

ALL 443, 490 例であった。

b. Dyskeratosis congenita ; DC 症例は 4 年間で 2 例登録された。いずれも小児血液学会会員への診断基準啓発や遺伝子診断の開発により症例が掘り起こされている可能性がある。

(表)

Diagnosis / Year	2006	2007	2008	2009
Hospitals (registered/member)	184 / 223	204 / 231	212 / 235	213 / 236
(%)	83%	88%	90%	90%
Idiopathic AA	58	57	59	51
Hepatitis AA	5	8	11	6
AA / PNH	2	1	1	0
Fanconi Anemia	5	4	4	1
Diamond-Blackfan	11	14	12	13
Severe Cong. Neutropenia	2	1	2	0
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3
Schwachman-Diamond	0	1	0	1
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1

#### D. 考察

小児血液学会疾患登録事業は 2006 年に開始され、会員施設において診断された全ての血液疾患を対象にした全数把握疫学研究事業である。小児血液学会会員施設の 90%が参加し、登録症例数はほぼ従来の疫学調査で収集された症例数に見合う登録が得られている。さらに 2009 年 2 月から実施している形態中央診断により、診断精度が向上している。すなわち質の高い疫学データベースが構築されている。

本研究班の対象疾患である DC に対しては、2007 年に疾患登録事業とほぼ同じ施設を対象に実施した先行研究 (1988-2004 年症例) で、17 年間 1,337 例の造血障害から 6 例(0.45%)の DC 症例が登録されている事実から 95%CI 区間推定 0.42-0.47%を元に外挿すると、今回の調査期間総症例数 341 例の予想症例数は 1.4 から 1.6 例となり、2 例の症例登録はほぼ予想どおりであった。造血不全、血液症状を呈する DC が小児血液科医師に認知され、診断の手引き、遺伝子診断の体制が整った事で今後も潜在的症例が見いだされる可能性は高い。

#### E. 結論

今回の疾患登録調査で 2006 から 2009 年に診断されて登録された 341 例の造血障害症例から、新規診断 DC 症例が 2 例報告された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

骨髓生検の病理診断

研究分担者 伊藤雅文 名古屋第一赤十字病院 病理部 部長

**研究要旨：** 小児造血障害症候群は、血球減少を呈し、血液学的および骨髓病理所見は多くの症例で極めて類似し、その鑑別は極めて困難である。小児造血障害症候群の中央診断症例の、骨髓病理診断を基に、客観的指標に基づく造血障害症候群の診断アルゴリズムを構築する。先天性角化不全症を含む先天性造血障害症候群の造血障害のメカニズムについて検討する。

**A. 研究目的**

先天性角化不全症は、汎血球減少を示す先天性造血障害症候群の一亜型である。小児造血障害症候群は、その臨床病態および骨髓病理像は極めて近似し、鑑別診断は従来多くの場合困難であった。わが国では、小児造血障害症候群を網羅的に中央診断するシステムが構築され、その病理診断を用いて、先天性角化不全症を含む先天性造血障害症候群の特徴を明らかにし、その診断アルゴリズムを構築することを目的とする。

**B. 研究方法**

小児造血障害症候群の中央診断は、末梢血、骨髓塗抹細胞および骨髓生検、クロット標本を用いた病理組織学的検討、テロメア長測定や遺伝子解析を含む総合的評価で中央診断を行う。骨髓病理診断は、HE 標本と未染標本 5 枚の提供を条件とし、p53、CD42b、胎仔型ヘモグロビン (HbF)、CD34 の免疫染色を行い、総合的に診断する。

MDS に特徴的な項目で、客観性の高い所見に加点することで、そのスコアを合計する。

スコアと、中央診断の相関を検討しスコアを用いた診断アルゴリズムを構築する。

（倫理面への配慮）

日本小児血液学会としての登録事業の一環で、疫学研究倫理指針に準拠した臨床研究である。匿名化、個人情報守秘を厳守し、データの取り扱いに注意する。

**C. 研究結果**

中央診断 223 例を検討した。スコア 5 点以上の症例は、RCC 26 例、RCMD 4 例、RAEB 10 例、AML 3 例、JMML 4 例で、全例腫瘍性病変であった。2-4 点では、先天性造血障害症候群 1 例、RCC 12 例、RCMD 3 例、AML 3 例、JMML 1 例。2 点以下の 76 例は、再生不良性貧血 44 例、先天性造血障害症候群 7 例、反応性変化 24 例で、腫瘍性病変は一例も含まれなかった。

**D. 考察**

先天性造血障害症候群、後天性造血障害症候群である再生不良性貧血、MDS は、極めて類似した細胞像、病理像を呈する。そのため従来

は施設間での診断不一致が多く見られた。改定 WHO 分類では、小児 MDS が成人と多くの点で異なることから小児型不応性細胞減少症 (RCC) が提示されたが、従来再生不良性貧血や先天性造血障害症候群に含まれた症例が多い。客観化できる所見のみのスコア一化の有効性を検討する試みで、5 点以上は全例造血腫瘍性病変であり、2 点未満の症例には造血腫瘍は含まれなかった。先天性造血障害症候群は、境界群と非腫瘍群に含まれた。この結果をもとに、造血障害形成メカニズムとの関連を検討できると考える。

## E. 結論

先天性角化不全症を含む先天性造血障害症候群の抽出には、客観的な評価を加えた中央診断が重要で、看過されてきた症例の抽出が可能と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nagai S, Ito M, Kamei H, Nakamura T, Ando H, Kiuchi T. Indirect immunohistochemical evaluation of graft fibrosis and interface hepatitis after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 14:342-50, 2010
- 2) Nagasaka T, Gunji M, Hosokai N, Hayashi K, Fujino M, Ikeda H, Ito M, Inao S. Fluorescent in situ hybridization 1p/19q deletion/imbalance analysis of low grade and atypical meningiomas. *Neurol medico-chir* 50: 27-32, 2010

### 2. 学会発表

- 1) Ito M, Hama A, Manabe A, Kojima S: Histopathological review of pediatric bone marrow failures by objective MDS

scoring system. XXVIIIth International Congress of the International Academy of Pathology Sao Paulo, Brazil 10 Oct 2010

