                                  | 教授                 | 不応性貧血                            |
|           | 12        | 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                 | 再生不良性貧血                          |
|           | 研究<br>協力者 | 13     | 今村 雅寛   | 北海道大学大学院医学研究科血液内科学 | 教授                               |
| 14        |           | 大橋 春彦  | 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター                | 部長                 | 再生不良性貧血<br>不応性貧血 (MDS)           |
| 15        |           | 小原 明   | 東邦大学医療センター大森病院 輸血部                            | 教授                 | 小児科領域(再生不良性貧血・MDS)               |
| 16        |           | 梶井 英治  | 自治医科大学地域医療学センター地域医療学部門                        | 教授                 | 溶血性貧血- AIHA                      |
| 17        |           | 金丸 昭久  | 近畿大学医学部 血液内科                                  | 教授                 | 不応性貧血 (MDS)<br>溶血性貧血- PNH        |
| 18        |           | 唐澤 正光  | 群馬大学医学部附属病院輸血部                                | 准教授                | 再生不良性貧血<br>慢性赤芽球病                |
| 19        |           | 木下 タロウ | 大阪大学微生物病研究所 免疫不全疾患研究分野                        | 教授                 | 溶血性貧血- PNH                       |
| 20        |           | 木村 昭郎  | 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液内科                          | 教授                 | 不応性貧血 (MDS)<br>骨髄線維症             |
| 21        |           | 高後 裕   | 旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野                   | 教授                 | 鉄過剰症、不応性貧血 (MDS)                 |
| 22        |           | 小島 勢二  | 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学                            | 教授                 | 再生不良性貧血<br>小児科領域 (AA, MDS)       |
| 23        |           | 小松 則夫  | 山梨大学医学部血液・腫瘍内科                                | 教授                 | 慢性赤芽球病、不応性貧血 (MDS)               |
| 24        |           | 鈴木 隆浩  | 自治医科大学 内科学講座血液学部門                             | 講師                 | (事務局)                            |
| 25        |           | 谷本 光音  | 岡山大学大学院歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学                  | 教授                 | 造血幹細胞移植領域 (MDS)                  |
| 26        |           | 檀 和夫   | 日本医科大学 血液内科                                   | 教授                 | 再生不良性貧血 不応性貧血 (MDS)              |
| 27        |           | 千葉 滋   | 筑波大学大学院人間総合科学研究科・臨床医学系 血液内科                   | 教授                 | 不応性貧血 (MDS)                      |
| 28        |           | 通山 薫   | 川崎医科大学 検査診断学                                  | 教授                 | 不応性貧血 (MDS)                      |
| 29        |           | 中熊 秀喜  | 和歌山県立医科大学 輸血・血液疾患治療部                          | 教授                 | 溶血性貧血- PNH                       |
| 30        |           | 松田 晃   | 埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科造血障害部門                   | 教授                 | 再生不良性貧血<br>不応性貧血 (MDS)           |
| 31        |           | 山下 孝之  | 群馬大学生体調節研究所 遺伝子情報分野                           | 教授                 | 不応性貧血 (MDS)<br>小児科領域 (ファンconi貧血) |

## 研究領域と担当者

総括 小澤敬也 (研究代表者)

|                  |               | 分担研究者                          | 研究協力者  |      |
|------------------|---------------|--------------------------------|--|------|
| 再生不良性貧血          |               | ○中尾眞二<br>杉田 稔                  | 大橋春彦<br>唐澤正光<br>壇 和夫                         |      |
|                  | 特殊型           | 赤芽球瘍                           | ○澤田賢一  | 小松則夫 |
|                  |               | ファンコニ貧血                        |  | 山下孝之 |
| 溶血性貧血            | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 | ○金倉 譲                          | 木下タロウ<br>金丸昭久<br>中熊秀喜                        |      |
|                  | 自己免疫性溶血性貧血    | ○小澤敬也                          | 梶井英治   |      |
| 不応性貧血 (骨髄異形性症候群) |               | ○内山 卓<br>朝長万左男<br>村手 隆<br>黒川峰夫 | 木村昭郎<br>通山 薫<br>松田 晃<br>高後 裕<br>千葉 滋<br>鈴木隆浩 |      |
| 骨髄線維症            |               | ○赤司浩一<br>(岡本真一郎)               |  |      |
| 造血幹細胞移植領域        |               | ○岡本真一郎                         | 今村雅寛<br>谷本光音                                 |      |
| 小児科領域            |               | ○中畑龍俊                          | 小原 明<br>小島勢二                                 |      |



## Ⅱ. 分担研究報告書

本邦における原発性骨髄線維症臨床像

研究分担者 赤司浩一（九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 教授）

研究要旨

1999年から2008年の10年間に、432例の原発性骨髄線維症の新規登録を得た。男女比は2.06:1、年齢中央値は66歳。Hb 10 g/dL未満の貧血を71%に、血小板数の異常を44%に認めた。77%の症例は治療を要し、蛋白同化ホルモンが136例に、サリドマイドが24例に投与されている。5年生存率は40%であった。観察期間中に186名の死亡が確認されており、感染症、白血化が主な原因である。

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。原発性骨髄線維症の予後不良因子を明らかにし、治療法選択の一助とする。

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、2008年に新たに原発性骨髄線維症と診断した患者登録、臨床情報の集積を行うと同時に、1999年から2007年までの登録症例の追跡調査を行った。集積したデータをもとに、本邦からのものも含めて、現在まで報告がある原発性骨髄線維症の予後予測分類の妥当性を検討した。

（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。

C. 研究結果

1999年から2008年の10年間に、432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66歳、男女比は2.06:1であった。臨床症状を79%に認

