

201024001A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小澤 敬也

平成23（2011）年3月

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小澤 敬也

平成23（2011）年3月

目 次

I. 総括研究報告書

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

| | | |
|-----------------|--|--|
| 資料1 班員構成および研究領域 | | |
|-----------------|--|--|

II. 分担研究報告書

| | | |
|--|-------------|-----|
| 本邦における原発性骨髄線維症臨床像 | 赤司 浩一 | 1 9 |
| 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 | 石川 隆之、高折 晃史 | 2 1 |
| 骨髄異形成症候群の移植適応に関する実態調査 | 岡本 真一郎 | 2 5 |
| ヒト化抗マウス C5 抗体 (eculizumab) 治療による PNH 患者における血管外溶血顕在化 | 金倉 譲 | 2 9 |
| MDS 関連遺伝子 AML1/Runx1 による NF- κ B シグナルの制御とその異常 | 黒川 峰夫 | 3 1 |
| 赤芽球癆の標準的治療の確立に関する研究 : | | |
| ABO 不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆 | 澤田 賢一 | 3 3 |
| 成人再生不良性貧血における免疫病態マーカーの意義を明らかにするための多施設共同前方視的臨床試験 | 中尾 眞二 | 3 6 |
| 小児の骨髄不全と骨髄異形成症候群に関する研究 | 中畑 龍俊 | 3 9 |
| 骨髄異形成症候群の国際的予後因子作成事業 | 宮崎 泰司 | 4 6 |
| 抗がん剤多剤耐性白血病細胞株における DNA 2 本鎖修復関連蛋白の解析 | 村手 隆 | 4 9 |
| 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況 | 杉田 稔 | 5 1 |

III. 研究協力者報告書

| | | |
|--|--------|-----|
| ヒト骨髄を標的とする移植片対宿主病に関する研究 | 今村 雅寛 | 5 7 |
| MPN 症例における TET2 遺伝子の変異解析 | 大橋 春彦 | 5 9 |
| JAK2V617F 遺伝子変異の検出法 | 小原 明 | 6 1 |
| Coombs 陰性自己免疫性溶血性貧血の免疫動態の検討 | 梶井 英治 | 6 3 |
| フローサイトメトリーによるテロメラーゼ逆転写酵素の造血細胞における発現の検討 | 唐澤 正光 | 6 5 |
| G P I アンカー欠損症の解析 | 木下 タロウ | 6 8 |
| 治療関連骨髄系腫瘍の病因としての RUNX1 点突然変異の意義 | 木村 昭郎 | 7 0 |

| | | |
|---|-------|-------|
| 血清非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) およびヘプシジンの定量 | 高後 裕 | 7 3 |
| 小児再生不良性貧血の診断時における末梢血リンパ球テロメア長測定の臨床的意義の検討 | 小島 勢二 | 7 8 |
| JAK2V617F 遺伝子変異の検出法 | 小松 則夫 | 8 1 |
| 輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の有用性 (臓器障害の予防改善効果) に関する臨床研究 | 鈴木 隆浩 | 8 3 |
| 骨髄異形成症候群に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植に関する研究 | 谷本 光音 | 8 6 |
| 不全型 Dyskeratosis congenita の診断におけるテロメラーゼ活性の有用性 | 檀 和夫 | 8 8 |
| PNH 型未熟網赤血球の検出とヒドロキシルメチルシトシンの定量、およびその臨床的意義に関する研究 | 千葉 滋 | 9 1 |
| 本邦における MDS 患者の生命予後～とくに貧血との関連について | 通山 薫 | 9 4 |
| 発作性夜間ヘモグロビン尿症における NKG2D 免疫介在性造血障害 | 中熊 秀喜 | 9 6 |
| 日本における後天性鉄芽球性貧血の病態 | 張替 秀郎 | 9 8 |
| 「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」のセントラルレビュー | 松田 晃 | 9 9 |
| 進行性骨髄異形成症候群の標準的治療法の確立に関する研究 | 松村 到 | 1 0 1 |
| ファンconi貧血(FA)と Translesion DNA synthesis (TLS) ポリメラーゼ | 山下 孝之 | 1 0 7 |

IV. 班会議関係資料

- 資料 2 班員会議議事録
- 資料 3 班会議総会プログラム

V. International Seminar on Bone Marrow Failure Syndromes プログラム

VI. 市民公開講座プログラム

VII. 研究成果の刊行に関する一覧表

VIII. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総括研究報告書

特発性造血障害に関する調査研究

研究代表者 小澤 敬也（自治医科大学医学部 内科学講座血液学部門 教授）

研究要旨

本研究班では、再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血（骨髄異形成症候群）、骨髄線維症を対象疾患とした全国規模の調査研究を、疫学・病因・病態・診断・予後などの幅広い領域にわたって実施した。

再生不良性貧血の領域として、①再生不良性貧血の臨床調査個人票を元に、現在の治療状況を明らかにした。②症例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）の鑑別法について検討を継続した。③PNH 型血球や自己抗体などの免疫病態マーカーの意義を調べるための共通免疫抑制療法プロトコールによる臨床試験の結果解析を行った。④小児に発生する骨髄不全症について全国調査を行い、国内での発生状況を把握した。⑤再生不良性貧血の 1 亜型である慢性赤芽球癆について、ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後に発症するものについて、その治療内容、効果、および予後について調査研究を行った。

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 AIHA の免疫動態について解析を行い、その病態について検討した。発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）については、eculizumab 治療後の血管外溶血の可能性を考え、赤血球膜結合 C3b の定量を行ったところ、治療中および治療後に C3b が結合していることが明らかとなった。

不応性貧血の領域では、①骨髄異形成症候群（MDS）、再生不良性貧血の前方視的症例登録、セントラルレビュー、追跡調査研究を継続した。②MDS の予後予測として広く使用されている IPSS の国際的改訂事業に参加し、本班からもデータを提出した。③本班に登録されている MDS 症例について、IPSS や WPSS および貧血・輸血の有無による予後解析を行い、検討を加えた。④成人 MDS の造血幹細胞移植適応について、わが国の移植関係医師へのアンケート調査を行った。⑤抗癌剤多剤耐性白血病株における DNA 2 本鎖修復関連蛋白の異常について解析を行った。⑥MDS 関連分子 AML1/Runx1 による NF- κ B シグナルの制御について検討を加えた。

骨髄線維症の領域では、1999 年以降に登録された 511 例の原発性骨髄線維症症例について前方視的に予後を解析し、5 年生存率 38%、男性・高齢者・貧血・白血球数の異常・持続する全身症状・末梢血への骨髄芽球の出現が予後不良因子であることを明らかにした。

その他、特発性造血障害疾患患者の多くが罹患する鉄過剰症について、体内の鉄動態を検討し、鉄キレート剤の効果を検証する臨床研究を継続した。また、平成 16 年度に初めて策定され、19 年度に小改訂を行った「診療の参照ガイド」の全面改訂を行った。本ガイドは冊子にして全国の医療機関に配布すると共に、造血障害班ホームページに掲載し、本研究班の成果が血液内科専門医に広く活用されるように配慮した。さらに、研究成果の国民へのフィードバックも大きな責務と考え、市民公開講座を開催し、治療法の進歩などを分かりやすく紹介した。

