

## II. 分担研究報告書

輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の有用性に関する臨床研究

中間報告

研究分担者：小澤 敬也（自治医科大学医学部 内科学講座血液学部門・教授）

研究要旨

近年輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法後に造血能の改善が認められる症例が存在することが明らかになってきた。しかし、改善の認められる症例の特徴など、詳細については依然不明なままである。そこで本研究班では鉄キレート施行症例を前向きに登録し、造血改善例の特徴および登録症例における鉄キレート療法の特徴について検討を行った。本研究は最長5年間の観察研究であるが、平成24年度末をもって症例組み入れを終了したため中間解析を施行した。

今回の解析では、わが国のキレート療法は高齢のMDSあるいは再生不良性貧血患者に対して多く施行されていることが明らかとなった。そして約半数の症例でキレート療法が中止されており、その理由は死亡と造血幹細胞移植が最も多く、鉄過剰症の改善に伴うものは全体の5%程度に過ぎないことが明らかとなった。また、造血改善は今回の解析時点では全体の8%程度に認められており、基礎疾患としてMDSや骨髄線維症などのクローン性疾患が多いが、再生不良性貧血においても1例認められた。

本研究では今後も観察を継続し、鉄キレート療法の効果と実態について検討を行う方針である。

A. 研究目的

MDSや再生不良性貧血などの造血障害疾患では多くの場合赤血球輸血が必要であるが、頻回の輸血は鉄過剰症を引き起こす。鉄過剰症は肝障害、心筋障害、内分泌障害の原因となるが、最近キレート後に造血能の改善が認められる症例が存在することが明らかとなった。

しかし、どのような症例において造血改善効果が認められるのか、どのような機序によってキレート療法が造血改善効果を示すのかという根本的な問題については、現状ではほとんど分かっていない。そこで、本研究班では赤血球輸血によって鉄過剰症をきたし、デフェラシロクス（DFX）に

よる鉄キレート療法を開始した症例を前向きに登録し、その後最長5年間追跡する調査研究を平成20年度より開始した。本年度末をもって症例組み入れを終了したため、今回中間解析を行った。

B. 研究方法

輸血後鉄過剰症と診断され、本研究班が平成20年度に発表した輸血後鉄過剰症診療ガイドの内容に沿ってDFXによる鉄キレート療法を開始した患者100名を対象とした。文書による同意取得後、最長5年間にわたって、輸血量・原疾患の状態などの基本データ、血清フェリチンなどの鉄代謝マーカー、血液学的データ、生化学データを収集し、

鉄キレート療法の継続率、有害事象、治療後の造血回復などについて評価を行った。また、本研究では付随研究として、治療開始後 2 週間、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月に非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) および血中ヘプシジンの測定を行い、鉄キレート療法後の NTBI およびヘプシジンの変化を測定した。

#### (倫理面への配慮)

本研究では研究対象者の人権保護、個人情報保護のため、登録施設で連結可能匿名化を行った上でデータセンターにて登録番号の割り付けを行い、以後データセンターとのやりとりは全て登録番号を用いて行った。また、本研究は観察研究が主体であるため研究対象者に対する不利益、危険性は想定されないが、NTBI、ヘプシジン測定のために約 5 mL の追加採血が必要であるため、採血量が増加することについて事前に十分な説明を行った。これらの説明は全て文書を用いて行い、研究対象者からは文書による同意を取得するなど倫理面については十分な配慮をおこなっている。

#### C. 研究結果

所定の登録期限 (平成 25 年 3 月 31 日) の段階で 65 例の症例が登録された。原疾患の内訳は、図 1 に示すように、再生不良性貧血 22 例、MDS 26 例、PRCA 8 例、原発性骨髄線維症 5 例、骨髄増殖性疾患 1 例、白血病 2 例、その他 (濾胞性リンパ腫) 1 例であった。

原疾患	登録症例数	
軽症	1	
中等症	2	
やや重症	3	
重症	12	
最重症	4	
RA/RCUD/RAES	7	
RCMD	9	
RAEB	5	
MDS (26例)	Del 5q	3
	ICUS	1
	unspecified	1
PRCA		8
PMF		5
MPN		1
overt leukemia/AML		2
その他		1
合計		65

図 1 登録症例の原疾患

登録時の年齢は 21 歳から 87 歳まで分布しており、年齢中央値は 70 歳であった (図 2)。

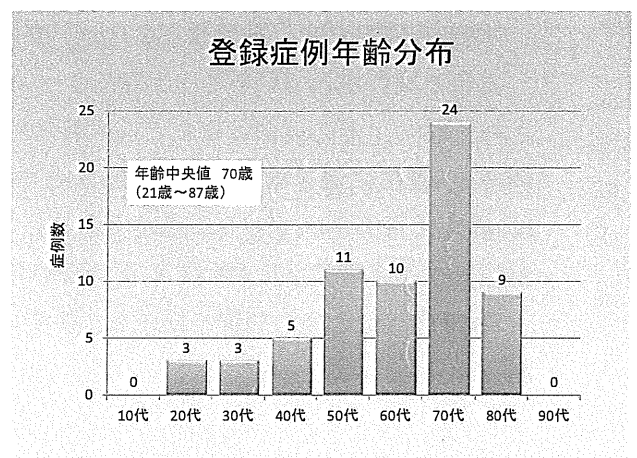


図 2 登録症例の年齢分布

65 症例のうち、投与中止症例は 30 例であり、その理由としては、死亡が最も多く (9 例) 造血幹細胞移植による投与中止も 6 例であった。死亡症例の原疾患の内訳は、RAEB 2 例、最重症再生不良性貧血 2 例、骨髄増殖性疾患 (線維症含む) 2 例、PRCA 1 例、del(5q) MDS 1 例、MDS RA 1 例であった。副作用による中止は 2 例であり、鉄過剰症の改善に伴う治療終了は 3 例であった。