めており、貧血症状が44%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ある。検査成績では、Hb 10g/dl未満の貧血を71%に、血小板数10万/ $\mu$ L未満が33%、50万/ $\mu$ L以上が13%であった。染色体検査では149例は正常核型であったが、99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。

319例(77%)に対し治療が行われており、蛋白同化ホルモンが136例に、サリドマイドが249例に投与されていた。抗腫瘍剤やステロイドが使用された症例もある。輸血は191例に行われていた。

5年生存率は40%であった。観察期間中に186例の死亡が確認されており、感染症49例、白血化29例が原因として多い。

谷本らの分類（低Hb、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現、男性）（ $\square$ ）内は、予後不良因子）、Lille分類（低Hb値、白血球数の増加または減少）、Cervantesの分類（低Hb、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現）、International Working group for Myelofibrosis Research and Treatmentの分類（高齢、持続する全身症状、Hb低値、白血球数高値、末梢血への骨髄芽球の出現）に基づき症例の予後を

解析すると、Lille 分類と International Working group for Myelofibrosis Research and Treatment の分類では有意差が認められない群間が存在した。谷本らの分類、Cervantes の分類で高リスク群、低リスク群を分けることが可能であった。

#### D. 考察

本邦での原発性骨髄線維症の予後は、欧米からの報告とほぼ同等であった。予後予測に関して、3 群、あるいは4 群に分類する Lille 分類、International Working group for Myelofibrosis Research and Treatment の分類では有意差が認められない群間が存在し、本邦の症例にそのまま適応することは困難と考えられた。しかし、いまだ観察期間は十分でなく、今後も前方視的に新規発症例の登録と登録済み症例の予後調査をすすめ、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。

#### E. 結論

1999 年から 2008 年の 10 年間に、432 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。谷本らの分類（低 Hb、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現、男性）（( ) 内は、予後不良因子）、Cervantes の分類（低 Hb、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現）を用いると、本邦の原発性骨髄線維症の予後を、高リスク群、低リスク群に分類可能である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, Uike N, Niuro H, Takenaka K, Nagafuji K, Miyamoto T, Harada M, Takatsu K, Akashi K.; Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic

definition of the human common myeloid progenitor. *J Exp Med.* 2009 Jan;206(1):183-93.

- Kikushige Y, Yoshimoto G, Miyamoto T, Iino T, Mori Y, Iwasaki H, Niuro H, Takenaka K, Nagafuji K, Harada M, Ishikawa F, Akashi K.; Human Flt3 is expressed at the hematopoietic stem cell and the granulocyte/macrophage progenitor stages to maintain cell survival. *J Immunol.* 2008 Jun;180(11):7358-7367.

##### 2. 学会発表

- 奥誠道、熊野孝、竹中克斗、栗山拓郎、浦田真吾、幣光太郎、下田晴子、岩崎浩己、宮本敏浩、豊嶋崇徳、長藤宏司、原田実根、下田和哉、赤司浩一：JAK2V617F 変異が好中球アルカリフォスファターゼ(NAP)スコアを上昇させる；第 70 回日本血液学会総会、2008 年 10 月 10 日-12 日、京都。
- 斎藤統之、石川文彦、下田和哉、河野徳明、吉田周郎、深田光敏、斎藤頼子、原田実根、赤司浩一：特発性骨髄線維症幹細胞の異種移植によるモデルマウス作成とその解析；第 70 回日本血液学会総会、2008 年 10 月 10 日-12 日、京都。
- Saitom N., Ishikawa, F., Shimoda, K., Yoshida, S., Saito, Y., Fukata, M., Iwamoto, C., Kawano, N., Shultz, L., Harada, M., Akashi, K.: Analysis of Idiopathic Myelofibrosis Initiating Cell in NOD/SCID/IL2rgKO Mice. Session Type: Poster Session, Board III-797: The American Society of Hematology 50th Annual Meeting, December 6-8, 2008. San Francisco, California, USA

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし



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

研究分担者 内山 卓（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学講座 教授）

#### 研究要旨

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群(MDS)の疫学統計の作成、臨床像・治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、再不貧、MDS の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューからなる。平成 20 年末までに 48 名の患者登録がなされ、うち 31 例でセントラルレビューが行われた。形態異形成の評価と再不貧、MDS の鑑別には、昨年度に本班の松田・朝長らにより作成された「MDS の形態学的異形成に基づく診断確度区分」が用いられた。中央診断と患者担当施設での診断の一致率は 87%、セントラルレビューにあたった検鏡者間の診断一致率は 96%であり、診断確度区分に習熟することで再不貧と MDS の診断一致率が高まると期待された。今後の追跡調査により、診断確度区分の検証を行う予定である。

#### A. 研究目的

本研究の目的は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（MDS）の疫学統計の作成、診断一致率の向上、臨床像と治療成績の把握、ならびに標準的治療法の開発である。本年度はそのなかでもセントラルレビューを通じた診断一致率の向上に重点が置かれた。すなわち、平成 19 年度に本班の松田・朝長らが作成した MDS の形態学的異形成に基づく診断確度区分（以下診断確度区分）を用いることで、国際的に通用する異形成所見に関するコンセンサスの形成と、診断一致率を高めることである。

#### B. 研究方法

前方視液登録と追跡調査は、本研究班参加施設において新規に診断された再不貧と FAB 分類での MDS、ならびに両者の鑑別困難例を、前方視的に登録センター（京都大学血液・腫瘍内科）に登録し、その後定期的に追跡調査を行う。登録例のうち骨髄芽球比率が 5%以下の例は、骨髄塗抹標本、骨髄生検