<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

石川 隆之

京都大学大学院医学研究科医学専攻内科学講座
血液・腫瘍内科学 講師

高折 晃史

京都大学大学院医学研究科医学専攻内科学講座
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 血液内科 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

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

澤田 賢一

秋田大学大学院医学系研究科
血液・腎臓病・膠原病内科学分野 教授

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

中畑 龍俊

京都大学 物質・細胞統合システム拠点
iPS 細胞研究センター 医療応用技術開発部門
疾患解析学分野 教授

宮崎 泰司

長崎大学医学部・歯学部附属病院
血液内科学 教授

村手 隆

名古屋大学医学部 保健学科 教授

杉田 稔

東邦大学医学部医学科
社会医学講座衛生学分野 教授

A. 研究目的

再生不良性貧血、溶血性貧血、不応性貧血（骨髄異形成症候群 MDS-RA）、骨髄線維症の 4 疾患を対象とした全国規模の調査研究が、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などの幅広い領域にわたって、我が国を代表する専門医の力を結集して継続的に進められてきた。その研究成果の多くは臨床現場に反映され、患者福祉の向上に多大な貢献をなしている。

しかしながら、これら 4 疾患の本質的な分子病態には依然として不明の点が多く残されており、根本的治療の確立には至っていないのが実情である。

とりわけ、再生不良性貧血と不応性貧血を明確に区別することは難しく、境界領域の扱いは必ずしも判然としていない。また、不応性貧血の診断そのものについても、異形成の判定などに検査者によるばらつきが生じている可能性がある。日常の診療および臨床研究を推進する上では診断の一致率を高める必要があり、広く受け入れられやすい科学的指標を見出す必要がある。また、治療面では造血幹細胞移植療法以外に奏効率の高い治療法のない MDS に関しては、今年度は新たなメカニズムによって作用する治療薬が導入されたが、今後は根治を目指してさらなる疾患の病態解析と治療法の開発が必要である。溶血性貧血では、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対しては抗体医薬（補体阻害剤）である eculizumab が開発されたが、わが国の臨床試験でも好成績を収め、2010 年 4 月に承認された。また、これまで有効な治療法を欠いていた骨髄線維症については、発症頻度の少ない疾患であり、データの蓄積によるさらなる解析が必要である。

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

治療の方向性も含んでいる)への期待も高まっている。したがって、本研究班では、このような新しいアプローチを導入しつつ、特発性造血障害4疾患の病態解明・診断基準/重症度分類の見直し・新規治療法の導入・治療指針の改訂を適宜進めていくことを目的とする。さらに、臨床調査個人票などを活用し、患者実態把握及び疫学的解析を行い、治療成績の評価を進めていく。また、国際ハーモナイゼーションの観点から、欧米・アジアの研究者との交流も活発に行う。そして、本研究班の活動で得られた研究成果を踏まえ、血液関係の諸学会への働きかけや一般市民への情報発信にも力を入れ、臨床現場への確実なフィードバックを図ることも大きな責務である。

B. 研究方法

本研究班は、研究代表者1名、研究分担者11名、研究協力者20名の計32名より構成される。

各研究分担者の担当研究領域は「資料1.班員構成および研究領域」に示した通りであるが、必ずしもそれに限定されず、横断的にフレキシブルに研究に従事した。また、研究協力者は広く全国をカバーし、効率的な共同研究を実施できる布陣とした。症例調査などの全国規模の調査研究は、国立病院機構病院をはじめとする全国主要病院、日本血液学会・日本造血細胞移植学会・日本小児血液学会など関連諸学会の協力を得て実施した。さらに、重点研究グループ「不応性貧血の治療率向上を目指した分子・免疫病態研究班」(小川班)とも密接に連携をとった。

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

①再生不良性貧血

- 1) わが国の再生不良性貧血(再不貧)の治療状況を明らかにするため、臨床調査個人票の解析を行った。
- 2) 症例のセントラルレビューを行い、再不貧と骨髄

異形成症候群(不応性貧血、MDS)の鑑別法について検討を継続した。

- 3) これまで継続してきた、成人再不貧におけるPNH型血球や各種自己抗体などの免疫病態マーカーの意義を明らかにするための多施設共同前方視的臨床研究の結果を解析した。

- 4) 小児に発生する骨髄不全症について臨床調査を行い、国内での発生状況を把握した。

- 5) 再不貧の一亜型である赤芽球癆(PRCA)における研究では、ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後に発生する赤芽球癆について、その治療内容、効果、および予後について調査研究を行い、考察を加えた。

②溶血性貧血

- 1) 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)に関しては、クームス陰性AIHAの免疫動態について検討を行い、その病態を解析した。

- 2) PNHに対してeculizumabを使用している症例の赤血球について、血管外溶血を起こしている可能性を探るため、膜上へのC3bの蓄積を検討した。

③不応性貧血

- 1) 「不応性貧血の治療率向上を目指した分子・免疫病態研究班」(小川班)と連携し、症例登録システムを継続し、セントラルレビューを通じた診断一致率の向上、登録患者の追跡調査を行った。

- 2) MDSの予後予測として広く使用されているIPSSの国際的改訂事業に参加し、最新の知見を反映した予後予測システムの策定を継続した。

- 3) 1998年から2006年にかけて当班に登録されたMDS患者のうち、IPSSの算定が可能な343症例を対象に、IPSSリスク別の生存率などを算定した。また、比較的予後のよい低リスクMDSについては赤血球輸血歴との関連について検討を加えた。

- 4) 成人MDSの造血幹細胞移植適応について、わが国の移植関係医師へのアンケート調査を行った。

そして病態に関する基礎的研究として、

5) 抗癌剤多剤耐性白血病株における DNA 2 本鎖修復関連タンパクの異常について解析を行った。

6) MDS 関連遺伝子 AML1/Runx1 による NF-kB シグナルの制御について解析を行った。

④骨髄線維症

原発性骨髄線維症の症例登録作業を継続し、1999 年以降に登録された 511 例の症例について、前方視的に予後解析を行った。

⑤造血障害全般

1) 造血障害患者の多くが経験する輸血後鉄過剰症における鉄キレート療法の効果を検証した。

2) 平成 16 年度に策定され、19 年度に小改訂を行った、本班取り扱いの疾患について、「診療の参照ガイド」の大改訂を行った。

3) 研究成果の国民へのフィードバックを目的に、市民公開講座を患者団体の「再生つばさの会」と共同で開催し、治療法の進歩などを分かりやすく紹介した。

(倫理面への配慮)

全国実態調査など必要に応じて行う全国規模の調査にあたっては、患者個人情報の守秘について遺漏のないよう資料の収集と取り扱いに留意した。公費負担対象疾患の臨床調査個人票データの取り扱い保管は評価委員会の勧告に従った。前方視治療研究、病態研究では研究者の所属施設毎に施設内審査委員会・倫理審査委員会に諮り、事前に書面での承認を得た。その他の医学研究あるいは患者検体の収集と利用に関しては、事前の十分な説明と患者の自由意思による同意を取得した。ヒト遺伝子解析研究に該当する場合は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に示された基準と進め方の具体的手順を遵守した。

