

- 赤司浩一：「Cancer Stem Cell」第87回日本内分泌学会学術総会（教育講演）2014年4月24日、福岡（福岡国際センター）
- 赤司浩一：「造血器腫瘍幹細胞」第3回日本血液学会東海地方会（共催セミナー）2014年4月26日、名古屋（名古屋大学医学部附属病院）
- 赤司浩一：「TIM-3, as a Target for Eradication of Cancer Stem Cells」The Uehara Memorial Foundation Symposium 2014年6月17日、東京（ハイアットリージェンシー東京）
- 赤司浩一：「造血器腫瘍幹細胞」第101回近畿血液学地方会（特別講演）2014年6月28日、大阪（テイジンホール）
- 赤司浩一：「白血病幹細胞研究のすゝめ」第76回日本血液学会学術集会（学会賞受賞講演）2014年11月2日、大阪（大阪国際会議場）
- Matsuo M, Iwanaga M, Ando K, Sawayama Y, Taguchi J, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Miyazaki Y: Clinical characteristics of myelodysplastic syndromes in Nagasaki atomic bomb survivors. 第76回日本血液学会学術集会 2014年10月31日-11月2日 大阪市
- Sugino N, Kawahara M, Suzuki T, Nagai Y, Shimazu Y, Fujii S, Yamamoto R, Hishizawa M, Takaori-Kondo A. The pharmacological inhibition of KDM1A displays preclinical efficacy in AML and MDS by inducing myelomonocytic differentiation. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting, 2014.12.5-8, San Francisco, CA, USA
- Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A. Presepsin (soluble CD14 subtype) is secreted from human monocytes after phagocytosis - in vitro analyses and a retrospective cohort study in patients with allogeneic stem cell transplantation. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting, 2014.12.5-8, San Francisco, CA, USA
- Takeda J, Kawabata H, Aoki K, Shiga S, Kawahara M, Kitawaki T, Hishizawa M, Kondo T, Kitano T, Yonetani N, Tabata S, Hiramoto N, Matsushita A, Hashimoto H, Ishikawa T, Kadowaki N, Takaori A. Clinical impact of complex karyotype, monosomal karyotype and acquisition of chromosomal abnormalities in patients with myelodysplastic syndromes. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting, 2014.12.5-8, San Francisco, CA, USA
- Okamura D, Matsuda A, Ishikawa M, Maeda T, Kohri M, Takahashi N, Kawai N, Miitsu N, Asou N: Long-term treatment with azacitidine induced a complete remission and improved myelofibrosis in an MDS with myelofibrosis (MDS-F) patient. ; The 5th JSH International Symposium 2014, 2014年5月24日～26日、浜松.
- Hasegawa D, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A: Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Refractory Cytopenia of Childhood. 56th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco
- Taga T, Watanabe T, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Goto H., Koh K, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S:: Risk-Oriented Therapy for Myeloid Leukemia of Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study By the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG). 56th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco
- Takahashi H, Watanabe T, Kinoshita A, Yuza Y, Moritake H, Terui K, Iwamoto S, Nakayama H, Shimada A, Kudo K, Taki T, Yabe M, Matsushita H, Yamashita Y, Koike K, Ogawa A, Kosaka Y, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Miyachi H, Tawa A, Adachi S:: High Event-Free Survival Rate with Minimum-Dose Anthracycline Treatment in Childhood Acute Promyelocytic Leukemia: A Nationwide Prospective Study By the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG). 56th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco
- Nishinaka Y, Niwa, A, Osawa M, Watanabe A, Nakahata T, Saito MK: Exploring the Pathogenesis of Down Syndrome-Related Myeloproliferative Disorders Using iPSCs. 56th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco (poster).

