

peripheral erythroblastosis followed with acute myeloid leukemia. 平成 23 年度、第 73 回日本血液学会学術集会、平成 23 年 10 月 14～16 日、名古屋. 臨血 52(9); 560 (1326) PS-2-211, 2011.

森岡健彦、半下石明、伊藤歩、木田理子、臼杵憲祐. Seven cases of secondary malignancies occurred after long term administration of rituximab for B cell lymphomas. Rituximab 投与後に固形腫瘍を発症した悪性リンパ腫の 7 例. 平成 23 年度、第 73 回日本血液学会学術集会、平成 23 年 10 月 14～16 日、名古屋. 臨血 52(9); 362 (1128) OS-3-84, 2011.

Kana Sakamoto, Hideki Nakasone, Shigeharu Tsurumi, Ko Sasaki, Kinuko Mitani, Nichiko Kida, Akira Hangaishi, Kensuke Usuki, Ayako Kobayashi, Ken Sato, Mariko Karasawa-Yamaguchi, Koji Izutsu, Yasushi Okoshi, Shigeru Chiba, Yoshinobu Kanda. Prednisolone vs. high-dose dexamethazone for untreated primary immune thrombocytopenic purpura. 未治療特発性血小板減少性紫斑病患者に対する通常量プレドニゾロンと大量デキサメタゾンの後方視的比較. 平成 23 年度、第 73 回日本血液学会学術集会、平成 23 年 10 月 14～16 日、名古屋. 臨血 52(9); 375 (1141) OS-3-123, 2011.

Shinichi Kako, Heiwa Kanamori, Naoki Kobayashi, Akio Shigematsu, Yasuhito Nannya, Mika Nakamae, Kazuyuki Shigeno, Kazumi Suzukawa, Masahiro Takeuchi, Motohiro

Tsuzuki, Kensuke Usuki, Kazuo Hatanaka, Kazuei Ogawa, Kinuko Mitani, Yuichiro Nawa, Yoshihiro Hatta, Ishikazu Mizuno, Yoshinobu Kanda. Outcome After First Relapse In Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. ASH 2011 SanDiego Dec 10-13 # 3084

Naoto Takahashi, Taiichi Kyo, Yasuhiro Maeda, Takashi Sugihara, Kensuke Usuki, Tatsuya Kawaguchi, Noriko Usui, Shinichiro Okamoto, Yokiko Ohe, Shigeki Ohtake, Kunio Kitamura, Masahide Yamamoto, Hirofumi Teshima, Toshiko Motoji, Toshiharu Tamaki, Kenichi Sawada, Kazuma Ohyashiki. Discontinuation of Imatinib in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia. ASH 2011 SanDiego Dec 10-13#3759

臼杵憲祐、白血病の標準治療、2011 年 9 月 3 日、日本癌治療学会 第 3 回アップデート教育コース、秋葉原コンベンションホール

高岡賢輔、半下石明、伊藤歩、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐. アザシチジン単回投与で 3 ヶ月後に血球が正常化した骨髄異形成症候群の 1 例、第 167 日本血液学会例会、平成 24 年 3 月 3 日、東京、東京医科歯科大学.

伊藤歩、半下石明、高岡賢輔、森岡健彦、木田理子、臼杵憲祐. 急性骨髄性白血病に移行した著明な末梢血赤芽球増加症の症例. A case of peripheral erythroblastosis followed with acute myeloid leukemia. 平成

24 年第 34 回日本造血細胞移植学会総会、大阪
2012 年 2 月 24-25 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

家族性血小板異常症に関する調査研究

研究分担者 高橋 強志 三井記念病院血液内科部長

研究要旨

三井記念病院における最近11年間の家族性血小板異常症患者について調査した。家族性血小板異常症が疑われる家系を見出すことはできなかった。

研究目的

家族性の血小板異常症は、常染色体優性遺伝の形式をとり、高率に骨髓異形成症候群や白血病の発症を伴うことが知られている。1999年に、RUNX1 遺伝子の変異が原因として報告され、その後日本も含め世界中で約20家系の報告がなされている。しかし、その臨床病態、発症頻度などまだ不明な点が多く、診断基準も定まっていない。本研究班においては、この家族性血小板異常症に関する調査研究を行い、その実態を明らかにしていく。

