

2013年9月7日までに21施設およびcentral review teamから143症例のhMDSデータが集計され、これらを143症例のnon-hMDSデータと比較した。hMDSの患者背景はnon-hMDSに比べ、FAB分類のRA、WHO分類のRCUDの割合が特に多かった他、血球減少もより重度であった。家族歴・喫煙歴を有する患者は寧ろ少なかった。生存分析では、hMDSのoverall survival (OS), AML progression-free survival (AML-PFS)は共にnon-hMDSよりも高く、特に顕著な差が認められたのは50歳未満およびIPSSの低リスク群(low and intermediate-1)におけるAML-PFS、およびIPSS-Rの低リスク群(very low - intermediate)におけるOSとAML-PFSであった。競合リスク解析により白血球化と骨髄不全死のリスクを調べたところ、hMDSはnon-hMDSに比べて白血球化のリスクが低く、骨髄不全死のリスクは高かった。hMDSの白血病のリスクはnon-hMDSに比べ、年齢に関しては全年齢層に亘り低かったが、IPSS, IPSS-Rに関しては低リスク群でhMDSの方がnon-hMDSに比べて有意に低かった。一方、骨髄不全死のリスクは特に50歳以上およびIPSS-Rの高リスク群(high and very high)においてhMDSの方がnon-hMDSより有意に高かった。比例ハザード解析により、男性、PS ≥ 2 、およびIPSS-Rの核型に関する高リスク群(poor and very poor)がhMDSの死亡および白血球化の有意な危険因子であることが判明した(non-hMDSおよび全MDSでもPSおよび核型は有意な危険因子であった)。

4. 骨髄線維症

①本邦の原発性骨髄線維症の臨床像

215施設より計619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/ μ L未満を35%に、50万/ μ 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。生存期間の中央値は4.0年であり、5年生存率は41.0%であった。死因は感染症、白血化の順に多く見られた。

国際予後スコアリングシステムを用いて1999年以降2013年までに前向きに経過観察している本邦の原発性骨髄線維症の予後を診断時のリスク因子を用いて分類した。IPSS (International Prognostic Scoring System for PMF)、DIPSS (Dynamic IPSS)では、生存期間中央値が10年以上の低リスク群は抽出可能であるが、造血幹細胞移植の適応を考慮する中間-2リスク群の層別化が困難であった。DIPSS-Plusでは、中間-1リスク群と中間-2リスク群の分離が可能であった。

②骨髄線維症の自覚症状調査

患者自身が骨髄線維症に伴う症状の有無を評価し記録する方法によると、全身倦怠感、発熱、意図しない体重減少の頻度は、それぞれ78.4%、10.8%、32.4%であった。従来の主治医による評価では、全身倦怠感、発熱、意図しない体重減少の頻度は、33.0%、4.6%、11.3%であり、いずれの項目においても、有症状の割合は、患者自身による評価が、主治医による評価よ

り高値を示した。欧米人における患者による自覚症状評価では、全身倦怠感、発熱、意図しない体重減少の頻度は98.9%、29.0%、48.9%と報告されており、発熱、体重減少に関しては、日本人と欧米人の間に有症状の頻度の差を認めた。

③JAK2 遺伝子変異の高感度検出法の開発

JAK2V617F陽性率が既知のサンプルを用いて、本手法の検出感度を検討したところ、0.05%までの変異を検出できた。また、健常者コントロール30検体を用いた擬陽性率の検討(10名で3回アッセイ)では、一例も擬陽性は検出されなかった。さらに、MPNが疑われる症例38検体を対象とし、本技術によりJAK2V617F変異の有無を確認したところ、PVと二次性の多血症を明確に区別できた。

5. 造血幹細胞移植

①骨髄異形成症候群に対する現状把握と移植成績向上に関する検討

現在までに、9例が登録され、level 3の第3コホートが終了した。これまでに重篤な合併症は認められていない。現在、同レベルでの追加症例登録を進めている。MDS細胞の動員効果に関しては、9例中5例で末梢血中の芽球%の増加が、plerixafor投与期間中に認められた。この内3例がCXCR4陽性芽球であった。キメリズム解析では、骨髄破壊の前処置後であっても、移植後28日目の全骨髄細胞を用いた解析で、混合キメラを示す症例が3例確認された。形態学および分子遺伝学的解析からは、移植後の再発の可能性は否定され、患者の正常造血幹細胞による可能性が示唆された。MDSに対する移植達成率の評価に関しては以下のような調査を準備した。MDSと診断され、同種造血幹細胞移植の施行を決定した20歳以上の患者を対象とする。試験登録後、下記に記載する項目に関する情報を前向きに収集する。移植後の情報は主に日本造血細胞移植学会(JSHCT)の移植登録一元管理プログラム(TRUMP)データを利用する。試験登録から1年以上移植非実施症例(移植前死亡、もしくは登録から1年以上移植実施できない場合)に関しては、移植非実施のまま1年が経過した時点で試験登録からそれまでの経過に関してのCRFを収集する。移植決断のタイミング、移植までの治療戦略、移植方法に関しては規定しない。移植実施症例では移植から1年を追跡期間とし、移植非実施症例では登録から1年を追跡期間とする。収集する情報は(1)移植決定時のMDS subtypesと選択理由(planned, ad hoc, deferred)(2)移植までの治療内容(化学療法、AZAの使用の有無)、治療選択理由(3)移植決定時と施行時のHCT-CIで評価した臓器障害スコアの変化(4)移植施行時のMDS subtypesとその他の臨床像(5)移植を施行しなかった場合の理由(6)移植前治療によるMDSのdownstaging率、継時的に見た移植前MDS subtypesおよび臓器障害scoresの変化と移植後生存率の相関。

②骨髄異形成症候群に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植に関する研究

全43例中16例が現在も生存を続けており、生存期間の中央値は490日であった。死亡した27例のうち、

1年以内の死亡は21例あり、うち8例が原疾患の増悪によるものであった。また、移植後1年経過後に原疾患の増悪で死亡したのは1例に留まった。前回報告したドナーリンパ球輸注のみで再寛解となったRAEB-1症例は現在も完全寛解を維持している。また、3例の二次癌（1例：腎癌、2例：食道癌）症例は加療により現在も生存中であった。今回の解析でもこれまでと同様、病型による生存率に有意差はなかった。Overt leukemia および解析不能例を除いた29例に関してIPSSにおける生存率を比較した。Low riskの2例を除いたInt-1, Int-2, Highの3群では有意差を認めなかった。

③特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

血清フェリチン値が2000ng/mL以上の症例を高フェリチン群(n=26)、2000ng/mL未満を低フェリチン群(n=110)とした。男性が76名で、年齢中央値は47歳(range, 17-66歳)であった。診断は、骨髄系腫瘍が66名、リンパ系腫瘍が70名であった。疾患リスクを、Standard-risk(移植前無治療症例とCR症例)とHigh-risk(non-CR症例)に分け、その内Standard-riskは、85名(62.5%)であった。移植ソースは、血縁骨髄・末梢血が30名(21.9%)、非血縁骨髄が80名(58.4%)、臍帯血が27名(19.7%)であった。骨髄破壊の前処置が73名(53.7%)であった。HCT-CI3以上が44名であった。診断から移植までの期間が1年以上経過していた症例は、44名であった。上記患者背景において2群に有意な差を認めなかった。高フェリチン群は、High-risk群、HCT-CI3以上群と並び単変量解析においてOSの予後不良因子として挙げられた(HR: 2.36, 95% CI: 1.34-4.14)。以上より移植前の血清フェリチン値が高い事が、同種造血幹細胞移植を施行した血液悪性腫瘍患者におけるOSの予後不良因子であることが示唆された。

6. 小児科領域

①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

Fanconi貧血(FANCA)、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。これら症例に対しては、最近開発されたエピソーマルベクターを用いた方法を試みた。結果、多能性幹細胞と同様の特徴を持ち、尚且つFA経路が欠損した細胞株を樹立することができた。しかし、この細胞は核型に異常があり、またエピソーマルベクターの残存が認められた。コントロール細胞株として、FA患者由来iPS細胞へPiggyBacを用いてFANCA強制発現株を作製した。これらの細胞では、FA経路の回復が確認されている。

FA患者由来iPS細胞は、コントロール細胞株と比較して、造血前駆細胞、骨髄系細胞、赤血球系細胞において、数が劇的に減少していた。一方、血管内皮においては、FANCA欠損株で明らかな欠損は認められなかった。

次に我々は、今回確認された造血不全はHemato-angiogenic progenitor cellsにおいて既に始まっているのではないかと仮説を立て、造血に関わる遺伝子の発現を確認した。すると、PU.1、GATA2、

HOXB4、RUNX1といった転写因子群が明らかに低下していることがわかった。

②小児の骨髄異形成症候群(MDS)の研究

遺伝性骨髄不全症候群51例の内訳は、Congenital dyserythropoietic anemia(CDA)5例、Diamond-Blackfan貧血(DBA)19例、Dyskeratosis congenita(DC)4例、Fanconi貧血(FA)11例、Severe congenital neutropenia(SCN)5例、Shwachman-Diamond症候群(SDS)7例である。

CDAの5例のうち、合併奇形を有する例は1例、CDAN1変異を有する例は1例であり、異常核型を有する例はなかった。DBAの19例のうち、合併奇形を有する例は9例であり、異常核型を有する例はなかった。DCの4例全例で合併奇形がみられ、DKC変異は2例あったが、異常核型を有する例はなかった。FAの11例のうち、合併奇形を有する例は7例であり、11例全例で染色体断裂試験は陽性であったが、異常核型を有する例はなかった。SCNの5例のうち、合併奇形はなく、ELANE変異は4例あったが、異常核型を有する例はなかった。SDSの7例のうち、全例で合併奇形があり、SBDS変異は3例あり、異常核型は5例でみられた。

末梢血血算については、CDAとDBAでは貧血のみがみられ、DCでは貧血と血小板減少がみられ、FAでは3系統すべての減少がみられたが、SCNでは好中球減少のみがみられた。SDSでは好中球減少と軽度の血小板減少がみられた。

骨髄の密度については、DCとFAは低形成髄を呈し、赤芽球系の異形成を認めた。SDSでは正形成髄を呈し、巨核球系の異形成が目立った。

③小児再生不良性貧血、骨髄異形成症候群および先天性造血不全症候群に対する中央診断システムの確立

平成21年2月から2013年10月までに1,000例(男536例、女464例、年齢:0-39歳)が中央診断に登録され、レビューを受けた。病理標本のレビューは838例で行われた。骨髄不全症は575例で全体の57%を占めていた。内訳はAA137例(24%)、RCC236例(40%)、RCMD103例(18%)、肝炎関連造血障害38例(7%)、CBMF58例(10%)であった。CBMFにおいてはFanconi貧血が21例で最も多く、次いでShwachman症候群が12例、Dyskeratosis congenitaが8例であった。病歴からCBMFが疑われながらも診断を確定できない症例が17例みられた。進行期MDSにおいてはRAEBが24例、二次性MDSが6例、治療関連MDSが21例みられた。JMMLは82例みられ、遺伝子解析結果はPTPN11:18%、NRAS:26%、KRAS:8%、CBL:11%、NF1:4%、変異なし:33%であった。

④先天性造血障害の診断システムの構築と、疾患別の至適移植方法の確立

36例の年齢は中央値11歳(2~22歳)、移植ドナーはHLA一致同胞5例、他の血縁ドナー4例、非血縁骨髄ドナー25例、臍帯血2例であった。前処置はシクロフォスファミド/サイモグロブリン±放射線照射が7例、さらにフルダラビン併用が29例であった。移植後のイベントとしては、ドナー型骨髄不全が4例、拒絶が2例、免疫性血小板減少症が3例、薬剤

誘発過敏症候群が1例であった。移植前処置の種類とイベントとの関連は認められなかった。骨髓有核細胞数1万/ μL 以上の19例中イベントは6例、1万/ μL 未満の17例中4例で ($p=0.67$)、骨髓有核細胞数とイベントは相関しなかった。移植当日の末梢白血球数では20個/ μL 以上の11例中6例にイベントを認め、20個/ μL 未満の25例中4例より多い傾向を認めた ($p=0.06$)。

