

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

## 骨髓異形成症候群に対する骨髓非破壊的同種造血幹細胞移植に関する研究

研究協力者 谷本光音（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻腫瘍制御学教授）

### 研究要旨

岡山大学において、MDS 患者に対する骨髓非破壊的前処置を用いた同種造血細胞移植の治療成績を後向きに解析し、有効性と安全性を検討した。34 例中 13 例が生存中で、十分な抗腫瘍効果が確認された一方、長期生存のためには晩期合併症の問題が残存していることが示唆された。

#### A. 研究目的

岡山大学病院で行った高齢者または臓器障害を有する MDS に対する RIST の成績を解析し、安全性と有効性を検討する。

#### B. 研究方法

2000 年 11 月から 2011 年 12 月までに 34 名に RIST を行った。前年度の報告と同じく、拒絶に対する救援療法としての RIST、および骨髓破壊的移植に準じた量の Busulfan が投与されているものは除外した。

年齢中央値は 59 歳で、男性 30 名、女性 4 名であった。病型は RA 6 例、CMML 5 例、RAEB 18 例（RAEB-1: 7 例、RAEB-2: 11 例）、Overt leukemia 5 例であった。幹細胞ソースは血縁末梢血 10 例、非血縁骨髓 17 例、臍帯血は 7 例であった。移植時病期は寛解 12 例、治療抵抗性 12 例で、無治療で移植となったものが 10 例であった。

移植前治療として①fludarabine（25 mg/m<sup>2</sup>/day x 5 days）+cyclophosphamide（30 mg/kg/day x 2 days）（Flu/Cy）、GVHD 予防として cyclosporine A と methotrexate

（CyA/MTX）、もしくは②Flu（30 mg/m<sup>2</sup>/day x 6 days）+busulfan（4 mg/kg/day x 2 days）（Flu/Bu）、CyA/MTX を用いた。また、臍帯血移植においては全身放射線照射（2Gy）を追加、CyA/ Mycophenolate Mofetil（MMF）を用いた。（倫理面への配慮）日常診療の範囲内の後方向視的解析であり、倫理面の問題はない。

#### C. 研究結果

全 34 例中 13 例が現在も生存を続けていた。死亡した 21 例のうち、死因は原疾患の増悪が 8 例、感染症 7 例、その他、生着不全、急性 GVHD、VOD、脳出血などがあつた。

昨年度の全生存曲線は移植後 2 年を超えた時期からプラトーに達していたが、今回の解析では、4 例が長期生存の後に死亡していた。1 例が移植後 4 年での髓外再発、3 例が移植後 3 年以上経過した後の「原疾患の増悪以外」の原因により死亡しており、移植後患者における長期の合併症管理の重要性を示唆した（図 1）。

病型による生存率に有意差はなかったが、RAEB 症例 18 例のうち 9 例が生存中であり、1

年を越えた段階から生存曲線はプラトーに達した (図2)。Overt leukemia および解析不能例を除いた 25 例に関して IPSS における低リスク群と高リスク群を比較したところ、有意差は認めなかった (図3)

図1

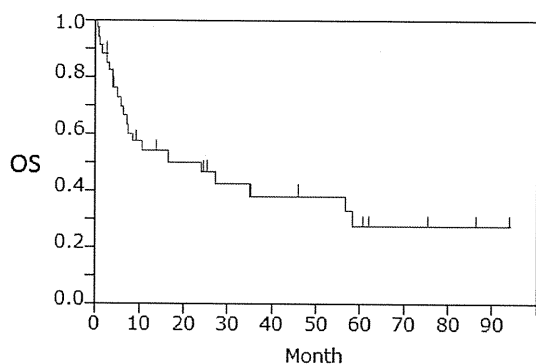


図2

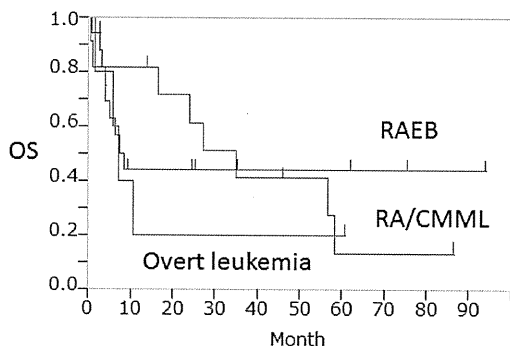
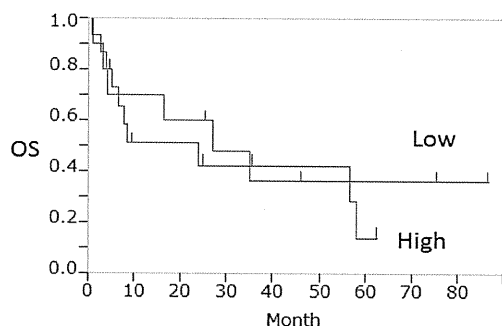


図3



#### D. 考察

1年以上生存した16例中1例を除き原疾患の再発はなく、MDSに対するRISTは十分な抗腫瘍効果を発揮した。しかし、高齢者および臓器障害のある患者を対象にしている本治療においては、晩期合併症による問題は残存している。

#### E. 結論

高齢者または臓器障害を有するMDSに対するRISTは短期的には安全に行え、予後の改善効果期待できるが、晩期合併症に対する十分なケアが必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. 西之原正昭、藤原英晃、廻勇輔、吉岡尚徳、浅野豪、松岡賢市、近藤英生、藤井伸治、前田嘉信、品川克至、谷本光音：同種造血幹細胞移植後心合併症に影響を与える因子 (第34回日本造血細胞移植学会総会、2012年2月、大阪)

#### 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

## 不全型先天性角化不全症の新規診断法の開発

研究協力者：檀 和夫 (日本医科大学 血液内科 教授)

山口博樹 (日本医科大学 血液内科 講師)

### 研究要旨

先天性角化不全症(DKC)や不全型 DKC の診断は、テロメア長の短縮化を検索することが有用である。テロメア長の短縮化の検索法として Real time PCR 法の有用性を検討した。Real time PCR 法は、Southern blotting 法や Flow FISH 法と同様にテロメア長の短縮を検索することが可能であった。検索に必要な DNA 量は、Southern blotting 法や Flow FISH 法に比べ約 1/5~1/10 であり BMF 症例の臨床検査としては有用であった。

### A. 研究目的

先天性角化不全症(Dyskeratosis congenita: DKC)は網状色素沈着、爪の萎縮、舌の粘膜白斑症などといった特徴的身体的所見を伴う先天性の骨髓不全症(Bone marrow failure: BMF)である。10歳前後までに約80%以上の症例にこれらの特徴的的身体所見が付随しBMFを発症する。また約8%の症例に皮膚、上咽頭、消化管の扁平上皮癌や腺癌などの悪性腫瘍や、急性白血病などの造血器腫瘍の発生が認められる。遺伝型式はX連鎖劣性遺伝が35%、常染色体優性遺伝が5%、常染色体劣勢遺伝が数%に認められるが、残りの約60%近くが型式不明である。DKCの約60%の症例において原因遺伝子が同定され、テロメラゼ複合体を構成する遺伝子群である、*DKC1*、*telomerase RNA component (TERC)*、*telomerase reverse transcriptase (TERT)*などや、Shelterin複合体を構成する蛋白である *TRF-interacting nuclear protein (TINF2)*に変異が認められている。

