

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

特発性造血障害に関する調査研究

研究代表者：黒川 峰夫（東京大学大学院医学系 血液腫瘍内科学・教授）

研究要旨

本研究班では、再生不良性貧血（再不貧）、溶血性貧血、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄線維症の4疾患を主な対象として、造血幹細胞移植領域、小児科領域、疫学領域という観点からのアプローチも加えつつ、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などを包摂した研究を推進してきた。

再生不良性貧血(AA)の領域では前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビューをおこなったほか、本疾患でしばしば認められる第6染色体短腕の uniparental disomy によって生じる HLA-A アレル欠失血球の検出頻度を、多数例でさまざまな血球系統の検体を用いて行った。また、後天性慢性赤芽球癆に対する免疫抑制療法後の長期生命予後に関する疫学研究を行った。また、AA に対する免疫抑制療法における早期死亡の疫学的解析をメタアナリシスの手法を用いて行ため、対象とする臨床研究の取捨選択を行った。また、指定難病の臨床調査個人票を用いて再生不良性貧血の受給継続率を明らかにした。

溶血性貧血の領域では、発作性夜間血色素尿症(PNH)について、C5 遺伝子多型によるエクリズマブ不応例として本邦の症例より c.2654G>A(p.Arg885His)、またアジア系アルゼンチン原住民の症例より c.2653C>T(p.Arg885Cys)を見出した。この結果から 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。

骨髄異形成症候群(MDS)の領域では、前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビューをおこなった。改訂国際予後スコアリングシステム (Revised IPSS, IPSS-R) の国内 MDS 症例に対する有用性について疫学的に検討した。また、WT-1 発現定量の MDS 診断補助における意義について検討した。また、MDS や AA における体内鉄動態を各種鉄代謝マーカー測定によって検討した。

骨髄線維症の領域では、これまでに前方視的に登録した本邦の原発性骨髄線維症 718 例の臨床情報を集積、解析したほか、国際的な予後スコアリングシステムである DIPSS-Plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)の予後指標としての意義を検討した。

造血幹細胞移植の領域では、MDS を対象として移植方針決定からの前方視的調査と cross sectional survey により、MDS に対する移植の実態と至適なドナー数や移植適応症例の選択法を明らかにする計画を作成した。

小児科領域では、遺伝性骨髄不全症候群と診断された Fanconi 貧血 21 例、Shwachman 症候群 12 例、Dyskeratosis congenita 8 例、Diamond-Blackfan 貧血 28 例、先天性重症好中球減少症 7 例、先天性血小板減少症 21 例などの疫学的検討を行った。

本年の当研究班での研究成果や海外からの最新の知見を盛り込み、特発性造血障害領域の「診療の参照ガイド」の改訂作業を行った。これは web 上に公開を行うことによって、広く医療の現場で利用できるようにした。

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
教授

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

中尾 眞二

金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

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

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

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 教授

高折 晃史

京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学研
究分野 教授

岡本 真一郎

慶應義塾大学医学部血液内科 教授

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

神田 善伸

自治医科大学 内科学講座血液学部門 教授

太田 晶子

埼玉医科大学医学部公衆衛生学 講師

A．研究目的

再生不良性貧血(再不貧)、溶血性貧血、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄線維症の4疾患を主な対象として調査研究を進めてきた「特発性造血障害に関する調査研究班(研究代表者 黒川峰夫)」が平成25年度で終了した。本領域では新たな疾患概念が明らかになる一方で、未解決の課題も数多く残され、疾患の実態把握や的確な診断・治療法の確立が求められている。そこで本研究班では今までの調査研究を発展させ、本領域の疫学・病因・病態・診断・治療・予後などを包摂した研究を推進する。わが国を代表する専門医の力を結集し、疫学の専門家、全国の診

療施設や関係学会の参加の下に、各疾患の症例登録システムの構築・運用を行い、大規模な疫学データを収集・解析することで病態の把握・解明を行い、診断基準の策定やガイドラインの作成を目指す。また、国際的な視点とわが国の実状に即した視点の双方から新規治療法の適切な使用法や効果予測因子を探索する。これらの成果は疾患別「診療の参照ガイド」の改訂に反映し、全国の診療施設で利用可能とする。

1. 再生不良性貧血(再不貧)・赤芽球癆

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

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 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な観察研究を2012年7月より開始した。今回はその中間解析を実施した。

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。

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

再生不良性貧血は、厚生労働省の特定疾患治療研究事業として医療受給対象疾患に指定されている。特定疾患治療研究事業において、臨床調査個人票(個人票)は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者(医療受給者)の基本的臨床情報を得ることができる。厚生労働省の難病患者認定適正化事業に

において、個人票の内容は、都道府県によって、WISH（厚生労働省行政情報総合システム）に導入されている特定疾患調査解析システムに電子入力され、オンラインで厚生労働省へデータが届く仕組みになっている。2003年度以来、本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となっている。

本研究では、電子化された臨床調査個人票データベースを利用し、再生不良性貧血の医療受給継続率を明らかにする。また、性、年齢、重症度別に受給継続率（継続率）を明らかにし、受給継続に影響を与える要因を明らかにする。

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

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を明らかにすることを目的とした。

先天性角化不全症の新規原因遺伝子変異の探索

先天性角化不全症(Dyskeratosis congenita: DKC)は網状色素沈着、爪の萎縮、舌の粘膜白斑症などといった特徴的的身体所見を伴う先天性の骨髄不全症(Bone marrow failure: BMF)である。10歳前後までに約80%以上の症例にこれらの特徴的的身体所見が付随しBMFを発症する。また約8%の症例に皮膚、上咽頭、消化管の扁平上皮癌や腺癌などの悪性腫瘍や、急性白血病などの造血器腫瘍の発生が認められる。遺伝型はX連鎖劣性遺伝が35%、常染色体優性遺伝が5%、常染色体劣性遺伝が数%に認められるが、残りの約60%近くが型式不明である。DKCの約60%の症例において原因遺伝子が同定され、テロメラーゼ複合体を構成する遺伝子群である、DKC1、telomerase RNA component (TERC)、telomerase reverse transcriptase (TERT)などや、Shelterin複合体を構成する蛋白である TRF-interacting nuclear protein (TINF2)に変異が認められている。テロメラーゼ複合体は細胞分裂によるテロメアの短縮化に対しテロメアの複製、安定の役割をもち、Shelterin複合体はテロメアの先端部位の特異的な構造形成や保護などを行っている。DKCはこれらの遺伝子の変異によりテロメアが短縮化し、その結果造血幹細胞などの増殖能に障害が起き上記の症候が形成されると考えられている。これまでに我々はDKCの原因遺伝子である上述のテロメア制御遺伝子の変異が、一部の再生不良性貧血(aplastic anemia: AA)や骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)に認められ、特徴的的身体所見を伴わず緩徐に発症する不全型DKCの存在が明らかにした(Lancet 2003;362:1628, Blood 2003;102:916, N Engl J Med. 2005 352: 1413)。不全型DKCは臨床的にAAやMDSと診断され、効果が得られない免疫抑制療法(immunosuppressive therapy: IST)が行われることがある。以上よりBMFの臨床診断において不全型DKCを鑑別することは重要である。現在のところDKCや不全型DKCの診断基準は定まっておらず、臨床的には上述の特徴的的身体所見を伴うBMF、テロメア長の短縮、テロメア関連遺伝子の変異の同定によって診断を下している。しかしテロメア関連遺伝子の変異の同定に関しては原因遺伝子だけでも7種類存在し、その変異も一塩基変異から大欠失変異

