

- 1 Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013.10.11-13, Sapporo, Japan
- 川端浩, 石川隆之, 松田晃, 通山薫, 在家裕司, 波多智子, 鈴木隆浩, 荒関かやの, 臼杵憲祐, 千葉滋, 有馬靖佳, 直川匡晴, 小澤敬也, 黒川峰夫, 高折晃史: Extremely poor prognosis in mds patients with monosomy-7 or more than 3 chromosomal abnormalities (一般口演): 第75回日本血液学会学術集会. 札幌, 2013,
 - 川瀬有美, 近藤忠一, 前田猛, 河原真大, 北脇年雄, 北野俊行, 山下浩平, 川端浩, 門脇則光, 高折晃史: Retrospective analysis of allogeneic hsct for mds: A single institution experience (一般口演): 第75回日本血液学会学術集会. 札幌, 2013,
 - 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, 通山薫, 宮崎泰司, 黒川峰夫: A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study) (一般口演): 第75回日本血液学会学術集会. 札幌, 2013,
 - 中畑龍俊: 特別講演、iPS細胞を用いた今後の医療の可能性. 平成25年度神奈川県内科医学会総会 2013年5月25日 神奈川県総合医療会館
 - 中畑龍俊: 特別講演、iPS細胞が切り開くこれからの小児医療. 第1回山梨県小児医療セミナー 2013年7月9日 山梨大学医学部臨床大講堂
 - 中畑龍俊: 特別講演、iPS細胞研究が切り開く未来の医療. 日本学術会議公開学術講演会「未来社会を築く生命科学と医療のフロンティア」 2013年8月3日 京都大学薬学部記念講堂
 - 中畑龍俊: 特別講演、iPS細胞を用いた今後の医療. 第1回東京血液懇話会 2013年8月29日 東京ガーデンパレス
 - 中畑龍俊: 特別講演、iPS細胞の臨床応用: 患者さんから樹立するiPS細胞を用いた難病の病態解析と創薬. 東京医科大学医学総合研究所シンポジウムイノベーションシリーズVol.3-大学院特別講義『免疫難病に対する挑戦-バイオ医薬品からiPS細胞の応用へ-』 2013年9月11日 東京医科大学病院6階臨床講堂、東京
 - 中畑龍俊: 特別講演、iPS細胞を用いた今後の小児科医療. 第84回日本小児科学会高知地方会 2013年9月22日 高知医療センターくろしおホール、高知
 - 中畑龍俊: 特別講演、さい帯血造血幹細胞発見秘話とiPS細胞ストックの臍帯血活用の未来像. さい帯血移植1万例突破記念事業「さらなる飛躍へのステップ」記念講演会 2013年9月28日 TKP田町カンファレンスセンター、東京
 - 中畑龍俊: 特別講演、iPS細胞を用いた今後の医療. 第10回HBS公開シンポジウム-再生医学研究の現状と臨床応用への課題- 2013年11月12日 徳島大学長井記念ホール、徳島
 - 中畑龍俊: 特別講演、iPS細胞の小児医療への臨床応用. 第88回日本小児科学会愛媛地方会・松山小児サテライトシンポジウム 2013年11月17日 いてつ会館5Fクリスタルホール、松山
 - 中畑龍俊: 特別講演、iPS細胞の小児医療への応用. 第38回東日本小児科学会 2013年11月23日 大宮ソニックシティ、さいたま市
 - 中畑龍俊: 教育講演、iPS細胞の臨床応用. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会. 2013年11月29日-12月1日 (30日) ヒルトン福岡シーホーク、福岡
 - 中畑龍俊: 基調講演、iPS細胞を用いた今後の医療の可能性. 日本製薬医学会第4回年次大会 2013年7月19日 エーザイ株式会社本社5階ホール、東京
 - 中畑龍俊: 基調講演、iPS細胞を活用した医療の可能性と倫理. 第10回STSフォーラム「科学技術が拓く人間の未来」公開シンポジウム 2013年10月5日 京都商工会議所ビル講堂
 - 中畑龍俊: 難治性血液疾患とiPS細胞. 再生つばさの会25年度シンポジウム 2013年6月22日 神奈川県総合医療会館
 - 横山宏司, 西小森隆太, 池谷真, 那須輝, 田中孝之, 齋藤潤, 梅田雄嗣, 中畑龍俊, 戸口田淳也, 平家俊男: 罹患者由来iPS細胞を用いたCINCA症候群における関節病態の分子機構の解明. 第34回日本炎症・再生医学会 2013年7月2-3日 国立京都国際会館、京都
 - Satoshi Saida, Ken-Ichiro Watanabe, Aiko Sato-Otsubo, Kiminori Terui, Kenichi Yoshida, Yusuke Okuno, Tsutomu Toki, Runan Wang, Yuichi Shiraiishi, Satoru Miyano, Itaru Kato, Katsutsugu Umeda, Hideo Hiramatsu, Hisanori Fujino, Soichi Adachi, Tatsutoshi Nakahata, Etsuro Ito, Seishi Ogawa, Toshio Heike: Xenograft model of TAM reveals the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11-13日 (12日) さっぽろ芸文館、札幌
 - Daisuke Hasegawa, Asahito Hama, Kazue Nozawa, Hirotohi Salaguchi, Miharuru Yabe, Etsuro Ito, Masafumi Ito, Seiji Kojima, Tatsutoshi Nakahata, Atsushi Manabe: Hematological and morphological characteristics of inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS). (一般口演) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (第75回日本血液学会学術集会) 2013年10月11-13日 (12日) さっぽろ芸文館、札幌
 - Yuko Honda, Masahiro Tsuchida, Atsuko Masunaga, Ayami Yoshimi, Seiji Kojima, Masafumi Ito, Akira Kikuchi, Tatsutoshi Nakahata, Atsushi Manabe: Clinical characteristics of 17 children with JMML who developed blast crisis. (一般口演) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (第75回日本血液学会学術集会) 2013年10月11-13日 (12日) 札幌市教育分化会館、札幌
 - Atsushi Nemoto, Takeshi Inukai, Satoshi Saida, Itaru Kato, Toshio Heike, Tatsutoshi Naka

