

3. その他

該当なし

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

本邦の原発性骨髄線維症の臨床像

研究分担者：赤司浩一（九州大学病態修復内科学・教授）

研究要旨

本邦の原発性骨髄線維症 619 例の臨床情報を集積、解析した。生存期間の中央値は 4.0 年で、5 年生存率 41%である。国際的な予後スコアリングシステムである DIPSS-Plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)を本邦の症例に適応すると、予後不良群の抽出が可能であり、本邦においても予後指標として有用であった。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

臨床像の調査は、患者名を匿名化して行っている。

C. 研究結果

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。

D. 考察

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。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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-deriv-

ed 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

2. 学会発表

- 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

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
「該当なし」
2. 実用新案登録
「該当なし」
3. その他
「該当なし」

骨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

研究分担者：宮崎 泰司（長崎大学原爆後障害医療研究所・教授）

研究要旨

1997年に発表された国際予後スコアリングシステム(International Prognostic Scoring System, IPSS)は、不応性貧血を含む骨髄異形成症候群(MDS)の予後予測と治療方針決定に広く用いられてきた。今回、国際共同研究としてIPSSの改訂作業が執り行われ、日本からも本班が参加し改訂国際予後スコアリングシステム(Revised IPSS, IPSS-R)として発表された。IPSS-Rを国内のMDS症例に対して適応し、その有用性を確認した。

A. 研究目的

不応性貧血を含む骨髄異形成症候群(Myelodysplastic syndromes, MDS)は極めて多彩な病態を示す難治性造血器疾患であり、治療方針決定には病型診断に加えて予後予測システムが必要である。1997年に発表されたIPSSはこれまで世界で広く用いられてきたが、その後の研究成果を組み込む形で2012年に国際共同研究として改訂がなされた。10,000例以上のMDSが集積され、その中の7012例を用いて新たな予後スコアリング(IPSS-R)が作製された。日本を代表して本班もその作業に参加し、IPSS-R作製に関わったが、国内MDS症例に対するIPSS-Rの有用性については検証が必要である。

B. 研究方法

国内データとして埼玉医科大学データベース、特発性造血障害調査研究班データ、長崎大学データベースから合計523例のデータが提出された。これらのデータを用いてIPSS-Rによるスコアリングと予後層別化を実施し、国内MDS症例に対するIPSS-Rの有用性を検討した。また、長崎データベ

ースでは免疫抑制療法を実施した低リスクMDS症例に関してもIPSS-Rでの層別化を検討した。

(倫理面への配慮)

長崎大学症例のデータは連結可能匿名化されており、埼玉医科大学データならびに特発性造血障害班データは長崎大学に提出される時点で連結不可能匿名化が行われた。長崎大学がそれらのデータをまとめて本解析を行った。本研究は、長崎大学の倫理委員会にて審査が行われ、その承認を得た。

C. 研究結果

523例の年齢中央値は65才で、男女比は310/213=1.45であった。全体の血球の分布としては、ヘモグロビン値は中央値8.6(4.0-16.2)、好中球実数中央値は1405(192-14600)、血小板数中央値は5.7万(0.5万-35万)、骨髄芽球は4.85%(0-21.7%)であった。FAB分類では不応性貧血(RA)が全体の61.2%と最も多かった。芽球増加を伴うRA(RAEB)は23.9%、形質転換期のRAEBは4.4%であった。環状鉄芽球を伴うRAは4.8%で、また、慢性骨髄単球性白血病を5.4%含んでいる。対象全例の生存期間中央値は8.2年であった。

これらの IPSS-R における染色体予後群の分布は、Very good 0.8%, Good 43.8%, Intermediate 14.2%, Poor 4.6%, Very poor 3.8% で、32.9% で十分なデータが得られなかった。

染色体データまで得られた 327 例に対して IPSS-R を適応したところ、予後群として Very Low 5.8%, Low 32.4%, Intermediate 33.9%, High 15.3%, Very High 12.5% という分布であった。それぞれについて生存期間の中央値は Very Low 未到達, Low 17.3 ヶ月, Intermediate 8.6 ヶ月, High 2.1 ヶ月, Very High 0.7 ヶ月と統計学的な有意差を持って予後群を層別化することが出来た。従来の IPSS による層別化と比較して、よりはっきりと予後群を分けることが出来ており、今回のデータを用いた解析においては、国内 MDS 症例に対しても IPSS-R は有用であることが確認された。

長崎症例で免疫抑制療法を実施した低リスク MDS 29 例を従来の IPSS によって分類したところ、1 例が Low リスク、27 例が Intermediate-1 リスク、1 例が Intermediate-2 リスクとなり、十分な層別化が出来たとは言えなかった。一方で IPSS-R を用いたところ Low リスク 4 例、Intermediate リスク 20 例、High リスク 5 例という分類になった。しかし、IPSS-R リスク群と生存期間には有意な相関が得られなかった。

D. 考察

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出来ており、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。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

●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)

●松尾真稔, 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)

2. 学会発表

●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, Magalhaes S, Luebbert M, Haase D, Schanz J, Cermak J, Garcia-Manero G, Sole F, Benett J, Bowen D, Dyeyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Fonatsh C, Le Beau M, Slovak M, Kieger O, Maciejewski J, Miyazaki Y, Pfelstoecker M, Sperr W, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, Van de Loosdrecht A, Germing U, Fenaux P, Greenberg 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.The75th 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. The75th 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. The75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2013.10.11-13, Sapporo, Japan

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

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

研究分担者 高折 晃史（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学講座 教授）

研究協力者 通山 薫（川崎医科大学 検査診断学 教授）

研究協力者 松田 晃（埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教授）

研究要旨

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（MDS）の臨床像と治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、これらの疾患の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューからなる。平成25年には11月までに新たに40例の症例登録があり、通算登録症例数は275例となった。これらの登録症例のうち、骨髄芽球が5%未満の症例については骨髄標本のセントラルレビューを行い、計225例の中央診断が終了している。平成25年末には5回目の追跡調査を実施し、これまでに198症例についての生存期間を含めた臨床情報が得られている。骨髄異形成症候群に関するこれまでの解析では、初診時年齢50歳以上、骨髄芽球2%超、複雑核型またはモノソミー7の存在が、有意な予後不良因子として抽出されている。

A. 研究目的

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（MDS）の臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、ならびに標準的治療法の開発のための基礎資料の作成を目的としている。

B. 研究方法

本研究参加施設において新規に診断された再不貧、MDS、ならびに診断困難な血球減少症患者を前方視的に登録し、追跡調査を行う。骨髄の芽球比率が5%未満の症例については、骨髄・末梢血塗抹標本と病理組織標本のセントラルレビューを行う。

（倫理面への配慮）

本研究の施行においては、疫学研究に関する倫理指針にもとづき、各参加施設での倫理審査委員会での承認を受け、患者登録に際しての文書による同意を取得する。患者情報

は連結可能匿名化を行う。

C. 研究結果

＜症例登録＞平成25年には新たに40例が登録され、平成25年11月現在で総登録数は275例となった。登録時の施設診断は、再不貧57例、MDS183例、急性骨髄性白血病（AML）3例、意義不確定の特発性血球減少症（idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS）4例、診断不能20例などであった。

＜セントラルレビュー＞提出されたそれぞれの骨髄標本について、埼玉医科大学（松田晃）、川崎医科大学（通山薫）、長崎大学（波多智子）、東京大学医科学研究所（在家裕司）、自治医科大学（鈴木隆浩）、京都大学（川端浩）のうち少なくとも2施設の専門家が形態診断を行い、診断が一致しない症例については年に2回行われる合同検鏡会にて最終診断を行っている。これまでに225例の中央診

断が終了している。主な最終診断名は、再不貧 49 例、MDS 155 例、ICUS 10 例、AML 10 例などとなっている。これらの結果は随時、各施設に報告されている。

＜追跡調査＞登録症例のうち 24 例は診断から症例登録までの期間が 1 年を超えており、前方視的登録の主旨からはずれるために追跡調査不適格とした。これらを除き、平成 25 年 11 月時点で 198 例についての追跡情報が得られている。

最終診断が再不貧の 49 症例のうち、38 例で追跡情報が得られている。これらの診断時の年齢中央値は 61.5 歳、4 例に染色体異常が認められ、観察期間中央値 1.5 年で 35 人が生存され、3 人が診断から 44～833 日後に亡くなっていた。

再不貧の 38 例中 2 例、MDS では RCUD 26 例中 0 例、RCMD 55 例中 6 例、RAEB-1 の 18 例中 3 例、RAEB-2 の 16 例中 7 例、AML（主に AML-MRC）では 9 例中 4 例で同種造血幹細胞移植が行われていた。

MDS の中央診断別の全生存期間を図 1 に示す。生存曲線は、RCUD と RCMD の予後良好群と、RAEB-1、RAEB-2 および AML（MDS 関連）の予後不良群に分かれた。再不貧、RCUD と RCMD 間で差が見られず、また、RAEB-1 と RAEB-2 の間でも差は見られなかった。

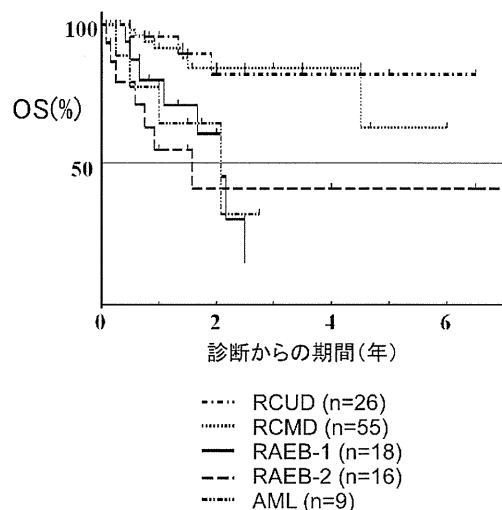


図1 中央診断別のMDSの全生存期間。

年齢別の MDS 患者の生存期間の解析では、50 歳未満の患者の予後が良好である一方、50 歳を越えると年齢層による生存期間の違いは見られなかった。

MDS における染色体分析結果別の生存期間の解析では、3 つ以上の染色体異常を伴う複雑核型とモノソミー 7 のいずれかを有する患者群で極めて予後不良であったが、正常核型と 1 - 2 個の染色体異常の患者群では、生存曲線に明らかな違いは見られなかった（図 2）。

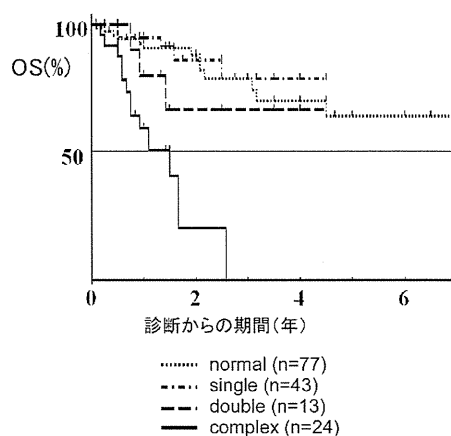


図2 核型異常別のMDSおよびその他の骨髄系腫瘍患者の全生存期間。

診断時の骨髄芽球割合別の生存解析では、芽球割合が 2 % 以下の症例では比較的予後

が良好であったのに対し、2%から20%までの各群間では生存期間に有意な差は見られなかった(図3)。

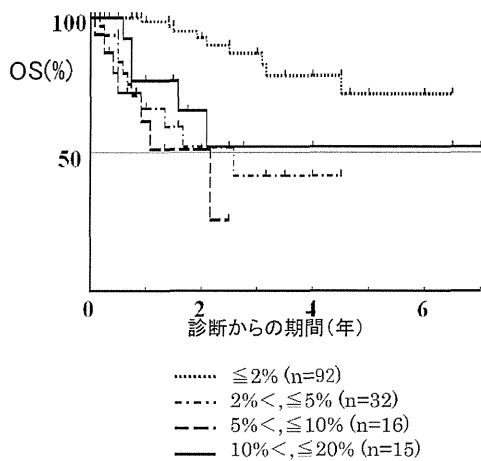


図3 骨髄芽球割合によるMDSの全生存期間。

D. 考察

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の診断精度の高い、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。

E. 結論

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精度が担保された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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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)
 - 2. 学会発表
 - 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,

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

骨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

研究分担者：岡本真一郎（慶應義塾大学医学部血液内科 教授）

研究要旨：

高齢者 MDS 移植成績の向上に関しては、その安全性を担保するとともに、移植前治療、移植前処置、そして移植後療法の MDS に対する抗 MDS 効果を選択的に高める必要がある。本研究では MDS 細胞の骨髄 niche との interaction を阻害する plerixafor を併用した移植前処置の安全性と MDS 細胞の動員効果についての臨床第 1 相試験を計画実施した。その結果、plerixafor 併用の安全性と MDS 細胞動員効果が確認された。また、高齢者 MDS に対する移植においては、骨髄バンクや臍帯血バンクの造血幹細胞ドナーや保存臍帯血ユニットに依存することが多い。造血幹細胞供給事業の効率化が図られているが、その実態は明らかにされていない。そこで、今後の供給システムの更なる改善の指標とするために、現状における、MDS に対する移植の達成率を前向きに検討する調査を準備した。

A. 研究目的

様々な分子標的療法が開発・臨床応用され、多くの造血器腫瘍の治療成績は着実に向上している一方で、high-risk 骨髄異形成症候群では、同種造血幹細胞移植が最も有効かつ唯一の治療として、特に高齢者において盛んに施行されている。しかし、ここ 10 年間の高齢者 MDS における移植成績に有意な改善は認められていない。移植成績の向上に関しては、その安全性を担保するとともに、移植前治療、移植前処置、そして移植後療法の MDS に対する抗 MDS 効果を選択的に高める必要がある。本研究では MDS 細胞の骨髄 niche との interaction を阻害する plerixafor を併用した前処置の安全性と、MDS 細胞の動員効果について検討を加えた。また、高齢者 MDS に対する移植においては、血縁同胞も高齢となり、骨髄バンクや臍帯血バンクの造血幹細胞ドナーや保存臍帯血ユニットに依存することが多い。最近の法制化によって造血幹細胞供給事業の効率化が図られているが、その実態は明らかにされていない。そこで、今後

の供給システムの更なる改善の指標とするために、現状における、MDS に対する移植の達成率を前向きに検討することとした。

B. 研究方法

基本的には、全身放射線照射(12Gy)、キロサイド大量 (24g/m²) に G-CSF 持続静注を併用する前処置に、Plerixafor を以下の容量で段階的に追加投与することとした(図 1)。Plerixafor の移植前処置における併用薬としての安全性は確立していないため、投与量は以下の Level を設定した。Level 0=0.12mg/kgx2 Level 1=0.18mg/kgx2 Level 2=0.24mg/kgx2 Level 3=0.24mg/kgx3。コホート 1 は Level 1 から開始し、3 例評価する。別途定義する dose limiting toxicity (DLT)がなければ、Level 2 に増量し 3 例評価する。DLT がなければ Level 3 まで増量して 3 例まで評価する。DLT がなければ、さらに最大 3 例まで登録する (extended cohort: Level 3 で最大 6 例)。Level 3 以上の増量は行わないこととした。DLT の定義は移

植後 28 日までの電解質異常を除く Grade4 の非血液毒性(NCI-CTCAE v4)とあらゆる原因による死亡とする。造血幹細胞移植後には高頻度に一過性の肝機能異常がみられるため、肝機能異常については、Grade4 となった後、2 週間以内に Grade1 に戻った場合は、DLT としないこととした。

また、Plerixafor による腫瘍細胞の末梢血への動員に関する検討として、本試験への参加が決定した時点で評価可能な腫瘍細胞がある場合には flow cytometry を用いて腫瘍細胞の CXCR4 の発現を評価することとした。本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得て開始した。

C. 研究結果

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、継続的に見た移植前 MDS subtypes および臓器障害 scores の変化と移植後生存率の相関。

D. 考察

白血病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、レシピエント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 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り、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。

E. 結論

(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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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

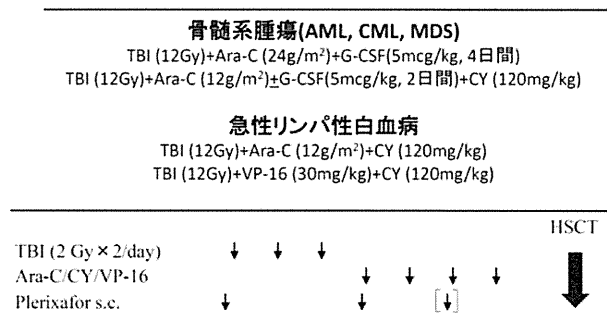
patients with high-risk hematologic malignancies Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Mar;19(3):486-91.

- 2. 学会発表
該当なし

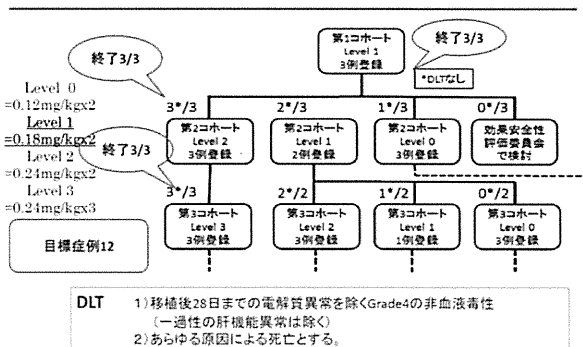
G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

- 1. 特許取得
該当なし
- 2. 実用新案登録
該当なし
- 3. その他
該当なし

(図1)前処置



(図2)Plerixaforの用量設定



課題名

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

研究分担者：中畑龍俊（京都大学 iPS 細胞研究所・特定拠点教授）

研究協力者：鈴木直也、大嶋宏一、丹羽明、斎藤潤（京都大学 iPS 細胞研究所）

矢部みはる、矢部普正（東海大学小児科）

平明日香、高田穰（京都大学放射線生物研究センター）

研究要旨

Fanconi 貧血（FANCA）患者の皮膚線維芽細胞から、エピソーマルベクターにより iPS 細胞を樹立した。この iPS 細胞は、多能性幹細胞としての特徴を兼ね備えており、患者特異的な FA 経路の欠損を示した。この iPS 細胞を血液細胞へと分化させることで、Fanconi 貧血患者特異的病態の再現に成功した。また遺伝子解析により、Fanconi 貧血患者では、発生初期において血液細胞への分化が障害されていることを示した。

A. 研究目的

小児期の骨髄不全の多くは先天要因を有する先天性骨髄不全（inherited bone marrow failure: iBMF）である。ほとんどの疾患で遺伝子異常は明らかになってきたが、その病態の多くは解っていない。一方、患者由来の細胞を用いた iPS 細胞は、様々な組織に分化でき、iPS 細胞からの目的とする細胞への分化過程を詳細に解析できることから、造血障害を来す疾患（特に先天性の造血障害）の病態解析に極めて有用だと考えられる。

本研究では、造血障害をきたす様々な疾患の患者さんから iPS 細胞の樹立を試みる。iPS 細胞化が困難な造血障害患者から iPS 細胞を樹立する方法を確立する。樹立した iPS 細胞を用いて、造血障害の病態を解析し、新規治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

各種先天性造血障害を持つ患者の皮膚を

生検により採取し、培養にて線維芽細胞のストックを作成した。iPS 細胞の樹立は、近年開発された手法である 6 因子 (Oct3/4, Klf4, L-Myc, Sox2, LIN28, shp53) をエピソーマルベクターで導入する方法でおこなった。血液細胞への分化は、以前に我々の研究室で開発された方法を改良したものを使用した。具体的には、hemato-angiogenic progenitor cells を従来の方法で誘導し、この細胞を CD34 マーカーでソート後、OP9 フィーダー細胞上、サイトカイン含有培地で培養することで血液細胞へと分化させた。

（倫理面への配慮）

本研究は、疾患を有する患者さんから検体を頂き iPS 細胞を作成して行う研究であるため、患者さんの同意・協力を必要とする研究である。また、作成する iPS 細胞を用いた疾患解析においては、遺伝子解析が必須であり、個人情報取り扱いの配慮を必要とする

研究である。この2点に対して、京都大学医学部医の倫理委員会に、「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」および「ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」の2申請を行い、承認を得た。本研究においては、文書による IC の取得などその内容を忠実に順守して行った。患者の遺伝子情報の取り扱いに際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿って、人権及び利益の保護について、十分配慮しながら実験を行った。動物使用に関しては、動物愛護上の配慮に基づいて、苦痛の軽減、安楽死等に配慮し研究を行った。遺伝子組み換え動物はカルタヘナ法を順守して扱った。組み換え DNA 実験については、“組み換え DNA 実験指針”に基づき、研究計画が同指針に示されている基準に適合することを確認したうえで、計画の申請を京都大学に対して行い、承認を受けた後、規定されている封じ込め手段を適切に行った。

C. 研究結果

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ゾ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、またエピゾ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。

D. 考察

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。

【E. 結論】

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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(188r2).

DOI:10.1126/scitranslmed.3005697)

- Koderu 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)
2. 学会発表
- 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 いよてつ会館 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 Shiraishi, Satoru Miyano, Itaru Kato, Katsutsugu Umeda, Hidefumi 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 Nakahata, Jiro Kikuchi, Yusuke Furukawa, Seiichi Okabe, Yuko Sato, Yasuhiro Maeda, Kumiko Goi, 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 T315l. (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 Umeda, Hidefumi 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

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」