- Niwa A, Ho+a A, Saito MK, Nakahata T: Phenomic Screen in Vivo and in Vitro to Explore Novel Pathogenesis of AM L1-ETO-Positive Leukemia Using PSC-Derived Hematopoietic Cells. 56th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco (poster).
- Ohta A, Nagai M, Nishina M, Shimada N, Nakao S, Kurokawa M. Incidence of aplastic anemia in Japan: analysis of data from a nationwide registration system. The 20th International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology. 2014.8.17-21, Anchorage, Alaska, USA
- Nagai M, Ohta A, Nishina M, Shimada N, Nakao S, Kurokawa M. Sex, age and other epidemiological characteristics of aplastic anemia patients in Japan. The 20th International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology. 2014.8.17-21, Anchorage, Alaska, USA
- 島田直樹、太田晶子、中尾眞二、黒川峰夫. 再生不良性貧血患者の新規申請から3年目までの縦断的検討. 第79回日本民族衛生学会総会、2014年11月21-22日、茨城
- Shide K, Kameda T, Kamiunten A, Sekine M, Akizuki K, Shimoda H, Hidaka T, Kubuki Y, Kitanaka A, Shimoda K: CALR mutation and clinical correlates in myeloproliferative neoplasms. 第76回日本血液学会学術集会 2014.10.31-11.2,大阪
- Sashida G, Tomioka T, Wang C, Shide K, Shimoda K, Iwama A: Ezh2 loss accelerates JAK2V617F-driven primary myelofibrosis. 第76回日本血液学会学術集会 2014.10.31-11.2,大阪
- Shide K, Kameda T, Kamiunten A, Sekine M, Akizuki K, Shimoda H, Hidaka T, Kubuki Y, Kitanaka A, Shimoda K: Therapies Targeting the MAPK Pathway Improve Bone Marrow (BM) Fibrosis Induced By JAK2V617F. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, 2014.12.6-9, San Francisco
- Kamesaki T, Kajii E. Positive Coombs test following chilled storage predicts Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia. 第76回日本血液学会学術集会, 2014.10.31-11.2, 大阪
- Kamesaki T. Symposium 3 / Basic and clinical topics on red blood cell membranes. Molecular mechanisms of autoimmune hemolytic anemia. 第76回日本血液学会学術集会, 2014.10.31-11.2, 大阪
- 望月宏樹, 夏本文輝, 小山田亮祐, 樋口敬和, 岡田 定, 亀崎豊実, 小倉浩美, 菅野 仁. ジアフェニルスルホン(ダプソン)による溶血発作を契機として診断されたCoombs陰性自己免疫性溶血性貧血と免疫性血小板減少症を合併した1例. 第604回日本内科学会関東地方会例会. 2014.3.8, 東京
- Sunami Y, Araki M, Ito A, Hironaka Y, Ohsaka A, Yoshida M, Komatsu N. Histone acetyltransferase PCAF is required for ATRA-induced granulocytic differentiation in acute promyelocytic leukemia cells. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting, 2014.12.6-9, San Francisco, CA, USA
- Shirane S, Araki M, Morishita S, Hironaka Y, Noguchi M, Koike M, Hirano T, Ohsaka A, Komatsu N. Dynamic increase in JAK2V617F allele burden is a predictive parameter for the transformation into myelofibrosis from polycythemia vera and essential thrombocythosis. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting, 2014.12.6-9, San Francisco, CA, USA
- Sunami Y, Araki M, Ito A, Hironaka Y, Ohsaka A, Yoshida M, Komatsu N. Histone acetyltransferase PCAF is required for ATRA-induced granulocytic differentiation in APL cells. The 35th World Congress of the International Society of Hematology, 2014.9.4-7, Beijing, China
- Sunami Y, Araki M, Ito A, Hironaka Y, Ohsaka A, Yoshida M, Komatsu N. PCAF, a histone acetyltransferase, is required for ATRA-dependent granulocytic differentiation in APL cells. The 5th Japanese Society of Hematology International Symposium, 2014.5.24-25, Hamamatsu, Shizuoka, Japan
- Sunami Y, Araki M, Ito A, Hironaka Y, Ohsaka A, Yoshida M, Komatsu N. ATRA induces APL cell granulocytic differentiation through the PCAF overexpression. The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 2014.10.31-11.2, Osaka, Osaka, Japan
- Takei H, Morishita S, Araki M, Edahiro Y, Sunami Y, Hironaka Y, Noda N, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Ohsaka A, Komatsu N. Establishment of a novel assay for MPLW515/K detection and allele b

- urden measurement. The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 2014.10.31-11.2, Osaka, Osaka, Japan
- Tsutsui M, Araki M, Sunami Y, Hironaka Y, Ohsaka A. Establishment of acute erythroid leukemia cell line, EL-1. The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014.10.31-11.2, Osaka, Osaka, Japan
 - Shirane S, Araki M, Morishita S, Edahiro Y, Sunami Y, Hironaka Y, Ohsaka A, Komatsu N. JaK2V617F allele burden is a potential prognostic factor for the transformation into myelofibrosis. The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014.10.31-11.2, Osaka, Osaka, Japan
 - Edahiro Y, Shirane S, Takei H, Morishita S, Sunami Y, Hironaka Y, Tsuneda S, Ohsaka A, Araki M, Komatsu N. MPL mutation analysis of Ph-negative myeloproliferative neoplasms in Japan. The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014.10.31-11.2, Osaka, Osaka, Japan
 - Hama A. Central Review of morphology in childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in Japan-summary of 1,000 cases. 25th Annual Meeting of the International BFM Study Group. Clarion Congress Hotel Apr. 26, 2014. Czech, Praha.
 - Kojima S. Expert Meeting at Wuhan Union Hospital Jul.15, 2014. Wuhan, China.
 - Kojima S. Expert Meeting at Wharton International Hotel. Jul.16, 2014. Wharton, China.
 - 高橋 義行. 造血細胞移植後にみられる感染症に対する治療の進歩. 第117回日本小児科学会学術集会. 2014年4月11日. 名古屋.
 - 小島勢二. 小児再生不良性貧血の治療. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年11月2日. 大阪.
 - Rai S, Tanaka H, Taniguchi Y, Shimada T, Suzuki M, Tanimura A, Matsui K, Watanabe T, Kanakura Y, Matsumura I. Leukemogenic FLT3-ITD and KIT D814V depend more in CALM function than their wild types to transmit growth/survival signals: Identification of CALM as a new therapeutic target. 19th EHA 2014.6.12~6.15 (Italy · Milano)
 - Serizawa K, Morita Y, Taniguchi T, Oyama Y, Kawauchi M, Kumode T, Kanai Y, Hirase C, Tanaka H, Miyatake J, Tatsumi Y, Ashisda T, Matsumura I. Analysis of conditioning regimen for ASCT with relapsed or refractory malignant lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会 2014.10.31~11.2(大阪)
 - Takeda J, Kawabata H, Aoki K, Shiga S, Kawahara M, Kitawaki T, Hishizawa M, Kondo T, Kitano T, Yonetani N, Tabata S, Hiramoto N, Matsushita A, Hashimoto H, Ishikawa T, Kadowaki N, Takaori A. Clinical impact of complex karyotype, monosomal karyotype and acquisition of chromosomal abnormalities in patients with myelodysplastic syndromes. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting, 2014.12.5-8, San Francisco, CA, USA
 - Okamura D, Matsuda A, Ishikawa M, Maeda T, Kohri M, Takahashi N, Kawai N, Miitsu N, Asou N. Long-term treatment with azacitidine induced a complete remission and improved myelofibrosis in an MDS with myelofibrosis (MDS-F) patient. ; The 5th JSH International Symposium 2014, 2014年5月24日~26日, 浜松.
 - 通山 薫. 教育セミナー・MDSの診断と治療. 日本血液学会中四国地方会. 2014.2.28, 徳島市
 - 通山 薫. 教育講演・形態異常からわかる病態. 第76回日本血液学会学術集会. 2014.10.31, 大阪市
 - Kiyoi H, Kihara R, Nagata Y, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive Analysis of Genetic Alterations and Their Prognostic Impacts in Adult Acute Myeloid Leukemia Patients Treated with the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 Study. The 5th JSH International Symposium. May 2014, Hamamatsu Japan.
 - Chen F, Ishikawa Y, Nakatani T, Kihara R, Naoe T, Kiyoi H. Inhibitory effects of FL on proliferation and FLT3 inhibitors in Wt- and ITD-FLT3-co-expressing cells. The 5th JSH International Symposium. May 2014, Hamamatsu Japan.
 - 鈴木 康裕、富田 章裕、入山 智沙子、島田 和之、山本 絵里奈、金田 典雄、清井 仁. 骨髄スミア標本とパイロシーケンス法を用いたB細胞性腫瘍におけるMYD88 L265P変異解析. 第12回日本臨床腫瘍学会学術総

