

Taguchi J, Yoshida S, Hata T, Tomonaga M: High expression of 67-kDa laminin receptor relates to the proliferation of leukemia cells and increases expression of GM-CSF receptor. *Exp Hematol*,2011;39(2):179-186.e4.

- Yokota A, Ozawa S, Masanori T, Akiyama H, Ohshima K, Kanda Y, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Onoda M, Kishi K, Doki N, Aotsuka N, Kanamori H, Maruta A, Sakamaki H, Okamoto S. Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Feb 28 [E pub ahead of print]
- Arai S, Yoshimi A, Shimabe M, Ichikawa M, Nakagawa M, Imai Y, Goyama S, and Kurokawa M.; Evi-1 is a transcriptional target of MLL oncoproteins in hematopoietic stem cells. *Blood*. in press.
- Yamazaki S, Nakamura F, Nasu R, Nannya Y, Ichikawa M, and Kurokawa M.; Haemophagocytic lymphohistiocytosis is a recurrent and specific complication of acute erythroid leukaemia. *Brit J Haematol*. in press.
- Tatara, R., Ozaki, K., Kikuchi, Y., Hatanaka, K., Oh, I., Meguro, A., Matsu, H., Sato, K., and Ozawa, K.: Mesenchymal stromal cells inhibit Th17 but not regulatory T-cell differentiation. *Cytherapy*. (in press)
- Meguro, A., Ozaki, K., Hatanaka, K., Oh, I., Sudo, K., Ohmori, T., Matsu, H., Tatara, R., Sato, K., Sakata, Y., Nakae, S., Leonard, W.J., and Ozawa, K.: Lack of IL-21 signal attenuates graft-versus-leukemia effect in the absence of CD8 T-cells. *Bone Marrow Transplant*. (in press)

2. 学会発表

- 荒関かやの、松田晃、通山薫、石川隆之、陣内逸郎、朝長万左男、別所正美、中尾眞二、内山卓、小

峰光博、小澤敬也：「特発性造血障害に関する調査研究班」のセントラルレビュー対象症例による骨髓検査の実態調査；第72回日本血液学会学術集会、2010年9月24日～26日、横浜。

- Diagnosis of PNH-type cells positivity in bone marrow failure patients using a PNH-scoring system. Sugimori, N, Yamazaki H, Kiyu Y, Katagiri T, Sugimori C, Nakao S. 第72回日本血液学会学術総会、2010年9月25日 横浜
- 矢部普正、小原明、大賀正一、小林良二、土田昌宏、中畑龍俊、別所文雄、麦島秀雄、小島勢二：小児再生不良性貧血に対する代替ドナー移植前処置の検討;Thymoglobulin in Childhood Aplastic Anemia: The Dose of Thymoglobulin, 第32回日本造血細胞移植学会総会,2010年2月19-20日,浜松市
- 西小森隆太、田中尚子、井澤和司、酒井秀政、村田祐樹、横山宏司、阿部純也、田中孝之、斎藤潤、河合朋樹、八角高裕、中畑龍俊、平家俊男：抗IL-1療法（ワークショップ2：サイトカインを標的とした病態制御の可能性）;第31回日本炎症・再生医学学会,2010年8月5-6日,東京都
- Itaru Kato, Akira Niwa, Toshio Heike, Megumu Saito, Satoshi Saida, Hisanori Fujino, Katsutsugu Umeda, Souichi Adachi, Mamoru Ito, Fumihiko Ishikawa, Tatsutoshi Nakahata: A novel therapy for ALL by targeting the extramedullary sites; 第72回日本血液学会学術集会,2010年9月24-26日,横浜市
- Nao Yoshida, Shinsuke Hirabayashi, Yuji Zaike, Masahiro Tsuchida, Ayami Yoshimi, Atsuko Masunaga, Masahumi Ito, Yoshitoshi Otsuka, Seiji Kojima, Kenichi Koike, Tatsutoshi Nakahata, Atsushi Manabe: A prospective registration of 75 children with juvenile myelomonocytic leukemia;第72回日本血液学会学術集会,2010年9月24-26日,横浜市
- Miyuki Tsumura, Satoshi Okada, Hidemasa Sakai,

