

末梢血 58 例、臍帯血 30 例で、骨髄と末梢血が 85% を占めていた。

登録された症例の co-morbidity では、軽度および中等度の肺障害の頻度が高く (27.6%、24.3%)、続いて軽度肝障害 14.6%、感染症 9.3%、精神・神経障害 4.8%、糖尿病 (耐糖能異常) 3.6%、中等度および高度肝障害 2.8%、固形がん 2.8%であった。腎機能、心臓・血管系に関する co-morbidity を有する症例は認められなかった。

32%の症例では co-morbidity は認められずスコア 0 と評価された。それ以外の co-morbidity を認めた症例スコアの中央値は 3 であったが、スコア 3、4、5 < の症例の割合は 27%、7%、8%と、約 60% の症例のスコアは < 3 であった。

年齢、造血幹細胞ソース、移植前処置から見たスコアの分布についての検討では、年齢 50 歳未満と 50 歳以上でスコアの分布に有意差は認められなかった。また、骨髄破壊的前処置と RIST でも分布に有意差は認められなかった。しかし、臍帯血移植では骨髄・末梢血と比較しスコア 3 以上の症例の割合が有意に高かった (50%)。また、スコアと移植後の死因との間には有意な相関は認められず、スコア 0、スコア 1-2、スコア 3 以上の間で有意な差は認められなかったが、スコア 3 以上の症例では肺炎および敗血症の占める割合が高く、GVHD の占める割合が低かった。

全症例を用いた解析では、移植前 HCT-CI スコアと移植後の非再発死亡率の間には有意差は認められなかった。急性骨髄性白血病と MDS142 例の co-morbidity の分布を表 1 に示す。この群における移植前 HCT-CI スコアと移植後の非再発死亡率の間には有意差は認められず、生存率、再発率に関しても有意差は認められなかった (図 1)

D. 考察

慶應義塾大学移植チームでは、同種造血幹細胞移植を施行された 238 例を対象として、移植成績に及ぼす HCT-CI スコアの影響を検討した。HCT-CI ス

コアは、移植後 1-2 年の非再発死亡率及び生存率と有意に相関し、多変量解析の結果においても、年齢とスコアが非再発死亡率と、スコアが生存率と相関する因子であることが明らかにされた。加えて、HCT-CI スコアは移植後 1-2 年の生活の質とも相関することを明らかにした。この HCT-CI スコアの validation の結果を基に、MDS に対する同種造血幹細胞移植の成績に及ぼす移植前臓器障害 (HCT-CI スコア) の影響について検討した。今回の調査で症例を登録した施設では、臓器障害の点では、一部の施設を除いて、比較的慎重に移植症例が選択されおり、全国データとの患者背景及び移植成績の違いをある程度説明すると考えられた。生存率で見た場合、HCT-CI スコアが高い症例においては生存率が低下することが明らかとなった。高齢者の限った解析でも同様の傾向が認められたが、症例数が少なく有意な差は認められなかった。この結果からは、移植前臓器障害を有する症例においては、RIST を選択することの妥当性が示唆された。引き続き HCT-CI スコアと非再発死亡率、生存率との相関を多変量解析で明らかにするとともに、PS を用いて HCT-CI スコアが移植後比較的早期の生活の質に及ぼす影響についても明らかにする必要があると考えられた。

この結果を受けて、今回の前向き臨床試験を実施したが、結果は欧米で頻用される HCT-CI スコアは、本邦の移植後非再発死亡の予測には、必ずしも有用でないことが明らかにされた。これに関しては、その理由としては、支持療法の進歩、移植医療の多様化 (幹細胞ソース、前処置、適応疾患など) に加えて、各 co-morbidities の重み付け (scoring) の本邦における妥当性などが示唆された。確かに慶應の後方視的検討では、腎障害のスコアを modify することで、有意な相関が得られたが、original なスコアでは有意な差は認められなかった。最近では、Barbara が 0-3、4-5、5< とスコアリングを変更する flexible HCT-CI を提唱している。確かに、欧米で報告された co-morbidity の頻度と、この研究

で確認された co-morbidity には明らかな相違があり、今後は、新たなスコアリングやフェリチンなどの指標を加えた新たな予測システムを検討する必要があると考えられた。

E. 結論

欧米で用いられている HCT-CI スコアは、本邦の急性骨髄性白血病・MDS に対する同種造血幹細胞移植後の非再発死亡の予測には有用でないことが示唆された。今後は我が国の現状に合った臓器障害のスコアリングを検討する必要がある。

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（予定を含む。）

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

造血障害を来す先天性疾患患者からの疾患特異的 iPS 細胞の樹立

研究分担者：中畑龍俊（京都大学 iPS 細胞研究所・特定拠点教授）

研究協力者：前川直也、大嶋宏一、丹羽明、斎藤潤（京都大学 iPS 細胞研究所）

矢部みはる、矢部普正（東海大学小児科）

研究要旨

正常なヒト iPS 細胞からの安定した赤血球、好中球、単球、巨核球などへの血球分化系を構築した。先天性造血障害を持つ患者の皮膚線維芽細胞から疾患特異的な iPS 細胞の樹立を開始したが、Fanconi 貧血（FANCA）と細網異型性症では標準的な方法で iPS 細胞を樹立することは困難であった。新たな方法での樹立を検討した。

A. 研究目的

小児期の骨髄不全の多くは先天要因を有する先天性骨髄不全（inherited bone marrow failure: iBMF）である。ほとんどの疾患で遺伝子異常は明らかになってきたが、その病態の多くは解っていない。一方、患者由来の細胞を用いた iPS 細胞は、様々な組織に分化でき、iPS 細胞からの目的とする細胞への分化過程を詳細に解析できることから、造血障害を来す疾患（特に先天性の造血障害）の病態解析に極めて有用だと考えられる。

本研究では、造血障害をきたす様々な疾患の患者さんから iPS 細胞の樹立を試みる。iPS 細胞化が困難な造血障害患者から iPS 細胞を樹立する方法を確立する。樹立した iPS 細胞を用いて、造血障害の病態を解析し、新規治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

正常ヒト iPS 細胞から安定して血球系へ分化させる培養法を確立するため、血清やフィーダー細胞の有無、培養液の種類、サイトカインの種類と添加時期などについて検討した。

各種先天性造血障害を持つ患者の皮膚を生検により採取し、培養にて線維芽細胞のストックを作

成した。iPS 細胞の樹立は、標準的手法である 4 因子（Oct3/4, Klf4, c-Myc, Sox2）をレトロウイルスベクターやセンダイウイルスベクターで導入する方法でおこなった。この方法で樹立不能な例では最近開発されたエピゾーマルベクターを試みた。また、樹立困難例では線維芽細胞段階で遺伝子修復後、iPS 細胞の樹立を試みた。

（倫理面への配慮）

本研究は、疾患を有する患者さんから検体を頂き iPS 細胞を作成して行う研究であるため、患者さんの同意・協力を必要とする研究である。また、作成する iPS 細胞を用いた疾患解析においては、遺伝子解析が必須であり、個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究である。この 2 点に対して、京都大学医学部医の倫理委員会に、「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」および「ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」の 2 申請を行い、承認を得た。本研究においては、文書による IC の取得などその内容を忠実に順守して行った。患者の遺伝子情報の取り扱いに際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する

倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿って、人権及び利益の保護について、十分配慮しながら実験を行った。動物使用に関しては、動物愛護上の配慮に基づいて、苦痛の軽減、安楽死等に配慮し研究を行った。遺伝子組み換え動物はカルタヘナ法を順守して扱った。組み換え DNA 実験については、“組み換え DNA 実験指針”に基づき、研究計画が同指針に示されている基準に適合することを確認したうえで、計画の申請を京都大学に対して行い、承認を受けた後、規定されている封じ込め手段を適切に行った。

C. 研究結果

ヒト iPS 細胞から安定した分化系を構築するため、フィーダーフリー、無血清の二次元培養で血球を分化させる系を開発した。正常ヒト iPS 細胞から血球の発生過程を模倣する形で中胚葉分化、血液、血管内皮共通の母細胞であるへマンジオブラストを経て各種血液細胞が産生される系を構築できた。赤芽球、赤血球、好中球、単球・マクロファージ、巨核球など様々な血球が産生され、それらの多くは正常な機能を有していた。患者の病態解析に使用できる可能性が示唆された。

Fanconi 貧血 (FANCA)、Kostmann 症候群、細網異形性症、などの先天性造血障害を持つ患者から皮膚生検後、培養にて線維芽細胞のストックを作成した。

Kostmann 症候群患者では、レトロウイルスベクターを用いた標準的手法で線維芽細胞から iPS 細胞が樹立された。一方、Fanconi 貧血 (FANCA)、細網異形性症では標準的な方法で iPS 細胞を樹立することは困難であった。これら症例に対しては、最近開発されたエピゾーマルベクターを用いた方法を試みた。まだ不完全ではあるが iPS 細胞様のコロニーが観察されている。現在、線維芽細胞の段階で遺伝子修復してから iPS 細胞樹立を行い、樹立後修復遺伝子を消去する検討も開始している。

D. 考察

以上のように血球分化系とその評価に成功している。さらに、正常な機能を持った赤血球 (酸素運搬能)、好中球 (遊走能や貪食能、殺菌能)、単球系細胞 (貪食能、抗原提示能など)、巨核球などの細胞を産生することに成功した。今後、患者由来 iPS 細胞を用いて血球分化を行い、障害を受けている分化段階の同定、起っている異常の分子メカニズムを明らかにする予定である。

【E. 結論】

正常ヒト iPS 細胞から中胚葉分化、へマンジオブラストを経て各種血液細胞が産生される系を構築した。産生される血球の多くは正常な機能を有していた。Fanconi 貧血、Kostmann 症候群、細網異形性症などの先天性造血障害を持つ患者から疾患特異的な iPS 細胞の樹立を開始し、極めて樹立困難な疾患の存在が明らかとなってきた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Morishima T., Watanabe K., Niwa A., Fujino H., Matsubara H., Adachi S., Uemori H., Nakahata T., Heike T.: Neutrophil differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *J. Cell. Physiol.* 2011;226(5):1283-1291
- Heike T., Saito M., Nishikomori R., Yasumi T., Nakahata T.: Autoinflammatory diseases—a new entity of inflammation. *Inflammation and Regeneration* 2011;31:125-136
- Yamanaka Y., Kitano A., Takao K., Prasansuklab A., Mushiroda T., Yamazaki K., Kumada T., Shibata M., Takaoka Y., Awaya T., Kato T., Nakahata T., Heike T.: Inactivation of fibroblast growth factor binding protein 3 causes anxiety-related behaviors. *Mol. Cell. Neurosci.* 2011;46:200-212
- Kamio T., Ito E., Ohara A., Kosaka Y., Tsuchida M., Yagasaki H., Mugishima H., Yabe H., Morimoto A., Ohga S., Muramatsu H., Hama A., Kaneko T., Nagasawa M., Kikuta A., Osugi Y., Bessho F., Nakahata T., Tsukimoto I., K

- ojima S.: Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematologica* 2011;96: 814-819
- Yoshida N., Yagasaki H., Hama A., Takahashi Y., Kosaka Y., Kobayashi R., Yabe H., Kaneko T., Tsuchida M., Ohara A., Nakahata T., Kojima S.: Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica* 2011;96: 771-774
 - Kawagoe S., Higuchi T., Xing-Li M., Shimada Y., Dhimizu H., Fukuda T., Chang H., Nakahata T., Fukada S., Ida H., Ohashi T., Eto Y.: Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells derived from a murine model of Pompe disease and differentiation of Pompe-iPS cells into skeletal muscle cells. *Mol. Genet. Metab.* 2011;104: 123-128
 - Wakao S., Kitada M., Kuroda Y., Shigemoto T., Matsuse D., Akashi H., Tanimura Y., Tsuchiyama K., Kikuchi T., Goda M., Nakahata T., Fujiyoshi Y., Dezawa M.: Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cells are a primary source of iPS cells in human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011;108:9875-9880
 - Niwa A., Heike T., Umeda K., Oshima K., Kato I., Sakai H., Suemori H., Nakahata T., Saito M.: A novel serum-free monolayer culture for orderly hematopoietic differentiation of human pluripotent cells via mesodermal progenitors. *PLoS ONE* 2011;6(7):e22261.
 - Murata Y., Yasumi T., Shirakawa R., Izawa K., Sakai H., Abe J., Tanaka N., Kawai T., Oshima K., Saito M., Nishikomori R., Ohara O., Ishii E., Nakahata T., Horiuchi H., Heike T.: Rapid diagnosis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHL3) by flow cytometric detection of intraplatelet Munc 13-4 protein. *Blood* 2011;118: 1225-1230
 - Yahata N., Asai M., Kitaoka S., Takahashi K., Asaka I., Hioki H., Kaneko T., Maruyama K., Saido T.C., Nakahata T., Asada T., Yamanaka S., Iwata N., Inoue H.: Anti-Ab Drug Screening Platform Using Human iPS Cell-Derived Neurons for the Treatment of Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 2011;6(9): e25788.
 - Kato I, Niwa A, Heike T, Fujino H, Saito MK, Umeda K., Hiramatsu H., Ito M., Morita M., Nishinaka Y., Adachi S., Ishikawa F., Tatsutoshi Nakahata T.: Identification of Hepatic Niche Harboring Human Acute Lymphoblastic Leukemic Cells via the SDF-1/CXCR4 Axis. *PLoS ONE* 2011; 6(11): e27042.
 - Tanaka N., Nishikomori R., Saito M., Izawa K., Sakuma M., Morimoto T., Kambe N., Watanabe S., Oshimura K., Ohara O., Goldbach-Mansky R., Aksentijevich I., Arostegui J.I., Yague Jim Joost F., van Gijn M.E., Saint-Basile G., Pontillo A., Kawai T., Yasumi T., Nakahata T., Horiuchi H., Heike T.: High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: the results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3625-3632
 - Hiejima E., Komatsu H., Takeda Y., Sogo T., Inui A., Okafuji I., Nishikomori R., Nakahata T., Fujisawa T.: Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: Report of two cases. *J. Pediatr. Child Health* in press.
 - Sakai H., Okafuji I., Nishikomori R., Abe J., Izawa K., Kambe N., Yasumi T., Nakahata T., Heike T.: The CD40-CD40L axis and INF-g play critical roles in Langerhans giant cell formation. *Int. Immunol.* in press.
 - Izawa K., Hijikata A., Tanaka N., Kawai T., Saito M.K., Goldbach-Mansky R., Aksentijevich I., Yasumi T., Nakahata T., Heike T., Nishikomori R., Ohara O.: Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing. *DNA Res.* in press.
 - 中畑龍俊: iPS細胞は長寿へ導く夢のタイムマシンである (特集02 カラダを再生する画期的な細胞の誕生) . *Back Up* 2011;30:8-12
 - 中畑龍俊: 小児医療をめぐる最先端医学iPS細胞を用いた今後の医療. (特集 小児医療の最先端—これからの新たな展望—) *東京小児科医会報* 2011;29 (3) : 26-33
 - 中畑龍俊: iPS細胞の臨床応用の展望. *BI O Clinica* 2011;26 (9):16-17
 - 中畑龍俊: 疾患特異的iPS細胞を用いた遺伝子治療・個別化医療. *小児科* 2011;52 (12) :1743-1749
 - 中畑龍俊: 対談「血液および血液疾患を語る(22) 造血幹細胞の体外増幅—iPS細胞の応用も含めて—」. *最新医学* (第66巻第1号) 2011;123-132
 - 大封智雄、渡邊健一郎、加藤格、瓜生久美子、徳舛麻友、梅田雄嗣、松原央、足立壮