- 会 (福岡) 2014年7月
- 鈴木康裕、富田章裕、吉田健一、島田和之、入山智沙子、真田昌、白石友一、千葉健一、田中洋子、宮野悟、小川誠司、清井仁. 末梢血cell-free DNAを用いたB細胞リンパ腫における遺伝子変異解析. 第73回日本癌学会総会 (横浜) 2014年9月
 - Chen F, Ishikawa Y, Nakatani T, Kihara R, Naoe T, Kiyoi H. Mechanism of FLT3 Ligand dependent resistance to FLT3 inhibitors. The 35th XXXV World Congress International Society of Hematology. Sep 2014, Beijing.
 - 鈴木弘太郎、清井仁「共発現する正常受容体型チロシンキナーゼ (RTK) のリガンド依存性シグナルを介した阻害剤の効果減弱機構」第73回日本癌学会学術総会 (横浜) 2014年9月
 - 陳昉里、石川裕一、木原里香、直江知樹、清井仁. Mechanism of FLT3 Ligand dependent resistance to FLT3 inhibitors. 第76回日本血液学会学術集会 (大阪市) 2014年10月31日-11月2日
 - 鈴木康裕、富田章裕、入山智沙子、島田和之、吉田健一、小川誠司、清井仁. 末梢血遊離DNAを用いたB細胞リンパ腫における遺伝子変異解析 第76回日本血液学会学術集会 (大阪市) 2014年10月31日-11月2日
 - 鈴木康裕、富田章裕、入山智沙子、島田和之、日比陽子、中村文香、山本絵里奈、金田典雄、清井仁. 骨髓スメア標本とパイロシークエンス法を用いたWM/LPLにおけるMYD88 L265P変異解析. 第76回日本血液学会学術集会 (大阪市) 2014年10月31日-11月2日
 - Chen F, Ishikawa Y, Akashi A, Naoe T, Kiyoi H. Mechanism of FLT3 Ligand Dependent Resistance to FLT3 Inhibitors. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2014, San Francisco USA.
 - Suzuki Y, Tomita A, Yoshida K, Shimada K, Iriyama C, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kiyoi H. Clinical and Molecular Significance of Peripheral Blood Cell-Free DNA in B-Cell Lymphomas for Detection of Genetic Mutations and Correlation with Disease Status. The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2014, San Francisco USA.
 - Shigeru Chiba. Origin of and its clonal evolution in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. 1st Taiwan-Japan Hematology Forum, 2014.4.13, Taipei, Taiwan
 - Shigeru Chiba. Pre-cancer stem cells in malignant lymphoma. 2014 SNUCRI Cancer Symposium, 2014.4.16-19, Mokpo, Korea
 - Shinichi Ogawa, Masanori Seki, Tatsuhiko Sakamoto, Naoki Kurita, Yasuhisa Yokoyama, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Naoshi Obara, Yuichi Hasegawa, Daisuke Kudo, Atsushi Shinagawa, Shigeru Chiba. Prognostic factors associated with overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia: a retrospective multi-center study on 109 patients. The 5th JSH International Symposium 2014 in HAMAMATSU, 2014.5.24-25, Hamamatsu
 - Takayasu Kato, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Yasuyuki Miyake, Hidekazu Nishikii, Yasuhisa Yokoyama, Naoshi Obara, Kazumi Suzukawa, Issay Kitabayashi, Hideo Yagita, Ryoichiro Kageyama, Shigeru Chiba. Hes1 Suppresses Acute Myeloid Leukemia Development in Conjunction with FLT3 Repression. The 5th JS H International Symposium 2014 in HAMAMATSU, 2014.5.24-25, Hamamatsu
 - Mamiko Sakata-Yanagimoto, Shigeru Chiba. Discrimination of mutations arising in pre-malignant cells and those in lymphoma cells in angioimmunoblastic t-cell lymphoma. The 12th Stem Cell Research Symposium, 2014.5.30-31, Fukuoka
 - Mamiko Sakata-Yanagimoto, Yukitsugu Asabe, Kenichi Yoshida, Hideharu Muto, Rie Nakamoto-Matsubara, Koji Izutsu, Naoya Nakamura, Kengo Takeuchi, Seishi Ogawa, Shigeru Chiba. Discrimination of Mutations Arising in Pre-Malignant Cells and Those in Lymphoma Cells in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. 19th Congress of the EHA 2014, 2014.6.12-15, Milano, Italy
 - Terukazu Enami, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Kenichi Yoshida, Ryohei Ishii, Aiko Sato-Otsubo, Yusuke Sato, Masashi Sanada, Osamu Nureki, Seishi Ogawa, Shigeru Chiba. Impaired RHOA Function Leads to Development of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. 19th Congress of the EHA 2014, 2014.6.12-15, Milano, Italy
 - Hidekazu Nishikii, Yury Goltsev, Yosuke Kanazawa, Terumasa Umemoto, Yumiko Matsuzaki, Kenji Matsushita, Garry Nolan, Masayuki Yamato, Robert Negrin, Shigeru Chiba. Monopotent Megakaryopoi