B. 研究方法

2001年から2011年までの、三井記念病院受診患者において、血小板減少症の病名のついた患者について検索した。得られた患者について紙カルテ、電子カルテ、検査データにて病態を評価し、二次性の血小板減少症でない患者を抽出し、血小板減少症や骨髓異形成症候群、白血病の家族歴について評価を行った。

C. 研究結果

血小板減少症のうち、薬剤性、膠原病、がんの骨髓転移、脾機能亢進症、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、白血病を除いた患者数は195名であった。このうち、血小板減少症の家族歴があった症例は0例、また家族内で骨髓異形成症候群や急性白血病を発症した症例も0例であり、家族性血小板異常症が疑われる家系を見つけることはできなかった。

D. 考察

今回、当院での2001年から2011年の期間において、家族性血小板減少症を積極的に疑う症例は認められなかった。しかし、家族歴については、家族性血小板減少症解明の観点から、血小板減少の有無や、血液疾患の発症について必ずしも十分に聴取し記載されているとは言い難く、今後の調査のうえで改善していく必要があると思われる。

E. 結論

当院における11年間の症例検討で家族性血小板異常症症例を同定することはできなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

無し。

家族性血小板異常症に関する調査研究

Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病を発症した先天性血小板減少症

—RUNX1 遺伝子変異の解析—

研究分担者:小松 則夫 (順天堂大学医学部・教授)

研究要旨

我々は本邦初の FPD と考えられる症例 (FPD-Yamanashi と命名) を発見し、*RUNX1* 遺伝子の exon8 における1塩基の欠失を見いだした (Haematologica 2008; 93:155-156)。この変異型は転写活性領域である *RUNX1* 蛋白のC末領域がフレームシフトによって野生型とはまったく異なるアミノ酸配列へと変化し、本来存在しないリジン残基が新たに4カ所出現すること、蛋白の発現が著明に低下することから、ユビキチン化による蛋白分解が発現低下に関与していることが示唆され、FPD-Yamanashi タイプの変異はハプロ不全が FPD の病態に関与していると考えられた。最近、Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病を発症した先天性血小板減少症の症例を経験し、*RUNX1* 遺伝子変異の可能性を含め、現在遺伝子解析を進めている。

A. 研究目的

転写因子である *RUNX1* は、血液幹細胞の発生と維持に不可欠な遺伝子であるばかりでなく、常染色体優性形式をとる家族性血小板機能異常症 (Familial platelet disorder; FPD) の責任遺伝子でもある。FPD は現在までに約 30 家系が報告されているのみであるが、我々は本邦で初めての FPD と考えられる症例 (FPD-Yamanashi と命名) を発見し、責任遺伝子は連鎖解析から ch21q22.1-22.3 の領域に存在することが示され、*RUNX1* 遺伝子の解析により exon8 における1塩基の欠失を見いだした。*RUNX1* 遺伝子は、血小板系列特異的な機能を持つだけでなく、FPD が高率 (30-40%) に急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群が発症することから、これら疾患の発症機序にも深く

関与していると考えられている。我々が Y 家系で見いだした新規の変異である exon8 変異はフレームシフトを起こすことにより転写活性領域である *RUNX1* 蛋白のC末領域が野生型とはまったく異なるアミノ酸配列へと変化する (Haematologica 2008; 93:155-156)。これまでの変異は DNA 結合領域に集中していることから、Y 家系で見いだされた C 末領域の変異は FPD 発症機序の解明に新たな知見を加えると考えられる。そこで本研究では血小板減少症 Y 家系において認められた *RUNX1* 遺伝子のプロモーター領域の rSNP とエクソン 8 の変異が *RUNX1* 蛋白発現に及ぼす影響について検討した。その結果、エクソン 8 の変異を持つ construct は rSNP の有無にかかわらず野生型に比べて蛋白量の発現低下が認められた。これはフレームシフトによって野生型蛋白には存在しないリジン残基

が新たに4カ所に存在するためにユビキチン化による蛋白分解を受けている可能性が示唆され、FPD-Yamanashiタイプの変異はハプロ不全がFPDの病態に関与している可能性がある。最近、Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病を発症した先天性血小板減少症の症例を経験した。