一、岡本晋弥、上本伸二、中畑龍俊：治療前に胸水を伴ったWilms腫瘍の一女兒例。小児がん（第48巻第1号）2011;28-31

- 中畑龍俊：幹細胞に魅せられて。（リレー随想）小児科臨床（第64巻第7号）2011;1638(70)-1645(77)
- 加藤元博、真田昌、加藤格、佐藤康晴、滝田順子、竹内賢吾、丹羽明、陳玉彦、中崎久美、野本順子、朝倉義崇、赤塚美紀、林泰秀、森啓、五十嵐隆、黒川峰夫、千葉滋、森茂郎、石川雄一、岡本康司、飛内賢正、中釜斉、中畑龍俊、吉野正、小林幸夫、小川誠司：B細胞性悪性リンパ腫におけるA20の遺伝子変異による不活性化。臨床血液2011;Vol.52 No.6:313-319

2. 学会発表

- 中畑龍俊：特別講演：iPS細胞を用いた今後の医療。第60回日本医学検査学会 2011年6月5日 東京国際フォーラム、東京
- 中畑龍俊：特別講演：小児疾患におけるiPS細胞の応用。第53回日本小児血液・がん学会学術集会 2011年11月25～27日（25日）ベイツ文化ホール、前橋市
- 中畑龍俊：iPS細胞を用いた今後の医療。第60回日本医学検査学会（市民公開講座）2011年6月6日 東京国際フォーラム、東京
- 中畑龍俊：教育講演：疾患特異的iPS細胞を用いた今後の医療。第28回日本医学会総会 2011年9月17-18日（18日）東京国際展示場、東京
- 中畑龍俊、伊藤守：再生医療の基礎研究に有用なヒト化動物。第57回日本実験動物学会総会 シンポジウム3（テーマ：再生医療の幕を開く動物実験）5月14日 京都テルサ、京都
- Tatsutoshi Nakahata: Various clinical applications of human induced pluripotent stem cells. (Keynote Lecture) 2011 International Symposium on Recent Advances in Pluripotent Stem Cells & 7th Annual Meeting of Taiwan Society for Stem Cell Research 2011年10月1日 Taipei Medical University (Taiwan)
- 栗屋智就、加藤竹雄、柴田実、中畑龍俊、平家俊男：ヒトES/iPS細胞から骨格筋への分化誘導と筋疾患への応用。第114回日本小児科学会学術集会 2011年8月12-14日（13日）（口演）グランドプリンスホテル新高輪、東京
- 田中孝之、斎藤潤、西小森隆太、平家俊男、中畑龍俊：患者特異的iPS細胞を用いたCINCA症候群体細胞モザイクでの病態の再現と解析。第114回日本小児科学会学術集会 2011年8月12-14日（14日）（口演）グランドプリンスホテル新高輪、東京
- 酒井秀政、岡藤郁夫、西小森隆太、阿部純也、八角高裕、中畑龍俊、平家俊男：Langhans型巨細胞の形成にはCD40-CD40Lシグナルが必須である。第114回日本小児科学会学術集会 2011年8月12-14日（13日）（ポスター）グランドプリンスホテル新高輪、東京
- 田中尚子、井澤和司、斎藤潤、作間未織、大嶋宏一、小原収、西小森隆太、森本剛、中畑龍俊、平家俊男：NLRP3体細胞モザイクはCINCA症候群の25%以上に認められる。第114回日本小児科学会学術集会 2011年8月12-14日（13日）（ポスター）グランドプリンスホテル新高輪、東京
- Daisuke Hasegawa, Xiaojuan Chen, Shinsuke Hirabayashi, Shizuka Watanabe, Yuhji Zaike, Masahiro Tsuchida, Atsuko Masunaga, Ayami Yoshimi, Asahito Hama, Seiji Kojima, Masafumi Ito, Yasushi Ishida, Tatsutoshi Nakahata, Atsushi Manabe: Refractory Cytopenia of Childhood(RCC):A prospective study using a central review by the JSPH. 第73回日本血液学会学術集会 2011年10月14-16日（14日）名古屋国際会議場、名古屋市
- Miyuki Tsumura, Satoshi Okada, Hidetoshi Sakai, Ryuta Nishikomori, Shin'ichiro Yasunaga, Motoaki Ohtsubo, Toshio Heike, Tatsutoshi Nakahata, Yoshihiro Takihara, Masao Kobayashi: Identification of a novel type of AD-STAT1 deficiency with mutations in the SH2 domain. 第73回日本血液学会学術集会 2011年10月14-16日（15日）名古屋国際会議場、名古屋市

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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」

臨床調査個人票による再生不良性貧血の基本的疫学特性の観察

研究分担者：太田晶子（埼玉医科大学医学部公衆衛生学・講師）

研究協力者：島田直樹（昭和大学医学部公衆衛生学・准教授）

研究要旨

臨床調査個人票（個人票）を利用し、再生不良性貧血の基本的疫学特性を明らかにした。最近の新規受給者の全数は年間約 1,200～1,700 と推計された。個人票入力率が 79%と最も高い 2009 年度データを用いて基本的臨床疫学特性を観察した。性比（女/男）は約 1.5、小児では 1 に近い。年齢分布は、2 峰性（30 歳代、65～79 歳にピーク）、男が女より 5 歳ほど若い。発病年齢のピークは、10～20 歳代と 60 歳代で、現在年齢より 10 歳ほど若い。病型分布は、新規で特発性 90.6%、2 次性 2.4%、特殊型 4.9%を占める。重症度は、新規では Stage3、4、5（やや重症、重症、最重症）が約 60%を占め、更新ではこれらは少なく約 17%である。発病後 1 年未満では Stage4、5（重症、最重症）が 50%を占め、1 年以降、2 年以降と経過とともに重症は少なくなり、発病後 3 年以降では変化が少ない。個人票は、再生不良性貧血の疫学特性を全国規模で経年的に把握できる貴重な情報源であり、今後も有効活用が望まれる。