- Ryuta Nishikomori, Yoko Mizoguchi, Shin'ichiro Yasunaga, Motoaki Ohtsubo, Toshio Heike, Tatsutoshi Nakahata, Yoshihiro Takihara, Masao Kobayashi: Identification of novel mutation in STAT1 and molecular pathogenesis of MSMD;第72回日本血液学会学術集会,2010年9月24-26日,横浜市
- 中畑龍俊：白血病治療の進歩と今後の展望. 第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会（特別企画 叡智の結果—過去、現在、そして未来へ）;2010年12月17-19日,大阪市
 - 道下吉広, 安倍由紀子, 藤島直仁, 藤島眞澄, 奈良美保, 郭永梅, 鶴生川久美, 斎藤宏文, 高橋直人, 廣川誠, 澤田賢一：後天性慢性赤芽球癆における γ δ T細胞レパトリーの変化とそのメカニズム. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.24-26
 - Hirosaki Yuri, Yamada Mami, Katsuki Masato, AokiKen-Ichi, Ogawa Ryosuke, Gotoh Hiroshi, Kamesaki Toyomi, Higuchi Masakazu. A case of MGUS associated with low titer cold agglutinin disease during PSL treatment for ITP. ;第72回日本血液学会総会,2010年9月24日~26日,横浜.
 - Shide K, Matsunaga T, Takenaka K, Hidaka T, Shimoda H, Kameda T, Katayose K, Kubuki Y, Akashi K, Okamura T, Niho Y, Mizoguchi H, Omine M, Ozawa K, Harada M, Shimoda K:Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in primary myelofibrosis:prospective survey in Japan. 第72回日本血液学会総会,2010年10月11日~13日, 横浜.
 - Okabe H, Suzuki T, Uehara E, Omori T, Ueda M, Nagai T, Sakata Y and Ozawa K : Hematopoietic Disturbance in Iron-Overload. The 1st JSH International Symposium, July 16-17, 2010, Akita
 - Okabe H, Suzuki T, Uehara E, Omori T, Ueda M, Nagai T, Sakata Y and Ozawa K :Hematopoietic Disturbance in Iron-Overload 第72回日本血液学会学術集会,2010年9月24~26日, 横浜
 - 上原英輔, 鈴木隆浩, 岡部寛, 上田真寿, 永井正, 真田昌, 小川誠司, 小澤敬也. c-Cbl regulates interaction of immature hematopoietic cells with the bone marrow microenvironment by Rac GTPase-mediated cytoskeletal signals.第16回遺伝子治療学会学術総会,2010年7月1日~3日, 宇都宮.
 - 上原英輔, 鈴木隆浩, 笹崎美幸, 岡部寛, 畑野かおる, 上田真寿, 永井正, 真田昌, 小川誠司, 小澤敬也. Rac を介する細胞骨格シグナルによって c-Cbl は骨髄細胞の骨髄ホーミングを制御する. 第72回日本血液学会学術総会,2010年9月24日~26日, 横浜.
 - 島田直樹, 大津忠弘, 白澤貴子, 落合裕隆, 星野祐美, 小風暁, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規, 杉田稔:臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況 ;第81回日本衛生学会学術総会, 2011年3月25日~28日, 東京
 - Kodera Y, Yamamoto K, Kato S, Harada M, Kanda Y, Hamajima N, Asano S, Ikeda Y, Imamura M, Kawa K, Morishima Y, Nakahata T, Tanimoto M, Dohy H, Tanosaki R, Shiobara S, Sung-Won Kim, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R; Safety and Risk of Allogenic Peripheral Blood Stem Cell Donation: The Comprehensive Report of Nation-Wide Consecutively Pre-Registered 3, 264 Family Donor Survey In 10 years Project by Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 52nd Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December4-7, 2010, Orland, Florida, USA
 - Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Sakai H, Nishikomori R, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, Obata H, Yasumi T, Heike T, Nakahata T, Takihara Y, Kobayashi M: A novel Mutation K673R in STAT1 impaired the STAT1 signal transduction in a dominant-