テロメラゼ複合体は細胞分裂によるテロメアの短縮化に対しテロメアの複製、安定の役割をもち、Shelterin複合体はテロメアの先端部位の特異的な構造形成や保護などを行っている。DKCはこれらの遺伝子の変異によりテロメアが短縮化し、その結果造血幹細胞などの増殖能に障害が起き上

記の症候が形成されると考えられている。

これまでに我々は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、一部の再生不良性貧血(aplastic anemia: AA)や骨髓異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)に認められ、特徴的的身体所見を伴わず緩徐に発症する不全型DKCの存在が明らかにした(Lancet 2003;362:1628, Blood 2003;102:916, N Engl J Med. 2005 352: 1413)。不全型DKCは臨床的にAAやMDSと診断され、効果が得られない免疫抑制療法(immunosuppressive therapy: IST)が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。

DKCや不全型のDKCをスクリーニング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。

現在のところDKCや不全型DKC症例のスクリ

ーニング法としては、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。本邦では Southern blotting 法か Flow FISH 法を用いて、テロメア長の短縮化を検索し DKC や不全型 DKC 症例をスクリーニングしている。しかし Southern blotting 法は、DNA が 1ug 以上は必要で、末梢血や骨髄の細胞数の少ない BMF 症例では検体採取が困難な場合がある。Flow FISH 法は Southern blotting 法よりは必要な細胞は少ないが、やはり細胞数が少ないと正確な結果を出すことが困難な場合がある。また解析にはコントロールとなる 1301 細胞株が必要となるため、解析のたびに 1301 細胞を培養しなくてはならない。

Real time PCR 法によるテロメア長測定は、細胞数が少ない BMF が対象であっても簡便で高感度にテロメア長の短縮化を検索することができると考えられた。我々は Real time PCR 法によるテロメア長測定の実験系を確立し、従来の Southern blotting 法や Flow FISH 法と同様に DKC や不全型 DKC 症例をスクリーニングすることが可能かを検討した。

## B. 研究方法

対象は DKC1 症例、不全型 DKC2 症例、同世代の健常人 13 人。DNA 検体は 10ng を使用し、各症例 3 回の測定を行い、その平均値を結果として用いた。

テロメア長測定のための Real time PCR 用の primer は、tel1 primer は 3'端より 6、12、18、24、30、32-37 塩基が、tel2 primer は 6、12、18、24、30、34-39 塩基がヒトテロメア TTAGGG 繰り返し配列とミスマッチの配列となっている。このミスマッチによってそれぞれの primer はヒトテロメア配列に annealing することが可能であるが、tel1 primer と tel2 primer はどのような形で annealing をしても、3'端の塩基がミスマッチとなり primer dimmer による増幅が起こらない様に工夫をした。

検量線は Flow FISH 法との比較をすることが容易になるように 1301 細胞から抽出した DNA を用いた。

## (倫理面への配慮)

倫理面への配慮として、本研究は当施設遺伝子倫理審査委員会において承認が得られており以下の配慮を予定している。生命倫理上の配慮に関しては、患者、及び健康ボランティアの人権、利益の保護について文書にて十分説明をしたうえで同意を得る。また研究への協力に同意した後であってもその同意を取り消すことができること、更に本研究への同意が得られない場合においても今後の治療などにはなんら不利益を被らないことを説明する。個人情報漏洩に対する取り組みとして研究組織とは別に個人情報管理者をおき連結可能匿名化をはかったうえで解析をおこなう。同意が撤回された場合は、検体、診療情報、遺伝情報はすべて匿名化されたまま焼却により破棄する。得られた結果は学会や論文として発表するが個人情報が出ることはない。遺伝子結果の開示を研究対象者が要求する場合は、倫理的問題を考慮し遺伝子カウンセリングを施行し、結果の告知は臨床遺伝専門医(遺伝カウンセラー)により行う。

## C. 研究結果

1. Southern blotting 法によるテロメア長測定  
DKC 症例(22-402)(図 1)と不全型 DKC 症例(J169)(図 2)は age mach コントロールと比較して明らかにテロメア長の短縮を認めた。またもう一例の不全型 DKC 症例(32-266) (図 3)は、age mach コントロールと比較して軽度のテロメア長の短縮を認めた。

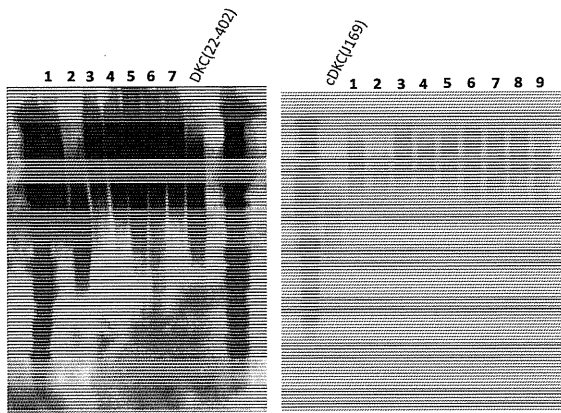


図 1

図 2

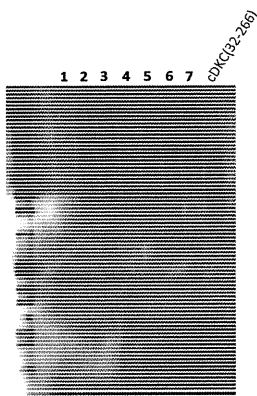


図 3

図 1 1, 3-7: age-matched control, 2: テロメア長が短縮したコントロール検体

図 2 1-9: age-matched control

図 3 1-7: age-matched control

## 2. Real time PCR 法によるテロメア長測定

DKC 症例(22-402)と不全型 DKC 症例(J169)は age mach コントロールと比較して明らかにテロメア長の短縮を認めた(22-402: 41%, J169: 38.1%)(図 4)。また Southern blotting 法と同様に不全型 DKC 症例(32-266)は、age mach コントロールと比較して軽度のテロメア長の短縮を認めた(32-226: 46.8%)(図 4)。

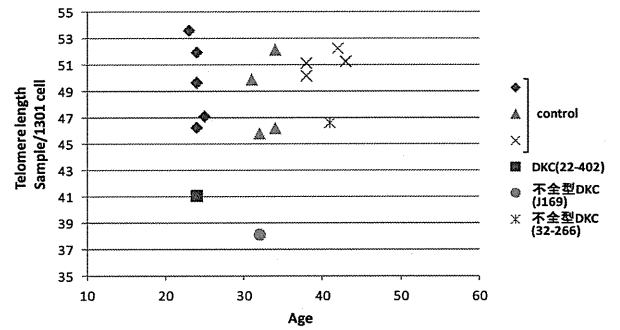


図 4 Real time PCR 法によるテロメア長測定

## D. 考察

Real time PCR 法は、Southern blotting 法や Flow FISH 法と同様にテロメア長の短縮を検索することが可能であった。使用 DNA 量は、テロメア PCR 用に 30ng、補正用の GAPDH の PCR 用に 30ng、計 60ng で、Southern blotting 法の約 1/10、Flow FISH 法の約 1/5 でスクリーニングが可能であった。また今回検索した Southern blotting 法による DKC や不全型 DKC 症例のテロメア長の実測値と Real time PCR 法による 1301 細胞のテロメア長との比較値には関連が認められ、Real time PCR 法は半定量性もあると考えられた。