標本、末梢血塗抹標本を登録センターに送り、検鏡担当者（本年度は埼玉医科大学松田晃教授と川崎医科大学通山薫教授が担当）がセントラルレビューを行う。検鏡担当者間で意見が分かれた標本は、検鏡担当施設委員会において審査する。平成 20 年度以降は、患者担当施設、検鏡担当者ともに診断確度区分に基づいて形態学的異形成の評価と病型診断を行った。患者担当施設において MDS と診断された患者には、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の行う遺伝子解析研究のための検体集積事業への参加も依頼する。

#### （倫理面への配慮）

本研究は疫学研究に関する倫理指針に基づいて行われる。すなわち、本研究の施行にあたっては、参加各施設の倫理審査委員会での審査をへること、患者登録に際した連結可能匿名化、研究参加に関するインフォームド・コンセントの取得が前提となる。なお、検体集積事業は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて行われる。

### C. 研究結果

平成 20 年 12 月までに 47 例が前方視的に登録された。内訳は再不貧 15 例、MDS 29 例 (FAB 分類で RA 15 例、RARS 2 例、RAEB 11 例、RAEB-t 1 例)、両者の鑑別困難 3 例であった。セントラルレビューは 31 例に行われ、患者登録施設診断とセントラルレビュー診断は 4 例をのぞいて一致した (一致率 87%)。患者担当施設診断が再不貧の場合は標本不良のための診断困難例を除いて中央診断と一致したが、患者担当施設診断が MDS であった 15 例中 2 例の中央診断は再不貧であった。登録施設における診断困難例のセントラルレビュー診断は再不貧 1 例、MDS 1 例、診断困難 (もしくは ICUS) 1 例となった。2 名の検鏡担当者における診断一致率は 30/31(96%)であった。

### D. 考察

松田・朝長らにより作成された診断確度区分を用いることで、再不貧と MDS の高い診断一致率が得られた。なかでも検鏡担当者間の診断一致率の高さは、診断確度区分に習熟することによりごく一部の診断困難例を除いて再現性の高い病型診断が可能であることを示しており、診断確度区分の有用性を示すものである。来年度以降の本格的な追跡調査により、診断確度区分の検証を含めて本研究の更なる充実を図りたい。

### E. 結論

再不貧、MDS の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に 47 例が登録され、うち 31 例でセントラルレビューが行われた。異形成の評価に診断確度区分を用いることで、再不貧と MDS の鑑別診断、さらには MDS における再現性の高い WHO 分類に基づいた病型診断が可能となることが示され

た。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Kawahara M, Hori T, Chonabayashi K, Oka T, Sudol M, Uchiyama T. Kpm/Lats2 in linked to chemosensitivity of leukemic cells through the stabilization of p73. *Blood* 112(9): 3856-3866, 2008.
- Yamashita K, Miyoshi T, Arai T, Endo N, Itoh H, Makino K, Mizugishi K, Uchiyama T, Sasada M. Ozone production by amino acids contributes to killing of bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105(44): 16912-16917, 2008.
- Tasaka T, Tohyama K, Kishimoto M, Ohyashiki K, Mitani K, Hotta T, Kanamaru A, Okamoto S, Karasawa M, Kimura A, Tomonaga M, Uchiyama T and Ozawa K. Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities: a nationwide survey in Japan. *Leukemia* 22: 1874-1881, 2008.

#### 2. 学会発表

- 藤田晴之、近藤忠一、山下浩平、菱澤方勝、錦織桃子、川端浩、一戸辰夫、高折晃史、門脇則光、石川隆之、内山卓：当科における治療関連 MDS/AML 22 症例の検討；第 70 回日本血液学会総会、2008 年 10 月 10 日～12 日、京都。

### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

#### 1. 特許取得

該当なし

#### 2. 実用新案登録

該当なし

#### 3. その他

該当なし

慢性移植片対宿主病(GVHD)の NIH 診断基準と重症度スコアの validation

研究分担者 岡本 真一郎（慶應義塾大学医学部血液内科 准教授）

研究要旨

2005年に提案された慢性GVHDの診断と重症度に関する基準がNIHより提案された。この研究では、その臨床的有用性を明らかにするために、1997年から2007年までの間に慶應義塾大学移植チームで初回同種幹細胞移植を受けた成人患者(年齢16歳以上)で、移植後100日を超えて無再発生存した症例の中でシアトル移植チームの診断基準で慢性GVHDと診断された143例を対象としてそのvalidationを行った。その結果(1) NIHの診断基準ではシアトル診断基準で診断される単一臓器のGVHDを診断できない可能性があること(2) NIH基準に基づく慢性GVHDのsubtypeと重症度スコアは慢性GVHDの再発と有意に関連するが、免疫抑制剤の中止可能時期、全生存率、慢性GVHD特異的生存率、再発率、移植関連死亡率とは相関しないこと(3) 慢性GVHDのsubtype間のshiftは予後に影響を及ぼさないことが明らかとなった。これらの結果より、慢性GVHDのNIH診断/重症度基準は、慢性GVHDの臨床研究の質の向上にある程度有用であることが示唆されたが、prospective validationによる評価が必要と考えられた。

A. 研究目的

慢性GVHDは移植後後期の移植関連死亡および生活の質(QOL)低下の主要な要因として移植の成功を妨げている。病態が着実に明らかとなり、そこに立脚した様々な予防/治療法が開発されつつある急性GVHDとは異なり、慢性GVHDの予防/治療法の開発は立ち遅れている。その病態が今なお十分に解明されていないことがその主な理由であるが、一方でその診断基準/重症度分類、そして治療効果判定基準に関するコンセンサスが得られていないことによって、様々な新規治療法に関する臨床研究の成果の客観的評価が困難であることも問題視されてきた。