- Negative manner identified in a Japanese boy with MSMD. 52nd Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 4-7, 2010, Orland, Florida, USA
- Kato I, Niwa A, Saito M, Fujino H, Saida S, Hiramatsu H, Oshima K, Ito M, Adachi S, Heike T, Nakahata T: Establishment of a novel CNS infiltrated xenograft model through engraftment of patient-derived acute lymphoblastic leukemic cell into NOD/SCID/ γ cnnull mouse. 52nd Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 4-7, 2010, Orland, Florida, USA
 - 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.; Fatigue and impaired quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is associated with hemolysis, but not with anemia. Session Type: Poster Session: 15th Congress of the European Hematology Association, June 10-13, 2010. Barcelona, Spain.
 - Sakamoto, S., Kawabata, H., Kanda, J., Uchiyama, T., Mizumoto, C., Kondo, T., Ichinohe, T., Ishikawa, T., Takaori-Kondo, A. Impact of Serum Ferritin Levels on the Incidence of Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Session Type: Poster Session, Board #I-228, The American Society of Hematology 52nd Annual Meeting, December 4-7, 2010, Orland, FL, USA.
 - Yoshida, K., Sanada, M., Nagata, Y., Kawahata, R., Kato, M., Matsubara, A., Takita, J., Mori, H., Ishiyama, K., Ishikawa, T., Miyawaki, S., Obara, N., Chiba, S., Ogawa, S. Myelodysplastic Syndromes: Molecular Profiling as a Diagnostic and Prognostic Tool. Session Type: Oral Session, #295, The American Society of Hematology 52nd Annual Meeting, December 4-7, 2010, Orland, FL, USA.
 - Kawahara, S., Nakamura, M., Murate, T., Hara, A., Nozawa, Y., Banno, Y.; Sphingosine kinase regulates oxaliplatin sensitivity of human colon cancer cells through ceramide accumulation and CD44 expression. 51st International Conference of the Bioscience of Lipids September 8-11, 2010, Bilbao, Spain
 - Kataoka K, Sato T, Yoshimi A, Goyama S, Tsuruta T, Arai S, Imai Y, Kumagai K, Kubota N, Kadowaki T, and Kurokawa M.; Ev11 is a stem cell-specific regulator of self-renewal capacity in the definitive hematopoietic system. Session Type: Oral Session: The American Society of Hematology 52nd Annual Meeting, December 4-7, 2010. Orlando, Florida, USA
 - Shinohara A, Imai Y, Nakagawa M, Takahashi T, Ichikawa M, and Kurokawa M.; A critical role of reactive oxygen species in the generation of megakaryocyte-erythrocyte progenitor cells. Session Type: Poster Session: The American Society of Hematology 52nd Annual Meeting, December 4-7, 2010. Orlando, Florida, USA
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）
1. 特許取得
 - 特願 2010-275878 : PNH 型白血球の検出方法
平成 22 年 12 月 10 日出願
 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

特発性造血障害に関する調査研究班 平成22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 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 先端医療、溶血性貧血- AIHA
研究 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	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	不応性貧血（MDS）
		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	不応性貧血（MDS）
	4	岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部内科（血液内科）	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	東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	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 血液・腎臓病・膠原病内科学分野	教授	赤芽球癆
	8	中尾 真二	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
	9	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	小児科領域
	10	宮崎 泰司	長崎大学病院 血液内科	教授	不応性貧血（MDS）
	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 協力者	13	今村 雅寛	北海道大学大学院医学研究科医学専攻内科学講座血液内科学分野	教授	造血幹細胞移植領域
	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 再生医療研究部	部長	再生不良性貧血 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）	センター長 （教授）	溶血性貧血- AIHA
	17	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 慢性赤芽球癆
	18	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
	19	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） 骨髄線維症
	20	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）
	21	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 小児科領域（AA, MDS）
	22	小松 則夫	山梨大学医学部血液・腫瘍内科学講座	教授	慢性赤芽球癆、不応性貧血（MDS）
	23	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）
	24	谷本 光音	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科学	教授	造血幹細胞移植領域（MDS）
	25	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）
	26	千葉 滋	筑波大学 大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 血液病態制御医学分野	教授	不応性貧血（MDS）
	27	通山 薫	川崎医科大学 検査診断学（病態解析）	教授	不応性貧血（MDS）
	28	中熊 秀喜	和歌山県立医科大学 輸血・血液疾患治療部（血液内科）	教授	溶血性貧血- PNH
	29	張替 秀郎	東北大学大学院医学系研究科 血液・免疫病学分野	教授	不応性貧血（MDS）
	30	松田 晃	埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科	教授	再生不良性貧血 不応性貧血（MDS）
	31	松村 到	近畿大学医学部 血液内科	教授	不応性貧血（MDS） 溶血性貧血-PNH
	32	山下 孝之	国立大学法人 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） 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 杉田 稔	大橋春彦 唐澤正光 松田 晃 檀 和夫
	特殊型	赤芽球癆	○澤田賢一 小松則夫
		ファンコニ貧血	
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 中熊秀喜 松村 到
	自己免疫性溶血性貧血	○小澤敬也	梶井英治
不応性貧血（骨髄異形成症候群）		○黒川峰夫 宮崎泰司 村手 隆 石川隆之 高折晃史	木村昭郎 通山 薫 千葉 滋 張替秀郎
骨髄線維症		○赤司浩一	
造血幹細胞移植領域		○岡本真一郎	今村雅寛 谷本光音
小児科領域		○中畑龍俊	小原 明 小島勢二
その他（鉄過剰症）		○小澤敬也	高後 裕 鈴木隆浩

11. 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 教授）

研究要旨

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。

A. 研究目的

本邦における原発性骨髄線維症の臨床像、予後を明らかにする。予後不良因子を同定し、治療成績向上をはかる。

B. 研究方法

日本血液学会認定施設を対象に、原発性骨髄線維症と新規診断した症例をアンケート調査により集積した。1999 年以降の診断例に関し、予後調査を行った。臨床情報、予後をもとに、原発性骨髄線維症のリスクファクター、予後予測の検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