6 ヶ月以上データが収集された MDS del(5q) 以外の症例は 47 症例であり、このうち鉄キレート療法との関連が示唆される血液学的改善を認めた

のは図3に示す4例(8%)であった。

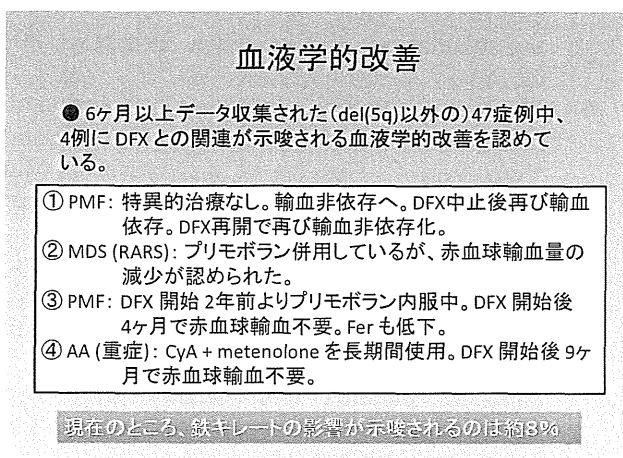


図3 血液学的改善を認めた症例

#### D. 考察

本研究は、最近報告が増加している鉄キレート療法後の造血回復がどのような症例にどの程度の頻度で認められるのかを明らかにするため、症例を前向きに登録し血球回復の経過を追跡することを目的に計画されたものである。同時に付随研究として、治療開始後1年間に亘って血中NTBIおよびヘプシジン値の追跡を行い、キレート療法が体内鉄代謝に与える影響を検討した。

当初100例の登録を目標としていたが、研究開始時より登録のペースが遅く、今後も登録数が増加する可能性は低いと判断されたことから、平成25年3月31日をもって症例組み込みを終了し、中間解析を行った。

最終的な登録症例数は65例となり、その内訳は再生不良性貧血とMDSが大部分(74%)を占めていた。これは当班が以前行った輸血後鉄過剰症の調査研究とほぼ同様の結果となっている。登録年齢層は20歳台から80歳台まで幅広く分布しているが、年齢中央値は70歳と鉄キレート療法は高齢者に多く施行されている。これは、原疾患にMDSが多いことが影響しているためではないかと思われる。

現時点で約半数(30例)の症例においてDFX

の投与が中止されており、その原因は死亡、造血幹細胞移植が多く、両方で半分が占められていた。当初予想された副作用による中止は中止症例の6%に過ぎず、鉄過剰症改善に伴う治療終了は中止症例の10%であった。死亡症例が比較的高頻度に認められているが、その半数はRAEBやMPNに分類される比較的予後の悪い症例であるため、わが国では長期予後の見込めない症例にもキレート療法が行われていることが示唆される。鉄過剰症改善による投与終了は現在のところ3例(中止症例の10%、全体の約5%)に留まっており、これは有効な鉄キレート療法の施行が容易ではないことを示していると考えられる。効果的な鉄キレート療法を行うために、投与方法の工夫が求められる。

造血改善症例は4例に認められ、これは評価可能母集団の約8%であった。海外からは20%~40%台の改善率を報告するレポートが出ているが、わが国で診療に携わる医師にとってこの数値は大きすぎる印象がある。今回我々が認めた8%という数値は実臨床における印象に合致するものと考えられる。

#### E. 結論

鉄キレート療法の有用性に関する臨床研究を行った。症例組み入れ終了にあたり、今回は中間解析を行った。本邦における鉄キレート療法の施行はMDSと再生不良性貧血症例に多く、高齢者での使用が多いことが明らかとなった。また使用中止理由は死亡によるものが最も多く、次いで造血幹細胞移植施行によるものが多い。死亡症例が多いことについては予後不良疾患へのキレート療法施行が関係している可能性が示唆された。一方、血球改善症例は全体の8%に認められた。