その他、研究活動の公開性に配慮し、研究成果発

表の場である班会議総会には、班研究者以外に関心をもつ他の研究者などにも広く通知するほか、患者支援団体へ案内するなど配慮した。

C. 研究結果

①再生不良性貧血

1) 継続申請患者では新規申請患者に比較して、経過観察、アンドロゲン療法、造血幹細胞移植療法が増加していた一方で、免疫抑制療法、成分輸血、サイトカイン類が減少していた。男女別では各種治療法の選択に大きな違いは認められなかった。

一方、年齢別では新規申請患者、継続申請患者ともに、経過観察および造血幹細胞移植療法は若い年齢群ほど多かったのに対して、アンドロゲン療法、免疫抑制療法、成分輸血、サイトカイン類は若い年齢群ほど少ない傾向が認められた。特に造血幹細胞移植療法は40歳以上ではほとんど選択されていなかった。

病型別にみた治療状況では、新規申請患者については、特発型ではアンドロゲン療法、免疫抑制療法が多く、二次性では成分輸血、サイトカイン類が多く、特殊型では経過観察、造血幹細胞移植療法が多かった。継続申請患者については、特発型ではアンドロゲン療法、免疫抑制療法、サイトカイン類が多く、二次性では経過観察が多く、特殊型では造血幹細胞移植療法、成分輸血が多かった。

重症度別による解析では、重症例 (Stage 3~5) では軽症例 (Stage 1~2) に比較して経過観察が減少して、各種治療法が増加していたが、特に免疫抑制療法、成分輸血、サイトカイン類の増加が著しかった。

2) これまでに行われたセントラルレビュー対象例は 105 例 (登録施設診断 再生不良性貧血 (AA) : 64 例、骨髄異形成症候群 (MDS) : 37 例、診断不能 : 4 例)であった。骨髄生検は 105 例中 66 例 (63%)で行

われていた。検査部位が明らかな 102 例のうち 53 例は、腸骨での検査のみ（骨髄穿刺のみ、または骨髄穿刺＋骨髄生検）で診断されており、骨髄穿刺が 1 回のみの場合、選択された部位は腸骨が多く(64%)、骨髄穿刺が複数回行われた場合には、胸骨でも行われることが多かった(69%)。骨髄穿刺の第一選択部位が腸骨であったのは、102 例中 63 例(62%)であった。平成 21 年 6 月 4 日付で、日本血液学会から「成人に対する骨髄穿刺の穿刺部位に関する注意」が通達され、その中で、骨髄穿刺の第一選択部位が後腸骨稜であることが示されており、通達後の骨髄穿刺の第一選択部位は 1 例を除き、腸骨であった。

診断一致率を現行のセントラルレビューシステムに変更後の 63 例を対象として検討したところ、登録施設診断と中央診断が一致したのは 52 例であった。不一致例は 4 例認められた。診断保留例を除く診断一致率は 92.9%であり、複数回の骨髄穿刺が行われた 36 例では診断の不一致はなかった。施設診断と中央診断とが一致しなかった理由の主たる原因は、細胞数が少なく異形成の評価ができないことであった。

一方、中央診断が MDS 例での検鏡間での WHO 分類（第 4 版）の病型分類の診断一致率を検討したところ、中央診断が MDS 例となった 33 例での、WHO 分類（第 4 版）の病型分類の診断一致は 31 例(93.9%)で、不一致は 2 例であった。

3) 成人再不貧における免疫病態マーカー研究には 50 施設から 110 例の登録があり、解析可能症例は 108 例であった。

PNH 型血球陽性例は全体の 75%であり、重症度別では stage 3 が 87%、stage 4 が 72%、stage 5 が 57%であった。男女別では差を認めなかったものの、年齢別では 10 代の陽性率(50%)が低い傾向にあった。

抗 DRS-1 抗体陽性率は 35%、抗モエシン抗体陽性率は 37%であった。また、PNH 型血球陰性例(n=39)に限ると、抗 DRS-1 抗体陽性率は 28%、抗モエシン

抗体陽性率は 14%であり、少なくともどちらか一方を保有する例は 31%であった。

各マーカー別の 6 か月時点での奏効率および 2 年全生存率を算出したところ、意外なことに PNH 型血球陽性例と陰性例との間で、治療開始から 6 ヶ月後の治療効果については両群間に有意な差は認められなかった。

また、抗 DRS-1 抗体および抗モエシン抗体の有無による治療効果の差を、治療開始から 6 ヶ月時点で検討したところ、陽性・陰性群間で有意な差は認められなかった。同様に、いずれの群間比較でも 2 年全生存率に有意差は認められなかった。

なお、6 か月時点で有効と判断された 61 例のうち、PNH 型血球陽性の 46 例中 6 例(13%)、陰性の 15 例中 4 例(27%)では、3 カ月時点での中間評価が無効であったためメテロロンが追加されていた。

4) 小児先天性造血不全疾患については、アンケート調査により DBA 132 例、DC 34 例、遺伝性鉄芽球性貧血 5 例、CDA 17 例が把握された。そして、これらの解析結果については、平成 23 年 2 月 5 日に小児血液学会の水谷修紀理事長（東京医科歯科大学）と CDA 研究班の真部淳班長（聖路加国際病院）を世話人として先天性造血不全シンポジウムを千葉県で行い、活発な討議を行った。そして、検体の送付、保存など研究を進めるに当たって共通の基盤を整備する必要性が討議された。

5) ABO 型不適合移植後 PRCA の解析では、ABO major 不適合ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた 2,846 例から、赤芽球癆の疑われる 145 症例のコホートを作成した。一次アンケート調査の結果、48 例が赤芽球癆と診断されており、46 例の CRF を回収した。

②溶血性貧血

1) IL-4 はクームス陰性 AIHA 群で高い傾向にあった。逆に、IL-12 はクームス陽性 AIHA 群で高い傾向にあ

った。IL-10についてはクームス試験陽性・陰性に関わらず、AIHA群で非AIHA群より高い傾向にあった。ST2は非AIHA、クームス陰性AIHA群、クームス陽性AIHA群の順に有意に高く、IL-33も同様な傾向を示したが、ST2とIL-33の間に正の相関は認められなかった。

2) 健常人ではCD59陰性細胞(PNH型血球)は認められず、C3bの蓄積も認めなかった。しかし、eculizumab非治療のPNH症例ならびに治療前のPNH症例では、CD59陽性細胞ならびに陰性細胞においてもC3bの蓄積を認めないのに対し、治療後にはCD59陰性細胞分画中にC3bの蓄積が確認された。そしてEculizumab治療中のPNH症例では、5例全例でCD59陰性細胞分画中にC3bの蓄積が確認された。また、経過を観察できた2例では、治療後から経時的にCD59陰性細胞分画中にC3bの蓄積が増強することが確認された。