- etic Pathway Bridging Hematopoietic Stem Cells and Megakaryocytes. International Society for Stem Cell Research 12th annual meeting, 2014.6.18-21, Vancouver, Canada
- Mamiko Sakata-Yanagimoto, Shigeru Chiba. Multistep tumorigenesis in peripheral T-cell lymphoma. 第73回 日本癌学会学術総会, 2014.9.25-27, 横浜
 - Mamiko Sakata-Yanagimoto, Shigeru Chiba. Identification of multistep genetic abnormalities in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. 第73回 日本癌学会学術総会, 2014.9.25-27, 横浜
 - Terukazu Enami, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Kenichi Yoshida, Ryohei Ishii, Aiko Sato, Yusuke Sato, Masashi Sanada, Osamu Nureki, Seishi Ogawa, Shigeru Chiba. Impaired RHOA function leads to development of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. 第73回 日本癌学会学術総会, 2014.9.25-27, 横浜
 - 松原 (中本) 理絵, 坂田 (柳元) 麻実子, 榎並輝和, 武藤秀治, 伊藤孝美, 米野琢哉, 千葉 滋. Detecting disease specific mutations for AITL in circulating DNA. 第73回 日本癌学会学術総会, 2014.9.25-27, 横浜
 - Mamiko Sakata-Yanagimoto, Shigeru Chiba. Mutations in epigenetic and metabolic regulators in peripheral T-cell lymphoma. 第76回 日本血液学会学術集会, 2014.10.31-11/2, 大阪
 - Naoshi Obara, Haruhiko Ninomiya, Shigeru Chiba, Kensuke Usuki, Kaichi Nishiwaki, Itaru Matsumura, Tsutomu Shichishima, Shinichiro Okamoto, Jun-Ichi Nishimura, Kazuma Ohyashiki, Shinji Nakao, Kiyoshi Ando, Tastuya Kawaguchi, Hideki Nakakuma, Taroh Kinoshita, Keiya Ozawa, Mitsuhiro Omine, Yuzuru Kanakura. Factors which might affect improvement of anemia by eculizumab in PNH patients. 第76回 日本血液学会学術集会, 2014.10.31-11.2, 大阪
 - Naoshi Obara, Tatsuhiko Sakamoto, Shigeru Chiba. Localization of nestin-expressing cells in bone marrow and the role of Notch signaling. 第76回 日本血液学会学術集会, 2014.10.31-11.2, 大阪
 - Yasuhisa Yokoyama, Naoshi Obara, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Takayasu Kato, Hideharu Muto, Naoki Kurita, Masanori Seki, Yuichi Hasegawa, Shigeru Chiba. Adult chronic neutropenia in Japan -questionnaire investigation-. 第76回 日本血液学会学術集会, 2014.10.31-11.2, 大阪
 - Tran Bich Nguyen, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Yukitsugu Asabe, Kenichi Yoshida, Hideharu Muto, Rie Nakamoto-Matsubara, Koji Izutsu, Naoya Nakamura, Kengo Takeuchi, Seishi Ogawa, Shigeru Chiba. Identification of Cell-Type-Specific Mutations in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting and Exposition, 2014.12.6-9, San Francisco, CA, USA
 - Shigeru Chiba. Clonal origin of microenvironmental cells in malignant lymphoma. Joint International Symposium on TGF- β Family and Cancer Signal Network in Tumor Microenvironment, 2015.1.12-13, Tsukuba
 - Hideaki Fujiwara, Yoshinobu Maeda, Yasunaga Sando, Makoto Nakamura, Katsuma Tani, Takanori Ishikawa, Hisakazu Nishimori, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto. Use of Recombinant Thrombomodulin for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Ameliorate Disease Severity. 56th American Society of hematology 20141206 SanFrancisco
 - Taiga Kuroi, Sachiyo Okamoto, Kyosuke Saeki, Yujin Kobayashi, Hisakazu Nishimori, Hideaki Fujiwara, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto and Yoshinobu Maeda. Anti-IL-12/23 p40 Antibody Attenuates Chronic Graft Versus Host Disease Via Suppression of IFN- γ /IL-17-Producing Cells. 56th American Society of hematology 20141206 SanFrancisco
 - Takanori Yoshioka, Ken-ichi Matsuoka, Yusuke Meguri, Takeru Asano, (Taro Masunari, Kumiko Kagawa, Koichi Nakase), Yoshinobu Maeda, Mitsune Tanimoto. Homeostatic Expansion of Regulatory T Cells with the Predominant Effector/Memory Phenotype May Stabilize Immune Recovery in the First Month after HSCT. 56th American Society of hematology 20141207 SanFrancisco
 - Takeru Asano, (Haesook T. Kim, John Koreth, Robert J Soiffer), Yusuke Meguri, Takanori Yoshioka, (Hideo Yagita), Mitsune Tanimoto, (Jerome Ritz) and Ken-ichi Matsuoka. Enhanced expression

of PD-1 modulates CD4+Foxp3+ regulatory T cell homeostasis during low-dose IL-2 therapy. in patients with chronic Graft-versus-Host disease. 56th American Society of hematology 20141208 SanFrancisco