- hata, Jiro Kikuchi, Yusuke Furukawa, Seiichi Okabe, Yuko Sato, Yasuhiro Maeda, Kumiko Go i, Hiroko Honna-Ooshiro, Atsushi Watanabe, Shinpei Somazu, Keiko Kagami, Kanji Sugita: CDK4/cyclin D2 complex is target for molecular-targeted therapy in Ph+ lymphoid leukemia with T3151. (一般口演) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology(第75回日本血液学会学術集会) 2013年10月11-13日(12日)ロイトン札幌、札幌
- Kagehiro Kozuki, Itaru Kato, Tomoo Daifu, Katsutsugu Umida, Hideofumi Hiramatsu, Ken-Ichiro Watanabe, Ichiro Kamiya, Tomohiko Taki, Tatsutoshi Nakahata, Toshio Heikek, Souichi Adachi: Successful treatment of congenital AML with t(8:16)(p11:p13) by minimal chemotherapy. (ポスター) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology(第75回日本血液学会学術集会) 2013年10月11-13日(12日)ロイトン札幌、札幌
 - 中畑龍俊:iPS細胞による疾患モデル樹立と創薬への展望. 日経バイオテクプロフェッショナルセミナー「次の10年間iPS細胞実用化をリードするiPS細胞創薬の現状と課題」2013年6月19日 コクヨホール、東京
 - 富田章裕. DLBCLにおけるCD20発現異常と薬剤感受性、第75日本血液学会総会、(口演、コーポレートセミナー)、2013年10月12日、札幌
 - 富田章裕. 悪性リンパ腫における遺伝子変異 - その意義と治療開発への応用- 第75回日本血液学会総会、(教育講演)、2013年10月12日、札幌
 - Kazuyuki Shimada, Akihiro Tomita, Takashi Tokunaga, Chisako Iriyama, Tomohiro Kinoshita, Hitoshi Kiyoi, Cragg Mark, Tomoki Naoe. Analysis of rituximab resistance mechanism in CD20 positive B-cell lymphoma cells. 第75回日本血液学会総会、2013年10月12日、札幌
 - Erina Yamamoto, Akihiro Tomita, Chisako Iriyama, Kazuyuki Shimada, Tatsuya Hirose, Keisuke Sugiyama, Hiroki Mizuno, Norio Kaneda, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe. MYD88 L265P mutation in B-cell lymphoproliferative disorders. 第75回日本血液学会総会、2013年10月12日、札幌
 - Yusuke Takagi, Kazuyuki Shimada, Akihiro Tomita, Satoko Shimada, Mizuno Shirahata, Yasuhiro Suzuki, Erina Yamamoto, Shunsuke Noguchi, Shigeo Nakamura, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe. Implication of the Ets family transcription factor, SPIB, as the novel prognostic factor in DLBCL. 第75回日本血液学会総会、2013年10月12日、札幌
 - Yasuhiro Suzuki, Akihiro Tomita, Chisako Iriyama, Mizuho Shirahata, Kazuyuki Shimada, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe. Using peripheral blood circulating DNAs to detect genetic mutations and clonal expansion in MDS. 第75回日本血液学会総会、2013年10月12日、札幌
 - 太田晶子、仁科基子、島田直樹、永井正規. 臨床調査個人票データベースの入力率と有用性の検討. 第72回日本公衆衛生学会総会、2013年10月23-25日、三重.
 - 島田直樹、太田晶子、中尾眞二、黒川峰夫. 再生不良性貧血患者の臨床像などに関する縦断的検討. 第78回日本民族衛生学会総会、2013年11月15-16日、佐賀.
 - Hasegawa D, Hama A, Nozawa K, Sakaguchi H, Yabe M, Ito E, Ito M, Kojima S, Nakahata T, Manabe A. Hematological and morphological characteristics of inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS). 日本血液学会総会 (2013年10月11-13日、札幌)
 - Kamesaki T, Kajii E. Prevalence of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia associated with RBC-bound IgM and IgA. 第75回日本血液学会学術集会, 2013. 10. 11-13, 札幌
 - Noji H, Kamesaki T, Shichishima A, Onishi Y, Kimura S, Takahashi S, Kimura H, Hamanaka S, Yamaguchi K, Murai K, Mita M, Suzuki I, Kishino K, Saitoh Y, Katsuoka Y, Michishita Y, Nara M, Fujishima N, Kanbayashi H, Takada K, Yokoyama H, Saitoh S, Omoto E, Ogawa K, Kato J, Ishida Y, Harigae H, Sawada K, Takeishi Y, Shichishima T. A study on IgG and C3 bound to erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients. 第75回日本血液学会学術集会, 2013. 10. 11-13, 札幌
 - 吉村卓朗, 中根孝彦 稲葉晃子, 康秀男, 中尾吉孝, 中前博久, 日野雅之, 藤野恵三, 向井悟, 亀崎豊実. Evans症候群発症後20年の経過を経てクームス陰性溶血性貧血を伴うDLBCLを合併した1例. 第99回近畿血液学地方会, 2013. 6. 22, 大阪
 - 亀崎豊実. 直接クームス陰性の自己免疫性溶血性貧血の診断と治療. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会, 2013. 5. 16, 横浜
 - Kameda T, Shide K, Sekine M, Kamiunten A, Hidaka T, Kubuki Y, Kameda T, Kitanaka A, Shimoda K, Marutsuka K: The impact of TET2 deficiency on MPN induced by JAK2V617F mutation. 第75回日本血液学会学術集会2013, 10, 11-13, 札幌
 - Shide K, Kameda T, Shimoda H, Kamiunten A, Sekine M, Hidaka T, Kubuki Y, Kameda T, Kitanaka A, Shimoda K: Development of new therapies for myelofibrosis (MF) that target the transcription factor USF1. 第75回日本血液学会学術集会2013, 10, 11-13, 札幌
 - 村上良子、井上徳光、九鬼一郎、高橋幸利、木下タロウ、精神発達遅滞・てんかんを主症状とする疾患: 先天性GPI欠損症の疾患概念の確立に向けて. 第55回日本小児神経学会学術集会 2013. 5. 30-6. 1 大分
 - 村上良子、井上徳光、九鬼一郎、高橋幸利、木下タロウ、精神発達遅滞・てんかんを主症状とする疾患-先天性GPI欠損症 第50回補体シンポジウム