今後 BMF のテロメア長は、まず Real time PCR 法にてスクリーニングを行い、テロメア長の短縮化が疑われる症例は、Flow FISH 法か Southern blotting 法でテロメア長の短縮化を確定するという方法が良いのではないかと考えられた。

## E. 結論

Real time PCR 法は、Southern blotting 法や Flow FISH 法と同様にテロメア長の短縮を検索することが可能であった。検索に必要な DNA 量は、Southern blotting 法や Flow FISH 法に比べ約 1/5~1/10 であり BMF 症例の臨床検査としては有用であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 山口博樹. 病理・病態生理：病因と病型分類、小澤敬也編、新しい診断と治療の ABC 72

「再生不良性貧血」最新医学別冊, 最新医学社. 2011; p39-44.

2. 山口博樹, 猪口孝一. MDS に対する新規治療薬開発の現状. 血液内科. 2011; 63(2): 195-201.
3. 山口博樹. 山川光徳, 猪口孝一, 室井一男編, 血液・造血器疾患のマネージメント. 医薬ジャーナル社. 2011.

## 2. 学会発表

1. Takeuchi J, Yamaguchi H, Tamai H, Mitamura Y, Kosaka F, Inokuchi K, Dan K. Telomerase activity is useful for the screening of cryptic and late onset Dyskeratosis Congenita and the evaluation of the treatment response to anabolic steroids for their bone marrow failure. 16th. European Hematology Association. 2011 年 6 月, ロンドン.
2. Takeuchi J, Yamaguchi H, Tamai H, Mitamura Y, Kosaka F, Inokuchi K, Dan K. 不全型先天性角化不全症の診断と治療反応性におけるテロメラーゼ活性測定の有用性. 第 73 回日本血液学会, 2011 年 9 月, 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

## 骨髓異形成症候群におけるゲノムおよびエピゲノムの解析

研究協力者: 千葉 滋 (筑波大学・教授)

### 研究要旨

全エクソンシーケンスを行なった骨髓異形成症候群(MDS)8例において、形態観察と対比した。このうち3例では、サンプリングによって細胞密度が様々であり、異形成も軽度であったことから再生不良性貧血(AA)との鑑別が困難であった。3例中2例では全エクソン解析で遺伝子変異が全く同定されなかったが、1例では多数の体細胞性遺伝子変異が同定された。形態的診断からクローン性増殖を推察することは困難と考えられ、MDSとAAとの鑑別の困難さが改めて浮き彫りになった。

### A. 研究目的

特発性造血障害の原因解明の一端として、骨髓異形成症候群と再生不良性貧血の鑑別が困難な症例に注目し、全エクソンシーケンスの結果と骨髓形態との対比を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

骨髓異形成症候群と診断され種々の期間診療が行なわれていた患者8例について、末梢血リンパ球のDNAをリファレンスとして、骨髓単核球DNAの全エクソンシーケンスを行い、骨髓形態との対比を行なった。

### (倫理面への配慮)

患者検体の採取および利用にあたっては、ヘルシンキ宣言(2008年ソウル修正)を遵守し、また「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月30日医政発第0730009号;平成20年7月31日改正)、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成16年12月28日全部改正;平成20年12月1日一部改正;文部科学省、厚生労働省、経済産業省)を遵守した上で、施設倫理委員会の承認を経て遂行した。

### C. 研究結果

骨髓異形成症候群(MDS)と診断され全エクソンシーケンスを行った8例のうち3例(ケース1~3)では、サンプリングによって標本上の細胞密度が様々であり、異

形成も軽度であったため、再生不良性貧血(AA)との鑑別が困難であった。ケース1~3について、血球減少の指摘あるいはMDSの診断からエクソンシーケンスまでの期間はそれぞれ21年、0.5年、29年であり、ケース1、3では進行が極めて緩徐であった。これらのうち、ケース1および2では全エクソン解析で遺伝子変異が全く同定されず、ケース3では多数の体細胞性遺伝子変異が同定された。ちなみに、形態的にMDSの診断が確実であった5例全例では、全エクソンシーケンスの結果4箇所以上の遺伝子変異が同定された。

### D. 考察

骨髓異形成症候群と再生不良性貧血との鑑別困難例では、全エクソンシーケンスの結果が「変異あり」および「変異なし」に分かれ、MDSとAAとの鑑別の困難さが改めて浮き彫りになった。

### E. 結論

全エクソンシーケンスと形態観察の対比から、骨髓異形成症候群と再生不良性貧血との境界例で、骨髓形態から遺伝子変異の有無を予測することが困難であることが明らかになった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

● Nishikii H, Nakamura N, Kondo Y, Okoshi Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto S, Enami T, Noguchi M, Chiba S. Treatment outcome of



adult Burkitt lymphoma in Japanese patients with modified LMB protocol: a single center retrospective analysis. *J. Clin. Exp. Hematopathol.* 2011; 51 (109-114)

● Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kon A, Nagasaki M, Chalkidis G, Suzuki Y, Shiosaka M, Kawahata R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Ishiyama K, Mori H, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Sugano S, Haferlach C, Koeffler HP, Shih LY, Haferlach T, Chiba S, Nakauchi H, Miyano S, Ogawa S. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011; 478 (64-69)

● Kusakabe M, Hasegawa K, Hamada M, Nakamura M, Ohsumi T, Suzuki H, Mai TT, Kudo T, Uchida K, Ninomiya H, Chiba S, Takahashi S. c-Maf plays a crucial role for the definitive erythropoiesis that accompanies erythroblastic island formation in the fetal liver. *Blood* 2011; 118 (1374-1385)

● Sakurai N, Maeda M, Li M, Lee S-UK, Ishikawa Y, Williams JC, Wang L, Su L, Saito TI, Chiba S, Casola S, Yagita H, Teruya-Feldstein J, Tsuzuki S, Bhatia R, Maeda T. Notch-dependent and -independent regulation of mature B cell lineage fate and humoral immune response by the LRF transcription factor homodimer. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (2583-2598)

● Kozuma Y, Sawahata Y, Takei Y, Chiba S, Ninomiya H. Procoagulant properties of microparticles released from red blood cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br. J. Haematol.* 2011; 152 (631-639)

● Yoshida C, Komeno T, Hori M, Kimura T, Fujii M, Okoshi Y, Suzukawa K, Chiba S, Hasegawa Y, Mukai HY, Ito T, Shimizu S, Kamoshita M, Kudo D, Shinagawa A, Chikatsu N, Monma Y, Watanabe N, Kojima H. Adherence to the standard dose of imatinib, rather than dose adjustment based on its plasma concentration, is critical to achieve a deep molecular response in patients with chronic myeloid leukemia. *Int. J. Hematol.* 2011; 93 (618-623)