- Hiroki Yamaguchi, Hirotoshi Sakaguchi, Kenichi Yoshida, Miharu Yabe, Hiromasa Yabe, Yusuke Okuno, Hideki Muramatsu, Shunsuke Yui, Koiti Inokuchi, Etsuro Ito, Seishi Ogawa, Seiji Kojima. The clinical and genetic features of dyskeratosis congenita, cryptic dyskeratosis congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in Japan. The 56th American society of hematology annual meeting, San Francisco, 2014.
- Niikuni R, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Tanaka T, Harigae H. Exploring the potential usefulness of 5-aminolevulinic acid (ALA) for sideroblastic anemia. 第76回日本血液学会 2014年10月 (大阪)
- 豊嶋崇徳 .造血幹細胞移植:HLAバリアを超えて.第62回日本輸血・細胞治療学会総会. 2014年5月15日. 奈良.
- 豊嶋崇徳 .HLA半合致移植の基礎と臨床.第3回造血幹細胞移植推進拠点病院セミナー. 2015年1月22日. 東京.
- Yabe H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Kasai K, Kanamori H, Mori S, Nagamura T, Kato K, Murata M, Suzuki R, Atsuta Y. Comparison of two doses of antithymocyte globulin in pediatric patients with aplastic anemia who received allogeneic bone marrow transplantation. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2014, Mirano Italy.
- Yabe H, Tabuchi K, Takahashi Y, Kudo K, Kato K, Sakamaki H, Kaea K, Kanamori H, Mori S, Nagamura T, Murata M, Suzuki R, Kanda Y. Evaluation of cell dose to achieve engraftment in unrelated cord blood transplantation. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2014, Mirano Italy.
- Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo K, Fukumura A, Itosu M, Muroi K, Koh K, Kato S,

Yabe H. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Japanese Fanconi anemia patients with myeloid malignancies. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2014, Mirano Italy.

- Yabe M, Hira A, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Miyashita M, Ohtsubo K, Matsuo K, Takata M. Infant Japanese Fanconi anemia patients with the ALDH2-AA Genotype. 26th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. September, 2014, Bethesda, USA.
- Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, yabe M. Persistent parvovirus B19 infection resulting in donor cell leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Fanconi anemia. 26th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. September 2014, Bethesda, USA.
- Hira A, Yoshida K, Sato K, Shimamoto A, Tahara H, Kurumizawa H, Ogawa S, Takata M, Yabe H, Yabe M. Identification of novel UBE2T mutations in Japanese Fanconi anemia patients. 37th Annual meeting of the molecular biology society of Japan 2014年 11月 横浜

2. 実用新案登録
なし

3. その他
造血障害班ホームページ:
<http://zoketsushogaihan.com/>

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

国際PNH専門家会議(International PNH Interest Group) ホームページの日本語化 ;
<http://www.pnhinterestgroup.org/ja/>

自己免疫性溶血性貧血に関する検査;
<http://homepage2.nifty.com/kmskt/AIHA/>

特発性造血障害に関する調査研究班 平成 26 年度 研究分担者・研究協力者名簿

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

II. 分担研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

造血不全疾患における体内鉄代謝マーカーの解析

研究分担者：小澤 敬也

（東京大学医科学研究所先端医療研究センター 遺伝子治療開発分野・教授

自治医科大学医学部内科学講座血液学部門・客員教授）

研究要旨

骨髄異形成症候群（MDS）や再生不良性貧血（AA）では赤血球造血の低下により、輸血歴がなくても鉄代謝は鉄過剰に傾き、潜在的な鉄毒性が存在している可能性が示唆される。そこで本研究では、上記疾患における各種鉄代謝マーカーを測定し、造血不全疾患における体内鉄動態の状況について検討した。

その結果、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 では非トランスフェリン結合鉄（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。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。

A. 研究目的

長期間の赤血球輸血は鉄過剰症の原因となり、肝障害や心不全などを引き起こし、一部の疾患では予後短縮の原因となる。このため、輸血を原因とする鉄過剰症では臓器障害の予防および治療目的に鉄キレート剤が用いられる。

一方、骨髄異形成症候群（MDS）や再生不良性貧血（AA）などの造血不全疾患では赤血球造血が低下しているため、輸血歴がなくても鉄代謝は過剰側に傾くと考えられ、鉄毒性の存在が予想される。しかし、これらの患者における鉄動態については未だよく解析されていない。また、MDS のように無効造血がある場合は、消化管からの鉄吸収が亢進し、

鉄過剰になりやすいことも知られている。

そこで、本研究では MDS や AA などの造血不全疾患における鉄動態について解析を行い、これらの疾患における潜在的な鉄毒性の状態について検討を行った。

B. 研究方法

2008年12月から2011年12月までに全国の参加施設で登録された、輸血未施行、鉄剤非投与の MDS、AA、慢性赤芽球癆、原発性骨髄線維症患者を対象に、登録時および登録 1 年後の鉄代謝マーカー（フェリチン、血清鉄、トランスフェリン飽和度、非トランスフェリン結合鉄（NTBI）、ヘプシジン 25）の状況について解析を行った。