A. 研究目的

患者数の把握とその疫学特性の把握は疾病対策の基本である。再生不良性貧血は、厚生労働省により特定疾患治療研究事業として医療受給対象疾患に指定されている。臨床調査個人票（個人票）は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者（医療受給者）の基本的臨床情報を得ることができる。個人票は、本来、治療研究のために利用されるべきものとして作られているが、電子入力が行われるまではその利用が難しかった。しかし 2003 年度以来、厚生労働省によって本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となっている。

本研究は、個人票を利用し、再生不良性貧血の性、年齢、発病年齢、病型、重症度などの基本的疫学特性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2011 年 8 月現在電子入力済みの、2003 年度から 2010 年度までの再生不良性貧血の個人票を利用した。個人票は厚生労働省に文書で利用申請し、使用許可を得た。

同じ年度に新規、更新両方が入力されていた例については、新規のみ採用した。その他、同一症例が重複して入力されていた場合は 1 件のみを採用して解析した。

個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、その割合、入力率を確認することが必要である。そのための分母、受給者の全数を厚生労働省の保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）^{1)～3)} から得た。入力率は電子入力された個人票数／公表された受給者数として求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱に基づき実施した。利用したデータには、個人名、住所、受療医療機関など個人を同定できるものは含まれていない。

C. 研究結果

1) 再生不良性貧血の個人票の入力率 (2011年8月現在)

再生不良性貧血の個人票の入力率を表1に示した。入力率は2009年度が79%と最も高く、その他の年度は50~70%であった。2009年度の入力件数は7,505(新規1,015,更新6,490)であった。

2) 個人票から推計した再生不良性貧血の新規受給者の全数

再生不良性貧血の新規と更新別の入力件数と新規受給者全数の推計値を表2に示した。全体のうち新規受給者は10-15%を占めていた。ところで、受給者全数は、新規と更新の別には(厚生労働省の保健・衛生行政業務報告(衛生行政報告例)において)公表されていない。そこで、個人票の新規受給者の入力件数と表1で示した個人票の入力率から新規受給者全数を推計した。新規受給者全数は、個人票の各年の新規入力件数を各年の個人票入力率で割って算出した。新規・更新で個人票の入力率に違いはないと仮定した。最近の新規受給者全数は年間約1,200~1,700と推計された。

3) 再生不良性貧血の基本的疫学特性

再生不良性貧血の基本的疫学特性について、入力率が79%と最も高い2009年度データを解析した。

再生不良性貧血の2009年度の性別入力患者数(入力受給者数)を表3に示した。入力患者数は7,505(男3,055、女4,450)、性比(女/男)は1.46であった。

受給者の年齢分布を図1に示した。受給者の年齢は30歳代に小さなピークが認められ、50歳代

から上昇し65~79歳でピークを示した。男女ともにこのような、2峰性の分布を示すが、2つのピークともに男の方が5歳程若くなっている。性差についてみると、小児、若年では性差はあまりないが、35歳以降、年齢が高くなるに従い高齢では女が多くなって性比(女/男)は高くなっている。

発病年齢分布を図2に示した。発病年齢は10~20歳代と60歳代に明確なピークを示した。これらは現在年齢分布よりも10歳ほど若くなっている。発病年齢の性差を図3に示した。全体、新規とも男より女で高齢で発病する者の割合が高い。全体と新規における発病年齢分布の違いを図4に示した。男女とも全体よりも新規で発病年齢が高い者が多いことが分かる。

病型分布を表4に示した。病型は、新規で特発性90.6%、2次性2.4%、特殊型4.9%であった。特発性は更新では83.4%を占める。特殊型の内訳を性年齢別に表5に示した。肝炎後は男に多く若年に多い。PNH症候群をとまなうものは、女に多く、高年に多い。Fanconi貧血は若年に多い。

重症度分布を新規・更新別に図5に示した。重症度は、新規ではStage3、4、5(やや重症、重症、最重症)が61.1%を占め、治療後の更新患者ではこれらは16.5%と少なくなっている。発病後期間別の重症度を図6に示した。発病後1年未満ではStage4、5(重症、最重症)が50%を占めるが、1年以降、2年以降と経過とともに速やかに重症は少なくなり、発病後3年以降では変化が少ない。重症度分布を新規・更新別、性年齢別に図7に示した。新規をみると、重症度分布に性差は認められないが、20歳未満では重症がやや多い。

D. 考察

受給者数(全数)は、新規と更新の別には公表されていない。今回、個人票の入力件数と入力率をもとに、新規受給者全数を推計することができた。最近の新規受給者全数は年間約1,200~1,700と推計された。新規受給者数は新規発症数、罹患数

をそのまま示すものではないが、その新発症数を反映する値であると考えられることは可能であろう。

患者の年齢分布、特に発病年齢分布は、個人票の解析によって明らかになる貴重な情報であると考えられる。しかし、これらは現在受給中の患者についてのものであり、発病後（受給開始後）死亡あるいは改善によって受給中止した患者は含まれていないことに注意すべきである。また、初めから受給を受けない患者も含まれていない。

重症者の割合は、発病後（治療後）の時間経過と共に大きく減少している。これは、重症の者が治療により軽快しているということを示唆するとともに、重症の者が死亡してぬけた、あるいは軽快して受給者でなくなったことも考えられ、留意を要する。

今後の課題として、重症度と臨床所見との関連の検討や重症度の（個人の）変化に関連する要因の検討を行うことが考えられる。しかし、現在の受給者の臨床調査個人票データベースは、各症例を経年的にリンケージしていくことは可能であるが、受給中止者の中止理由（死亡、軽快など）が把握されていないため、限界があると考えられる。

今回、最新（2009年度）の受給者の基本的疫学特性を示したが、今後これらの経年変化についても観察すると有用である。

個人票は、再生不良性貧血の疫学特性を全国規模で経年的に把握できる貴重な情報源であり、今後も有効活用が望まれる。

E. 結論

臨床調査個人票を利用し、再生不良性貧血の基本的疫学特性を明らかにした。

文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：地域保健・老人保健事業報告（地域保健編）（平成15年度）
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）（平成16、17、18、