③不応性貧血

1) 現在の患者登録数は、平成21年以前の77例に加えて、平成22年に33例、平成23年には2月末までに5例が登録され、総登録数は115例となった。そして、平成20年以降の登録症例のうち、平成22年末までに78例のセントラルレビューが終了している。このうち、検鏡者の一方または両方が診断不能または診断困難とした症例が5例あった。これらを除く73例中で、両検鏡者間の診断の一致率は約97%であった。また、セントラルレビューが終了している症例のうち、症例登録施設の診断とセントラルレビュー診断の一致率は約87%であった。各施設の診断技術の向上を目的として、セントラルレビューの結果は各施設に随時報告されている。

平成22年末には、平成21年12月までに登録された再不貧およびMDS症例についての追跡調査を行った。その結果、87例について追跡情報が得られた。病型移行についてみると、新WHO分類で

RCUDに該当する7例は全例病型移行を認めなかった一方、RCMDでは17例中3例でRAEBまたはAMLに移行していた。ICUSとされた3例、診断不能であった5例については、その後の追跡情報で診断が確定または病型移行した例はなかった。

2) IPSSの改訂作業については、2009年12月、2010年12月に米国で研究者グループによる会議が開かれ進捗報告と今後の方針が話し合われた。2010年12月の時点で16グループより8800例を超える症例データが提出されている。染色体に関しても、予後の異なる5グループに層別可能な染色体リスクの原案が提唱され、核型と予後、無白血病期間に関して新たなデータが示された。全体の解析においてもMDSを5群に分類する新しい予後予測システムが提案されたところである。今後、このスコアリングシステムについてそれぞれの研究者から意見が提出され、最終版へ向けての調整が行われる予定である。

3) IPSSリスク群別の症例数はLow 53例、Int-1 165例、Int-2 82例、High 43例であった。OSについて見ると、4群の生存期間中央値はそれぞれ9年以上、8.8年、1.7年、0.8年であった。Low、Int-1およびInt-2の生存曲線は互いに統計学的有意差を示したが、Int-2とHighの2群の生存曲線は有意に分離しなかった。LFSについては4群の中央値はそれぞれ9年以上、8.8年、1.3年、0.6年であり、各群の生存曲線は互いに統計学的有意差を示した。

次に輸血情報のある187症例についてWPSSを適用したところ、Very low 7例、Low 23例、Intermediate 45例、High 75例、Very high 37例に区分された。例数が少ないため十分な解析には至らないが、Very low/Low、Intermediate、High、Very highの4群に区分する意義はあると思われた。

IPSS-LowおよびInt-1症例のうちHb濃度10g/dL未満の患者114例について、赤血球輸血歴のある69例と輸血歴のない45例を比較すると、輸血歴のない

群のほうが生命予後は良好であった (Log-rank $p=0.03$)。Hb 濃度 8 g/dL 未満の患者 66 例に絞り込むと有意差は出なかったが、輸血歴のない群のほうが生命予後良好の傾向が見られた。

血清フェリチン値と生命予後の関係については、診断時血清フェリチン値のカットオフを 500 ng/mL とした場合に、血清フェリチン高値例は有意に生存期間が短縮していた (Log-rank $p=0.001$)。

4) 移植適応に関するアンケートでは、年齢、性別、MDS の病期、臓器障害、造血幹細胞ソースから 20 症例を提示し、移植を適応とするか否か、もし移植を適応とするのであれば骨髄破壊的移植か RIST/ミニ移植かを選択する設問とした。疾患の病期に関しては大多数の移植施設でガイドラインに沿った移植が施行されていた。また、リスク分類に関しては IPSS と WPSS は同等の頻度で用いられていた。

移植適応年齢に関しては RIST を選択するとしても、65 歳以上に施行するとした医師は 11.7%にとどまり、co-morbidity を伴う場合は 3.2%であった。この結果は、2004 年から 2008 年に施行された移植の年齢分布と相関していた。メチル化阻害剤を移植前後に使用すると回答したのが 75%を占めたが、移植後再発予防に使用すると回答したのは 25%にとどまっており、新規薬剤に関しては移植後の病勢のコントロールと移植後の再発治療として使用される可能性が示唆された。Co-morbidity と年齢からみた移植前処置と造血幹細胞ソースの選択も、多くの施設でガイドラインに沿った選択がなされていた。ドナーに関しては、時間的要因を除くと高齢血縁ドナーではなく、若年の非血縁ドナーを選択する移植医が 40%を占めたのは興味深い結果であった。臨床研究としての移植の割合は低く、臨床研究の必要な部分をより明確に記載する必要性が感じられた。また、経験年数とガイドラインに沿った移植は負に相関する傾向が認められた。

5) K562 細胞株に比して MDR 陽性の K562/ADR 株では non-homologous end joining (NHEJ)の構成要素である DNA-PKcs, Ku-70/80 ならびに DNA ligase IV の蛋白レベルが増加しており、K562 と K562/ADR 各々の daunorubicin (DA) IC50 レベルで解析しても、前者では 2 本鎖 DNA 切断のマーカーである γ H2AX の発現が有意に増加していた。DNA-PKcs は mRNA レベルの増加も確認され、5'-promoter 領域では 5'上流 770 bp ほどに主なプロモーター活性が存在していた。この領域で特に GC に富んだ 5'上流側の 50 bp の部分に着目して解析を進めたところ、この領域と転写因子 Sp1 の関与が DNA-PKcs の転写にとって重要であることが判明した。

6) NF- κ B 非古典的経路のシグナル活性化においては、p100 (NFKB2) 蛋白質が BAFF による刺激により p52 へと活性化される。AML1 欠失マウスおよび対照マウスから採取した脾臓細胞に対して BAFF による刺激を行い、p100 および p52 蛋白質の発現量を解析したところ、刺激前および刺激後の双方において活性化型 NFKB2 である p52 蛋白質量が増加していることが明らかとなった。さらに、AML1 欠失造血細胞においては mRNA レベルでも NFKB2 の発現が上昇していることが示された。

④骨髄線維症

511 例の原発性骨髄線維症の新規症例を集積した。発症年齢中央値は 65 歳、男女比は 1.99:1 であった。診断時に何らかの臨床症状を 82%に認めており、貧血症状が 33%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 70%に、血小板数 10 万/ μ L 未満が 33%、50 万/ μ L 以上が 11%であった。染色体検査では 169 例は正常核型であったが、114 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。

原発性骨髄線維症の現時点での治癒的治療法は

造血幹細胞移植であるため、予後予測が重要となる。Lille 分類 (Hb<10 g/dL, WBC<4,000 or $\geq 30,000/\mu\text{L}$)、Cervantes ら (貧血、持続する全身症状、末梢血への骨髓芽球の出現)、International working group (年齢 ≥ 65 歳、持続する臨床症状、Hb<10g/dL, WBC>25,000, 末梢血の芽球 $\geq 1\%$)、谷本ら (貧血、持続する全身症状、末梢血への骨髓芽球の出現、男性) の、いずれの予後不良因子を用いても、本邦の原発性骨髓線維症の予後を二分することが可能であった。染色体異常の有無は、多変量解析では予後不良因子としては抽出されないものの、13q-, 20q-以外の染色体異常を有する例の予後は、それ以外の症例と較べ不良であった。