● Yokoyama Y, Nishikii H, Chiba S. Hematopoietic differentiation from embryonic stem cells. "Embryonic Stem Cells - Recent Advances in Pluripotent Stem Cell-Based Regenerative Medicine" (Ed by Atwood CS; INTECH; Viena), 2011 (251-272)

## 2. 学会発表

● 栗田尚樹, Francesco Frassoni, Nicoletta Sacchi, Claudia Cossu, Alberto Serio, Canieda Cilloni, 千葉滋, Maria Podesta. 国際的な臍帯血バンクネットワークを基盤とした臍帯血のやり取り. 第 34 回日本造血幹細胞移植学会,

2012.2.24-25, 大阪

● Yasunobu Nagata, Masashi Sanada, Ayana Kon, Kenichi Yoshida, Yuichi Shiraishi, Aiko Sato-Otsubo, Hiraku Mori, Ken Ishiyama, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Naoshi Obara, Masao Nagasaki, Shuichi Miyawaki, Shigeru Chiba, Satoru Miyano, Shih Lee Yung, H. Phillip Koeffler, Seishi Ogawa. Mutational spectrum analysis of interesting correlation and interrelationship between RNA splicing pathway and commonly targeted genes in myelodysplastic syndrome. The American Society of Hematology 53rd Annual Meeting, 2011.12.10-13, San Diego, California, USA

● Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Yuichi Shiraishi, Daniel Nowak, Yasunobu Nagata, Ryo Yamamoto, Yusuke Sato, Aiko Sato-Otsubo, Ayana Kon, Masao Nagasaki, George Chalkidis, Yutaka Suzuki, Makoto Otsu, Naoshi Obara, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Ken Ishiyama, Hiraku Mori, Florian Nolte, Wolf-Karsten Hofmann, Shuichi Miyawaki, Sumio Sugano, Claudia Haferlach, H. Phillip Koeffler, Lee-Yung Shih, Torsten Haferlach, Shigeru Chiba, Hiromitsu Nakauchi, Satoru Miyano, Seishi Ogawa. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. 53rd Annual Meeting, 2011.12.10-13, San Diego, California, USA

● Ayana Kon, Masashi Sanada, Kenichi Yoshida, Yasunobu Nagata, Yuichi Shiraishi, Yusuke Sato, Aiko Sato-Otsubo, Ryo Yamamoto, Masao Nagasaki, Yutaka Suzuki, Tomoyuki Yamaguchi, Makoto Otsu, Sumio Sugano, Shigeru Chiba, H. Phillip Koeffler, Lee-Yung Shih, Hiromitsu Nakauchi, Satoru Miyano, Seishi Ogawa. Functional analysis of SRSF2 mutations in myelodysplastic syndromes and related disorders. The American Society of Hematology 53rd Annual Meeting, 2011.12.10-13, San Diego, California, USA

● 鎌田勇平、榎並輝和、武藤秀治、山田桃子、小川誠司、千葉 滋. 多発性骨髄腫における SNP アレイを用いた網羅的ゲノム異常の解析. 第 73 回日本血液学会総会, 2011.10.14-16, 名古屋

● 坂田・柳元麻実子、鎌田勇平、坂田・柳元麻実子、真田 昌、松原亜以子、榎並輝和、鈴川和己、栗田尚樹、錦井秀和、横山泰久、大越 靖、長谷川雄一、小川誠司、千葉 滋. ヒト造血細胞および白血病細胞におけるハイドロキシメチルシトシンの評価. 第 73 回日本血液学会総会, 2011.10.14-16, 名古屋

● 三宅康行、坂田・柳元麻実子、加藤貴康、武藤秀治、横山泰久、錦井秀和、後藤典子、千葉 滋. 骨髄球系前駆細胞の不死化における Hes-1 の下流メカニズムの解析. 第 73 回日本血液学会総会, 2011.10.14-16, 名古屋

● 坂本竜弘、小原 直、福田匡芳、松原理絵、越野繭子、栗田尚樹、錦井秀和、横山泰久、坂田・柳元麻実子、大越 靖、鈴川和己、長谷川雄一、千葉 滋、再生不良性貧血に対する ATG 療法の有効性と安全性に関する検討. 第 73 回 日本血液学会総会, 2011.10.14-16, 名古屋

● 小原 直、佐藤晶子、千葉 滋、二宮治彦. Detection of CD55<sup>-</sup> and CD59<sup>-</sup>negative immature reticulocytes may improves sensitivity/specificity to identify a minor population of PNH-type cells in patients with myelodysplastic syndrome/aplastic anemia. 第 2 回 JSH 国際シンポジウム, 2011.4.23-24, 長崎

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

## 長期補体欠損における発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 病態の解析

研究協力者：中熊秀喜 (和歌山県立医科大学血液内科・教授)

### 研究要旨

初めての PNH 治療薬エクリズマブによる 10 年以上の長期後期補体抑制の安全性は未確立である。我々は 1972 年に発見された先天性 C9 欠損合併 PNH 症例の解析を通して長期の後期補体抑制の安全性を検証した。その結果、この症例は 78 歳の今まで良質の生活を一貫して堅持しており、30 年以上の長期の、また高齢者における C9 欠損 (およびエクリズマブ) による後期補体抑制の安全性と有効性を支持する。

#### A. 研究目的

特発性造血障害疾患である PNH の病態や死因が欧米と日本では多少異なり、病因、分子病態、診断、治療における特徴付が必要である。後期補体 C9 先天性欠損の日本人 PNH 症例を通して、エクリズマブが提起する長期の後期補体抑制の安全性や血管外溶血の分子病態などの検証を試みた。

#### B. 研究方法

過去 30 年以上にわたる臨床経過を調べ、溶血、血栓症、造血障害などの主病態の変遷、治療効果、生活の質 (QOL) を評価した。また血管内外溶血の解析も試みた。(倫理面への配慮) 本研究は学内倫理審査委員会の承認および参加者の同意 (インフォームド・コンセント) を得て実施した。

#### C. 研究結果

1972 年に発見された先天性 C9 欠損合併 PNH の患者は、78 歳の高齢となった今まで、僅かな血管内溶血 (図 1) に加えて潜在的血管外溶血 (図 2) の共存があるものの、溶血亢進、血栓症や重篤感染症などはなく、良質の生活を一貫して堅持している。このことは、30 年以上の長期の、また高齢の PNH 患者における C9 欠損 (およびエクリズマブ) による後期補体抑制の安全性と有効性を支持する。またこの患者ではステロイド反応性の軽度の造血障害がみられた (表 1)。全血球は単一 PNH クローン由来で、単一クローンのみによる造血が

13 年以上維持されていた。

#### D. 考察

後期補体 C9 の欠損は長期でも、また高齢の PNH 患者でも意外と安全であり、同じく後期補体を抑制するエクリズマブの安全性も支持する。ただし、この患者においてはエクリズマブと異なり C5a や C5b-C8 の機能が温存されるため、弱い溶血が残るものの免疫機能が保持されて、高い QOL が維持されている可能性もある。その意味で C9 標的療法は新たな PNH 治療法として有望である。他に、PNH では強烈な血管内溶血の陰に隠れているが血管外溶血も常時準備状態にある。どうやら血管内外溶血が共に亢進する感染性溶血発作をエクリズマブ単独では抑制できないと思われる。

#### E. 結論

後期補体抑制療法は長期間でも安全性と有効性が高く、C9 分子標的療法を新しい PNH 治療法として提案できる。PNH 患者でも血管外溶血は常に準備状態にあり、その程度は血管内溶血のそれと反比例する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Hanaoka N, Murakami Y, Nagata M, Nagakura S, Yonemura Y, Kinoshita T, and Nakakuma H: Persistently high quality of life conferred by coexisting congenital deficiency of terminal

complement C9 in a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient. Blood (Letter) . in press.