- 2) Seto A, Yokohata E, Koyama D, Onodera K, Goto T, Watanabe K, Imahashi N, Tsukamoto S, Sato H, Ozawa Y, Oiwa I, Miyamura K, Ito M: High-risk group with esophageal carcinoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 第 72 回日本血液学会総会、横浜、2010.9.24
- 3) Yoshida N, Hirabayashi S, Zaike Y, Tsuchida M, Yoshimi A, Masunaga A, Ito M, Otsuka Y, Kojima S, Koike K, Nakahata T, Manabe A: A prospective registration of 75 children with juvenile myelomonocytic leukemia. 第 72 回日本血液学会総会、横浜、2010.9.24
- 4) Kawashima N, Sakaguchi H, Yoshida N, Matsumoto K, Ito M, Kato K: Multiple vertebral compressions in CD20 and CD66c positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. 第 72 回日本血液学会総会、横浜、2010.9.24
- 5) 濱麻人、真部淳、伊藤雅文、野沢和江、土居崎小夜子、村松秀城、嶋田明、高橋義行、小原明、小島勢二：小児再生不良性貧血と Refractory cytopenia of childhood の臨床像の比較：中央診断登録例 78 例の検討。第 52 回日本小児血液学会総会、大阪、2010.12.17
- 6) 伊藤雅文、木下明俊、多賀崇、宮地勇人、滝智彦、高橋浩之、照井君典、清河信敬、出口隆生、林泰秀、多和昭雄、太田秀明、足立壮一：ダウン症候群に発症する急性骨髄性白血病病理中央診断の解析。第 52 回

日本小児血液学会総会、大阪、2010.12.17

- 7) 慶野大、近藤健介、大山亮、森本瑞穂、木下明俊、伊藤雅文：同種骨髄移植を行った低形成白血病の小児例。第 52 回日本小児血液学会総会、大阪、2010.12.17
- 8) 山本雅樹、畠山直樹、五十嵐敬太、家里琴絵、斎藤惇人、中西勝也、野口寛子、伊藤雅文、鈴木信寛、堤裕幸：小児低形成急性骨髄性白血病の治療経験。第 52 回日本小児血液学会総会、大阪、2010.12.17

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

不全型先天性角化不全症の新規診断法の開発

研究分担者 山口博樹 日本医科大学 血液内科 講師

**研究要旨：** Dyskeratosis congenita (DKC) は特徴的身体所見が付随する遺伝性の骨髄不全症(BMF)である。近年成人になって特徴的身体所見を伴わず緩徐に発症する不全型 DKC の存在が明らかになった。DKC や不全型 DKC をより効率的に診断するために以下の研究を行った。本邦の 142 人の BMF において *TINF2* 遺伝子変異を検索すると、2 人の重症再生不良性貧血(AA)(1.4%)に *TINF2* 遺伝子変異が認められた。また不全型 DKC の新たなスクリーニング法としてテロメラゼ活性の有用性を検討した。テロメラゼ複合体遺伝子変異を有する不全型 DKC3 例のテロメラゼ活性は、正常コントロールと比較して有意差をもって低下していた。また 15 人の AA では免疫抑制療法 (IST)に不応性の 2 症例にテロメラゼ活性の低下が認められた。テロメラゼ活性の測定は、不全型 DKC や IST に不応性の AA のスクリーニングに有用かもしれない。

#### A.研究目的

再生不良性貧血(aplastic anemia: AA)は造血幹細胞の減少に基づく骨髄機能低下によって発症する骨髄不全症(BMF)の一つである。BMF にはその他にも骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) や、Dyskeratosis congenita(DKC)などの遺伝性 BMF が含まれる。典型的な AA は免疫機序を介した病態により発症し免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy: IST)が有効である。また臨床的に MDS と診断された中にも IST が有効な症例が認められることがある。

染色体 3' 末端のテロメアに局在するテロメラゼ複合体や Shelterin 複合体は、テロメア配列を伸長、補修、構造形成の保護をすることでテロメアを介した細胞分裂能および染色体の安定性を維持している。DKC は特徴的身体

所見が付随する遺伝性の BMF で、テロメラゼ複合体や Shelterin 複合体を構成するテロメア制御遺伝子の異常によって発症する。近年 DKC の原因遺伝子である上述のテロメア制御遺伝子の変異が、一部の AA や MDS に認められ、特徴的身体所見を伴わず緩徐に発症する不全型の DKC の存在が明らかになった。不全型の DKC は臨床的に AA や MDS と診断され、効果が得られない IST を行われることがある。以上より BMF の臨床診断において不全型 DKC を鑑別することは重要である。

不全型の DKC を鑑別する方法として遺伝子変異検索が考えられる。しかしテロメア関連遺伝子変異の検索は煩雑で、実際の臨床でのスクリーニングには不向きである。この理由として、①約 1/3 の DKC は原因遺伝子が不明であり、既知の遺伝子変異検索では不完全である。②対

象となる遺伝子が多く、また遺伝子変異に hot spot がないためこれらの遺伝子の全長を検索しなくてはならない。③発見された塩基変異がテロメア長制御に影響をあたえる否かは機能解析を行わなければならない。などが考えられた。

不全型 DKC 症例のスクリーニングとしては、テロメア長の短縮化を検索することが実用的であると考えられている。しかしテロメア制御遺伝子の変異を認めているにもかかわらずテロメア長が正常範囲内の症例も少なからず存在する。このことは、テロメア長を測定している細胞が、いわゆる「残存した細胞」であり、DKC 症例の造血細胞の中でもテロメア長が維持されている細胞の可能性もある。また DKC の発症には加齢と世代促進が必要であるが、対象となる症例が小児であった場合はテロメア制御遺伝子の変異を認めてもテロメア長の短縮化が軽度の可能性もある。そこでこうした症例をより鋭敏にスクリーニングする検査としてテロメラーゼ活性の測定は有用ではないかと考えられた。加齢や世代促進によるテロメア長の短縮が軽度であったとしても、テロメア制御遺伝子の変異があればテロメラーゼ活性の低下は明らかであると予想する。また近年性ステロイドホルモンであるアンドロゲンがリンパ球や造血幹細胞のテロメラーゼ活性を亢進させ細胞増殖活性を高めることが報告された。DKC や不全型 DKC に対して性ステロイドホルモンが有効な可能性があり検証が必要である。