本研究は今後データ収集を継続するが、研究終了時には鉄キレート後の造血改善を認める症例の頻度および特徴、またキレート後のNTBI、ヘプシジンなどの鉄代謝マーカーの推移が明らかになると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, and Takaku F: Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk. Lymphoma* (in press)
- Uchibori R, Tsukahara T, Mizuguchi H, Saga Y, Urabe M, Mizukami H, Kume A, and Ozawa K: NF- $\kappa$ B activity regulates mesenchymal stem cell accumulation at tumor sites. *Cancer Res.* 2013; 73(1) (364-372)
- Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, Fujiwara T, Fukuhara N, Onishi Y, Manabe A, Ito E, Ozawa K, Kojima S, Ogawa S, and Harigae H: Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann. Hematol.* 2013; 92(1) (1-9)
- Mimuro J, Mizukami H, Hishikawa S, Ikemoto T, Ishiwata A, Sakata A, Ohmori T, Madoiwa S, Ono F, Ozawa K, and Sakata, Y: Minimizing the inhibitory effect of neutralizing antibody for efficient gene expression in the liver with adeno-associated virus 8 vectors. *Mol. Ther.* 2013; 21(2) (318-323)
- Fujiwara S-I, Muroi K, Hirata Y, Sato K, Matsuyama T, Ohmine K, Suzuki T, Ozaki K, Mori M, Nagai T, Tanaka A, and Ozawa K: Clinical features of de novo CD25(+) diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology* 2013; 18(1) (14-19)
- Kobayashi H, Nagai T, Omine K, Sato K, Ozaki K, Suzuki T, Mori M, Muroi K, Yano T, Yamamoto H, and Ozawa K: Clinical outcome of non-surgical treatment for primary small intestinal lymphoma diagnosed with double-balloon endoscopy. *Leuk. Lymphoma* 2013; 54(4) (731-736)
- Kashiwakura Y, Ohmori T, Mimuro J, Yasumoto A, Ishiwata A, Sakata A, Madoiwa S, Inoue M, Hasegawa M, Ozawa K, and Sakata Y: Intra-articular injection of mesenchymal stem cells expressing coagulation factor ameliorates hemophilic arthropathy in factor VIII-deficient mice. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10(9) (1802-13)
- Kobayashi H, Matsuyama T, Oka S, Fujiwara S-I, Oh I, Suzuki T, Ozaki K, Mori M, Nagai T, Ozawa K, and Muroi K: Autologous Hematopoietic recovery with aberrant antigen expression after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2012; 52 (81-3)
- Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, Sasazaki M, Kikuchi Y, Hirata Y, Yamamoto C, Uesawa M, Kobayashi H, Matsu H, Okabe H, Uehara E, Nishikawa A, Tataru R, Hatano K, Yamamoto C, Matsuyama T, Tushima M, Ueda M, Ohmine K, Suzuki T, Mori M, Nagai T, Muroi K, and Ozawa K: Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk. Lymphoma* 2012; 53(1) (43-9)
- Nagai T, Suzuki T, Komatsu N, Hosokawa K, Nakao S, and Ozawa K: Alteration of chromosome 13 abnormalities after therapeutic hematopoiesis recovery in myelodysplastic syndrome. *Open J. Hematol.* 2012; 3-7
- Ogura M, Urabe M, Akimoto T, Onishi A, Ito C, Ito T, Tsukahara T, Mizukami H, Kume A, Muto S, Kusano E, and Ozawa K: Interleukin-10 expression induced by adeno-associated virus vector suppresses proteinuria in Zucker obese rats. *Gene Ther.* 2012; 19(5) (476-482)
- Oka S, Muroi K, Fujiwara S, Oh I, Matsuyama T, Ohmine K, Suzuki T, Ozaki K, Mori M, Nagai T, Ozawa K, and Hanafusa, T: Prediction of progression from refractory cytopenia with unilineage dysplasia by analysis of bone marrow blast cell composition. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2012; 52(1) (63-66)
- Oka S, Muroi K, Sato K, Fujiwara S, Oh I, Matsuyama T, Ohmine K, Suzuki T, Ozaki K, Mori M, Nagai T, Fukushima N, Fukushima N, Tanaka A, and Ozawa, K: Flow cytometric analysis of kappa and lambda light chain expression in endoscopic biopsy specimens before the diagnosis of B-cell lymphoma. *J.Clin. Exp. Hematop.* 2012; 52(2) (127-31)
- Sato K, Nagai T, Izumi T, Ohmine K, Ozaki K, Muroi K, and Ozawa K: Rituximab-induced interstitial pneumonia due to CD8-positive T cell infiltration. *Acta Haematol.* 2012; 128(2) (107-9)
- 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, and Ozawa K: Morphologic analysis in myelodysplastic syndromes with del(5q) treated with lenalidomide. *A Japanese*

multiinstitutional study. Leuk. Res. 2012; 36(5)  
(575-580)

- Yamamoto C, Muroi K, Okabe H, Uehara E, Hirano T, Sugiyama Y, and Ozawa, K: Adult-Onset Chronic Granulomatous Disease and CD10-Negativity in Neutrophils. J. Clin. Exp. Hematol. 2012; 52(3) (219-21)
- Yuasa M, Fujiwara S, Oh I, Yamaguchi T, Fukushima N, Morimoto A, and Ozawa K: Rapidly progressing fatal adult multi-organ langerhans cell histiocytosis complicated with fatty liver disease. J. Clin. Exp. Hematop. 2012; 52(2) (121-6)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
該当無し
2. 実用新案登録  
該当無し
3. その他  
該当無し

本邦エクリズマブ不応 PNH 症例の解析

研究分担者：金倉 譲 （大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講座 教授）

研究要旨

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の治療薬である抗 C5 ヒト化抗体(エクリズマブ)は、補体介在性の溶血所見を劇的に改善し、欧米を中心に承認に至っている。しかし、本邦第 2 相臨床試験で 29 例中 2 例に、溶血の指標である LDH がほとんど低下しない不応例を認めた。不応例の C5 ゲノムを解析したところ変異(c. 2684G>A)を同定した。同変異は、反応例 7 例には認めなかった。欧米で 2000 例以上に投与されているが、不応例の報告はない。本邦では 300 例以上に投与され 10 例の不応例が蓄積されているが、全例で同変異を確認した。健常人 288 例の解析でも 10 例に同変異を確認した(頻度 3.5%)。以上より、日本人(アジア)固有の C5 遺伝子多型により、C5 補体活性に異常は来さないものの、エクリズマブの結合に重要な変異であるため、薬剤不応性を来していると結論した。

A. 研究目的

厚生労働科研「特発性造血障害に関する調査研究班」では、溶血性貧血である発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は、長年対象疾患として取り扱われている。PNH の治療薬として抗 C5 ヒト化抗体(エクリズマブ)が開発され、PNH 患者に多くの恩恵をもたらしている。本邦第 2 相臨床試験において 2 例の不応例を認めたが、これまで欧米例では確認されていない。この本邦特有のエクリズマブ不応性機序の解明を試みた。

B. 研究方法

PK/PD の解析結果等から C5 に異常があると考え、不応例の血液サンプルを用いて C5 ゲノムを解析した。

(倫理面への配慮)

研究にあたっては、ゲノム研究に関する施設内倫理委員会の承認を得て、患者に説明の上、同意(インフォームド・コンセント)を得て行っている。

C. 研究結果

不応 2 例の C5 ゲノムを解析したところ変異(c. 2684G>A)を同定した。同変異は、反応例 7 例には認めなかった。本邦では 300 例以上に投与され 10 例の不応例が蓄積されているが、全例で同変異を確認した。健常人 288 例の解析でも 10 例に同変異を確認した(頻度 3.5%)。

D. 考察

欧米で 2000 例以上に投与されているが、不応例の報告はなく、日本人(アジア)固有の C5 遺伝子多型と考えられた。

E. 結論

c. 2684G>A 変異は、885 番目のアミノ酸がアルギニンからヒスチジンに変換することを意味し、C5 補体活性自体には異常は来さないものの、エクリズマブの結合に重要な変異であるため、薬剤不応性を来していると結論した。

F. 研究発表

1. 論文発表

●Murakami Y, Inoue N, Shichishima T, Ohta R, Noji H, Maeda Y, Nishimura JI, Kanakura Y, and Kinoshita T.: Deregulated expression of HMGA2 is implicated in clonal expansion of PIGA deficient cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br. J. Haematol. 2012; 156(383-387)

●Morita Y, Nishimura JI, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura Y, Matsumura I.: Successful anti coagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era. Int J Hematol. 2013 inpress.