⑤造血障害全般

1) 平成 23 年 2 月現在、全国 21 施設より 37 例の登録があり、その疾患内訳は MDS および再生不良性貧血 (AA) で 73% が占められており、その年齢分布は、年齢中央値 71 歳であった。

6 ヶ月以上観察可能であった 24 例中 1 例に血液学的改善を認めている。改善を認めた症例は、登録時 72 歳の原発性骨髓線維症の男性であり、赤血球 Major response (13 ヶ月)、血小板 Major response (6 ヶ月) → Super response (9 ヶ月)、白血球 Major response (8 ヶ月) と全血球数に改善が認められ、赤血球、血小板では輸血依存からの離脱が認められている。

血中 NTBI 測定については、現在 9 症例のデータが解析可能であるが、いずれもキレート療法後早期 (2 週間~1 ヶ月) に有意な減少を認めているが、その後は減少が緩やかになり、正常範囲内 ($0.3 \mu\text{M}$ 以下) まで低下した症例は、血球回復が認められた 1 例のみであった

2) 当班が研究対象とする各疾患に対して、その分野に造詣の深い研究者によるワーキンググループ (WG) を編成し、最新の知見を組み込んだ「診療の参照ガイド」改訂版を作成した。

3) 2011 年 2 月 19 日 (土) に、市民公開講座「難治性貧血の診断と治療に関する最近の進歩」を患者団体の「再生つばさの会」と共同で開催し、再生不良性貧血・不応性貧血 (骨髓異形成症候群)・発作性夜間ヘモグロビン尿症・自己免疫性溶血性貧血・骨髓線維症及び輸血後鉄過剰症に関する病態と治療法の進歩などを分かりやすく紹介した。

D. 考察

①再生不良性貧血

1) 再生不良性貧血の治療方針は、性別および病型には関係なく、重症度、年齢、治療への反応などを参考にしながら治療方針が決定されていた。病型では治療法の選択に違いが認められ、特に特殊型 (肝炎後、再生不良性貧血-PNH (発作性夜間ヘモグロビン尿症) 症候群、Fanconi 貧血など) において造血幹細胞移植療法が多く選択されていた。

治療方針の決定において重要な年齢および重症度との関連では、ほぼ治療方針に沿って治療法が選択されていると考えられた。特に造血幹細胞移植療法の実施は、年齢に基づいて厳密に判断されていると考えられた。今後は年次推移、治療効果についても検討したいと考える。

2) 骨髓生検は造血不全の診断に実施されるべき検査とされる。前回の調査では約 1/4 の症例で骨髓生検は実施されていなかったが、今回の調査でも約 1/3 の症例では骨髓生検は実施されていなかった。特に登録施設診断が MDS での実施率は 32% と、前回と同様に低率であった。低形成 MDS の診断と MDS の予後不良因子である abnormal localization of immature precursors (ALIP)、CD34 陽性細胞の集塊、骨髓の線維化の有無の評価に問題を生じると思われた。安全面への配慮により、骨髓穿刺の第一選択部位は腸骨とすべきという通達は浸透していると思われた。

登録例の約 10% は診断が困難な例であった。複数回の骨髓穿刺が行われた例での診断の不一致はなか

ったことより、診断が難しい例では複数回の骨髄穿刺を行うべきと考えられた。MD アンダーソンがんセンターと他施設での WHO 分類第 3 版の病型分類の一致率は 70-80%であるのに対し、本システムの検鏡者間の病型分類一致率は約 93.9%と高率であった。

3) 以前の後方視的検討に比べて、PNH 型血球陽性例における反応率が低かった原因は不明であるが、免疫抑制作用が不十分であった可能性や、治療までの実際の罹病期間が、見かけの罹病期間よりも長かった可能性、などが考えられる。

一方、後方視的検討における PNH 型血球陰性例の 6 か月時点での反応率 (40%) に比べて、PNH 型血球陰性例の反応率が 70%と高かったのは、4 ヶ月目から追加されたメテノロンが奏効した可能性が考えられる。

今後、2~5 年時点での failure free survival に両群間で差がないかを検討する必要がある。

4) 小児造血不全疾患について、現在各症例についての詳細な二次調査ならびに遺伝子検索が開始されたところであるが、本研究により、本邦における先天性骨髄不全の全体像が初めて明らかになると考えられる。その結果に基づき、国内における先天性骨髄不全の取り扱いが決定されると期待される。

2009 年 2 月に開始された小児血液学会の中央診断を組み込んだ骨髄不全および骨髄異形成症候群の全例登録研究は順調に登録数が増加し、300 例を超えている。上記の遺伝子検索研究と融合させることにより、これらの症例の前方視的な診断・追跡が可能となるであろう。

先天性造血不全の研究は近年大きく進歩し、国内の発症例も多くが把握され、遺伝子診断に付されるようになってきた。今後は疾患横断的な検体送付、保存などを整備して行く必要がある。

5) 本研究により、ABO major 不適合ドナーからの同種造血幹細胞移植後に発生する赤芽球癆について、

国内外で最大規模のコホートを作成することができた。本疾患に対する治療実態、その効果および長期予後について明らかになるものと考えられる。

②溶血性貧血

1) IL-10、IL-33、ST2 の血中濃度はクームス陽性・陰性ともに AIHA 群で非 AIHA より高い傾向を示したことは、AIHA で想定されている Th2 優位な免疫病態と一致していた。しかしながら、Th2 活性化をきたす IL-4 と Th1 活性化・Th2 抑制をきたす IL-12 ではクームス陽性 AIHA とクームス陰性 AIHA で異なる傾向を示していることから、クームス陰性 AIHA が単なる赤血球結合 IgG の差異によるクームス陽性 AIHA のアナログではなく、異なる免疫学的な病態が背景にあることが予想された。

2) eculizumab 治療により、オプソニン化に重要な C3b が、程度の差こそあれ全例で、CD59 陰性細胞分画中の赤血球膜へ経時的に蓄積していくことが確認された。

③不応性貧血

1) 現在、本データベースには 110 例を超える症例の登録時データと、そのうち 80 例を超える症例の追跡調査データが含まれており、様々な解析に用いることが可能な規模になってきた。データ管理には独自に開発したファイルメーカー・プログラムが用いられており、様々な情報を簡単な操作で取り出すことができるようになってきている。このデータベースは現在も拡充を続けており、これを十分に活用して、その研究成果を広く一般に公開していくことが重要と考えられる。

セントラルレビューに関しては、データベースの診断確度の担保という意味合い以外に、診断情報の登録施設への還元という目的を果たしてきた。また、合同班会議に合わせて年に 2 回、セントラルレビューで診断が確定しなかったり一致しなかった症例の標本の合同検鏡会を開催しており、これも各施設の