2. 学会発表  
「該当なし」
- 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 臨床検査値

|                                       | Normal range | 1980    | 1985-1987 | 1987-1989 | 2004  | 2011  |
|---------------------------------------|--------------|---------|-----------|-----------|-------|-------|
| Leucocytes (10 <sup>9</sup> /L)       | 3.5-8.5      | 3.5     | 1.3-1.9   | 4.7       | 2.8   | 3.1   |
| Hemoglobin (g/L)                      | 114-156      | 70      | 40-50     | 109-119   | 101   | 106   |
| Platelets (10 <sup>9</sup> /L)        | 136-352      | 35      | 10-20     | 51        | 67    | 58    |
| Reticulocytes (10 <sup>9</sup> /L)    | 26.4-96.4    | *ND     | *ND       | *ND       | 131.9 | 106.1 |
|                                       | (%)          | 0.6-2.1 | 6.0       | 0.6-3.0   | 2.6   | 5.4   |
| LDH (U/L)                             | 112-213      | 389     | *ND       | 210-370   | 461   | 264   |
| Haptoglobin (g/L)                     | 0.3-1.8      | <0.1    | <0.1      | *ND       | *ND   | 0.2   |
| <sup>125</sup> I-PNH erythrocytes (%) | <1           | *ND     | 78        | 95        | 100   | 100   |

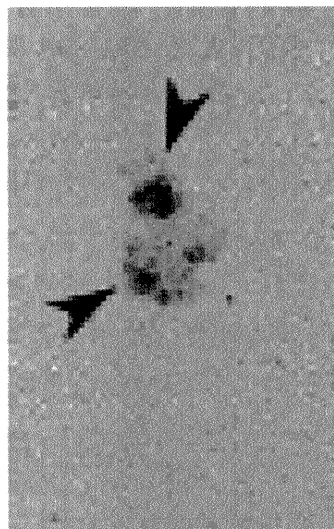


図1 血管内溶血を示すヘモジデリン尿

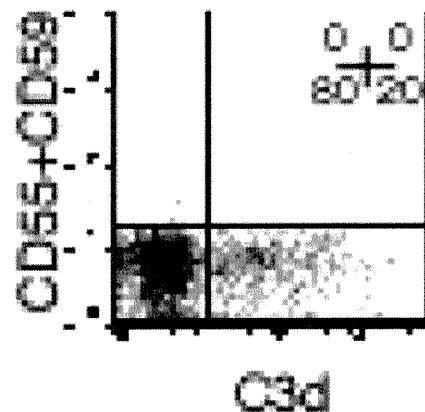


図2 血管外溶血を受ける C3d 陽性赤血球

## 日本における後天性鉄芽球性貧血の病態

研究協力者 氏名 張替秀郎 (所属 東北大学大学院医学系研究科 役職 教授)

### 研究要旨

今回、日本における後天性鉄芽球性貧血の病態を明らかにする目的で、調査研究を行った。その結果、後天性鉄芽球性貧血に対する VitB6 の効果は限定的であること、RCMD は RARS と比較してより予後が不良であることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

日本における後天性鉄芽球性貧血の病態を明らかにする。

#### B. 研究方法

日本国内の血液診療施設に対し、調査票を送付し、臨床データを回収し、解析を行った。実施に当たっては、倫理委員会での承認を得た。

#### C. 研究結果

47 例の refractory anemia with ring sideroblasts (MDS-RARS), 72 例の refractory cytopenia with multilineage dysplasia (MDS-RCMD)が確認された。治療については、RARS 47 例中 17 例に、RCMD 72 例中 26 例に Vit.B6 が投与されていた。IWG の効果判定基準に従い評価したところ、RARS 1 例で major response が得られており、RARS 3 例、RCMD 1 例で minor response が得られていた。ただし、RARS 2 例での反応は一過性であった。また、平均観察期間 23 カ月で RARS 47 例中 6 例が死亡し、平均観察期間 19.5 カ月で RCMD72 例中 20 例が死亡していた。

#### D. 考察

これまでの報告通り、RARS と比較して RCMD の方が予後が不良であることが示唆された。また、一部の症例で Vit.B6 の有効性が認められたが、その効果は一過性であること、また他の治療薬の詳細

細が不明であることから MDS-RS に対する Vit.B6 治療の有効性は限定的であると考えられる。

#### E. 結論

日本における後天性鉄芽球性貧血の予後と治療の実態が明らかとなった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

日本における鉄芽球性貧血の疫学調査---多施設共同後方視的研究

大場 理恵, 古山 和道, 真部 淳, 伊藤 悦朗, 小島 勢二, 小澤 敬也, 張替 秀郎. 第 73 回日本血液学会総会 (平成 23 年 10 月 14 日—16 日)

#### 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

del(5q)を伴う骨髄異形成症候群に対するレナリドミド療法：  
細胞形態学と細胞遺伝学を中心とした検討

研究協力者：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）

### 研究要旨

low- or intermediate-1 risk の del(5q)を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) (11 例) に対するレナリドミド(Len)の貧血改善効果、細胞形態学的効果、細胞遺伝学的効果を検討した。全例で赤芽球比率は治療前より増加し、major erythroid response が認められた。治療前の巨核球の形態学的評価が可能であった全例 (10 例) の低分葉巨核球の比率は高率 (巨核球の 40% 以上) であった。治療中の骨髄の del(5q) 細胞の比率は低分葉巨核球の比率と連動した。この結果は、5q-症候群の共通欠失領域に存在する遺伝子のハプロ不全が、巨核球の核の低分葉の原因である可能性を示唆すると思われた。貧血の改善と細胞遺伝学的効果の関係には種々のタイプがあり、貧血改善のメカニズムは、Len による del(5q)細胞の抑制のみでは説明不能であった。

#### A. 研究目的

del(5q)を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) に対し、レナリドミド(Len)は貧血の改善効果と細胞遺伝学的効果をしめすが、本邦での使用経験は浅い。del(5q)を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) に対する Len の貧血の改善効果、細胞形態学効果と細胞遺伝学的効果の関連を明らかにする。