や片アレル欠失まで多彩で従来のサンガ法による変異のスクリーニングは効率的ではない。また約40%の症例は原因遺伝子が同定されていないことも問題である。近年次世代高速シーケンサーが登場し、これまでのサンガ法による直接塩基決定法よりより早く効率的に塩基配列の決定が可能となった。本研究は原因遺伝子が同定されていない症例に関して、次世代シーケンサーを用いて全 exon シーケンスを行い、新規原因遺伝子変異を同定することを目標としている。

重症再生不良性貧血患者の改善に関連する要因

再生不良性貧血は、厚生労働省の特定疾患治療研究事業において医療受給対象疾患に指定されている。特定疾患治療研究事業では、臨床調査個人票は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者の基本的臨床情報を得ることができる。厚生労働省の難病患者認定適正化事業において、臨床調査個人票の内容は、都道府県によってWISH(厚生労働省行政情報総合システム)に導入されている特定疾患調査解析システムに電子入力され、オンラインで厚生労働省へデータが届く仕組みになっている。2003年以降、本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となっている。近年の補充療法を含めた治療技術の進歩により、再生不良性貧血患者の生命予後は改善していると考えられるが、いまだ治療が奏効しない重症例も少なくない。そこで、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関連する要因を検討することを目的とした。

2. 溶血性貧血

エクリズマブ不応PNH症例の解析

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。

冷温保存検体におけるクームス試験陽転化の意義

クームス陰性自己免疫性溶血性貧血(AIHA)診断目的に当教室へ赤血球結合IgG定量を依頼されたクームス試験陰性溶血性貧血検体は、4に数日保存後検査となるが、一部の症例で補体特異的クームス試験の陽転化を認める。今回、冷温保存後の補体クームス陽転化の意義を明らかにすることを目的に、全国から精査依頼された溶血性貧血症例の解析を行った。

PIGA変異によらない非典型的PNHの解析

PIGA変異によらないPNH症例、すなわち常染色体遺伝子であるPIGTのgermline変異と体細胞変異が重なったことによるPNH症例が、2013年にドイツから報告された。特異な症状を有するPNH症例の精査を行い、本症の診療の質の向上に資することを目的とした。

3. 骨髄異形成症候群(MDS)

国際予後スコアリングシステムを利用した国内骨髓異形成症候群の検討

骨髓異形成症候群 (Myelodysplastic syndromes, MDS) は極めて多彩な病態を示す難治性造血器腫瘍であり、治療方針決定に必要な予後予測には病型分類のみでは不十分である。1997年に発表された IPSS の改訂のために国際共同研究としてより多くの症例データが収集され、改訂 IPSS (IPSS-R) が策定された。こうした予後予測スコアが本邦の症例にも適応可能であるかは、国内の MDS 診療において極めて重要である。これまでの検討で IPSS-R も国内症例に適応可能であることが示されつつあるが、一方でこうした多数例のデータを解析することで欧米と本邦の MDS 病態に差がある可能性もあがってきている。これは、より適切な治療を考えるうえで重要な情報であり、IPSS-R のために袖手されたデータをもちて本邦の MDS の特徴を明らかにすべく、検討を行った。また、MDS の診断は境界領域症例では時に困難である。そのため、分子マーカーである WT-1 の発現が MDS 診断に有用であるかどうかについて当科の症例を対象として検証した。

再生不良性貧血、骨髓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

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

造血不全疾患における体内鉄代謝マーカーの解析
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、骨髓異形成症候群 (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。

我が国における骨髓増殖性腫瘍患者の変異スペクトラム解析

フィラデルフィア染色体陰性古典的骨髓増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms; MPN) に分類される真性赤血球増加症 (真性多血症) (polycythemia vera; PV)、本態性血小板血症 (essential thrombocythemia; ET)、原発性骨髓線維症 (primary myelofibrosis; PMF) には、*JAK2*、*CALR*、*MPL* 遺伝子の変異が見つかっている。これらの遺伝子変異は相互排他的である。PV においては *JAK2* 変異が 95% 認められるのに対して、ET、PMF においては *JAK2* 変異、

CALR 変異、*MPL* 変異がそれぞれ 60%、20%、5% 程度認められる。ところが、MPN の遺伝子解析と疫学的調査は殆どが欧米諸国からの報告であり、アジア人の解析は限られている。そこで本研究では、日本全国から骨髓増殖性腫瘍の症例を収集し、これらの変異スペクトラムと臨床的特徴との相関を調査した。

骨髓異形成症候群の病期進行に関する解析
我々はこれまでに、MDS 患者骨髓を用いた遺伝子発現プロファイルの結果から、MDS の病期進行に伴い、造血幹/前駆細胞 (HSC/HPCs) 分画で発現が著明に上昇する分子として、C-type lectin domain family 1, member B (CLEC-2) を同定した。本研究は、CLEC-2 およびその受容体である podoplanin (Pdpn) を介した MDS 細胞と骨髓微小環境 (ニッチ) との相互作用を明らかにすることを目的とする。

骨髓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 における種々の遺伝子異常が報告されている。これまでに我々は、MDS 患者の骨髓細胞に認められる遺伝子変異が、PB-cfDNA を用いて検出可能であることを、一部の遺伝子変異に着目して検討してきた。本研究においては、MDS 患者骨髓細胞に存在する遺伝子変異が PB-cfDNA においても忠実に反映されているかどうかについて target sequence 法を用いて解析し、他の結果とも合わせて、PB-cfDNA が主に腫瘍由来であるかどうかを明らかにし、MDS 遺伝子変異解析において PB-cfDNA が有用であることを確認する。

骨髓異形成症候群に対する同種造血幹細胞移植法の検討

骨髓異形成症候群 (MDS) は、クローン性造血幹細胞疾患であり、造血不全あるいは白血病に移行する難治性の疾患である。近年、メチル化酵素阻害薬であるアザシチジンが使用可能となり、MDS の予後の改善が期待されているが、根治を目指せる治療法は造血幹細胞移植のみである。元来高齢者に多い疾患のため移植適応となる患者は少なかったが、最近の移植方法の発展により、移植対象年齢の上限は上昇しており、今後造血幹細胞移植を施行する症例は増加すると考えられる。そこで、これまで当院で行った MDS に対する移植成績を後方視的に検討することにより、今後の移植成績向上、治療戦略開発の基礎的データを得ることを目的とする。

鉄芽球性貧血の発症機序と治療法に関する研究
鉄芽球性貧血の発症機序を明らかにし、新たな治療法を開発する。

成人慢性好中球減少症におけるゲノム解析
実態解明が遅れている成人の慢性好中球減少症について、先天性あるいは体細胞突然変異による遺伝子異常が病態に寄与していることを想定し、遺伝子解析を行った。

4. 骨髓線維症

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

骨髓線維症に対する脾照射

脾腫は骨髄線維症患者において高頻度にみられる臨床所見である。巨大脾腫に伴う痛み、血球減少、門脈圧亢進に伴う症状等を呈し、薬物療法では十分な症状の改善が得られない患者に対して QOL の改善を目的とした脾照射が行われてきたが、本邦よりのまとまった報告は無い。本研究では、これまでの全国調査で見いだされた脾照射を実施された骨髄線維症患者について、治療効果および合併症の頻度とその程度を調査し、本邦における骨髄線維症に対する脾照射の実態を明らかにすることを目的とする。