診断確度の向上に役立っている。

追跡調査は、ようやく病型別の全生存率を解析できる症例数と調査期間にさしかかってきた。現時点では既知の後方視的研究の結果を、前方視的研究で確認しているといった段階である。今後、さらに登録症例数を拡充し、長期にわたる追跡調査を実施することによって、臨床上有用なエビデンスを提供できるデータベースを構築していく必要がある。

2) MDS では症例ごとの極めて多彩な臨床像に対応するため、より精密な予後予測システムが不可欠である。今回、IPSS で問題とされてきたポイントを考慮し、新たなシステムの素案が作られた。今後、最終版へ向けての議論がなされるが、8800 例を超える膨大なデータベースは例えば民族間の MDS 病態の差など様々な研究に利用可能である。新たな予後予測システムによってよりよい臨床的対応が期待できると同時にこの分野の一層の病態解析が望まれる。

3) IPSS 別の OS については Int-2 群と High 群が明瞭に区分できなかったが、これは症例数が十分でなかったことが原因と思われる。LFS については 4 群間に有意差が示された。ただし現実問題として、Int-2 と High は区別されずに同等に扱われることが一般的であると思われる。

今回 WPSS による分類も試みたが、WHO 第 3 版による病型分類や輸血情報が必ずしも正確とはいえず、適正な区分に至らなかった。WPSS の有用性は窺えたが、輸血後鉄過剰症の治療の進歩に加えて既に IPSS の改訂作業が国際レベルで進行中であることに鑑みると、今後 WPSS の意義は薄れる可能性が高い。

貧血および赤血球輸血と生命予後の関連については興味ある結果となった。すなわち、比較的低リスクで Hb 濃度 10 g/dL 未満の患者に限定した場合、輸血歴は生命予後に負に働く因子である点である。Hb 濃度 8 g/dL 未満という輸血適応のある症例に絞る

と有意差は無くなったが、輸血依存性貧血患者にとって輸血は生命予後の改善につながらないことが示唆された。フェリチン高値が生命予後にとって負の因子であることが今回の検討でも示された。これらのことから単に貧血の存在というよりは輸血依存性およびフェリチン高値が低リスク MDS の生命予後の悪化要因のひとつであり、今後有効な貧血治療薬および除鉄療法が低リスク MDS の予後を改善することが期待される。

4) 移植成績を IPSS スコアから検討した検討では、IPSS スコアが低い症例で移植成績が良好であることを示した後方視的検討は少なくない。これらの解析結果からは、MDS では病早期の移植が望ましいと recommendation が導かれるが、患者の selection bias を十分に考慮する必要がある。

後方視的解析ではあるが、これらの問題点のある程度克服する Markov decision model 解析を用いた IPSS スコアからの移植時期決定モデルが報告されている。このモデルでは、IPSS-low や int-1 症例では IPSS が 1 上昇するか、新たな染色体異常が出現するまで移植を延期し、IPSS が int-2 又は high の症例では診断後早期に移植を行うことで生存期間が延長することが報告されている。しかし、この解析は HLA 適合血縁者間移植に限定した解析であること、患者の QOL や臓器障害といった視点が考慮されていないなどの問題点があることを念頭におく必要がある。この Markov モデルは MDS に対する移植適応の shared decision making の参考資料として用いられているが、より詳細かつ正確に予後を予測するスコアリングシステムが移植適応決定には不可欠である。

一方で、血球減少が高度で頻回の輸血療法が必要な症例あるいは重篤な感染症・出血の既往もしくはこれらの合併症の危険性が高い症例に関しても移植適応を考慮することは一般的である。今後は、WPSS あるいは改訂作業が終了した revised IPSS に後述す

る HCT-CI スコアや新規薬剤の治療成績を組み込んだ治療決定モデルの作成が必要と考えられる。

5) 今回の解析により白血病の抗がん剤耐性機序に NHEJ の活性化の関与が明らかとなり、それは DNA-PKcs を始めとする各構成要素の発現増加によること、DNA-PKcs では転写調節機序に転写因子 Sp1 の関与が重要である事が明らかとなった。K562/ADR では Sp1 タンパクの増加も認められ、これが DNA-PKcs を始め NHEJ 各構成要素の増加につながっていることが示唆された。

6) 前年度までの当班の検討により、MDS においては AML1 の機能異常により NF- κ B シグナル活性が活性化されることが明らかとなったが、今回の検討により、さらに AML1 機能異常による NF- κ B シグナルの活性化は古典的経路のみならず非古典的経路においても認められることが明らかとなった。

④骨髄線維症

本邦の原発性骨髄線維症の予後は、5 年生存率 38%と不良である。現在までに報告がある予後予測分類は、いずれも本邦の原発性骨髄線維症患者に適応可能である。

⑤造血障害全般

1) 現時点で登録症例数は 37 例と目標の 100 例には届いていないが、徐々に症例数は増えている。登録症例の約 80%程度が基礎疾患に MDS と再不貧をもち、これは当班が以前に行った鉄過剰症実態調査の結果と一致する。また、登録症例の年齢分布は中央値 71 歳であり、鉄キレート療法は主に高齢者に行われていることが明らかになった。これは基礎疾患として最も多い、MDS の年齢分布を反映しているものと考えられる。

キレート療法後の造血改善については、現在のところ改善症例が 1 例のみ確認されている。現段階では観察期間の短い症例も多いため、造血回復例がどの程度期待されるのかを検討するためには、さらに

長期間観察し、また登録症例を増加させる必要がある。

NTBI については、検討症例は 9 例と少ないもののキレート早期 (1 ヶ月以内) に低下することが明らかとなった。NTBI は原疾患、輸血量、キレート剤内服量に影響されると考えられるため、今後は症例数を増やしてさらに検討を行う必要があると考えられる。

2) 「診療の参照ガイド」改訂版は、新しい病型分類や最新の治療法などを盛り込むことで、診療現場での有用性が益々高くなるものと考えられる。

3) 市民公開講座の開催は、国民の医療・福祉の向上に寄与するものと思われる。

E. 結論

①再生不良性貧血

1) 今回の研究により、わが国の再生不良性貧血患者の治療状況を概観することができ、おおむね一般的な治療方針に基づいた治療が行われていることが確認できた。今後は年次推移、治療効果についても検討したいと考える。

2) MDS での骨髄生検の実施率は 32%にすぎないこと、骨髄穿刺の第一選択部位は腸骨とすべきという通達が浸透していること、約 10%の例は診断が困難であること、複数回の骨髄穿刺が診断に有用であること、本システムの検鏡間での MDS の病型一致率が高率であることが明らかになった。

3) 今回実施した臨床試験では、PNH 型血球・抗 DRS-1 抗体・抗モエシン抗体などの免疫病態と関連する検査所見が、再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の効果判定に役立つという証拠は得られなかった。今後、2~5 年時点での failure free survival に両群間で差がないかを検討する必要がある。