#### B. 研究方法

患者は多施設共同試験 (MDS-007 試験) に登録された IPSS の low- または intermediate-1 risk の del(5q)を伴う MDS 患者で輸血依存、又は Hb 値が 10g/dl 未満の症候性貧血を有する 11 例である。Len の貧血改善効果、細胞形態学的効果、細胞遺伝学的効果を前方視的に検討した。Len は 1 日 1 回経口投与を 21 日間投与、7 日間休薬のサイクルを繰り返す。貧血改善効果は IWG 2000 criteria で評価した。染色体検査は、分染法と FISH法を併用し、FISH法で del(5q) 細胞の比率を評価した。骨髄の形態学的評価は標準的方法で行った。巨核球系の形態は 25 細胞以上を検鏡し、形態を低分葉、分離核、微小、正常に分けて各々の比率をもとめた。

#### (倫理面への配慮)

参加各施設の倫理委員会の承認を受けている。文書で同意を得ている。

#### C. 研究結果

##### 1. 貧血の改善効果

治療前は 9 例で赤芽球が低形成であった。治療により全例が赤芽球比率は治療前より増加し、major erythroid response が認められた。

##### 2. 細胞遺伝学的効果と巨核球の形態学的変化の関連

治療前の染色体検査では、9 例は del(5q)のみで、2 例は 1 つの付加的染色体異常を認めた。day 85 では、9 例で 50%以上の del(5q)細胞の減少が認められ、1 例では染色体異常は消失した。day 85 で 50%以上の del(5q)細胞の減少がなかった 2 例の中 1 例は、day 169 で 50%以上の del(5q)細胞の減少が認められたが、1 例は全経過を通じて、細胞遺伝学的効果は認められなかった。

治療前の評価では、巨核球の形態学的評価ができた全例 (10 例) で低分葉巨核球の比率は高率 (巨核球の 40%以上) であった。低分葉巨核球以外の

巨核球の形態異常は低率であった。治療により、10例中6例に低分葉巨核球の比率の著明な減少が認められた。治療中の骨髄の del(5q) 細胞の比率は低分葉巨核球の比率と連動した。

### 3. 貧血の改善効果と細胞遺伝学的効果の関連

貧血の改善効果と細胞遺伝学的効果の関連に次の4つのタイプが認められた。(a) 細胞遺伝学的効果が持続し、貧血の改善効果も持続(2例)、(b) 細胞遺伝学的効果の消失とほぼ同時期に貧血の改善効果も消失(4例)、(c) 細胞遺伝学的効果が消失するも、貧血の改善効果は長期に持続(4例)、(d) 細胞遺伝学的効果はないが、貧血の改善効果あり(1例)。

### D. 考察

今回の検討では、細胞遺伝学的効果と低分葉巨核球の比率の減少の関連が示唆された。このことは、RPS-14を含む Cd74-Nid67 interval のハプロ不全が低分葉巨核球をもたらすという報告や、miR-145 と miR-145a をノックダウンしたマウス造血幹細胞を同系マウスに移植したところ、低分葉巨核球が観察されるという報告を支持するものと思われた。

Len 投与により骨髄赤芽球比率は増加し、貧血は改善した。一般的には、FAB 分類の不応性貧血(RA)の骨髄の赤芽球は正～過形成であり、貧血のメカニズムは無効造血で説明される。一方、5q-症候群の貧血は赤芽球の分化障害が原因であり、赤芽球は低形成である。実際に今回の検討でも、多くの例が赤芽球は低形成であった。Len による貧血改善のメカニズムとして、Len による del(5q) クロソンの抑制がおき、正常造血が回復するということが考えられる。しかし、上記の「(c) 細胞遺伝学的効果が消失するも、貧血の改善効果は長期に持続、(d) 細胞遺伝学的効果はないが、貧血の改善効果あり」のパターンは、del(5q) クロソンの抑制では説明がつかない。他のメカニズムとして、Len による赤芽球系の分化・増殖の回復も推測される。

5q-症候群の共通欠失領域に存在する遺伝子である SPARC の欠損マウスでは赤芽球コロニー形成能が低下する。del(5q) を伴う MDS 患者の赤芽球を Len 存在下で培養すると SPARC の発現上昇が観察される。この SPARC の発現上昇が、細胞遺伝学的効果消失後も貧血の改善効果が持続する理由である可能性がある。細胞遺伝学的効果がなくとも貧血が改善することも、SPARC の発現上昇で説明できるかもしれない。また、del(5q) を伴わない MDS でも、Len での貧血の改善が報告されている。

### E. 結論

今回の結果は、5q-症候群の共通欠失領域に存在する遺伝子のハプロ不全が、巨核球の核の低分葉の原因である可能性を示唆すると思われた。貧血改善のメカニズムは、Len による del(5q) 細胞の抑制のみでは、説明不能であった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

● Matsuda A, Taniwaki M, Jinnai I, Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Tohyama K, Takatoku M, Ozawa K. Morphologic analysis in myelodysplastic syndromes with del(5q) treated with lenalidomide. A Japanese multiinstitutional study. *Leuk Res*, in press.

#### 2. 学会発表

● Taniwaki M, Chinen Y, Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Shimada H, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Matsuda A, Tohyama K, Takatoku M, Ozawa K. Long-term follow up data of cytogenetic response in Japanese low/int-1 MDS patients with del(5q). ; 第72回日本血液学会学術集会, 2011年10月14日～16日, 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。

## 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

研究協力者 松村 到 (近畿大学血液・膠原病内科 教授)

研究要旨：本研究では、MDSを根絶するための重要な標的と考えられるMDS幹細胞の特性や機能を解析するとともに、MDS幹細胞特異的な新規分子標的薬の開発を行うことを目的に研究を行った。具体的には本研究期間中、腫瘍幹細胞における細胞周期制御についての解析、及び低リスクMDS患者の幹細胞分画におけるsingle cellレベルでの網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、同じ表面マーカーの細胞を解析した場合においても、MDSの病型、病期によりその集団における細胞周期のパターンは大きく異なっていること、またMDS幹細胞はその表現型や分子メカニズムからも非常にheterogeneousな集団であることが明らかとなった。このことから、MDS幹細胞の特性、機能解析においては、継時的なsingle cellレベルでの遺伝子発現解析が有用であると考えられた。今後は、本研究の結果を基盤としてMDSの病態解明を目指すとともに、分子マーカーを用いたMDSの新たな層別化に向けた検討を行う予定である。

### A. 研究目的

骨髄異形成症候群(MDS)は未分化な細胞の増殖による「腫瘍性」と血球減少を呈する「造血不全」とが様々な程度混在することで多彩な病態が形成される疾患である。これまでの報告からMDSは、造血幹細胞レベルでの遺伝子異常により発症すると考えられているが、低リスクMDS患者骨髄の細胞を免疫不全マウスに移植してもMDSを発症しないことから、MDS幹細胞の特性や機能についても未だ明らかではない。本研究ではMDSを根絶するための重要な標的と考えられるMDS幹細胞の特性や機能を解析するとともに、MDS幹細胞特異的な新規分子標的薬の開発を行うことを目的に研究を行った。具体的には本研究期間中、腫瘍幹細胞における細胞周期制御についての解析、及び低リスクMDS患者の幹細胞分画におけるsingle cellレベルでの網羅的遺伝子発現解析を行った。