本研究は DKC や不全型 DKC をより効率的に診断するために、①本邦の BMF 症例の中に DKC の原因遺伝子として同定された *TINF2* 遺伝子変異を有する不全型 DKC が存在するかを検索した。②テロメア長測定と同様にテロメラーゼ活性の測定が、DKC や不全型 DKC のスクリーニングに有用かを検討した。③性ステロイ

ドホルモンにて加療をしている DKC、不全型 DKC、IST に不応性の AA において、治療によるテロメラーゼ活性の改善が得られているかを確認する。などの研究を行った。

## B. 研究方法

本邦の BMF 症例の中に DKC の原因遺伝子として同定された *TINF2* 遺伝子変異を有する不全型 DKC が存在するかの検索に関しては、臨床的に AA、MDS の不応性貧血(RA)と診断された 142 症例。Shelterin 複合体遺伝子である *TINF2* 遺伝子に関して direct sequence 法にて遺伝子配列を決定し変異を検索した。また Southern blot 法にてテロメア長を測定し、age-match 正常コントロールと比較することでテロメアの短縮化の検討を行った。

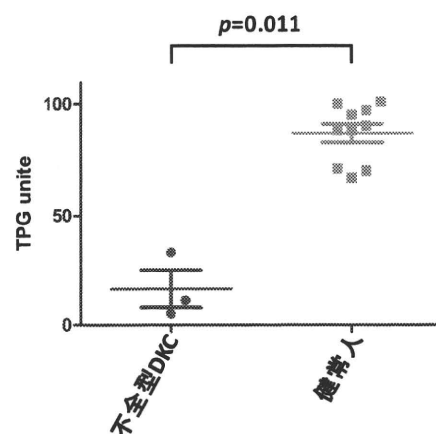
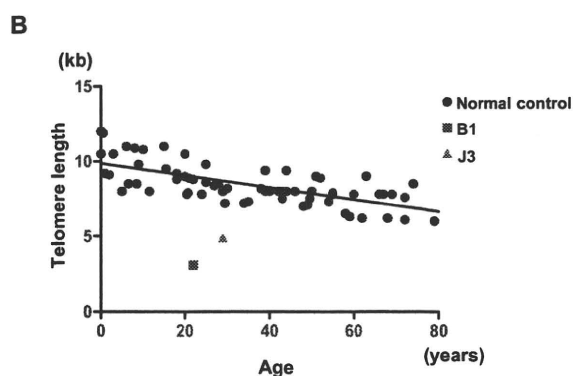
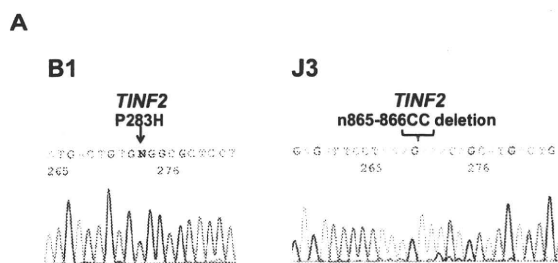
テロメラーゼ活性の測定の有用性の検証に関しては、不全型 DKC 3 例、AA 15 例に対して、TRAP assay にてテロメラーゼ活性を測定し解析を行った。また性ステロイドホルモン治療によるテロメラーゼ活性の改善の検証には、DCK、不全型 DKC、IST に不応性の AA の各 1 例において、Metenolone acetate (プリモボラン)による治療前と、治療 3 カ月後における臨床データとテロメラーゼ活性を比較した。

## C. 研究結果

### 1. *TINF2* 遺伝子変異を有する不全型 DKC の検索

本邦の 142 人の BMF において *TINF2* 遺伝子変異を検索すると、2 人の免疫抑制療法が無効であった重症 AA (1.4%) に *TINF2* 遺伝子変異が認められた(図 1A)。また *TINF2* 遺伝子変異を有する AA はテロメア長の短縮化が認められ、不全型の DKC であると考えられた(図 1B)。

図 1



## 2. テロメラーゼ活性の測定の有用性の検証

不全型 DKC(n=3)は、健常人(n=10)と比較して有意差をもってテロメラーゼ活性が低下していた(不全型 DKC 16.3 TPG unite vs 健常人 86.7,  $p=0.011$ ) (図 2)。

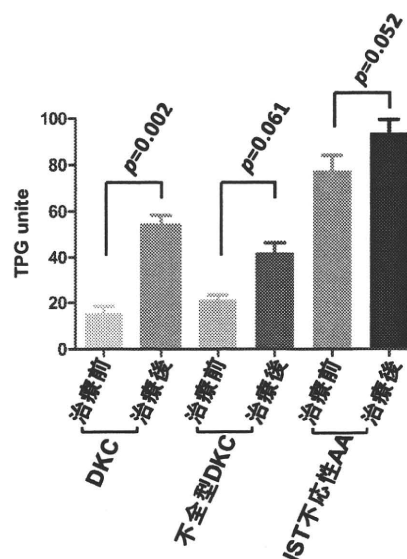
AA15 例(IST 有効 11 例、IST 無効 4 症例)において、IST 無効の AA 2 例でテロメラーゼ活性の低下は認められた。この 2 例はテロメア制御遺伝子に変異は認められず、1 例ではテロメア長の短縮化を認めたが、他の 1 例ではテロメア長は正常下限で短縮化は認められなかった。

図 2

## 3. 性ステロイドホルモン治療によるテロメラーゼ活性の改善の検証

臨床データに関しては、不全型 DKC において治療後 3 カ月において Hb の軽度上昇(Hb 9.8 → 10.9g/dl)が認められたが、それ以外は有意な改善は認められていない。テロメラーゼ活性に関しては、DKC において有意に活性の亢進が認められ、不全型 DKC と IST に不応性の AA においても有意差はなかったが活性の亢進する傾向が得られた(図 3)。