5. 造血細胞移植

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に関する検討
様々な分子標的療法が開発・臨床応用され、多くの造血器腫瘍の治療成績は着実に向上している一方で、high-risk 骨髄異形成症候群では、同種造血幹細胞移植が最も有効かつ唯一の治療として盛んに施行されている。しかし、ここ 10 年間、その移植成績、特に高齢者における移植成績に有意な改善は認められていない。

高齢者 MDS に対する移植においては、血縁同胞も高齢となり、骨髄バンクや臍帯血バンクの造血幹細胞ドナーや保存臍帯血ユニットに依存することが多い。最近の法制化によって造血幹細胞供給事業の効率化が図られているが、その実態は明らかにされていない。患者、ドナーの高齢化が進行する中で、移植に必要な様々なリソースの最適化を図る必要がある。本研究では、現状での進行期 MDS の診断から移植までに至る clinical practice における実態を調査とともに、至適な移植適応症例の選択法について検討を加え、その移植成績向上に必要な因子を明らかにすることを目的とした。

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

再生不良性貧血の初期治療の決断のために必要となる情報として、免疫抑制療法における早期死亡の解析をメタアナリシスの手法を用いて行う。さらに免疫抑制療法と造血幹細胞移植の成績と比較する臨床決断分析を計画する。これらの研究成果を元にして、再生不良性貧血患者の移植適応について再考し、ガイドラインに反映させる。

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

岡山大学病院で行った MDS に対する同種造血幹細胞移植の成績を解析し、安全性と有効性を検討する。

特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

少子高齢化社会を迎えた日本では、HLA 適合同胞ドナーの確保が困難となり、移植が必要な患者に遅滞なく移植医療を提供する体制を整備する必要がある。HLA 半合致移植はこの目的に合致し、とくに移植後大量シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の日本人の骨髄異形性症候群/骨髄増殖腫瘍での安全性と有効性を検討する。

6. 小児科領域

先天性造血不全症候群の研究

小児の MDS は、頻度は低く診断は難しく予後は不良な症候群である。2009 年に開始された小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS 委員会による中央診断を用いた前方視的登録により、1000 例を超える小児例が把握された。小児の MDS の大きな特徴として、先天性疾患あるいは家族性疾患が多いことがあげられるが、新たなカテゴリーに属する疾患も明らかになってきた。本研究では病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進する。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、診療ガイドとして公表し、全国の医療機関で使用可能とすることにより、我が国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

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

小児 AA、MDS および CBFS は比較的まれな疾患であり、その診断は必ずしも容易ではない。そこで日本小児血液・がん学会において AA、MDS および CBFS を対象とした中央診断を行うことになった。

本邦における先天性角化不全症の臨床的遺伝学的特徴

先天性角化不全症(Dyskeratosis congenita(DKC))は網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症を伴う骨髄不全症(Bone marrow failure: BMF)で 10 歳前後までに約 80%以上の症例にこれらの特徴的身体所見が付随し BMF を発症する。遺伝型式は X 連鎖劣性遺伝が約 35%、常染色体優性遺伝が約 15%、常染色体劣性遺伝が数%に認められるが、残りの約 40%近くが型式不明である。DKC はその病態や臨床像が多彩であるが、これまでの DKC の臨床症例の蓄積は主に欧米が中心でアジア人においては少数の症例報告のみである。欧米人以外の人種における DKC の臨床的特徴やその原因遺伝子の頻度などは明らかになっていない。本研究は日本人における DKC の臨床的特徴、原因遺伝子の頻度などを明らかにすることが目的である。

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

小児期に発症する骨髄不全症候群には Fanconi 貧血(FA)など、遺伝性疾患が含まれるため、効率的な診断システムの構築と病態に合った移植方法の確立、さらに移植後の生活の質(QOL)の維持が重要である。以上につき、診断・治療の参照ガイドの改訂を含めて検討した。

B. 研究方法

本領域でわが国を代表する専門家に、研究分担者・研究協力者として全国から参加を得て、密接な連携のもとで全国規模の共同研究を推進した。全国の主要病院、日本血液学会、日本造血細胞移植学会、日本小児血液学会など関連諸学会の協力を得た。全国の施設から参加者を得て班会議総会を年 2 回開催した。

1. 再生不良性貧血(再不貧)・赤芽球腫

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

施設の倫理委員会では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。

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

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。

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

2014 年 8 月現在入力済みの 2008 年度から 2012 年度の臨床調査個人票を用いた。都道府県によりデータの電子入力状況十分でないため各年度の入力状況を都道府県別に確認し、入力率 (入力された受給者数 / 衛生行政報告例から得られる受給者数 (全数)) が 2009 ~ 2012 年度ともに 0.90 以上、2008 年度のそれが 0.80 以上の 13 都県 (岩手、茨城、栃木、群馬、東京、富山、福井、山梨、兵庫、山口、愛媛、熊本、沖縄) を解析対象とした。2008 年度医療受給者の 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後の受給継続の有無を確認し、2008 年度受給者のうち 2009 年度、2010 年度、2011 年度、2012 年度に受給している割合をそれぞれ 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後受給継続率として算出した。

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

「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」の登録例の中で、中央診断が再生不良性貧血 (AA) と診断された例は、異形成の無い群 (non-dys AA) と異形成を伴う群 (AA with miniD) に細分類されている。今回、この 2 群の臨床像を前方視的に調査した。中央診断は 2 名以上で行い、いずれかの診断に不一致があった場合は、共同検鏡により中央診断を確定した。

先天性角化不全症の新規原因遺伝子変異の探索
研究対象は、原因遺伝子が同定されていない特徴的身体的所見を伴う Hoyeraal-Hreidarsson syndrome (HHS) 症例、DKC 症例、もしくはテロメア長の短縮が認められた不全型 DKC 症例。目標症例数は

20 症例。これらの症例に対して DKC1、TERC、TERT、NOP10、NHP2、TINF2、TCAB1 といった既知の遺伝子変異のスクリーニングを日本医科大学生命科学センターの ABI Ion PGM™ シークエンサーもしくは、従来の direct sequence 法にて遺伝子解析を行う。新規遺伝子変異の探索は、上記のスクリーニングにおいて変異が同定出来なかった症例に対して、東京大学医学部附属病院・キャンサーボードの次世代シークエンサー Illumina 社 GAI1, GAI1x, HiSeq2000 を用いて全 exon シーケンスを行う。新規遺伝子が同定された場合は、そのバリデーションや機能解析を日本医科大学生命科学センターにて行う。

重症再生不良性貧血患者の改善に関連する要因
入力率、対象者数を考慮して、2010 年に新規申請して 2011 年に更新申請した 625 名、2011 年に新規申請して 2012 年に更新申請した 615 名、2012 年に新規申請して 2013 年に更新申請した 380 名の合計 1,620 名を解析母集団とした。の 3 群で性別、年齢に有意差を認めなかったことから、3 群をまとめて検討した。

解析母集団から、初年度に造血幹細胞移植療法を実施した者を除外した上で、初年度は Stage5 だったが次年度に Stage1 に改善した 45 名 (改善群) と、初年度は Stage5 で次年度も Stage5 のままだった 69 名 (不変群) を抽出して、両群の患者特性、臨床像、治療状況を比較検討した。