### B. 研究方法

#### 1) 患者サンプル

#### (倫理面への配慮)

本研究で用いる患者細胞については、当科及び神戸医療センター中央市民病院免疫血液内科において、サンプル採取前に患者およびその家族に本プロジェクトについての説明を行い、口頭、文書の両方で同意を得た後に分離、保存したものをを用いた。

#### 2) 腫瘍幹細胞における細胞周期について

急性骨髄性白血病, AML 患者 3 例(case1: M1(初発)、case2: M3(移植後再発)、case3: M0(化学療法後非寛解期))のヘパリン加骨髄液 1ml よりフィコール重層法にて約  $1 \times 10^7$  個の単核球を得、PyroninY / Hoechst 33342(PY/Hst)により染色後、FACS Ariaにて解析を行った。

#### 3) MDS 幹細胞における single cell レベルでの網羅的遺伝子発現解析

##### (1) Xenotransplantation を介した LSCs の濃縮、LSCs 特異的遺伝子候補の抽出

ヒト AML 細胞株 KG-1a を致死量の放射線照射した NOD/SCID マウスに尾静脈より移植し、移植後 4 週以降継時的に採血、骨髄穿刺



を実施した。移植細胞数は  $1 \times 10^6$  個/マウス、移植 day0, 7, 14 に抗アシアロ GM1 抗体の投与を行った。白血化が確認された NOD/SCID マウスより末梢血を採取し、3 週間培養することで得られた細胞を reconstituted KG-1a (rKG-1a) とした。KG-1a、rKG-1a との網羅的遺伝子発現比較は DNA チップを用いて行い、rKG-1a において発現強度の高いもの、及びこれまで LSCs において機能することが報告されている自己複製因子や白血病において薬剤耐性や予後との関連が示されている 42 遺伝子を LSCs 特異的遺伝子の候補として抽出した。

## (2) single cell PCR 法による網羅的遺伝子発現解析

初発時 WHO 分類に MDS refractory cytopenia with unilineage dysplasia, RCUD と診断され、経過中 AML に移行した症例を対象に、白血化前後における CD34+CD38-細胞を sorting、RNA 抽出、cDNA 合成を行い、(1)で抽出した遺伝子群の single cell レベルでの発現変化を定量的 PCR により解析した。

## C. 研究結果

### 1) LSCs における細胞周期について

LSCs は、蛍光色素の排出能を指標とした side population(SP)細胞と呼ばれる細胞集団に含まれることが明らかにされている。これまでの報告から LSCs を含む SP 分画の細胞は細胞周期の G0 期にあり、治療抵抗性と密接に関連していると考えられている。そこで本研究では、白血病患者の CD34+細胞の特性を明らかにするために、PyroninY / Hoechst 33342(PY/Hst)染色法による細胞周期の解析を行った。CD34+細胞を PY/Hst で展開した場合、case 1 (M1 初発)では芽球の多くが G0/G1 期に

位置し、緩徐な増殖を示しているのに対し、case2 (M3 移植後再発)ではその多くが G1/S、G2/M 期にあり、活発に増殖していると推測された。さらに case3: (M0 化学療法後非寛解期)ではほぼ全ての細胞が G0 期にあり、ごく一部の細胞が分裂しているにすぎなかった。

### 2) MDS 幹細胞における single cell レベルでの網羅的遺伝子発現解析

rKG-1a は KG-1a と比較して *in vitro* では緩徐に増殖する一方、細胞死に対しては抵抗性を示した。rKG-1a を NOD/SCID マウスに移植し、移植後の生存日数につき解析した結果、rKG-1a を移植したマウスは早期からヒト細胞の生着が認められ、白血化を引き起こした。以上のことから一度生着した細胞を *in vitro* で培養することでより未分化な細胞集団を濃縮できる可能性が示唆された。DNA チップを用いた KG-1a、rKG-1a との網羅的遺伝子発現比較の結果、解析した 5599 遺伝子中 rKG-1a において 308 遺伝子に有意な発現上昇が認められた。この中には機能が既知のもの、不明なものを含めサイトカインレセプターや接着因子などの表面分子(外的因子)、及び自己複製因子や癌原遺伝子などの内的因子が含まれていた。

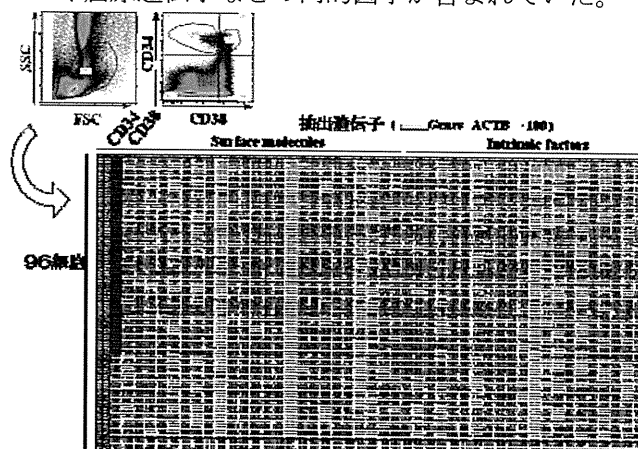


Fig. 1 MDS 患者における発現プロファイル

次に、MDS(RCUD)から MDS overt AML に移行した症例を対象に、各時期における

CD34+38-細胞 96 個における抽出遺伝子の発現を定量 PCR にて解析した (Fig.1)。縦軸に解析した 96 細胞を、横軸に各細胞における解析遺伝子の発現強度をマッピングし、対象となる遺伝子の発現強度順に細胞を並べ、他の遺伝子の発現パターンとの相関の有無を比較することで、各遺伝子の発現意義について検討を行った。

転写因子 *Evi1* の高発現は、AML の独立した予後不良因子であり、MLL 変異や、DNA メチル化異常との関連が報告されている。今回、各時期における *Evi1* の発現強度順に細胞を並べ、他の遺伝子の発現パターンとの相関の有無を比較した結果、病勢の進展した MDS overt の CD34+38-細胞において、接着因子 *NCAM*, *CLEC2*, 転写調節因子 *PML*, *PBX1* の発現パターンに相関が認められた。また AML をはじめとする種々造血器悪性腫瘍で恒常的な活性化が認められる Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの標的遺伝子である *TCF4* においても弱い相関が認められた。一方、MDS(RCUD)及び正常コントロールの CD34+38-細胞ではこれら遺伝子の発現パターンに相関は認められなかった(Fig.1)。さらに AML 2 症例(M1, M2)を対象に同様の検討を行った結果、*NCAM*, *CLEC2*, *PML*, *PBX1*, *TCF4* いずれにおいても発現パターンに相関が認められた。また我々のグループが単離した新規幹細胞マーカー *ESAM* の発現は MDS(RCUD)においてのみ相関が認められた。