D. 考察

1. 再生不良性貧血(再不貧)・赤芽球癆

①細胞傷害性T細胞はその標的細胞が非造血幹細胞であっても再生不良性貧血を引き起こし得る

リンパ球は寿命が長いこと、HLA-LLsのパターンがGMBやGMであったとしても、その起源がHSCsではないとは言い切れないが、GにHLA-LLsが検出されなかったMBパターン、Bパターンの計3例では、CTLの標的はMBかBにしか分化できないHPCsであることは明らかである。実際に、BにのみHLA-LLsが検出された1症例のB細胞由来DNAをSNPアレイで解析したところ、6pUPDが検出された。この所見は、CTLによるHSCsの攻撃そのものではなく、CTLによる何らかの標的細胞の攻撃に続発した抑制性サイトカインがAAを発症させるとする仮説を支持するものと考えられた。

②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後方視的疫学研究

特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球性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。再発に対する他の免疫抑制薬の投与あるいは追加投与は50~100%の割合で奏効する。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、適切なマネージメントによって予後が改善するかどうかを明らかにするためには前向き登録試験研究が必要である。

③再生不良性貧血の罹患率の推計—臨床調査個人票の解析—

臨床調査個人票を用いて、我が国の再生不良性貧血の罹患率を推計した。我が国の2004~2012年の9年間の罹患率は、8.2(/100万人年)と推計された。欧米諸国における罹患率は1.4~6.8(/100万人年)と報告されており³⁾、⁴⁾、本研究の罹患率は、これらに比べて高い。これまで、アジア人の罹患率は3.9~7.4(/100万人年)と報告されており⁴⁾、欧米諸国に比べ高いことが知られている。

これまでの罹患率の報告の多くは、患者数が50~300程度の比較的小さな集団から得られた値である。一方、本研究の罹患率は、全国規模のデータベースに基づく大きな患者数(約6,500:2004年~2012年)から得られた有用性の高い知見である。

本研究で得られた各年の罹患数は、(もちろん受給申請しない患者は数えられていないが)少なくとも、各年に新規発症して登録された患者数の推計にはなっているものと考えられる。

臨床調査個人票データベースを用いて推計した罹患

率を評価する上で、考慮すべきことを以下に示す。

1) 診断の正確性の問題がある。例えば、患者の利益のために、診断が多少曖昧でも受給させようという臨床家の判断が紛れ込む余地がある。県は専門医による認定審査を行っているが、これがどこまで厳格であるかという問題もあるかもしれない。2) 個人票の記載内容が正確でなければ、認定審査も確実にはできず、そこから得られる発病年などの情報も正確性が下がる。3) 患者であっても受給しなければその者は個人票データベース(受給者データ)からは漏れている。例えば、収入が充分で医療費補助のメリットがないと考える者、他の保健福祉制度を利用するため受給しない患者はある程度いると考えられる。例えば、小児は市町村が医療費助成をしているので受給者データからは漏れやすい。また生活保護を受けている者は、その医療扶助を受けた方が有利で受給者登録されにくい。本研究における若年者の罹患率は過小評価である可能性がある。

④再生不良性貧血患者の新規申請から3年目までの縦断的検討

新規申請から3年目にかけて解析対象者の重症度は改善しており、3年目には半数以上がStage1になっていた。また、貧血症状、出血症状、発熱といった自覚症状も減少しており、特に貧血症状、出血症状は半数近くに減少していた。これらは治療技術の進歩を裏付けるものと考えられる。

その一方で、治療状況は治療法によって様々な変化を示した。まず、「無治療で経過観察」は2年目に大きく減少したが、3年目は少し増加した。また、「アンドロゲン療法」「免疫抑制療法」「サイトカイン療法」は2年目に増加したが3年目に減少した。これらより、2年目までに積極的に治療が行われた結果、3年目には治療を行う必要がなくなるまで症状が改善した患者が少なくない可能性が考えられる。「成分輸血」が新規、2年目、3年目と減少して、特に2年目から3年目にかけて大きく減少したことも、これを裏付けていると考えられる。これに対して、これらの治療法が奏効しない重症患者のうち40歳未満に対して選択される「造血細胞移植療法」は、少しずつ増加したと考えられる。

⑤先天性角化不全症の新規原因遺伝子変異の探索
次世代高速シーケンサーによる新規遺伝子変異探索は、DNAヘリカーゼ遺伝子群、テロメラーゼ複合体遺伝子群、Shelterin複合体遺伝子群に新規の遺伝子変異の候補が発見された。

その中でもDNAヘリカーゼ遺伝子群のRTEL1変異は、我々と同様に次世代シーケンサーを用いた新規遺伝子変異探索によって2013年にいくつかのグループからDKCの重症型であるHHSの原因遺伝子として報告がなされたばかりである。これらの報告ではRTEL1変異は常染色体劣性遺伝形式のHHS症候群の原因遺伝子と考えられている。今回の我々が発見した2症例(症例14,15)に関しては102+1G>AとF709Lの両アレルに変異があり原因遺伝子の可能性が高い。しかしこれまでのRTEL1変異を認めた症例の大多数はDKCの重症型であるHHSであるのに対して、今回我々が発見した症例14,15はともに不全型DKCの臨床像

を示している。現時点では明らかになっていないが、RTEL1 の変異部位による機能差が臨床像の違いに関与をしている可能性があり今後の機能解析の結果が待たれるところである。

また 9/18 症例(50%)に DNA ヘリカーゼ遺伝子群の変異が認められ、症例 6 や 11 に関しては異なる DNA ヘリカーゼ遺伝子群のヘテロ変異を 2 つ認めている。これらが DKC の病態にどのように関与をしているのかは明らかではないが、大変興味深い結果であると考える。

新規の原因遺伝子として有望と考えられるテロメラゼ複合体遺伝子群の TEP1 変異、Shelterin 複合体遺伝子群の ACD (TPP1) 変異が発見された。今後機能解析を行い原因遺伝子変異として確定をする予定である。

2. 溶血性貧血

①本邦固有のエクリズマブ不応 PNH 症例における病態解析

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、アジア固有の C5 遺伝子多型と考えられた。

②IgA/IgM 型クームス陰性 AIHA 頻度の推定

クームス陰性 AIHA において、IgA または IgM 自己抗体による AIHA の割合は、共に 4% で併せて 8% を占めた。

低親和性自己抗体による AIHA は 1 割程度あるとの報告が見られるが、今回の検討では 1% のみ認められた。クームス試験法としてカラム法が普及しつつあり、低親和性自己抗体が洗浄操作を必要としないカラム法によるクームス試験でクームス陽性と判定されている可能性がある。

③GPI アンカー欠損症の解析

てんかんの発症には神経細胞に発現する GPI アンカー型蛋白質である ALP の欠損が関係していると考えられる。ALP は細胞表面で、ピリドキサルリン酸 (PLP) を脱リン酸化して細胞内に取り込める形のピリドキサル (PL) にし、細胞内に入った PL は再びリン酸化されて PLP となり、GABA (γ -アミノ酪酸) 合成酵素の補酵素として働く。細胞膜上に ALP が発現しないと細胞内のピリドキサルリン酸が不足し GABA 合成が抑制される結果痙攣発作がおこると考えられる。即ち GPI 欠損症におけるけいれんの治療にピリドキシンの補充療法が有効な可能性がある。

④PNH 造血障害の分子病態の解明～NKG2D 免疫の意義の確立～

MICA (NKG2D リガンド) の血球膜発現は健常人に全く特異性造血障害患者のみに検出され、これらの病的発現血球が自己リンパ球による傷害をうけるという既報告 (Hanaoka, Blood 2006) を考慮すると、NKG2D 免疫の造血障害への関与を支持する。また、血中遊離体の病的増加、その増加と血小板数との相関、そして予備実験ながら in vitro での可溶性リガンドによる NKG2D 発現抑制効果などは NKG2D 免疫と造血障害との関係を支持し、かつその調節による新しい造血障害治療法の開発を予測させる。しかし、この研究は症例数が十分でなく、また随時採血試料のみの解析であり、病期や治療に伴う造血障害の程度との

相関を見ておらず、病初期や診断時などの無治療時、そして前方視的治療経過解析などを要する。また血球膜発現と血中発現亢進の関連も調べる必要がある。さらに治療法の開発を考えると in vivo での NKG2D 免疫調節も確かめる必要がある。

3. 骨髄異形成症候群

①日本人 MDS 患者における血中エリスロポエチン値の調査研究

本研究において、

①MDS 患者における血清 EPO 値は、個人差が大きいもののヘモグロビン、ヘマトクリットと強く相関すること。

②Hb 8.0 g/dL 以上の症例では EPO 500 mIU/mL 以上を示す症例は認められず、単回帰直線モデルでも Hb 8.0 g/dL が EPO 500 mIU/mL に相当すること。

③輸血依存患者では有意に EPO が高値であったが、これは貧血の影響と考えられること。

が明らかとなった。

日本人 MDS 患者の血清 EPO 値分布に関する調査報告については、これまで Urabe ら (Urabe A et al., Int J Cell Cloning 10: 333, 1992) や吉田ら (吉田彌太郎 他. 臨床血液 34: 895, 1992) による 1992 年のレポートがあり、EPO と Hb/Ht の有意な相関が示されている。

彼らによると、EPO はそれぞれ

$$\text{Log EPO} = -0.168 \times \text{Hb} + 3.881 \quad (R = -0.598)$$

$$\text{Log EPO} = -0.054 \times \text{Ht} + 3.875 \quad (R = -0.429)$$

で近似され、EPO 500 mIU/mL は Hb 7.0 g/dL、Ht 21.8% に相当する。

本研究でも多少の差異は認められるものの、ほぼ同様の傾向が確認され、MDS において Hb、Ht は血清 EPO を予測する指標になると考えられる。

現在わが国では ESA 製剤は保険非適用であるが、米国 NCCN ガイドラインでは血清 EPO 500 mIU/mL 以下の貧血を呈する低リスク症例に対しては ESA の使用が推奨されている。

本研究の結果をこの基準に当てはめると、わが国では輸血適応患者 (Hb 8.0 g/dL 以下) の一部と輸血開始前の大部分の患者が ESA の考慮対象になると考えられる。

輸血開始前のどの時点で ESA を使用すべきかという点については今後の検討が必要だが、海外からは非輸血依存患者でより有効性が高いことが報告されており、さらに輸血依存は MDS の独立した負の予後因子であり、また後方視的解析であるが、ESA の輸血開始前早期使用による輸血開始時期の遅延を報告したレポートもあるため (Park et al., Leuk Res 34: 1430, 2010)、ESA は輸血依存患者への使用に加えて、輸血回避のため輸血開始前の患者に使用することも考慮すべきと考えられる (これらの患者は大部分が EPO 500 mIU/mL 以下であると推定される)。

②骨髄異形成症候群の改訂国際予後スコアリングシステムの検証

IPSS-R は 7000 例を超える MDS について、その自然経過を主に予測するもので、全生存と無白血病生存に対して用いられる。今回、国内症例 490 例余りに対

して同様の適応を行ったが、病型の分布としてはオリジナルと比較して Very Low が低率であったこと、High, Very High がやや高率であったことが異なっていた。しかし、全生存など予後予測に関しては極めて有意に層別化ができており、本来の目的として本邦症例に対しても十分に対応していることが示された。一方、少数例ではあるが免疫抑制療法を受けた低リスク MDS に対する効果を予備的に見たところ、十分な生存の層別化は出来ていなかった。症例数が少ないための結果の可能性もあるが、治療を行った症例に IPSS-R が適応出来るのか、今後の十分な検討が必要であると考えられる。

③再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

再不貧は非腫瘍性の造血不全であり、MDS は造血幹細胞のクローン性の増殖に起因する造血器腫瘍に分類され、治療方針も予後も異なる。このため、これらの疾患の鑑別は臨床上極めて重要である。しかしながら、現実には本研究のセントラルレビューによっても鑑別が困難な症例がしばしばみられ、暫定的に ICUS に分類されている。今後の経過を慎重に追って、ICUS の疾患概念や臨床的な扱いについて検討を行っていく予定である。