2013.7.5-7 旭川

- 村上良子 先天性GPI欠損症-発達障害・てんかんを主症状とする新たな疾患- (特別講演) 第7回南大阪遺伝診療研究会 2013.9.27 大阪
- Taroh Kinoshita Self-nonsel Self Discrimination in Complement System: Roles of GPI-anchored Complement Regulators CD55 and CD59 (招待講演) 韓国薬学会2013.10.17 韓国
- Murakami, Y.; Kato, M.; Saitsu, H.; Kikuchi, K.; Watanabe, S.; Iai, M.; Matsuura, R.; Takayama, R.; Ohba C.; Hamano, S.; Osaka H.; Hayasaka, K.; Matsumoto, N. Kinoshita, T. Inherited GPI-anchor deficiencies caused by the hypomorphic mutations in PIGA gene: comparison to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 55th ASH Annual Meeting 2013.12.7-10 New Orleans, LA
- Harada H, Harada Y, Inoue D, Kitamura K. RUNX1/AML1 mutants collaborate with BMI1 in the development of myelodysplastic syndromes. E MBO Workshop RUNX transcription factors in development & disease (19th International RUNX Workshop), 2013.6.16-19, Wilsede, Germany
- 原田浩徳: アザシチジンによるMDS治療。 [ランチョンセミナー: 骨髄異形成症候群 (MDS) の分子病態、診断と治療]。 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2013.8.29-31, 仙台
- Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Kohara T, Kobune M, Harada H, Yonemura Y, Matsuda A, Kawabata H, Tohyama K, Miyazaki Y, Kurokawa M: A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013.10.11-13, Sapporo, Japan
- Shibayama H, Harada H, Jun Ho Jang, Suzuki K, Tsudo M, Ishikawa T, Uike N, Hidaka M, Usuki K, Shimizu S, Kim Y-J, Kim H, Kizaki M, Chiba S, Nannya Y, Yonemura Y, Sawa M, Ogura H, Nakazato T, Kumagai T, Kiguchi T, Takahashi T, Irie S, Yoon S-S, Shin J-J, Young Don Jo o, Yoo Hong Min, Sohn S-K, Mitani K, Sawada K, Lee J-H, Kim H-J: Preliminary results of a randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in MDS in Japan and Korea. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013.10.11-13, Sapporo, Japan
- Uchida T, Kitaura J, Nakahara F, Togami K, Inoue D, Kawabata K, Sada A, Kitayama Y, Matsui T, Harada Y, Harada H, Kitamura T: The roles of Hes1 in the myeloid leukemogenesis. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013.10.11-13, Sapporo, Japan
- Harada H, Harada Y, Inoue D, Ding Y, Matsui H, Sashida G, Iwama A, Kitamura T: RUNX1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine MDS/AML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013.10.11-13, Sapporo, Japan
- Miyama T, Harada Y, Ichinose T, Harada H: RU NX3 overexpression may participate in the development of MDS/AML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013.10.11-13, Sapporo, Japan
- 生田 克哉, 伊藤 巧, 新関 紀康, 紀野 修一, 高後 裕: 自動分析装置による血清中非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) 測定. 第60回日本臨床検査医学会学術集会 2013年10月31日-11月3日 神戸
- 佐々木 勝則, 生田 克哉, 田中 宏樹, 大竹 孝明, 藤谷 幹浩, 鳥本 悦宏, 高後 裕: 肝癌由来細胞株における鉄代謝関連遺伝子の網羅的変異解析. 第1回がんと代謝研究 2013年10月30日-11月1日 鶴岡
- 加藤 大介, 飯塚 直美, 生田 克哉, 佐々木 勝則, 高後 裕: 自動化試薬を用いた血清中NTBIの測定. 第37回日本鉄バイオサイエンス学会 2013年9月7-8日 東京
- 田中 宏樹, アド リンダ, 生田 克哉, 伊藤 巧, 加藤 大介, 佐々木 勝則, 大竹 孝明, 鳥本 悦宏, 藤谷 幹浩, 高後 裕: トランスクリプトーム解析により検出されたマウス鉄過剰肝組織におけるNGFの発現亢進. 第37回日本鉄バイオサイエンス学会 2013年9月7-8日 東京
- 佐々木 勝則, 生田 克哉, 田中 宏樹, 大竹 孝明, 藤谷 幹浩, 鳥本 悦宏, 高後 裕: エクソームシーケンシングによる肝癌由来細胞株の鉄代謝関連遺伝子の網羅的変異解析. 第37回日本鉄バイオサイエンス学会 2013年9月7-8日 東京
- 佐々木 勝則, 生田 克哉, 田中 宏樹, 伊藤 巧, 大竹 孝明, 藤谷 幹浩, 鳥本 悦宏, 高後 裕: Ce 11^β-based bioassayを応用したヘプシジン活性測定法の開発. 日本薬学会第133年会 2013年3月28-30日 横浜
- Yamamoto M, Tanaka H, Addo L, Ito S, Shindo M, Ikuta K, Sasaki K, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Kohgo Y: Increased expression of NGF in hepatocytes is an early event in iron overload mouse by transcriptome analysis. 55th ASH Annual Meeting and Exposition 2013.12.7-10, New Orleans, LA
- Ito S, Ikuta K, Addo L, Hatayama M, Yoki Y, Tanaka H, Inamura J, Shindo M, Torimoto Y, Kohgo Y: Functional validation and clinical significance of a newly established non-transferrin-bound iron (NTBI) assay system utilizing conventional automated analyzer. 55th ASH Annual Meeting and Exposition 2013.12.7-10, New Orleans, LA
- Inamura J, Ikuta K, Kato D, Iizuka N, Hatayama N, Toki Y, Tanaka H, Sasaki K, Shindo M, Torimoto Y, Kohgo Y: Nobel quantification system for non-transferrin-bound iron utilizi