B. 研究方法 (症例呈示)

35歳、女性。以前から10万/ μ L前後の血小板減少症を指摘されていた。平成23年2月から右頸部リンパ節腫脹、4月からは左頸部リンパ節腫脹が出現したため、当科を受診した。リンパ節生検の結果、Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病と診断された(stage IVA、IPI low-intermediate)。HyperCVAD/high dose MTXを4コース実施し、現在完全寛解の状態にある。

(倫理面への配慮)

本研究に用いる患者由来の細胞の収集、ゲノムDNAの抽出および遺伝子解析に関しては、順天堂大学医学部の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果・考察

我々は本邦初のFPDと考えられる症例(FPD-Yamanashiと命名)を発見し、*RUNX1* 遺伝子のexon8における1塩基の欠失を見いだした(Haematologica 2008; 93:155-156)。本家系を含め、FPDでは一般に急性骨髄性白血病に移行することがほとんどである。Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病を発症した家族性血小板機能異常症の症例は西本、黒川らによって報告されている1例を含めわずか3例にすぎない。*RUNX1* はT細胞の分化にも必須の転写因子であり、*RUNX1* の変異に何らかのセカンドヒット

が加わり、Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病を発症した可能性があり、本例が*RUNX1* の遺伝子変異によることが明らかになれば、さらに解析が進む事が期待される。

D. 結論

Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病を発症した先天性血小板減少症の症例を経験した。*RUNX1* 遺伝子変異の可能性を含め、現在遺伝子解析を進めている。

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

RUNX1 点変異を有する家族性血小板異常症 FPD からの白血病化機序の解明

研究分担者：原田 浩徳（広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍内科 講師）

研究要旨

RUNX1 点変異は FPD/AML の責任遺伝子異常として同定されているが、片アレルの変異だけでは MDS/AML 発症には至らず、発症までには通常数十年を有する。白血病化には付加的な遺伝子異常が必須と考えられ、その一つとして *BMI1* 高発現を同定した。

A. 研究目的

RUNX1 点突然変異は、高率に白血病に移行する家族性血小板異常症 FPD/AML の責任遺伝子として同定され、AML の最末分化型 M0、de novo MDS や放射線・治療関連の MDS および AML など、様々な骨髄系造血器腫瘍に認められることが明らかになっている。しかし FPD/AML 患者では、全ての血球が先天的に *RUNX1* 点変異を有しているにもかかわらず、MDS/AML 発症は成年以降であることが多いことから、白血病化には他の遺伝子異常の積み重ねが必要と考えられる。そこで今回、*RUNX1* 点突然変異による骨髄系造血腫瘍の発症メカニズムを明らかにするため、FPD/AML 家系における *RUNX1* 点変異解析、および *RUNX1* 変異体導入ヒト造血幹細胞の解析を行った。

B. 研究方法

FPD/AML 検体を含む骨髄系造血器腫瘍患者の DNA・RNA を精製し、*RUNX1* 遺伝子点突然変異を PCR-SSCP 法により解析して変異例の塩基配列を決定した。さらに *RUNX1* 変異体の転写活性化能を

M-CSFR のプロモーターを用いたレポーターアッセイにて検討した。さらにレトロウイルスベクターを用いて *RUNX1* 変異体をヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞に組み込み、生物学的影響を検討した。

（倫理面への配慮）

広島大学医学部倫理委員会承認済みであり、同委員会の定めるヒトゲノム遺伝子解析研究の指針に従って実施した。検体提供者にはインフォームドコンセントを行い、個人情報保護のため個々の試料情報は連結可能匿名化とした。

C. 研究結果

RUNX1 変異体をヒト造血幹細胞に導入すると、分化が阻害されて自己再生能が亢進し、腫瘍細胞様となるが、FPD/AML で見られるようなラントドメイン内アミノ酸置換型変異体 (D171N) 導入細胞は増殖能を欠いており、G1 arrest の状態であった。ラントドメイン内変異を有する患者では *BMI1* が高発現であることから、D171N 変異体を導入した CD34 陽性細胞に *BMI1* を共発現させたところ、