臨床像の調査は、患者名を匿名化して行っている。

C. 研究結果

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 である。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。

362 例(70%)に対し治療が行われており、蛋白同化ホルモンが 158 例に、サリドマイドが 28 例に投与されていた。5 年生存率は 38%であった。観察期間中に 235 例の死亡が確認されており、感染症 64 例、白血化 37 例である。

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/ μ L)、Cervantes ら（貧血、持続する全身症状、末梢血への骨髄芽球の出現）、International working group（年齢 \geq 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、末梢血への骨髄芽球の出現、男性）の、いずれの予後不良因子を用いても、本邦の原発性骨髄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。

D. 考察

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。

該当なし

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

● 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.

2. 学会発表

● Shide K, Matsunaga T, Takenaka K, Hidaka T, Shimoda H, Kameda T, Katayose K, Kubuki Y, Akashi K, Okamura T, Niho Y, Mizoguchi H, Omine M, Ozawa K, Harada M, Shimoda K: Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in primary myelofibrosis: prospective survey in Japan. 第72回日本血液学会総会, 2010年10月11日～13日, 横浜.

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

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

再生不良性貧血、骨髓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 石川 隆之（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学講座 講師）

高折 晃史（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）と骨髓異形成症候群(MDS)の臨床像と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、これらの疾患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。登録例数は、平成 21 年以前の 77 症例に加えて、平成 22 年に 33 例、平成 23 年には 2 月末までに 5 例の登録があり、総計 115 例のデータベースとなった。セントラルレビューは通算 78 例で行われ、データベースの診断確度の担保を図ると同時に各参加施設への診断情報の還元を行った。平成 22 年末には本研究で 2 回目の追跡調査を実施した。これによって、再不貧と MDS の臨床像、治療の実態、予後などに関する新たな知見が得られ始めている。今後の登録症例数拡大と、より長期にわたる追跡調査により、本邦における両疾患の充実したデータベースを構築していきたい。

A. 研究目的

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髓異形成症候群（MDS）の臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、ならびに標準的治療法の開発のための基礎資料を作成することを目的としている。

本研究の施行においては、疫学研究に関する倫理指針にもとづき、各参加施設での倫理審査委員会での承認を受け、患者登録に際しての文書による同意を取得する。患者情報は連結可能匿名化がなされている。

B. 研究方法

本研究班参加施設において新規に診断された再不貧、MDS、ならびに診断困難な血球減少症を前方視的に登録し、半年ごとに追跡調査を行う。登録例のうち再不貧ならびに芽球増多を伴わない MDS と診断困難症例については、骨髓ならびに末梢血塗抹標本と病理標本を用いたセントラルレビューを行う。登録事務局は京都大学血液・腫瘍内科におかれ、セントラルレビューは埼玉医科大学の松田晃教授と川崎医科大学の通山薫教授が担当する。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

<症例登録>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。

<セントラルレビュー>平成 20 年以降の登録症例の内、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。

<追跡調査>

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。

追跡調査の情報をもとに、プレリミナリ-な予後解析を行った結果を以下の図 1-4 に示す。

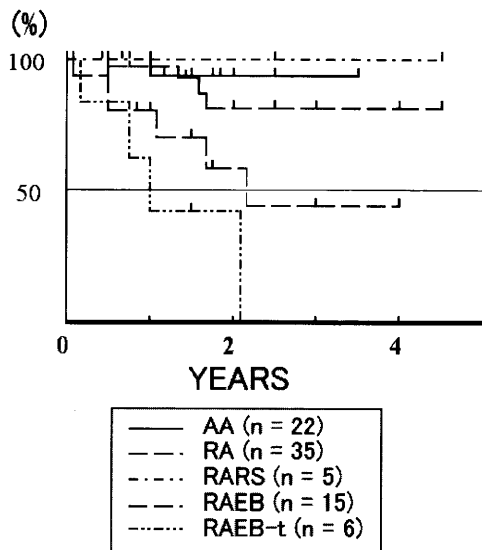


図 1 施設診断別の全生存率。追跡情報が得られた症例のうち、症例数の少なかった CMML と診断不能例を除いて解析を行った。50%生存期間は RAEB で約 26 ヶ月、RAEB-t で約 12 ヶ月であった。