- ng conventional automated analyzer. The 75th Annual Meeting of the JSH 2013.10.11-13, Sapporo
- Tanaka H, Addo L, Ito S, Ikuta K, Torimoto Y, Fujiya M, Ohtake T, Kohgo Y : Increased expression of NGF in hepatocytes is an early event in iron overload mouse by transcriptome analysis. The 72th Annual Meeting of the JCA 2013.10.3-5, Yokohama
 - Sasaki K, Ikuta K, Tanaka H, Ohtake T, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y : Splicing abnormality of HAMP transcript by frameshift-causing deletion of SF1 gene. The 72th Annual Meeting of the JCA 2013.10.3-5, Yokohama
 - Sasaki K, Ikuta K, Tanaka H, Ohtake T, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y : Identification of HAMP transcript variant coding for an abnormal polypeptide in human hepatoma-derived cell line HLF. 12th Human Proteome Organization World Congress 2013.9.14-18, Yokohama
 - Ikuta K, Ito S, Addo L, Hatayama M, Toki Y, Inamura J, Shindo M, Tanaka H, Sasaki K, Torimoto Y, Kohgo Y : Nobel quantification system of non-transferrin-bound iron (NTBI) utilizing automatic analyzer. 2013 IBIS Meeting BioIron 2013.4.14-18, London, UK
 - Kojima S. The Asia Pacific prospective randomized study of standard vs low dose rabbit ATG in aplastic anemia. 39th Annual Meeting of the EBMT. Apr. 8, 2013. London, UK
 - Kojima S. Aplastic Anemia : Therapeutic updated in HSCT. 2013 International Forum on Bone Marrow Failure. Aug.16, 2013. Tianjin, China
 - Kojima S. Alternative Donor Transplant for Aplastic Anemia. The 3rd International Annual Updates on Breakthroughs in Hematology. Aug. 29, 2013. Bangkok, Thailand
 - Kojima S. Haploidentical vs Matched Unrelated Donor Transplant. The 3rd International Annual Updates on Breakthroughs in Hematology. Aug. 29, 2013. Bangkok, Thailand
 - Kojima S. Reports from APBMT Working Group. 18th APBMT 2013. Nov.1, 2013. Ho Chi Minh, Vietnam
 - Kojima S. Clonal Evolution from Aplastic Anemia to Myelodysplastic Syndrome with Monosomy7. 7th International Congress on Shwachman-Diamond Syndrome. Nov. 3-6, 2013. Toronto, Canada
 - 森下総司, 高橋廣智, 弘中由美, 角南義孝, 枝廣陽子, 八幡悠里子, 荒木真理人, 大坂頭道, 関口勇地, 野田尚宏, 常田聡, 小松則夫. 「高感度, 高信頼なJAK2V617F検出技術の開発」第75回日本血液学会学術集会, 2013.10.11-13, 札幌
 - 浅野豪, 近藤英生, 佐伯恭昌, 長谷川詠子, 黒井大雅, 西森久和, 松岡賢市, 浅田騰, 藤井敬子, 藤井伸治, 前田嘉信, 品川克至, 谷本光音 : 当院造血細胞移植症例におけるDisease Risk Indexの有用性の検討 第75回日本造血細胞移植学会総会 2013.3.9(金沢)
 - Hidekazu Nishikii, Kenji Matsushita, Yosuke Kanazawa, Terumasa Umemoto, Yu Matsuzaki, Takayasu Kato, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Masayuki Yamato, Shigeru Chiba. TPO/cMpl-dependent differentiation pathway for megakaryocytes at the proximity of hematopoietic stem cells. The 11th Stem Cell Research Symposium, 2013/5/17-18, Tokyo
 - Ayana Kon, Masashi Sanada, Masashi Minamino, Masashige Bando, Ryuichiro Nakato, Aiko Sato-Otsubo, Yuichi Shiraiishi, Kenichi Yoshida, Yasunobu Nagata, Ryo Yamamoto, Tomoyuki Yamaguchi, Makoto Otsu, H. Phillip Koeffler, Lee-Yung Shih, Shigeru Chiba, Torsten Haferlach, Satoru Miyano, Hiromitsu Nakauchi, Katsuhiko Shirahige, Seishi Ogawa. Functional Analysis of Cohesin Mutations in Myeloid Neoplasms. 18th Congress of EHA, 2013/6/13-16, Stockholm, Sweden
 - Shigeru Chiba. Hematopoietic stem cells and megakaryopoiesis - how close, how distant? 9th Annual Meeting of Korean Society for Stem Cell Research, 2013/8/29-30, Seoul, Korea
 - 千葉 滋. 骨髄異形成症候群のゲノム異常と病態. 第75回日本血液学会学術集会, 2013/10/11-13, 札幌
 - Effect of 5-aminolevulinic acid (ALA) on erythroid cells. 岡本浩二, 他 第75回日本血液学会総会
 - 前田智也, 松田晃, 陣内逸郎, 岩永 正子, 岡村大輔, 石川真穂, 波多智子, 川井信孝, 宮崎泰司, 別所正美, 朝長万左男. 不応性貧血における血球別異形成と血球減少との相関性についての検討. 第75回日本血液学会学術総会, 平成25年10月11日~13日. 札幌
 - 川端浩, 石川隆之, 松田晃, 通山薫, 在家裕司, 波多智子, 鈴木隆浩, 荒関かやの, 臼杵憲祐, 千葉滋, 有馬靖佳, 直川匡晴, 小澤敬也, 黒川峰夫, 高折晃史. : Extremely poor prognosis in mds patients with monosomy-7 or more than 3 chromosomal abnormalities: 第75回日本血液学会学術集会. 平成25年10月11日~13日. 札幌
 - 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, 通山薫, 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, 平成25年10月11日~13日. 札幌
 - Rai S, Tanaka H, Suzuki M, Tanimura A, Matsui K, Watanabe T, Kanakura Y, Matsumura I. CA LM links cytokine signals to hematopoietic cell growth and survival by regulating intracellular trafficking of receptor tyrosine kin