低芽球比率を保ったまま MDS 様の細胞増殖が認められた。またマウス BMT モデルにおいても、D171N 変異体と BMI1 強発現の協調を確認できた。

D. 考察

RUNX1 点変異は、造血幹細胞の分化を阻害する作用を有しており、これを有する細胞はいわば MDS stem cell と考えられる。しかし片アレルの *RUNX1* 変異だけでは MDS/AML を発症しないことから、エピジェネティックな機序による変異の抑制や付加的な遺伝子異常の必要性が想定される。付加異常などにより BMI1 が高発現となることが、MDS/AML 発症機序の一つと考えられる。

E. 結論

RUNX1 点変異導入造血幹細胞に BMI1 を過剰発現させると MDS/AML を発症することを示した。これは *RUNX1* 点変異を有する FPD 患者が白血病化する機序の一端と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Nitta H, Harada Y, Okikawa Y, Fujii M, Arihiro K, Kimura A, Harada H: Good's syndrome-associated pure red cell aplasia with myelodysplastic syndrome. *Intern Med* 2011; 50 (2011-2014)
- 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 (303-311)

● Harada H, Harada Y: Molecular mechanisms that produce radiation-induced or therapy-related MDS/AML by *RUNX1/AML1* point mutations. *Acta Medica Nagasakiensia* 2012 (in press)

● Oki T, Kitaura J, Watanabe-Okochi N, Nishimura K, Maehara A, Uchida T, Komeno Y, Nakahara F, Harada Y, Sonoki T, Harada H, Kitamura T: Aberrant expression of RasGRP1 cooperates with gain-of-function NOTCH1 mutations in T-cell leukemogenesis. *Leukemia*. 2012 (in press)

● 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*. 2012 (in press)

● Doki N, Kitaura J, Inoue D, Kato N, Kagiya Y, Uchida T, Togami K, Isobe M, Ito S, Maehara A, Izawa K, Oki T, Harada Y, Nakahara F, Harada H, Kitamura T: Fyn is not essential for Bcr-Abl-induced leukemogenesis in mouse bone marrow transplantation models. *Int J Hematol* 2012 (in press)

2. 学会発表

● Imagawa J, Harada Y, Kimura A, Harada H: Clinical and genetic features of therapy-related myeloid neoplasms after chemotherapy for acute promyelocytic

leukemia. The 2nd JSH International Symposium, 2011.4.23-24, Nagasaki, Japan

●原田結花, 木村昭郎, 原田浩徳: 放射線・化学療法関連骨髄系腫瘍の発症に関わる

RUNX1/AML1遺伝子点突然変異. 第52回原子爆弾後障害研究会, 2011.6.5, 広島

●Harada H, Harada Y: Molecular mechanism to produce myeloid neoplasms by *RUNX1* or *MLL* chimeras in human CD34⁺ cells. The 18th International RUNX Workshop, 2011.8.14-17, San Diego, California, USA

●原田浩徳: 教育講演 MDS「分子病態」. 第73回日本血液学会学術集会, 2011.10.14-16, 名古屋

●原田浩徳, 丁 曄, 木村昭郎, 原田結花: 造血器腫瘍におけるRUNX1, MLLキメラ遺伝子発生プロセスの解明. 第73回日本血液学会学術集会, 2011.10.14-16, 名古屋

●Harada H, Ding Y, Imagawa J, Miyama T, Kimura A, Harada Y: BMI1 Collaborates with RUNX1/AML1 Mutants in the Development of Human Myelodysplastic Syndrome (MDS) / Acute Myeloid Leukemia (AML). The 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2011.12.10-13, San Diego, California, USA

3. その他

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

厚生労働省科学研究費補助金（難治性克服疾患研究事業）
分担研究報告書

家族性血小板異常症に関する調査研究

研究分担者：齋藤明子 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

—

臨床研究企画部 臨床疫学研究室 室長

研究要旨

家族性血小板異常症(familial platelet disorder, FPD)は血小板減少と出血傾向を伴い、高率に白血病に移行する難治性遺伝性疾患である。希少疾患で診断基準も存在せず、認知度も低かったことから、これまでその実態(頻度、病態、経過、予後など)は明らかにされてこなかった。一方で、1999年に白血病関連遺伝子 RUNX1 (AML1)の変異がこの疾患家系において報告され、白血病においても RUNX1 の変異が高頻度にみられることから、当該疾患の頻度は予想より高い可能性が指摘されている。本調査研究の目的は、疾患の発生数の把握と、その家族歴も含めた患者背景、臨床経過の推移(短期的・長期的)などの疫学的な実態把握に加え、RUNX1 の点突然変異や微小染色体欠失を始めとする遺伝子変異の検索を行うなど遺伝子診断の意義と、その生物学的機能を明らかにすることである。当研究室は、このような希少疾患による疾患の発生動向を確認する為の疫学的調査の方法論についての研究を担当している。