再不貧や MDS の診療は、WHO 診断分類の改訂、IPSS-R などの予後予測システムの開発、造血幹細胞移植や免疫抑制療法の普及、メチル化阻害薬やレナリドミドなどの新薬の登場によって、大きな変化を遂げている。こういった中で、本邦におけるこれらの疾患の診療実態を明らかにすることは、わが国における診療指針の作成上、極めて重要である。本研究によって、再不貧および MDS の診断確度の高い、かつ詳細な臨床情報を含んだデータベースが構築されつつあり、研究成果の一部は日本血液学会総会などで公表した。

このほか、本研究では年に 2 回の合同検鏡会を開催し、全国の血液内科医に対する形態診断技術の啓蒙を行っている。

④末梢血遊離 DNA を用いた MDS 遺伝子変異解析及びクローン拡大の検出

PB-cfDNA 濃度は、末梢血芽球数、LDH 値と有意な相関を認めた。MDS は無効造血を特徴としており、PB-cfDNA がより脆弱な芽球を由来とする可能性が示唆された。また我々のこれまでの検討では、骨髄細胞に比べ PB-cfDNA において MDS 特有の遺伝子変異をより高い率で検出できる症例を認め、その遺伝子変異の存在割合を検討することで、病勢進行をより早く検出できる可能性も示唆される。これらの結果から、PB-cfDNA は、MDS における経時的なゲノム解析のソースとして、骨髄検体の代替となる可能性がある。

⑤骨髄異形成症候群に対する治療法の検討

骨髄異形成症候群は高齢者に多いが、若年症例では造血幹細胞移植などの適応により、長期寛解が得られる可能性がある。低リスク症例および高齢者では経過観察、支持療法のみでの対応も少なくない。メチル化阻害剤の使用例は限定的であったが、一部

奏効症例もあり、今後の検討が必要と考えられる。

⑥RUNX1 変異と BMI1 の協調作用による MDS 発症機序
RUNX1 変異に BMI1 高発現による増殖能亢進機序が加わって MDS/AML 発症に至る機序が明らかになった。BMI1 高発現は RUNX1 変異による直接的な作用ではなく、付加的な遺伝子異常などによって生じていると考えられる。BMI1 はエピジェネティック調節因子であり、転写因子変異とエピジェネティック異常の組み合わせによる新たな MDS/AML 発症機序と考えられた。

⑦血清非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) およびヘプシジンの定量

測定機器の経年劣化によるデータの信頼性低下・損失などを事前に回避する目的で、より高い回収とゼロキャリアオーバーで生体分子が変性することなくクロマトグラフィーを可能とした新規 HPLC 分析システム ACQUITY UPLC H-Class Bio システム (Waters) を導入し、引き続き血清 NTBI 測定を実施してきたが、測定結果に影響を及ぼす試料上の問題およびシステム上の問題は発生しておらず、加えて、標準品による検量線も常に安定していることから、得られた測定数値は信頼性の高い結果であると判断することができる。

また、汎用されている自動分析装置対応の NTBI 用測定試薬の有効性が確認されたことは、多数検体の安価な同時測定 (high-throughput) を可能とし、NTBI レベルと疾患との関係を網羅的に解析していく上で有用であると考えられる。

⑧骨髄異形成症候群におけるゲノムおよびエピゲノムの解析

別途、悪性リンパ腫患者の腫瘍組織や血液から細胞を分離して TET2 や DNMT3A 遺伝子の変異解析を進めており、造血幹細胞から腫瘍発症にいたる過程を明らかにしつつある。造血異常症と悪性リンパ腫の合併例は、クローン性に拡大した共通の母地から発症していると推察される。

⑨鉄芽球性貧血の発症機序と治療法に関する研究

これまでの報告通り、本邦においても遺伝性鉄芽球性貧血では ALAS2 遺伝子変異が高頻度で認められることが明らかとなった。In vitro で示された本疾患に対する ALA の有効性については今後 in vivo で確認する必要がある。

⑩不応性貧血における細胞形態学的異形成の系統と血球減少の系統との関係についての検討

MDS の血球減少は、無効造血によると理解されている。赤芽球系では、全例に DysE10%以上を認めたが、必ずしも貧血は認められなかった。顆粒球系では、異形成と血球減少とが一致しなかった。巨核球の異形成が認められる症例の血小板数は有意に高値であった。今回の結果からは、細胞形態学的異形成は血球減少/無効造血と関連する所見ではないと考えられた。

⑪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

今回、AML 細胞、MDS 細胞における幹細胞マーカー Bmi1 と既知の AML の予後不良因子 (Evil, BAALC, MN1, ENG) との発現の相関を single cell レベルで解析し

た結果、Bmi1 と Ev1 の発現との間に相関を認めた。さらに、Ev1 を高発現している MDS 細胞に特異的に発現している細胞表面マーカーを複数同定した。本研究結果は、新規マーカーを用いた MDS 診断や層別化、さらには新たな分子標的探索に大いに貢献できると考えられた。

⑫低形成性骨髄異形成症候群に関する全国調査

本研究により、hMDS 患者に関する臨床的特徴が明らかにされつつあるが、hMDS 患者のデータ集積は 143 症例でも不十分であり、適切な治療選択を解明するには、更に大規模な調査研究を要する。

4. 骨髄線維症

①本邦の原発性骨髄線維症の臨床像

現時点で本邦において診断時の予後予測には、DIPSSplus の適応が最もよいと思われる。また、移行期を抽出する dynamic model も本邦の患者にもよく合致し、血小板 <5 万/ μ L、芽球 $\geq 10\%$ 、17 番染色体異常の 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であった。

②骨髄線維症の自覚症状調査

患者自身による骨髄線維症に伴う症状評価を行うと、有症状の割合は、医師による評価に較べ高値を示した。発熱、体重減少に関しては、依然、日本人と欧米人の間に症状の頻度の差を認めた。

③JAK2 遺伝子変異の高感度検出法の開発

本研究において確立した新規技術は JAK2V617F 変異を 0.05%まで確実に判別可能であり、既往の報告と比較しても遜色ない感度であった。また、既往の報告ではおよそ 10%の割合で擬陽性を生じることが問題となっているが、本技術では、健康人サンプルを用いた擬陽性率の検討で JAK2 野生型遺伝子由来のシグナルは確認されず、擬陽性を生じることなく対象の JAK2V617F 変異を明確に判別できると期待される。さらに、変異の検出を試みた MPN 検体 38 症例のうち、特に PV が疑われる 3 症例に着目すると、1 例が JAK2V617F 変異陽性、2 例が陰性であった。これらのヘモグロビン濃度、赤血球数を過去に遡って経時的に追跡したところ、変異が陰性であった症例はいずれも二次性の多血症であったことが強く示唆された。このことから、本技術は臨床情報に則した結果を得られることがわかった。本技術は、MPN の確定診断に大いに寄与するものと考えられる。

5. 造血幹細胞移植

①骨髄異形成症候群に対する現状把握と移植成績向上に関する検討

白血球幹細胞の動員によって選択的に前処置の抗腫瘍効果を増強する plerixafor (選択的 CXCR4 阻害剤)を組み込んだ POC スタディを開始し、すでに 9 例の症例に治療を実施した。現時点では、plerixafor の併用によって前処置の抗腫瘍効果が増強されたかは明らかではないが、骨髄からの動員効果があることが示唆された。興味深いことは、混合キメラが認められたことである。再発の可能性は否定されるので、レシipientの正常造血回復の可能性が示唆さ

れるが、そのメカニズムは今後の検討課題である。実際の移植まで(特に非血縁者間骨髄/末梢血幹細胞移植の場合)の期間短縮に関しては、既に「移植に関する造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」の枠組みの中で進められている。この中ではデータセンターを充実されることに加えて、donor search/coordination の one point access が検討されている。このシステムを効率よく利用することにより、実際に移植のドナーサーチを開始した時点時から実際の移植までの期間に、どのようなことが起こっているのかを明らかにすることが可能となる。しかし、日本造血幹細胞移植学会のデータベースには診断から移植までの治療を含めた治療経過の詳細なデータはなく、この点に関しては、前向きの observational study を行うことによって、個々の MDS 症例での造血幹細胞ソースの緊急性を明らかにするとともに、幹細胞提供までの至適な治療法を明らかにする必要がある。前向き観察研究によって実態が明らかにされるとともに、今後の効率化を図る基礎データを提供することが期待される。

②骨髄異形成症候群に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植に関する研究

MDS に対する RIST は一定の抗腫瘍効果をもたらし、移植前病期に関わらず治療の可能性があることが確認された。

③特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

移植前フェリチン高値が予後不良である原因として、疾患自体の重症度を反映しているのか、鉄過剰の悪影響によるものなのかは本研究からは判断できない。しかし、移植前鉄キレート療法を考慮する成績である。

6. 小児科領域

①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

以上のように Fanconi 貧血患者病態の再現とその評価に成功している。さらに、Fanconi 貧血患者の造血不全は、発生初期に現れる細胞である、Hemato-angiogenic progenitor cells ですでに起こっていることを示した。今後、この障害が DNA 損傷によるものなのか、それとも未知の経路が存在しているかを突き詰めていきたいと考えている。

②小児の骨髄異形成症候群 (MDS) の研究

再生不良性貧血/MDS と診断された成人例における 2-4%が潜在性 DC であると報告されている (H Yamaguchi. Blood 2003 & NEJM 2005)。一方、小児の再生不良性貧血/低形成 MDS でも約 2%でテロメラーゼ複合体関連遺伝子の変異が報告されている (CA Ortmann. Haematologica 2006, J Liang, Haematologica, 2006)。小児に特異な MDS である RCC と診断された 117 例中 17 例で染色体断裂試験が陽性で、そのうち 9 例 (8%) では FA を疑わせる所見や家族歴がなかった (A Yoshimi. BJH 2012)。一方、RCC と診断された 120 例において SBDS 遺伝子を解析したが、潜在性 SDS は認められなかった (A Karow. Haematologica 2011)。

本研究において遺伝性骨髄不全症候群の各病型の

特徴が明らかになった。CDA、DBA、SCN は各々、単一系統の異常であり、再生不良性貧血/MDS との鑑別に苦慮する可能性は少ないと考えられた。一方、DC、FA、SDS では多系統の血球減少を呈した。DC と FA では低形成髄で軽度～中等度の異形成を呈し、SDS では正形成髄で中等度以上の異形成が認められた。

FA の多くの例で合併症・外表奇形がなく、DC や SDS でも特徴的な表現型の目立たない症例が散見されるため、再生不良性貧血/MDS 診断時にはこれらの鑑別を念頭に置くべきであろう。本邦では現在、骨髄不全症例に対してテロメア長の測定が行われているが、今後、遺伝性骨髄不全症候群をどのようにスクリーニングするかを決定する必要がある。

③小児再生不良性貧血、骨髄異形成症候群および先天性造血不全症候群に対する中央診断システムの確立

2008 年に改訂された WHO 分類に記載されている RCC を導入したところ、骨髄不全症の 40% を占めることが明らかになった。成人の RCMD の基準を満たす症例も 18% みられることがわかった。一方で AA が 24% にとどまり、従来、中等症 AA と診断されてきた症例が RCC、RCMD と診断されているものと考えられる。

また、病歴や身体所見から CBMF が疑われながらも確定診断がついていない症例が 17 例みられることから、CBMF に関連する遺伝子を網羅的に解析できるシステムの確立が必要と考えられる。

④先天性造血障害の診断システムの構築と、疾患別の至適移植方法の確立

今回の対象は骨髄穿刺による有核細胞数が算定されており、骨髄生検による骨髄密度の判定は行われていない。骨髄穿刺による有核細胞数では、造血巣が不均等に分布している可能性もあって、骨髄密度を正確に反映するとは言えない。移植当日に残存する白血球数は、全身の造血巣のうち前処置後に残存した造血能を反映しており、前処置前の骨髄密度と相関しているものと推測される。移植当日に残存する白血球数と移植後イベントといは一定の相関があり、骨髄密度の高い例では前処置の強化が必要と考えられた。性腺機能への影響が少なく、かつ骨髄抑制を強化する前処置として、メルファランをフルダラビン、少線量放射線、サイモグロブリンに加えた前処置を考案した。