2. 溶血性貧血

本邦固有のエクリズマブ不応 PNH 症例の解析
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。

冷温保存検体におけるクームス試験陽転化の意義
当研究室へ 2012 年 ~ 2014 年の 3 年間に全国から精査依頼のあったクームス試験陰性溶血性貧血 374 例を対象とした。全症例について、特異的クームス試験 (IgG, IgA, IgM, C3b3d) と赤血球結合 IgG 定量を行った。検査の 1 年後に主治医に対して臨床診断と経過についてのアンケートをおこなった。

PIGA 変異によらない非典型的 PNH の解析
非典型的な症状を有する PNH 症例の遺伝子解析と症状の精査を行った。

3. 骨髄異形成症候群 (MDS)

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

IPSS-R 作製のために収集された症例データを日本人 (全体の約 3%) とその他とに分け、日本人 (アジア人) と欧米人 (コーカシアン) の種々のデータを比較解析した。その中からセンター効果を越えて有意差を持つものがないか検討した。

WT-1 の有用性に関する研究は、当科を受診した患者を対象に実施され、WT-1 の値と診断との関連を検討した。

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

本研究参加施設において新規に診断された再不貧、MDS、ならびに診断困難な血球減少症患者を前方視的に登録し、追跡調査を行った。骨髄の芽球比率が5%未満の症例については、骨髄・末梢血塗抹標本と病理組織標本のセントラルレビューを行った。登録時の臨床情報、セントラルレビューの結果、および、最大10年分の追跡情報は、ファイルメーカーを元に作成したデータベース内に一元的に管理した。

造血不全疾患における体内鉄代謝マーカーの解析
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。

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

WHO2008分類で診断されたPV 66例、ET 112例、PMF 23例を対象に、*JAK2*変異、*CALR*変異、*MPL*変異の陽性率を解析した。解析には我々のグループにおいて開発されたPCR法をベースとした検出技術を用いて既報の変異を検出するとともに、次世代シーケンサーによって上記3遺伝子上に未知の変異が見出されるか探索した。

骨髄異形成症候群の病期進行に関する解析

1) 骨髄単核球におけるCLEC-2、Pdpnの発現解析
CLEC-2は、主に血小板に発現する膜蛋白として知られるが、その他の血球を含めた生体内組織での発現分布については明らかにされていない。MDS、AML患者骨髄より得た単核球を表面抗原により分離し、造血細胞、造血支持細胞の各系統におけるCLEC-2、Pdpnの発現を定量的RT-PCR法、およびFACSにより解析した。

2) 造血支持細胞におけるCLEC-2の機能解析
CLEC-2は、ホモフィリックな結合、あるいはPdpnなど腫瘍抗原との結合を介して血小板を活性化する分子として報告されているが、MDS細胞、あるいは骨髄ニッチを構成する造血支持細胞における機能は明らかにされていない。骨髄ストローマ細胞株MS-5にCLEC-2を強制発現させた細胞株を樹立し、HSC/HPCsあるいは未分化なMDS細胞と種々サイトカイン存在下に共培養することで、培養後に得られた血球の特性を解析した。

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

当院で診断され文書による同意が得られたMDS患者より骨髄細胞、血漿、血清、末梢血単核球を採取し（N=32）、それぞれから全DNAを採取した。また同意の得られた正常人末梢血より、同様にDNAを採取した（N=14）。血漿、血清由来PB-cfDNAを用いてアガロースゲル電気泳動を行い、ゲル解析ソフトおよびAgilent Bioanalyzerを用いて定量解析を行った。また、MDS患者から得られた骨髄細胞由来ゲノムDNA及び血漿由来PB-cfDNAを用いて、illumina

MiSeq, TrSight Myeloid Sequencing Panelによるtarget sequencingを行った。変異解析は、illumina Variant Studio App, The Broad's IGVを用いて行った。また、個々の遺伝子変異の検出には、従来法のSanger sequence法（Dye terminator法）を行った。

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

2004年1月～2013年12月に名古屋医療センターで施行されたMDSに対する同種造血幹細胞移植を症例について、患者カルテより診療情報を取得することにより背景因子、移植成績の解析を行った。

鉄芽球性貧血の発症機序と治療法に関する研究
遺伝子解析研究については、所属施設の倫理委員会の承認を得る。主治医に患者本人もしくは保護者への説明・同意の取得がなされた上で、遺伝子解析を行う。

成人慢性好中球減少症におけるゲノム解析

成人の好中球減少症患者（好中球数1,500/ μ L未満）を対象に、末梢血および顆粒膜細胞を採取し、これらからゲノムDNAを抽出した。これらを用いて骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髄性白血病（AML）で異常がみられる遺伝子を中心に、次世代シーケンサーを用いたターゲット解析を行った。また大顆粒リンパ球白血病（LGL）で変異がみられるSTAT3についても解析を行った。

4. 骨髄線維症

本邦の原発性骨髄線維症の臨床像

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

骨髄線維症に対する脾照射

これまでに日常診療のなかで脾照射が実施された症例について、調査票を用いて後方視的に臨床情報の集積を行った。

5. 造血細胞移植

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

まず、最近の同種造血幹細胞移植の動向について、日本骨髄バンクおよび日本造血細胞移植データセンターの資料を用いて現状の移植の動向を検討した。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として進めるとともに、cross-sectionalな実態調査を準備した。前者は、MDSと診断され、同種造血幹細胞移植の施行を決定した20歳以上の患者を対象とする。試験登録後、下記に記載する項目に関する情報を前向きに収集する。移植後の情報は主に日本造血細胞移植学会（JSHCT）の移植登録一元管理プログラム（TRUMP）データを利用する。試験登録から1年以上移植非実施症例（移植前死亡、もしくは登録から1年以上移植実施できない場合）に関しては、移植非実施のまま1年が経過した時点で試験登録からそれ

までの経過に関する CRF を収集する。移植決断のタイミング、移植までの治療戦略、移植方法に関しては規定しない。移植実施症例では移植から 1 年を追跡期間とし、移植非実施症例では登録から 1 年を追跡期間とする。収集する情報は (1) 移植決定時の MDS subtypes と選択理由 (planned, ad hoc, deferred)

(2) 移植までの治療内容 (化学療法、AZA の使用の有無)、治療選択理由 (3) 移植決定時と施行時の HCT-CI で評価した臓器障害スコアの変化

(4) 移植施行時の MDS subtypes とその他の臨床像

(5) 移植を施行しなかった場合の理由 (6) 移植前治療による MDS の down staging 率、継時的に見た移植前 MDS subtypes および臓器障害 scores の変化と移植後生存率の相関を検討する。具体的な研究計画を図 1, 2 に示した。

移植を検討する高齢者 MDS の選択基準に関しては、2014 年にこれまでの HCT-CI スコアに年齢を加えた新たなスコアリングシステムが提唱された。今回は、HCT-CI スコアの validation に使用したデータセットを用いて、新規のスコアリングの妥当性についても検証を行った。

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研究計画を立案した。さらに、対象となる臨床研究の検索を行い、抽出された研究について綿密な調査に基づき、メタアナリシスに含めるべき研究の取舍選択を行った。

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

1999 年 1 月から 2014 年 12 月までに同種造血幹細胞移植を行った MDS 患者、計 61 症例を対象とした。

年齢中央値は 57 歳 (18-70 歳) で、男性 49 名、女性 12 名であった。病型 (FAB 分類) は RA 11 例、RARS 1 例、CMML 8 例、RAEB 41 例 (RAEB-1: 13 例、RAEB-2: 28 例) であった。幹細胞ソースは末梢血 19 例、骨髄 33 例、臍帯血は 9 例であり、19 例が血縁、42 例が非血縁であった。移植前処置は骨髄非破壊的 (RIC) が 49 例と 8 割を占め、骨髄破壊的 (MAC) は 12 例に留まった。移植時病期は寛解 10 例、非寛解 30 例で、無治療で移植は 21 例であった。