A. 研究目的

家族性血小板異常症(familial platelet disorder, FPD)は血小板減少と出血傾向を伴い、患者の生活の質を著しく低下させるのみならず、高率に白血病を発症することにより、生命予後にも重大な影響を与える難治性遺伝性疾患である。希少疾患であり、診断基準が存在せず、認知度も低かったことから、これまでその実態(頻度、病態、経過、予後)などが全く不明であった。1999年に白血病関連遺伝子 RUNX1 (AML1)の変異がこの疾患家系において報告され、病因につな

がることが示唆された。さらに、当該研究グループ 研究代表者施設より、RUNX1 の機能欠失がマウスにおいて巨核球の成熟障害による血小板減少をもたらすことが報告され、遺伝子変異が哺乳類で直接 FPD の病態と関与することが示された。その後少数ではあるが、徐々に報告数も増えてきている。RUNX1 の変異が白血病において高頻度にみられることから、この疾患の頻度は予想より高い可能性がある。当調査研究に基づく全国の網羅的な調査により、より正確な有病率を把握すること、及び臨床的・基礎的な検

討を行い、遺伝子診断の意義や、生物学的機能の解明など試みる。このようにして得られた知見により、診断基準の提唱に役立つと考えられる。更に、これらの知見を基に、標準的治療法確立や予後解明を目的とした各種研究計画の立案へ繋げられれば、将来の患者の生命予後の改善が期待でき、社会的貢献を果たすと考えられる。

本研究室では、希少疾患の有病率をより正確に把握するための方法論について担当する。

B. 研究方法

1. 国内外における希少疾患対策などの現状を把握する。
2. 調査を行うにあたり、個人情報及び診療情報の保護に関するポリシーを作成・徹底を図る。
3. 希少疾患であるという当該疾患領域の特殊性を考慮し、前向きコホート研究などの疫学的データの蓄積や臨床研究を実施する際の方法論に関する研究を行い、システムの整備を含めたデータ管理の標準化、効率化を目指す。

(倫理面への配慮)

本研究は世代間に伝わる遺伝子変異を解析する研究であり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守するとともに、事前に研究代表者施設の倫理審査委員会の承認を得て行う。尚、本研究で用いる臨床検体は、患者の臨床的診断のために採取された検体の残検体や非侵襲的に得られる体細胞(口腔粘膜スミアなど)を用いるため、健康上の危険性はないが、本研究の為の解析に先立ち、書面にてイン

フォームド・コンセントを得て行う。尚、試料(臨床情報及び検体)の取扱いについては、参加施設の規定に従い、匿名化を図り行う。以上の手続きをとることにより、研究の対象となる患者の倫理性が確保できる。

C. 研究結果

1. 国内外における希少疾患対策の現状把握

国内外の希少疾患への対策に関する現状を把握する為文献的レビューを開始した。米国 National Institute of Health によれば、有病数が20万人未満の有効な治療法が無い疾患が希少疾患と定義されている。Rare Diseases Act of 2002(希少疾患対策法)に応答する形で、Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN 希少疾患臨床研究ネットワーク)が組織され、米国内の臨床研究関連施設によるコンソーシアム研究として、希少疾患に特化した研究の推進と患者への情報提供などを行っている。現在10の研究コンソーシアと central Data and Technology Coordinating Center (DTCC, 中央データ管理部門)が存在し、20件以上の研究を米国50箇所以上で行っている。いずれも希少かつ難治性疾患の把握と情報の相互リンク、情報共有を図り、研究の推進に役立てることを目的としていることを確認した。

2. 個人情報保護ポリシーの作成

患者の個人情報及び診療情報などの漏洩、混交、紛失、盗用などを防ぐ為のセキュリティ確保の方針、患者情報の不正流出の防止策、不要となった情報の取り扱い、開示の方法、研究に関わる側の情報の取り扱いなどについて具体的に方針を定めた「個人情報保護方針」に基づいた活