E. 結論

1. 再生不良性貧血・赤芽球癆

①細胞傷害性 T 細胞はその標的細胞が非造血幹細胞であっても再生不良性貧血を引き起こし得る

AA 症例の一部では、HSCs ではなく、HPCs に対する CTL の攻撃が AA 発症の引き金となっていることが示された。

②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後方視的疫学研究

特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆における免疫抑制療法不応および貧血の再燃は死亡リスクとなることが明らかとなった。

③再生不良性貧血の罹患率の推計—臨床調査個人票の解析—

2004～2012 年の 9 年間における、我が国の再生不良性貧血の罹患率を明らかにした。臨床調査個人票データベースを用いることで、全国規模の集団から罹患率を推計できた。

④再生不良性貧血患者の新規申請から 3 年目までの縦断的検討

再生不良性貧血患者の新規申請から 3 年目までの縦断的検討により、3 年目には治療を行う必要がなくなるまで症状が改善した患者が少なくない可能性が考えられた。

今後は、①性別、年齢別、病型別などの検討、②生活状況、検査所見などに関する検討、③さらに長期間にわたる縦断的検討、を行っていきたいと考えている。

⑤先天性角化不全症の新規原因遺伝子変異の探索現在既知の遺伝子変異を認めない HHS、DKC、や不全型 DKC に対して次世代高速シーケンサーを用いて新規遺伝子変異探索を行い、DNA ヘリカーゼ遺伝子群、テロメラーゼ複合体遺伝子群、Shelterin 複合体遺伝子群に新規の遺伝子変異の候補を発見した。

2. 溶血性貧血

①本邦固有のエクリズマブ不応 PNH 症例における病態解析

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。

②IgA/IgM 型クームス陰性 AIHA 頻度の推定

クームス陰性 AIHA において、IgA または IgM 自己抗体による AIHA の割合は共に 4% で、低親和性自己抗体による AIHA は 1% であった。

③GPI アンカー欠損症の解析

国内で初めての先天性 GPI 欠損症を報告したが今後のスクリーニングによってさらに症例が増えると考えられる。PNH についても PIGA に変異がない症例では、他の PIG 遺伝子の変異が原因である可能性が高い。

④PNH 造血障害の分子病態の解明～NKG2D 免疫の意義の確立～

NKG2D 免疫の特発性造血障害への関与が支持され、また NKG2D リガンドによる造血障害免疫の調節の可能性が示唆された。

3. 骨髄異形成症候群

①日本人 MDS 患者における血中エリスロポエチン値の調査研究

日本人 MDS 患者における血清 EPO 値は、Hb および Ht の低下に相関して増加し、Hb 8.0g/dL 未満で EPO 500 mIU/mL を超過する症例が有意に増加することが明らかとなった。貧血 MDS 患者に対しては、輸血開始前段階での ESA 開始も検討すべきと考えられる。

②骨髄異形成症候群の改訂国際予後スコアリングシステムの検証

本邦の MDS に対しても IPSS-R は適応可能であり、層

別化されたリスク群に応じた MDS の自然経過を良く現していると考えられる。一方で治療後の予後予測については今後の検討を要する。

③再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

現在、本データベースには、引き継いだ旧再不貧の疫学研究を含めると、セントラルレビューによって診断確度が担保された 300 例を超える登録時データと、このうち 200 例を超える追跡調査データが蓄積されている。今後も、さらなる症例の集積と追跡調査の継続によってデータベースの充実を図っていくとともに、これをさまざまな研究に活用し、その成果を広く一般に公開していくことが重要と考えられる。

④末梢血遊離 DNA を用いた MDS 遺伝子変異解析及びクローン拡大の検出

(1) PB-cfDNA 濃度は、MDS 患者の末梢血芽球数、LDH 値、IPSS リスクに有意に相関する、(2) PB-cfDNA は、MDS における遺伝子異常、病勢進行の検出に有用である可能性がある

⑤骨髄異形成症候群に対する治療法の検討

骨髄異形成症候群では新規薬剤、造血幹細胞移植などにより、予後の改善が期待される。

⑥RUNX1 変異と BMI1 の協調作用による MDS 発症機序
RUNX1 変異と BMI1 過剰発現が協調的に働いて MDS/AML 発症に至ることをヒト CD34+細胞およびマウス BMT モデルで実証した。

⑦血清非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) およびヘプシジンの定量

NTBI 測定には新規 non-metal HPLC システムを、ヘプシジン測定には LC-MS/MS システムを用いて各々濃度を算出した。すでに報告済みの健康人の血清 NTBI 値ならびにヘプシジン・アイソフォーム濃度を基に、本臨床研究の対象疾患における病態と鉄代謝の関係について、疾患別、治療前後、経過過程における血清 NTBI 値ならびにヘプシジン値の変動を評価することが可能な段階にまで進んだ。

一方で自動分析装置対応の NTBI 測定試薬の臨床検査試薬としての有用性が期待できる結果を得た。

⑧骨髄異形成症候群におけるゲノムおよびエピゲノムの解析

造血異常と悪性リンパ腫の合併例 45 例について詳細な臨床情報が得られた。今後は検体の DNA 解析を行うことを計画している。

⑨鉄芽球性貧血の発症機序と治療法に関する研究

ALAS2 変異による鉄芽球性貧血には ALA が有効である可能性が示唆される。

⑩不応性貧血における細胞形態学的異形成の系統と血球減少の系統との関係についての検討

細胞形態学的異形成が認められる系統と血球減少の系統とは一致しない。

⑪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

Single cell PCR 法を用いた網羅的遺伝子発現解析により、より未分化な MDS 細胞特異的に発現する表面抗原を同定した。

⑫低形成性骨髄異形成症候群に関する全国調査

hMDS が non-hMDS に比べて全生存率・非白血病化生存率ともに高く、また白血病化のリスクは低いが骨髄不全死のリスクは高いことも示された。

4. 骨髄線維症

①本邦の原発性骨髄線維症の臨床像

本邦の原発性骨髄線維症 619 例の臨床情報を集積した。国際予後スコアリングシステムの DIPSS-Plus は、本邦の予後予測に有用である。また、血小板 <5 万/ μ 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移行期の診断に有用である。

②骨髄線維症の自覚症状調査

患者自身が骨髄線維症に伴う症状の有無を評価し記録する方法によると、全身倦怠感、発熱、意図しない体重減少の頻度は、それぞれ 78.4%、10.8%、32.4%であった。有症状の割合は、医師による評価に比べ高値を示した。発熱、体重減少に関しては、依然、日本人と欧米人の間に症状の頻度の差を認めた。

③JAK2 遺伝子変異の高感度検出法の開発

本検出法は今後さらに発見されるであろうと予想される種々の遺伝子マーカーの検出・定量へも応用可能であり、臨床検査医学の分野への幅広い貢献が期待される。

5. 造血幹細胞移植

①骨髄異形成症候群に対する現状把握と移植成績向上に関する検討

(1) High-risk MDS に対する同種造血幹細胞移植の新たな前処置を開発し、その安全性を確認した。
(2) High risk MDS に対する同種造血幹細胞移植決定から実際の施行までの前向き観察研究によって、移植達成率及び造血幹細胞供給の効率化に必要な資料作成する準備を行った。

②骨髄異形成症候群に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植に関する研究

MDS に対する RIST は一定の抗腫瘍効果をもたらし、移植前病期に関わらず治療の可能性があることが確認された。

③特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

血液悪性腫瘍患者において、同種造血幹細胞移植前の血清フェリチン値高値 (2000ng/mL 以上) が予後不良因子であることが示唆された。

6. 小児科領域

①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

Fanconi 貧血患者由来 iPS 細胞を樹立した。それらの細胞株から産生される血球数は、コントロール細胞株と比較して、劇的に低下していた。この結果と一致して、発生初期の細胞である、Hemato-angiogenic progenitor cells で造血必須転写因子群の発現低下していた。本研究は、Fanconi 貧血患者における造血不全が、発生のより初期で起こっていることを示している。

②小児の骨髄異形成症候群 (MDS) の研究

前方視的中央診断により、4年間に51例が遺伝性骨髄不全症候群症例と診断された。CDA、DBA、DC、FA、SCN、SDSの6病型各々の特徴が明らかになったが、合併奇形のない例も多く、今後、スクリーニング方法の確立が望まれる。

③小児再生不良性貧血、骨髄異形成症候群および先天性造血不全症候群に対する中央診断システムの確立

病理診断を含めたAA・MDSの中央診断システムを確立したことで、診断精度が上昇したと考えられる。また、本邦で発生する骨髄不全症の全体像が明らかになった。今後はCBMFの診断精度を上げるため、網羅的遺伝子解析システムの確立が望まれる。