これまで慢性GVHDの診断にはシアトル移植チームが提唱した診断基準と重症度分類が広く用いられてきた。しかし、これは少数例の経験に基づいた基準で、実際の臨床症例に合致しない点が多いこと

が指摘されてきた。そこで、NIHから新たに慢性GVHDの診断と重症度に関する基準(NIH Consensus Criteria for the Diagnosis and Severity Grading of Chronic GVHD)が提唱された。これまでに5つの移植施設が各々の症例を用いてNIH基準のvalidationを行ってきたが一定の見解は得られていない。さらに、民族遺伝的背景が異なる本邦でのvalidationの結果はこれまでに報告されていない。

本研究では、様々な移植成績の指標をend pointsとして、新規NIH診断基準と重症度スコアの臨床的意義について後方視的validationを行うことを目的とした。

B. 研究方法

1997年から2007年までの間に慶應義塾大学移植チームで同種幹細胞移植を受けた成人患者(年齢



16歳以上)で(1)100%ドナーキメラを達成し(2)移植後100日を超えて無再発生存した283例の中で、2回目の移植(12例)と慢性GVHDの再評価に必要なデータが不十分な症例(38例)を除外した中で、シアトル基準で慢性GVHDと診断された143例を選択した。

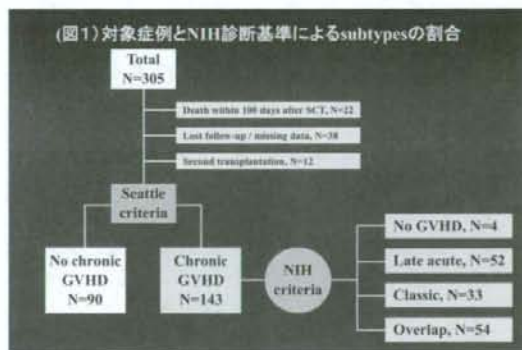
これらの症例を対象として、NIH診断基準(Filipovich et al. Biol Blood Marrow Transplant 2005;11:945-956.)に基づいて慢性GVHDの診断(病型分類)と重症度スコアの算定を行った。次に、これらの慢性GVHDの病型と重症度が全生存率(overall survival: OS)、慢性GVHDの再発(初回治療後に免疫抑制剤の増量あるいは変更/追加を必要とする同様あるいは異なる慢性GVHD病変の出現; flare-up: FU)、(GVHD特異的生存率(GVHDによる臓器障害あるいはその治療に関連した死亡; GVHD-specific survival: GSS)、移植関連死亡率(transplant-related mortality: TRM)、再発率(relapse rate: RR)、免疫抑制剤中止までの期間(discontinuation of immunosuppressant: DCIS)との相関について多変量解析を施行した。OSおよびTRMに関しては、患者年齢と嚔月、ドナー年齢と性別、造血幹細胞ソース、HLA and sex disparity、移植時の病期、前処置の強度、GVHD予防、急性GVHD、シアトル診断基準での病型/重症度を、FU/DCIS/R/R/GSSに関してはこれらの因子に加えてAKPECスコア、IBMTRスコア、慢性GVHD診断時の血小板数とビリルビン値を加えて解析を行った。

今回の解析はchart reviewによる後方視的検討であり、すべての移植患者からの包括同意の範囲で検討可能と考え、IRBの承認は必要としないと判断した。

### C. 研究結果

シアトル診断基準で慢性GVHDと診断された143

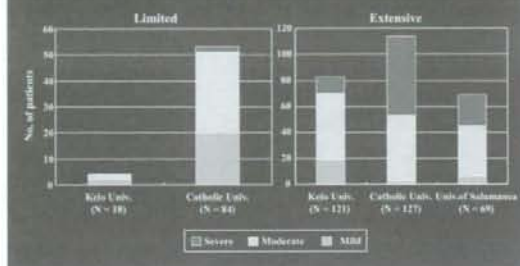
例は、NIH診断基準では52例がlate acute type、33例がclassic type、54例がoverlap typeと診断された。一方、シアトル診断基準で慢性GVHDと診断された4例はNIH基準では慢性GVHDと診断されなかった。内訳は、組織診断が確定していないがCTおよび肺機能検査で診断された閉塞性細気管支炎のみを病変とする2例、肝機能異常によって診断された肝臓のみを病変とする1例、口腔の糜爛のみを病変とする1例であった(図1)。また、経過中にlate acuteからclassicへの病型以降が6例、late acuteからoverlapへの移行が14例、overlapからclassicへの移行が9例で認められた。



一方、慢性GVHDの重症度に関しては、シアトル基準のextensive型GVHDにおいてNIH診断基準のmoderateとsevereの占める割合が多く、両診断基準間でのある程度の相関が認められた(図2)。また、シアトル分類の重症度とNIH慢性GVHDの病型に関しては、late acute typeにlimited型が多い傾向が認められ、肝臓あるいは皮膚のみのシアトル診断基準では慢性GVHDと診断されていた症例が含まれる可能性が示唆された。



(図2)シアトル重症度分類とNIH重症度分類の比較



多変量解析の結果では、NIH 診断基準に基づく慢性 GVHD の病型と重症度は、FU と有意に相関した (表1, 2)。FU に関しては、単変量解析ではシアトル移植チームの重症度分類も有意な因子であり、多変量解析では患者の年齢と IBMTR スコアも有意な因子として同定された。さらに、late acute subtype を persistent, late onset, recurrent に分けて解析すると、persistent type において FU が優位に高いことが確認された (図3)。