特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

2013 年 5 月より全国多施設共同第 II 相試験として、移植後大量シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植の安全性と有効性の検討 JSCT-Haplo13 試験、2014 年からは JSCT-Haplo14 試験を実施した。この中で、慢性骨髄単球性白血病 (CMML) 1 例、骨髄異形成症候群由来白血病 (MDS-AML) 1 例で本法を用いた移植を実施した。

6. 小児科領域

先天性造血不全症候群の研究

小児血液・がん学会が 2009 年から行ってきた小児 MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された 1000 例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから遺伝性骨髄不全症候群と診断された小児例について検討を行った。

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

中央診断事務局を名古屋大学小児科に設置した。AA、MDS、および CBFS が疑われる症例が発生した場合は、各施設から事務局に連絡をもらい、登録番号を発行した。レビューは骨髄および末梢血塗抹標本を 2 施設 (名古屋大学小児科、聖路加国際病院小児科) で、骨髄病理標本を 1 施設 (名古屋第一赤十字病院病理部) で行った。

本邦における先天性角化不全症の臨床的遺伝学的特徴

本邦における臨床的に DKC が疑われた症例、DKC 以外の先天性骨髄不全症が否定的なテロメア長の短縮化を認めた家族性 BMF、免疫抑制療法に不応性 BMF でテロメア長の著明な短縮化を認めた症例、BMF を合併した家族性肺線維症の症例を対象とした。診断に関しては、皮膚の網状色素沈着、舌白斑症、爪の委縮のいずれかの身体異常とテロメア長の短縮を有する骨髄不全症候群を DKC の疑い症例とし、またそれ以外の症例を不全型 DKC 症例とした。

テロメア長解析はサザンプロット法の TeloTAGGG kit (ロッシュ社)、flow-fluorescence in situ hybridization (flow-FISH) 法の Telomere PNA kit (ダコ社)、Real time PCR 法を用いた。既知の遺伝子変異解析は、従来のサンガー法以外に一部の症例に関しては次世代シーケンサーにおける exon シークエンスならびにゲノムコピー数解析を用いた。

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

東海大学小児科・細胞移植科にて、先天性および後天性再生不良性貧血に対し、1985 年 6 月より 2001 年 11 月までに同種骨髄移植を受け、妊娠、拳児に至った 10 例について前処置などの移植条件を検討した。調査方法は既存資料による後方視的解析で行った。

FA 患者における ALDH2 の遺伝子解析は従来より継続しており、骨髄不全の発症時期、造血細胞移植の経過を検討した。

(倫理面への配慮)

全国規模の臨床情報の調査にあたっては、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、患者の人権擁護と個人情報保護の観点から資料の収集と取り扱いに十分留意する。公費負担対象疾患の臨床調査個人票データの取り扱い保管は、評価委員会の勧告に従う。前方視治療研究、病態研究では、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、研究者の所属施設毎に施設内倫理審査委員会に諮り、事前に承認を得る。その他の医学研究あるいは患者検体の収集と利用に関しては、十分な説明の上、患者の自由意思による同意 (インフォームド・コンセント) を取得する。ヒト遺伝子解析研究に該当する場合は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。治療研究に伴う健康被害対策としては、班研究者は医師賠償責任保険に加入する。研究の進行中に遭遇した重大な健康危険情報に関しては、研究代表者を通じて速やかに報告することを周知徹底する。

また実験動物を用いた研究については、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」に基づき、動物愛護の観点から適切な対処法を講ずるなど、所属施設の動物実験指針規定に沿って行う。

他にも、研究活動の公開性に配慮し、研究成果発表の場である班会議総会については、班研究者以外に関心をもつ他の研究者などにも広く通知するほか、患者支援団体への案内も行う。

C. 研究結果

1. 再生不良性貧血(再不貧)・赤芽球癆

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

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。

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

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は142.1ヵ月、147.8ヵ月であった。これら3病型の生存期間は有意差がなかった。

再発に免疫抑制療法の効果と初回寛解導入療法の奏効と比較すると、特発性および胸腺腫関連赤芽球癆において、再発時に治療の奏効率が低下することが判明した。

単変量解析により死亡リスク因子として寛解導入療法に対する奏効が抽出され($p=0.002$)、病因には有意差を認めなかった。免疫抑制療法有効例における死亡リスクとして貧血の再燃が抽出された($p<0.001$)。治療奏効および寛解後の再燃はいずれも時間依存性変数であるためMantel-Byar 法による生存時間分析を行ったところ、寛解導入療法に対する奏効および寛解後の再燃はいずれも生存時間に影響を与えていることが明らかにされた。

死亡は22例に観察され、死因は感染症7例、臓器不全7例、胸腺腫の進行1例、悪性腫瘍2例、糖尿病1例、脳血管障害1例、不明3例であった。

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

2008年度受給者の解析対象数は、2,357(男989、女1,368)であった。新規・更新別では、新規313、更新2,044であった。

表1に2008年度受給者の受給継続率を示した。全体の受給継続率は、1年後82.3%、2年後75.4%、3年後

66.5%、4年後60.8%であった。受給開始後1年で継続率は大きく低下し、その後は緩やかに低下していた。性別にみると、4年後継続率は男55.8%、女64.4%と、女が男に比べて高かった。観察期間が長くなるほど性差が拡大していた。年齢別では30歳代~60歳代で継続率が比較的高かった。重症度分類stage 1,2,3,4,5で、4年後継続率は、それぞれ64.0%、68.6%、54.1%、48.0%、28.3%であり、重症度が高いほど継続率は低かった。新規受給者の継続率は更新受給者に比べて低かった。新規の継続率は、1年後69.3%、2年後59.4%、3年後52.4%、4年後46.6%であり、受給開始後1年で継続率は大きく低下し、その後は緩やかに低下していた。

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

2004年3月から2014年3月の期間に「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」に登録され中央診断が再生不良性貧血と診断された57例を対象とした。

1. 細胞形態学的評価

各系統の異形成はWHO分類の基準にしたがい、10%以上で陽性とした。AAの14例は1系統に異形成を認めた。異形成の系統は全例が赤芽球系であった。2系統に10%以上の異形成を認めた例はなかった。AAはnon-dys AA 43例とAA with miniD 14例に細分類できた。

2. non-dys AA と AA with miniD の臨床像の比較

1) 診断時臨床像

2群の性($p=0.81$)、診断時年齢($p=0.49$)、に有意差を認めなかった。染色体所見の得られた中で、染色体異常の保有はnon-dysAA群が3例(8.3%)、AA miniD群は4例(28.6%)で、AA with miniD群に多い傾向があった($p=0.06$)。重症度では、non-dysAA群では重症は15例(35.7%)、非重症は27例(64.3%)、重症度不明は1例であった。AA with miniD群では重症は5例(35.7%)、非重症は9例(64.3%)であった。両群の重症度に有意差は認められなかった($p>0.99$)。

2) ISTに対する反応性

ISTは25例に行われた。ISTに対する反応性に関して、評価可能な情報が得られたのは、non-dys AA群17例、AA with miniD群6例であった。ISTに対するresponderはnon-dys AA群は14例(重症例:5例、非重症例:9例)、AA with miniD群は6例(重症例:4例、非重症例:2例)であった。両群のISTに対する反応性に有意差は認められなかった($p=0.27$)。