④先天性造血障害の診断システムの構築と、疾患別の至適移植方法の確立

骨髄密度の高い骨髄不全症候群の前処置は、メルファランを加えた強化が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kagoya Y, Yoshimi A, Kataoka K, Nakagawa M, Kumano K, Arai S, Kobayashi H, Saito T, Iwakura Y, and Kurokawa M. NF- κ B/TNF- α positive feedback loop with active proteasome machinery supports myeloid leukemia initiating cell capacity. *J Clin Invest*, 124(2): 528-542, 2014
- Nakazaki K, Nannya Y, and Kurokawa M. Distribution of serum erythropoietin levels in lower risk myelodysplastic syndrome cases with anemia. *Int J Hematol*. 99(1): 53-6, 2014
- Nannya Y, Shinohara A, Ichikawa M, and Kurokawa M. Serial Profile of Vitamins and Trace Elements during the Acute Phase of Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013[Epub ahead of print] PMID: 24333749
- Nukina A, Kagoya Y, Watanabe-Okochi N, Arai S, Ueda K, Yoshimi A, Nannya Y, and Kurokawa M. Single-cell gene expression analysis reveals clonal architecture of blast-phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2014 [Epub ahead of print] PMID: 24401018
- Ogura M, Ichikawa M, Masuda A, Kandabashi K, Nannya Y, and Kurokawa M. A mixed-type autoimmune hemolytic anemia with immune thrombocytopenia related with myositis and post-transplantation lymphoproliferative disorder. *Ann Hematol*. 2013 [Epub ahead of print] PMID: 24013519
- Shinohara A, Imai Y, Nakagawa M, Takahashi T, Ichikawa M, and Kurokawa M. Intracellular reactive oxygen species mark and influence the megakaryocyte-erythrocyte progenitor fate of common myeloid progenitors. *Stem Cells*. 32: 548-57, 2014
- Goyama S, Schibler J, Cunningham L, Zhang Y, Rao Y, Nishimoto N, Nakagawa M, Olsson A, Wunderlich M, Link KA, Mizukawa B, Grimes HL, Kurokawa M, Liu PP, Huang G, and Mulloy JC. Transcription factor RUNX1 promotes survival of acute myeloid leukemia cells. *J Clin Invest*. 123: 3876-88, 2013
- Hangai S, Nakamura F, Kamikubo Y, Honda A, Arai S, Nakagawa M, Ichikawa M, and Kurokawa M. Erythroleukemia showing early erythroid and cytogenetic responses to azacitidine therapy. *Ann Hematol*. 92: 993-4, 2013
- Ichikawa M, Yoshimi A, Nakagawa M, Nishimoto N, Watanabe-Okochi N, and Kurokawa M. A role for RUNX1 in hematopoiesis and myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 97: 726-34, 2013
- Kobayashi T, Ichikawa M, Kamikubo Y, and Kurokawa M. Acute myeloid leukemia with cryptic CBF β -MYH11 type D. *Int J Clin Exp Pathol*. 6: 110-2, 2013
- Kobayashi T, Ichikawa M, Nannya Y, and Kurokawa M. The effect of decreased-dose idarubicin for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Jpn J Clin Oncol*. 43: 1047-51, 2013
- Kumano K, Arai S, and Kurokawa M. Generation of iPS cells from normal and malignant hematopoietic cells. *Int J Hematol* 98:145-52, 2013
- Shinohara A, Yoshiki Y, Masamoto Y, Hangaishi A, Nannya Y, and Kurokawa M. Moxifloxacin is more effective than tosufloxacin in reducing chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 54: 794-8, 2013
- Watanabe-Okochi N, Yoshimi A, Sato T, Ikeda T, Kumano K, Taoka K, Satoh Y, Shinohara A, Tsuruta T, Masuda A, Yokota H, Yatomi Y, Takahashi K, Kitaura J, Kitamura T, and Kurokawa M. The shortest isoform of C/EBP β , liver inhibitory protein (LIP), collaborates with Ev1 to induce AML in a mouse BMT model. *Blood* 121: 4142-55, 2013
- Yoshizato T, Watanabe-Okochi N, Nannya Y, Ichikawa M, Takahashi T, Sato T, Masuda A, Yatomi Y, Tsuno NH, Kurokawa M, and Takahashi K. Prediction model for CD34 positive cell yield in peripheral blood stem cell collection on the fourth day after G-CSF administration in healthy donors. *Int J Hematol* 98: 56-65, 2013.
- 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.* 21(2): 318-323, 2013.
- Uchibori, R., Tsukahara, T., Mizuguchi, H., Saga, Y., Urabe, M., Mizukami, H., Kume, A., and Ozawa, K.: NF- κ B activity regulates mesenchymal stem cell accumulation at tumor sites. *Cancer Res.* 73(1): 364-372, 2013.
 - Kanakura, Y., Ohyashiki, K., Shichishima, T., Okamoto, S., Ando, K., Ninomiya, H., Kawaguchi, T., Nakao, S., Nakakuma, H., Nishimura, J., Kinoshita, T., Bedrosian, C.L., Ozawa, K., and Omine, M.: Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. *Int. J. Hematol.* 98(4): 406-416, 2013.
 - 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.* 92(1): 1-9, 2013.
 - Yasumoto A, Madoiwa S, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Ohmori T, Mizukami H, Ozawa K, Sakata Y, Mimuro J.: Overexpression of factor VII ameliorates bleeding diathesis of factor VIII-deficient mice with inhibitors. *Thromb Res.* 131(5): 444-449, 2013
 - Kobayashi H, Nagai T, Omine K, Sato K, Ozaki K, Suzuki T, Mori M, Muroi K, Yano T, Yamamoto H, Ozawa K.: Clinical outcome of non-surgical treatment for primary small intestinal lymphoma diagnosed with double-balloon endoscopy. *Leuk. Lymphoma* 54(4): 731-736, 2013
 - Fujiwara, S., 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* 18(1): 14-19, 2013.
 - Uesawa M, Muroi K, Ozawa K: Plasmapheresis-refractory transplantation-associated thrombotic microangiopathy successfully treated with pravastatin and limaprost alfadex. *Am. J. Hematol.* 17(4): 462-465, 2013
 - Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, Taniguchi S, Imamura M, Ando K, Kato S, Mori T, Teshima T, Mori M, Ozawa K: Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int. J. Hematol.* 98(2): 206-213, 2013
 - Tsukahara T, Ohmine K, Yamamoto C, Uchibori R, Ido H, Teruya T, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Nakamura M, Mineno J, Takesako K, Riviere I, Sadelain M.: Brentjens R, Ozawa K. CD19 target-engineered T-cells accumulate at tumor lesions in human B-cell lymphoma xenograft mouse models. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 438(1): 84-89, 2013
 - Tatara R, Nagai T, Suzuki M, Oh I, Fujiwara S-I, Norizuki M, Muroi K, Ozawa K: Sepsis and Meningoencephalitis Caused by *Bacillus cereus* in a Patient with Myelodysplastic Syndrome. *Int. Med.* 52(17): 1987-1990, 2013
 - Nagai T, Karakawa M, Komine M, Muroi K, Ohtsuki M, Ozawa K: Development of psoriasis in a patient with chronic myelogenous leukaemia during nilotinib treatment. *Eur. J. Haematol.* 91(3): 270-272, 2013
 - Sugimoto M, Fujiwara S, Hosonuma R, Matsu H, Uehara E, Yamamoto C, Kobayashi H, Hatano K, Meguro A, Tatara R, Okabe H, Oh I, Matsuyama T, Ohmine K, Suzuki T, Mori M, Nagai T, Ozawa K, Muroi K.: Analysis of hemolysis in collected bone marrow for bone marrow transplantation. *Transfus. Apher. Sci.* 49(1): 95-96, 2013
 - Mimuro J, Mizukami H, Shima M, Matsushita T, Taki M, Muto S, Higasa S, Sakai M, Ohmori T, Madoiwa S, Ozawa K, Sakata Y.: The prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus capsids is reduced in young Japanese individuals. *J. Med. Virol.* In press
 - Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab in PNH. *New Engl. J. Med.* inpress
 - Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian CL, Ozawa K, Omine M. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. *Int. J. Hematol.* 2013; 98 (406-416)
 - Morita Y, Nishimura JI, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura Y, Matsumura I.: Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era. *Int. J. Hematol.* 2013; 97 (491-497)
 - 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* 98: 901-907, 2013
- Quoc Trung L, Espinoza JL, Takami A, Nakao S: Resveratrol induces cell cycle arrest and apoptosis in malignant NK cells via JAK2/STAT3 pathway inhibition. *PLoS one* 8: e55183, 2013
 - 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* 31: 536-546, 2013
 - 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 β 1 T lymphocytes in acquired chronic pure red cell aplasia. *Immunol Lett* 150: 23-29, 2013
 - 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* 19: 1026-1032
 - 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
 - Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, Kamimura T, Taniguchi S, Okamura T, Ohtsuka E, Yoshida T, Higuchi M, Yoshimoto G, Fujisaki T, Abe Y, Takamatsu Y, Yokota S, Akashi K, Harada M. Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study). *J Hematol Oncol* 6: 14, 2013
 - Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, Shimono N, Akashi K. Antibiotic rotation for febrile neutropenic patients with hematological malignancies: clinical significance of antibiotic heterogeneity. *PLoS One* 8: e54190, 2013
 - Fukata M, Ishikawa F, Najima Y, Yamauchi T, Saito Y, Takenaka K, Miyawaki K, Shimazu H, Shimoda K, Kanemaru T, Nakamura K, Odashiro K, Nagafuji K, Harada M, Akashi K. Contribution of bone marrow-derived hematopoietic stem/progenitor cells to the generation of donor-marker(+) cardiomyocytes in vivo. *PLoS One* 8: e62506, 2013
 - Eto T, Takase K, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Nagafuji K, Takamatsu Y, Teshima T, Gondo H, Taniguchi S, Akashi K, Harada M. Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Int J Hematol* 98: 186-196, 2013
 - Hata T, Tsushima H, Baba M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Nagai K, Tomonaga M, Miyazaki Y: Long-term outcome of immunosuppressive therapy for Japanese patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.*; 2013 ; 98(687-693)
 - Matsuda A, Jinnai I, Iwanaga M, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Hata T, Kawai N, Miyazaki Y, Bessho M, Tomonaga M: Correlation Between Dysplastic Lineage and Type of Cytopenia in Myelodysplastic Syndromes Patients With Refractory Anemia According to the FAB Classification. *Am J Clin Pathol.* 2013; 140 (253-257)
 - 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; 54 (1450- 1458)
 - Matsuda A, Germing U, Miyazaki Y: Correlation between the low marrow blast cutpoint and WHO classification for myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2013; 90 (79-80)
 - 蓬萊真喜子, 宮崎泰司: 総論: IPSS-R時代の低リスク MDSのマネジメント. *血液内科* 2013; 67 (273-276)
 - 宮崎泰司: CML/MDSの新たな展開 骨髄異型成症候群の改訂国際予後スコアリングシステム. *臨床血液* 2013;54 (545-551)

- 松尾真穂, 宮崎泰司: MDSにおける IPSS-R: 改訂のポイント. 血液内科 2013;66 (769-774)
- 澤山 靖, 宮崎泰司: 骨髄異形成症候群に対する経口 azacitidine と rigosertib. 血液内科 2013; 66 (15-20)
- 宮崎泰司: IPSS-R: 改訂を巡る議論とそのポイント. Hematology AGORA (血液の広場) 2013; (20-23)
- 宮崎泰司: 2. 骨髄異形成症候群の病態. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 白血病/骨髄異形成症候群. 2013; (14-17)
- Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kondo T, Yamashita K, Ichinohe T, Ishikawa T, Kadowaki N, Takaori-Kondo A: Differing impacts of pretransplant serum ferritin and c-reactive protein levels on the incidence of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol 2013;97 (109-116)
- Miura Y, Yoshioka S, Yao H, Takaori-Kondo A, Maekawa T, Ichinohe T: Chimerism of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells in allogeneic hematopoietic cell transplantation: Is it clinically relevant? Chimerism 2013;4 (78-83)
- Chonabayashi K, Hishizawa M, Matsui M, Kondo T, Ohno T, Ishikawa T, Takaori-Kondo A: Successful allogeneic stem cell transplantation with long-term remission of etv6/flt3-positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia. Ann Hematol. in press
- Chonabayashi K, Hishizawa M, Kawamata S, Nagai Y, Ohno T, Ishikawa T, Uchiyama T, Takaori-Kondo A: Direct binding of grb2 has an important role in the development of myeloproliferative disease induced by etv6/flt3. Leukemia 2013;27 (1433-1436)
- Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Watanabe T, Sakamoto S, Kitano T, Kondo T, Kawabata H, Kadowaki N, Takaori-Kondo A: Serum neutrophil extracellular trap levels predict thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19 (1683-1689)
- Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A, Chiba T, Watanabe T: The implications of myelodysplastic syndrome - associated chromosomal abnormalities in the development of graft-versus-host disease. Eur J Haematol. 2013; 90(525-530)
- Tsujioka T, Yokoi A, Uesugi A, Kishimoto M, Tochigi A, Suemori S, Tohyama Y, Tohyama K: Effects of DNA methyltransferase inhibitors (DNMTIs) on MDS-derived cell lines. Exp Hematol 2013; 41(189-197)
- 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; 54(1450-1458)
- Matsuda A, Germing U, Miyazaki Y: Correlation between the low marrow blast cutpoint and who classification for myelodysplastic syndromes. Eur J Haematol 2013;90 (79-80)
- Matsuda A, Jinnai I, Iwanaga M, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Hata T, Kawai N, Miyazaki Y, Bessho M, Tomonaga M: Correlation between dysplastic lineage and type of cytopenia in myelodysplastic syndromes patients with refractory anemia according to the fab classification. Am J Clin Pathol 2013;140 (253-257)
- 通山薫: 特集: 臨床血液学 今後の展望 (2013 年版) —赤血球系疾患: MDS を中心に— オーバービュー. 臨床血液 2013; 54(3-4)
- 通山薫: [特集 白血病: 診断と治療の進歩] II. 診断へのアプローチ 1. FAB 分類と WHO 分類. 日本内科学会雑誌 2013; 102(1667-1675)
- Saida S, Watanabe KI, Sato-Otsubo A, Terui K, Yoshida K, Okuno Y, Toki T, Wang R, Shiraishi Y, Miyano S, Kato I, Morishima T, Fujino H, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Ito E, Ogawa S, Ito M, Nakahata T, Heike T.: Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome. Blood 2013; 121(4377-4387)
- Nakazawa Y., Saito S., Yanagisawa R., Suzuki T., Toshiro Ito T., Ishida F., Muramatsu H., Matsumoto K., Kato K., Ishida H., Umeda K., Souichi Adachi S., Nakahata T., Koike K.: Recipient seropositivity for adenovirus type 11 is a highly predictive factor for the development of Adv11-induced hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2013;48(737-739)
- Kondo T., Asai M., Tsukita K., Kutoku Y., Ohsawa Y., Sunada Y., Imamura K., Egawa N., Yahata N., Okita K., Takahashi K., Asaka I., Aoi T., Watanabe A., Watanabe K., Kadoya C., Nakano R., Watanabe D., Maruyama K., Hori O., Hibino S., Choshi T., Nakahata T. Hioki H., Kaneko T., Naitoh M., Yoshikawa K., Yamawaki S., Suzuki S., Hata R., Ueno S., Seki T., Kobayashi K., Toda T., Murakami K., Irie K., Klein W.K., Mori H., Asada T., Takahashi R., Iwata N., Yamanaka S., Inoue H.: Modeling