(表1) NIH慢性GVHDsubtypesの臨床的意義

—多変量解析—

|            | TRM   | RR    | OS    |
|------------|-------|-------|-------|
| Late acute | 22.4% | 12.9% | 72.5% |
| Classic    | 14.9% | 13.3% | 75.8% |
| Overlap    | 13.8% | 18.9% | 75.6% |
| P value    | 0.325 | 0.693 | 0.695 |
|            | GSS   | FU    | DCIS  |
| Late acute | 81.4% | 59.7% | 76.7% |
| Classic    | 90.8% | 37.5% | 84.6% |
| Overlap    | 83.9% | 56.9% | 80.7% |
| P value    | 0.508 | 0.001 | 0.261 |

Abbreviations: TRM, transplant related mortality; RR, relapse rate; OS, overall survival; GSS, GVHD-specific survival; FU, flare up; DCIS, discontinuation of immunosuppressants.

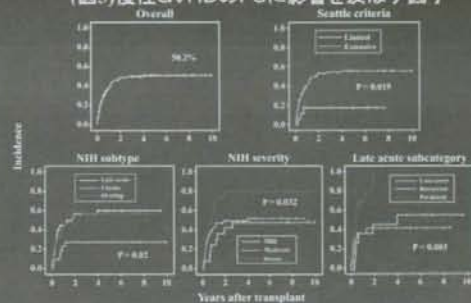
(表2) NIH重症度スコアの臨床的意義

—多変量解析—

|          | TRM   | RR    | OS    |
|----------|-------|-------|-------|
| Mild     | 22.9% | 20.5% | 69.4% |
| Moderate | 8.6%  | 19.0% | 80.5% |
| Severe   | 15.8% | 6.7%  | 78.2% |
| P value  | 0.385 | 0.411 | 0.782 |
|          | GSS   | FU    | DCIS  |
| Mild     | 86.7% | 47.8% | 80.0% |
| Moderate | 90.8% | 51.8% | 81.7% |
| Severe   | 84.2% | 78.9% | 74.3% |
| P value  | 0.556 | 0.001 | 0.647 |

Abbreviations: TRM, transplant related mortality; RR, relapse rate; OS, overall survival; GSS, GVHD-specific survival; FU, flare up; DCIS, discontinuation of immunosuppressants.

(図3)慢性GVHDのFUに影響を及ぼす因子



しかし、NIH 診断基準と重症度スコアと FU 以外の endpoints の間には全く相関が認められなかった。また、慢性 GVHD subtype が経過中に shift した症例の OS/TRM/FU/RR/DCIS/GSS は、shift のない症例と同等であった。

#### D. 考察

新規 NIH 診断基準は今後の慢性 GVHD の治療に関する臨床研究のための基準を確立することがその重要な目的の一つである。従って、必ずしも実際の臨床に即した基準とはなっていないことは事実である。肺、口腔、眼そして肝臓の単一臓器の慢性 GVHD、そして組織所見のみの慢性 GVHD をどのように取り扱っていくかが今後の課題と考えられた。特に肺に限局した慢性 GVHD (具体的には閉塞性細気管支炎) に関しては、TBLB では十分な組織診断が得られない場合が多く、組織所見を必要としない厳密な診断基準の策定が必要と考えられ得られる。

一方で、NIH の慢性 GVHD 診断基準で従来の基準で診断されてきた慢性 GVHD の 98% の症例が capture されていることは、この新規基準に含まれる診断の根拠とする features (臨床所見、検査所見) に関しては適切かつ詳細に網羅されていると考えられた。

NIH の慢性 GVHD 診断基準と重症度スコアリングの有用性に関しては、これまでに 4-5 施設からの retrospective な validation の結果が報告されているが、

慢性 GVHD の subtype に関しては、これまでの報告と比較してわれわれの検討では overlap と late acute subtype の割合が多い傾向が明らかとなった(表 3)。

(表3)これまでのNIH診断基準と重症度スコアの validationに関する検討のまとめ

|                             | Vanderbilt | Salamanca | Minnesota | Catholic | Keio |
|-----------------------------|------------|-----------|-----------|----------|------|
| NIH subtype                 |            |           |           |          |      |
| TRM                         | ×          | N.R.      | ○         | ×        | ×    |
| OS / GSS                    | ○          | N.R.      | ○         | ×        | ×    |
| Flare / response to 1st Tx. | ○          | N.R.      | N.R.      | N.R.     | ○    |
| Discontinuation of IS       | N.R.       | N.R.      | N.R.      | ×        | ×    |
| NIH severity                |            |           |           |          |      |
| TRM                         | N.R.       | N.R.      | ×         | N.R.     | ×    |
| OS / GSS                    | ×          | ○         | ×         | ○        | ×    |
| Flare / response to 1st Tx. | N.R.       | ×         | N.R.      | N.R.     | ○    |
| Discontinuation of IS       | N.R.       | ○         | N.R.      | ○        | ×    |

N.R. - Not Reported.