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を用いた新規遺伝子変異の探索

既知の遺伝子変異がサンガ法や次世代高速シーケンサーにて同定されなかった症例に関して現在新規の遺伝子変異の探索を行っている。現時点では表1に示す新規遺伝子変異の候補が抽出されている。

1. DNAヘリカーゼ遺伝子群の変異

DNAヘリカーゼ遺伝子であるWRN変異を1症例に、RECQL4変異を3症例に、PIF1変異を2症例に、BLM

変異を2症例に、RTEL1変異を3症例に認めた。RTEL1変異の2症例(症例14、15)は、母にRTEL1 102+1G>Aのヘテロ変異が認められ、症例においては102+1G>AとF709Lの両アレルに変異があると考えた。その他の変異はすべてヘテロ変異であった。しかし症例6に関してはヘテロのBLM変異とPIF1変異を、症例11に関してはヘテロのWRN変異とRECQL4変異を認めている。

2. テロメラーゼ複合体遺伝子群の変異

テロメラーゼ複合体遺伝子群のひとつであるTEP1変異を2症例に認めた。1症例はnonsense mutationで1症例はframeshift mutationであった。

3. Shelterin複合体遺伝子群の変異

Shelterin複合体遺伝子群のひとつであるACD(TPP1)に変異を認めた。変異部位はShelterin複合体を形成しDKCの原因遺伝子変異を認めるTINF2との結合ドメインであった。

4. その他

毛細血管拡張性運動失調症の原因遺伝子でDNA損傷修復反応の重要な機能を有するATMのヘテロ変異を1症例に、顔面の奇形、免疫不全、網状皮斑、低身長を症候とするFILS syndromeの原因遺伝子として同定されたDNAポリメラーゼの機能をもつPOLEのヘテロ変異を1症例に認めた。

重症再生不良性貧血患者の改善に関連する要因

1. 患者特性

改善群と不変群とで新規申請年の分布には有意差を認めなかった。男性割合は改善群60.0%、不変群50.7%で有意差を認めなかった。年齢(平均±標準偏差)は改善群31.4±25.5歳、不変群57.2±22.1歳で有意差を認めた(二標本t検定:p=0.000)。住所(都道府県)、出生都道府県ともに不変群の方が西日本に多い傾向が認められた。特に不変群の1割以上が九州・沖縄だったのに対して、改善群には九州・沖縄はいなかった。

日常生活状況(正常、やや不自由であるが独力で可能)は改善群83.7%、不変群82.5%で有意差を認めなかった。血液疾患の家族歴(有り)は両群とも1名のみであった。病型(特発性)は改善群93.2%、不変群92.8%で有意差を認めなかった。

2. 初年度の症状及び所見

初年度の自覚症状3項目および血液生化学3項目は改善群と不変群とで有意差を認めなかった。初年度の末梢血検査所見では、白血球数は改善群が不変群よりも有意に多かった(Mann-WhitneyのU検定:p=0.031)。一方、好中球百分率は不変群が改善群よりも有意に高かった(Mann-WhitneyのU検定:p=0.009)。但し、好中球数は有意差を認めなかった。それ以外の検査項目も改善群と不変群とで有意差を認めなかった。初年度の骨髓生検所見は、両群とも全員が低形成だった。造血細胞の形態異常(なし)は改善群90.7%、不変群94.0%で有意差を認めなかった。骨髓染色体検査(正常)は改善群92.0%、不変群97.4%で有意差を認めなかった。Ham試験は大部分が未施行だった(改善群87.2%、不変群86.0%)。

3. 初年度の治療状況

初年度の治療状況の中で、アンドロゲン療法は不

変群が改善群よりも施行率が高い傾向が認められた(Fisherの直接法:p=0.067)。それ以外の無治療で経過観察、免疫抑制療法、成分輸血、サイトカイン類の施行率は改善群と不変群とで有意差を認めなかった。

2. 溶血性貧血

本邦固有のエクリズマブ不応PNH症例の解析

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シングした。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10⁻⁶M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探したところ、白人(ブリティッシュ)100例とメキシコ原住民90例には検出されなかったが、中国漢民族120例中1例において検出された。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。

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374例中72例が、4に数日保存後のクームス試験で陽性を示した。IgG陽性13例、IgA陽性5例、IgG+IgA陽性1例、IgM陽性3例であった。補体のみ陽性であった50例とクームス陰性のままであった302例について1年後の臨床診断を見ると、AIHA81例、非AIHA83例であった。AIHA症例の内訳は温式77例、寒冷凝集素症(CAD)4例で、補体クームス陽転例20例の内訳は、温式AIHA14例、CAD1例、非AIHA5例であった。すなわち、補体クームス陽転例の75%がAIHAと診断された。補体クームス陽転温式AIHA14例とクームス陰性温式AIHA63例の臨床データを比較すると、補体クームス陽転例で網赤血球比率と貧血は有意に高値であり、赤血球結合IgGは補体クームス陽転例で高い傾向にあった。採血時の抗凝固剤(EDTAもしくはヘパリン)

間での有意な陽転率の違いは認められなかった。

PIGA 変異によらない非典型的 PNH の解析

PIGT 変異による PNH 症例を見いだした。本症例は、血管内容血に加え、じんましん、頻回の好中球遊走性髄膜炎といった特異症状を伴っていた。

3. 骨髄異形成症候群

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

IPSS-R で収集された様々な臨床データを欧米人、日本人において比較検討したところ、いくつかの因子において両群間に有意差が見られた。下記はその一部である。

(1) 年齢、(2) 染色体以上 del15q 頻度、(3) 染色体 del16q 頻度、(4) 血小板数、(5) 好中球実数、(6) IPSS および IPSS-R におけるリスク群、(7) 全生存期間など。

いずれも $P < 0.005$ で統計学的有意差を認めた。しかし、欧米人と日本人の差、欧米センター間でのデータの差、日本データベース間の差を比較するとそれぞれのパターンは異なっていた。

低リスク MDS では一般に異形成は軽度であり、診断に苦慮する症例も少なくない。WT1 mRNA は、AML や MDS で高発現することが報告されている。MDS では病期の進展にしたがって WT1 mRNA の発現が高くなること示されており、MDS の診断、経過観察に用いられている。しかし、WT1 mRNA が MDS と他の造血不全症との鑑別に有用であるかどうかについては、症例が少なく、十分な検討が行なわれているとはいえない。今回、MDS56 例とその他の造血不全症 47 例において骨髄の WT1 mRNA 発現を後方視的に比較検討したところ、有意差を認めた。低リスク MDS や、低形成 MDS でも有意差を認めた。WT-1 mRNA は MDS の鑑別診断の一助となりうる可能性がある。

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

(1) 症例登録とセントラルレビュー

2014 年には 34 例の登録があり、累計で 315 例の登録数となった。このうち 2015 年 1 月までに 294 例の中央診断が行われた。内訳は、再不貧が 62 例、MDS 191 例、急性骨髄性白血病 10 例、意義不明の特発性血球減少症 (idiopathic cytopenias of undetermined significance, ICUS) 9 例などとなっている。中央診断においても診断不能または診断保留となったものが 17 例あり、このうち 7 例は標本不良とされた。再不貧の診断時年齢中央値は 57.5 歳、男女比は 1 対 1.07 とほぼ半々で、診断時の病期は軽症が 11 例、中等症 17 例、やや重症 12 例、重症 17 例、最重症 5 例であった。発作性夜間血色素尿症 (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 型血球は、調べられている 34 例中 21 例 (62%) で検出された。染色体異常は 10 例に認められ、このうちクローン性の定義を満たすものは、-Y が 3 例、-X が 1 例、del(20q) が 1 例、add(1p) と add(13q) の 2 つの異常も有する症例が 1 例であった。