- Alzheimer's disease using iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell* 2013; 12(487-496)
- Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T, Ozaki F, Nishimoto S, Murata Y, Yasumi T, Ito J, Tomida S, Oshima K, Asaka I, Goto H, Heike T, Nakahata T, Saito MK: Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell- free conditions. *PLoS ONE*. 2013; 8(4: e59243)
 - Tomizawa D., Tawa A., Watanabe T., Saito A. M., Kudo K., Taga T., Iwamoto S., Shimada A., Terui K., Moritake H., Kinoshita A., Takahashi H., Nakayama H., Koh K., Kigasawa H., Kosaka Y., Miyachi H., Horibe K., Nakahata T., Adachi S.: Excess reduction of anthracyclines results in inferior event-free survival in core binding factor acute myeloid leukemia in children: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). *Leukemia*. 2013; (doi:10.1038/leu.2013.153)
 - Egawa N., Kitaoka S., Tsukita K., Naitoh M., Takahashi K., Yamamoto T., Adachi F., Kondo T., Okita K., Asaka I., Aoi T., Watanabe A., Yamada Y., Morizane A., Takahashi J., Ayaki T., Ito H., Yoshikawa K., Yamawaki S., Suzuki S., Watanabe D., Hioki H., Kaneko T., Makioka K., Okamoto K., Takuma H., Tamaoka A., Hasegawa K., Nonaka T., Hasegawa M., Kawata A., Yoshida M., Nakahata T., Takahashi R., Marchetto M.C., Gage F.H., Yamanaka S., Inoue H.: Response to Comment on "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells". *Science Transl. Med.* 2013; 5(1881r2. DOI:10.1126/scitranslmed.3005697)
 - Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, Nakahata T, Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A; for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A.: PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey. *Bone Marrow Transplant*. 2013; (doi: 10.1038/bmt.2013.147)
 - Kojima C., Kubota M., Nagai A., Adachi S., Watanabe K., Nakahata T.: Adipocytokines in childhood cancer survivors and correlation with metabolic syndrome components. *Pediatr. Intern.* 2013;55(438-442).
 - Tomizawa D., Tawa A., Watanabe T., Saito A. M., Kudo K., Taga T., Iwamoto S., Shimada A., Terui K., Moritake H., Kinoshita A., Takahashi H., Nakayama H., Kiyokawa N., Isoyama K., Mizutani S., Hara J., Horibe K., Nakahata T., Souichi Adachi S.: Appropriate dose modification in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/ Lymphoma Study Group. *Int. Hematol.* in press.
 - Daifu T., Kato I., Kozuki K., Umeda K., Hiramatsu H., Watanabe K., Kamiya I., Taki T., Nakahata T., Heike T., Adachi S.: The clinical utility of genetic testing for t(8;16)(p11;p13) in congenital acute myeloid leukemia. *J. Pediatr. Hematol/Onc.* In press.
 - 斎藤潤、中畑龍俊：疾患特異的 iPS 細胞。再生医療 12(1):19-29, 2013.
 - 中畑龍俊、岡野光夫、高橋政代：再生医療の現状と将来。HUMAN SCIENCE Vol. 24 No. 3:4-13, 2013年7月 ヒューマンサイエンス振興財団発行
 - 中畑龍俊：総論 疾患 iPS 細胞の樹立と臨床病態解析への応用。Medical Science Digest (MSD) Vol. 39 No. 11 (通巻 514 号):4(504)-6(506) 2013年10月25日発行 (中畑龍俊特集編輯)
 - Aisa Y, Mori T, Kato J, Yamane A, Kohashi S, Kikuchi T, Okamoto S. Validation of NIH consensus criteria for diagnosis and severity-grading of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2013 Feb; 97(2):263-71.
 - Mori T, Tanaka M, Kobayashi T, Ohashi K, Fujisawa S, Yokota A, Fujita H, Nakaseko C, Sakura T, Nannya Y, Takahashi S, Kanamori H, Kanda Y, Sakamaki H, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy. Prospective multicenter study of single-unit cord blood transplantation with myeloablative conditioning for adult patients with high-risk hematologic malignancies *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Mar;19(3):486-91.
 - Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Shimada K, Iriyama C, Hirose T, Shirahata-Adachi M, Suzuki Y, Mizuno H, Kiyoi H, Asano N, Nakamura S, Kinoshita T, Naoe T. De novo DLBCL with a CD20 IHC(+) and FCM(-) phenotype: molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. *Cancer Sci.* 2013. (in press)
 - Kato S, Miyata T, Takata K, Shimada S, Ito Y, Tomita A, Elsayed AA, Takahashi E, Asano N, Kinoshita T, Kimura H, Nakamura S. Epstein-Barr virus-positive cytotoxic T-cell lymphoma followed by chronic active Epstein-Barr virus infection-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorder: a case report. *Hum Pathol.* 2013. (in press)
 - Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) in acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol.*

- 2013;97(6):717-25.
- Ohashi H, Arita K, Suzuki Y, Tomita A, Naoe T, Hattori A, Tatsumi Y, Kato K, Nagai H. Iron chelation therapy for a case of transfusion-independent MDS-RARS with significant iron overload. *Int J Hematol.* 2013 97(1):151-3.
 - Ohashi H, Arita K, Suzuki Y, Tomita A, Naoe T, Hattori A, Tatsumi Y, Kato K, Nagai H: Iron chelation therapy for a case of transfusion-independent MDS-RARS with significant iron overload. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):151-3.
 - 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 Jul;54(7):1450-8.
 - Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, Fujiwara T, Fukuhara N, Onishi Y, Manabe A, Ito E, Ozawa K, Kojima S, Ogawa S, Harigae H: Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann Hematol*;92:1-9, 2013
 - Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, Ozono S, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi C, Hama A, Muramatsu H, Sasahara Y, Jakob M, Morio T, Ehl S, Manabe A, Niemeyer C, Kojima S. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 60:836-841, 2013
 - Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H, Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K: Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia associated with duplication of oncogenic KRAS in consequence of acquired uniparental disomy. *J Pediatr* 162:1285-1288, 2013
 - Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, Ohara A, Mizutani S. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol* 98:74-88, 2013
 - 長谷川大輔、真部淳。小児血液疾患。G-CSF の基礎と臨床 (東條有伸編)、医薬ジャーナル社 (大阪)、in press
 - 濱麻人、長谷川大輔、野沢和江、高橋義行、小島勢二、伊藤雅文、真部淳。再生不良性貧血・MDS 委員会活動報告。小児血液・がん学会雑誌, in press
 - 中村こずえ, 元山華穂子, 越智琢司, 佐藤泰弘, 泉陽一, 荻田佳織, 小山隆之, 亀崎豊実, 菊地陽: サイトメガロウイルス感染症に関連したクームス陰性自己免疫性溶血性貧血の乳児例。日本小児血液・がん学会雑誌。2013;50(258-262)
 - Komaru Y, Higuchi T, Koyamada R, Haji Y, Okada M, Kamesaki T, and Okada S: Primary Sjögren syndrome presenting with hemolytic anemia and pure red cell aplasia after delivery due to Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia and hemophagocytosis. *Internal Medicine.* 2013; 52(2343-2346)
 - Kaneko S, Sato M, Sasaki G, Eguchi H, Oh-ishi T, Kamesaki T, and Kawaguchi H: Case of cytomegalovirus-associated anti-globulin test-negative autoimmune hemolytic anemia. *Pediatrics International.* 2013;56
 - Kamesaki T, Toyotsuji T, and Kajii E: Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: A study of 154 case. *Am J Hematol.* 2013; 88(93-96)
 - Muromoto R, Nakajima M, Hirashima K, Hirao T, Kon S, Shimoda K, Oritani K, Matsuda T.: Jun activation domain-binding protein1 (JAB1) is required for the optimal response to interferons. *J. Biol. Chem.* 2013; in press
 - Kuki, I., Y. Takahashi, Okazaki, Ebara, N. Inoue, T. Kinoshita and Y. Murakami. Case report with vitamin B6 responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. *Neurology,* 2013;81(16):1467-9.
 - Krawitz, P. M., B. Höchsmann, Y. Murakami, B. Teubner, U. Krüger, E. Klopocki, H. Neitzel, A. Höllein, D. Parkhomchuk, J. Hecht, P. N. Robinson, S. Mundlos, T. Kinoshita and H. Schrezenmeier. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) caused by a germline mutation and a somatic mutation in PIGT. *Blood,* 2013;122(7):1312-5
 - Krawitz, P. M., Y. Murakami, A. Riess, M. Hietala, U. Krueger, N. Zhu, T. Kinoshita, S. Mundlos, J. Hecht, P. N. Robinson and D. Horn. PGAP2 mutations, affecting the GPI-anchor-synthesis-pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *Am. J. Hum. Genet.,* 2013;92:584-589
 - Hansen, L., H. Tawamie, Y. Murakami, Y. Mang, S. ur Rehman, R. Buchert, S. Schaffer, S. Muhammad, M. Bak, M. M. Noethen, E. P. Bennett,

- Y. Maeda, M. Aigner, A. Reis, T. Kinoshita, N. Tommerup, S. M. Baig, R. A. Jamra. Hypomorphic mutations in PGAP2, encoding a GPI-anchor-remodeling protein, cause autosomal-recessive intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.*, 2013;92:575-583.
- Hanaoka, N., Y. Murakami, M. Nagata, K. Horikawa, S. Nagakura, Y. Yonemura, S. Murata, T. Sonoki, T. Kinoshita and H. Nakakuma. Occupancy of whole blood cells by a single PIGA-mutant clone with HMGA2 amplification in a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patient having blood cells with NKG2D ligands. *Br. J. Haematol.*, 2013;160:114-116.
 - Inoue, N., Y. Murakami and T. Kinoshita. Glycosylphosphatidylinositol-N-acetylglucosaminyltransferase (GPI-GlcNAc transferase): A complex comprised of PIGA, PIGC, PIGH, PIGQ, PIGP, PIGY and DPM2. N. Taniguchi, K. Honke, et. al In *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*, 2nd ed., Springer in press, 2013.
 - Harada Y, Inoue D, Ding Y, Imagawa J, Doki N, Matsui H, Yahata T, Matsushita H, Ando K, Sashida G, Iwama A, Kitamura T, Harada H: RUNX1/AML1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 121 (3434-3446)
 - Imagawa J, Imagawa J, Harada Y, Shimomura T, Tanaka H, Okikawa Y, Harada H: High early death rate in elderly patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid combined chemotherapy. *Int J Hematol.* 2013; 98 (264-266)
 - Inoue D, Kitaura J, Togami K, Nishimura K, Enomoto Y, Uchida T, Kagiya Y, Kawabata KC, Nakahara F, Izawa K, Oki T, Maehara A, Isobe M, Tsuchiya A, Harada Y, Harada H, Ochiya T, Aburatani H, Kimura H, Thol F, Heuser M, Levine RL, Abdel-Wahab O, Kitamura T: Myelodysplastic syndromes are induced by histone methylation-altering ASXL1 mutations. *J Clin Invest* 2013; 123 (4627-4640)
 - Ichiki K, Ikuta K, Addo L, Tanaka H, Sasaki Y, Shimonaka Y, Sasaki K, Ito S, Shindo M, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Kohgo Y. : Up-regulation of iron regulatory hormone hepcidin by interferon α . *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug 8. doi: 10.1111/jgh.12348.
 - Goto T, Ikuta K, Inamoto Y, Kamoshita S, Yokohata E, Koyama D, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi N, Tsukamoto S, Ozawa Y, Sasaki K, Ito M, Kohgo Y, Miyamura K : Hyperferritinemia after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: quantification of iron burden by determining non-transferrin-bound iron. *Int J Hematol.* 2013; 97: 125-134.
 - Jeong DC, Chung NG, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, Muramatsu H, Ohara A, Kosaka Y, Yang W, Kim HK, Zhu X, Kojima S. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. *Haematologica.* 2013 Nov 8. [Epub ahead of print]
 - Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Park MJ, Terui K, Suzuki H, Kon A, Nagata Y, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E and Ogawa S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet.* 2013 Nov;45(11):1293-1299.
 - Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Takata M and Yabe M. Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood.* 2013 Oct 31;122(18):3206-3209.
 - Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, Ng KP, Gudmundsson KO, Vishwakarma BA, Jerez A, Gomez-Segui I, Takahashi M, Shiraishi Y, Nagata Y, Guinta K, Mori H, Sekeres MA, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Sakaguchi H, Paquette RL, McDevitt MA, Kojima S, Sauntharajah Y, Miyano S, Shih LY, Du Y, Ogawa S and Maciejewski JP. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):942-946.
 - Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S and Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):937-941.
 - Asada N, Katayama Y, Sato M, Minagawa K, Wakahashi K, Kawano H, Kawano Y, Sada A, Ikeda K, Matsui T, Tanimoto M. *Stem Cell.* 2013 Jun 6;12(6):737-47
 - Kurita N, Obara N, Fukuda K, Nishikii H, Sato S, Inagawa S, Kurokawa T, Owada Y, Ninomiya H, Chiba S. Perisurgical induction of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. its inhibition of