図 3



## D. 考察

今回の検討によって本邦の BMF においても *TINF2* 変異を有する不全型の DKC が存在することが明らかになった。しかしこれまでのテロメラーゼ複合体遺伝子変異による不全型 DKC と合わせても 4/142 症例(2.8%)と頻度は高くはない。しかし後述のテロメラーゼ活性の低下とテロメア長の短縮化を認める IST 不応性 AA 症例などは、既知の遺伝子変異は認められなかったが、新規のテロメア制御遺伝子変異による不全型 DKC の可能性が高い。このことは臨床的に BMF と診断された症例の中にはまだ不全型 DKC の症例が含まれていることを示している。現在原因遺伝子が同定されていない不全型 DKC 症例に対してエクソン領域や転写制御領域、疾患関連領域などをゲノム DNA から濃縮し、次世代高速シーケンサーを用いて変異解析を行い新規の原因遺伝子を同定する予定である。

テロメラーゼ活性は、テロメア長と同様に不全型 DKC のスクリーニングには有用であることが示された。特に IST 無効の AA においてテロメア長の短縮化を認めないが、テロメラーゼ活性は低下しているのは、世代促進や加齢による影響が軽度のためかもしれない。またテロメラーゼ活性の測定は治療の反応性を予想するにも有用である可能性がある。今回の検討では観察期間が短いため臨床的データの改善と関係は示せなかったが、今後の検討によって明らかにしたいと考えている。

## E. 結論

本邦の BMF において *TINF2* 遺伝子変異を有する不全型 DKC は存在する。またテロメラーゼ活性は DKC や不全型 DKC のスクリーニングや治療効果の評価に有用かもしれない。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamaguchi H, Inokuchi K, Takeuchi J, Tamai H, Mitamura Y, Kosaka F, Ly H, Dan K. Identification of *TINF2* gene mutations in adult Japanese patients with acquired bone marrow failure syndromes. *Br J Haematol* 150(6):725-7, 2010
- 2) 山口博樹、檀 和夫. テロメア関連遺伝子異常による骨髄不全症。臨床血液 52: 646-653, 2010
- 3) 山口博樹、檀 和夫. 骨髄不全症に対する蛋白同化ステロイドホルモンのテロメラーゼ活性化作用。Annual Review 血液 2011, in press.

### 2. 学会発表

- 1) Takeuchi J, Yamaguchi H, Inokuchi K, Tamai H, Mitamura Y, Kosaka F, Ly H, Dan K. Evaluation of *TINF2* and *SBDS* gene mutations and screening telomere length in adult Japanese patients with acquired bone marrow failure syndromes. 15th. European Hematology Association. 2009年6月, バルセロナ.
- 2) Takeuchi J, Yamaguchi H, Tamai H, Mitamura Y, Kosaka F, Inokuchi K, Dan K. Screening of telomere length among acquired aplastic anemia patients. 第72回日本血液学会, 2010年9月, 横浜.

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

遺伝性疾患と間質性肺炎に関する研究

研究分担者 長谷川好規 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 教授

**研究要旨：** 先天性角化不全症(DKC)の一表現型としての肺線維症が予後に大きな影響を与える。本研究班では、我が国における家族性特発性肺線維症におけるテロメア遺伝子変異の役割を解析するために、遺伝性疾患と間質性肺炎に関する調査と研究実施のための組織作りを実施した。その結果、特発性肺線維症の血液サンプルの共同利用の道を開くとともに、遺伝性疾患と間質性肺炎に関する情報収集を実施した。

#### A. 研究目的

我が国における家族性特発性肺線維症におけるテロメア遺伝子変異の役割を解析することと非家族性の特発性肺線維症におけるテロメア遺伝子変異の関わりについて検討することを目的とする。また、実験動物を用いた肺線維化におけるメカニズムの解析を実施する。

#### B. 研究方法

我が国におけるテロメア遺伝子と肺線維症の関連を調べるために、名古屋大学倫理委員会にたいして「特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関与する日本人特異的遺伝素因に関する研究」に関する研究申請を実施し、特発性肺線維症の血液サンプルの解析の枠組み作りを行う。一方、肺線維化における分子標的の解析のために、Cre-loxP system を用いた血管内皮細胞由来特異的 LacZ 発現マウスを用いてブレオマイシン(BLM)誘導肺線維症モデルを作成し上皮間葉転換 (EMT) を検討した。

#### C. 研究結果

1. 研究体制の構築：「特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関与する日本人特異的遺伝素因に関する研究」に関する研究申請が H22 年 9 月 14 日に受理された（承認番号 1019）。
2. 線維化と EMT：BLM 投与マウス肺での活動性線維化部位で多数の X-gal 陽性細胞の存在が確認され、線維化部位の線維芽細胞の一部が血管内皮細胞由来である可能性を示唆した。

#### D. 考察

本年度は、研究推進に当たって DKC における肺病変の研究体制の構築を目指した。次年度は、サンプル測定により、本邦における成人肺線維症のテロメア遺伝子異常の検索と同時に家族性肺線維症と DKC の関連について全国的調査研究が必要であると考えます。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K, Matsuo M, Nakashima H, Kawabe T, Shimokata K, Hasegawa Y. Endothelial - mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 43:161-72, 2010.
- 2) Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Johkho T, Sumikawa H, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Kataoka K, Ono K, Kitaichi M, Hasegawa Y. Serum KL-6 in fibrotic NSIP: Correlations with physiologic and radiologic parameters. Respir Med 104:127-33, 2010.