19、20年度）

3) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：衛生行政報告例（平成21、22年度）

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（予定を含む。）

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

表 1. 再生不良性貧血の臨床調査個人票入力率（2011年8月現在）

年度	入力件数 ①	全受給者数* ②	入力率 ①/②	登録者証所 持者数③	②+③
2003	6,956	9,680	0.72	823	10,503
2004	6,162	9,173	0.67	1,336	10,509
2005	5,835	8,997	0.65	1,825	10,822
2006	5,081	9,010	0.56	2,149	11,159
2007	4,487	9,162	0.49	2,515	11,677
2008	4,954	9,301	0.53	2,714	12,015
2009	7,505	9,479	0.79	2,914	12,393
2010	4,494	9,417	0.48	2,952	12,369

*：全受給者数及び登録者証所持者数は保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）^{1)～3)} から得た。

表 2. 再生不良性貧血の臨床調査個人票の新規・更新別入力件数と新規受給者の全数の推計

年度	入力件数 合計	新規		更新		入力率 ②	新規推計値* ①/②
		n ①	%	n	%		
2003	6,956	448	6.4	6,508	93.6	0.72	623
2004	6,162	719	11.7	5,443	88.3	0.67	1,070
2005	5,835	852	14.6	4,983	85.4	0.65	1,314
2006	5,081	667	13.1	4,414	86.9	0.56	1,183
2007	4,487	662	14.8	3,825	85.2	0.49	1,352
2008	4,954	791	16.0	4,163	84.0	0.53	1,485
2009	7,505	1,015	13.5	6,490	86.5	0.79	1,282
2010	4,494	858	19.1	3,636	80.9	0.48	1,798

*新規受給者の全数の推計値

表 3. 再生不良性貧血 2009 年度受給者（入力件数：2011年8月現在）、性別、新規・更新別

	合計	新規	更新
合計	7,505	1,015	6,490
男	3,055	457	2,598
女	4,450	558	3,892
性比(女/男)	1.46	1.22	1.50

図1. 再生不良性貧血 2009 年度受給者の年齢分布、性別

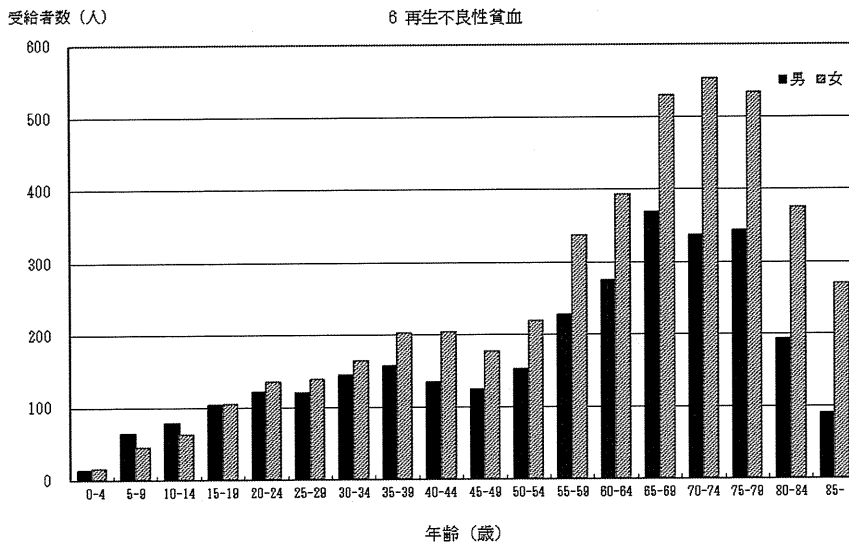


図2. 再生不良性貧血 2009 年度受給者の発病年齢分布、性別

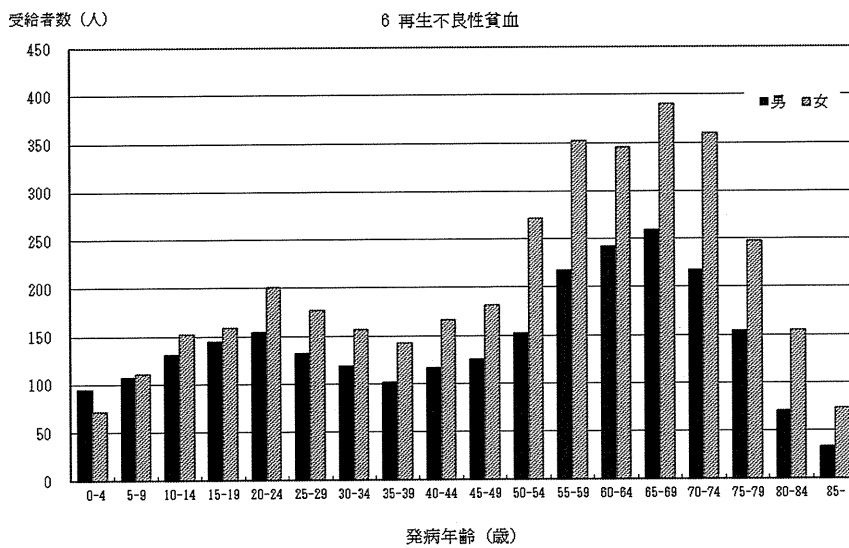


図3. 再生不良性貧血 2009 年度受給者の発病年齢分布 (全体、新規)、性別

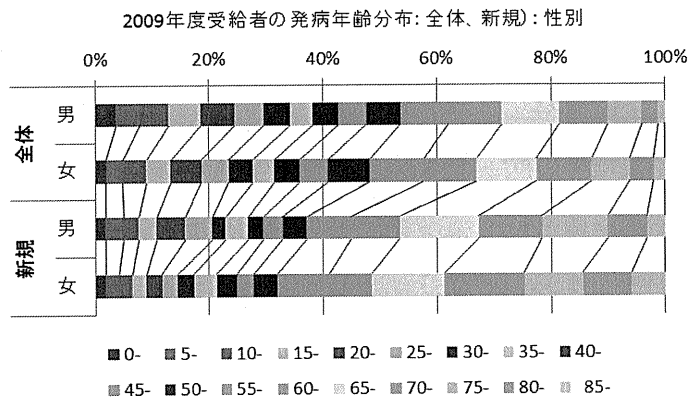


図4. 再生不良性貧血 2009 年度受給者の発病年齢分布：全体、新規

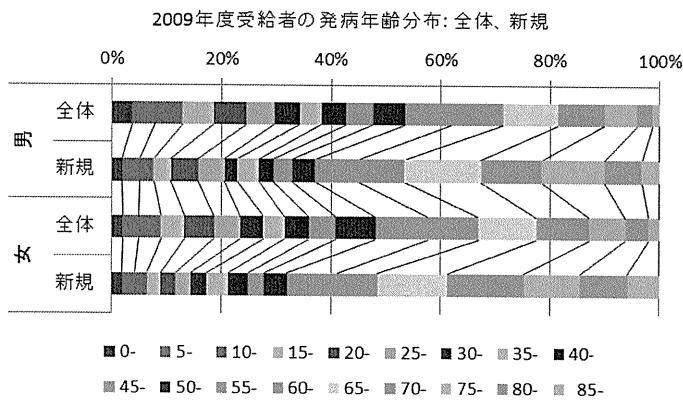


表4. 再生不良性貧血の病型分布、新規・更新別、性、年齢別、2009 年度受給者

	新規						更新							
	計	病型				計	病型							
		1特発性		2二次性			3特殊型		1特発性		2二次性		3特殊型	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
合計	1,015	920	90.6	24	2.4	50	4.9	6,490	5,412	83.4	85	1.3	479	7.4
性														
男	457	404	88.4	13	2.8	27	5.9	2,598	2,136	82.2	41	1.6	213	8.2
女	558	516	92.5	11	2.0	23	4.1	3,892	3,276	84.2	44	1.1	266	6.8
年齢														
0~19	85	74	87.1	-	-	8	9.4	399	301	75.4	3	0.8	60	15.0
20~39	140	116	82.9	4	2.9	15	10.7	1,044	833	79.8	9	0.9	115	11.0
40~59	180	167	92.8	6	3.3	9	5.0	1,395	1,169	83.8	14	1.0	109	7.8
60~	610	563	92.3	14	2.3	18	3.0	3,652	3,109	85.1	59	1.6	195	5.3