2. 学会発表

●Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Noji H, Kitamura K, Eto T, Ando T, Masuko M, Shibayama H, Hase M, Lan L, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. A rare genetic polymorphism in C5 confers poor response to the anti-C5 monoclonal antibody eculizumab by nine Japanese patients with PNH. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting, 2012.12.8-11, Atlanta, USA

●Yamamoto M, Nishimura J, Osato M, Hayashi S, Murakami Y, Kinoshita T, Kanakura Y. Crucial role of complement receptor type 1 on the accumulation of complement component 3 on erythrocytes in patients with PNH treated with eculizumab. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting, 2012.12.8-11, Atlanta, USA

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」



「MDSにおけるスプライス関連因子遺伝子変異とアザシチジン治療反応性との関連性」  
に関する研究

分担研究者 直江 知樹 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 教授

研究要旨

骨髄異形成症候群（MDS）において、RNA スプライシング関連因子をコードする遺伝子における変異が報告されている。スプライシング関連因子の変異により、イントロン配列が残存する異常な mRNA が蓄積することが報告されているが、異常 RNA の蓄積と MDS の病態とのかかわり、また脱メチル化剤治療に対する反応性との関連性については未だ明らかにされていない。本研究では、アザシチジンが治療効果を発揮する上でまず RNA に取り込まれることに着目し、MDS 細胞における異常 RNA の蓄積とアザシチジン治療効果との関連性を明らかにすることを目的とした。MDS 患者骨髄検体からゲノム DNA 及び全 RNA を抽出し、スプライス関連因子の変異の存在を確認した。また全 RNA から cDNA を作成し、*RUNX1* 及び *TET2* 遺伝子の特定のエクソン-イントロン境界域における半定量的 PCR を施行して、スプライスを受けない異常 RNA を検出する系を確立した。検討された遺伝子においては、*SRSF2* 遺伝子変異を持つ特定の症例において異常 RNA が蓄積する傾向が確認された。アザシチジン治療前後に経時的に採取された検体をもちいて、この異常 RNA 量が変化するかどうかについて、現在検討を進めている。

A. 研究目的

スプライス関連因子に変異を持つ MDS 症例における異常 mRNA の蓄積と アザシチジン治療反応性との関連性を検討する。

B. 研究方法

MDS患者より採取された骨髄検体から単核球を分離し、ゲノム及び全RNAを採取して解析に用いた。ゲノムもしくはcDNAを用いてスプライス関連因子（SF3B1, SRSF2, U2AF1）をコードする遺伝子の変異を確認した。また、DNase処理をしたmRNAからcDNAを作成し、*TET2*および*RUNX1*遺伝子のエクソン-イントロン境界域におけるRT-PCRを行い、イントロン配列の残存する異常RNAの検出を、半定量的に行う。アザシチジン治療を行ったMDS患者より、経時的に採取された骨髄検体を用いて、異常RNAの発現量に変化が生じるかどうかについて、検討する。これらの変化と特定遺伝子変異との関連性、治療反応性との関連性があるかどうかについて、検討を加える。

（倫理面への配慮）

検体採取とその保存、研究目的使用に関する同意を文書により取得した後に検討を行った。遺伝子解析を含む本研究内容は、当院倫理委員会にて承認を得ている。

C. 研究結果

MDS (N=36) 症例におけるスプライス関連因子変異の頻度は、*SF3B1* 3/36 (8.3%)、*SRSF2* 3/36 (8.3%)、*U2AF1* 4/36 (11.1%)であった。それぞれの変異に重複はなく mutually exclusive であった。*RUNX1* 遺伝子と *TET2* 遺伝子のエクソン-イントロン境界部、及びエクソン-エクソン部分にそれぞれプライマーを設

定し、正常 mRNA と異常 mRNA の発現を、半定量的 PCR にて解析したところ、症例ごとに異常 mRNA 発現量に有意な差を認めた。ゲノム DNA の混入を除外するため、それぞれのプロモーター部位に設定したプライマーを用いて同様の PCR を施行したが、増幅は確認されなかった。スプライス関連因子の変異と異常 RNA 発現量との関連性を検討したところ、*SRSF2* 遺伝子変異症例において、異常 RNA の発現が高い傾向が確認された。

現在アザシチジン治療を施行中の患者における、異常 RNA の発現の経時的変化について検討中であり、今後症例の蓄積を予定している。

D. 考察

アザシチジンの治療効果は、特定のDNAプロモーター部位におけるCpGアイランドメチル化を除去することによる、遺伝子発現の活性化、正常化が主な薬効と考えられてきた。ここ数年で、MDSにおけるスプライス関連因子の変異が、30%以上の症例に存在することが明らかにされ、MDSにおける異常RNAの意義に興味を持たれている。アザシチジンは、細胞内に取り込まれた後にそのほとんどがRNAに取り込まれることを考慮すると、アザシチジンが異常RNAに取り込まれ、何らかの薬効を発揮する可能性も考慮される。今後の分子生物学的解析に、アザシチジン治療に関する臨床データをリンクさせることで何らかの知見が得られるものと考えられる。

E. 結論

特定の RNA スプライシング関連因子変異が、特定遺伝子部位の異常スプライシングと関連する可能性が示唆される。アザシチジン治療効果と異常 RNA の発現との関連性については、今後の検討