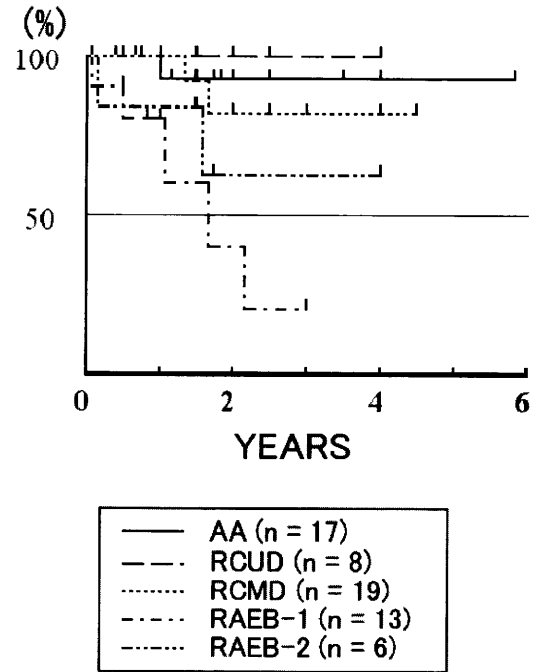


図 2 中央診断別の全生存率。症例数の少ない分類 (5q-、MDS-U、MDS with fibrosis など) と AML (FAB 分類で RAEB-t) を除いて解析を行った。予想に反して RAEB-1 の生存曲線が RAEB-2 より下にあるのは、症例数が少ないためと考えられる。

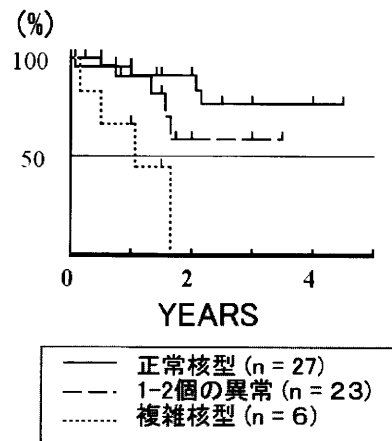


図 3 MDS の染色体異常の有無による全生存率。複雑核型異常があると予後が極めて不良であることが確認された。

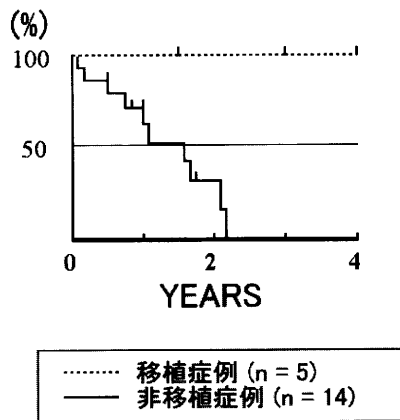


図4 高リスク群MDS (FAB分類でRAEBあるいはRAEB-t)の同種造血幹細胞移植の有無による全生存率。同種移植が行われなかった高リスクMDS症例の予後が、極めて不良であることが示された。

D. 考察

現在、本データベースには、引き継いだ旧研究を含めて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、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た。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。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- 石川隆之. 骨髓異形成症候群 MDSの診断と分類 FAB分類からWHO分類へ. *臨床血液.* 2010;51(10):1470-9.
- 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.

2. 学会発表

- Sakamoto, S., Kawabata, H., Kanda, J., Uchiyama, T., Mizumoto, C., Kondo, T., Ichinohe, T., Ishikawa, T.,

Takaori-Kondo, A. Impact of Serum Ferritin Levels on the Incidence of Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Session Type: Poster Session, Board #I-228, The American Society of Hematology 52nd Annual Meeting, December 4-7, 2010, Orland, FL, USA.

● Yoshida, K., Sanada, M., Nagata, Y., Kawahata, R., Kato, M., Matsubara, A., Takita, J., Mori, H., Ishiyama, K., Ishikawa, T., Miyawaki, S., Obara, N., Chiba, S., Ogawa, S. Myelodysplastic Syndromes: Molecular Profiling as a Diagnostic and Prognostic Tool. Session Type: Oral Session, #295, The American Society of Hematology 52nd Annual Meeting, December 4-7, 2010, Orland, FL, USA.

● 荒関かやの, 松田晃, 通山薫, 石川隆之, 陣内逸郎, 朝長万左男, 別所正美, 中尾眞二, 内山卓, 小峰光博, 小澤敬也. 「特発性造血障害に関する調査研究班」のセントラルレビュー対象登録例による骨髓検査の実態調査; 第 72 回日本血液学会総会、2010 年 9 月 24 日～26 日、横浜.