## 2. 学会発表

なし

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

皮膚科領域における疫学調査、診断治療ガイドラインの策定

研究分担者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚病態学分野 教授

**研究要旨：** 先天性角化不全症（DC）の皮膚科領域を含めた全国疫学調査の準備として、国内外の文献調査を施行し、皮膚科領域におけるDC診療の問題点を明らかにした。すなわち、本邦での皮膚科領域でのDC診療の実態についての情報は非常に限られたものであり、病因遺伝子変異検索を行う施設は、本邦の皮膚科関連施設には無いことが明らかになった。

#### A. 研究目的

本研究の目的は、先天性角化不全症（DC）の皮膚科領域における患者数、診療実態を明らかにし、実態に即した診断基準、治療指針を作成することである。本年度は、そのための全国疫学調査の準備として、国内外の文献調査を施行し、皮膚科領域におけるDC診療の問題点を明らかにすることを目的として研究を行った。

#### B. 研究方法

先天性角化不全症（DC）の皮膚科領域を含めた全国疫学調査の準備として、国内外の文献調査を施行し、皮膚科領域におけるDC診療の問題点を明らかにした。前年度の文献調査の結果、本邦での皮膚科領域でのDC診療の実態についての情報は非常に限られたものであることが明らかになったことから、全国の皮膚科関連基幹診療施設に、新たに、DC診療状況のアンケート調査を施行すべく、準備を進めた。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒト遺伝子解析結果等の情報を含むため、倫理的配慮と研究対象者に対する十分なインフォームドコンセントの下、施行した。

#### C. 研究結果

先天性角化不全症（DC）の皮膚科領域における国内外の文献調査を施行し、皮膚科領域でのDC診療の問題点を明らかにした。それら問題点としては、1）疾患としての認知度が低い、2）疾患名が統一されていない、3）診断基準が不明確、4）治療指針がない、等が挙げられる。また、我々の文献調査の結果、本邦での皮膚科領域でのDC診療の実態についての情報は非常に限られたものであり、病因遺伝子変異検索を行う施設は、本邦の皮膚科関連施設には無いことが明らかになった。

#### D. 考察

今回の文献調査等の結果から、本邦での皮膚科領域も含めたDC診療の実態把握のためには、全国の皮膚科基幹診療施設に対する疫学調査を施行する必要があることが、さらに明らかになった。具体的には、本研究で行うDC全国疫学調査に、全国の大学病院皮膚科、基幹病院皮膚科を含めることが重要と考えられる。

このような疫学調査の結果に基づき、今後、皮膚症状に対する治療指針を作成することを

目標とするわけであるが、さらに、本年度の研究、調査から、皮膚科領域での DC の遺伝子診断についても、体制を強化する必要性が浮き彫りとなった。DC の病因遺伝子変異検索を行っていただける皮膚科以外の施設との連携システムを構築し、皮膚科領域での DC 患者につき、病因遺伝子変異検索を可能とするような努力が今後必要である。

## E. 結論

先天性角化不全症 (DC) の皮膚科領域を含めた全国疫学調査の準備として、国内外の文献調査を施行し、皮膚科領域における DC 診療の問題点を明らかにした。それら問題点としては、1) 疾患としての認知度が低い、2) 疾患名が統一されていない、3) 診断基準が不明確、4) 治療指針がない、等が挙げられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tsuruta D, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Imanishi H, Mizuno N, Sowa J, Kobayashi H, Ishii M, Kurokawa I, Shimizu H. Three-base deletion mutation c.120\_122delGTT in *ATP2A2* leads to the unique phenotype of comedonal Darier's disease. *Br J Dermatol* 162: 687-9, 2010.
- 2) Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, Fukushima S, Ihn H, Hitomi K, Shimizu H. Transglutaminase1 preferred substrate peptide K5 is an efficient tool in diagnosis of lamellar ichthyosis. *Am J Pathol* 176: 1592-9, 2010.
- 3) Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Ishikawa J, Sakai K, Miyamura Y, Naoe A, Kitahara T, Tanaka S, Shimizu H. Self-improvement of keratinocyte

differentiation defects during skin maturation in ABCA12 deficient harlequin ichthyosis model mice. *Am J Pathol* 177: 106-18, 2010.

- 4) Mitsutake S, Suzuki C, Akiyama M, Tsuji K, Yanagi T, Shimizu H, Igarashi Y. ABCA12 dysfunction causes a disorder in glucosylceramide accumulation during keratinocyte differentiation. *J Dermatol Sci* 60: 128-9, 2010.

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

臨床所見を利用した自己免疫性骨髄不全の診断

研究分担者 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

**研究要旨：** GPIアンカー膜蛋白を欠失したPNH型血球の存在は、骨髄不全における免疫病態の良いマーカーであり、これが陽性であれば自己免疫性の獲得性の骨髄不全と診断できる。特殊なフローサイトメトリーを使わずにこのPNH型血球の存在を予測するため、1.血小板減少が先行するpancytopeniaまたはbicytopenia(血小板減少+貧血)である=2点、2.MCV>100fL=1点、3.巨核球または未成熟血小板割合が減少している=1点、4.健康診断などで偶然発見された血球減少である=1点、として4点以上を高PNHスコア例として175例の再生不良性貧血患者を検討したところ、陽性的中率61%、陰性的中率94%であった。不全型DKC例はPNH型血球陰性例に含まれることから、このようなPNH陽性スコアは不全型DKCをスクリーニングする際に有用と思われる。

#### A. 研究目的

不全型 dyskeratosis congenita (DKC)のような先天性骨髄不全は、若年成人にも稀ながら存在することが知られている。このような例では免疫抑制療法の効果は期待できないため、特発性再生不良性貧血と鑑別することは重要である。患者白血球のテロメア長を測定すれば不全型 DKC の同定は容易であるが、すべての患者についてはテロメア長を測定することは困難である。

Glycosylphosphatidyinositol アンカー膜蛋白の欠失した paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)形質の血球 (PNH 型血球) は、免疫病態による多クローン性の骨髄不全患者でしばしば検出される。感度の高いフローサイトメトリーを用いて発症後間もない特発性の再生不良性貧血患者の末梢血を検索す

ると、70%前後の例で PNH 型血球が検出される。しかし、進行期の骨髄異形成症候群や先天性の骨髄不全でこの増加は検出されることはまずない。このため、不全型 DKC のような晩期発症の先天性骨髄不全を否定する上で、PNH 型血球の有無を調べることは有用な可能性がある。しかし、高感度のフローサイトメトリー自身がどの施設でも行える検査ではないことから、さらに簡便に先天性骨髄不全を否定する方法の確立が望まれる。