解析は Fisher 検定、Mann-Whitney U 検定、Kruskal-Wallis 検定、Spearman の順位相関検定を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究は自治医科大学倫理委員会および各参加施設の承認を得て施行した。そして研究参加にあたっては事前に研究目的・方法などについて被験者に十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た上で研究を行った。

C. 研究結果

全国の参加施設より 63 例の症例登録があり、登録症例の内訳は図 1 のとおりであった。

Males / Females	36 / 27
Age, median (range)	67 (26 - 87)
Disease classification	
AA	18
MDS RA/RCUD/RCMD	21
MDS RARS	3
MDS RAEB	17
MDS del(5q)	1
CMML	1
ICUS	2
Time from diagnosis (month), median (range)	6 (0 - 228)
Hb (g/dL), median (range)	9.4 (5.4 - 15.7)
Ferritin (ng/mL), median (range)	184 (6 - 2193.6)
Fe (μg/dL), median (range)	125 (3.1 - 294)
Tsat (%), median (range)	39.4 (1.6 - 99.6)
NTBI (μM), median (range)	0.75 (2.57 - 0.03)
HEP-25 (ng/mL), median (range)	15.5 (0 - 53.9)

図 1 症例内訳

1. 登録時の各種鉄マーカーに関する解析

登録時の各種鉄代謝マーカーについて、疾患との関連などについて解析を行った。その結果、全症例における各種マーカー値の中央値は、フェリチン (Fer) 184 ng/mL、血清鉄 (Fe) 125 μg/dL、トランスフェリン飽和度 (Tsat) 39.4%、NTBI 0.75 μM、ヘプシジン 25 15.5 ng/mL であった。

フェリチン値について、正常参考値を考慮して 300 ng/mL 以上を異常値とすると、異常値を示した症例割合は、AA 11.1%、MDS

40.5%であり MDS で有意に異常値を示す症例が多かった ($p=0.034$)。しかし、フェリチン値の分布について両者を比較すると有意差は認められず、MDS では異常フェリチン値をきたす症例は多いものの、フェリチン値自体の分布には有意差を認めなかった。

MDS は造血不全による血球減少が問題となる低リスク症例 (Lower-risk MDS: LR-MDS) と腫瘍増殖が問題となる高リスク症例 (Higher-risk MDS: HR-MDS) に分けられ、両者で鉄動態が異なる可能性が指摘されている。このため、MDS のうち、RA, RCUD, RCMD, RARS を LR-MDS、RAEB を HR-MDS として AA, LR-MDS、HR-MDS の 3 者でフェリチン値を比較した。その結果、AA と LR-MDS を比較した場合、異常値を示す症例は LR-MDS で有意に多かったものの (11.1% vs 52.0%, $p=0.009$)、フェリチン値の分布については、LR-MDS でやや高値である傾向は認められたものの、AA, LR-MDS, HR-MDS で有意差は認められなかった ($p=0.072$) (図 2)。

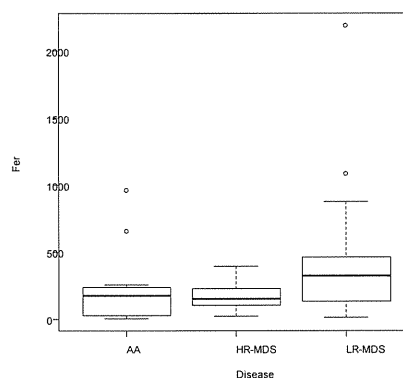


図 2 各疾患におけるフェリチン値

NTBIについては、正常参考値を考慮して 0.4 μM 以上を異常値とすると、異常値を示した症例割合は、AA 71.4%、MDS 70.4%であり、AA, MDS 共に正常参考値を超過する症例が

多く認められたものの、両者に差は認められなかった。また、AA, LR-MDS, HR-MDS の3者における比較でも NTBI の分布に有意差は認められなかった(図3)。また、NTBI と血清鉄、トランスフェリン飽和度、フェリチンの間にも有意な相関は認められなかった。

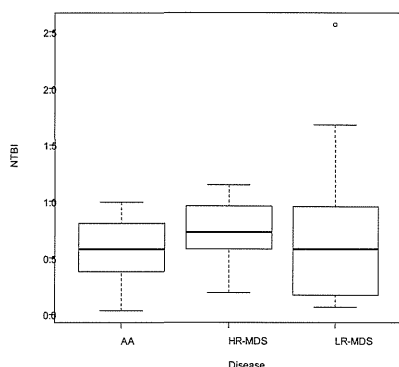


図3 各疾患における NTBI 値

ヘプシジン25についても、値の分布にAA, LR-MDS, HR-MDS で有意な差は認められなかった。また、フェリチン、血清鉄、トランスフェリン飽和度、NTBI とヘプシジン25の相関について検討したところ、フェリチンとの間に有意な相関を認めたが ($p=0.02$)、相関係数 (r_s) は 0.34 であり相関は軽度であった(図4)。

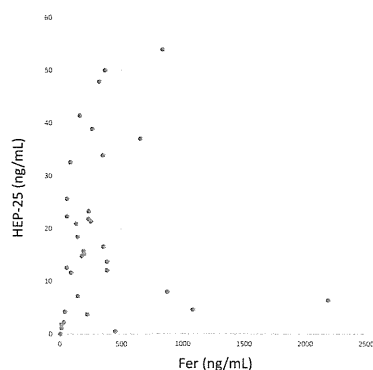


図4 フェリチン値とヘプシジン値の相関

2. 登録時および登録一年後の鉄代謝マーカーの変化についての解析

登録時および観察終了時双方について検討可能であった症例についてフェリチン、トランスフェリン飽和度、NTBI およびヘプシジン25の変化を検討したところ、フェリチン、トランスフェリン飽和度、ヘプシジン25には観察期間前後で有意差は認められなかったものの、NTBI 値は有意に低下している事が明らかとなった(図5)。NTBIの有意な低下は、AA、MDS 共に認められた。