動を行った。

3. 疫学的情報の蓄積、及び継続的観察を行う為の方法論の研究とシステムの構築

FPDは、診断基準が定まっていないことも有り、疾患の有病数の正確な把握が難しい。このような稀少疾患に関する詳細な情報を効率的に収集する為のシステム開発の方法論を研究中である。特に稀少疾患に対する疫学研究と臨床試験を融合させた仕組みと、効率性や質の高いデータを収集する為の方法論の確立を目指した活動を行った。

この活動の中で効率的患者情報収集を目的としたWEB登録システムの開発も行ってきたことから、今期はシステム利用状況に関する詳細な検討を行った。8810件のWebアクセス数のうち、15時台のアクセスが多く(1100件、12%)、早朝4時台のアクセスが少ない(0件、0%)ことや、時間帯による誤登録発生割合の偏りがあること(4-7時台の誤登録発生割合が多いこと、5件、8.9%、 $P<0.01$)が確認された。又、入力形式についてもテキスト値は選択形式等に比べて誤入力発生割合が高く、集計等にも利用し難いことなどがわかった。

又、誤登録は研究への参加経験が多いほど(約150程度を超えたあたりから)少しずつ減り始めることも分かってきた。本システムはFPDをはじめとした稀少疾患に対しても、疫学研究や臨床試験等のデータ収集に適用応用が可能である。

D. 考察

FPDは、血小板減少と出血傾向を伴い、患者の生活の質を著しく低下させるだけでなく、高率に白血病発症をきたすという生命予後にも重大な

影響を与える難治性疾患の1つである。その希少性と疾病の特性に関する認識が不十分であったことから、その有病数はこれまで過小評価されてきた可能性がある。診断率の向上は言うまでもなく、将来的には治療法の開発も目指した病態研究や治療開発研究は、患者の福祉向上に必要不可欠であるものの、希少性という市場の小ささが故に、開発が遅れて来た領域であり、医師が主導となって行う研究として成立させる必要がある疾患群である。国内には、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group; JCOG)のような歴史ある臨床研究グループを支えるデータセンターが存在するがJCOGデータセンターが統括する臨床研究データと本研究が取り扱うデータとの決定的な違いは、“希少疾患領域であること”、“固形がんのような局所治療が主となることはなく、常に全身性疾患としての長期的な全身治療が必要になる”ことなどである。治療内容とその副作用の追跡は、必然的に複雑化・煩雑化する。一方、参加施設側の臨床研究支援体制は未だ十分とはいえず、医師が多忙な臨床業務の傍ら、複雑な研究を行っている実情がある。従って、患者情報や予後情報などの追跡調査結果の収集は、なるべく簡便で、標準化されていることが望ましい。当研究室が開発に関わったオンライン登録システムは、データの質を落とさずに業務の簡略化・標準化を図れるものとして将来有望な可能性を持つ。

E. 結論

希少難治性疾患としてのFPDの実態把握、及び疫学的知見を収集/追跡する為の方法論の研究により、効率的な情報収集と、質の高いデータ

の蓄積・情報発信を行えるよう、今後も引き続き基盤整備に努める。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sekimizu M, Sunami S, Nakazawa A, Hayashi Y, Okimoto Y, Saito AM, Horibe K, Tsurusawa M, Mori T. Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature. British Journal of Haematology. 2011 Sep; 154(5): 612-617.

2. 学会発表

- (1) 齋藤明子: 「小児造血器腫瘍を対象とした多施設共同臨床試験の方法と実践」第114回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム8: 我が国における小児造血器腫瘍治療研究体制の整備と標準的治療法の確立に向けて. 2011. 8. 品川)
- (2) 齋藤明子、永井かおり、岡部有貴子、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、上島裕子、生越由枝、西村真希、鶴澤正仁、堀部敬三 臨床研究作業工程の標準化がもたらす臨床試験の質管理への影響に関する検討 日本臨床試験研究会 第3回学術集会総会 2012. 2. 23 (福岡)
- (3) 岡部有貴子、永井かおり、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、上島裕子、生越由枝、西村真希、鶴澤正仁、堀部敬三、

齋藤明子 安全性情報収集の最適化に関する検討 日本臨床試験研究会 第3回学術集会総会 2012. 2. 23 (福岡)