ases. 第18回 欧州血液学会 2013. 6. 11~18、Stockholm・Sweden

- Kanai Y, Shimada T, Tanaka H, Matsumura I. Trib1 and Trib2 block myeloid differentiation by suppressing AKT phosphorylation. 第72回日本癌学会学術集会 2013. 10. 3~5、横浜
- Matsumura I, Wakase S, Nagase T, Shimozuma K. Cost-effectiveness of nilotinib and dasatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in Japan. 第75回日本血液学会学術集会2013. 10. 11~13、札幌
- Miyatake J, Kawauchi M, Serizawa K, Emoto M, Taniguchi Y, Hirase C, Morita Y, Tatsumi Y, Ashida T, Matsumura I. Three hematologic malignancies in different lineages observed in a patient during the short period. 第75回日本血液学会学術集会 2013. 10. 11~13、札幌
- H Yabe, M Inoue, K Koh, K Kawa, K Kato, H Sakamaki, Y Atsuta the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Allogeneic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia in Japan: A Report from the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2013, London, UK.
- 矢部普正、加藤俊一、小池隆志、大坪慶輔、清水崇史、森本 克、矢部みはる 拒絶に対する再移植を施行した非腫瘍性疾患の21例 第75回日本血

液学会学術総会 2013年10月 札幌

- 太田晶子, 仁科基子, 島田直樹, 永井正規. 臨床調査個人票データベースの入力率と有用性の検討. 第72回日本公衆衛生学会総会, 2013年10月25日, 津
- 島田直樹, 太田晶子, 中尾眞二, 黒川峰夫. 再生不良性貧血患者の臨床像などに関する縦断的検討. 第78回日本民族衛生学会総会, 2013年11月15日, 佐賀

2. 実用新案登録

なし

3. その他

造血障害班ホームページ:

<http://zoketsushogaihan.com/>

日本PNH研究会 (Japan PNH Study Group); pnhsg.jp

国際PNH専門家会議(International PNH Interest Group) ホームページの日本語化;

<http://www.pnhinterestgroup.org/ja/>

自己免疫性溶血性貧血に関する検査;

<http://homepage2.nifty.com/kmskt/AIHA/>

特発性造血障害に関する調査研究班 平成25年度 研究分担者・研究協力者名簿

区分	No.	氏名	所属	職名	担当領域
研究 代表者	1	黒川 峰夫	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	教授	研究全体の統括
研究 分担者	2	小澤 敬也	自治医科大学 内科学講座血液学部門	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
	3	金倉 譲	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	教授	溶血性貧血- PNH
	4	中尾 眞二	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授	再生不良性貧血
	5	澤田 賢一	秋田大学大学院医学系研究科 血液・腎臓病・膠原病内科学分野	教授	再生不良性貧血 (赤芽球病)
	6	赤司 浩一	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学	教授	骨髄線維症
	7	宮崎 泰司	長崎大学原爆後障害医療研究所原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
	8	高折 晃史	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
	9	岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部血液内科	教授	造血幹細胞移植
	10	中畑 龍俊	京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門 疾患再現研究分野	特定拠点教授	小児科領域
	11	富田 章裕	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	講師	骨髄異形成症候群 (MDS)
	12	太田 晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学	講師	再生不良性貧血
	研究 協力者	13	直江 知樹	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	院長
14		真部 淳	聖路加国際病院 小児科	小児科 医長	小児科領域
15		亀崎 豊実	自治医科大学地域医療学センター	教授	溶血性貧血 (AIHA)
16		下田 和哉	宮崎大学医学部内科学講座 消化器血液学分野	教授	骨髄線維症
17		木下 タロウ	大阪大学 微生物病研究所 免疫不全疾患研究分野	教授	溶血性貧血
18		原田浩徳	順天堂大学医学部血液内科学講座	准教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
19		高後 裕	旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
20		小島 勢二	名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学	教授	小児科領域
21		小松 則夫	順天堂大学医学部内科学血液学講座	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
22		南谷 泰仁	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	講師	骨髄異形成症候群 (MDS) 事務局
23		谷本 光音	岡山大学大学院 血液・腫瘍内科	教授	造血幹細胞移植
24		千葉 滋	筑波大学人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 血液病態制御医学分野 (臨床医学系血液内科)	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
25		通山 薫	川崎医科大学 検査診断学	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
26		中熊 秀喜	和歌山県立医科大学 輸血・血液疾患治療部 (血液内科)	教授	溶血性貧血
27		張替 秀郎	東北大学大学院医学系研究科 血液・免疫病学分野	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
28		松田 晃	埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
29		松村 到	近畿大学医学部 血液内科学	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)
30		矢部 普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学	准教授	小児科領域
31		島田 直樹	国際医療福祉大学 基礎医学研究センター	教授	再生不良性貧血
32		猪口 孝一	日本医科大学大学院 血液内科学分野	教授	再生不良性貧血
33		豊嶋 崇徳	北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学	教授	造血幹細胞移植