4) 本研究により、国内における先天性骨髄不全の取り扱いが決定される見通しが立ったと考えられる。

5) 本研究は ABO major 不適合ドナーからの同種造血幹細胞移植に発生する赤芽球癆の治療指針および今後の研究の方向性を与えるであろうと期待される。

②溶血性貧血

1) クームス陰性 AIHA は陽性 AIHA と免疫学的背景が異なる可能性が示唆された。

2) eculizumab 治療により、CD59 陰性細胞分画中の赤血球膜へ C3b が蓄積することが示されたが、症例ごとにばらつきがある。この C3b 蓄積の程度と、治療反応後の貧血などの臨床所見や血管外溶血所見との関連性を解析することが重要である。なぜばらつきがあるのかについては、C3b の分解に関与する CD55 (DAF) 以外の分子の活性について検討することが重要である。

③不応性貧血

1) 本研究によって、本邦における再不貧および MDS の、診断確度の高い有用なデータベースが構築されつつある。また、セントラルレビューは診断確度の担保以外に、各参加施設の診断技術の向上にも役立っている。今後さらにデータベースを拡充し、詳細な解析を行うことによって、実地臨床に有用な日本人における両疾患のエビデンスや指針を提供していくことが期待できる。

2) 新たな MDS 予後予測システム作成に対して、国内を代表して本班から貢献できた。今後、新たなシステム作成に向けての更なる国際協力が重要である。

3) 本邦 MDS 症例におけるレトロスペクティブ解析によって、IPSS 区分による生存率 (OS と LFS) を算出した。また単に貧血の存在というよりは輸血依存性およびフェリチン高値が低リスク MDS の生命予後の悪化要因のひとつであることが示唆された。

4) 日本造血幹細胞移植学会から 2009 年に発表された MDS の移植適応ガイドラインに基づいた移植適応に関するアンケート調査を通して、practice variation と JSHCT のガイドラインとの比較、移植医

療の質と医療経済効率の向上を目指して標準的 practice としてガイドラインなどで普及を図るべき項目、臨床研究が強く推奨される practice、practice variation に影響を及ぼす non-patient factors 等を明らかにすることができた。

5) 抗がん剤の耐性機序の一つに DNA 2 本鎖損傷修復機序の non-homologous end joining の関与が示唆される。

6) 変異型 AML1 による NF- κ B シグナルの恒常的活性化が MDS の発症機構の一つであるが、AML1 機能異常は NF- κ B シグナルは複数の経路を通じて活性化されており、NF- κ B の治療標的としての可能性がさらに裏付けられた。

④骨髄線維症

本邦の原発性骨髄線維症 511 例の臨床情報を集積した。5 年生存率 38% である。男性、高齢者、貧血、白血球数増加または低下、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現は、予後不良因子である。

⑤造血障害全般

1) 鉄キレート療法後の臓器障害改善効果に関する研究を開始した。登録症例の特徴は、原疾患では MDS および再不貧が多く、年齢中央値は 71 歳で高齢者が多い。これはわが国の現状を反映していると考えられる。血球回復症例は 1 例に認められているが、実際にどの程度の症例で血球回復が期待できるか明らかにするには、さらに登録数と観察期間を増やす必要がある。キレート療法と NTBI についても、今後サンプル数を増やして検討することが求められる。

2) 「診療の参照ガイド」の改訂版を作成した。本ガイドは冊子にして全国の医療機関に配布すると共に、造血障害班ホームページに掲載し、本研究班の成果が血液内科専門医に広く活用されるように配慮した。

3) 研究成果を国民へフィードバックするため、市民公開講座を開催し、治療法の進歩などを分かり易く

紹介した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Kawano F, Kimura A, Watanabe T, Arai A, Matsui T, Nakao S, Urabe A, Omine M, Ozawa K. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Am J Hematol.* 2009 Mar;84(3):144-8.
- Qi Z, Takamatsu H, Espinoza JL, Lu X, Sugimori N, Yamazaki H, Okawa K, Nakao S. Autoantibodies specific to hnRNP K: a new diagnostic marker for immune pathophysiology in aplastic anemia. *Ann Hematol*, 89:1255-1263, 2010
- Katagiri T, Qi Z, Ohtake S, Nakao S. GPI-anchored protein-deficient T cells in patients with aplastic anemia and low-risk myelodysplastic syndrome: implications for the immunopathophysiology of bone marrow failure. *Eur J Haematol*, 2010
- Yamanaka Y, Kitano A, Takao K, Prasansuklab A, Mushiroda T, Yamazaki K, Kumada T, Shibata M, Takaoka Y, Awaya T, Kato T, Abe T, Iwata N, Miyakawa T, Nakamura Y, Nakahata T, Heike T.: Inactivation of fibroblast growth factor binding protein 3 causes anxiety-related behaviors. *Mol Cell Neurosci.* 2010; 46(1): 200-12.
- Matsuse D, Kitada M, Kohama M, Nishikawa K, Makinoshima H, Wakao S, Fujiyoshi Y, Heike T, Nakahata T, Akutsu H, Umezawa A, Harigae H, Kira J, Dezawa M.: Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010; 69(9):973-85.
- Kumada T, Yamanaka Y, Kitano A, Shibata M, Awaya T, Kato T, Okawa K, Abe T, Oshima N, Nakahata T, Heike T.: Ttyh1, a Ca(2+)-binding protein localized to the endoplasmic reticulum, is required for early embryonic development. *Dev Dyn.* 2010; 239(8): 2233-45.
- Matsuda K, Taira C, Sakashita K, Saito S, Tanaka-Yanagisawa M, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Shiohara M, Fukushima K, Oda M, Honda T, Nakahata T, Koike K. : Long-term survival after nonintensive chemotherapy in some juvenile myelomonocytic leukemia patients with CBL mutations, and the possible presence of healthy persons with the mutations. *Blood* 2010; 115(26): 5429-31.
- Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, Nishikawa K, Tanimura Y, Makinoshima H, Goda M, Akashi H, Inutsuka A, Niwa A, Shigemoto T, Nabeshima Y, Nakahata T, Nabeshima Y, Fujiyoshi Y, Dezawa M.: Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(19): 8639-43.
- Mizushima Y, Taki T, Shimada A, Yui Y, Hiraumi Y, Matsubara H, Watanabe M, Watanabe KI, Kamitsuji Y, Hayashi Y, Tsukimoto I, Kobayashi R, Horibe K, Tawa A, Nakahata T, Adachi S.: Prognostic significance of the BAALC isoform pattern and CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study by the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol.* 2010; 91: 831-837.
- Kubota M, Adachi S, Usami I, Okada M, Kitoh T, Shiota M, Taniguchi Y, Tanizawa A, Nanbu M,