課題である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, Chihara D, Ichihashi T, Oshima R, Tanimoto M, Iwasaki T, Isoda A, Sakai A, Kobayashi H, Kitamura K, Matsue K, Taniwaki M, Tamashima S, Saburi Y, Masunari T, Naoe T, Nakamura S, Kinoshita T. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. *Blood*. 2012 Mar 22;119(12):2837-43
  2. Sugimoto T, Tomita A, Abe A, Iriyama C, Kiyoi H, Naoe T. Chimeric antisense RNA derived from chromosomal translocation modulates target gene expression. *Haematologica*. 2012 Aug;97(8):1278-80.
  3. Yasuda T, Hayakawa F, Kurahashi S, Sugimoto K, Minami Y, Tomita A, Naoe T. B cell receptor-ERK1/2 signal cancels PAX5-dependent repression of BLIMP1 through PAX5 phosphorylation: a mechanism of antigen-triggering plasma cell differentiation. *J Immunol*. 2012 Jun 15;188(12):6127-34.
  4. Shimada K, Tomita A, Minami Y, Abe A, Hind CK, Kiyoi H, Cragg MS, Naoe T. CML cells expressing the TEL/MDS1/EVI1 fusion are resistant to imatinib-induced apoptosis through inhibition of BAD, but are resensitized with ABT-737. *Exp Hematol*. 2012 Sep;40(9):724-737.
  5. Naoe T, Kiyoi H. Genen mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int J Hematol*. 2013 Feb;97(2):165-74.
2. 学会発表
1. Kihara R, Naoe T, et al. Prognosis of AML patients registered to JALSG AML201 study according to the ELN genetic risk classification. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
  2. Murata M, Naoe T, et al. Leukaemia escape from HLA-specific T-lymphocyte pressure in a recipient of HLA one locus-mismatched BMT. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
  3. Nishida T, Naoe T, et al. Correlation of IL-6 with exhausted CMV-specific T cells after allogeneic stem cell transplantation. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
  4. Sakura T, Naoe T, et al. Outcome of Pediatric-Type Therapy for Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adolescents and Young Adults (AYA): A Study by the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG ALL202-U study). The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
  5. Tomita A, Naoe T, et al. Rituximab Sensitivity to De Novo DLBCL Cells Showing the Specific Phenotype of CD20 Protein Immunohistochemistry-Positive / Flow Cytometry-Negative: Analyses of Its Clinical Significances and the Molecular Mechanisms. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
  6. Iriyama C, Tomita A, Naoe T, et al. Usefulness of Peripheral Blood Circulating DNAs As an Alternative to DNA From Bone Marrow Cells to Detect CpG Global Methylation Status and Genetic Mutations in Patients with Myelodysplastic Syndromes. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
  7. Chisako Iriyama, Akihiro Tomita, Yasuhiro Suzuki, Mizuho Shirahata, Yoko Hibi, Kiyofumi Yamada, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe. Peripheral blood circulating DNAs to detect CpG global methylation and genetic mutations in MDS. 第72回日本血液学会総会、2012年10月、京都
  8. Takashi Tokunaga, Akihiro Tomita, Tatsuya Hirose, Keiki Sugimoto, Kazuyuki Shimada, Hitoshi Kiyoi, Tomohiro Kinoshita, Tomoki Naoe. CD20 IHC+/FCM- DLBCL - the molecular mechanisms and the clinical significances. 第72回日本血液学会総会、2012年10月、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
該当無し。
2. 実用新案登録  
該当無し。
3. その他  
なし。

初診時再生不良性貧血における HLA-A アレル欠失血球の検出頻度とクローンサイズ

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：第 6 染色体短腕の片親性二倍体による HLA-A アレル欠失血球 (HLA-A allele-lacking leukocytes; HLA-LLs) は再生不良性貧血 (aplastic anemia; AA) 患者全体の約 13% に検出されるが、初診時の AA 患者における HLA-LLs の頻度や、白血球における割合は不明である。そこで、初診時 AA 患者 34 症例を対象として、フローサイトメトリー (FCM) により HLA-LLs の有無を検討した。初診時に HLA-A アレルが不明の例に対しては、末梢血の単核細胞を凍結保存し、HLA-A アレル決定後に単球を対象として HLA-LLs を検出した。全患者のうち、HLA-A アレルがヘテロ接合体であったのは 21 例 (61.8%) であり、そのうち、6 例 (28.6%、全患者中 19.4%) に 3.9%–61.1% の HLA-LLs が検出された。HLA-LLs は初診時 AA 患者の約 2 割に検出されることが示された。

A. 研究目的

再生不良性貧血 (aplastic anemia; AA) の約 13% では、第 6 染色体短腕の片親性二倍体 (6pUPD) による HLA-A アレル欠失血球 (HLA-A allele-lacking leukocytes; HLA-LLs) が検出されることをわれわれは明らかにしてきた。HLA-LLs の存在は、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) による造血幹細胞の攻撃を示していることから、骨髄不全の発症に免疫学的機序が関与していることを示すもっとも強い証拠と考えられる。このため、初診時の骨髄不全患者において HLA-LLs が検出されれば、躊躇なく免疫抑制療法 (IST) を行うことができる。しかし、これまでの FCM による検討には、初診時の AA 例が少数しか含まれていなかったため、どれくらいの患者に HLA-LLs が検出されるかは不明であった。

そこで、HLA-LLs を検出するための FCM を改良し、初診時の AA 患者を対象として HLA-LLs の有無を検索した。

B. 研究方法

診断後間もない AA 患者 34 症例を対象とした。すでに HLA-A アレルが決定されている患者については、HLA-A24、A2、A26、A31、A11 に対する市販のモノクローナル抗体を用いて HLA-A アレル欠失顆粒球 (HLA-A allele-lacking granulocytes; HLA-LGs) の有無を検索した。HLA-A アレルが不明の例については末梢血単核細胞を凍結保存し、HLA-A アレルが判明したのちに、解凍後の CD33 陽性単球を対象として HLA-A アレル欠失単球 (HLA-A allele-lacking monocytes; HLA-LMs) を検出した。HLA-LMs が陽性であった症例については、その後新鮮血を再検し、HLA-LGs の割合を決定した。