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

骨髄異形成症候群の移植適応に関する実態調査

研究分担者 岡本真一郎（慶應義塾大学医学部血液内科 教授）

研究要旨

我が国における JSHCT ガイドラインから見た骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植の **practice variation** とそれに影響を与える因子を、32 人の移植医を対象としたアンケート調査によって検討した。その結果、移植症例を選択する危険因子として IPSS (INT-2 以上)、WPSS (high 以上)、secondary MDS は 95% の施設が移植適応とする一方で、それ以外の骨髄線維化、2 系統以上の血球減少、複雑染色体異常を持つ症例を移植適応とする医師は 50% にとどまった。移植適応年齢に関しては RIST を選択するとしても、65 歳以上に施行する医師は 11.7% にとどまり、co-morbidity を伴う場合は 3.2% であった。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% にとどまった。ガイドラインに準拠した移植適応の決定と移植医の年齢には相関が認められた。今回の検討では、概ね JSHCT ガイドラインに沿った移植が施行されていることが確認されたと同時に、今後のガイドライン策定/改定に必要な事項を明らかにすることができた。

A. 研究目的

我が国に於いては、近年の骨髄バンク・臍帯血バンクの整備充実は、移植を必要とする殆どの患者への造血幹細胞の提供を可能とし、新たな移植法と移植後の免疫抑制療法そして支持療法の進歩と共に、MDS に対する移植適応の拡大、特に高齢者における適応拡大に貢献している。しかし一方で、移植片対宿主病やウイルス感染症などの移植関連合併症による早期死亡や、慢性移植片対宿主病に伴う移植後後期の QOL の低下は、今もなお克服すべき課題として残っていることも事実である。

骨髄異形成症候群の根治療法としての同種造血幹細胞移植の適応決定に関しては、既存の予後予測スコアを参考となるとともに、幾つかのガイドラインが報告されている。我が国においては JSHCT のガイドラインが 2009 年に改訂されている。しかし、その

多くは多様化する移植法や造血幹細胞ソース等を十分に反映したものとはなっていない。今回は 2009 年に改訂された日本造血幹細胞移植学会 (JSHCT) の MDS に対する移植適応に関するガイドラインから見た骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植の **practice variation** とそれに影響を与える因子を、32 人の移植医を対象としたアンケート調査によって検討した。

B. 研究方法

アンケートは移植適応の **decision making** に必要な複数の要因を含んだシナリオを、施設単位ではなく個々の医師に提示し、各々が行っている **practice** を選択肢の中から選択させることとした。対象は成人 (20 歳以上) 骨髄異形成症候群の同種造血幹細胞移植診療にスタッフとして携わり、実際に適応決定に関

与している血液内科医（日本造血細胞移植学会の医師会員）を対象として調査を行うこととした。Practice variation に影響を及ぼす因子としては、移植医の demographic data: (academic center、community setting などの所属する施設の location/type、所属施設の年間移植件数（造血幹細胞ソース別）とサイズ（スタッフ数など）、移植医の年齢、性別、経験年数、移植診療に費やす effort%等についてデータを収集することとした。質問の具体例を以下に示す。

- 25 歳女性。MDS RAEB-II。3 系統の血球減少を認めるが輸血は行っていない。HLA 適合の妹がいる。治療の選択は？
- 45 歳男性。MDS RA 輸血依存性（2 週に 1 回 2 単位の RBC が必要）。臓器障害はなく HLA 適合非血縁ドナーがいる。治療の選択は？
- 57 歳女性。MDS RAEB-1。末梢血中に芽球が増加してきた。臓器障害はなく 45 歳の HLA 適合血縁者ドナーがいる。
- 60 歳男性。MDS RA。赤血球輸血依存状態だが臓器障害/染色体異常はない。現状での QOL を維持したい。62 歳の HLA 適合血縁者ドナーがいる。
- 50 歳男性。MDS RCMD Intermediate-I。臓器障害はなく 52 歳の HLA 適合血縁ドナーがいる。
- 55 歳男性。MDS RA 輸血依存性（3 週に 1 回 2 単位の RBC が必要）。臓器障害はないが、血縁者とバンクに適合ドナーはいない。HLA 抗体はない。
- 57 歳女性。MDS RAEB-2。DLCO 低下によって HCT-CI スコアが 2。HLA 適合非血縁ドナーがいる。
- 60 歳男性。MDS IPSS Intermediate-2。移植前化学療法の結果は NC。HLA 適合血縁ドナーがいる。心筋梗塞の既往あり。Karnofsky スコアは 90%

- 35 歳女性。び慢性大細胞型リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植後 4 年目で診断された MDS RCMD。

C. 研究結果

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。具体的には、移植症例を選択する危険因子として IPSS (INT-2 以上)、WPSS (high 以上)、secondary MDS は 95% の施設が移植適応とする一方で、それ以外の骨髄線維化、2 系統以上の血球減少、複雑染色体異常を持つ症例を移植適応とする医師は 50%にとどまった(表 1)。

(表 1) Survey on indication of early allogeneic SCT for MDS (N= 32)

Setting	will perform SCT
IPSS intermediate-2 and high	100%
WPSS high and very high	90.6%
Secondary/therapy-related MDS*	93.7%
Cytopenia and marrow fibrosis*	43.7%
High-risk chromosomal abnormality*	59.5%
Severe neutropenia /thrombocytopenia*	43.7%