- (4) 永井かおり、岡部有貴子、西岡絵美子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、上島裕子、生越由枝、西村真希、堀部敬三、齋藤明子 WEB登録システムの利用状況に関する検討 日本臨床試験研究会 第3回学術集会総会 2012. 2. 23 (福岡)
- (5) 西岡絵美子、永井かおり、岡部有貴子、三和郁子、佐藤則子、古川知佐子、上島裕子、生越由枝、西村真希、鶴澤正仁、堀部敬三、齋藤明子 臨床試験における逸脱情報収集方法に関する検討 日本臨床試験研究会 第3回学術集会総会 2012. 2. 23 (福岡)

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
臼杵憲祐	ビタミンB12	Medical Practice 編集 委員会	臨床検査ガイド 2011-2012	文光堂	東京	2011	284-286
臼杵憲祐	造血器腫瘍治療 時の栄養管理	木崎昌弘編	白血病・リンパ 腫・骨髄腫-今日 の診断と治療-	中外医学社	東京	2011	65-77
臼杵憲祐	免疫抑制療法	小澤敬也	最新医学別冊「新 しい診断と治療 のABC 72 再生不 良性貧血」	最新医学社	大阪	2011	108-119
臼杵憲祐	再生不良性貧血	山口徹、北原光 夫、福井次矢	今日の治療指針 2012年版	医学書院	東京	2012	567-569
臼杵憲祐	G-CSFを投与し たAMLの一例	溝口秀昭、齋 藤英彦、吉田 彌太郎、小澤 敬也	私のこの一枚 標 本に学ぶ血液疾 患症例	医薬ジャーナル社	大阪		
原田浩徳	骨髄性白血病の 発症機序	日本血液学会	血液専門医テキ スト	南光堂	日本	2011	10-14
原田結花 原田浩徳	治療 レナリド ミド	松田 晃	骨髄異形成症候 群 (MDS) 診療 up-to-date	中外医学社	日本	2011	135-151

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kataoka K, Sato T, Yoshimi A, Goyama S, Tsuruta T, Kobayashi H, Shimabe M, Arai S, Nakagawa M, Imai Y, Kumano K, Kumagai K, Kubota N, Kadowaki T, Kurokawa M.	Evi1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity.	J Exp Med.	208	2403-2416	2011
Nakagawa M, Shimabe M, Watanabe-Okochi N, Arai S, Yoshimi A, Shinohara A, Nishimoto N, Kataoka K, Sato T, Kumano K, Nannya Y, Ichikawa M, Imai Y, Kurokawa M.	AML1/RUNX1 functions as a cytoplasmic attenuator of NF- κ B signaling in the repression of myeloid tumors.	Blood	118	6626-6637	2011
Nishimoto N, Arai S, Ichikawa M, Nakagawa M, Goyama S, Kumano K, Takahashi T, Kamikubo Y, Imai Y, Kurokawa M.	Loss of AML1/Runx1 accelerates the development of MLL-ENL leukemia through down-regulation of p19ARF.	Blood	118	2541-2550	2011
Yoshimi A, Goyama S, Watanabe-Okochi N, Yoshiki Y, Nannya Y, Nitta E, Arai S, Sato T, Shimabe M, Nakagawa M, Imai Y, Kitamura T, Kurokawa M.	Evi1 represses PTEN expression and activates PI3K/AKT/mTOR via interactions with polycomb proteins.	Blood	117	3617-3628	2011
Arai S, Yoshimi A, Shimabe M, Ichikawa M, Nakagawa M, Imai Y, Goyama S, Kurokawa M.	Evi-1 is a transcriptional target of mixed-lineage leukemia oncoproteins in hematopoietic stem cells.	Blood	117	6304-6314	2011