C. 研究結果

全患者のうち、HLA-A アレルがヘテロ接合体であったのは 21 例 (61.8%) であり、そのうち、6 例 (28.6%、全患者中 19.4%) に 3.9%–61.1% (中央値 21.8%) の HLA-LLs が検出された。HLA-LLs 陽性例のうち 2 例では、初回検索の時点でそれぞれ 2.1%、60.8% の HLA-LMs が検出され、その後の新鮮血の再検で、それぞれ 3.7%、61.1% と、HLA-LMs

と同程度の HLA-LGs が検出された。

#### D. 考察

SNP アレイを用いたわれわれの以前の解析では、AA における 6pUPD の頻度は 13%であった。今回用いた FCM 法は SNP アレイよりも HLA-LLs の検出感度が高く、また初診時免疫抑制療法前の AA では白血球数は少ないものの、CTL による造血幹細胞に対する攻撃が強く起こっていると考えられることから、さらに高い頻度で HLA-LLs が検出されることが予想された。しかし、実際には陽性率は約 20%とそれほど高くなく、またそのクローンサイズも中央値で 21.8%と、治療後の寛解例に比較して低値であった。

6pUPD 陽性幹細胞が造血を支持するメカニズムには CTL からのエスケープが関与しているが、CTL によるこの異常クローンの選択は、AA 発症のごく初期にのみ起こっており、その後の骨髄不全の進展には CTL ではなく造血抑制性のサイトカインが主に関与しているため、HLA-LLs の割合は治療の前後で変化しないことを、我々は以前の検討で明らかにした。今回の検討で明らかになった診断時 AA における HLA-LLs 検出率や陽性例におけるクローンの割合は、現在の感度が高い FCM を用いて免疫抑制療法後の寛解例を検討した場合よりも、むしろ低いことが予想される。これは、6pUPD 陽性幹細胞の生存優位性が AA の発症時のみに関与しているという、以前の仮説を支持する所見と考えられる。

この仮説が正しいとすれば、治療前の検索で HLA-LLs が陰性であった例であっても、IST 後の改善時に、現在の FCM の感度では同定できなかったわずかな 6pUPD クローンが拡大するため、HLA-LLs が陽性化する可能性がある。この可能性は今後の再検により検証する予定である。

現在の FCM を用いた場合、初診時 AA 患者における HLA-LLs の検出頻度は 20%前後であることか

ら、HLA-LLs の検出は、IST に対する反応性を予測する上で必ずしも有用とは言えない。しかし、PNH 型血球陽性並みに微少の 6pUPD クローンを検出できるアッセイが開発できれば、有用なマーカーとなる可能性がある。

#### E. 結論

HLA-LLs は初診時 AA 患者の約 2 割に検出されることが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, Ishiyama K, Sasaki Y, Seiki Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Ogawa S, Nakao S. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. *Haematologica*. 2012;97:1845-9.

2. Katagiri T, Kawamoto H, Nakakuki T, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K, Nakao S. Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome stably give rise to limited cell lineages. *Stem cells*. 2013; in press.

3. Seiki Y, Sasaki Y, Hosokawa K, Saito C, Sugimori N, Yamazaki H, Takami A, Nakao S. Increased plasma thrombopoietin levels in patients with myelodysplastic syndrome: a reliable marker for a benign subset of bone marrow failure. *Haematologica*. 2013; in press.

##### 2. 学会発表

1) Chizuru Saito, Kohei Hosokawa, Takamasa Katagiri, Akinori Kanai, Hiroataka Matsui, Toshiya Inaba, Masafumi Taniwaki, Hirohito Yamazaki, and Shinji Nakao: SLIT1 mutation in patients with acquired aplastic anemia: Its

relevance in immune pathophysiology. Session Type: Oral Session, #645: The American Society of Hematology 54th Annual Meeting, December 10, 2012. Atlanta, Georgia, USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

再発・難治性慢性赤芽球癆に対する標準的治療の確立を目的とする疫学研究

研究分担者：澤田 賢一（秋田大学大学院医学系研究科 血液・腎臓・膠原病内科学・教授）  
廣川 誠（秋田大学医学部附属病院 腫瘍情報センター・准教授）

### 研究要旨

免疫抑制療法後の再発・難治性慢性赤芽球癆における至適なマネジメント法を確立するために、2004 年度および 2006 年度に特発性造血障害調査研究班で集積した成人の特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球白血病関連赤芽球癆 127 例を対象として、アンケート調査を行い、再発・難治例における治療内容、治療奏効、予後および死因について解析した。その結果、成人慢性赤芽球癆における免疫抑制療法不応および再発は死亡リスクとなることが明らかとなった。再発・難治性慢性赤芽球癆に対する鉄キレート療法の役割が前方視的疫学研究により明らかにされることが今後期待される。

#### A. 研究目的

特発性慢性赤芽球癆および基礎疾患の治療に反応しない慢性赤芽球癆に対する第一選択薬は免疫抑制薬であり、特に特発性赤芽球癆および胸腺腫関連赤芽球癆においてはシクロスポリンが推奨されること、特発性慢性赤芽球癆において免疫抑制薬の中止は貧血の再燃と関連することが、本研究班の全国調査研究により既に明らかにされているが、免疫抑制療法後の再発・難治例に対する標準的治療は未確立である。本研究の目的は、再発・難治性慢性赤芽球癆の予後を明らかにし、標準的マネジメント法を確立することである。

#### B. 研究方法

2004 年度および 2006 年度に特発性造血障害調査研究班で集積した成人慢性赤芽球癆症例 185 例の中から抽出した特発性 72 例、胸腺腫関連 41 例、大顆粒リンパ球白血病関連 14 例を調査対象とし、前回の調査で死亡していること、あるいはエンドフォローアップとなっている症例を除く 109 例に