PNH 型血球陽性骨髄不全には、他の血球の減少に比べて血小板減少の程度が強く、貧血がゆっくり進行するため、MCV が大きく、貧血症状が軽い、などの特徴がある。これらの特徴をスコア化することによって、高感度のフローサイトメトリーを用いなくても PNH 型血球の存在を予測できる可能性がある。そこで、PNH

型血球陽性骨髄不全患者に共通してみられる臨床的特徴をスコア化し、スコアの高低によってPNH型血球の有無を予測できるかどうかを検討した。

## B. 研究方法

2009年3月より9月までに当科でPNH型血球を検索した骨髄不全症例514例のうち、スコアリングシステム適用可能の175例を対象とした。PNHスコアとして1.血小板減少が先行するpancytopeniaまたはbicytopenia(血小板減少+貧血)である=2点、2.MCV>100fL=1点、3.巨核球または未成熟血小板割合が減少している=1点、4.健康診断などで偶然発見された血球減少である=1点、として4点以上を高PNH陽性スコア例、3点以下を低PNH陽性スコア例とした。

## C. 研究結果

PNH型血球陽性31例中高PNH陽性スコア群は22例(71%)、PNH型血球陰性例144例中高PNH陽性スコア群は14例(10%)、陽性的中率61%、陰性的中率94%、免疫抑制療法の奏効率は高PNH陽性スコア群で81%(11例中9例で有効)であった。高PNHスコアでありながらPNH型血球が陰性であった骨髄不全例では、PNH型血球陽性例と同じ免疫病態でありながら、発症前の骨髄にPIG-A変異幹細胞が生じていなかったためにPNH型血球が産生されず、その結果見かけ上PNH型血球陰性になっている可能性がある。

## D. 結論

PNH陽性スコアはPNH型血球の有無を予想するうえで有用であり、また免疫抑制療法の効果予測に有用である可能性が示唆された。今後不全型DKC患者を見出すためには、このPNH

陽性スコアの低い例を対象とすることが重要と思われる。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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

### 2. 学会発表

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

## F. 知的財産権の出願・登録状況

### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

治療ガイドラインの検討及び立案

研究分担者 谷ヶ崎博 日本大学 小児科 助教

**研究要旨**：先天性角化不全症に対する代替ドナーからの造血幹細胞移植の成績は骨髄非破壊的前処置の導入により、短期的には有望な成績が得られている。しかし、詳細な安全性と有効性を評価するには、このような前処置を受けた症例を長期間観察することが必要不可欠である。今後、症例の蓄積と長期的研究の体制整備が必要である。

#### A. 研究目的

先天性角化不全症の治療ガイドラインの立案。

#### B. 研究方法

先天性角化不全症に対する移植法を比較検討し、最適な移植時期、移植ドナーソース及び移植レジメンを決定する。

#### C. 研究結果

先天性角化不全症に対する代替ドナーからの造血幹細胞移植の実施例は海外の報告を含めてもまだ十数例程度と、少数である。骨髄破壊的移植法を受けた症例では、移植後合併症が高率にみられている。このため、近年では骨髄非破壊的移植法が試みられおり、有望な成績が報告されている。名古屋大学でもこれまで3例の先天性角化不全症患者に代替ドナーからの骨髄非破壊的移植法を行い、良好な移植成績が得られている。

#### D. 考察

先天性角化不全症患者は肺や肝臓の合併症の頻度が高いことを考慮すると、高用量の全身放射線照射やブズルファンなどの前処置薬

の使用は回避することが望ましい。さらに、詳細な安全性と有効性を評価するには、このような前処置を受けた症例を長期間観察することが必要不可欠である。

#### E. 結論

最適な骨髄非破壊的前処置の確立には、さらなる症例の蓄積と長期フォローの体制整備が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nishio N, Takahashi Y, Ohashi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Kojima S. Reduced-intensity conditioning for alternative donor hematopoietic stem cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Pediatr Transplant* 15(2):161-6, 2011

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

表現型（造血不全と免疫不全）に基づいた診断法に関する研究

研究分担者 大賀正一 九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学 教授

**研究要旨：**先天性角化不全症（Dyskeratosis congenital: DKC）を小児期に正確に診断し早期に有効な治療を行うため、表現型から鑑別診断を進める方法を遺伝子解析、免疫学的解析およびテロメア長の測定などから検討した。DKCの極型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群（HHS）は進行性の免疫不全と造血不全を呈する予後不良な疾患である。小児期に免疫不全と造血不全を呈する疾患群に遭遇したとき周産期感染症を含む母胎因子を除外後に、遺伝子不安定性、早老症、リボゾーム機能など多様な分子機構を考慮しなければ正確な診断を行うことができない。DKC/HHSを多面的なアプローチから診断していく方法を自験例で検討した。

#### A. 研究目的

DKC は網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症に進行性血球減少を伴う遺伝性骨髓不全症（inherited bone marrow failure syndrome: IBMFS）である。患児は小児期から徐々に多彩な所見を呈し、悪性腫瘍を合併しやすい。近年テロメラゼ複合体構成遺伝子群（*DKC1*, *TERC*, *TERT*, *NOP10*, *NHP2*, *TINF2*）の異常がこの原因であることが明らかとなり、HHS は DKC の極型と考えられるようになった。一方、臨床的には多彩な徴候が出現する本症の早期診断は極めて難しく適切なスクリーニング法もない。表現型から適切に鑑別する方法を多面的に検討する。

#### B. 研究方法

DKC/HHS を疑う患児について免疫不全症の解析、造血不全症の解析、テロメア長の測定および遺伝子解析を行い、免疫不全症と造血不全症からの鑑別法について検討した。IBFMS