FAB 分類で MDS に該当する症例は 198 例あり、これらの発症年齢の中央値は 68 歳で、男女比は 1.8 対 1 と男性に多かった。これらの WHO 分類での病型の内訳は、RCUD 36 例、RCMD 79 例、RAEB-1 が 23 例、RAEB-2 が 17 例、MDS-U が 11 例、CMML が 8 例などであった。このうち抗がん剤または放射線治療歴が 29 例 (15%) でみられた (治療関連 MDS)。PNH 型血球は、調べられている 35 例中 11 例 (31%) に検出された。染色体異常は、調べられている 195 例中 105 例 (54%) で認められた。3 個以上の異常を伴う複雑核型は、特発性の MDS の 16 % にみられたのに対し、治療関連 MDS では 30 % と高頻度であった。4 個以上の異常を伴う高度複雑核型では、そのほとんどで極めて予後不良とされるモノソーマル核型を認めた。

(2) 追跡調査研究

診断から 1 年以上を経過して登録された症例は、前方視的研究の趣旨に鑑みて、追跡調査から除外した。また、診断から 4 週未満で転医などのために追跡終了となった症例も、追跡調査の対象から除外した。これらを除くと、2014 年末時点で 247 例についての追跡情報が得られている。

再不貧では、追跡情報の得られた 47 例のうち、30 例 (64%) で免疫抑制療法、3 例で同種造血幹細胞移植が行われていた。生存者の追跡期間中央値が 2 年で、2 年生存率は 90% 以上と良好であった。

MDS では、追跡調査適格は 160 例で、生存者の追跡期間中央値は 2 年であった。改訂国際予後スコア化システム (Revised International Prognostic Scoring System, IPSS-R) による MDS の予後解析では、5 つのリスク群で生存曲線がきれいに分離された。生存期間中央値は、Intermediate 群で 49 ヶ月、High 群で 19 ヶ月、Very high 群で 11 ヶ月であった。

IPSS-R で High および Very high に該当する高リスク MDS の治療に関する解析を行った。4 週間以上の追跡情報のある高リスク MDS の 43 例のうち、診断から 6 ヶ月以内に 11 例でアザシチジン、6 例で造血幹細胞移植、4 例で通常量の抗がん剤治療が行われていた。65 歳以下の高リスク MDS の 26 症例中、最終的には 18 症例 (69%) で造血幹細胞移植が行われていた。診断から移植までの期間の中央値は 229 日で、移植後の死亡の多くは 1 年以内に見られた。66 歳以上の高リスク MDS では、生存期間中央値が 9 ヶ月で、2 年以上の生存者は見られなかった。

造血不全疾患における体内鉄代謝マーカーの解析

全国の参加施設より 63 例の症例登録があった。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 μ g/dL、トランスフェリン飽和度 (Tsat) 39.4%、NTBI 0.75 μ M、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($p=0.072$)。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。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。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(rs)は0.34であり相関は軽度であった。

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。NTBIの有意な低下は、AA, MDS共に認められた。

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

JAK2変異陽性の割合はPV 64例(97%)、ET 61例(54.5%)、PMF 11例(47.8%)であった。CALR変異はET 22例(19.6%)、PMF 7例(30.4%)、MPL変異はET 7例(6.3%)、PMF 1例(4.3%)で認められた。また、ETの患者においてJAK2変異とMPL変異の両方を有する症例と、JAK2変異とCALR変異の両方を有する症例がそれぞれ1例ずつ認められた。PCR法でJAK2, CALR, MPL変異が全て陰性であったtriple-negative症例は、JAK2, CALR, MPLの全エクソンをシークエンスした結果においてもすべて陰性であった。Triple negative症例はET 22例(19.6%)、PMF 4例(17.4%)で認められた。

骨髄異形成症候群の病期進行に関する解析

1) MDS, AML患者骨髄におけるCLEC-2, Pdpnの発現健全人、および低リスクMDS患者骨髄を用いた解析

では、巨核球、および血小板にCLEC-2の強い発現を認めた。造血幹細胞分画におけるCLEC-2の発現は認めなかったが、前駆細胞分画では一部の細胞に強い遺伝子発現を認め、FACSにて細胞表面での発現を確認した。一方、間質細胞ではCLEC-2の発現は認めず、また、造血細胞、間質細胞いずれにおいてもPdpnの発現は認めなかった。高リスクMDS、およびAML(MDS overt AMLを含む)患者骨髄では、症例間で発現量に差は認めるものの、未分化な細胞分画にCLEC-2の発現を認めた。また、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。

2) 造血支持細胞におけるCLEC-2が造血細胞の増殖、分化に及ぼす影響
CLEC-2を発現しない骨髄ストローマ細胞株MS-5に、MockおよびCLEC-2をレトロウイルスを用いて遺伝子導入し、CLEC-2の発現量の多い(high)、あるいは少ない(dim)株を樹立した。各細胞株と造血細胞をSCF, FL, TPO存在下で7日間共培養した結果、正常HSC/HPCsではMock, dim, highとCLEC-2の発現量が多くなるに従い、生じる血球数が有意に減少し、増殖抑制を認めた。表面抗原上は、未分化な細胞の有意な減少と、顆粒球系、単球系マーカー陽性細胞の増加を認め、骨髄球系への分化が促進していると考えられた。一方MDS細胞では、MS-5におけるCLEC-2の発現量が多くなるに従い、未分化な細胞が維持され、生じる血球数も有意に増加した。

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

PB-cfDNAの濃度解析では、MDS患者血漿由来PB-cfDNAは正常人血漿由来に比べて有意に高いことが確認され($p=0.0405$)、また国際予後分類(IPSS)高リスク群(Int-2, High)における血漿PB-cfDNAの濃度は、低リスク群(Low, Int-1)に比べて有意に濃度が高いことが示された($p=0.0339$)。また、同一症例の同時期に採取された骨髄細胞と血漿PB-cfDNAを用いたTarget sequence法による複数症例における遺伝子変異解析では、骨髄細胞由来DNA及びPB-cfDNAより同様の遺伝子変異(CDKN2A(H66R), U2AF1(S34Y), SETBP1(D868N, I871T), TP53(R175H)など)が確認された。

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

期間中、初回同種造血幹細胞移植を受けたMDSおよびMDSから進展した白血病患者数は13例であった。診断時RAEB-2の患者の全例が移植時白血病化していた。白血病の状態に移植した6例全例が移植前に化学療法を受けていたが、寛解に至ったのは2例のみであった。他にアザシチジンの治療を受けた患者も2例あったが、いずれも無効であった。診断時IPSSでIntermediate-2以上の患者10例のうち、途中で通院を自己中断した1例を除く9例の移植までの中央値は145日であった。移植後2年の全生存率は43.3%であった。白血病状態に移植した症例とそれ以外の症例とでは、全生存率に大きな差を認めなかった。本解析の時点で5例が生存しており、8例が死亡していた。急性GVHDや肺合併症といった治療関連死亡が7例であり、原疾患の再発・悪化による死亡は1例の