アンケート調査を行った。本研究は現存する診療録の調査のみからなる後方視的コホート研究であるため、個別の同意取得は行っていない。

#### C. 研究結果

免疫抑制療法に不応であった症例は、特発性 9 例、胸腺腫関連 8 例、大顆粒リンパ球白血病関連 1 例であった。そのうち 8 例が死亡しており、死因は感染症 3 例、臓器不全 2 例、脳梗塞 1 例、不明 2 例であった。単変量解析により、免疫抑制療法後の死亡に対するリスク因子として、寛解導入療法不応が抽出された ( $p < 0.001$ )。免疫抑制療法奏効例における死亡のリスク因子として貧血の再燃が抽出された ( $p < 0.001$ )。

#### D. 考察

特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球白血病関連赤芽球癆における死亡リスク因子は免疫抑制療法不応および免疫抑制療法奏効例における再発であることが明らかとなった。免疫抑制療法に伴

う易感染性、輸血後鉄過剰症による臓器不全が死因に関連していることが推察されるが、今後の解析が必要である。

#### E. 結論

成人慢性赤芽球癆における免疫抑制療法不応および再発は死亡リスクとなることが明らかとなった。再発・難治性慢性赤芽球癆に対する鉄キレート療法の役割が前方視的疫学研究により明らかにされることが今後期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

● Michishita Y, Hirokawa M, Fujishima N, Abe Y, Fujishima M, Guo Y-M, Ubukawa K, Liu J, Yoshioka T, Kameoka Y, Saitoh H, Tagawa H, Takahashi N, and Sawada K: CDR-independent expansion of V $\cdot$ 1 T lymphocytes in acquired chronic pure red cell aplasia. Immunol Lett (in press)

● Hirokawa M, Fukuda T, Ohhashi K, Hidaka M, Ichinohe T, Iwato K, Kanamori H, Murata M, Sakura T, Imamura M, Adachi S, Suzuki R, Yasuo Morishima Y, Sakamaki H for The PRCA Collaborative Study Group: Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia following allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. Biol Blood Marrow Transplant (in press)

##### 2. 学会発表

● Michishita Y, Hirokawa M, Fujishima N, Abe Y, Fujishima M, Guo Y-M, Ubukawa K, Liu J, Yoshioka T, Kameoka Y, Saitoh H, Tagawa H, Takahashi N, Sawada K. CDR3-independent expansion of V $\cdot$ 1 T cells and depletion of V $\cdot$ 2 T cells in pure red cell aplasia. 第74回日本血液学会学術集会、2012年10月19日-10月21日、京都

#### 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



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

本邦の原発性骨髄線維症の臨床像

研究分担者：赤司浩一（九州大学・教授）

研究要旨

本邦の原発性骨髄線維症 609 例の臨床情報を集積、解析した。5 年生存率 41%である。経過中に血小板 $<5$  万/ $\mu$ L、芽球 $\geq 10\%$ 、17 番染色体異常のいずれかの所見を示した場合、それ以降の平均生存期間は 1.2 年であった。この 3 項目による dynamic model は本邦の患者における予後予測にも有用である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

臨床像の調査は、患者名を匿名化して行っている。

C. 研究結果

609 例の原発性骨髄線維症の新規症例を集積した。発症年齢中央値は 66 歳、男女比は 1.98:1 である。Hb 10g/dl 未満の貧血を 68%に、血小板数 10 万/ $\mu$ L 未満を 35%に、50 万/ $\mu$ L 以上を 12%に認めた。末梢血への芽球の出現は 57%に認めている。*JAK2* 変異の検索は 135 例に施行されており、変異が 52%に認められた。5 年生存率は 41.4%であった。観察期間中に 285 例の死亡が確認されており、死因は感染症 73 例、白血化 73 例である。

原発性骨髄線維症の現時点での治癒的治療法は造血幹細胞移植であるため、経過観察、あるいは薬物療法を選択した場合、どの時点で再び治療法の変更、再検討を必要とするかの指標が望まれている。経過観察中にはじめて血小板 $<5$  万/ $\mu$ L、芽球 $\geq 10\%$ 、17 番染色体異常のいずれかの項目を満たした場合、それ以降の平均生存期間は 1.2 年であった。いずれも該当しない場合は 5.2 年である。

D. 考察

本邦の原発性骨髄線維症の 5 年生存率は 41.7%である。経過観察中にはじめて血小板 $<5$  万/ $\mu$ L、芽球 $\geq 10\%$ 、17 番染色体異常のいずれかの項目を満たした場合、それ以降の平均生存期間は 0.8 年、いずれも該当しない場合は 5.2 年であり、この 3 項目は、この 3 項目は、診断時のみならず、経過観察中の原発性骨髄線維症患者の治療方針を決定する指標となる。

E. 結論

本邦の原発性骨髄線維症 609 例の臨床情報を集積した。血小板 $<5$  万/ $\mu$ L、芽球 $\geq 10\%$ 、17 番染色体異常の 3 項目は、経過観察中、あるいは薬物療法中の骨髄線維症患者の予後予測に有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

● Kikushige Y, Akashi K. TIM-3 as a therapeutic target for malignant stem cells in acute myelogenous leukemia. Ann N Y Acad Sci 1266: 118-123, 2012

● Kuriyama T, Takenaka K, Kohno K, Yamauchi T, Daitoku S, Yoshimoto G, Kikushige Y, Kishimoto J, Abe Y, Harada N, Miyamoto T, Iwasaki H, Teshima T, Akashi K. Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 120: 4058-4067, 2012

● Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, Henzan H, Numata A, Ito Y, Takenaka K, Iwasaki H, Kamimura T, Eto T, Nagafuji K, Teshima T, Kato K, Akashi K. Quantitation of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 121: 840-848, 2013