韓国の Catholic 大学における検討では、late acute 30.3% overlap 20.9% 出会うのに対し、慶應では前者の割合が 38.8%、後者が 37.4%であった。後述するように、これらの validation study の結果が報告ごとに大きく異なる最も大きな理由は、対象とした患者背景が大きく異なることによると考えられる。加えて、今回の解析で overlap と late acute subtype が増加した理由は、皮膚病変(皮膚発疹)の性状が、急性 GVHD の皮疹と慢性 GVHD の扁平苔癬様皮膚発疹を正確に区別できないなどの点であり、これは後方視的 chart review の限界と考えられた。

一方、重症度に関しては、今回の検討と同様に他の報告においても従来の limited vs. extensive という重症度分類と新 NIH 重症度分類の間に相関が認められた。

移植成績に及ぼす新分類の影響に関する検討では、FU のみが新規 NIH 診断基準と重症度と相関することが確認された。これまでの validation study の結果も報告によって大きく異なっている。各検討結果を表にまとめた。また、シアトル移植チームでは DCIS と OS を end points として validation が行われたが、ここでは NIH の新規診断基準と重症度スコアはこれらの点に影響を与えないことが明らかとされ

ている。慢性 GVHD の重症度が慶應の症例では比較的軽いこと、免疫抑制剤の中止に関しては、慢性 GVHD が非活動性であると判断しても比較的長期に少量の免疫抑制剤を投与されている症例が多いことなどが理由として考えられる。また、我々の検討も含めたこれまでの検討結果で、欧米の検討では新規慢性 GVHD 診断基準による subtype が、一方でアジア(韓国と日本)での検討では NIH 重症度スコアが移植結果と相関する傾向が認められた。

## E. 結論

NIH 慢性 GVHD 診断基準は一部の単独臓器が侵される場合を除いて、その重要な臨床像を網羅したものであることが確認された。今回の検討では、NIH 診断基準による慢性 GVHD の sub typing と重症度 scoring の臨床的意義は明らかに出来なかった。今後は prospective な validation に加えて、ここの臓器に関する重症度の validation が不可欠である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

- Aisa Y, Mori T, Okamoto S: Chronic GVHD -Recent progress and controversy- The validation of NIH Consensus ; 第 31 回日本造血細胞移植学会総会、2009 年 2 月 5 日-6 日、札幌。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

本邦 PNH 患者における補体阻害剤（eculizumab）の有効性と安全性の比較検討

研究分担者 金倉 謙（大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講座 教授）

研究要旨

発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH）は、補体による血管内溶血、造血不全、血栓症を主徴とする後天性造血幹細胞疾患である。補体阻害剤であるヒト化抗 C5 抗体 eculizumab（Soliris, Alexion 社）が PNH の溶血治療薬として開発され、欧米でその有効性が報告され、多くの国で承認されるに至った。本邦でも早期導入をめざして臨床試験が開始され、その成績の一部が最近まとめられた。これらの成績を、これまで蓄積された欧米での成績と比較・検討したところ、本邦においても欧米での成績と同等の有効性と安全性が確認されたが、造血不全が強い PNH、小児例、妊婦例に対する効果、長期投与による影響（特に易感染性）等が今後の課題として残された。

A. 研究目的

Ecuzumab が PNH の溶血治療薬として開発され、欧米でその有効性が報告され、多くの国で承認されるに至った。本邦でも早期導入をめざして臨床試験が開始され、その成績の一部が最近まとめられた。これらの成績を、これまで蓄積された欧米での成績と比較・検討することにより、eculizumab の本邦における有効性と安全性を検証するとともに、残された今後の課題について考察を行った。

B. 研究方法

Ecuzumab の本邦での成績（AEGIS study N=29, Blood. 2008;112:1179a）とこれまでの欧米における成績（Pilot Study - NEJM. Feb. 2004 N=11, TRIUMPH - NEJM. Sep. 2006 Pivotal Phase III Trial, N=87, SHEPHERD - Blood 2008 Phase III Safety, N=97, Long-Term Extension Trial - Blood 2007 N=195）を、本邦臨床試験の評価項目（主要評価項目：LDH 値の変化、副次評価項目：PNH 赤血球数の変化、血漿

遊離ヘモグロビン濃度の変化、赤血球輸血量の変化、FACIT-Fatigue スケールの変化、EORTC QLQ-C30 スコアの変化、安全性評価項目：有害事象の発症、その他の評価項目：慢性腎障害の改善効果）を中心にその成績について比較・検討を行った。

（倫理面への配慮）

臨床試験であり、全て当該倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

主要評価項目：溶血の指標である血清 LDH 値（中間、正常 103-223）は、投与前 1814 単位/L と高値であったが、これまでの報告と同様に投与後速やかに下降し、12 週には 244 単位/L と正常よりやや高値に安定した（ $P < 0.001$ ）。溶血量を、血清 LDH 値曲線下面積をもとに算定すると、86%の溶血抑制効果を認めた。

副次評価項目：表 1 にまとめを示す。治療前 12 週に輸血を必要とした患者のうち 67%が、治療期間中



12週には全く輸血不要となった (P<0.001)。輸血量(中間)は、治療前12週2.0単位/患者であったが、治療期間中12週に0単位/患者と著明に改善した (P<0.001)。一方、PNHIII型赤血球の比率(中間)は、治療前39.2%から治療後12週56.7%と増加した (P<0.0001)。遊離Hb(中間)は、治療前20.0mg/dLから治療後12週1.0mg/dLと激減した (P<0.001)。一方、血中Hb(中間)は、治療前7.5g/dLから治療後12週9.0g/dLと期待した程ではないにしろ有意に増加した (P=0.002)。これらの成績は、これまでの報告とほぼ同等のものであった。