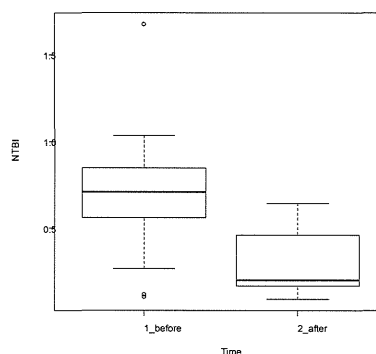


図5 NTBI 値の推移

D. 考察

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 $0.4 \mu\text{M}$ 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 によって生体は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。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

エクリズマブ不応 PNH 症例の病態解析

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

研究要旨

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の治療薬である抗 C5 ヒト化抗体 (エクリズマブ) は、補体介在性の溶血を劇的に改善し、欧米を中心に 2000 例以上に投与されている。本邦で見いだされていた溶血が改善しない不応例の C5 ゲノムを解析したところ、ヘテロ変異 (c. 2654G>A) を同定し、p. Arg885His 多型が予測されたが、反応例には認めなかった。同変異を組み込んだ組み換え型変異蛋白の溶血活性は保持されていたが、エクリズマブとは結合できなかった。以上より、本 C5 遺伝子多型により、C5 補体活性に異常は来さないものの、エクリズマブの結合に重要な変異であるため、薬剤不応性を来していると結論した。現在までに 400 例以上に投与され、15 例の不応例が見いだされているが、全例で変異 (c. 2654G>A) を同定した。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の紹介を受け、同様に解析したところ、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。

A. 研究目的

厚生労働科研「特発性造血障害に関する調査研究班」では、溶血性貧血である発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は、長年対象疾患として取り扱われている。PNH の治療薬として抗 C5 ヒト化抗体 (エクリズマブ) が開発され、PNH 患者に多くの恩恵をもたらしている。溶血が全く抑制されない本邦固有の不応例を認め、エクリズマブ不応性機序を解明した。現在は、各国からの不応例についても解析を行っている。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

研究にあたっては、解析機関 (大阪大学) においてゲノム研究に関する施設内倫理委員会の承認を得、各検体提供機関は当該倫理委員会の承認を得た後、患者に説明の上、同意 (インフォームド・コンセント) を得て行った。

C. 研究結果

C5 遺伝子の変異を検索するため、エクリズマブ不応例の C5 遺伝子の全エクソンをシーケンスした。その結果、エクソン 21 上にヘテロの変異 c. 2654G>A を認めた。この変異は、アミノ酸配列において 885 番目のアルギニンがヒスチジンに変化することを意味した。エクリズマブ有効例では、同変異を認めなかった。同変異を組み込んだ組み換え型 C5 蛋白を作成し、

C5 除去血清を用いた溶血試験による機能解析を行ったところ、溶血活性は維持されているものの、エクリズマブでは抑制されず、結合エピトープの異なる N19-8 では抑制された。組み換え型 C5 蛋白 (変異型/野生型) とエクリズマブとの結合を surface plasmon resonance (SPR) を用いて解析したところ、野生型とは nM の濃度で結合が確認されたが、変異型とは 1 μ M まで濃度を上げて結合は確認できなかった。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の紹介を受け、同様に解析したところ、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。エクリズマブの承認後に確認された 13 例の新規不応例においても同変異をヘテロで認め、本邦エクリズマブ投与約 400 症例中 15 例 (約 3.8%) に同変異を認めた。日本人の健常人 288 人 (男性 200 人、女性 88 人) において同変異のスクリーニングを行ったところ、ヘテロの変異を 10 人 (約 3.5%) に認めた。以上より、本邦における c. 2654G>A の保有率は 3~4% であると結論した。同変異の人種間の広がりを検索したところ、白人 (ブリティッシュ) 100 例とメキシコ原住民 90 例には検出されなかったが、中国漢民族 120 例中 1 例において検出された。一方、アルゼンチン患者に見いだされた c. 2653C>T 変異は、100 例前後の解析では英国人、中国漢民族、メキシコ原住民いずれにおいても検出されず、保有率がさらに低い可能性が示唆された。

D. 考察

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

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

● Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab in PNH. *New Engl. J. Med.* 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)

2. 学会発表

● 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

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

研究分担者：中尾 眞二（金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学 教授）

研究要旨：再生不良性貧血の 13%では、第 6 染色体短腕の uniparental disomy のため HLA-A アレルを欠失した白血球が検出される。この所見を多数例で確認することを目的に、2012 年 7 月より、前向き観察研究「骨髄不全患者を対象とした HLA-A アレル欠失血球の検出」を開始した。2015 年 1 月 9 日までに 14 施設から計 35 例（AA34 例、PNH1 例）の登録があった。HLA タイピングが終了している 30 例中、解析が可能な HLA-A 座ヘテロ症例は 25 例（83.3%）であった。患者背景は、年齢中央値 66 歳（17-84）、男 9 例/女 16 例、PNH 型血球 陽性 17 例/陰性 4 例/不明 4 例、SAA13 例/NSAA12 例、未治療 7 例/既治療 23 例。解析の結果、HLA-A アレル欠失血球陽性頻度は 16.7%（5/30 例）に検出され、クローンサイズは 1.1%-92.8%（中央値 27.5%）、血球系統パターン GMBT 1 例、GMB 2 例、GM 1 例、B 1 例であった。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、また血球系統も組み合わせにも多様性があることが示唆された。