II. 分担研究報告書

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

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

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

海外ガイドラインでは、血清エリスロポエチン（EPO）500 mIU/mL 未満の低リスク MDS 貧血症例に対して赤血球造血刺激因子製剤（ESA）が推奨されているが、国内症例における EPO 値の分布についてその調査研究は僅かである。そこで、当院を受診した MDS 患者を対象に EPO 値の分布およびそれと相関する臨床検査値について検討を行った。

その結果、EPO はヘモグロビン（Hb）およびヘマトクリット（Ht）値と強く相関していることが明らかとなった。そして EPO と Hb は、 $\text{Log EPO} = -0.23 \times \text{Hb} + 4.52$ で近似されることが明らかとなり、EPO 500 mIU/mL に相当する Hb は 7.96 g/dL と推定された。

本研究の結果は、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を示しており、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。

A. 研究目的

貧血は骨髄異形成症候群（MDS）患者に認められる主要な臨床所見であり、様々な臓器障害や生活の質（QOL）の低下を引き起こす。

わが国では、国際予後スコアリングシステム（IPSS）の低リスク（Low）、中間-1 リスク（Int-1）患者の貧血治療として蛋白同化ホルモン、免疫抑制剤、ビタミン剤などが使用されているが、これらの多くは保険適用外であり、有効性のエビデンスも十分ではない。

一方海外では、赤血球造血刺激因子製剤（ESAs）が血清エリスロポエチン（EPO）値 500 mIU/mL 以下の低リスク MDS 貧血患者に対する第一選択薬として推奨されており、貧血の改善に寄与している。しかし、わが国において ESA は保険適用外であることもあり使用例はほとんど報告されておらず、ESA の適応

となる MDS 患者の血液学的特徴など、日本人患者における情報は極めて少ない。

そこで今回我々は、当科を受診した成人 MDS 患者を対象に血清 EPO 値を測定し、ESA の適応となる患者の臨床的特徴を明らかにするため、血清 EPO 値と相関する臨床検査値について検討を行った。

なお、本来 ESA は低リスク症例に対して推奨されているものであるが、本研究では MDS 全病型を対象に検討を行った

B. 研究方法

2011 年 5 月から 2013 年 9 月までの期間に自治医科大学附属病院血液科で WHO あるいは FAB 分類にて MDS と診断された成人患者を対象にインフォームドコンセントを取得し、血清 EPO 値を測定した（自治医科大学倫理委員会承認 臨 A12-118）。

そして、EPO 値と血液学的検査値（ヘモグロビン [Hb]、ヘマトクリット [Ht]、網赤血球数、白血球数、血小板数）、および輸血依存の有無との相関について検討を行った。

EPO 値と血液学的検査値の相関については Spearman 順位相関係数検定によって検討を行い、回帰直線は単回帰分析によって決定した。また、輸血依存の有無による EPO 値の差については、Welch's t 検定によって検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は自治医科大学倫理委員会の承認を得ている。そして事前に研究目的・方法などについて被験者に十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た上で施行した。

C. 研究結果

38名の患者よりインフォームドコンセントを取得し EPO 値の測定を行ったが、1名は登録後腎不全による ESA 投与中であることが判明、また2名は ICUS と診断されたため解析対象より除外した。

解析対象となった 35 例の年齢中央値は 67.5 歳であり、9 例は腎障害 (CKD) stage 3 (60 > eGFR · 30 mL/min) であり中等度の腎機能低下が認められた。また解析対象中 IPSS Low~Int-1 の低リスク症例は 24 例、Int-2~High の高リスク症例は 7 名、輸血依存症例は 16 例であった (表 1)。

表1 患者背景

解析症例 (n = 35)			
性別	男	20	RA
	女	15	RARS
年齢	Median 67.5 (38-81)		RCUD
IPSS	Low	5	RCMD
	Int-1	19	RCMD-RS
	Int-2	3	RAEB-1
	High	4	RAEB-2
	ND	4	RAEB-t
輸血依存	あり	16	MDS-U
	なし	19	del(5q)

腎機能	正常 (eGFR ≥ 90 mL/min)	9	WBC	Median 2,800 /μL (1,000 – 9,300)
	CKD stage2 (90 > eGFR ≥ 60 mL/min)	16	Hb	Median 7.8 g/dL (4.4 – 13.6)
	CKD stage3 (60 > eGFR ≥ 30 mL/min)	9	Ht	Median 23.2% (12.8 – 40.5)
	ND	1	Reti	Median 44,040 /μL (7,260 – 94,000)
			plt	Median 8.2 × 10 ⁴ /μL (0.7 – 101.3)

●血清 EPO 値と血液学的検査値の相関

血清 EPO 値は貧血が進行するに従って個体差が大きくなる傾向が認められたが (10 ~ 100 倍)、ヘモグロビンおよびヘマトクリットと強く相関していることが明らかとなった (表 2)。

表2 血液学的パラメータと EPO 値の相関

	n	相関係数 rs	p値
ヘモグロビン	35	-0.72	2.4×10 ⁻⁵
ヘマトクリット	35	-0.72	2.4×10 ⁻⁵
網状赤血球	30	-0.28	0.13 (NS)
白血球数	35	-0.32	0.06 (NS)
血小板数	35	-0.17	0.33 (NS)