#### (健康危機情報)

本研究は、通常診療内で得られた生体試料を用いた研究であり、健康被害が生じる可能性はないと考える。

#### D. 考察

LSCs における細胞周期については、これまでの報告とは異なり、LSC を含む同じ表面マーカーの細胞を解析した場合においても、白血病の病型、病期によりその集団における細胞周期のパターンは大きく異なっており、細胞増殖能、さらには治療抵抗性を反映していると推測された。またこれらの結果から、LSC 特異的遺伝子や膜蛋白の網羅的な発現解析を行うためには、白血病細胞の集団を用いた解析に加え、heterogeneous な集団における 1 細胞ごとの特性を解析することで LSC 特異的マーカーの検出すること、さらにはそれらを用いて CD34+/CD38-細胞を細分化することが必要であると考えられた。

今回、AML の予後不良因子 *Evi1* を対象として、MDS から AML 移行において 7 遺伝子の発現パターンに相関を認めた。各遺伝子の発現意義についてはさらなる検討が必要であるが、病勢の進展に伴いより強く相関を認めることから、これらの遺伝子の発現は予後を判定するだけでなく、新たな MDS に対する治療標的となりうると考えられた。

#### E. 結論

MDS 幹細胞はその表現型や分子メカニズムからも非常に heterogeneous な集団であり、その特性、機能解析においては、継時的な single cell レベルでの遺伝子発現解析が有用であると考えられた。

#### F. 今後の展開

本研究の結果を基に、以下の 3 点につき、引き続き検討を行う予定にしている。

1.“真の”MDS 幹細胞の特性の解明 (Fig.2)

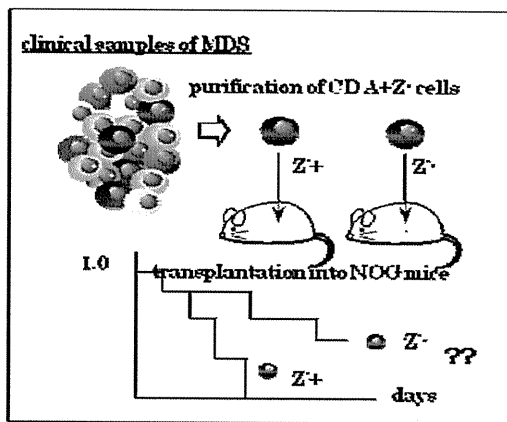


Fig. 2 MDS 幹細胞の骨髄再建能の評価

2. MDS 幹細胞を標的とした新規分子標的薬の開発 (Fig.3)

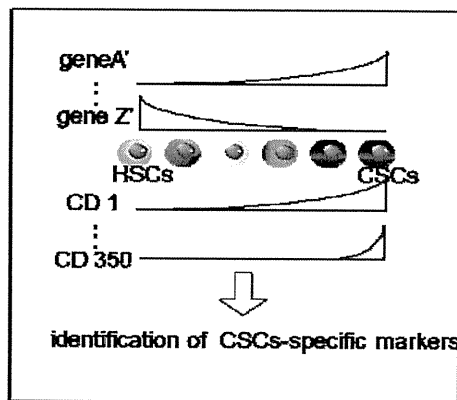


Fig. 3 MDS 幹細胞特異的表面抗原の同定

3. 新規マーカーを用いた MDS 診断、層別化への応用

サンプルを収集した患者の背景 (年齢、病歴など)、治療経過、治療効果をレトロスペクティブに解析し、本研究で得られた結果との相関を解析することで、表面抗原の発現パターンによる疾患の新たな層別化を試みる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

田中宏和、松村 到

ニロチニブの最適な用量 腫瘍内科

9、2 186-190 2012

田中宏和、松村 到

慢性骨髄性白血病 血液フロンティア

22、3 33-41 2012

松村 到

CML に対する第二世代チロシンキナーゼ阻

害薬 臨床血液 52、10 1610-1618 2011

森田泰慶、松村 到

新規キナーゼ阻害薬の白血病治療への導入と

展望 血液内科 62、1 63-70、2011

嶋田高広、松村 到

急性白血病におけるアポトーシス抑制

血液内科 62、2 151-158 2011

松村 到

慢性期の慢性骨髄性白血病の治療におけるシ

ンキナーゼ阻害薬の使い分けをどうするか？

内科 107、6 1328-1336 2011

平瀬主税、松村 到

白血球増加症 診断と治療

99、7 1132-1136 2011

嶋田高広、松村 到

特発性高酸球増加症候群

検査と技術 39、8 593-598 2011

松村 到

高齢者 AML に対する高用量レナリドミドの

効果 血液内科 63、6 698-701 2011

Suzuki M, Tanaka H, Tanimura A, Tanabe K, Oe N, Rai S, Kon S, Fukumoto M, Takei K, Abe T, Matsumura I, Kanakura Y, Watanabe T.

- The clathrin assembly protein PICALM is required for erythroid maturation and transferrin internalization in mice. *PLoS One*. 2012;7(2).
- Matsui K, Ezoe S, Oritani K, Shibata M, Tokunaga M, Fujita N, Tanimura A, Sudo T, Tanaka H, McBurney MW, Matsumura I, Kanakura Y. NAD-dependent histone deacetylase, SIRT1, plays essential roles in the maintenance of hematopoietic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012.418(4):811-7.
- Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M, Mizuki M, Kanakura Y. C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 2012. 26(2):303-11.
- Morita Y, Shimada T, Yamaguchi T, Rai S, Hirase C, Emoto M, Serizawa K, Taniguchi Y, Ojima M, Tatsumi Y, Ashida T, Matsumura I. Cytokine profiles in relapsed multiple myeloma patients undergoing febrile reactions to lenalidomide. *Int J Hematol*. 2011. 583-4.
- Ohyashiki K, Katagiri S, Tauchi T, Ohyashiki JH, Maeda Y, Matsumura I, Kyo T. Increased natural killer cells and decreased CD3(+) CD8(+) CD62L(+) T cells in CML patients who sustained complete molecular remission after discontinuation of imatinib. *Br J Haematol*. 2012. 157(2):254-6.
- Morita Y, Ohshima Y, Rai S, Kawauchi M, Yamaguchi T, Shimada T, Tatsumi Y, Ashida T, Maeda Y, Matsumura I. A case of chronic myelomonocytic leukemia who developed pericardial effusion during stably controlled leukocytosis. *Intern Med*. 2011. 50(16):1737-40.
- Maeda Y, Kawauchi M, Miyatake J, Hirase C, Yamaguchi T, Matsumura I. Effects of tamibarotene for the treatment of adult T cell leukemia. *Ann Hematol*. 2012 Apr;91(4):629-31. Epub 2011 Jul 1. No abstract available.
- Saito Y, Shibayama H, Tanaka H, Tanimura A, Matsumura I, Kanakura Y. PICOT is a molecule which binds to anamorsin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. 408(2):329-33.
- Chihara T, Wada N, Ikeda J, Fujita S, Hori Y, Ogawa H, Sugiyama H, Nomura S, Matsumura I, Hino M, Kanakura Y, Morii E, Aozasa K. Frequency of intravascular large B-cell lymphoma in Japan: study of the Osaka Lymphoma Study Group. *J Hematol Oncol*. 2011. 4:14.
- Shibata M, Ezoe S, Oritani K, Matsui K, Tokunaga M, Fujita N, Saito Y, Takahashi T, Hino M, Matsumura I, Kanakura Y. Predictability of the response to tyrosine kinase