- surgery-triggered hemolysis and the consequence of subsequent discontinuation. *Blood Coagul Fibrin*. 2013; 24(658-662)
- Sakamoto T, Obara N, Kurita N, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Yokoyama Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Chiba S. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2013; 98(319-322)
 - Sakamoto K, Nakasone H, Tsurumi S, Sasaki K, Mitani K, Kida M, Hangaishi A, Usuki K, Kobayashi A, Sato K, Karasawa-Yamaguchi M, Izutsu K, Okoshi Y, Chiba S, Kanda Y. Prednisone versus high-dose dexamethasone for untreated primary immune thrombocytopenia. A retrospective study of the Japan Hematology & Oncology Clinical Study Group. *J Thromb Thrombolysis*. 2013; [Epub ahead of print]
 - Kon A, Shih LY, Minamino M, Sanada M, Shiraiishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Okuno Y, Bando M, Nakato R, Ishikawa S, Sato-Otsubo A, Nagae G, Nishimoto A, Haferlach C, Nowak D, Sato Y, Alpermann T, Nagasaki M, Shimamura T, Tanaka H, Chiba K, Yamamoto R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Nakamaki T, Ishiyama K, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Chiba S, Mori H, Nakauchi H, Koeffler HP, Aburatani H, Haferlach T, Shirahige K, Miyano S, Ogawa S. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nat Genet*. 2013; 45(1232-1237)
 - 山本正樹, 西村純一, 細川晃平, 杉盛千春, 米村雄士, 小原直, 中村嘉彦, 野地秀義, 七島勉, 安藤潔, 二宮治彦, 千葉滋, 川口辰哉, 中尾眞二, 金倉讓. OPTIMA 試験 高精度フローサイトメトリー法による GPI アンカー膜蛋白欠損血球の検出. *Cytometry Research*. 2013 ; 23(23-28)
 - 坂田(柳元)麻実子, 千葉 滋. 造血器腫瘍におけるシトシンのヒドロキシメチル化修飾異常. *臨床血液*. 2013 ; 54 (423-430)
 - 千葉 滋. 骨髄異形成症候群のゲノム異常と病態. *臨床血液*. 2013 ; 54 (1687-1696)
 - Fujiwara T, Harigae H. Pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. *Pediatr Int*. in press
 - Matsuda A, Jinnai I, Iwanaga M, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Hata T, MD, Kawai N, Miyazaki Y, Bessho M, Tomonaga M. Correlation Between Dysplastic Lineage and Type of Cytopenia in Myelodysplastic Syndromes Patients With Refractory Anemia According to the FAB Classification. *Am J Clin Pathol* 2013;140:253-257
 - 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;54: 1450-1458
 - Morita Y, Nishimura J, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsurutani M, Kanakura Y, Matsumura I, Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumabera *Int J Hematol* 2013;97 (491-497)
 - Miyatake J, Ohguro N, Kawauchi M, Kumode T, Yamaguchi T, Morita Y, Tatsumi Y, Maeda Y, Matsumura I, A case of intraocular lymphoma with central nervous system involvement and high interleukin-10 lenels in both vitreous humor and cerebrospinal fluids:successful treatment with a combination of intravitreal, intrathecal, and systemic therapy. *Int Canc Conf J* 2013;2(71-75)
 - Rai S, Matsuda M, Yamairi N, Eguchi G, Iwanaga T, Morita Y, Tanaka H, Tatsumi Y, Ashida T, Matsumura I. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a young patient with richter syndrome presenting with chronic lymphocytic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with different cell origins. *Intern Med*. 2013 ; 52.2(273-276)
 - Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y. The Satbl protein directs hematopoietic stem cell differentiation toward lymphoid lineages. *Immunity*. 2013 ; 38.6(1105-1115)
 - Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(12): 1690-1694, Sep 23. doi:pii: S1083-8791(13)00439-4.
 - Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Takata M, Yabe M. Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood*. 2013 Sep 13. [Epub ahead of print]
 - Sawada A, Ohga S, Ishii E, Inoue M, Okada K,

- Inagaki J, Goto H, Suzuki N, Koike K, Atsuta Y, Suzuki R, Yabe H, Kawa K, Kato K, Yasutomo K. Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Int J Hematol.* 2013 Aug;98(2):223-30. doi: 10.1007/s12185-013-1391-z. Epub 2013 Jul 11.
- Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Aug;19(8):1183-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.003. Epub 2013 May 12.
 - Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Sep;60(9):1513-9. doi: 10.1002/pbc.24524. Epub 2013 Mar 19.
 - Fukuhara A, Tanino Y, Ishii T, Inokoshi Y, Saito K, Fukuhara N, Sato S, Saito J, Ishida T, Yamaguchi H, Munakata M. Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita with TINF2 gene mutation. *Eur Respir J.* in press.
 - 山口博樹. テロメア病. *血液フロンティア.* 2013; 23(6): 816-820.
 - Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, Henzan N, Numata A, Ito A, Takenaka K, Iwasaki H, Kamimura T, Eto T, Nagafuji K, Teshima T, Kato K, Akashi K: Quantification of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2013; 121(840-848)
 - Shima T, Forraz N, Sato N, Yamauchi T, Iwasaki H, Takenaka K, Akashi K, McGuckin C, Teshima T: A novel filtration method for cord blood processing using a polyester fabric filter. *Int J Lab Hematol.* 2013; 35(436-446)
 - Muta T, Miyamoto T, Fujisaki T, Ohno Y, Kamimura T, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Eto T, Takamatsu Y, Teshima T, Akashi K: Evaluation of the feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Intern Med.* 2013; 52(63-70)
 - Yamasaki S, Miyagi-Maeshima A, Kakugawa Y, Matsuno Y, Ohara-Waki F, Fuji S, Morita-Hoshi Y, Mori M, Kim S, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Shimono T, Tobinai K, Saito D, Takaue Y, Teshima T, Heike Y: Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens. *Int J Hematol.* 2013; 97(421-426)
 - Miyatake Y, Oliveira AL, Jarboui MA, Ota S, Tomaru U, Teshima T, Hall WW, Kasahara M.: Protective roles of epithelial cells in the survival of adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Am J Pathol.* 2013; 182(1832-1842)
 - Uchida M, Ikesue H, Miyamoto T, Kato K, Suetsugu K, Ichinose K, Hiraiwa H, Sakurai A, Takenaka K, Muta T, Iwasaki H, Teshima T, Shiratsuchi M, Egashira N, Akashi K, Oishi R: Effectiveness and safety of antiemetic aprepitant in Japanese patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Pharm Bull.* 2013; 36(819-824)
 - Uchida M, Kato K, Ikesue H, Ichinose K, Hiraiwa H, Sakurai A, Muta T, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Teshima T, EShiratsuchi M, Suetsugu K, Nagata K, Egashira N, Akashi K, Oishi R: Efficacy and safety of aprepitant in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pharmacotherapy.* 2013; 33(1249-1252)
 - Shimoji S, Kato K, Eriguchi Y, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Oda Y, Akashi K, Teshima T: Evaluating the association between histological manifestations of cord colitis syndrome with GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(1249-1252)
 - Eto T, Takase K, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Nagafuji K, Takamatsu Y, Teshima T, Gondo H, Taniguchi S, Akashi K, Harada M: Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Int J Hematol.* 2013; 98(189-196)
 - Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, Taniguchi S, Inamura M, Ando K, Kato S, Mori T, Teshima T, Mori M, Ozawa K: Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int J Hematol.* 2013; 98(206-213)
 - Miyamoto T, Yoshimoto G, Kamimura T, Muta T, Takashima S, Ito Y, Shiratsuchi M, Choi I, Kato

- K, Takenaka K, Iwasaki H, Nagafuji K, Takamatsu Y, Teshima T, Akashi K: Combination of high-dose melphalan and bortezomib as conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2013; 98(337-345)
- Aoyama K, Saha A, Tolar J, Riddle MJ, Veenstra RG, Taylor PA, Blomhoff R, Panoskaltsis-Mortari A, Klebanoff CA, Socie G, Munn DH, Murphy WJ, Serody JS, Fulton L, Teshima T, Chandraratna RA, Dmitrovsky E, Guo Y, Noelle RJ, Blazar BR: Inhibiting retinoic acid signaling ameliorates graft-versus-host disease by modifying T-cell differentiation and intestinal migration. *Blood.* 2013; 122(2125-2134)
 - Eriguchi Y, Uryu H, Nakamura K, Shimoji S, Takashima S, Iwasaki H, Miyamoto T, Shimono N, Hashimoto D, Akashi K, Ayabe T, Teshima T: Reciprocal expression of enteric antimicrobial proteins in intestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(1525-1529)
 - Koyama M, Hashimoto D, Nagafuji K, Eto T, Ohno Y, Aoyama K, Iwasaki H, Miyamoto T, Hill GR, Akashi K, Teshima T: Expansion of donor-reactive host T cells in primary graft failure after allogeneic hematopoietic SCT following reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant online.* 2013
 - Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, Takase K, Henzan H, Sugio Y, Kato K, Ohno Y, Eto T, Teshima T, Akashi K: Clinical outcomes of allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory follicular lymphoma: a retrospective analysis by the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. *Int J Hematol.* 2013; 98(463-471)
 - Kato K, Miyamoto T, Numata A, Nakaike T, Oka H, Yurino A, Kuriyama T, Mori Y, Yamasaki S, Muta T, Takenaka K, Iwasaki H, Teshima T, Akashi K: Diffuse panbronchiolitis after humanized anti-CCR4 monoclonal antibody therapy for relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol.* 2013; 97(430-432)
 - Tsutsumi Y, Shimono J, Miyashita N, Teshima T: No effect of humanized CCR monoclonal antibody (Mogamulizumab) on treatment-resistant adult T-cell leukemia with meningeal infiltration. *Leuk Lymphoma online.* 2013
 - Nakaike T, Kato K, Oku S, Hayashi M, Kikushige Y, Kuroiwa M, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Teshima T, Ohshima K, Akashi K: Reduced-intensity conditioning followed by cord blood transplantation in a patient with refractory folliculotropic mycosis fungoides. *Int J Hematol.* 2013; 98(491-495)
 - Shiratori S, Ito M, Yoneoka M, Hayasaka K, Hayase E, Iwasaki J, Sugita J, Shigematsu A, Fujimoto K, Kondo T, Shimizu C, Teshima T: Successful Engraftment in HLA-Mismatched Bone Marrow Transplantation despite the Persistence of High-Level Donor-Specific Anti-HLA-DR Antibody. *Transplantation.* 2013; 96(e34-44)
2. 学会発表
- Arai S, Iiduka H, Takayama N, Miyauchi M, Taoka K, Kataoka K, Hosoi M, Kumano K, Eto K, and Kurokawa M. Disease-specific induced pluripotent stem cells recapitulate the pathophysiology of familial platelet disorder with predisposition to acute myelogenous leukemia. The American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, USA, Dec.7-10, 2013
 - Kagoya Y, Arai S, Yoshimi A, Tsuruta-Kishino T, Kataoka K, and Kurokawa M. JAK2V617F mutation evokes paracrine DNA damage to adjacent normal cells via secretion of lipocalin-2. The American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, USA, Dec.7-10, 2013
 - Kataoka K, Taoka K, Miyauchi M, Hosoi M, Kumano K, Arai S, Toyama K, Nagae G, Qu W, Morishita S, Aburatani H, and Kurokawa M. Modeling chronic myelomonocytic leukemia through patient-derived induced pluripotent stem cells. The American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, USA, Dec.7-10, 2013
 - Koya J, Kataoka K, Tsuruta-Kishino T, Kobayashi H, Narukawa K, Sato T, and Kurokawa M. Leukemia-associated mutations of DNMT3A inhibit differentiation of hematopoietic stem cells and promote leukemic transformation through aberrant recruitment of Bmi1. The American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, USA, Dec.7-10, 2013
 - Masamoto Y, Arai S, Sato T, Yoshimi A, Takamoto I, Kubota N, Kadowaki T, and Kurokawa M. Anti-obese hormone adiponectin regulates emergency hematopoiesis and antibacterial response through downregulation of Socs3 in hematopoietic progenitor cells. The American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, USA, Dec.7-10, 2013
 - Tsuruta-Kishino T, Kataoka K, Koya J, Kobayashi H, Narukawa K, Sato T, and Kurokawa M. Loss of p53 leads to leukemic transformation in a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera. The American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, USA, Dec.7