● Yamauchi T, Takenaka K, Urata S, Shima T, Kikushige Y, Tokuyama T, Iwamoto C, Nishihara M, Iwasaki H, Miyamoto T, Honma N, Nakao M, Matozaki T, Akashi K. Polymorphic Sirpa is the genetic determinant for NOD-based mouse lines to achieve efficient human cell engraftment. Blood 121: 1316-1325, 2013

2. 学会発表

● 赤司浩一：「造血器悪性幹細胞の成立機構」第101回日本病理学会，2012年4月，東京

● 赤司浩一：「慢性リンパ性白血病幹細胞の特性と治療応用」第10回日本臨床腫瘍学会，2012年7月，大阪

● 赤司浩一：「悪性造血器腫瘍における癌幹細胞の病理」第71回日本癌学会，2012年9月，札幌

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」

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

骨髄異形成症候群の国際予後スコアリングシステム改訂

研究分担者：宮崎 泰司（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）

研究要旨

1997年に発表された国際予後スコアリングシステム(International Prognostic Scoring System, IPSS)は、骨髄異形成症候群の予後予測と治療方針決定に広く用いられている。今回、国際共同研究としてIPSSの改訂作業が執り行われ、日本からも本班が参加した。世界各国から収集された多数の症例データを元に、改訂スコアリングシステムの因子として新たな染色体グループの設定、血液検査値の見直し、骨髄芽球割合の見直しなどが行われ、改訂国際予後スコアリングシステム(Revised IPSS, IPSS-R)として発表された。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群(Myelodysplastic syndromes, MDS)は極めて多彩な病態を示す難治性造血器腫瘍であり、治療方針決定に必要な予後予測には病型分類のみでは不十分である。1997年に発表されたIPSSは800例余りのMDS症例データから作製され、世界で広く用いられてきたが、その後の研究によって染色体の重み付けなど変更が必要であると指摘されている。今回、国際共同研究としてより多くの症例データを収集し、IPSSの改訂作業が執り行われた。高齢化に伴ってMDS患者が増加している本邦においては、国内のMDS患者に対してよりよい予後予測システムを提供することは極めて重要であり、日本を代表して本班もその作業に参加し、IPSS-R作製に関わった。

B. 研究方法

世界の18データベースより初発、原則無治療例のMDSデータが収集された。国内からは埼玉医科大学データベース、特発性造血障害調査研究班データ、長崎大学データベースから合計439例のデータが提出された。各国から収集されたデータを用いて、

無白血病生存期間、全生存期間にかかわる因子が抽出された。因子ごとに重み付けがなされ、点数が与えられた。そしてそれらの組み合わせによるスコアリングシステムによる予後予測システムが作製、発表された。

(倫理面への配慮)

長崎大学症例のデータは連結可能匿名化の上、連結表は提供されない形で国際研究チームに提出された。埼玉医科大学データならびに特発性造血障害班データは長崎大学に提出される時点で連結不可能匿名化が行われた。長崎大学がそれらのデータをまとめて国際研究チームに提出した。すなわち、データ解析が行われる時点では連結不可能匿名化データ、あるいは連結可能匿名化で対応表を有さないデータであった。本研究は、長崎大学の倫理委員会にて審査が行われ、その承認を得た。

C. 研究結果

7012例のデータが解析に用いられた。染色体核型による群分けは5群に分類する方法が採用された。すなわち、Very good [del(11q), -Y], Good[正常, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q)を含む二つの異常], Intermediate [del(7q), +8, i(17q), +19, その他の核型, その他の二つの異常], Poor

[inv(3)/t(3q)/del(3q), -7, -7/del(7q)を含む二つの異常、3つの異常]、Very poor[3を超える異常]である。

骨髄芽球割合はIPSSの群分けとは異なる教会在が設定され、2%以下、2%を超えて5%未満、5%以上10%以下、10%を超えて30%以下の4群に分けられた。IPSSと比較すると、5%未満が2%を境にして二つに分けられたこと、10%を超える群が一つにまとめられたことが異なっている。

血球減少については、IPSSが減少した血球系統数によってスコア化されていたが、IPSS-Rではヘモグロビン値は10以上、8以上10未満、8未満の3群に、好中球数は800以上と未満の2群に、血小板は10万以上、5万以上10万未満、5万未満の3群にわけられ、それぞれに点数が与えられた。

これらの因子の点数を合計して全体を5群に分ける新たなスコアリングシステムが完成し、発表された。

患者年齢を組み込む計算式も作製され、この年齢調整IPSS-Rは全生存に対してのみ使用できるようになった。

#### D. 考察

7000例を超える極めて多数のMDS症例データを用いてIPSS-Rが作製された。IPSSで用いられた臨床的な因子を利用できるように工夫されつつ、これまでより詳細な予後予測が可能となっている。特に、IPSSでは染色体核型の予後に対する影響を十分に反映していない、というIPSSの問題点を染色体の群分けが詳細になったことで解決しており、重要な変更点である。また、今回の改定で芽球割合や血球減少の程度の取り扱いを変更したという特徴を持っている。さらに、年齢を調整因子として加えたことは臨床現場の要望を反映させたものでもある。今後はこのスコアリングが国内患者でも十分に利用できるのかの検証が重要と考えられる。

#### E. 結論

MDSの新たな予後予測システムとしてIPSS-Rが完成した。この作製には本班からも貢献出来た。今後は、国内症例への適用を進め、IPSS-Rの有用性を検証する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhães SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sökeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(2454-2465)
- Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y. Late effect of Atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2012; 95 (232-238)
- Oki Y, Kondo Y, Yamamoto K, Ogura M, Kasai M, Kobayashi Y, Watanabe T, Uike N, Ohyashiki K, Okamoto S, Ohnishi K, Tomita A, Miyazaki Y, Tohyama K, Mukai HY, Hotta T, Tomonaga M. Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: A multi-center study in Japan. *Cancer Sci*. 2012; 103 (1839-1847)
- Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2013 in press.
- 対馬秀樹, 宮崎泰司 骨髄異形成症候群に対する新規薬剤の臨床効果 *Medical Science Digest*. 2012;38 (207-210)