表1. Eculizumabの溶血に対する効果

|   | Baseline                    | 12 week Treatment           | P-Value    |
|---|-----------------------------|-----------------------------|------------|
| PNH RBC ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )<br>Median<br>(mean $\pm$ SE)  | 113.8<br>(126.0 $\pm$ 13.7) | 170.2<br>(176.4 $\pm$ 18.9) | P < 0.001  |
| PNH Type III RBC (%)<br>Median                                      | 39.2%                       | 56.7%                       | P < 0.0001 |
| Transfusions<br>(PRBC Units / Patient)<br>Median<br>(mean $\pm$ SE) | 2.0<br>(5.2 $\pm$ 1.04)     | 0.0<br>(1.5 $\pm$ 0.67)     | P < 0.001  |
| Transfusion Dependent   | 74%                         | 24%                         | P < 0.001  |
| Hemoglobin (g/dL)<br>Median<br>(mean $\pm$ SE)                      | 7.5<br>(7.3 $\pm$ 0.3)      | 9.0<br>(8.9 $\pm$ 0.4)      | P = 0.002  |
| Free Hemoglobin (mg/dL)<br>Median<br>(mean $\pm$ SE)                | 20.0<br>(22.0 $\pm$ 2.6)    | 1.0<br>(2.8 $\pm$ 1.0)      | P < 0.001  |

疲労に関して FACIT-Fatigue 法を用いると、治療後速やかに改善傾向を示し、治療前と比較して12週時に5.0ポイント(中間)の回復を認めた (P<0.001)。患者QOL(生活の質)をEORTC QLQ-C30を用いて比較すると、多くの項目で12週に有意な改善を認めた (P=0.02)。これまでの欧米の成績に比べると改善度が低い傾向があるが、これは治療前の状態(status)が本邦例では良好なためと思われた。

安全性評価項目:安全性については、死亡例、重篤有害事象ともに、12週時点では認めていない。高頻度の有害事象としては、頭痛、鼻咽頭炎、嘔気等であるが、いずれも軽微なものであった。また、血栓症、髄膜炎菌性髄膜炎は今のところ報告されていない。これまでの報告と同様に、安全かつ忍容性も良好と判断された。

慢性腎障害の改善効果:約2/3(29例中19例)の症例で何らかの腎障害を認めた(表2)。表3に示すように、41%(29例中12例)の症例で、eculizumab治療による腎機能の改善を認め (P<0.001)、悪化したのは1例のみであった。この腎障害の改善効果は、欧米例に比し本邦例でより顕著であった。

表2. PNH 29 症例の治療前腎機能評価

| Chronic Kidney Disease (CKD) Stage                 | N (%)      |
|--|------------|
| Stage 5 (GFR < 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )     | 0 (0.0%)   |
| Stage 4 (GFR 15 - 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )  | 1 (3.4%)   |
| Stage 3 (GFR 30 - 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )  | 2 (6.9%)   |
| Stage 2 (GFR 60 - 90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )* | 4 (13.8%)  |
| Stage 1 (GFR > 90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )*    | 12 (41.4%) |
| No CKD   | 10 (34.4%) |
| Total patients                                     | 29 (100%)  |

\*With evidence of kidney damage (spot urinalysis with proteinuria or by imaging techniques) †National Kidney Foundation criteria applied at initial screening visit

表3. Eculizumabの腎機能障害に対する効果

| Baseline Stage | Improvement | Worsening | No Change  | P-Value |
|----------------|-------------|-----------|------------|---------|
| All Patients   | 12 (41.4%)  | 1 (3.4%)  | 16 (55.2%) | 0.0002  |
| Stages 3-5     | 4 (13.8%)   | 0 (0%)    | 2 (6.9%)   |         |
| Stages 1-2     | 11 (37.9%)  | 0 (0%)    | 5 (17.2%)  |         |
| Stage 0        | NA          | 1 (3.4%)  | 9 (31.0%)  |         |

#### D. 考察

Eculizumabは、PNHの溶血阻害剤として極めて有効な薬剤であり、安全かつ忍容性も良好であった。本邦例においてもこれまでの欧米での成績とほぼ同等の効果が確認されたが、効果のみられない症例が2例あり、その機序については今後精査の必要がある。LDH値が正常上限にとどまるのは、PNH赤血球膜にC3bの蓄積が証明されることから、C3bによるオプソニン化が関与する血管外溶血が低レベルで持続するものと理解されている。Eculizumab投与中の再生不良性貧血を伴うPNH患者に、エリスロポエチン(Erythropoietin: Epo)を併用することにより、ヘモグロビンが増加し2年に渡って輸血非依存性を保っているとの報告が欧米でなされ、本邦に多いとされる造血不全を伴うPNHにおいてはEpoとの併用が、

今後考慮されるべき検討課題である。英国で先行して行われたパイロット試験の2症例の詳細な解析から、eculizumabにより血管内溶血が抑制されると、腹痛、嚥下困難、勃起不全等の平滑筋緊張症状も緩和されることが報告された。溶血により血漿中に遊離したヘモグロビンにNitric Oxide (NO) が吸着され、平滑筋が緊張するが、eculizumabにより血管内溶血が抑制されると、遊離ヘモグロビンが減少しNOの作用が復活するものと理解される。さらに欧米での3つの臨床試験を合わせた延長試験における、治療前後の血栓症発症頻度に関する後方視的研究により、eculizumabには血栓症予防効果があることも示された。すなわち、試験継続試験の195例について、治療前後で血栓症発症頻度(事象/100症例-年)を比較すると、治療前7.4に対し、治療後1.1と有意な予防効果を認めた( $P < 0.001$ )。造血不全が強いPNH、小児例、妊婦例に対する効果については今後の課題である。Eculizumabは、PNH赤血球の血管内溶血を著明に抑制し寿命を延長させる結果、PNH赤血球の比率が上昇する。PNH赤血球を長期間にわたって蓄積することの影響やPNHクローン拡大による影響、投与中断による影響などの疑問と不安が残るが、注目すべき成績と言える。

#### E. 結論

Eculizumabは、安全かつ忍容性も良好で、PNHの溶血に対して極めて有効な薬剤であると言える。EculizumabはPNHの溶血を抑制するだけでなく、血栓症や腹痛、嚥下困難、勃起不全等の平滑筋緊張症状も緩和されることが期待されるので、本邦における早期の導入はPNHの患者さんに多くの福音をもたらすものと思われる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

● Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine ME, Ozawa K, Omine M.; Safety and efficacy of the terminal complement Inhibitor Eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Aegis phase II clinical study results. *Blood*. 2008Nov; 112(11):1179a.