A. 研究目的

再生不良性貧血（aplastic anemia; AA）の約 13%では、第 6 染色体短腕 HLA 領域の片親性二倍体（uniparental disomy; UPD）（6pUPD）の結果 HLA ハプロタイプのヘテロ接合性消失（loss of heterozygosity; LOH）を来した造血幹細胞（hematopoietic stem cells; HSCs）が存在し、これに由来する片側 HLA アレル欠失血球（HLA allele-lacking leukocytes; HLA-LLs）が検出される。この所見は、HSCs 上の特定の HLA クラス I 分子によって提示される自己抗原に特異的な細胞傷害性 T 細胞（cytotoxic T-lymphocytes; CTLs）が、AA の発症に関与していることを示している。ただし、これまでの検討は全て後方視的になされたものであるため、AA 患者における HLA-LLs の

正確な検出頻度は不明であった。

これを明らかにするため、特発性造血障害に関する調査研究班の参加施設を主な対象として、AA 症例の登録を受け付け、HLA アレルを決定したのち、HLA-LLs の検出頻度を決定するという前向き観察研究を 2012 年 7 月より開始した。今回はその中間解析を実施した。

B. 研究方法

施設の倫理委員会で本観察研究に関する承認が得られた施設で AA と診断され、採血及び HLA-LLs の検出に同意した患者を対象とした。すでに HLA-A アレルが決定されている患者については、HLA-A24、A2、A26、A31、A11 に対する市販のモノクローナル抗体を用いて

HLA-A アレル欠失顆粒球 (HLA-A allele-lacking granulocytes; HLA-LGs) の有無を検索した。HLA-A アレルが不明の例については末梢血単核細胞を凍結保存し、HLA-A アレルが判明したのちに、解凍後の CD33 陽性単球を対象として HLA-A アレル欠失単球 (HLA-A allele-lacking monocytes; HLA-LMs) を検出した。HLA-LMs が陽性であった症例については、その後新鮮血を再検し、HLA-LGs の割合を決定した。

C. 研究結果

2015年1月9日までに14施設から計35例(AA34例、PNH1例)の登録があった。HLAタイピングが終了している30例中、解析が可能なHLA-A座ヘテロ症例は25例(83.3%)であった。患者背景は、年齢中央値66歳(17-84)、男9例/女16例、PNH型血球陽性17例/陰性4例/不明4例、SAA13例/NSAA12例、未治療7例/既治療23例。解析の結果、HLA-Aアレル欠失血球陽性頻度は16.7%(5/30例)に検出され、クローンサイズは1.1%-92.8%(中央値27.5%)、血球系統パターンGMBT1例、GMB2例、GM1例、B1例であった。

D. 考察

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。

E. 結論

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。

研究協力施設：石川県立中央病院、岐阜大学医学部附属病院、九州大学病院、熊本大学医学部附属病院、札幌北楡病院、島根大学医学部附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、中国中央病院、富山県立中央病院、富山赤十字病院、富山大学附属病院、名古屋第一赤十字病院、小松市民病院

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 ocfosphate hydrate. *J Hematol Oncol*, in press.

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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.

2. 学会発表

1) 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

後天性慢性赤芽球癆の長期予後と予後因子

研究分担者：澤田 賢一（秋田大学・学長）

廣川 誠（秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学・教授）

研究要旨

後天性慢性赤芽球癆に対する免疫抑制療法後の長期予後と予後因子を明らかにすることを目的として、2004年度および2006年度に特発性造血障害調査研究班で集積した成人の特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球白血病関連赤芽球癆127例を対象としてアンケート調査を行い、生存期間、死因および死亡リスクについて解析した。その結果、特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球白血病関連赤芽球癆の生存期間には3群間で有意差がないことが判明した。22例の死亡が報告され、主な死因は感染症（7例）と臓器不全（7例）であった。免疫抑制療法不応および再発は死亡リスクとなることが明らかとなった。これらの結果は寛解維持療法と感染症の管理が免疫抑制療法を行う後天性慢性赤芽球癆の予後を改善するのに重要であることを示唆している。

A. 研究目的

特発性赤芽球癆および基礎疾患の治療に反応しない慢性赤芽球癆に対する第一選択薬は免疫抑制薬であり、特に特発性赤芽球癆および胸腺腫関連赤芽球癆においてはシクロスポリンが推奨されること、特発性赤芽球癆において免疫抑制薬の中止は貧血の再燃と関連することが、本研究班の全国調査研究により既に明らかにされているが、寛解後の維持療法を行うべき期間は明らかにされておらず、免疫抑制療法後の再発・難治例に対する標準的治療は未確立である。本研究の目的は、慢性赤芽球癆に対する免疫抑制療法後の長期予後と死亡に関するリスク因子を明らかにすることである。

B. 研究方法

2004年度および2006年度に特発性造血障

害調査研究班で集積した成人慢性赤芽球癆症例185例の中から抽出した特発性72例、胸腺腫関連41例、大顆粒リンパ球性白血病関連14例を調査対象とし、前回の調査で死亡していること、あるいはエンドフォローアップとなっている症例を除く109例にアンケート調査を行った。本研究は現存する診療録の調査のみからなる後方視的コホート研究であるため、個別の同意取得は行っていない。

C. 研究結果

アンケート回答率は72%であった。観察期間中央値は87.6ヵ月（0.5～274.3ヵ月）である。特発性赤芽球癆のKaplan-Meier曲線は未だ50%に達せず、生存期間中央値は算出できなかった。胸腺腫関連赤芽球癆および大顆粒リンパ球白血病関連赤芽球癆の予測生存期間中央値