みであった。治療関連死亡例のうち4例が移植後100日以内に死亡していた。

鉄芽球性貧血の発症機序と治療法に関する研究
本邦の遺伝性鉄芽球性貧血では、赤血球系細胞におけるヘム合成系の初発遺伝子である ALAS2 遺伝子の変異が最も高頻度で認められた。ALAS2 が合成する ALA を人為的に ALAS2 の発現を低下させた iPS 由来赤血球細胞株に投与したところ、ミトコンドリアフェリチンの低下、ヘモグロビン合成の促進が認められた。さらにこの ALA の取り込みは SLC36A1 を介していることが明らかになった。

成人慢性好中球減少症におけるゲノム解析

患者背景：成人慢性好中球減少症13例から試験登録の同意が得られた。うち2例が好中球数最低値が500/ μ L未滿の重症であり、5例が1,000/ μ L未滿の中等症であった。3例に家族歴がみられた。また2例は周期性の好中球減少症を呈していたが、家族歴はなかった。

STAT3 遺伝子解析：好中球減少の原因として、顕在化していない LGL の存在を仮定し、LGL で高頻度に変異がみられる STAT3 について次世代シーケンサーによる変異解析を行った。現在までに12例を解析したが、変異は認められなかった。

MDS・AML で変異がみられる遺伝子の網羅的解析：計32遺伝子について、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析を行った。

4. 骨髄線維症

本邦の原発性骨髄線維症の臨床像

273施設より計718例の原発性骨髄線維症の新規症例を集積した。発症年齢中央値は66歳、男女比は2.0:1である。Hb 10g/dl未滿の貧血を68%に、血小板数10万/ μ L未滿を35%に、50万/ μ L以上を12%に認めた。末梢血への芽球の出現は57%に認めている。JAK2 変異の検索は185例に施行されており、変異が52%に認められた。生存期間の中央値は3.9年であり、3年生存率は59.0%であった。死因は感染症、白血化の順に多く見られた。

国際予後スコアリングシステムを用いて1999年以降2014年までに前向きに経過観察している本邦の原発性骨髄線維症の予後を診断時のリスク因子を用いて分類した。DIPSS-Plus (Dynamic International Prognostic Scoring 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。

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5Gy(範囲:2-10.8Gy)、分割回数は中央値8分割(範囲:5-10Gy)で実施され、一回の線量は中央値0.5Gy(範囲:0.2-1.8Gy)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/ μ L)(46%)、好中球減少(<500/ μ 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

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Sorrow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未滿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。

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。

骨髓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GVHD4例、呼吸不全3例、TMA1例、VOD/SOS2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。

特異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、骨髓、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

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。

小児再生不良性貧血、骨髓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。骨髓不全症は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。

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 ± 2.419 vs HHS 0.8333 ± 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 $1000/\mu\text{l}$ 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 $20000/\mu\text{l}$ 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 $1000/\mu\text{l}$ 以下は1/3(33.3%)症例のみ、血小板数 $20000/\mu\text{l}$ 以下も1/3(33.3%)症例のみに認められたのに対して、 $\text{Hb}7\text{g/dl}$ 以下は2/3(66.7%)症例に認められた。

骨髓検査に関しては、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 症例は骨髓異形成症候群、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 ± 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 7g/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はなかった。骨髓検査に関しては、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。

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、拳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髓であった。移植前処置は全身放射線照射 (TBI) あるいは放射線胸腹部照射 (TAI) ($6 \sim 8 \text{ Gy}$) + 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^2) + CY (200 mg/kg) + ATG (10 mg/kg) が 1 例、Flu ($150 \sim 180 \text{ mg/m}^2$) + 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髓不全を発症し、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、いずれも骨髓不全と 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

骨髓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 をタイプ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プ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。

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、適切なマネージメントによって予後が改善するかどうかを明らかにするためには前向き登録試験研究が必要である。

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ージュすることにより、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られる。

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。

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、骨髄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で骨髄が低形成の場合は、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への移行に関する追跡調査が必要である。

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

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

しこれまでのRTEL1変異を認めた症例の大多数はDKCの重症型であるHHSであるのに対して、今回我々が発見した症例14、15はともに不全型DKCの臨床像を示している。現時点では明らかになっていないが、RTEL1の変異部位による機能差が臨床像の違いに関与をしている可能性があり今後の機能解析の結果が待たれるところである。

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

新規の原因遺伝子として有望と考えられるテロメラー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。

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

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。

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。

PIGA 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

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。

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す治療法であるが、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。

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 $0.4 \mu\text{M}$ 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ないものの、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。

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。

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。

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が腫瘍由来で有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。

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、そのため骨髄破壊的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的前処置法の確立は重要な課題である。

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。

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

本邦の原発性骨髄線維症の臨床像

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

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

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。

特異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。

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。非再発死亡率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。

特異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

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。

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。

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異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。

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/m² 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

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。

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。

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。

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。

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

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

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。

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。

PIGA 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

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。

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。

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。

我が国における骨髓増殖性腫瘍患者の変異スペクトラム解析

我が国における骨髓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。

骨髓異形成症候群の病期進行に関する解析

MDS 細胞、および骨髓間質細胞の一部に *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。

骨髓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 の骨髓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 は骨髓に変わる低侵襲な代替ソースとして有用である。

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

骨髓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。

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。

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. 骨髓線維症

本邦の原発性骨髓線維症の臨床像

本邦の原発性骨髓線維症 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/ μ L、芽球 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のある移行期の診断に有用である。

骨髓線維症に対する脾照射

本邦では、骨髓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

骨髓異形成症候群(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。

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。

骨髓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。

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髓異形性症候群/骨髓増殖性腫瘍に対し、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

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 例が遺伝性骨髓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。

小児再生不良性貧血、骨髓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、本邦で発生する骨髓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。

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。

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。新生児期発症の骨髓不全症候群では 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., Nakauchi 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.: Cytogetics 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, Eda Hiro 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, Eda Hiro 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, Eda Hiro 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, Eda Hiro 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, Matsubishi 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] 骨髓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: 骨髓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 scale 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- γ /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, Kondo 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)に関する新知見、*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

- 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, Mitsui N, Asou N: Long-term treatment with azacitidine induced a complete remission a

nd improved myelofibrosis in an MDS with myelofibrosis (MDS-F) patient.; The 5th JS H 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 AML1-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 aplasti

- c 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(ダブソン)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, Eda Hiro 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 burden 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, Eda Hiro 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
 - Eda Hiro 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 dependence 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, Ashida 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, Mitsui 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 FLT3 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. 骨髄スメ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. 骨髄スメア標本とパイロシーケンス法を用いた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 , Tatsuhiro 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 Suzuki, Issay Kitabayashi, Hideo Yagita, Ryoichiro Kageyama, Shigeru Chiba . Hes1 suppresses Acute Myeloid Leukemia Development in Conjunction with FLT3 Repression . The 5th JSH 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, Yu Matsuzaki, Kenji Matsushita, Garry Nolan, Masayuki Yamato, Robert Negrin Shigeru Chiba . Monopotent Megakaryopoietic 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 mutation 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, Tastyu 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 , Tatsuhiro 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

- o 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 Ameliorate Disease Severity. 56th American Society of hematology 20141206 SanFrancisco
 - Taiga Kuroi, Sachiyo Okamoto, Kyosuke Sasaki, 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, Hirotohi Sakaguchi, Kenichi Yoshida, Miharuru 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, Itou 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, 201

4, 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);
pnhsg.jp

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

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