*病型は複数選択

表5. 特殊型の内訳、性、年齢別、2009 年度受給者

	合計		肝炎後		再生不良性貧血-PNH症候群		Fanconi貧血		その他		不明	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	529	100	104	19.7	316	59.7	43	8.1	48	9.1	18	3.4
性												
男	240	100	60	25.0	131	54.6	21	8.8	19	7.9	9	3.8
女	289	100	44	15.2	185	64.0	22	7.6	29	10.0	9	3.1
年齢												
0~19	68	100	33	48.5	1	1.5	24	35.3	8	11.8	2	2.9
20~39	130	100	39	30.0	64	49.2	17	13.1	6	4.6	4	3.1
40~59	118	100	17	14.4	90	76.3	1	0.8	8	6.8	2	1.7
60~	213	100	15	7.0	161	75.6	1	0.5	26	12.2	10	4.7

図5. 再生不良性貧血の重症度分布、新規・更新別、2009年度受給者

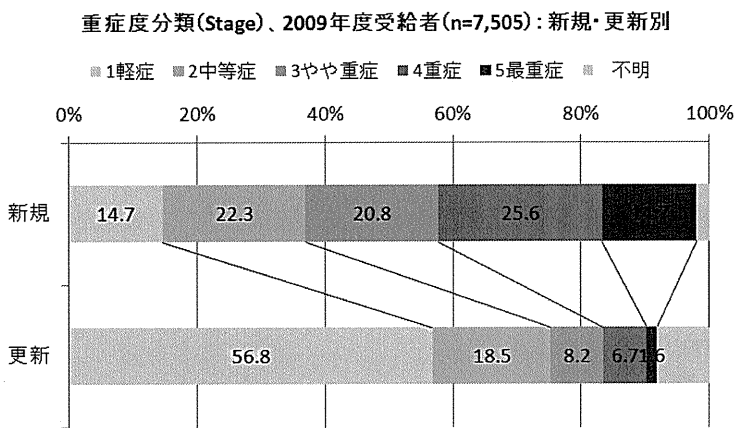


図6. 再生不良性貧血の重症度分布、発病後期間別、2009年度受給者

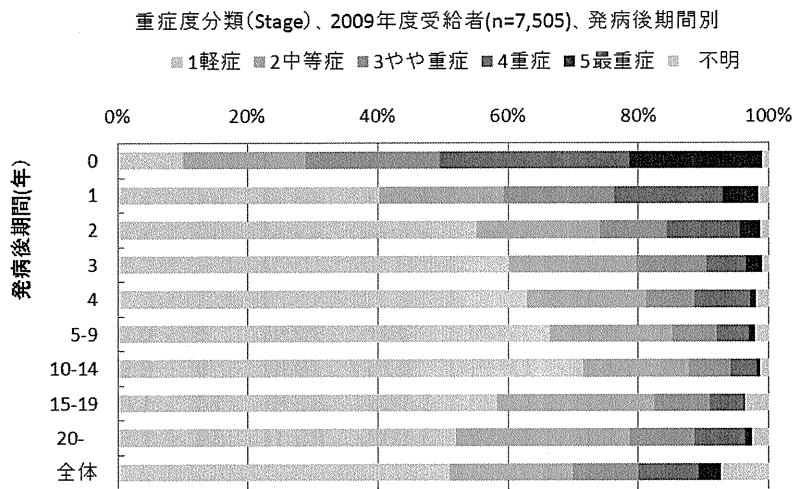
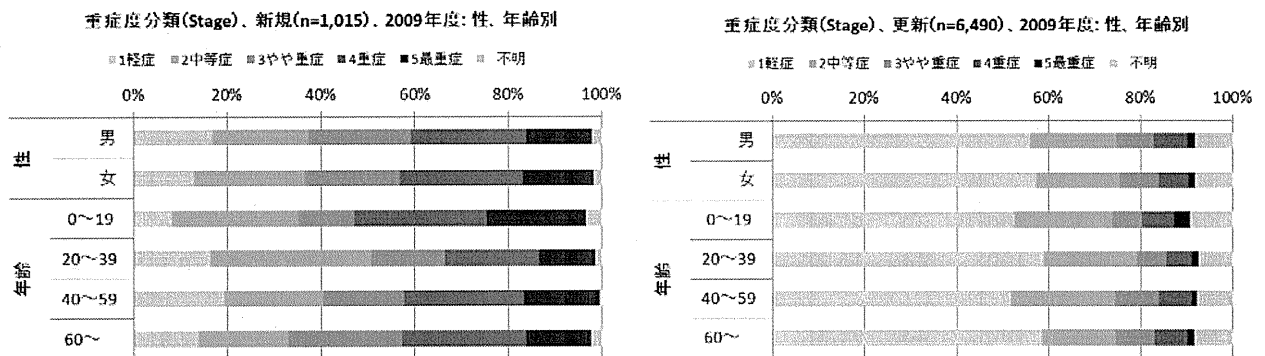


図7. 再生不良性貧血の重症度分布、性・年齢別、新規・更新別、2009年度受給者



III. 研究協力者報告書

移植片対宿主病が骨髄における造血およびその微小環境に及ぼす影響の検討

研究協力者： 今村雅寛（北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野・教授）
白鳥聡一（北海道大学病院血液内科・医員）
庄野雄介（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center・Research Fellow）
松野吉宏（北海道大学病院病理部・教授）

研究要旨 同種造血細胞移植後におこる移植片対宿主病は急性型、慢性型ともに約半数の移植症例にみられ、種々の臓器・組織を障害する克服すべき合併症のひとつである。移植片対宿主病のマウスモデルにおいては骨髄に対する急性移植片対宿主病も存在しており、造血不全による汎血球減少および遷延化する重度の B 細胞障害が認められた。その機序のひとつとして、骨芽細胞の障害が確認された。そこでヒト同種造血細胞移植後においても、同様の現象が認められるか否かを、骨髄生検により検討したところ、慢性移植片対宿主病で骨芽細胞の減少と血球減少を認めた症例が存在し、マウスにおける骨髄に対する移植片対宿主病と同じ現象と考えられる。