* Not fit into the above 2 risk categories

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(表 2)。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(表 3)。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%にとどまっていたおり、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

(表2) Survey on indication of allogeneic SCT for high-risk MDS (N= 32)

Setting	will perform SCT
Myeloablative SCT for patients aged <56 & good PS	90.6%
RIST for patients aged 55< or co-morbidity	93.0%
RIST for patients aged 65< & good PS	11.7%
RIST For patients aged 65< and co-morbidity	3.1%

(表3) Numbers of AlloSCT for MDS (JSHCT) according to recipient age

	2004	2005	2006	2007	2008
55-59 Y	34	39	26	33	34
60-64 Y	29	26	28	33	35
65-69 Y	16	7	10	22	12
70- Y	1	1	1	1	4
Total #	80/190	73/218	65/203	89/238	85/214
%	42.1	33.5	32.0	37.4	39.7

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。

(表4) Survey on selection of donor of allogeneic SCT for slowly progressing high-risk MDS (N= 32)

Setting	Will select Related Donor
Related donor aged 50-60 with good PS Unrelated matched young male donor both available	96.8%
Related donor aged 60< with good PS Unrelated matched young male donor both available	65.6%

D. 考察

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。deWitte らは 374 例の MDS RA と RARS の移植成績を検討し、多変量解析に於いて病早期に移植を施行することで移植後 4 年の生存率が有意に 10% 向上する事を報告している⁴⁾。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。特に deWitte の報告では、IPSS スコアが半数以上の症例で十分に計算できていない、支持療法による生存率との比較がなされていない、10 年以上に及ぶ気管に施行された移植成績を解析しているなどの問題点が指摘されている。

後方視的解析ではあるが、これらの問題点がある程度克服する 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事は一般的である。また、IPSS は FAB(仏・米・英)分類に基づくため WHO 分類との整合性を欠くことが問題であったが、近年これらを予

後因子として組み入れた WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)が提唱されている、IPSS とは異なり、輸血依存性等の MDS の経過とともに変化する予後因子を組み入れることができる点でこのシステムは評価されている。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である。

最近では、メチル化阻害剤の導入によって移植前の病勢のコントロールがある程度可能となりつつある。また、一方で、MDS の分類は形態学的基準を軸として変貌し続けている一方で、最新の形態学的分類から見た移植成績に関する十分なデータが蓄積されていないという問題がある。DNA メチル化阻害剤による移植後の維持療法については、MD Anderson がんセンターの de Lima らが high-risk AML/MDS に対する同種移植後に、azacytidine(AZA) 32mg/m²を1サイクルとして4サイクル施行する事の安全性と有効性を確認し (protocol 2005-0417)、現在同様のスケジュールで1年間AZAを投与する維持療法と維持療法なしの群を無策に比較検討する臨床第III相試験を high-risk の骨髄性腫瘍を対象として開始している (protocol 2008-0503)。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Yokota A, Ozawa S, Masanori T, Akiyama H, Ohshima K, Kanda Y, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Onoda M, Kishi K, Doki N, Aotsuka N, Kanamori H, Maruta A, Sakamaki H, Okamoto S. Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. Bone Marrow Transplant. 2011 Feb 28 [E pub ahead of print]
- 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. AirOleak 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]

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

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

研究分担者 金倉 讓（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

PNH 溶血に対する治療薬としてヒト化抗マウス C5 抗体（eculizumab）が開発され、劇的な溶血改善効果が示されたが、その一方で貧血の改善が十分でない患者が存在し、新たに血管外溶血が顕在化した可能性が示唆されている。Eculizumab 治療中の PNH 患者 7 例において、程度の差はあれ PNH 型血球上に C3b の蓄積を確認し、赤血球膜のオプソニン化により血管外溶血が顕在化している機序が強く示唆された。

A. 研究目的

Eculizumab により PNH の血管内容血は著明に抑制されるものの、貧血の改善が十分でない症例が存在する。赤血球膜のオプソニン化によって血管外溶血が顕在化している可能性が示唆されており、オプソニン化に参与する C3b の赤血球膜への蓄積を検討した。

B. 研究方法

Eculizumab 治療中（5 例）または治療予定（2 例）の PNH 症例、Eculizumab 非治療の PNH 症例（1 例）、健常コントロール（1 例）を対象に、赤血球膜上への C3b の蓄積を検討した。抗体は、FITC-conjugated anti-C3 Ab、PE-conjugated anti-CD59 Ab を用いた。

C. 研究結果

図 1 に典型例を示す。健常人では CD59 陰性細胞（PNH 型血球）も認めないし、C3b の蓄積も認めない。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。