- Hamahata K, Fujino H, Matsubara K, Wakazono Y, Nakahata T.: Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study. *Int J Hematol.* 2010; 91(2):252-257.
- Takeuchi M., Kimura S., Kuroda J., Ashihara E., Kawatani M., Osada H., Umezawa K., Yasui E., Imoto M., Tsuruo T., Yokota A., Tanaka R., Nagao R., Nakahata T., Fujiyama Y., Maekawa T.: Glyoxalase-I is a novel target against Bcr-Abl⁺ leukemic cells acquiring stem-like characteristics in a hypoxic environment. *Cell Death and Differentiation* 2010; 17:1211-1220.
 - Mizuno Y., Chang H., Umeda K., Niwa A., Iwasa T., Awaya T., Fukada S., Hiroshi Yamamoto H., Yamanaka S., Nakahata T., Heike T.: Generation of skeletal muscle stem/progenitor cells from murine induced pluripotent stem cells. *FASEB J.* 2010; 24: 2245-2253.
 - Kato I, Umeda K, Awaya T, Yui Y, Niwa A, Fujino H, Matsubara H, Watanabe KI, Heike T, Adachi N, Endo F, Mizukami T, Nunoi H, Nakahata T, Adachi S.: Successful treatment of refractory donor lymphocyte infusion-induced immune-mediated pancytopenia with rituximab. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54: 329-331.
 - Sakai H, Ito S, Nishikomori R, Takaoka Y, Kawai T, Saito M, Okafuji I, Yasumi T, Heike T, Nakahata T. : A case of early-onset sarcoidosis with a six-base deletion in the NOD2 gene. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 194-196.
 - Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshisa M, Hara J, Nishimura S, Kudoh T, Tawa A, Usami I, Tanizawa A, Hori H, Ito Y, Miyaji R, Oda M, Kato K, Hamamoto K, Osugi Y, Hashii Y, Nakahata T, Horibe K: Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-protocol. *Pediatric Blood & Cancer.* 2010; 54(1):71-78.
 - Guo YM, Ishii K, Hirokawa M, Tagawa H, Ohyagi H, Michishita Y, Ubukawa K, Yamashita J, Ohteki T, Onai N, Kawakami K, Xiao W, Sawada K. CpG-ODN 2006 and human parvovirus B19 genome consensus sequences selectively inhibit growth and development of erythroid progenitor cells. *Blood.* 2010 Jun 3;115(22):4569-79.
 - Guo YM, Hirokawa M, Takahashi N, Fujishima M, Fujishima N, Komatsuda A, Tagawa H, Ohyagi H, Michishita Y, Ubukawa K, Hebiguchi M, Xiao W, Sawada K. Delayed addition of tumor necrosis factor (TNF) antagonists inhibits the generation of CD11c⁺ dendritic cells derived from CD34⁺ cells exposed to TNF-alpha. *Int J Hematol.* 2010 Jan;91(1):61-8.
 - Shichishima T, Ikeda K, Takahashi N, Kameoka J, Tajima K, Murai K, Tamai Y, Shichishima-Nakamura A, Akutsu K, Noji H, Okamoto M, Kimura H, Harigae H, Oyamada T, Kamesaki T, Takeishi Y, Sawada K. Low concentration of serum haptoglobin has impact on understanding complex pathophysiology in patients with acquired bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol.* 91:602-610,2010.
 - Takao S, Ishikawa T, Yamashita K, Uchiyama T. The rapid induction of HLA-E is essential for the survival of antigen-activated naive CD4 T cells from attack by NK cells. *J Immunol.* 2010; Nov 15;185(10):6031-40.
 - Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, Suzuki H, Ishikawa Y, Choi YL, Ueno T, Soda M, Hamada T, Haruta H, Takada S, Miyazaki Y, Kiyoi H, Ito E, Naoe T, Tomonaga M, Toyota M, Tajima S, Iwama A, Mano H. : Array-based genomic resequencing of human leukemia. ,2010;29(25):3723-3731.
 - Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Araseki K, Kuendgen A, Strupp C, Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Bessho

- M, Gattermann N, Tomonaga M : Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* ,2010;34(8):974-980.
- Sakai R, Kanamori H, Nakaseko C, Yoshida F, Fujimaki K, Aakura T, Fujisawa S, Kawai N, Onoda M, Matsushima T, Maruta A, Sakamaki H, Okamoto S. Air leak syndrome following allo-SCT in adult patients: report from the Kanto Study Group for Cell Therapy in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2010 May 31 [Epub ahead of print]
 - Kumano K and Kurokawa M.; The role of Runx1/AML1 and Evi-1 in the regulation of hematopoietic stem cells. *J Cell Physiol*. 2010; 222: 282-5.
 - Nishimoto N, Imai Y, Ueda K, Nakagawa M, Shinohara A, Ichikawa M, Nannya Y, and Kurokawa M.; T-cell acute lymphoblastic leukemia arising from familial platelet disorder. *Int J Hematol*. 2010; 92:194-7.
 - Oku S, Takenaka K, Kuriyama T, Shide K, Kumano T, Kikushige Y, Urata S, Yamauchi T, Iwamoto C, Shimoda HK, Miyamoto T, Nagafuji K, Kishimoto J, Shimoda K, Akashi K: JAK2 V617F uses distinct signaling pathways to induce cell proliferation and neutrophil activation. *Br J Haematol* 2010;150:334-344.
 - Meguro, A., Ozaki, K., Oh, I., Hatanaka, K., Matsu, H., Tatara, R., Sato, K., Leonard, W.J., and Ozawa, K.: IL-21 is critical for GVHD in a mouse model. *Bone Marrow Transplant*. 45(4): 723-729, 2010.
 - Nagai, T., Ohmine, K., Fujiwara, S.-I., Uesawa, M., Sakurai, C., and Ozawa, K.: Combination of tipifarnib and rapamycin synergistically inhibits the growth of leukemia cells and overcomes resistance to tipifarnib via alteration of cellular signaling pathways. *Leuk. Res*. 34(8): 1057-1063, 2010.
 - Oh, I., Ozaki, K., Meguro, A., Hatanaka, K., Kadowaki, M., Matsu, H., Tatara, R., Sato, K., Iwakura, Y., Nakae, S., Sudo, K., Teshima, T., Leonard, W.J., and Ozawa, K.: Altered effector CD4+ T cell function in IL-21R-/- CD4+ T cell-mediated graft-versus-host disease. *J. Immunol*. 185(3): 1920-1926, 2010.
 - 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, Khursigara G, Ozawa K, Omine M.; Safety and efficacy of the terminal complement Inhibitor Eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: The AEGIS clinical trial. *Int J Hematol*. 2011 Jan;93(1):36-46.
 - Kanda J, Mizumoto C, Ichinohe T, Kawabata H, Saito T, Yamashita K, Kondo T, Takakura S, Ichiyama S, Uchiyama T, Ishikawa T. Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011; Feb; 46(2): 208-216.
 - Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, Amenomori A, Yamamura M, Yoshida Y, Koba T, Miyazaki Y, Matsuo T, Preston DL, Suyama A, Kodama K, Tomonaga M. Risk of Myelodysplastic Syndromes in People Exposed to Ionizing Radiation: a Retrospective Cohort Study of Nagasaki Atomic Bomb Survivors. *J Clin Oncol*,2011; 29(4):428-434.
 - Ando K, Miyazaki Y, Sawayama Y, Tominaga S, Matsuo E, Yamasaki R, Inoue Y, Iwanaga M, Imanishi D, Tsushima H, Fukushima T, Imaizumi Y,