A. 研究目的

移植片対宿主病のマウスモデルと同様の骨髄に対する障害が、ヒトの同種造血細胞移植後にも認められるか否かを検討することを目的とした。

B. 研究方法

北海道大学病院において同種造血細胞移植を受けた症例のうち同意を得られた 28 症例で、骨髄生検を施行後、HE 染色、CD56 染色にて骨芽細胞を同定し、臨床経過、血球の推移と併せて検討した。

（倫理面への配慮）北海道大学病院倫理委員会の承認を得て「移植片対宿主病が骨髄における造血およびその微小環境に及ぼす影響の検討」の臨床研究を遂行しており、該当症例に不利益ならびに負担とならないように心がけている。

C. 研究結果

今回検討した 28 症例の 49%で急性移植片対宿主病がみられ、**grade I** は 28.5%、**grade II** は 25.0%で、それ以上の重症度は認められなかった。急性 GVHD によると思われる血球減少を呈した症例はいなかった。慢性移植片対宿主病は 41.8%にみられ、限局型 10.7%、広範囲型 31.5%であった。慢性移植片対宿主病によると思われる血球減少は 2 例（限局型と慢性型各 1 例）に認められ、骨髄生検において骨芽細胞の減少を認めた。

D. 考察

マウスと異なり、急性移植片対宿主病で骨芽細胞障害が見られなかった理由として、重症度が軽いものが多かったためと考えられるが、慢性型移植片対宿主病では骨髄に対する移植片対宿主病が限局型と慢性型で、各 1 例ずつ認められており、**grade III**

および IV の重症型の急性移植片対宿主病で骨芽細胞障害が誘導されるか否かはまだ明らかではない。今後、さらなる症例の蓄積を待って、これについての結論を得て行く予定である。

E. 結論

移植片対宿主病マウスモデルにおけると同様に、ヒト同種造血細胞移植後に骨髄に対する移植片対宿主病が誘導され、骨芽細胞障害と血球減少が認められることが示唆されたしかし、ヒトでは急性型移植片対宿主病で骨髄に対する移植片対宿主病が認められるか否かは今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shono Y, Ueha S, Wang Y, Abe J, Kurachi M, Matsuno Y, Sugiyama T, Nagasawa T, Imamura M, and Matsushima K: Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche following MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2010; 115 (5401-5411)
2. 庄野雄介、上羽悟史、今村雅寛、松島網治: GVHD の標的としての造血ニッチ. *血液・腫瘍科* 2010; 61(737-745)
3. 今村雅寛、庄野雄介: 造血ニッチと GVHD. *血液フロンティア* 2011; 21 (100-103)
4. 今村雅寛、庄野雄介: GVHD による造血障害の機序. *臨床免疫・アレルギー*

一科 2011; 56 (326-330)

5. 庄野雄介、今村雅寛、上羽悟史、松島網治: 骨髄 GVHD による造血ニッチの障害. *Annual Review 血液* 2012 高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉讓、小島勢二編集 中外医学社 (東京) (31-40)

2. 学会発表

1. 庄野雄介、上羽悟史、松島網治、今村雅寛: Bone marrow graft-versus-host disease: Destruction of donor hematopoietic niche by CD4⁺ T cells. 第 32 回日本造血細胞移植学会総会、2010 年 2 月 19 日~20 日、浜松市
2. 庄野雄介、上羽悟史、松島網治、今村雅寛: Bone marrow GVHD: Destruction of bone marrow osteoblastic niche mediated by donor CD4⁺ T cells. 第 72 回日本血液学会学術集会、2010 年 9 月 24 日~26 日、横浜市

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

閉経に伴って血小板数の正常化を認めた MPL 変異陽性の本態性血小板血症 (ET) の 1 症例

研究協力者：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 再生医療研究部長)

研究要旨

本態性血小板血症 (ET) は骨髄線維症 (MF) の関連疾患であり、JAK2、MPL 遺伝子の変異を高率に認める。抗血小板薬の投与のみを行っていた MPL 遺伝子変異 (MPL-W515-P518delinsKT) を有する ET 患者の経過中に血小板数の正常化 (自然寛解) を認めた。血小板が正常化した時点の末梢血顆粒球においては MPL 変異が消失していた。この症例は初診時より過多月経に伴う鉄欠乏性貧血を合併し鉄剤投与を受けていたが、閉経と同時期に貧血の改善と血小板の正常化が認められた。この症例においては月経に伴う何らかの外的な要因が MPL 遺伝子変異を獲得した造血細胞の増殖に関与していた可能性が考えられた。

A. 研究目的

本態性血小板血症 (ET) は骨髄線維症 (MF) の関連疾患であり、JAK2、MPL 遺伝子の変異が高率に認められる。抗血小板薬の投与のみを行っていた MPL 遺伝子変異を有する ET 患者の経過中に血小板数の正常化 (自然寛解) を認め、その機序を明らかにするために検討を行った。

B. 研究方法

症例は診断時 45 歳の女性であり、2006 年 5 月に ET と診断された。初診時より過多月経によると考えられる鉄欠乏性貧血を認め、鉄剤投与を行った。細胞減少薬は投与せず、抗血小板薬の投与のみを行った。2009 年 1 月 (血小板数 187 万/ μ l) の顆粒球を用いた遺伝子解析では JAK2-V617F は陰性であり、コドン 515 を含む部位の新規の MPL 遺伝子変異 (MPL-W515-P518delinsKT) を認めた (Ohashi, et al. Int J Hematol 2009)。2010 年 1 月に閉経となったが、貧血の改善とともに急速に血小板数が低下し、ほぼ正常値となった。

患者本人より同意を得て 2011 年 1 月 (血小板数 40 万/ μ l) に末梢血を採取した。顆粒球からゲノム DNA を抽出して MPL 遺伝子エクソン 10 のダイレ

クトシーケンス (DS) を行った。また、この変異では 6 塩基の欠失が認められることを利用したフラグメント解析 (FA) を行った。これらの結果を 2009 年 1 月に採取した検体における結果と比較した。

(倫理面への配慮)

骨髄増殖性疾患についての遺伝子解析については名古屋医療センターのヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理審査委員会で承認を受けている (研究課題名：骨髄増殖性疾患の遺伝子解析)。

C. 研究結果

血小板数が正常化した時点での顆粒球では、DS 法でも、より感度が高いと考えられる FA 法でも MPL 遺伝子の変異は認めなかった。

D. 考察

顆粒球を対象とした MPL 遺伝子の変異解析では、血小板数が 187 万/ μ l であった時点では約 60% の比率で認められた W515-P518delinsKT 変異が、血小板数が正常化した時点では検出限界以下であった。したがって、この症例における血小板数の正