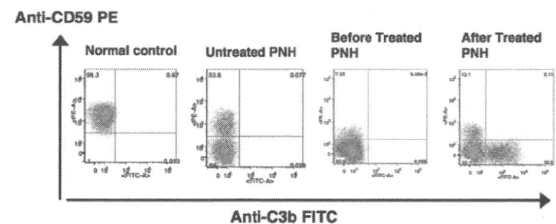


図 1 PNH 赤血球における C3b の蓄積典型例（健常人、非治療 PNH、治療前 PNH、治療後 PNH）

Eculizumab 治療中の PNH 症例では、程度の差こそあれ 5 例全例で CD59 陰性細胞分画中に C3b の蓄積が確認された（図 2）。

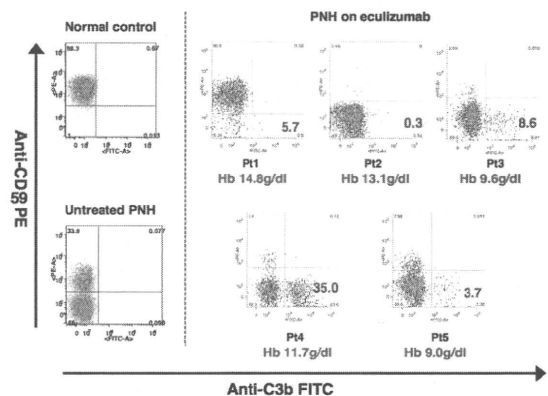


図 2 PNH 赤血球における C3b の蓄積（治療群）

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 (図3、4)。

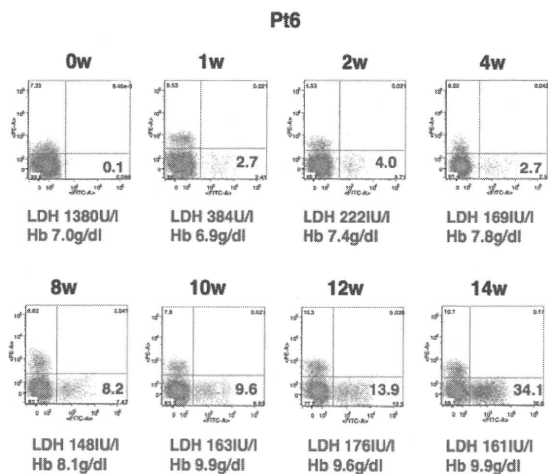


図3 PNH赤血球における治療開始後の経時的C3bの蓄積例

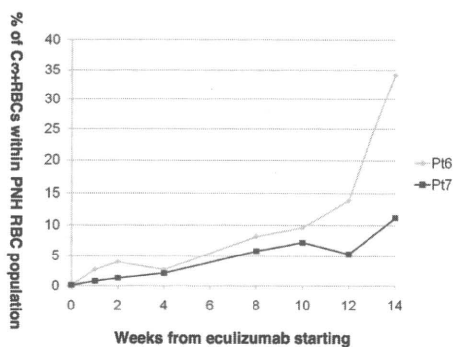


図4 PNH赤血球における治療開始後の経時的C3bの蓄積2例

D. 考察

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。

E. 結論

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。

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, 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.

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.; Fatigue and impaired quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is associated with hemolysis, but not with anemia. Session Type: Poster Session: 15th Congress of the European Hematology Association, June 10-13, 2010. Barcelona, Spain.

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- κ B シグナルの制御とその異常

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

造血系を広範に制御している転写因子である AML1/Runx1 は骨髄異形成症候群(MDS)において高率に変異が認められ、AML1 の変異が MDS 発症に寄与することが明らかとなっている。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、MDS における AML1 の機能的欠失は古典的経路・非古典的経路の双方を介して NF- κ B シグナルを活性化する。このことから、NF- κ B が AML1 変異陽性 MDS における新たな治療標的候補として同定した。

A. 研究目的

AML1/Runx1 は骨髄異形成症候群（MDS）において遺伝子変異を認め、その機能異常は MDS の発症に関与する。これまでにわれわれは AML1 欠失マウスにおいて NF- κ B シグナルが活性化され、MDS の発症に深く関与することを明らかにした。今回、さらに AML1 による NF- κ B シグナル抑制の分子メカニズムを解析し、AML1 変異によるシグナル異常が MDS の発症において果たす意義と新規治療の可能性を検討した。

B. 研究方法

AML1 を個体において欠失させたマウスから回収した AML1 欠失造血細胞を用いて、AML1 欠失による NF- κ B シグナルの変化を解析した。マウス脾臓細胞に対して、NF- κ B 非古典的シグナル経路を活性化させる刺激を加え、AML1 の欠失による NF- κ B シグナル経路の活性化状態を検討した。

（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

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