そして、EPO と Hb、Ht の間には、それぞれ

$$\text{Log EPO} = -0.23 \times \text{Hb} + 4.52$$

$$\text{Log EPO} = -0.078 \times \text{Ht} + 4.57$$

の近似式が成り立ち、

EPO 500 mIU/mL に相当する Hb、Ht 値はそれぞれ Hb 7.96 g/dL、Ht 23.7% と推定された。

EPO > 500 mIU/mL を示す症例は全て Hb < 8.0 g/dL であり、近似式との整合性が認められた (図 1)。

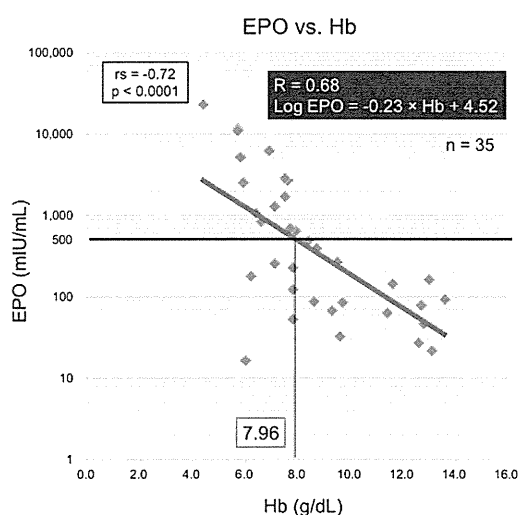


図1 EPOとHbの相関

●輸血依存とEPO値の相関

輸血依存症例では有意にEPO値が高値を示したが(p = 0.02)、輸血依存症例ではHb値が有意に低く(p < 0.00001)、これは貧血による影響と考えられた。(図2)

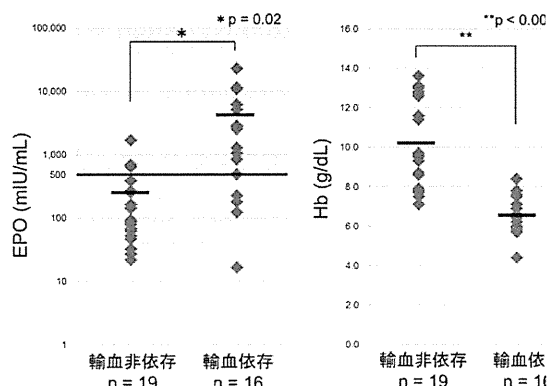


図2 輸血依存とEPO値分布

D. 考察

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)。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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
- Tataru 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, Tataru 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

2. 学会発表

● 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

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

本邦固有のエクリズマブ不応 PNH 症例における病態解析

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、補体介在性の溶血を劇的に改善し、欧米を中心に 2000 例以上に投与されている。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 が低下しない不応例を世界で初めて認めた。不応例の C5 ゲノムを解析したところ変異 (c. 2684G>A) を同定したが、反応例 7 例には認めなかった。上市後、300 例以上に投与され 11 例の不応例が蓄積されており、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%)。同変異の人種間の広がりを探したところ、白人 (ブリティッシュ) とメキシコ原住民には検出されなかったが、中国漢民族において検出された。同変異を組み込んだ組み換え型変異蛋白の溶血活性は維持されていたが、エクリズマブとは結合できなかったため、この変異を遺伝子多型と結論した。以上より、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

不応例のメカニズムを明らかにするため、不応例 (コントロールとして反応例および健常人) より血液を採取して解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究にあたっては、解析機関 (大阪大学) においてゲノム研究に関する施設内倫理委員会の承認を

得、各検体提供機関は当該倫理委員会の承認を得た後、患者に説明の上、同意 (インフォームド・コンセント) を得て行った。

C. 研究結果

エクリズマブ不応 2 例における PK/PD を解析した。エクリズマブの有効血中濃度は 35 $\mu\text{g/ml}$ 以上とされているが、エクリズマブ不応 2 例も有効例と同様に、投与開始直後より十分な有効血中濃度を保っていた。採取した血清を用いて溶血試験を行ったところ、有効例ではエクリズマブ投与開始直後より溶血活性がほぼ 100%抑制されたのに対して、不応 2 例では溶血活性が全く抑制されなかった。さらに詳細に解析するために、エクリズマブ投与前血清を用いて溶血試験を行ったところ、健常人および有効例では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で溶血活性がほぼ 100%抑制されたのに対して、不応 2 例では 2000 $\mu\text{g/ml}$ まで濃度を上げてほとんど溶血活性が抑制されなかった。しかし、エ

リズマブとはエピトープの異なる抗C5抗体N19-8の存在下で溶血試験を行ったところ、不応2例も健常人や有効例と同様、50 μ g/mlで溶血活性がほぼ100%抑制された。

C5遺伝子の変異を検索するため、エクリズマブ不応2例のC5遺伝子の全エクソンをシークエンスした。その結果、エクソン21上にヘテロの変異c.2654G>Aを認めた。この変異は、アミノ酸配列において885番目のアルギニンがヒスチジンに変化することを意味した。エクリズマブ有効7例では、同変異を認めなかった。エクリズマブの承認後に確認された9例の新規不応例においても同変異をヘテロで認めた。結果、本邦エクリズマブ投与約300症例中11例(約3.7%)に同変異を認めた。日本人の健常人288人(男性200人、女性88人)において同変異のスクリーニングを行ったところ、ヘテロの変異を288人中10人(約3.5%)に認めた。以上より、本邦におけるc.2654G>Aの保有率は3~4%であると結論した。同変異の人種間の広がりを探したところ、白人(ブリティッシュ)100例とメキシコ原住民90例には検出されなかったが、中国漢民族120例中1例において検出された。