の遺伝子解析は、順次倫理委員会で承認をうけ同意書を取得し進めている。

#### C. 研究結果

私たちは HHS の本邦第 1 例を報告し、免疫不全症、造血不全症、小脳低形成の 3 症候が診断に重要であると提唱した（Acta Paediatr Jpn 36: 212-216, 1994, Eur J Pediatr 156: 80-1, 1997）。今回、新生児期より免疫不全症と血球減少を呈した 2 例、および皮膚角化症と成長障害をきたした 1 例から、DKC/HHS を疑って解析を進めた。症例 1 は小頭症、鳥様顔貌、汎血球減少、複合型免疫不全症を呈する男児でまだ原因遺伝子は同定できていない。患児は非血縁臍帯血移植を行って完全生着をえた。症例 2 は小頭症、汎血球減少、複合型免疫不全症を呈する男児で *DKC1*, *NOP10* など HHS 関連遺伝子を中心に解析中であるが変異は同定されていない。解析を続け、テロメア長も測定予定である。症例 3 は 9 歳男児。乳幼児期から強皮症と



診断されていたが、成長障害と皮膚硬化が進行し鳥様顔貌を指摘された。免疫不全は確認されず、血液学的所見には血小板はむしろ増加していた。脳梗塞を発症し、早老症を疑って解析したところ、Lamin 遺伝子の exon11 に G608G (GGT>GGC) hetero 変異が同定された。また、末梢血を用いた解析では明かなテロメア長異常はなかった。以上より、古典的 Hutchinson - Gilford Progeria Syndrome (HGPS)と診断した。現在、Farnesyltransferase inhibitors を用いた治療適応などを検討中である。

新生児期から輸血をうける DKC などの IBMFS 患児に対する輸血開始時期を検討するため、血清 prohepcidin 値を測定し動態を検討した。生理的に出生時には低く、生後後 1 か月までに増加することを確認できた。

#### D. 考察

免疫不全症と造血不全症を合併する症例、皮膚異常を呈する症例を中心に DKC/HHS を疑って自験例の解析を進めた。古典的 HGPS が 1 例診断されたが、まだ遺伝子解析による DKC/HHS 確定新規例はない。テロメア長（同班長名古屋大小児科 小島教授）と連携して症例を集積し、多彩な DKC/HHS の診断およびスクリーニングシステムを構築したい。また輸血療法や造血細胞移植の適応と方法も検討していく。

#### E. 結論

テロメア長測定は DKC/HHS の鑑別に有用でスクリーニング検査となる可能性が高い。軽症例や非典型例を含めた症例を集積し早期診断における有用性を確立したい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Konno Y, Toki T, Tandai S, Xu G, Wang R, Terui K, Ohga S, Hara T, Hama A, Kojima S, Hasegawa D, Kosaka Y, Yanagisawa R, Koike K, Kanai R, Imai T, Hongo T, Park MJ, Sugita K, Ito E. Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 95(8):1293-9, 2010
- 2) Kitajima J, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Hara T. Serum prohepcidin concentrations at birth and one month after birth in premature infants. *Pediatric Blood & Cancer* 56(2):267-72, 2011
- 3) Takada H, Nomura A, Ishimura M, Ichiyama M, Ohga S, Hara T. NEMO mutation as a cause of familial occurrence of Behçet's disease in female patients. *Clin Genet* 78(6):575-9, 2010
- 4) Ishimura M, Ohga S, Ichiyama M, Kusuhara K, Takada H, Hara T, Takahashi M, Okamoto H. Hepatitis-associated aplastic anemia during a primary infection of genotype 1a torque teno virus. *Eur J Pediatr* 169(7): 899-902, 2010
- 5) Ohga S, Ishimura M, Yoshimoto G, Miyamoto T, Takada H, Tanaka T, Ohshima K, Ogawa Y, Imadome K, Abe Y, Akashi K, Hara T. Clonal origin of Epstein-Barr virus (EBV)-infected T/NK-cell subpopulations in EBV-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood. *J Clin Virol* 2011 (in press)

## 2. 学会発表

- 1) Ohga S: Hematopoietic stem cell transplantation for HLH/LCH, and a review of neonatal HLH in Japan. The 4th Seminar on Histiocytosis & Pediatric MDS. October 7, 2010 Seoul, Korea (invited speaker)
- 2) Ohga S: Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Education Session IV ~ HSCT for pediatric malignant diseases ~ The 15th Congress of the Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation. October 29~31, 2010 Phuket, Thailand (invited speaker)
- 3) 菅野仁、山本俊至、大賀正一、立石浩、濱田貴子、槍澤大樹、小倉浩美、藤井寿一：Diamond Blackfan 貧血に関する新規の病因候補遺伝子同定. 第 72 回日本血液学会 2010 年 9 月 24-26 日 横浜
- 4) 大賀正一、工藤寿子、足立壮一、菊地陽：小児血液疾患の基礎 第 3 回研修医（初期・後期）のための血液学セミナー 2010 年 7 月 9-11 日 大津
- 5) 北島順子、井上晋介、楠田剛、後藤貴子、金城唯宗、落合正行、高畑靖、井原健二、大賀正一、原寿郎、本荘哲：早産児における出生時と 1 生月の血清プロヘプシジン値. 52 回日本小児血液学会 2010 年 12 月 17-19 日 大阪
- 6) 石村匡崇、大賀正一、宇都宮里奈、牧村美佳、土居岳彦、井原健二、原寿郎：ステロイドパルス療法が奏功した Graves 病合併再生不良性貧血の一例. 第 52 回日本小児血液学会 2010 年 12 月 17-19 日 大阪
- 7) 大賀正一、小原明、小島勢二、菅野仁、伊藤悦朗：DBA 診療のガイドライン～現況と国際協力の可能性～ 平成 22 年度厚生

労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業研究事業 小島班「DKC の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究」伊藤班「DBA の効果的診断法の確立に関する研究」合同班会議 2010 年 9 月 4 日 名古屋

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

造血幹細胞移植プロトコールの立案

研究分担者 矢部普正 東海大学医学部基盤診療学系 再生医療科学 准教授  
研究協力者 矢部みはる 東海大学医学部基盤診療学系 臨床検査医学 准教授

**研究要旨：**先天性角化不全症に対する造血細胞移植は前処置による臓器障害やGVHDなどの合併症が重症化しやすく、特にHLA一致同胞以外の代替ドナー移植の成績は不良であり、生存例においても生活の質の低下が問題となる。われわれは前処置毒性を軽減と同時に、非血縁ドナーからの移植成績の向上を目指して新たな移植前処置の開発を試みた。放射線少線量照射、フルダラビン、シクロフォスファミド、抗胸腺細胞グロブリンを用いた前処置で、HLA不一致を含む非血縁骨髄移植を3例に施行し、生着を得て全例が生存中である。