##### 2. 学会発表

● Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian C, Valentine ME, Ozawa K, Omine M.; Safety and efficacy of the terminal complement Inhibitor Eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Aegis phase II clinical study results. Session Type: Poster Session: The American Society of Hematology 50th Annual meeting, December 6-9, 2008. San Francisco, USA

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

MDS 関連遺伝子 AML1/Runx1 による NF- $\kappa$ B のシグナル制御

研究分担者 黒川 峰夫（東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授）

研究要旨

骨髄異形成症候群(MDS)の発症に関わる AML1/Runx1 が、細胞増殖を制御する NF- $\kappa$ B のシグナル伝達経路を抑制することを明らかにした。MDS 症例で見いだされた変異体 AML1/Runx1 は NF- $\kappa$ B シグナル抑制能を失っており、AML1/Runx1 の機能異常による NF- $\kappa$ B シグナル制御機構の破綻が MDS の発症につながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

MDS 症例で遺伝子変異が見出される MDS 関連遺伝子 AML1/Runx1 の機能異常による MDS の発症機構について AML1 による細胞内シグナルの制御機構の解析を通じて明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

AML1 遺伝子をマウスの造血前駆細胞で欠失させ、遺伝子発現ファイルを解析し、AML1 の欠失により活性化される遺伝子を明らかにした。これらの遺伝子の AML1 との相互作用について分子生物学的手法を用いて解析した。さらに、MDS で見いだされた AML1 の変異体を細胞株に導入し、これらの遺伝子の機能の活性化状態を評価し MDS 発症における AML1 遺伝子変異の意義を検討した。

（倫理面への配慮）ヒトの症例検体を研究に使う遺伝子解析研究では、科学技術会議生命倫理委員会の「ヒトゲノムに関する基本原則について」および「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守するとともに、事前に施設倫理審査委員会の承認を得て研究を遂行している。また動物実験については動物福祉に配慮し、法令及び施設の規定に沿って行っ

た。遺伝子組み換え実験については、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に従い、適切な拡散防止措置のもとに行っている。

C. 研究結果

AML1 遺伝子を欠失したマウスの造血前駆細胞では、細胞の増殖に関わる NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路の遺伝子群の発現が亢進していた。一方、AML1 を高発現させた細胞株において、NF- $\kappa$ B シグナル活性がシグナル分子のリン酸化阻害を介して抑制されていた。さらに、MDS 症例で見いだされた AML1 の D171N 変異体ではこの NF- $\kappa$ B シグナル活性の抑制作用がみられなかった。

D. 考察

AML1 の機能異常により NF- $\kappa$ B シグナル活性が活性化され MDS の病態形成に関与する可能性が示された。

E. 結論

MDS 関連遺伝子 AML1 による NF- $\kappa$ B シグナル伝



遠経路の制御機構が明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Kako S, Kanda Y, Oshima K, Nishimoto N, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Motokura T, Miyakoshi S, Taniguchi S, Kamijo A, Takahashi K, Chiba S, and Kurokawa M.; Late onset of autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab. *American Journal of Hematology* 2008.;83: 247-249.
- Ichikawa M, Goyama S, Asai T, Kawazu M, Nakagawa M, Takeshita M, Chiba S, Ogawa S, and Kurokawa M.; AML1/Runx1 negatively regulates quiescent hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. *The Journal of Immunology* 2008; 180: 4402-4408.
- Suzuki H, Asai T, Okada K, Kazuyama Y, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, and Kurokawa M.; Disseminated adenovirus disease by multiple adenovirus serotypes following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14: 353-355.
- Takeshita M, Ichikawa M, Nitta E, Goyama S, Asai T, Ogawa S, Chiba S, and Kurokawa M.; AML1-Evi-1 specifically transforms hematopoietic stem cells through fusion of the entire Evi-1 sequence to AML1. *Leukemia* 2008; 22: 1241-1249.
- Sato T, Goyama S, Nitta E, Takeshita M, Yoshimi M, Nakagawa M, Nakagawa M, Kawazu M, Ichikawa M, and Kurokawa M.; Evi-1 promotes para-aortic splanchnopleural hematopoiesis through up-regulation of GATA-2 and repression of TGF- $\beta$  signaling. *Cancer Science* 2008; 99: 1407-1413.

- Goyama S, Yamamoto G, Shimabe M, Sato T, Ichikawa M, Ogawa S, Chiba S, and Kurokawa M.; Evi-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 207-220.

- Kataoka K, Yamamoto G, Nannya Y, Yoshimi A, Okada S, Asai T, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Chiba S, and Kurokawa M.; Successful engraftment following HLA-mismatched cord blood transplantation for patients with anti-HLA antibodies. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42: 129-130.

2. 学会発表

- 黒川峰夫:造血系転写因子と白血病:第70回日本血液学会総会,2008年10月10日,京都.
- Kurokawa, M.: The pathogenetic significance of deregulated transcription factors in hematological malignancies. The Uehara Memorial Foundation Symposium, July 1, 2008. Tokyo, Japan

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし