

System for PMF-Plus)では、長期の生存期間が予想される低リスク群、中間-1 リスク群と、造血幹細胞移植の適応を考慮する中間-2 リスク群、高リスク群の層別化が可能であった。DIPSS-Plus は、診断時だけでなく、臨床経過中の任意の時点においても、中間-1 リスク群と中間-2 リスク群以上の高リスク群の分離が可能であった。

#### ②骨髄線維症に対する脾照射

脾照射が実施された 13 例の臨床像を解析した。男女比は 3.33 : 1 であり、脾照射実施時の年齢中央値は 67 歳 (範囲 : 48~77 歳) であった。脾照射実施理由は、脾腫による圧迫症状 (77%)、門脈圧亢進 (23%)、貧血 (15%)、血小板減少 (8%) であった。脾照射前に、輸血 (62%)、タンパク同化ホルモン (31%)、抗腫瘍剤 (31%) の投与が行われていた。脾照射は、総線量中央値 5 Gy (範囲 : 2~10.8 Gy)、分割回数は中央値 8 分割 (範囲 : 5~10 Gy) で実施され、一回の線量は中央値 0.5 Gy (範囲 : 0.2~1.8 Gy) であった。ほとんどの例 (92%) に脾臓サイズの縮小と臨床症状の改善を認めたものの、その持続期間は中央値 3 ヶ月 (範囲 : 0.3~16.5 ヶ月) と短期間であった。有害事象は、血小板減少 (<2.5 万/ $\mu$ l) (46%)、好中球減少 (<500/ $\mu$ l) (38%)、感染症 (31%)、発熱性好中球減少症 (15%) であった。脾照射実施後の生存期間は中央値 9.9 ヶ月 (範囲 : 0.5~67.4 ヶ月) である。脾照射後の予後予測、層別化に、骨髄線維症の予後予測モデルである DIPSS plus が有用であった (Int-2 リスク : 生存期間中央値 13.2 ヶ月、High リスク : 生存期間中央値 3.7 ヶ月)。2 症例 (15%) が、脾照射に起因する血球減少によって、治療後 0.6 ヶ月、1.9 ヶ月で死亡した。

### 5. 造血幹細胞移植

#### ①骨髄異形成症候群 (MDS) に対する造血幹細胞の

##### 現状把握と移植の最適化に関する検討

高齢者に対する同種造血幹細胞移植の件数は着実に増加していた。高齢者と定義される 65 歳以上の移植件数も 2004 年の 3.2% から 2013 年の 8.8% と着実に増加しており、この内の約 70% が MDS に対する移植であった (図 3)。一方で、日本骨髄バンクのドナー登録件数は着実に増加している一方で、移植達成率は 2010 年頃よりほとんど増加していない。この傾向は骨髄バンクドナーだけでなく臍帯血移植においても認められている (図 4)。また、日本骨髄バンクの資料では、移植患者だけではなく、ドナー年齢の高齢化も着実に進行していることが示されており、2004 年にはドナー年齢の中央値が 30 歳であったのが、2013 年には 41 歳となっていることが確認された。

MDS に対する移植達成率の評価に関しては、

前方視的コホート研究を関東造血細胞移植検討会との共同研究が進行しており、cross-sectional な実態調査に関しては調査を開始する予定である。

2014 年に Sorror らは、これまでの HCT-CI スコアに年齢を加味した新たなスコアを提唱し、従来のスコアと比較してより正確に移植患者の移植後の非再発死亡率や生存率を予測できることを示した。我々は既に HCT-CI スコアに関して、我が国における co-morbidity の頻度や内容に配慮した adjustment が必要であるとともに、年齢や PS もスコアと同時に有意な因子となることを示した。そこで、我々が用いた前向きコホートを用いて、今回提案されたスコアの validation を行った。今回検討に用いた cohort の背景を表 3 に示した。結果を図 3 に示すが、全生存率はスコア 5 以上とそれ以外の 2 群に分けられるが、スコア 5 未満での層別化は出来ず、多変量解析においてはスコア 5 以上のみが有意な因子として同定された。一方で、非再発死亡率に関してはこのスコアの有用性は明らかではなく、全生存率と非再発死亡率の両者において PS と移植細胞ソースが有意な因子として同定された。

#### ②特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

平成 26 年度はメタアナリシスのための予備的調査にとどまり、具体的な研究結果は得られていない。

#### ③骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植に関する研究

OS の中央値は 217 日、PFS は 146 日であった。長期生存は 23.1% であった。移植前処置の強度については、RIC が良い傾向であったが有意差は認めなかった。非再発死亡および原疾患の悪化がそれぞれ 42%, 36% に上り、やはり非再発死亡率の低下が治療成績の向上に必須であると考えられた。

死亡した 40 例のうち、再発あるいは原疾患の進行によるものが 19 例 (48%)、非再発死亡が 21 例 (52%) であった。非再発死亡のうちわけは、急性 GVHD 4 例、呼吸不全 3 例、TMA 1 例、VOD/SOS 2 例、感染症 10 例 (細菌 7 例、真菌 1 例、ウイルス 2 例)、肺がん 1 例であった。

急性 GVHD の累積発症率は 48% であったが、治療を要した II 度以上は 26%、III 度以上は 8% であった。慢性 GVHD の累積発症率は 37% であった。慢性 GVHD 発症群のほうが OS が良好な傾向が見られたが、有意差は認めなかった。

#### ④特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

2 例ともに移植が必要な状況であったが、血縁に HLA 適合ドナーはえられず、骨髄、臍帯血バンクにもドナーが見つからなかった。そこで家族の HLA 半合致ドナーより末梢血幹細胞を採取し、移植を実施することができた。生着は 14

日目、19日目に得られ、安定した造血が維持された。2例ともHLA半合致移植であるにもかかわらず急性GVHDの発症はみられなかった。

## 6. 小児科領域

### ①先天性造血不全症候群の研究

日本小児血液・がん学会の協力の下、1000例の中央診断がなされ、その中で先天性造血不全症候群としてFanconi貧血(FA):21例、Shwachman症候群(SDS):12例、Dyskeratosis congenita(DC):8例、Diamond-Blackfan貧血(DBA):28例、先天性重症好中球減少症(SCN):7例、先天性血小板減少症(巨大血小板性血小板減少症、先天性無巨核球性血小板減少症など、診断困難例含む):21例、その他先天性造血不全症候群疑い:17例が集計された。

### ②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2014年8月までに1,200例(男655例、女545例、年齢:0-39歳)が中央診断に登録され、レビューを受けた。骨髄不全症は678例で全体の57%を占めていた。内訳はAA154例(23%)、RCC275例(41%)、RCMD137例(20%)、肝炎関連造血障害43例(6%)、CBMF65例(10%)であった。CBMFにおいてはFanconi貧血が25例で最も多く、次いでShwachman症候群が13例、Dyskeratosis congenitaが9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18例みられた。進行期MDSにおいてはRAEBが29例、二次性MDSが7例、治療関連MDSが26例みられた。

### ③本邦における先天性角化不全症の臨床的遺伝学的特徴

#### 1. DKCやHHS症例の臨床的特徴

本邦において臨床的にDKCの診断となった症例は16症例、HHSの診断となった症例は3症例あった。DKCはHHSと比較して有意に診断時年齢が高かった(DKC  $9.484 \pm 2.419$  vs HHS  $0.8333 \pm 0.1667$ ,  $p=0.003$ )。DKCとHHSは女性が25%を占めた。家族歴はDKCの診断に重要な因子ではあるが、家族歴を認めた症例はDKCの2症例(12.5%)に認めるのみであった。DKCの特徴的身体所見に関しては、爪の委縮15/16(93.75%)症例、皮膚の網状色素沈着14/16(87.5%)症例、舌白斑症13/16(81.3%)症例に認められ、これら3つの身体的異常すべて認める症例は11/16(68.8%)症例であった。一方HHSの特徴的身体所見に関しては、皮膚の網状色素沈着3/3(100%)症例、爪の委縮2/3(66.7%)症例、舌白斑症1/3(33.3%)症例に認められたが、これら3つの身体的異常すべて認める症例は認められなかった。

#### 2. DKCやHHS症例の血液学的異常

DKCの血液学的異常に関しては、好中球数1000/

$\mu l$ 以下は1/16(6.3%)症例のみ、ヘモグロビン7g/dl以下も1/16症例(6.3%)のみに認められたのに対して、血小板数20000/ $\mu l$ 以下は7/16(43.8%)症例に認められた。DKCの診断時の血液学検査では3系統の血球の中で血小板低下が顕著であった。HHSの血液学的異常に関しては症例数が少ないため明らかな結論は出せないが、好中球数1000/ $\mu l$ 以下は1/3(33.3%)症例のみ、血小板数20000/ $\mu l$ 以下も1/3(33.3%)症例のみに認められたのに対して、Hb7g/dl以下は2/3(66.7%)症例に認められた。

骨髄検査に関しては、DKCの1症例以外で解析が行われ、全症例低形成髄で病的染色体異常は認められなかった。

#### 3. DKCやHHS症例のテロメア長解析とテロメア長遺伝子変異解析

テロメア長解析は、DKCでは7/16(43.8%)症例で解析が行われ、6/7(85.7%)の症例でテロメア長の短縮が認められた。HHSでは2/3(66.6%)で解析が行われ、2/2(100%)の症例でテロメア長の短縮が認められた。

DKCのテロメア制御遺伝子変異に関しては、11/16(68.7%)症例に認められた(DKC1変異が5症例、TINF2変異が3症例、TERT変異が2症例、TERC変異が1症例、変異が同定されなかった症例が5症例)。一方HHSに関しては3症例ともに原因遺伝子変異は同定されなかった。

この中で、TERT変異c.1002\_1004del:p.334\_335delをホモで認めた症例に関しては、次世代シーケンサーによるゲノムコピー数解析にて染色体5番のTERT遺伝子をコードする領域に片アレルの大欠失を認めた。TERT遺伝子変異の大欠失の症例ははじめての報告になる。この症例の家族解析を行うと、TERT変異をホモで認めた症例は、テロメア長の著明な短縮を認め、5歳児よりDKCの表現型で発症し、HHSで認められるような免疫不全の合併により重篤な感染症を繰り返しておりDKCの重症型であると診断されている。一方TERTの片アレルの大欠失のみを認める弟は、テロメア長短縮は認めるが6歳時までDKCの臨床症状や血液学的異常は示していない。またTERTc.1002\_1004del:p.334\_335delヘテロ変異を有する母は経度の貧血は認めるが、テロメア長短縮は認めていない。

#### 4. 不全型DKCの臨床的特徴、血液学的異常、テロメア長解析とテロメア長遺伝子変異解析

不全型DKCは21症例診断された。DKCの診断前の臨床的診断は、11症例は再生不良性貧血、3症例は骨髄異形成症候群、3症例は家族性肺線維症と診断されていた。診断時年齢は $20.50 \pm 4.674$ で、DKC( $p=0.045$ )やHHS( $p<0.001$ )と比較して有意に高かった。不全型DKCは7/21(33.3%)症例が女性であった。家族歴を認めた症例は6/21(28.6%)とDKCやHHSと比較して多く認めた。

BMF以外の合併症としては、肺線維症が3症例、発達障害を2症例、肝障害1症例、腎障害1症例を認めた。診断時血液学的異常に関しては、好中球数  $1000/\mu\text{l}$  以下は4/21 (19.0%) 症例、ヘモグロビン  $7\text{g/dl}$  以下は6/21 症例 (28.6%)、血小板数  $20000/\mu\text{l}$  以下は7/21 (33.3%) 症例に認め、不全型 DKC の診断時血液学検査では DKC の様に血小板減少を認める症例が顕著に多いということにはなかった。骨髄検査に関しては、19 症例で行われ、17 症例は低形成髄で、1 症例に-10 の染色体異常が認められた。

#### 5. 不全型 DKC のテロメア長解析とテロメア長遺伝子変異解析

テロメア長解析は全症例で行われ、1 症例が正常下限であったが、その他の症例は全例著明なテロメア長の短縮が認められた。テロメア制御遺伝子変異に関しては、11/21 (52.4%) 症例で遺伝子変異が認められた (TERT 変異 5 症例、TINF2 変異 3 症例、RTEL1 変異 2 症例 (1 家系)、TERC 変異 1 症例)。RTEL1 変異は両アレル変異、その他の変異はヘテロ変異であった。RTEL1 変異は常染色体劣性遺伝形式で HHS に多く発見された遺伝子変異ではあるが、この 2 症例は明らかな DKC の特徴的な身体的異常を認めず、RTEL1 変異を有する初めての不全型 DKC である。またこの 2 症例の片アレルの RTEL1 変異を有している両親は身体的異常や血液学的異常を認めないが、テロメア長の著明な短縮を認めている。

#### 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

妊娠、挙児に至ったのは男性 2 例、女性 8 例で、移植時年齢は中央値 12 歳 (範囲; 4~21 歳) であった。ドナーは HLA 一致同胞が 5 例、HLA 不一致血縁が 2 例、非血縁が 3 例で、移植細胞ソースはすべて骨髄であった。移植前処置は全身放射線照射 (TBI) あるいは放射線胸部腹部照射 (TAI) (6~8 Gy) + Cyclophosphamide (CY) (200 mg/kg) +/- 抗リンパ球グロブリン (ALG) が 5 例、TAI (10 Gy) + CY (200 mg/kg) + 抗胸腺細胞グロブリン (ATG) (10 mg/kg) が 2 例、TAI (3 Gy) + Fludarabine (Flu) (100 mg/m<sup>2</sup>) + CY (200 mg/kg) + ATG (10 mg/kg) が 1 例、Flu (150~180 mg/m<sup>2</sup>) + CY (40 mg/kg) + ATG (10 mg/kg) +/- TAI (4.5 Gy) が 2 例で、8 Gy の TAI を用いた初期 2 例の女性を除いて性腺遮蔽を施行した。遮蔽を施行しなかった 2 例では、1 例が 30 週 1500g の早産、低出生体重児であり、他の 1 例が妊娠 2 回の不育症となった。性腺遮蔽が行われた 8 例は、38~41 週の満期産で出生体重は 2677~3355g であった。出生した児はいずれも健常児であった。

FA 患者でかつ、ALDH2 の遺伝子型が変異型ホモの AA 型であった例が新たに 2 例見いだされた。2 例とも出生直後から骨髄不全を発症し、1 例は造血細胞移植で改善したが、他の 1 例は転院前

に頭蓋内出血で死亡した。変異型ホモの AA 型の FA 患者は合計 6 例となったが、いずれも骨髄不全と MDS の発症が極めて早かった。

#### D. 考察

##### 1. 再生不良性貧血 (再不貧)・赤芽球癆

##### ①骨髄不全患者を対象とした HLA-A アレル欠失血球の検出：観察研究の中間解析

多施設を対象とした観察研究の中間解析により、HLA-A アレル欠失血球の再生不良性貧血における検出頻度は、これまでの後方視的検討とほぼ同様であり、血球系統の組み合わせにも同様の多様性がみられることが示唆された。また、HLA-A アレル不明例において、凍結した末梢血単核細胞を対象に HLA-LMs を検出することが、HLA-LGs の検出を代用しうることも明らかになった。

症例登録が進んでいないことの原因として、HLA が不明の検体の場合、検体がまとまってから HLA をタイピングしていたため、結果が出るまでに長時間を要していたことが挙げられる。これでは病態の判定や治療方針の決定に役立たないという問題がある。この問題を解決するため、最近では HLA-LLs の検出に必要な HLA-A アレルのみを決定する迅速タイピングキットを購入し、1-2 週間以内にフローサイトメトリー結果を報告できる体制を整えた。これによって今後の症例集積が進むことが期待される。

##### ②後天性慢性赤芽球癆の長期予後と予後因子についての疫学研究

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。本研究の結果は、後天性慢性赤芽球癆の予後を改善するために、免疫抑制療法が奏効した後の寛解維持療法と感染症の管理が重要であることを示唆するものと考えられる。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再生不良性貧血の受給継続率の把握—臨床調査個人票の解析—

臨床調査個人票を経年的にデータリンクすることにより、再生不良性貧血の受給継続率を明らかにした。臨床調査個人票の入力状況の良い 13 都県を選んで継続率を観察することで、入力漏れのために受給継続しているにもかかわらず非継続と判定された者の数はごくわずかであると考える。

継続率は疾患の生存率、治癒率の反映である。2003 年度以降、軽快者は受給者から登録者へ変更する登録者制度ができた。この登録者への変

更数は衛生行政報告例で把握されている。これに基づく 2008 年～2011 年における再生不良性貧血の受給者から登録者への変更割合は、年間 2～4%であり 1)、少なくともこれは軽快・治癒による受給非継続者の割合といえる。新規受給者に比べ更新受給者の方が継続率が高いこと、女が男より継続率が高いこと、30～60 歳代で継続率が高い傾向があることなどは、これまでの医療受給者調査の知見 2)、3) と同様の特徴であった。今後、新規受給者を対象にして受給継続率に影響を与える要因をさらに詳細に検討したい。

受給継続率の把握は、今後の受給者の動向を把握する上で有用な情報である。

#### ④再生不良性貧血における細胞形態学的異形成の臨床的意義

AA と診断した例においても、1 系統に 10%以上の異形成が認められる例があった。2 系統以上に異形成が認められる例は無く、10%以上の異形成ある系統は赤芽球系のみであった。性、年齢、重症度、IST への反応性に関しては、non-dys AA 群と AA with miniD 群に差は認められなかったが、染色体異常の保有は AA with miniD 群に多い傾向があった (p=0.06)。

最近、AA においても遺伝子変異を有するクローンが存在することが明らかになっている。遺伝子変異を有するクローンを持つ AA は、変異クローン有さない AA と IST に対する反応性に差はないが、その後の MDS/AML への移行が高率であると報告されている。このように、AA と MDS の境界が不明確になってきている。WHO 分類にしたがえば、骨髓低形成で異形成があり、芽球増加がない小児例は、小児不応性血球減少症 (RCC) となる。成人例では、そのような例は「低形成性 MDS」の範疇になる。5q-の染色体異常がない低リスク MDS の中で、血清 EPO 濃度 > 500mU/mL で骨髓が低形成の場合は、NCCN のガイドラインでは IST が選択される。今回の検討での AA with miniD は、診断医により、AA と診断される可能性もあれば、MDS と診断される可能性もあると推測される。成人の場合、どちらの場合でも薬物療法の第一選択は IST になる。しかし、診断が AA である場合と MDS である場合では、IST が無効であった場合の次の治療選択は異なってくる。今後、MDS/AML への移行に関するの追跡調査が必要である。

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。

#### ⑥重症再生不良性貧血患者の改善に関連する要因

改善群と不変群で明らかな有意差を認めたのは年齢、初年度の白血球数、好中球百分率のみであった。

有意な傾向を認めた住所 (都道府県)、出生都道府県、アンドロゲン療法施行率については、さらに対象者数を増やして検討すると同時に、その意義について検討する必要があると考えられる。

今回の解析対象者は、新規申請から 2 年目の更新申請まで医療機関への受診を継続しており、その間に治癒も死亡もせず、登録者証への変更も行われなかった症例である。そのため、すべての再生不良性貧血患者を代表しているとは言えないが、改善群で最も改善したのが治癒、登録者への変更であり、不変群で最も悪化したのが死亡であることを考えれば、本研究で有意差を認めた項目は、治癒、死亡、登録者証への変更が含まれた場合でも有意差を認めると考えられる。

今回は初年度から次年度への変化を指標としたが、更新申請が毎年 7～9 月に一律で行われることを考えると、新規申請から半年程度しか経過していない症例が含まれている可能性がある。今後、初年度から 3 年目 (2 年後) までの変化を指標とすることも検討したい。

## 2. 溶血性貧血

### ①本邦固有のエクリズマブ不応 PNH 症例の解析

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。アジア系アルゼンチン原住民のエクリズマブ不応症患者においても、きわめて類似するヘテロ変異 (c.2653C>T) を認め、p.Arg885Cys が予測された。c.2654G 変異、すなわち p.Arg885 がエクリズマブ不応の hot spot であることが示唆された。

### ②冷温保存検体におけるクームス試験陽転化の意義

クームス試験陰性溶血性貧血例において冷温保存後に補体クームス陽転した 75%が AIHA と診断された。補体クームス陽転温式 AIHA 例ではクームス陰性温式 AIHA 例と比較すると、網赤血球比率と貧血は有意に高値であり、赤血球結合 IgG は高い傾向にあり、溶血の病態が異なった集団であると推測される。また、EDTA 採血例でも同等に陽転が認められることから、抗体結合による古典経路での活性化ではなく、C3b を介した代替経路による補体の活性化が示唆された。In vivo での補体活性化には、IgG サブクラスや自己抗原の膜上密度も関与するとされており、in vivo でのクームス感度以下の補体結合量が代替経路による in vitro で活性化され、C3b3d クームス陽転化した可能性が考えられた。

### ③PIGA 変異によらない非典型的 PNH の解析

PIGA は GPI アンカー生合成経路の最初のステップに位置するので、変異したときに GPI 中間体が蓄積することは無い。一方、PIGT は生合成された GPI アンカーをタンパク質に付加するステップに働くので、変異すると GPI アンカーが蓄積する。このことが、特異な症状に関係しているのかもしれない。

## 3. 骨髄異形成症候群

### ①国際予後スコアリングシステムを利用した国内骨髄異形成症候群の検討

MDS 病態が民族間で差を持つかどうかは、本邦の MDS 症例に対して国際的な予後予測スコア IPSS, IPSS-R を適応することの有用性、治療選択における判断に大きく影響を与える。今回の予備検討で MDS の予後に大きなインパクトを持つとされる幾つかの因子で有意差があったことは、今後、より詳細な検討が必要なことを示している。

MDS 診断においては WT-1 発現量が鑑別に有用な可能性を示すことが出来た。より確実な MDS 診断法確立のために検討を続ける必要がある。

### ②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、主として免疫学的な異常により造血幹細胞の絶対数が減少する造血不全である。一方、MDS は、造血幹細胞に蓄積した遺伝子の異常とクローン性の増殖による造血不全である。

さまざまな診断技術を駆使しても、しばしばこれらの鑑別が困難な症例が経験される。本研究では、セントラルレビューによる中央診断によって、両者の鑑別に関する知見の集積を行っている。また、年に 2 回の合同検鏡会の開催によって、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。

再不貧の診療は、免疫抑制療法や造血幹細胞移植の普及によって予後が改善し、病期や年齢に応じて標準化されつつある。一方、MDS の診療は、WHO 分類の改訂、IPSS-R などの予後予測システムの開発、骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植や免疫抑制療法、脱メチル化薬、レナリドミドなどの治療選択肢の増加によって、大きな変化を遂げつつある。こういった中で、本邦における再不貧や MDS 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。

今回の解析では、AA および MDS 患者の初期治療の実態がある程度把握された。また、本邦における MDS 患者の予後が、IPSS-R による予後予測にかなり合致していることが示された。高リスク MDS では、造血幹細胞移植が唯一の長期生存をもたらさしめる治療法であるが、移植後 1 年以内の死亡例が多いことも示された。

現在、本データベースには、300 例を超える再不貧、MDS などの造血不全症患者の登録時データと、このうち 240 余例の追跡調査データが蓄積されている。登録施設が大規模病院に偏っており、日本全体の疫学的な特徴を必ずしも反映していない可能性があるが、セントラルレビューにより診断が担保されている点で貴重なデータベースである。一部の症例情報は 2012 年度まで継続的に集積されてきた MDS の骨髄検体や SNP アレイのデータとリンクされている。

### ③造血不全疾患における体内鉄代謝マーカーの解析

近年 AA や MDS における輸血後鉄過剰症による臓器障害、予後悪化が問題となっているが、これらの疾患では赤血球造血不全により輸血前より鉄過剰状態になることが予想される。本研究は輸血歴のない造血不全疾患における鉄過剰状態を検討した。

その結果、AA や MDS では輸血歴のない患者でも血清フェリチンが正常値を超過している症例があることが示され、その割合は MDS で有意に高いことが明らかとなった。しかし、フェリチン値の分布全体を解析すると、MDS においてフェリチン値が高値となる傾向は認められたが、統計学的に有意差は認められなかった。MDS では無効造血のために GDF15 などのサイトカインを介して腸管からの鉄吸収が増大する可能性が指摘されており、当初 MDS におけるフェリチン値の高値が予想していたが、実際の症例では予想に反し、AA と MDS で差は認められないことが判

明した。

一方、NTBIについては、AAとMDSで有意な差は認められなかったものの、両者共に正常参考値とされる0.4 μMを超過している症例が70%に達することが明らかとなった。AAではフェリチン値高値となる症例は10%程度であったが、NTBIは大部分の症例で正常範囲内を超過しており、過剰になったNTBIによって生体が何らかの障害作用を受けている可能性も示唆される。実際に生体がNTBIによってどの程度の酸化ストレスを受けているのか、今後の検討が必要と考えられる。

ヘプシジン25は血清鉄を調節するペプチドホルモンであるが、これらの値については疾患での有意差は認められなかった。ヘプシジンは貯蔵鉄量に反応するペプチドと考えられており、血清フェリチンとの相関が期待されたが、本研究では有意差は認められるものの、その相関はごくわずかであった。

本研究では、登録時と登録後1年における各種鉄過剰マーカーの変化についても検討を行ったが、有意差を認めたのはNTBIのみであった。さらにNTBIはAA、MDS共に有意に低下していたが、NTBIの低下の理由は現時点では明らかではない。

#### ④我が国における骨髄増殖性腫瘍患者の変異スペクトラム解析

ETではCALR変異群とMPL変異群は、JAK2変異群と比較して白血球数が低値で血小板数が高値であった。CALR変異群は赤血球数の値が低い傾向があった。ETにおいてJAK2変異は女性に多く、CALR変異は男性に多く認められた。これらの特徴は欧米からの報告と同様であった。しかしながら、triple negative ET患者群は他の3つの変異群とそれぞれ比較して14歳以上も平均年齢が低く、統計学的な有意差を認めた。同様の傾向はPMFにおいても認められ、我が国のコホートに特徴的なものであった。以上の結果はtriple negative ETとPMFの発症に人種的な違いが存在し、その違いが早期発症に関わっていることが示唆された。

#### ⑤骨髄異形成症候群の病期進行に関する解析

MDSの病因・病態には、造血細胞だけでなく、造血細胞を取りまく骨髄環境も深く関与していると考えられているが、その詳細は不明である。最近、生体内での炎症に伴って、免疫担当細胞のCLEC-2が、リンパ節を構成する間質細胞のPdpnと相互に作用することで、リンパ節の構造を変化させ、節内の免疫担当細胞の量を増大させていることが報告された(Nature, 514: 498-502, 2014)。本研究では、高リスクMDS、およびAML患者骨髄の芽球の一部でCLEC-2の高発現を認め、これらの症例では、間質細胞の一部にCLEC-2、Pdpnを強く発現する分画を認めた。造血支持細胞におけるCLEC-2は、正常造血に対

する増殖抑制、分化を誘導する一方で、MDS細胞の維持と増殖を誘導したことから、CLEC-2(およびPdpn)が、MDS細胞および骨髄ニッチを構成する造血支持細胞に作用することで、MDSの病因・病態に深く関わっている可能性が示唆された。

#### ⑥骨髄異形成症候群における末梢血無細胞遊離DNAを用いた遺伝子変異解析

MDS患者におけるPB-cfDNA濃度が健常人コントロールに比べて有意に高いこと、IPSS高リスク群におけるPB-cfDNA濃度が低リスク群に比べて有意に高値であること、骨髄細胞に認める遺伝子変異が、PB-cfDNAにおいても欠落無く確認されたことから、MDSにおけるPB-cfDNAが腫瘍由来であることが強く示唆され、またMDS遺伝子変異解析におけるPB-cfDNAの有用性が示唆された。

#### ⑦骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植法の検討

少数例の検討ではあるが、当院での移植症例の特徴がいくつか観察された。一つは、診断時IPSSでIntermediate-2以上であり当初より移植を計画したであろう患者でも、移植まで多くは100日以上が経過しており、その間に病期の進行が認められていることである。この場合、移植前に化学療法やアザシチジンによる治療が行われているが、その治療は限定的であった。移植が適応となる患者に対しては、代替ドナーを検討するなど、適切な時期に移植を行うことが必要と考えられた。また、死因のほとんどが治療関連死亡であった。我々の症例は比較的若年者が多く、そのため骨髄破壊の前治療を行った症例が多かったことも、要因の一つと考えられる。MDS患者の場合、移植までの間に感染症の合併などによって状態が悪化することもありうる。今後より年齢の高い患者の移植が増えることを考えても、MDSの移植における骨髄非破壊の前処置法の確立は重要な課題である。

#### ⑧鉄芽球性貧血の発症機序と治療法に関する研究

In vitroで鉄芽球を作成する実験系が確立されていないため、ALAが実際に鉄芽球性貧血の治療薬としての有効であるかどうかについては、in vivoのモデル作成を含め、今後さらに検討する必要がある。

#### ⑨成人慢性好中球減少症におけるゲノム解析

患者背景から、家族歴があり先天性の好中球減少症と思われるにもかかわらず成人まで診断されない例があること、一般に遺伝性とされる周期性好中球減少症だが成人発症の孤発性が存在することなどが再確認された。網羅的遺伝子解析から抽出された候補についてバリデーション中である。

## 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/ $\mu$ 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骨髄線維症に対する脾照射

本邦において骨髄線維症患者に実施されている脾照射の実施理由、総線量、分割回数、合併症、治療効果は、海外からの報告と同様な結果であった。骨髄線維症に対する脾照射は QOL 改善を目的として行われる緩和的治療であることを考えると、脾照射を原因とする血球減少により 2 症例 (15%) が死亡していることに留意が必要である。JAK 阻害剤の保険収載により脾腫のコントロールが容易となり、今後の脾照射の対象症例は JAK 阻害剤無効例、不耐用例となることが予想される。

## 5. 造血幹細胞移植

### ①骨髄異形成症候群 (MDS) に対する造血幹細胞の

#### 現状把握と移植の最適化に関する検討

高齢者の移植が着実に増加している一方で、骨髄バンクドナーや臍帯血を用いた移植達成率は 2010 年からほぼ一定の割合にとどまっている。これに関しては、早急な移植を必要とする状況で移植施行までに一定の時間を要する骨髄バンクドナーではなく、血縁者 (ハプロ移植) や臍帯血などの alternative donors が用いられる頻度が増加していることが示唆される。臍帯血に関しては、十分な細胞数のユニットが十分公開されていない可能性が残る。今回計画した臨床研究によってより詳細な実態が明らかになることが期待される。また、MDS の状態に応じた移植細胞ソースを明らかにしていくことも今後の重要な課題であると考えられる。また、TRUMP data を用いた、MDS の若年非血縁ドナーと高齢血縁ドナーを用いた同種移植の比較検討も今後の重要な検討課題と考えられた。

研究造血幹細胞ソースの多様化が進む中でいる実際の移植まで (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。

患者の移植時の年齢が高い MDS においては、患者年齢ではなく、移植患者の co-morbidity から移植後の非再発死亡率などを予測し、至適な移植適応患者の選定をすることが検討されてきた。代表的なスコアシステムが HCT-CI スコアである。しかし、我々の日本人移植患者を用いた前向き検討では、必ずしも米国の患者を用いて設定されたスコアが当てはまらないことを確認すると同時に、年齢および患者の PS はスコアとは独立した因子として同定された。今回検討した患者年齢をスコアに組み入れた HCT-CI-Age スコアに関して、以前の解析に使用した。その結果、年齢を加味した今回の新規スコアも日本人移植患者の非再発死亡率や生存率の予測には有用でないことが確認された。我々の解析結果からは、年齢、スコア、移植細胞ソース、移植時の病勢などの多岐に渡る因子を総合的に判断する指標が必要であることが示唆された。加えて、higher scores であっても長期生存する population の characteristics の検討が必要と考えられた。

### ②特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

研究結果には到達していないが、メタアナリシスは文献検索などの準備段階が重要であり、十分な時間をかけて予備調査を継続した後に、実際の解析に移行する。

### ③骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植に関する研究

当院における MDS の同種造血幹細胞移植は約 20% の症例で長期生存が得られており、一定の効果が確認できた。疾患の性質上、高齢者に対して RIC による前処置で施行しているケースが多くを占めた。非再発死亡の多さが治療成績に影響しており、治療成績の向上には移植関連合併症をいかに回避するかが重要であることが再確認できた。

### ④特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

本法は日本人に対しても安全であり HLA バリアを打破できる可能性が示唆された。

## 6. 小児科領域

### ①先天性造血不全症候群の研究

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)。小児に特有な 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)。

今回の結果より、いまだに診断困難な症例も数多く存在することから、今後、網羅的な診断システムを確立し、予後追跡を行って検証する必要があると思われる。

### ②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 41% 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 20% みられることがわかった。一方で AA が 23% 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 18 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。

### ③本邦における先天性角化不全症の臨床的遺伝学的特徴

本研究によって日本人における DKC、HHS、不全型 DKC の臨床的特徴や原因遺伝子の頻度などが明らかになった。

DKC に関しては発症年齢、性別や特徴的身体所見の頻度などはこれまでの欧米の報告とほぼ同等の結果が得られた。一方で DKC 症例は血小板数が白血球数やヘモグロビン値と比べて有意に低値であることが明らかになった。この結果を反映しているのか今回の研究対象症例において DKC の診断がつく前の臨床的診断は特発性血小板減少性紫斑病が約 1/5 を占めていた。また遺伝子変異に関しては TERC 変異がやや少ない傾向があったが、この結果が日本人の DKC 症例の遺伝子変異の特徴なのかはさらなる症例の解析が必要であると考ええる。また次世代シーケンサーによるゲノムコピー数解析にて染色体 5 番の TERT 遺伝子をコードする領域に片アレルの大欠失と TERT 変異 c. 1002\_1004del:p. 334\_335del を認める DKC 症例を発見した。TERT 遺伝子変異の大欠失の症例ははじめての報告になるが、原因遺伝子変異が発見されない DKC 症例の中にはこのような既知の原因遺伝子の大欠失が原因の症例が含まれて

いる可能性がある。

HHS に関しては、症例数が少ないため明確な結果を示すことは出来なかった。しかし HHS は DKC の特徴的身体所見の頻度が低く、3 つの特徴的身体所見をすべて認める症例はなかった。HHS は DKC に認められる特徴的身体所見がそろわず、DKC に認められない他の身体異常や免疫異常が認められている。また本邦の HHS と診断された症例は、テロメア長解析が行われた症例は 100% テロメア長の短縮が認められるが、DKC の既知の遺伝子変異は認められていない。以上より HHS は DKC の重症型という考え方より、テロメア制御異常によって発症する DKC とは異なる先天性 BMF が含まれるのではないかと考える。不全型 DKC に関してはテロメア制御遺伝子変異を認めた不全型 DKC に関してはその診断は問題ないと考える。しかしテロメア制御遺伝子変異を認めない不全型 DKC 症例に関しては、はたして不全型 DKC と診断していいのか? という疑問が残る。確かに再生不良性貧血の一部の症例ではテロメア長の -2SD 以上の短縮を認めるとの報告がある。今回の対象となった 21 症例の不全型 DKC 症例は、テロメア長短縮をした BMF に家族歴がある、家族性肺線維症がある、免疫抑制療法が不応であったなどを認める症例を解析対象としたが、この中にはテロメア長の短縮を認める他の BMF が含まれている可能性も完全には否定できない。こうした症例を不全型 DKC と確定診断をするためには次世代シーケンサーによる新規の原因遺伝子変異の同定が必要である。

### 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

Flu の 180 mg/m<sup>2</sup> や CY の 200 mg/kg では妊孕能は保たれることが多く、放射線照射を行う場合、卵巣は遮蔽することが望ましいが、子宮も放射線照射によって妊娠維持能が低下すると考えられた。

AA 型の FA 患者 6 例においては、骨髄不全と MDS の発症が極めて早く、早期の造血細胞移植を必要とする。このような ALDH2 活性欠損例では迅速な診断とドナー検索を早期に開始する必要がある。

## E. 結論

### 1. 再生不良性貧血・赤芽球癆

#### ①骨髄不全患者を対象とした HLA-A アレル欠失血球の検出：観察研究の中間解析

AA 症例における HLA-LLs の検出頻度はこれまでの後方視的検討とほぼ同様に 17% 程度であり、また血球系統も組み合わせも症例によって様々であることが示唆された。

#### ②後天性慢性赤芽球癆の長期予後と予後因子についての疫学研究

特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球性白血球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再生不良性貧血の受給継続率の把握—臨床調査個人票の解析—

臨床調査個人票を経年的にデータリンケージすることにより、再生不良性貧血の受給継続率を明らかにした。継続率は疾患の生存率、治癒率の反映であり、今後、臨床調査個人票の登録システムにおいて受給非継続の理由（死亡、治癒・軽快）の把握ができれば疾患の予後把握が可能となり、より有用なデータベースになると考える。

### ④再生不良性貧血における細胞形態学的異形成の臨床的意義

赤芽球系に異形成が認められる AA 例があった。non-dys AA と AA with miniD の性、年齢、重症度、IST に対する反応性に差は認められなかった。染色体異常の保有は AA with miniD に多い傾向があった。

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。

### ⑥重症再生不良性貧血患者の改善に関連する要因

複数年度にわたる臨床調査個人票の個票データを患者単位でリンケージすることにより、重症再生不良性貧血患者の改善に年齢、初年度の白血球数、好中球百分率が関連していることが明らかになった。他にも有意な傾向を認めた項目があったことから、さらに対象者数を増やすなどして検討する必要があると考えられる。

## 2. 溶血性貧血

①本邦固有のエクリズマブ不応 PNH 症例の解析c. 2654G>A 変異は、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。標的蛋白の遺伝子多型は、抗体医薬の反応性を検討する上で重要であることが示唆された。

### ②冷温保存検体におけるクームス試験陽転化の意義

冷温保存後の補体クームス試験陽転例は、クームス陰性 AIHA の 18% に認められる新たな病型である可能性がある。

### ③PIGA 変異によらない非典型的 PNH の解析

2013 年にドイツから報告された症例と合わせ、これら 2 症例は、PIGA 変異によらない非典型的な PNH の存在を示しており、今後診療ガイドラインへの記載を検討する必要があるのではなからうか。

## 3. 骨髄異形成症候群

### ①国際予後スコアリングシステムを利用した国内骨髄異形成症候群の検討

MDS 病態に民族間差がある可能性が示された。また、MDS 診断における WT-1 遺伝子発現定量の有用性が示唆された。

### ②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

本研究によって、本邦における再不貧および MDS の診断確度の高い有用なデータベースが構築されてきた。今後、さらなる症例登録と追跡調査によって本邦における両疾患の特徴を分析し、これに基づいた診療指針を作成し公開していくことが重要と考えられる。

### ③造血不全疾患における体内鉄代謝マーカーの解析

AA と MDS ではフェリチン値の分布に有意差は認められなかったものの、低リスク MDS で高値になる傾向が認められた。また、AA と MDS では NTBI の分布に差を認めなかったが、両者とも約 70% の症例で NTBI が正常範囲以上に増加しており、過剰鉄による酸化ストレスを受けている可能性が示唆された。現在 NTBI の測定法の開発が進んでおり、今後は鉄毒性の評価における NTBI、フェリチン測定の特徴やその意義について詳細に検討することが必要である。

### ④我が国における骨髄増殖性腫瘍患者の変異スペクトラム解析

我が国における骨髄増殖性腫瘍の変異スペクトラムを同定できた。特に、*JAK2* 変異、*CALR* 変異、*MPL* 変異のいずれも陰性である患者群は他のコホートと比較しても有意に若年層で発症しており、我が国に特徴的なものとして、さらなる解析が期待される。

### ⑤骨髄異形成症候群の病期進行に関する解析

MDS 細胞、および骨髄間質細胞の一部に CLEC-2 の発現を認め、相互作用により MDS 細胞が増殖優位性を獲得している可能性が示唆された。

### ⑥骨髄異形成症候群における末梢血無細胞遊離 DNA を用いた遺伝子変異解析

(1) MDS の骨髄細胞に認める遺伝子変異が、PB-cfDNA を用いた解析で欠落無く同様に検出された。MDS の遺伝子解析において、PB-cfDNA は骨髄に変わる低侵襲な代替ソースとして有用である。

(2) PB-cfDNA は骨髄、MDS の腫瘍細胞由来であることが強く示唆された。

### ⑦骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植法の検討

MDS に対する同種造血幹細胞移植は長期生存が期待できる有望な治療法であるが、今後の成績向上のためには、治療関連死亡を減らす試みが

必要である。

#### ⑧鉄芽球性貧血の発症機序と治療法に関する研究

ALAS2 遺伝子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た。

#### ⑨成人慢性好中球減少症におけるゲノム解析

成人慢性好中球減少症においては、先天性遺伝子変異、体細胞性遺伝子変異のいずれも発見される可能性がある

### 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 718 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/ $\mu$ L、芽球 $\geq 10\%$ 、17 番染色体異常の 3 項目は、造血幹細胞移植の適応を考慮する必要がある移行期の診断に有用である。

#### ②骨髄線維症に対する脾照射

本邦では、骨髄線維症に伴う腹部圧迫症状、門脈圧亢進、血球減少等の改善を目指して脾照射（照射線量中央値 5 Gy）が行われており、大多数（92%）において、脾サイズの縮小と臨床症状の改善を認めたものの、効果持続期間は中央値 3 ヶ月と短期間であった。主な有害事象は、血小板減少、好中球減少、感染症であり、脾照射後の生存期間中央値は 9.9 ヶ月であった。

### 5. 造血幹細胞移植

#### ①骨髄異形成症候群 (MDS) に対する造血幹細胞の

##### 現状把握と移植の最適化に関する検討

律施行後の造血幹細胞供給システムの実態を明らかにするとともに、移植達成率向上と及び造血幹細胞供給の効率化に必要な要因を明らかにすることを目的として、MDS を対象として、同種造血幹細胞移植施行決定から実際の施行までの過程が移植に及ぼす影響を明らかにする 2 つの前向き観察研究を計画した。

#### ②特発性造血障害の治療決断に関するデータの二次利用解析系の構築

研究計画は順調に推移している。

#### ③骨髄異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植に関する研究

MDS に対する造血幹細胞移植を後方視的に解析した。今後、非再発死亡を回避するための患者リスクの評価、および支持療法のさらなる改良が必要と考えられた。

#### ④特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

ドナーの得られない骨髄異形性症候群/骨髄増殖腫瘍に対し、移植医療を迅速に提供できる可能性が示唆された。

### 6. 小児科領域

#### ①先天性造血不全症候群の研究

前方視的中央診断により、5 年間に 97 例が遺伝性骨髄不全症候群症例と診断された。DBA、DC、FA、SCN、SDS の 5 病型各々の特徴が明らかになったが、いまだに診断困難な症例も数多く存在し、今後、網羅的な診断システムを確立することが望まれる。

#### ②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。

#### ③本邦における先天性角化不全症の臨床的遺伝学的特徴

本邦の DKC に関しては、発症年齢、性別や特徴的身体所見の頻度などはこれまでの欧米の報告とほぼ同等の結果が得られた。一方で DKC 症例は血小板数が白血球数やヘモグロビン値と比べて有意に低値であることが明らかになった。また TERT 遺伝子変異の大欠失による DKC 症例をはじめて発見した。

#### 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

再生不良性貧血に対する造血細胞移植では、前処置の工夫により、殆どの症例で妊孕能の維持が可能である。新生児期発症の骨髄不全症候群では FA の ALDH2 欠損例を疑い、早期の対応が必要である。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. Nat Commun. 2014;5:4770. doi: 10.1038/ncomms5770.
- Suzuki, T., Oh, I., Ohmine, K., Meguro, A., Mori, M., Fujiwara, S., Yamamoto, C., Nagai, T., and Ozawa, K.: Distribution of serum erythropoietin levels in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. Int. J. Hematol. 101(1): 32-36, 2015.
- Tsukahara, T., Iwase, N., Kawakami, K., Iwasaki, M., Yamamoto, C., Ohmine, K.,

- Uchibori, R., Teruya, T., Ido, H., Saga, Y., Urabe, M., Mizukami, H., Kume, A., Nakamura, M., Brentjens, R., and Ozawa, K.: The Tol2 transposon system mediates the genetic engineering of T-cells with CD19-specific chimeric antigen receptors for B-cell malignancies. *Gene Ther.* 22(2): 209-215, 2015.
- Muroi, K., Fujiwara, S., Tatara, R., Sato, K., Oh, I., Ohmine, K., Suzuki, T., Nagai, T., Ozawa, K., and Kanda, Y.: Two granulocytic regions in bone marrow with eosinophilia evaluated by flow cytometry. *J. Clin. Exp. Hematop.* 54(3): 243-245, 2014.
  - Tatara, R., Sato, M., Fujiwara, S., Oh, I., Muroi, K., Ozawa, K., and Nagai, T.: Hemoperfusion for Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intern Med.* 53(20): 2365-2368, 2014.
  - Ayuso, E., Blouin, V., Lock, M., McGorray, S., Leon, X., Alvira, M.R., Auricchio, A., Bucher, S., Chtarto, A., Clark, K.R., Darmon, C., Doria, M., Fountain, W., Gao, G., Gao, K., Giacca, M., Kleinschmidt, J., Leuchs, B., Melas, C., Mizukami, H., Muller, M., Noordman, Y., Bockstael, O., Ozawa, K., Pythoud, C., Sumaroka, M., Surosky, R., Tenenbaum, L., Van der Linden, I., Weins, B., Wright, J.F., Zhang, X., Zentilin, L., Bosch, F., Snyder, R.O., and Moullier, P.: Manufacturing and characterization of a recombinant adeno-associated virus type 8 reference standard material. *Hum. Gene Ther.* 25(11): 977-987, 2014.
  - Hatano, K., Nagai, T., Matsuyama, T., Sakaguchi, Y., Fujiwara, S.I., Oh, I., Muroi, K., and Ozawa, K.: Leukemia cells directly phagocytose blood cells in AML-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report and review of the literature. *Acta Haematol.* 133(1): 98-100, 2014.
  - Fujiwara, S., Muroi, K., Tatara, R., Ohmine, K., Matsuyama, T., Mori, M., Nagai, T., and Ozawa, K.: Intrathecal administration of high-titer cytomegalovirus immunoglobulin for cytomegalovirus meningitis. *Case Rep Hematol.* 2014: 272458, 2014.
  - Okabe, H., Suzuki, T., Uehara, E., Ueda, M., Nagai, T., and Ozawa, K.: The bone marrow hematopoietic microenvironment is impaired in iron-overloaded mice. *Eur. J. Haematol.* 93(2): 118-128, 2014.
  - Sripayap, P., Nagai, T., Uesawa, M., Kobayashi, H., Tsukahara, T., Ohmine, K., Muroi, K., and Ozawa, K.: Mechanisms of resistance to azacitidine in human leukemia cell lines. *Exp. Hematol.* 42(4): 294-306, 2014.
  - Kashiwakura, Y., Ohmori, T., Mimuro, J., Madoiwa, S., Inoue, M., Hasegawa, M., Ozawa, K., and Sakata, Y.: Production of functional coagulation factor VIII from iPSCs using a lentiviral vector. *Haemophilia* 20(1): e40-44, 2014.
  - Uehara, T., Kanazawa, T., Mizukami, H., Uchibori, R., Tsukahara, T., Urabe, M., Kume, A., Misawa, K., Carey, T. E., Suzuki, M., Ichimura, K., and Ozawa, K.: Novel anti-tumor mechanism of galanin receptor type 2 in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Cancer Sci* 105(1): 72-80, 2014.
  - Mimuro, J., Mizukami, H., Shima, M., Matsushita, T., Taki, M., Muto, S., Higasa, S., Sakai, M., Ohmori, T., Madoiwa, S., Ozawa, K., and Sakata, Y.: The prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus capsids is reduced in young Japanese individuals. *J. Med. Virol.* 86(11): 1990-1997, 2014.
  - 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.* 2014; 370 (632-639)
  - Ueda Y, Nishimura J, Murakami Y, Kajigaya S, Kinoshita T, Kanakura Y, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with copy number-neutral 6pLOH in GPI (+) but not in GPI (-) granulocytes. *Eur J Haematol.* 2014; 92 (450-453)
  - Arahata M, Shimizu Y, Asakura H, Nakao S: Persistent molecular remission of refractory acute myeloid leukemia with inv(16)(p13.1q22) in an elderly patient induced by cytarabine ocfosfate hydrate. *J Hematol Oncol*, in press.
  - Mochizuki K, Kondo Y, Hosokawa K, Ohata K, Yamazaki H, Takami A, Sasaki

- M, Sato Y, Nakanuma Y, Nakao S: Adenovirus pneumonia presenting with nodular shadows on chest X-ray in two unrelated allogeneic bone marrow transplant recipients. *Intern Med* 53: 499-503, 2014
- Hosokawa K, Yamazaki H, Nakamura T, Yoroidaka T, Imi T, Shima Y, Ohata K, Takamatsu H, Kotani T, Kondo Y, Takami A, Nakao S: Successful hyperbaric oxygen therapy for refractory BK virus-associated hemorrhagic cystitis after cord blood transplantation. *Transpl Infect Dis* 16: 843-846, 2014
  - Hosokawa K, Takami A, Tsuji M, Araoka H, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Matsuno N, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Nakao S, Taniguchi S: Relative incidences and outcomes of *Clostridium difficile* infection following transplantation of unrelated cord blood, unrelated bone marrow, and related peripheral blood in adult patients: a single institute study. *Transpl Infect Dis* 16: 412-420, 2014
  - Hosokawa K, Sugimori N, Katagiri T, Sasaki Y, Saito C, Seiki Y, Mochizuki K, Yamazaki H, Takami A, Nakao S: Increased glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient granulocytes define a benign subset of bone marrow failures in patients with trisomy 8. *Eur J Haematol*, 2014, in press.
  - Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, Tsurumi H, Shinji Nakao, Akio Urabe, Shin Fujisawa, Yonemura Y, Kawano F, Oshimi K, Sugimoto K, Matsuda A, Karasawa M, Ayako Arai, Komatsu N, Harigae H, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M: Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia following immunosuppressive therapy: A final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. *Brit J Haematol* (in press)
  - 廣川誠、澤田賢一：赤芽球癆。新戦略による貧血治療（金倉 譲ほか）、中山書店、東京、pp. 249-256、2014
  - 廣川誠：赤芽球癆の治療指針。EBM 血液疾患の治療 2015-2016（金倉 譲ほか）、中外医学社、東京、pp. 13-17、2014
  - 廣川誠：赤芽球癆の診断と病態・治療の進歩。最新医学。2014；69（2111-2118）
  - Shimoda K, Takenaka K, Kitanaka A, Akashi K. Clinical aspects of primary myelofibrosis in Japan. *Rinsho Ketsueki* 55: 289-294, 2014
  - Yuda J, Kato K, Kikushige Y, Ohkusu K, Kiyosuke M, Sakamoto K, Oku S, Miyake N, Kadowaki M, Iino T, Tanimoto K, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Shimono N, Teshima T, Akashi K. Successful treatment of invasive zygomycosis based on a prompt diagnosis using molecular methods in a patient with acute myelogenous leukemia. *Intern Med* 53: 1087-1091, 2014
  - Takashima S, Miyamoto T, Kadowaki M, Ito Y, Aoki T, Takase K, Shima T, Yoshimoto G, Kato K, Muta T, Shiratsuchi M, Takenaka K, Iwasaki H, Teshima T, Kamimura T, Akashi K. Combination of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as a consolidation therapy after autologous stem cell transplantation for symptomatic multiple myeloma in Japanese patients. *Int J Hematol* 100: 159-164, 2014
  - Takashima S, Eto T, Shiratsuchi M, Hidaka M, Mori Y, Kato K, Kamezaki K, Oku S, Henzan H, Takase K, Matsushima T, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Akashi K, Teshima T. The use of oral beclomethasone dipropionate in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease: the experience of the Fukuoka blood and marrow transplantation (BMT) group. *Intern Med* 53: 1315-1320, 2014
  - Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Yuda J, Tochigi T, Yoshimoto G, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Mizuno S, Goto N, Akashi K. The ordered acquisition of Class II and Class I mutations directs formation of human t(8;21) acute myelogenous leukemia stem cell. *Exp Hematol* 42: 955-965, 2014
  - Kato K, Ohno Y, Kamimura T, Kusumoto H, Tochigi T, Jinnouchi F, Kohno K, Kuriyama T, Henzan H, Takase K, Kawano I, Kadowaki M, Nawata R, Muta T, Eto T, Iwasaki H, Ohshima K, Miyamoto T, Akashi K. Long-term remission after high-dose chemotherapy followed by auto-SCT as consolidation for intravascular large B-cell lymphoma.

- Bone Marrow Transplant 45: 1543-1544, 2014
- Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Treatment of Patients with Adult T Cell Leukemia/Lymphoma with Cord Blood Transplantation: A Japanese Nationwide Retrospective Survey. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 1968-1974, 2014
  - Baba M, Hata T, Tsushima H, Mori S, Sasaki D, Turuta K, Hasegawa H, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Yanagihara K, Tomonaga M, Kamihira S, Miyazaki Y: The level of bone marrow WT1 message is a useful marker to differentiate myelodysplastic syndromes with low blast percentage from cytopenia due to other reasons. *Int Med* in press.
  - Hata T, Imanishi D, Miyazaki Y: Lessons from the Atomic Bomb About Secondary MDS. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014; 9 (407-411)
  - Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Kadowaki N, Yamamoto T, Yano I, Matsubara K, Takaori-Kondo A: Monitoring mycophenolate mofetil is necessary for the effective prophylaxis of acute GVHD after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50 (312-314)
  - Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Kadowaki N, Takaori-Kondo A: Risk factors for hypogammaglobulinemia after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014;49 (859-861)
  - 川端浩, 高折晃史. 治療可能な疾患となった骨髄異形成症候群の初期診療のすすめかた. *Medical Practice*. 2015;32 (247-252)
  - 川端浩, 高折晃史. 骨髄異形成症候群の診断と臨床的予後予測 2014年 Update. *血液フロンティア*. 2014;24 (1463-1471)
  - Nakaya A, Mori T, Tanaka M, Tomita N, Nakaseko C, Yano S, Fujisawa S, Sakamaki H, Aotsuka N, Yokota A, Kanda Y, Sakura T, Nanya Y, Saitoh T, Kanamori H, Takahashi S, Okamoto S. Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) predict transplantation outcomes? A prospective multicenter validation study of the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Oct;20(10):1553-9.
  - 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 Oncol*. 36(5):e325-7. 2014 Jul doi: 10.1097/MPH.0000000000000099.
  - Honda Y., Tsuchida M., Zaike Y., Masunaga A., Yoshimi A., Kojima S., Ito M., Kikuchi A., Nakahata T., Manabe A.: Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic 1 leukemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). *Br J Haematol*. 165(5):682-7. 2014 Jun, doi: 10.1111/bjh.12796. Epub 2014 Mar 4.
  - Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. *Br J Haematol*. 166(5):758-66. 2014 Sep . doi: 10.1111/bjh.12955.
  - Ochi K., Takayama N., Hirose S., Nakahata T., Nakachi H., Eto K.: Multicolor staining of globin subtypes reveals impaired globin switching during erythropoiesis in human pluripotent stem cells. *Stem Cells Transl Med*. 3(7):792-800. 2014 Jul, doi: 10.5966/sctm.2013-0216. Epub 2014 May 29.
  - Sakashita K., Kato I., Daifu T., Saida S., Hiramatsu H., Nishinaka Y., Ebihara Y., Feng M., Matsuda K., Saito S., Hirabayashi K., Kurata T., Le U., Nakazawa Y., Tsuji K., Heike T., Nakahata T., Koike K.: In vitro expansion of CD34+CD38- cells under stimulation with hematopoietic growth factors on AGM-S3 cells in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 08/2014; DOI: 10.1038/leu.2014.239
  - Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, Doisaki S, Xu Y, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Nakamura K, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S: Peripheral

- blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica* 99:1312-6. 2014 Aug, doi: 10.3324/haematol.2013.091165.
- Fukuta M, Nakai Y, Kirino K, Nakagawa M, Sekiguchi K, Nagata S, Matsumoto Y, Yamamoto T, Umeda K, Heike T, Okumura N, Koizumi N, Sato T, Nakahata T, Saito M, Otsuka T, Kinoshita S, Ueno M, Ikeya M, Toguchida J.: Derivation of Mesenchymal Stromal Cells from Pluripotent Stem Cells through a Neural Crest Lineage using Small Molecule Compounds with Defined Media. *PLoS One*. 2014 Dec 2;9(12):e112291. doi: 10.1371/journal.pone.0112291.
  - Moriwaki K., Manabe A., Taketani T., Kikuchi A., Nakahata T., Hayashi Y.: Cytogenetics and clinical features of pediatric myelodysplastic syndrome in Japan. *Int. J. Hematol.* 100:478-484,2014.
  - Nemoto A., Saida S., Kato I., Kikuchi J., Furukawa Y., Maeda Y., Akahane K., Honna-Oshiro H., Goi H., Kagami K., Kimura S., Sato Y., Okabe S., Niwa A., Watanabe K., Nakahata T., Heike T., Sugita K. and Inukai T.: Specific anti-leukemic activity of PD0332991, a CDK4/6 inhibitor, against Philadelphia-chromosome positive lymphoid leukemia. *Cancer Res.* In press.
  - Suzuki N., Niwa A., Yabe M., Hira A., Okada C., Amano N., Watanabe A., Watanabe K., Heike T., Takata M., Nakahata T., Saito M.: Pluripotent cell models of Fanconi anemia identify the early pathological defect in human hemoangiogenic progenitors. *Stem Cells Translational Medicine* in press.
  - Yoshida M., Kitaoka S., Egawa N., Yamane M., Ikeda R., Tsukita K., Amano N., Watanabe A., Morimoto M., Takahashi J., Hosoi H., Nakahata T., Inoue H., Saito M.K.: Modeling the early phenotype at the neuromuscular junction of spinal muscular atrophy using patient-derived iPSCs. *Stem Cell Reports* in press.
  - 中畑龍俊：iPS細胞からHTSに耐えうる疾患モデル評価系の構築。国際医薬品情報通巻第1026号：25-27 2015年1月26日
  - 中畑龍俊：特集によせて。（iPS細胞を用いた難病研究—臨床病態解明と創薬に向けた研究の最新知見、編集：中畑龍俊）；遺伝子医学MOOK27:23-26, 2015年2月5日 メディカルドゥ発行
  - Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A & Mori S. Changes in the clinical impact of high-risk human leukocyte antigen allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20 (526-535).
  - Kanda J, Ichinohe T, Fuji S, Maeda Y, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Nakamae H, Kobayashi N, Mori T, Mori SI, Morishima Y, Atsuta Y & Kanda Y. The impact of HLA mismatch direction on the outcome of unrelated bone marrow transplantation: A retrospective analysis from the JSHCT. *Biol Blood Marrow Transplant* (in press).
  - Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Kanamori H, Eto T, Kobayashi N, Iwato K, Morishima Y, Sakamaki H, Atsuta Y & Kanda Y. Decision analysis for donor selection in stem cell transplantation-HLA-8/8 allele-matched unrelated donor vs HLA-1 AG mismatched related donor. *Blood Cancer J* 2014;4 (e263).
  - Kameda T, Shide K, Yamaji T, Kamiunten A, Sekine M, Taniguchi Y, Hidaka T, Kubuki Y, Shimoda H, Marutsuka K, Sashida G, Aoyama K, Yoshimitsu M, Harada T, Abe H, Miike T, Iwakiri H, Tahara Y, Sueta M, Yamamoto S, Hasuike S, Nagata K, Iwama A, Kitanaka A, Shimoda K.: Loss of TET2 has dual roles in murine myeloproliferative neoplasms: disease sustainer and disease accelerator. *Blood*. 2015 125:304-315.
  - Muto T, Sashida G, Hasegawa N, Nakaseko C, Yokote K, Shimoda K, Iwama A.: Myelodysplastic syndrome with extramedullary erythroid hyperplasia induced by loss of Tet2 in mice. *Leuk Lymphoma*. 2015 56:520-523.
  - Nakaya Y, Shide K, Naito H, Niwa T, Horio T, Miyake J, Shimoda K.: Effect of NS-018, a selective JAK2V617F inhibitor, in a murine model of myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2014 4:e174.
  - Park BS, Park S, Jin K, Kim YM, Park



- KM, Lee JN, Kamesaki T, Kim YW. Coombs negative autoimmune hemolytic anemia in Crohn's disease. *Am J Case Rep.* 2014;15(550-553)
- 吉村卓朗, 中根孝彦, 亀崎豊実, 稲葉晃子, 西本光孝, 向井悟, 坂部真奈美, 大澤政彦, 藤野恵三, 康秀男, 中尾吉孝, 中前博久, 日野雅之. Evans 症候群罹患後 20 年を経過して発症した 溶血発作を伴う diffuse large B-cell lymphoma. *臨床血液.* 2014;55(546-5515)
  - 山田充子, 黒田裕行, 定免渉, 前田征洋, 亀崎豊実. 関節リウマチに合併した Coombs 陰性自己免疫性溶血性貧血に対して rituximab が奏効した 1 例. *内科.* 2013;112(1049-1052)
  - Harada-Shirado K, Ikeda K, Ogawa K, Ohkawara H, Kimura H, Kai T, Noji H, Morishita S, Komatsu N, Takeishi Y: Dysregulation of the MIRLET7/HMGA2 axis with methylation of the CDKN2A promoter in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2015; 168(3):338-349.
  - Mitumori T, Nozaki Y, Kawashima I, Yamamoto T, Shobu Y, Nakajima K, Morishita S, Komatsu N, Kirito K. Hypoxia inhibits JAK2V617F activation via suppression of SHP-2 function in MPN cells. *Experimental hematology.* 2014; 42(9):783-792.
  - Edahiro Y, Morishita S, Takahashi K, Hironaka Y, Yahata Y, Sunami Y, Shirane S, Tsutsui M, Noguchi M, Koike M, Imai K, Kirito K, Noda N, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Ohsaka A, Araki M, Komatsu N: JAK2V617F mutation status and allele burden in classical Ph-negative myeloproliferative neoplasms in Japan. *Int J Hematol.* 2014; 99(5) 625-634
  - Takei H, Morishita S, Araki M, Edahiro Y, Sunami Y, Hironaka Y, Noda N, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Ohsaka A, Komatsu N: Detection of MPLW515L/K mutations and determination of allele frequencies with a single-tube PCR assay. *PloS ONE.* 2014; 9(8) e104958
  - Shirane S, Araki M, Morishita S, Edahiro Y, Takei H, Yoo Y, Choi M, Sunami Y, Hironaka Y, Noguchi M, Koike M, Noda N, Ohsaka A, Komatsu N: JAK2, CALR, and MPL mutation spectrum in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms. *Haematologica.* 2015; 100(2) e46-8
  - Shirane S, Araki M, Morishita S, Edahiro Y, Sunami Y, Hironaka Y, Noguchi M, Koike M, Sato E, Ohsaka A, Komatsu N: Consequences of the JAK2V617F allele burden for the prediction of transformation into myelofibrosis from polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Int J Hematol.* 2015; 101(2) 148-53
  - Morishita S, Takahashi K, Araki M, Hironaka Y, Sunami Y, Edahiro Y, Tsutsui M, Ohsaka A, Tsuneda S, Komatsu N: Melting curve analysis after T allele enrichment (MelcaTle) as a highly sensitive and reliable method for detecting the JAK2V617F mutation. *PloS ONE.* In press
  - 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.* 2014 Apr;99(4):664-671.
  - Kawashima N, Narita A, Wang X, Xu Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Kojima S. Aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism contributes to the progression of bone marrow failure in children with idiopathic aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2014 Sep 11.
  - Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H, Takahashi Y, Inoue M, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S. Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Aug;20(8):1145-1149.
  - Kojima S. Treatment of aplastic anemia in children. *Rinsho Ketsueki.* 2014 Oct;55(10):1769-76.
  - Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol.* 2014 May;93(5):747-752.
  - Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka

- Y, Yagasaki H, Watanabe KI, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor vs. immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014 Dec;99(12):1784-1791.
- Tanimura A, Shibayama H, Hamanaka Y, Fujita N, Ishibashi T, Sudo T, Yokota T, Ezoe S, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kanakura Y. The anti-apoptotic gene Anamorsin is essential for both autonomous and extrinsic regulation of murine fetal liver hematopoiesis. *Exp Hematol* 2014;42(410-422)
  - Kuroda J, Shimura Y, Ohta K, Tanaka H, Shibayama H, Kosugi S, Fuchida S, Kobayashi M, Kaneko H, Uoshima N, Ishii K, Nomura S, Taniwaki M, Takaori-Kondo A, Shimazaki C, Tsudo M, Hino M, Matsumura I, Kanakura Y; Kansai Myeloma Forum Investigators. Limited value of the international staging system for predicting long-term outcome of transplant-ineligible, newly diagnosed, symptomatic multiple myeloma in the era of novel agents. *Int J Hematol*. 2014;99(441-9)
  - Rai S, Tanaka H, Suzuki M, Ogoh H, Taniguchi Y, Morita Y, Shimada T, Tanimura A, Matsui K, Yokota T, Oritani K, Tanabe K, Watanabe T, Kanakura Y, Matsumura I. Clathrin assembly protein CALM plays a critical role in KIT signaling by regulating its cellular transport from early to late endosomes in hematopoietic cells. *PLoS One*. 2014;9(e109441)
  - Sakurai M, Kunimoto H, Watanabe N, Fukuchi Y, Yuasa S, Yamazaki S, Nishimura T, Sadahira K, Fukuda K, Okano H, Nakauchi H, Morita Y, Matsumura I, Kudo K, Ito E, Ebihara Y, Tsuji K, Harada Y, Harada H, Okamoto S, Nakajima H. Impaired hematopoietic differentiation of RUNX1-mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients. *Leukemia*. 2014 ;28(2344-54)
  - Rhyasen GW, Wunderlich M, Tohyama K, Garcia-Manero G, Mulloy JC, Starczynowski DT. An MDS xenograft model utilizing a patient-derived cell line. *Leukemia* 2014; 24 (1142-1145)
  - Hayashi K, Tasaka T, Hirose T, Furukawa S, Kohguchi K, Matsubashi Y, Wada H, Tohyama K, Sugihara T. Delayed false elevation of circulating tacrolimus concentrations after cord blood transplantation in a patient with myelodysplastic syndrome. *Intern. Med*. 2014; 53 (2635-2638)
  - Okamura D, Matsuda A, Ishikawa M, Maeda T, Tanae K, Kohri M, Takahashi N, Kawai N, Asou N, Bessho M. Hematologic improvements in a myelodysplastic syndromes with myelofibrosis (mds-f) patient treated with azacitidine. *Leuk Res Rep* 2014;3 (24-27)
  - 通山 薫: [特集 難治性貧血 - 診断と病態・治療の進歩 - ] 骨髄異形成症候群の病態解明と診断の進歩. *最新医学* 2014; 69 (2125-2133)
  - 松田晃:骨髄異形成症候群の治療の進歩. *最新医学* 2014; 69 (2134-2141)
  - 松田晃: MDS の形態異常と遺伝子異常. *病理と臨床* 2015; 33 (145-149)
  - Imahashi N, Ohashi H, Terakura S, Miyao K, Sakemura R, Kato T, Sawa M, Yokohata E, Kurahashi S, Ozawa Y, Nishida T, Kiyoi H, Watamoto K, Kohno A, Kasai M, Kato C, Iida H, Naoe T, Miyamura K, Murata M; for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Chimerism status after unrelated donor bone marrow transplantation with fludarabine-melphalan conditioning is affected by the melphalan dose and is predictive of relapse. *Ann Hematol*. 2015 Feb 15. [Epub ahead of print]
  - Imahashi N, Nishida T, Goto T, Terakura S, Watanabe K, Hanajiri R, Sakemura R, Imai M, Kiyoi H, Naoe T, Murata M. Simple and Efficient Generation of Virus-specific T Cells for Adoptive Therapy Using Anti-4-1BB Antibody. *J Immunother*. 2015 Feb-Mar;38(2):62-70.
  - Watanabe K, Terakura S, Martens AC, van Meerten T, Uchiyama S, Imai M, Sakemura R, Goto T, Hanajiri R, Imahashi N, Shimada K, Tomita A, Kiyoi H, Nishida T, Naoe T, Murata M. Target Antigen Density Governs the Efficacy of Anti-CD20-CD28-CD3 ζ Chimeric Antigen Receptor-Modified Effector CD8+ T Cells. *J Immunol*. 2015; Feb 1;194(3):911-920.
  - Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Sasaki O, Miyatake J, Handa

- H, Ueda Y, Aoyama Y, Takada S, Tanaka Y, Usui N, Miyawaki S, Suenobu S, Horibe K, Kiyoi H, Ohnishi K, Miyazaki Y, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood Cancer J.* 2014 Oct 17;4:e252.
- Shimada K, Tomita A, Saito S, Kiyoi H. Efficacy of ofatumumab against rituximab-resistant B-CLL/SLL cells with low CD20 protein expression. *Br J Haematol.* 2014 Aug;166(3):455-7.
  - Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia.* 2014; 28: 1586-1595.
  - Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; The Japan Adult Leukemia Study Group. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci.* 2014; 105: 97-104.
  - 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 diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: Molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. *Cancer Sci.* 2014; 105: 35-43.
  - Miyamura K, Okamoto S, Usui N, Hino M, Akashi K, Nakaseko T, Takahashi N, Nakatani K, Takahashi K, Nobori T, Naoe T : Evaluation of clinical performance of the major BCR-ABL mRNA detection kit which enables conversion to international standard scaling using the reference material calibrator. *Rinsho Ketsueki.* 2014; 55(5):534-40.
  - Hayakawa F, Tomita A, Naoe T :Development of acute pure red cell aplasia after deferasirox administration in two cases of myelodysplastic syndrome. *Rinsho Ketsueki.* 2014;55(4):445-9.
  - Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yokoyama Y, Chiba S: Disease-Specific Mutations in Mature Lymphoid Neoplasms-Recent Advances. *Cancer Sci* 2014; 105 (623-629)
  - Lee SY, Okoshi Y, Kurita N, Seki M, Yokoyama Y, Maie K, Hasegawa Y, Chiba S: Prognosis Factors in Japanese Elderly Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma Treated with a Nonradiation, Intermediate-Dose Methotrexate-Containing Regimen. *Oncol Res Treat* 2014; 37 (378-383)
  - Maie K, Yokoyama Y, Kurita N, Minohara H, Yanagimoto S, Hasegawa Y, Homma M, Chiba S: Hypouricemic effect and safety of febuxostat used for prevention of tumor lysis syndrome. *SpringerPlus* 2014; 3 e501
  - Kato T, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Miyake Y, Yokoyama Y, Asabe Y, Kamada Y, Ueno M, Obara N, Suzukawa K, Hasegawa Y, Kitabayashi I, Uchida K, Hirao A, Yagita H, Kageyama R, Chiba S: Hes1 suppresses acute myeloid leukemia development through FLT3 repression. *Leukemia,* 2014 Epub ahead of print
  - Nakamoto-Matsubara R, Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Yanagimoto S, Shiozawa Y, Nanmoku T, Satomi K, Muto H, Obara N, Kato T, Kurita N, Yokoyama Y, Izutsu K, Ota Y, Sanada M, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Kitabayashi I, Takeuchi K, Nakamura N, Ogawa S, Chiba S: Detection of the G17V RHOA mutation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and related lymphomas using quantitative allele-specific PCR. *PLoS One* 2014; 9 (e109714)
  - Muto H, Sakata-Yanagimoto M, Nagae G, Shiozawa Y, Miyake Y, Yoshida K, Enami T, Kamada Y, Kato T, Uchida K, Nanmoku T, Obara N, Suzukawa K, Sanada M,

- Nakamura N, Aburatani H, Ogawa S, Chiba S: Reduced TET2 Function Leads to T-cell Lymphoma with Follicular Helper T cell-like Features in mice. *Blood Cancer J* 2014; 4 (e264)
- Truong P, Sakata-Yanagimoto M, Yamada M, Nagae G, Enami T, Nakamoto-Matsubara R, Aburatani H, Chiba S: Age-Dependent Decrease of DNA Hydroxymethylation in Human T Cells. *J Clin Exp Hematopathol* in press
  - Iriyama N, Fujisawa S, Yoshida C, Wakita H, Chiba S, Okamoto S, Kawakami K, Takezako N, Kumagai T, Inokuchi K, Ohyashiki K, Taguchi J, Yano S, Igarashi T, Kouzai Y, Morita S, Sakamoto J, Sakamaki H: Shorter halving time of BCR-ABL1 transcripts is a novel predictor for achievement of molecular responses in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with dasatinib: results of the D-First study of Kanto CML Study Group. *Am J Hematol* 2014; Epub ahead of print
  - Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, Yamasuji Y, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanaka T, Takeuchi K, Teshima T, Tanimoto M. Mammalian target of rapamycin inhibitors permit regulatory T cell reconstitution and inhibit experimental chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Feb;20(2):183-91
  - Fujii N, Nakase K, Asakura S, Matsuo K, Nawa Y, Sunami K, Nishimori H, Matsuoka K, Kondo E, Maeda Y, Shinagawa K, Hara M, Tanimoto M. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group. *Int J Hematol*. 2014 May;99(5):644-51
  - Fujiwara H, Maeda Y, Kobayashi K, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Chen L, Azuma M, Yagita H, Tanimoto M. Programmed death-1 pathway in host tissues ameliorates Th17/Th1-mediated experimental chronic graft-versus-host disease. *J Immunol*. 2014 Sep 1;193(5):2565-73
  - Asano T, Fujii N, Niiya D, Nishimori H, Fujii K, Matsuoka K, Ichimura K, Hamada T, Kondo E, Maeda Y, Tanimoto Y, Shinagawa K, Tanimoto M. Complete resolution of steroid-resistant organizing pneumonia associated with myelodysplastic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation.
  - Okamoto S, Fujiwara H, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Yoshimura A, Tanimoto M, Maeda Y. Anti-IL-12/23 p40 Antibody Attenuates Experimental Chronic Graft-versus-Host Disease via Suppression of IFN- $\gamma$ /IL-17-Producing Cells. *J Immunol*. 2015 Feb 1;194(3):1357-63
  - Tanino Y, Yamaguchi H, Fukuhara A, Munakata M. Pulmonary fibrosis associated with TINF2 gene mutation: is somatic reversion required? *Eur Respir J*. 2014 Jul;44(1):270-1.
  - Fujiwara T, Okamoto K, Niikuni R, Takahashi K, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Nakamura Y, Nakajima M, Tanaka T, Harigae H.
  - Effect of 5-aminolevulinic acid on erythropoiesis: A preclinical in vitro characterization for the treatment of congenital sideroblastic anemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 ;454:102-8.
  - 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* 2014,49(1):110-115
  - Shono Y, Shiratori S, Kosugi-Kanaya M, Ueha S, Sugita J, Shigematsu A, Kondo T, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Hashino S, Matsuno Y, Matsushima K, Tanaka J, Imamura M, Teshima T: Bone marrow graft-versus-host disease: evaluation of its clinical impact on disrupted hematopoiesis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014, 20(4):495-500
  - Shiratori S, Wakasa K, Okada K, Sugita J, Akizawa K, Shigematsu A, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Shimizu C, Hashino S, Teshima T: Stenotrophomonas maltophilia infection during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Clin Transplant* 2014,28(6):656-661

- Shigematsu A, Kobayashi N, Yasui H, Shindo M, Kakinoki Y, Koda K, Iyama S, Kuroda H, Tsutsumi Y, Imamura M, Teshima T: High level of serum soluble interleukin-2 Receptor at Transplantation Predicts Poor Outcome of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult T Cell Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014, 20(6):801-805
- Takashima S, Eto T, Shiratsuchi M, Hidaka M, Mori Y, Kato K, Kamezaki K, Oku S, Henzan H, Takase K, Matsushima T, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Akashi K, Teshima T : The use of oral beclomethasone dipropionate in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease: the experience of the Fukuoka blood and marrow transplantation (BMT) group. *Intern Med* 2014, 53(12):1315-1320
- 杉田純一、小杉瑞葉、豊嶋崇徳 : 移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植の現状と課題. *日本造血細胞移植学会雑誌* 2015, 4(1): 9-22
- 木下タロウ、村上良子、西村純一 : 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)に関する新発見. *Annual Review 血液* 2014、2014年
- Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, Inagaki J, Yoshida N, Sakashita K, Kakuda H, Yabe H, Kurosawa H, Kudo K, Manabe A; Japanese Pediatric Myelodysplastic Syndrome Study Group. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol.* 2014 Dec 11. [Epub ahead of print]
- Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, Yasuda E, Kubaski F, Tanaka A, Yabe H, Mason RW, Montañó AM, Orii KE, Orii KO, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab.* 2014 Nov 8. pii: S1096-7192(14)00347-3. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.002. [Epub ahead of print]
- Kato M, Hasegawa D, Koh K, Kato K, Takita J, Inagaki J, Yabe H, Goto H, Adachi S, Hayakawa A, Takeshita Y, Sawada A, Atsuta Y, Kato K. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *Br J Haematol.* 2014 Oct 10. doi: 10.1111/bjh.13174. [Epub ahead of print]
- Goto H, Kaneko T, Shioda Y, Kajiwara M, Sakashita K, Kitoh T, Hayakawa A, Miki M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inukai T, Kato C, Sakamaki H, Yabe H, Suzuki R, Kato K. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Sep 27. doi: 10.1002/pbc.25245. [Epub ahead of print]
- Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe KI, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor vs. immunosuppressive therapy. *Haematologica.* 2014 Sep 5. pii: haematol.2014.109355. [Epub ahead of print]
- Sato Y, Kurosawa H, Fukushima K, Okuya M, Yabe H, Arisaka O. Necessary stem cell transplantation using myeloablative therapy for myelodysplastic syndrome with progression of genotypic abnormalities and TP53 dysfunction in a young adult. *Pediatr Transplant.* 2014 Nov;18(7):E255-7. doi: 10.1111/petr.12334. Epub 2014 Aug 7.
- Patel P, Suzuki Y, Tanaka A, Yabe H, Kato S, Shimada T, Mason RW, Orii KE, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Impact of Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Therapy on Growth in Patients with Hunter Syndrome. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;1:184-196.
- Kato M, Yoshida N, Inagaki J, Maeba H, Kudo K, Cho Y, Kurosawa H, Okimoto Y, Tauchi H, Yabe H, Sawada A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K. Salvage allogeneic stem cell transplantation in patients with pediatric myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Oct;61(10):1860-6. doi: 10.1002/pbc.25121. Epub 2014 Jun 29.
- Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, Tsukimoto I, Tsuchida M, Morimoto A, Yabe H, Horibe K, Hanada R, Imaizumi M,

- Hayashi Y, Hamamoto K, Kobayashi R, Kudo K, Shimada A, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. *Int J Hematol.* 2014 Aug;100(2):171-9. doi:10.1007/s12185-014-1616-9. Epub 2014 Jun 25.
- Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, Doisaki S, Xu Y, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Nakamura K, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica.* 2014 Aug;99(8):1312-6. doi: 10.3324/haematol.2013.091165. Epub 2014 May 9.
  - Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H, Takahashi Y, Inoue M, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S. Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Aug;20(8):1145-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.04.006. Epub 2014 Apr 13.
  - Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo K, Fukumura A, Kato S, Yabe H. Feasibility of marrow harvesting from pediatric sibling donors without hematopoietic growth factors and allotransfusion. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jul;49(7):921-6.
  - 矢部普正 Fanconi 貧血 小児科 2014 ; 55(11): 1559-1564.
  - 矢部普正 小児造血細胞移植患者への予防接種 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 日本小児感染症学会 2014.
2. 学会発表
- 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). 第76回日本血液学会 2014年10月 (大阪)
  - Yoshimi A, Toya T, Iizuka H, Arai S, Nakagawa M, Kawazu M, Ichikawa M, Kirito K, Mano H, Kurokawa M. Clonal and mutational evolution reveals genetic mechanisms of leukemia transformation of FPD/AML. 第76回日本血液学会2014年10月 (大阪)
  - Osato M, Nishimura J, Motoki Y, Hayashi S, Ueda Y, Nojima J, Kanakura Y. Oxidative Stress and Intravascular Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting, 2014.12.6-9, San Francisco, USA
  - Noji H, Shichishima T, Sugimori C, Obara N, Hosokawa K, Chiba S, Nakamura Y, Ando K, Hayashi S, Yonemura Y, Kawaguchi T, Ninomiya H, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S. The Interim Analysis of the Optima (observation of GPI-anchored protein-deficient [PNH-type]) Cells in Japanese Patients with Bone Marrow Failure Syndrome and in Those Suspected of Having PNH) Study. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting, 2014.12.6-9, San Francisco, USA
  - Yoshitaka Zaimoku, Hiroyuki Maruyama, Kana Maruyama, Takamasa Katagiri, An T. T. Dao, Hiroyuki Takamatsu, Hirohito Yamazaki, Koichi Kashiwase and Shinji Nakao: Evidence that HLA-B\*40:02 and HLA-A\*31:01 are strongly involved in the presentation of autoantigens to CTLs responsible for the development of acquired aplastic anemia: Poster Session, #2948: The American Society of Hematology 56th Annual Meeting, December 7, 2014. San Francisco, California, USA.
  - Noji H, Ohnishi Y, Kimura S, Takahashi S, Kimura H, Hamanaka S, Yamaguchi K, Murai K, Mita M, Suzuki I, Saitoh Y, Katuoka Y, Nara M, Fijishima N, Kanbayashi H, Takada K, Yokoyama H, Saitoh S, Kameoka J, Tohyama Y, Nagamachi Y, Omoto E, Ogawa K, Shichishima A, Kato J, Ishida Y, Harigae H, Sawada K, Takeishi Y, Shichishima T: Relationship between thrombosis and coagulation markers in patients with PNH. 第76回日本血液学会学術集会 (教育講演)、2014年10月31日-11月2日、大阪