- 10, 2013
- Yoshimi A, Toya T, Nakagawa M, Kawazu M, Nannya Y, Ichikawa M, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Mano H, and Kurokawa M. The genetic landscape of FPD/AML revealed CDC25C mutation as a driver that promotes malignant transformation. The American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, USA, Dec. 7-10, 2013
 - Morita K, Kataoka K, Masamoto Y, Kagoya Y, Koyama J, Sato T, and Kurokawa M. BAALC acts as a scaffold protein in the ERK signaling pathway and promotes leukemogenesis by facilitating MEK-mediated ERK activation. The American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, USA, Dec. 7-10, 2013
 - 木住野貴子、片岡圭亮、黒川峰夫 Loss of p53 leads to leukemic transformation in a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera 第19回造血器腫瘍研究会宮崎 2013. 2. 1-2
 - 飯塚浩光、吉見昭秀、間野博行、荒井俊也、黒川峰夫 家族性血小板異常症の病態解析第19回造血器腫瘍研究会宮崎 2013. 2. 1-2
 - 正本庸介、荒井俊也、佐藤智彦、吉見昭秀、高本偉碩、窪田直人、門脇孝、黒川峰夫 Adiponectin promotes proliferation of hematopoietic stem cells 第11回幹細胞シンポジウム 東京 2013. 5. 17-18
 - 飯塚浩光、荒井俊也、宮内将、田岡和城、片岡圭亮、細井雅孝、熊野恵城、黒川峰夫 Analysis of familial platelet disorder with disease-specific iPSCs 第11回幹細胞シンポジウム 東京 2013. 5. 17-18
 - 籠谷勇紀、吉見昭秀、片岡圭亮、中川正宏、熊野恵城、荒井俊也、黒川峰夫 Constitutive NF- κ B activation maintained by autocrine TNF- α signaling and active proteasome system supports leukemia stem cell capacity 第11回幹細胞シンポジウム 東京 2013. 5. 17-18
 - 古屋淳史、片岡圭亮、佐藤智彦、黒川峰夫 急性骨髄性白血病におけるDNMT3A変異の機能的解析 第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013. 10. 3-5
 - 吉見昭秀、遠矢嵩、飯塚浩光、荒井俊也、中川正宏、河津正人、市川幹、桐戸敬太、間野博行、黒川峰夫 エクソームシーケンスおよび単一細胞シーケンスで明らかになった家族性血小板異常症における遺伝学的造血器腫瘍発症メカニズム 第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013. 10. 3-5
 - 飯塚浩光、荒井俊也、片岡圭亮、細井雅孝、熊野恵城、黒川峰夫 家族性血小板異常症患者由来iPS細胞の解析第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013. 10. 3-5
 - 籠谷勇紀、吉見昭秀、鶴田-木住野貴子、片岡圭亮、荒井俊也、黒川峰夫 JAK2V617F変異細胞はパラクライン作用で隣接する細胞にDNA障害を起こし白血病化のリスクを高める第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013. 10. 3-5
 - 木住野貴子、片岡圭亮、古屋淳史、佐藤智彦、黒川峰夫 JAK2V617F変異による真性多血症マウスモデルにおいてp53欠失は白血病化を引き起こす 第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013. 10. 3-5
 - 正本庸介、荒井俊也、佐藤智彦、吉見昭秀、高本偉碩、窪田直人、門脇孝、黒川峰夫 Adiponectin promotes proliferation of hematopoietic cells in vivo 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013. 10. 12-14
 - 小林隆、南谷泰仁、市川幹、小原尚恵、小船雅義、原田浩徳、米村雄士、松田晃、川端浩、遠山薫、宮崎泰司、黒川峰夫 A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (A multicenter retrospective study) 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013. 10. 12-14
 - 籠谷勇紀、吉見昭秀、鶴田貴子、片岡圭亮、荒井俊也、黒川峰夫 JAK2V617 mutation evokes paracrine DNA damage to adjacent cells and drives leukemic transformation 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013. 10. 12-14
 - 吉見昭秀、遠矢嵩、飯塚浩光、荒井俊也、中川正宏、河津正人、市川幹、桐戸敬太、間野博行、黒川峰夫 Clonal and mutational evolution reveals genetic mechanisms of leukemia transformation of FPD/AML 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013. 10. 12-14
 - 鶴田(木住野)貴子、片岡圭亮、小林央、古屋淳史、成川研介、佐藤智彦、黒川峰夫 Loss of p53 induces leukemic transformation in a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013. 10. 12-14
 - 古屋淳史、片岡圭亮、鶴田(木住野)貴子、小林央、成川研介、佐藤智彦、黒川峰夫 Functional role of DNMT3A mutation in AML 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013. 10. 12-14
 - 中崎久美、南谷泰仁、黒川峰夫 Outcome of off-guideline treatments for severe aplastic anemia: A single center study 第75回日本血液学会学術集会 札幌 2013. 10. 12-14
 - 貫名有香、籠谷勇紀、大河内直子、植田航希、吉見昭秀、南谷泰仁、荒井俊也、黒川峰夫 Single-cell gene expression analysis reveals clonal architecture of blast-phase chronic myeloid leukemia 第36回日本分子生物学会年会 神戸 2013. 12. 3-6
 - 野城聡志、翁 家国、岡塚貴世志、藤原慎一郎、大嶺 謙、鈴木隆浩、森 政樹、窓岩清治、永井正、室井一男、小澤敬也：分娩後後天性血友病の2例。第170回日本血液学会例会、東京、2013年7月13日
 - 鈴木隆浩、他：日本人MDS患者における血清エリスロポエチン値の分布-血液学的マーカーとの関連。第75回日本血液学会学術集会。札幌、2013年10月11日~13日
 - 翁 家国、他：ステロイド無効・不耐容の特発性血小板減少性紫斑病に対するエルトロンボパグの

- 効果と副作用に関する報告. 第75回日本血液学会学術集会. 札幌、2013年10月11日～13日
- 藤原慎一郎、他：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫でのCD11b発現の予後因子としての意義. 第75回日本血液学会学術集会. 札幌、2013年10月11日～13日
 - 山本千裕、他：CD19特異的キメラ抗原受容体発現T細胞とIL-21の併用によるB細胞リンパ腫の治療に関する基礎検討. 第75回日本血液学会学術集会. 札幌、2013年10月11日～13日
 - 皆方大佑、他：血管免疫芽球形T細胞性リンパ腫に合併した結節性皮膚ALアミロイドーシス. 第75回日本血液学会学術集会. 札幌、2013年10月11日～13日
 - Fujiwara, S-I., Tataru, R., Okazuka, K., Oh, I., Ohmine, K., Suzuki, T., Mori, M., Nagai, T., Ozawa, K., Muroi, K.: Profiles Of De Novo CD25-Positive Mature B-Cell Lymphomas. The American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, USA, Dec.7-10, 2013
 - 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 in 11 Japanese patients with PNH. The American Society of Hematology 55th Annual Meeting, 2013.12.7-10, New Orleans, USA
 - Hiroyuki Maruyama, Takamasa Katagiri, Kohei Hosokawa, Chizuru Saito, Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao: Detection of leukocytes lacking HLA-A alleles by flow cytometry predicts a response to immunosuppressive therapy in patients with acquired aplastic anemia. Session Type: Poster Session, #1148: European Group for Blood and Marrow Transplantation 2013. April 10, 2013. London, UK.
 - 澤田賢一. 赤芽球癆の基礎と臨床. 第75回日本血液学会学術集会(会長講演)、2013年10月11日～10月13日、札幌
 - 廣川 誠. 骨髄不全ガイドライン. 第75回日本血液学会学術集会(教育講演)、2013年10月11日～10月13日、札幌
 - 赤司浩一：「造血幹細胞と造血器癌幹細胞」第110回日本内科学会、2013年4月、東京
 - Koichi Akashi : 「Epigenetic Landscape of Hematopoietic Lineage Commitment Can Be Visualized by Analysis of Incorporated H3.3 Variant」 ISEH 42nd Annual Scientific Meeting, 2013年5月, Vienna, Austria
 - Koichi Akashi : 「Epigenetic landscape of hematopoiesis visualized by histone H3.3 incorporation is deregulated in acute myeloid leukemia」 第72回日本癌学会学術総会, 2013年10月, 横浜
 - Koichi Akashi : 「Cancer Stem Cells in Human Hematological Malignancies」 第72回日本癌学会学術総会, 2013年10月, 横浜
 - Koichi Akashi : 「Visualization of the epigenetic landscape of hematopoietic lineage commitment based on the analysis of histone H3.3 incorporation」 第75回日本血液学会学術集会, 2013年10月, 札幌
 - Matsuo M, Iwanaga M, Hata T, Tsushima H, Ando K, Honada H, Soda M, Tomonaga M, Miyazaki Y: Impact of radiation exposure on the prognosis of Myelodysplastic syndromes in Nagasaki Atomic Bomb survivors : a preliminary analysis. The 12th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS), 2013. 5.8-11, Berlin, Germany
 - Sekeres M, Ades L, Tuechler H, Sanz G, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Magalhães S, Lubbert M, Haase D, Schanz J, Cermak J, Garcia-Manero G, Sole F, Bennett J, Bowen D, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Fonatsch C, Le Beau M, Slovak M, Kieger O, Maciejewski J, Miyazaki Y, Pflister M, Sperr W, Stauber R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, Van de Loosdrecht A, Germing U, Fenaux P, Greinert P. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for primary treated myelodysplastic syndromes (MDS) patients: A report from the IWG-PM. The 12th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS), 2013.5.8-11, Berlin, Germany
 - Iwanaga M, Soda M, Miyazaki Y. Increase in incidence of a type of leukemia transformed from MDS/MPN: A population-based study in Nagasaki, Japan. The 12th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS), 2013. 5.8-11, Berlin, Germany
 - Matsuo M, Iwanaga M, Imanishi D, Imaizumi Y, Taguchi J, Sawayama Y, Tsushima H, Hata T, Miyazaki Y: Clinical characteristics of myelodysplastic syndromes in Nagasaki atomic bomb survivors. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013. 10.11-13, Sapporo, Japan
 - Sato S, Itonaga H, Sawayama Y, Onimaru Y, Moriuchi Y, Imanishi D, Tsushima H, Hata T, Sasaki D, Yanagihara K, Kunirima K, Miyazaki Y. An elderly with TET2 mutation: JAK2 mutation positive CMML developed following NPM1-mutated AML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013. 10.11-13, Sapporo, Japan
 - Maeda T, Matsuda A, Jinnai I, Iwanaga M, Okamura D, Ishikawa M, Hata T, Kawai N, Miyazaki Y, Bessho M, Tomonaga M. Correlation between dysplastic lineage and type of cytopenia in FAB-RA except 5q-syndrome. The 75th Annual