**A. 研究目的**

先天性角化不全 (*dyskeratosis congenita*; 以下 DKC) はテロメラゼ複合体を形成する遺伝子群の異常で発症するが、テロメアの短縮を特徴とする病態は、家族性肺線維症や肝硬変にもつながることが示されている。造血障害に対しては造血幹細胞移植が行われるが、上記のような体質的特徴のために、前処置関連毒性や移植片対宿主病 (*graft-versus-host disease*; GVHD) による組織障害がしばしば重症化し、移植成績の低下や移植後の生活の質 (QOL) の低下につながっている。

われわれは 1986 年に国内最初の DKC に対する同胞間移植を施行し、生着を得て長期生存したものの、移植後 7 年 1 ヶ月で肺線維症のために死亡した症例を報告した (*Bone Marrow Transplant. 1997; 19: 389-392*)。本例を契機に前処置の検討を行い、少量の放射線照射においても肺野を遮蔽し、アルキル化剤であるシクロフォスファミドを従来半量とした。また、非

血縁ドナーを含めたあらゆる移植細胞ソースに対応する免疫抑制を得るために、フルダラビンを追加、GVHD の予防も兼ねて抗胸腺細胞グロブリン (*antithymocyte globulin*; ATG) を追加した。本前処置による非血縁骨髄移植を 3 例に施行し、1 例においては 8 年以上の長期観察によって QOL の評価を行った。

**B. 研究方法**

ドナーは全て骨髄バンクを介した非血縁ドナーであり、移植前処置は肺野、性腺、甲状腺を遮蔽した放射線胸腹部照射

(*thoracoabdominal irradiation*; TAI) 3Gy (day -6)、フルダラビン 25 mg/m<sup>2</sup> x 4 (day -5 ~ day -2)、シクロフォスファミド 750 mg/m<sup>2</sup> x 4 (day -5 ~ day -2)、ATG 1.25 mg/kg x 4 (day -5 ~ day -2) にて行い、day 0 を移植日とした。GVHD 予防は短期メソトレキセート (15 mg/m<sup>2</sup>; day +1, 10 mg/m<sup>2</sup>; day +3, day +6, day +11) とタクロリムス 0.03 mg/kg/day の持続点

滴とし、HLA1 抗原不一致ドナーの場合にミコフェノール酸モフェチル 15 mg/kg/day 分 3 内服 (day +14~day +42) を追加した。

(倫理面への配慮)

前処置を含めた移植方法の説明はヘルシンキ宣言に則って患者両親へ文書を用いて行い、文書による同意を得た。

### C. 研究結果

症例 1 : 9 歳、女兒。赤血球輸血 2 回、血小板輸血 80 回施行後に HLA 一致非血縁ドナーより骨髄移植を施行した。好中球 500/ $\mu$ L 以上、血小板 2 万/ $\mu$ L 以上はそれぞれ+15 日、+27 日で STR 法では移植後 2 週よりドナータイプ 100% であった。前処置関連毒性(Bearman RRT)では肝障害、口内炎の max が grade 1 であった。急性 GVHD は grade II、慢性 GVHD は認めなかった。移植後 8 年を超えて肺 CT、肺換気血流シンチグラム、呼吸機能検査で異常を認めていない。爪は完全に消失したが、脱毛はやや緩徐となり、皮膚の網状色素沈着も進行が停止している。舌の白板は移植後 3 ヶ月で消失し、以後再発はない。

症例 2 : 6 歳、男児。赤血球輸血 0 回、血小板輸血 2 回施行後に HLA-DRB1 不一致非血縁ドナーより骨髄移植を施行した。好中球 500/ $\mu$ L 以上、血小板 2 万/ $\mu$ L 以上はそれぞれ+15 日、+22 日で STR 法では移植後 4 週よりドナータイプ 100% であった。RRT では肝障害、口内炎の max が grade 2、下痢の max が grade 1 であった。急性 GVHD は grade I、慢性 GVHD は認めなかった。

症例 3 : 5 歳、女兒。赤血球輸血 5 回、血小板輸血 2 回施行後に HLA-DR1 抗原不一致非血縁ドナーより骨髄移植を施行した。好中球 500/ $\mu$ L 以上、血小板 2 万/ $\mu$ L 以上はそれぞれ+19 日、+25 日で STR 法では移植後 4 週よりドナ

ータイプ 100% であった。RRT では口内炎のみ認め、max が grade 2 であった。急性 GVHD は認めず、慢性 GVHD については時期尚早で判定不能である。

### D. 考察

DKC に対する造血細胞移植においては、粘膜障害が重症化しやすいために、真菌を始めとする感染症の合併が多く、急性および慢性 GVHD も重症化しやすいことから、特に HLA 一致同胞以外のドナーからの移植成績が不良であり、また生存例においても肺や肝臓などの重要臓器障害や皮膚、脱毛などの容貌変化から、必ずしも QOL は良好とは言えない。

われわれの移植した 3 例は、いずれも非血縁ドナーからの移植であったが、生着は順調で問題となるような RRT を認めず、GVHD の重症化も回避できている。3 例における HLA 適合性では、1 例がアレルフルマッチ、1 例が C と DRB1 の 2 アレル不一致、1 例が DR1 抗原不一致であり、ミスマッチを含む非血縁ドナーからの移植でも安定した生着を得ることが出来た。長期生存例においては呼吸機能の悪化を認めず、比較的良好な QOL が保たれている。以上より、本前処置は DKC に対する代替ドナー移植において極めて有用である可能性が示唆された。

### E. 結論

DKC に対する造血細胞移植において、TAI 3Gy、フルダラビン 25 mg/m<sup>2</sup> x 4、シクロホスファミド 750 mg/m<sup>2</sup> x 4、ATG 1.25 mg/kg x 4 による前処置は、HLA 不一致を含む代替ドナー移植の成績向上に寄与する。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表