Wong WF, Kurokawa M, Satake M, Kohu K.	Down-regulation of Runx1 expression by TCR signal involves an autoregulatory mechanism and contributes to IL-2 production.	J Biol Chem.	286	11110-11118	2011
Kobayashi N, Ueki K, Okazaki Y, Iwane A, Kubota N, Ohsugi M, Awazawa M, Kobayashi M, Sasako T, Kaneko K, Suzuki M, Nishikawa Y, Hara K, Yoshimura K, Koshima I, Goyama S, Murakami K, Sasaki J, Nagai R, Kurokawa M, Sasaki T, Kadowaki T.	Blockade of class IB phosphoinositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance.	Proc Natl Acad Sci U S A.	108	5753-5758	2011
Taoka K, Yamamoto G, Kaburaki T, Takahashi T, Araie M, Kurokawa M.	Treatment of primary intraocular lymphoma with rituximab, high dose methotrexate, procarbazine, and vincristine chemotherapy, reduced whole-brain radiotherapy, and local ocular therapy.	Br J Haematol.		In press	2011
Ogura M, Todo T, Tanaka M, Nannya Y, Ichikawa M, Nakamura F, Kurokawa M.	Temozolomide may induce therapy-related acute lymphoblastic leukaemia.	Br J Haematol.	154	663-665	2011
Yamazaki S, Nakamura F, Nasu R, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M.	Haemophagocytic lymphohistiocytosis is a recurrent and specific complication of acute erythroid leukaemia.	Br J Haematol.	153	669-672	2011

Kagoya Y, Takahashi T, Nannya Y, Shinozaki A, Ota S, Fukayama M, Kurokawa M.	Hyperbilirubinemia after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of clinical and pathologic findings in 41 autopsied cases.	Clin Transplant.	25	E552-557	2011
Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A, Imai Y, Takahashi T, Kurokawa M.	The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk.	Transpl Int.	24	469-476	2011
Yoshimi A, Kurokawa M.	Key roles of histone methyltransferase and demethylase in leukemogenesis.	J Cell Biochem.	112	415-424	2011
Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T.	Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-m3 acute myelogenous leukemia in first complete remission.	Biol Blood Marrow Transplant	17	401-11	2011
Nakagawa Y, Suzuki K, Hirose T, Chou T, Fujisawa S, Kida M, Usuki K, Ishida Y, Taniguchi S, Kouzai Y, Tomoyasu S, Miyazaki K, Higashihara M, Ando K, Aoki S, Arai A, Akiyama N, Hatake K, Okamoto S, Dan K, Ohyashiki K, Urabe A.	Clinical efficacy and safety of biapenem for febrile neutropenia in patients with underlying hematopoietic diseases: a multi-institutional study.	J Infect Chemother	17	58-67	2011

Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T	A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission.	Blood	117	2113-2120	2011
Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Yonemura Y, Mori S, Usuki K, Iwato K, Hashino S, Wei H, Lizambri R	Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial.	Int Hematol	J94	71-80	2011
Ono T, Miyawaki S, Kimura F, Kanamori H, Ohtake S, Kitamura K, Fujita H, Sugiura I, Usuki K, Emi N, Tamaki S, Aoyama Y, Kaya H, Naoe T, Tadokoro K, Yamaguchi T, Ohno R, Ohnishi K; for the Japan Adult Leukemia Study Group.	BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay.	Leuk Res	35	589-603	2011
Nitta H, Harada Y, Okikawa Y, Fujii M, Arihiro K, Kimura A, Harada H	Good' s syndrome-associated pure red cell aplasia with myelodysplastic syndrome	Intern Med	50	2011-2014	2011
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	26	303-311	2011

Sekimizu M, Sunami S, Nakazawa A, Hayashi Y, Okimoto Y, Saito AM, HoribeK, Tsurusawa M, Mori T.	Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature.	Br Haematol	J154	612-617	2011
臼杵憲祐	再生不良性貧血におけるシクロホスファミド大量療法	血液内科	62	240-246	2011
臼杵憲祐	白血球減少症	薬局	62	1265-1269	2011
臼杵憲祐	血清フェリチン値と血液疾患の予後	血液内科	62	760-765	2011
臼杵憲祐	ねらい：日常診療で見られる血液異常と血液疾患	診断と治療	99	13-14	2011
臼杵憲祐	貧血の診察	診断と治療	99	1163-1167	2011
臼杵憲祐	貧血の鑑別診断	medicine	48	1696-1700	2011
臼杵憲祐	MPNのリスク分類（予後因子）	最新医学	66	2502-2511	2011
半下石明、臼杵憲祐	慢性型の免疫性血小板減少性紫斑病の長期経過	血液内科	63	714-719	2011
原田結花、今川潤、原田浩徳	メチル化阻害剤の作用機構	血液フロンティア	21	1291-1298	2011