同変異を組み込んだ組み換え型C5蛋白を作成し、C5除去血清を用いた溶血試験による機能解析を行ったところ、溶血活性は維持されているものの、エクリズマブでは抑制されず、N19-8では抑制された。組み換え型C5蛋白(変異型/野生型)とエクリズマブとの結合をsurface plasmon resonance (SPR)を用いて解析したところ、野生型とはnMの濃度で結合が確認されたが、変異型とは1 μ Mまで濃度を上げてても結合は確認できなかった。

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、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

● 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)

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 in 11 Japanese patients with PNH. The American Society of Hematology 55th Annual Meeting, 2013.12.7-10, New Orleans, 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」

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

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：再生不良性貧血（aplastic anemia; AA）患者の約 30%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。これは細胞障害性 T 細胞（CTL）の攻撃を免れた造血幹細胞由来の血球と考えられるが、実際に AA を発症させているのは CTL よりも造血抑制性サイトカインと考えられることから、その標的は必ずしも造血幹細胞ではない可能性がある。そこで、HLA-LLs が検出された 32 例を対象として HLA-LLs の血球系統を調べたところ、顆粒球（granulocytes; G）・単球（monocytes; M）・B 細胞（B-cells; B）・T 細胞（T-cells; T）全系統で検出されたのは 7 例のみであり、その他は GMB が 11 例、GM が 10 例、MBT が 2 例、B のみが 2 例であった。したがって、CTL の非造血幹細胞に対する反応は、造血幹細胞に対する反応と同様に再生不良性貧血を引き起こすことが示唆された。

A. 研究目的

再生不良性貧血（aplastic anemia; AA）の約 30%では、第 6 染色体短腕 HLA 領域の片親性二倍体（uniparental disomy; UPD）（6pUPD）の結果 HLA ハプロタイプのヘテロ接合性消失（loss of heterozygosity; LOH）を来した造血幹細胞（hematopoietic stem cells; HSCs）が存在し、これに由来する片側 HLA アレル欠失血球（HLA allele-lacking leukocytes; HLA-LLs）が検出される。この所見は、HSCs 上の特定の HLA クラス I 分子によって提示される自己抗原に特異的な細胞傷害性 T 細胞（cytotoxic T-lymphocytes; CTLs）が、AA の発症に関与していることを示している。ただし、実際の骨髄不全は CTL そのものではなく、CTL による免疫反応の結果産生されるサイトカインであることが示唆されている。この仮説が正しいとすれば、CTL の標的は必ずしも HSCs である必要はな

く、一部の細胞にしか分化できない造血前駆細胞（hematopoietic progenitor cells; HPCs）であっても良い可能性がある。この可能性を検証するため、各白血球系統別に HLA-LLs の有無を検討した。

B. 研究方法

AA 患者 175 例の HLA-A アレルを決定し、HLA-A 座がヘテロ接合体と判明した患者の末梢血白血球における HLA-A アレル発現を、HLA-A2、A11、A24、A26、A31 に対する特異的モノクローナル抗体を用いた FCM 法により評価した。

C. 研究結果

HLA-A 座が上記アレルのいずれかによるヘテロ接合体であるため、解析が可能であった症例は 120 例（68.6%）であった。このうち HLA-LLs は 32 例（26.7%）で検出され、

顆粒球 (granulocytes; G)・単球 (monocytes; M)・B細胞 (B-cells; B)・T細胞 (T-cells; T) の全系統で検出されたのは7例 (HLA-LGsの割合; 中央値 54.2%(11.5-99.4%))、GMBは11例 (HLA-LGsの割合; 中央値 88.4%(0.8-99.0%))、GMが10例 (HLA-LGsの割合; 中央値 12.1%(3.9-92.0%))、MBTが2例 (HLA-LMsの割合; 中央値 38.7%(20.9-56.5%))、Bのみが2例 (HLA-LBsの割合; 中央値 55.4%(%)1))であった。

D. 考察

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ではないとは言いきれないが、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を発症させるという仮説を支持するものと考えられた。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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

2. 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
3. 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

2. 学会発表

- 1) 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.

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後方視的疫学研究

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、治療奏効、予後および死因および死亡リスクについて解析した。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。輸血依存例に対して鉄キレート療法が実施されていた症例は7例のみであった。再発・難治例に対する鉄キレート療法の役割を明らかにするためには、前方視的疫学研究が必要である。

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、大顆粒リンパ球性白血病関連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

アンケート回答率は72%であった。観察期間中央値は87.6ヵ月である。生存期間中央値は特発性は未だ50%に達せず、胸腺腫関連赤芽球癆は142ヵ月、大顆粒リンパ球性白血病は148ヵ月であった。

単変量解析により死亡リスク因子として寛解導入療法に対する奏効が抽出され ($p < 0.001$)、病因は有意差を認めなかった。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。免疫抑制療法有効例における死亡リスクとして貧血の再燃が抽出された ($p < 0.001$)。死亡は22例に観察され、死因は感染症7例、臓器不全7例、胸腺腫の進行2例、悪性腫瘍2例、糖尿病1例、脳血管障害1例、不明2例であった。

再発例に対する再寛解導入療法の効果について検討したところ、特発性赤芽球癆の再発に対するシクロスポリンの有効例は10/12 (83%)、副腎皮質ステロイド4/8 (50%)、シクロホスファミド1/2 (50%)、ATG1/1 (100%)、蛋白同化ステロイド1/1 (100%)であった。胸腺腫関連赤芽球癆の再発に対するシクロスポリンの奏効率は5/10 (50%)であった。大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆の再発に対するシクロホスファミドの奏効率は3/4 (75%)、シクロスポリン1/1 (100%)であった。

鉄キレート療法は7例において施行されていたが、81例については不明であり、鉄キレート療法の役割について明らかにすることはできなかった。

D. 考察

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。

E. 結論

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。

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 δ 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

2. 学会発表

● 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

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