常化は W515-P518delinsKT 変異を有する造血細胞の減少によるものと考えられた。

JAK2-V617F 陽性および陰性の ET 患者において、妊娠によりしばしば血小板数が低下し、分娩後に再び血小板数が増加することが報告されている (Passmoniti et al. Blood 2007)。この病態を引き起こす機序は明らかでないが、ET クローンの増殖が妊娠に伴う何らかの外的な刺激の影響を受けるためと考えられる。本症例においては初診時から過多月経と鉄欠乏性貧血が存在し、閉経と同時に貧血と血小板増多の改善を認めた。本症例における ET の自然寛解には閉経に伴う何らかの要因が関与していた可能性が考えられ、さらに本症例における MPL 変異陽性の ET クローンの増殖に当初から月経に関わる因子が影響を与えていた可能性も考えられる。

E. 結論

閉経と同時期に自然寛解となった MPL 変異陽性の ET 患者について検討した。この症例における MPL 変異陽性の ET クローンの増殖には月経に関わる因子が影響を与えていた可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y. Optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with hematopoietic malignancies: a prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (1865-1871)
- Uchida T, Ogawa Y, Kobayashi Y, Ishikawa T, Ohashi H, Hata T, Usui N, Taniwaki M, Ohnishi K, Akiyama H, Ozawa K,

Ohyashiki K, Okamoto S, Tomita A, Nakao S, Tobinai K, Ogura M, Ando K, Hotta T. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci.* 2011; 102 (1680-1686)

- Yagasaki H, Ohashi H, Ito M, Kobayashi S, Kato M, Shichino H, Chin M, Mugishima H. A novel mechanism of transplacental cancer transmission: natural killer/T-cell lymphoma in the paratesticular region is of maternal origin. *Blood* 2011; 117 (6046-6047)
- Saito H, Tomita A, Ohashi H, Maeda H, Hayashi H, Naoe T. Determination of ferritin and hemosiderin iron in patients with normal iron stores and iron overload by serum ferritin kinetics. *Nagoya J. Med. Sci.* 2012; 74 (39-49)

2. 学会発表

- Ohashi H, Ogura M, Ando K, Kobayashi Y, Uchida T, Ogawa Y, Tobinai K, Ishikawa T, Hata T, Usui N, Taniwaki M, Ohnishi K, Akiyama H, Ozawa K, Ohyashiki K, Okamoto S, Tomita A, Nakao S, Hotta T. A phase I/II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes (MDS). 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011.10.14-16, 名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

小児の骨髄異形成症候群（MDS）の研究

研究協力者：真部 淳（聖路加国際病院小児科医長）

研究要旨

RCC（Refractory cytopenia of Childhood）は、WHO2008で提起された小児特有の病型である。本年度は小児に特有の病型とされる RCC について検討した。当院で経験した RCC の症例は、8例中7例が無治療で経過観察されており、小児から成人に移行しつつある。今後、若年成人において RCC 様の疾患がみられるかどうかを調査する必要がある。また同時に、小児血液・がん学会の中央診断および追跡調査の結果を解析し、全国の症例の特徴を把握する計画が進行中である。

A. 研究目的

小児の MDS は、頻度は低く診断は難しく予後は不良な症候群である。1999年に開始された小児血液学会 MDS 委員会による中央診断を用いた前方視的登録により、500例あまりの小児例が把握されてきた。小児の MDS の大きな特徴として、先天性疾患あるいは家族性疾患が多いことがあげられるが、新たなカテゴリーに属する疾患も明らかになってきた。本研究では基礎研究のさらなる推進と治療方法の確立をめざす。本年度は小児に特有の病型とされる RCC について検討した。

B. 研究方法

RCC（Refractory cytopenia of Childhood）は、WHO2008で提起された小児特有の病型である。診断は、1）遷延する血球減少を呈し、芽球比率が骨髄にて5%未満、末梢血にて2%未満。2）貧血単独ではなく、多系統の血球減少をきたすことが多い。3）骨髄はしばしば低形成を呈する。4）異形成が2系統以上、または1系統で10%以上の細胞に認める。以上によりなされる。

本年度は当該疾患が国内にどの程度存在するかを把握することを試みた。

（倫理面への配慮）

本研究で行われる臨床試験は、

- ① ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。
- ② 調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。
- ③ 患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。
- ④ 協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

C. 研究結果

当院における RCC 症例について検討を行った。8例の患者がフォローされている。発症年齢は1歳から16歳。男児5例／女児3例。Hgb は 3.8 から 13.1、MCV は 82 から 110.7、網状赤血球数は 17,000 から 101,600、好中球数は 716 から 2576、血小板は 21,000 から 115,000 で、全例正常核型だった。赤血球輸血は2例で行われ、また免疫抑制

療法は3例（2例は Cyclosporin 単独、1例は ATG+Cyclosporin）。造血幹細胞移植を受けた症例はなかった。発症後の年数は1年から18年で、現在の年齢は7歳から20歳であり、全例が生存している。

D. 考察

当院で経験した RCC の症例は、8例中7例が無治療で経過観察されており、小児から成人に移行しつつある。今後、若年成人において RCC 様の疾患がみられるかどうかを調査する必要がある。また同時に、小児血液・がん学会の中央診断および追跡調査の結果を解析し、全国の症例の特徴を把握する計画を立てている。

E. 結論

RCC は、血小板数減少で発見されることがあり、長い経過の中で小児から成人に移行する。今後、思春期あるいは若年成人における調査が必要と考えられる。また、一部に症例で Cyclosporin 単独療法は効果を示した。今後の国内での症例の蓄積が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉田奈央、平林真介、渡辺静、在家裕司、土田昌宏、吉見礼美、増永敦子、大塚欣敏、伊藤雅文、小島勢二、中畑龍俊、真部淳。若年性骨髄単球性白血病 75 例の予後：小児血液学会 MDS 委員会中央診断登録例の検討。臨床血液 52:1853-1858, 2011
- 2) Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Kikuchi A, Koh K, Kiyokawa N, Fukushima T, Ishida Y, Saito T, Hanada R, Tsuchida M: The Utility of Performing the Initial Lumbar Puncture on Day 8 in Remission Induction Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: TCCSG L99-15 Study. *Pediatr Blood Cancer* 58:23-30, 2012
- 3) Inukai T, Kiyokawa N, Campana D,

Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Sugita K, Ohara A: Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 156:358-365, 2012

- 4) Shiba N, Hasegawa D, Park M-j, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Yagasaki H, Manabe A, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y: *CBL* mutation in familial platelet disorder with propensity to acute myeloid leukemia (FPD/AML) patient in a Japanese pedigree with *RUNX1* Mutation. *Blood* 119:2612-2614, 2012
- 5) Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Utano T, Kikuchi A, Komiyama T: Inosine triphosphate pyrophosphatase enzyme activity affects 6-mercaptopurine toxicity during maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia in Japanese children. *Leukemia Res*, in press

2. 学会発表

Manabe A, Kawasaki H, Chin M, Sato A, Matsumoto K, Watanabe T, Kajiwara M, Shimada H, Kato I, Kodama Y, Sato N, Kudo K, Kikuta A, Oda M, Watanabe T, Saito A, Tsurusawa M, Horibe K: A brief use of imatinib immediately before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL): Results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) study Ph+ALL04. アメリカ血液学会(2011年12月、於 San Diego)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし