

2015/0083A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

特発性造血障害に関する調査研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 荒井 俊也

平成28(2016)年5月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

特発性造血障害に関する調査研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 荒井 俊也

平成28(2016)年5月

目次

I. 総括研究報告書		
特発性造血障害に関する調査研究	荒井 俊也	3
資料1 班員構成および研究領域		19
II. 分担研究報告書		
1. 骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査	小澤 敬也	23
2. 発作性夜間ヘモグロビン尿症の疫学調査と診断・治療の標準化に向けた研究	金倉 譲	25
3. 再生不良性貧血における HLA-A アレル欠失血球検出の臨床的意義	中尾 眞二	28
4. わが国の原発性骨髄線維症の臨床像	赤司 浩一	31
5. 後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究	廣川 誠	33
6. 我が国に見られる骨髄異形成症候群の特徴に関する研究	宮崎 泰司	35
7. 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	高折 晃史	37
8. 造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討	岡本 真一郎	42
9. 先天性造血不全症候群の研究	中畑 龍俊	45
10. 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	神田 善伸	49
11. 再生不良性貧血の重症度分布の変化—臨床調査個人票の解析—	太田 晶子	51
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		59
IV. 研究成果の刊行物・別刷		75

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「特発性造血障害に関する調査研究」
総括研究報告書

研究代表者：荒井 俊也（東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科・講師）

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。

再生不良性貧血の領域では、後天性再生不良性貧血で検出される HLA-A アレル欠失白血球 (HLA-LLs) の臨床的意義を明らかにするため、臨床検体を用いて HLA-LLs の有無を評価した。50 例が HLA-LLs 評価後に ATG・シクロスポリンによる免疫抑制療法を受けており、奏効率は、HLA-LL (+) 8 例が 100%、HLA-LL (-) 23 例が 52.2% (P=0.033)、HLA-LL が解析できなかった 19 例では 63.2% であった。免疫抑制療法後 2 年の failure-free survival (FFS) はそれぞれ 100%、52.2% (P=0.018)、63.2% (P=0.022) であった。HLA-LL の存在は、免疫抑制療法に対する高反応性と高い FFS を予測するマーカーであることが示唆された。また、再生不良性貧血の年齢分布、重症度分布の経年変化を明らかにすることを目的に、2003～2013 年度の臨床調査個人票を分析した。新規および更新受給者ともに、2003～2008 年度に比べて 2009～2013 年度では、高齢者の占める割合が増えていた。新規受給者では、2003～2008 年度に比べて 2009～2013 年度では、重症度分類 Stage1-2 の割合が増えていたが、更新受給者では変化はなかった。また、重症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メタアナリシスを実施し、ウサギ ATG はウマ ATG と比較して早期死亡リスクが高いという知見を得た。赤芽球癆の領域では、これまでに作成された病因別の赤芽球癆診療の参照ガイドによって後天性慢性赤芽球癆の予後を改善したかどうか評価するための本邦における後天性慢性赤芽球癆の前向き観察研究を計画した。

溶血性貧血の領域では、発作性夜間ヘモグロビン尿症に関して、1) 疫学調査、2) 診断と治療の標準化を中核として研究を行った。疫学は PNH Global Registry に参加し、「PNH 診療の参照ガイド」、「PNH 妊娠の参照ガイド」、「PNH 周術期管理の参照ガイド」を、作成・改訂した。また、平成 27 年 1 月より新たに施行された指定難病医療費助成制度における、PNH の臨床調査個人票の改訂、重症度分類の設定を行った。

骨髄異形成症候群(MDS)の領域では、MDS の予後予測システムである改訂国際予後スコアの意義について、集積された症例を用いて日本人と欧米人での違い、特に染色体異常の意義について検討した。その結果、統計学的に有意差をもって差のある核型が見られ、MDS の背景には人種による差が存在する可能性が示された。また、再生不良性貧血（再不貧）と MDS の臨床像と治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、これらの疾患の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューを継続した。平成 27 年 12 月までの通算登録症例数は 342 例で、このうち骨髄芽球が 5%未満の症例については末梢血標本および骨髄標本のセントラルレビューを行った。また、登録された症例について毎年追跡調査を実施し、最終診断が MDS の症例について中間解析を行った。その結果、本邦においても改訂国際予後スコア化システム (IPSS-R) が予後の予測に役に立つことと、造血幹細胞移植はおもに IPSS-R で High risk 以上の患者に実施されていることが示された。

骨髄線維症の領域では、わが国の原発性骨髄線維症 780 例の臨床情報を集積、解析した。

生存期間の中央値は3.9年で、3年生存率59%である。国際的な予後スコアリングシステムであるDIPSS-Plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)は、わが国の症例においても、診断時および経過中の任意の時点において予後不良群の抽出が可能で、予後指標として有用であった。

造血幹細胞移植の領域では、造血不全では50歳以上の患者に対する同種造血幹細胞移植の件数が増加しており、限られた社会のリソースを有効に使い、移植後後期合併症なく社会復帰できる症例を選択する指標と、至適な時期に移植を施行する支援体制を構築することが求められている。これらの課題について検討を加えた。

小児科領域では、先天性造血不全症候群に対する中央診断システムを通じた疫学的検討から病態の把握を行った。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1300例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは685例(53%)、進行期MDSまたはAMLと診断されたものは132例(10%)、JMMLが大部分を占める骨髄増殖性疾患は143例(11%)、その他の貧血は105例(8%)、血小板減少は80例(6%)、好中球減少は38例(3%)、その他が117例(9%)であった。一方、1999年7月から2014年8月の間に小児血液・がん学会に登録され二次性MDS/AMLと中央診断されたものは40例あり、今回その詳細を調査した。性差はなく、発症時年齢中央値は11.7歳で、先行するがんからの期間の中央値は3.6年だった。先行がんの内訳は固形腫瘍19例、造血器腫瘍15例、脳腫瘍5例で、髄芽腫と骨肉腫の治療後に発症した例が1例あった。芽球増加を伴う病型が65%を占め、全体の82%に何らかの染色体異常を認めた。31例に造血細胞移植が行われ、全体の5年全生存率は53%であった。死因としては治療合併症が最も多かった。二次性MDS/AMLの一層の予後の改善には移植合併症の軽減と新規薬剤の導入が必要と考えられた。

研究分担者

小澤 敬也

東京大学医科学研究所・附属病院長 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

廣川 誠

秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学 教授

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 准教授

療法を確立するとともに、難治性症例の病態解明と標準的治療の確立に取り組む。再不貧患者にみられる HLA-クラス I 欠失血球の解析を HLA-B アレルに広げ、免疫抑制療法に対する反応性との関係を明らかにする。再不貧と MDS について一元的な多施設症例登録と中央診断制度を継続し両疾患の臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、ならびに標準的治療法の開発のための基礎資料とする。より良い治療戦略策定のため国内症例と海外症例の臨床的予後因子を比較検討する。これまで継続してきた 16 年間の前方視的症例登録を継続するとともに、治療実態の把握が可能な登録システムを構築する。また本領域では新規治療法が数多く登場しつつあるため、本研究では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。具体的には発作性夜間血色素尿症に対する補体阻害薬の使用法・本邦固有の現象である補体遺伝子変異による補体阻害薬の不応例の解析と新規補体阻害薬の検討。MDS に対する DNA メチル化阻害剤、レナリドミドの病型別効果などを検討する。造血幹細胞移植のリソース利用の最適化のために、適応や実態について、関係学会とも連携して検討する。特に MDS に対する造血幹細胞移植後の免疫能と移植後の臨床経過との関連について解析し、将来的な細胞療法を開発を目指している。これらの成果は疾患別「診療の参照ガイド」の改訂を行い、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

①再生不良性貧血における HLA-A アレル欠失血球検出の臨床的意義

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 アレル欠失白血球 (HLA allele-lacking leukocytes; HLA-LLs) が検出される。この所見は、HSCs 上の特定の HLA クラス I 分子によって提示される自己抗原に特異的な細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T-lymphocytes; CTLs) が、AA の発症に関与していることを示している。このため、HLA-LLs が検出される患者では、免疫抑制療法に対する反応性が高いことが予想される。しかし、これまでの検討では治療開始前に HLA-LLs の有無を調べた例が少数であったため、HLA-LLs の存在が免疫抑制療法に対する反応性や AA の予後に及ぼす影響は不明であった。

これを明らかにするため、主に特発性造血障害に関する調査研究班の参加施設で AA と診断された症例を対象として HLA-LLs を検出し、その後に行われた ATG・シクロスポリン療法の奏効率との関係を検討した。

②後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

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、これまでの研究を承継し発展させるかたちで、わが国を代表する専門医・研究者による調査研究が平成26年度に開始した。既に、再不貧臨床調査個人票改定案の作成、成人赤芽球癆や骨髄線維症の疫学調査、発作性夜間血色素尿症や溶血性貧血のレジストリ登録、先天性造血不全症候群やMDS症例のセントラルレビュー、などの研究事業が進行中である。疾患の実態を把握し的確な診断・治療法を確立するためには多くの未解決の課題がなお残されており、それらの解明を目指して、全国の診療施設や関係学会の参加の下に各疾患の登録と検体収集を通じてさまざまなアプローチによる大規模な研究推進を行うことが、本研究の特徴である。具体的には、これまでに本研究班が行った全国調査に基づき赤芽球癆の治

後天性慢性赤芽球癆は赤血球系前駆細胞の増殖・分化の障害による難治性貧血であり、平成 27 年 7 月に新規指定難病として認定された。後天性慢性赤芽球癆に対する至適治療の確立のため、前向きコホート研究のデザインのもとに、一次エンドポイントとして後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントとして免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後を縦断的に調査する。

③再生不良性貧血の重症度分布の変化—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きた。特定疾患治療研究事業において、臨床調査個人票（診断した医師が記載）が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。

2015 年 1 月「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」が施行され、これまで予算措置による特定疾患治療研究事業として医療費助成がなされていたものが、難病法に基づく指定難病として医療費助成が行われる仕組みとなった。これに伴い支給認定にかかる基準として、日常生活または社会生活に支障がある者とすることが適切とされ、個々の指定難病について、診断基準の他に重症度分類を定め、一定程度以上の重症度の者を医療費助成の対象とすることとされた。本制度のもと再生不良性貧血は 2015 年 1 月から、重症度分類 stage2 以上が医療費助成の対象となった（助成対象を stage1-5 から stage2-5 として軽症者を除外した）。また、これまで臨床調査個人票の内容が入力されてきた臨床調査個人票データベースに関しても、これに代わるものとして、新たな難病患者データベースを構築することが検討されている。

本研究では、従来の電子化された臨床調査個人票データベースを利用し、再生不良性貧血の年齢分布、重症度分布の経年変化を明らかにすることを目的とする。

④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

重症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。

2. 溶血性貧血

①発作性夜間ヘモグロビン尿症の疫学調査と診断・治療の標準化に向けた研究

PNH は特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、疫学研究を初めとして、診断ならびに治療法を向上させることは急務の課題であることを常に念頭おいている。この目的のために、1) 疫学調査、2) 診断と治療の標準化を目的として検討を行った。

3. 骨髄異形成症候群(MDS)

①骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

患者数や多彩な病型により新薬開発の難しい骨髄異形成症候群において、効率的な開発を進めるためには、国際的な規制及び開発動向の調査が必須である。

②我が国に見られる骨髄異形成症候群の特徴に関する研究

骨髄異形成症候群（MDS）は高齢者に多く、疾患の多様性が極めて大きい。症例毎の病状の差は、疾患そのものの生物学的特性に関連していると思われるが、同時にそれは人種間に差が見られる可能性を示唆している。慢性リンパ性白血病にみられるように、造血器疾患においてはきわめて強い人種間差の存在する疾患がある。こうした差は世界的に作成されている予後予測システムや治療法が我が国の MDS 症例にも同様に適応できるのか、という大きな問題と関連している。

今回、MDS に対する改訂国際予後予測スコア（IPSS-R）作製に際して収集された症例を用いて、我が国の MDS と当ペイの MDS とに差があるのか、検討を行った。

③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

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（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。

4. 骨髄線維症

①わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

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

5. 造血細胞移植

①造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

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、この研究班が担当する high-risk MDS、骨髄線維症などの骨髄性造血器腫瘍においては、現時点においても、根治あるいは QOL を保った生存期間を比較的長期に渡って維持する新規治療はなく、現時点においても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。

高齢化が急速に進む我が国においては、これらの疾患に対する同種造血幹細胞移植において、単に移植後の生存率の向上を目指すのではなく、治療の毒性、

治療のコスト、治療後後期合併症、社会全体のリソースの有効活用を考慮して、生活の質を保った社会復帰を目指した移植を施行することが極めて重要となる。その為には、移植前処置、移植後の支持療法を改善するだけでなく、移植に用いる造血幹細胞の供給体制、高齢者の移植適応、そして移植施行までの治療の最適化を図る必要がある。本研究では、これらの点についての現状と最適化について検討を行った。

6. 小児科領域

①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、1300 例を超える小児例が把握された。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。

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。全国的主要病院、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）・赤芽球癆

①再生不良性貧血における HLA-A アレル欠失血球検出の臨床的意義

施設の倫理委員会でも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-LLs の有無を検索した。その後サイモグロブリンとシクロスボリンによる免疫抑制療法を受けた患者と対象として HLA-LLs の有無と奏効率および 2 年生存率との関係を検討した。

②後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

- 1) 研究デザイン：前向きコホート縦断的観察研究 (cohort longitudinal observational study)
- 2) 介入：なし
- 3) 登録対象症例の抽出：2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例の登録施設名、登録医師名、匿名化システム番号の提供を依頼。登録医に研究協力依頼し、承諾の得られた登録医に症例登録票を送付する。
- 4) 調査項目：宿主因子、診断に関連する項目、治療奏効など。

5) フォローアップ：1 年に 1 回調査票を登録医に送付。

6) エンドポイント：一次エンドポイントは後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントは免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後とする。

7) 研究期間：最後に登録された症例の観察期間が 5 年を経過した時点で中間解析を行い、同じく 10 年を経過した時点で試験を終了する。

③再生不良性貧血の重症度分布の変化—臨床調査個人票の解析—

2015 年 8 月現在入力済みの 2003～2013 年度の臨床調査個人票を用いた。各年度のデータ入力率（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））を確認した上で、2003 年度～2013 年度の、年齢階級別患者数、重症度別患者数を新規、更新別に観察した。

④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 27 年度は免疫抑制療法としてウサギ ATG(サイモグロブリン)とウマ ATG(リンフォグロブリン、ATGAM)を比較するメタアナリシスを実施した。研究計画に沿って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捨選択を行った。最終的に研究対象とした過去の研究について、主要評価項目を治療開始 3 ヶ月以内の早期死亡率、二次評価項目を治療開始 6 ヶ月の奏効率として統計学的に統合し、さらに感度分析を行った。

2. 溶血性貧血

①発作性夜間ヘモグロビン尿症の疫学調査と診断・治療の標準化に向けた研究

PNH は希少疾患でもあるため、社団法人 日本 PNH 研究会とも綿密に連携し、以下の研究を推進した。

1. 疫学研究に関しては、PNH Global Registry に参加し、本邦の疫学データを個別に解析した。
2. 治療の標準化に関しては、「PNH 診療の参照ガイド」、「PNH 妊娠の参照ガイド」、「PNH 周術期管理の参照ガイド」を、作成・改訂し、公開と啓発に努めた。
3. 診断の標準化については、高精度フローサイトメトリー法による GPI アンカー膜蛋白欠損血球の検出 (OPTIMA 試験) を中核施設として行った。

3. 骨髄異形成症候群(MDS)

①骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

日米欧の各規制当局のホームページに掲載されているデータベースから、日米欧の各規制当局で薬事承認を得た血液悪性腫瘍に対する薬剤について、承認時に規制当局に提出された主要な治験のデザインについて詳細を解析した。

②我が国に見られる骨髄異形成症候群の特徴に関する研究

改訂国際予後予測スコア作製に際して収集された症例のうち、欧米人 (コーカシアン) として 5000

例、日本人症例として 305 例を特に、染色体に関して比較した。比較した核型は基本的に IPSS-R の染色体群として用いられたものである。それぞれの核型について日本人と欧米人との統計学的比較を行った。

③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。

4. 骨髄線維症

①わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

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 1300 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。

1999 年 7 月から 2014 年 8 月の間に小児血液・がん学会に登録され二次性 MDS/AML と中央診断された例について二次調査を行い、特徴を明らかにした。

5. 造血細胞移植

①造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

骨髄不全に対する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検討した。

骨髄異形成症候群に対する移植達成率の評価に関しては、後方視的コホート研究を関東造血細胞移植検討会(KSGCT)との共同研究として進め、移植前治療の最適化についての検討を行った。

多様化する造血幹細胞ソースに関しては、日本造血移植学会の WG's の臨床研究に参画するとともに、今後の日本骨髄バンク(JMDP)に求められる至適当ドナープールサイズについて、他の造血幹細胞ソースとの比較、ドナーコーディネイト期間の短縮の可能性、非血縁者からの末梢血幹細胞採取の導入を視野に入れて検討を加えた。

6. 小児科領域

①先天性造血不全症候群の研究

各種先天性造血障害を持つ患者の皮膚を生検により採取し、培養にて線維芽細胞のストックを作成した。iPS 細胞の樹立は、近年開発された手法である 6 因子(Oct3/4, Klf4, L-Myc, Sox2, LIN28, shp53)をエピソーマルベクターで導入する方法でおこなった。血液細胞への分化は、以前に我々の研究室で開発された方法を改良したものを使用した。具体的には、hemato-angiogenic progenitor cells を従来の方法で誘導し、この細胞を CD34 マーカーでソート後、OP9

フィーダー細胞上、サイトカイン含有培地で培養することで血液細胞へと分化させた。

(倫理面への配慮)

全国規模の臨床情報の調査にあたっては、「人を対象とする医学系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した。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った。前方視治療研究では、「人を対象とする医学系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、事前に承認を得た。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)を取得した。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」を遵守した。

C. 研究結果

1. 再生不良性貧血(再不貧)・赤芽球癆

①再生不良性貧血における HLA-A アレル欠失血球検出の臨床的意義

2006 年 10 月から 2013 年 11 月までに当科に紹介された 212 例のうち、144 例(64.9%)が HLA-A アレルのヘテロ接合体であったため、HLA-LLs の評価が可能であった。71 人の治療前患者のうち 18 例(25.4%)、73 例の治療後患者のうち 25 例(34.2%)に顆粒球で 0.8%-99.4%の HLA-LLs が検出された。HLA-LLs 評価後に ATG・シクロスポリン療法を受けた 50 例における治療奏効率は、HLA-LL(+)⁸例で 100%、HLA-LL(-)²³例で 52.2%($P=0.033$)、HLA-A がホモ接合体のため HLA-LL が解析できなかった 19 例では 63.2%であった。免疫抑制療法後 2 年の failure-free survival (FFS) は、観察期間の中央値 817.5 日で HLA-LL(+)^{100%}例、HLA-LL(-)^{52.2%}($P=0.018$)、HLA-A ホモ接合体例 63.2%($P=0.022$)であった。総生存率には 3 群間で有意差はみられなかった。

②後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

本研究計画は平成 28 年 2 月に秋田大学研究倫理審査委員会および日本血液学会学術・統計調査委員会および倫理委員会で承認された。2006~2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例 554 例が抽出され、日本血液学会学術・統計調査委員会よりデータの提供を受けた。

③再生不良性貧血の重症度分布の変化—臨床調査個人票の解析—

再生不良性貧血の臨床調査個人票の 2009 年~2011 年度の入力率は 80~90%程度と高かったが、2013 年度は 50%程度と低かった。

本研究の解析対象である、2003 年度~2013 年度の入力患者数を新規、更新別に集計した。各年の入力率に応じた解析対象数となっている。

年齢階級別患者数の構成割合の推移を新規、更新別に集計した。新規および更新ともに、2003~2008 年

度に比べて2009～2013年度では、高齢者の占める割合が増えていた。新規において60才以上の占める割合は2003～2008年度56.2%、2009～2013年度61.3%であった。

重症度別患者数の構成割合の推移を新規、更新別に集計した。新規では、重症度分類 Stage1 の割合が、2003～2008年度12.7%、2009～2013年度15.5%とやや増えていたが、更新受給者では変化はなかった。新規受給者における、年齢別の重症度別患者数の構成割合の推移を集計した。2003～2008年度に比べて2009～2013年度では、20歳未満を除いた全ての年齢階級で重症度分類 Stage1～2 の占める割合が増えていた。

④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

13件の臨床研究の結果がメタアナリシスの対象となった。早期死亡のオッズ比(OR)は1.38(95%CI 0.69-2.76, P=0.36)で有意差は見られなかったが、有意な異質性が検出された。感度分析の結果、古い年代のウマATGと新しい年代のウサギATGを比較した一つの臨床研究を除外したところ、ウサギATG群で有意に早期死亡が多いということが示された(OR 2.01; 95% CI 1.12-3.63; P=0.020)。また、6ヶ月後の奏効率はウサギATG群が有意に劣っていた(OR 0.59; 95% CI 0.39-0.89; P=0.012)。以上の結果から、重症再生不良性貧血に対する初期治療としてはウサギATGよりもウマATGのほうが好ましいということが示された。

2. 溶血性貧血

①発作性夜間ヘモグロビン尿症の疫学調査と診断・治療の標準化に向けた研究

1. 疫学研究

PNH Global Registryに参加しており、世界35カ国3877例の登録があり、日本から127例が登録(世界第9位)。本年度は、本邦のPNH臨床像についてまとめた(日本血液学会にて発表)。来年度は、アジア症例と非アジア症例の比較を計画しており、Global Registry会議にて調整、準備中である。

臨床調査個人票については、臨床医に対して記入の労力を軽減すべく、より簡便に記載できるように配慮し、個人調査表の改訂案を作成した。

2. 参照ガイドによる治療の標準化

司法においても用いられる可能性のある拘束性の強いメッセージではなく、拘束性を若干弱めた形での治療の参照ガイドを作成した。科の枠を超え、産科、血栓症の専門家も参画し、専門家のコンセンサスの形で診療の参照ガイドを作成した。「PNH診療の参照ガイド」については、難治性貧血の診療ガイド(南江堂、pp93-130, 2011)として出版されており、毎年、改訂作業を行っている。「PNH妊娠の参照ガイド」については、昨年度新たに追加し、本年度はそれをまとめるかたちで、Int J Hematolに掲載された。同様の作業を行い、本年度は新たに、「PNH周術期管理の参照ガイド」を追加した。

<http://zoketsushogaihan.com/download.html>

3. 診断の標準化にむけた研究

1) 高精度フローサイトメトリー法による GPI アンカー膜蛋白欠損血球の検出 (OPTIMA 試験)

本邦の骨髄不全症候群およびPNHが疑われる患者を対象として、末梢血のPNH型顆粒球およびPNH型赤血球の割合を高精度フローサイトメトリー法により測定する。3月末をもって約3000例の解析データが集積され、以後3年間追跡機関に入り、順次解析をすすめる予定である。中間解析のデータは、JSH国際シンポジウム、ヨーロッパ血液学会、日本サイトメトリー学会、補体シンポジウムなどで公表され、現在論文化の準備を進めている。4月以降は、類似のSUPREMACY試験に移行するため、あわせて準備を進めている。

3. 骨髄異形成症候群

①骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

米国が日本や欧州と比較して最も積極的にサロゲートエンドポイントや単群試験での承認を行っていることが明らかとなり、その傾向は骨髄異形成症候群に対する治療薬 azacitidine や lenalidomide でもあてはまった。Azacitidine は主要評価項目を全生存期間とするものと完全寛解率とするものがあり、各々日欧と米国での承認につながった。lenalidomide は日欧はプラセボ対照比較試験での承認となり、米国は2相試験での承認となった。本研究成果は国際学術誌に採択され、レギュラトリーサイエンス学会学術大会での口演は優秀発表賞を受賞した。

②我が国に見られる骨髄異形成症候群の特徴に関する研究

直接の比較で統計学的に有意(P値<0.05)な差をもって日本人に多かった核型は -1/del(1q), der(1;7), -9/del(9q), del(16p), del(20q)であった。一方、日本人に有意に少なかった核型は del(5q)であった。特に、del(5q)は欧米人で424例/5000例(8.5%)であったのに対し日本人では5例/305例(1.6%)であり、大きな差が見られた。

③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

2015年には27例の登録があり、累計で342例の登録数となった。施設診断の内訳は、再不貧が77例、MDSが217例、診断不能およびその他が48例であった。

(2) MDS患者の追跡調査(中間解析)

中央診断で FAB 分類での MDS (WHO 分類の MDS, MDS/MPN, 芽球 30%未満の AML) とされた 214 例について、診断時の臨床データの解析を行った。男女比はおおよそ 1.7 対 1 で、診断時の年齢中央値は 68 歳、このうち 13.6% は抗がん剤治療あるいは放射線治療後の二次性 MDS であった。染色体異常で最も高頻度であったのは +8 で、12.4% にみられ、次いで del(20)q, del(5)q, -Y, -7 の順であった。正常核型が 45.2%、複雑核型が 16.2% にみられた。

中央診断 MDS の症例のうち、追跡不適格 28 例(診断から 1 年以上を経て登録: 8 例、追跡期間が 1 ヶ月未満: 20 例)を除いた 186 例について、追跡データを

解析した。追跡期間の中央値は2.0年であった。追跡中に64例が亡くなっていた。死亡原因の64%が原疾患によるもので、次いで感染症が19%であった。 Kaplan-Meier法による全生存率、および無白血病生存率の解析では、性別、あるいは年齢層別での有意な違いを認めなかった。WHO分類別では、RCUDが予後良好であるのに対し、RAEB-1、RAEB-2、MDS/MPN、およびAML (FAB分類のRAEB-T)の予後は不良で、これらの生存曲線はほとんど一致していた。RAEB-2およびAMLの患者の2/3以上が造血幹細胞移植を受けた。これを改訂国際予後スコア化システム (revised international prognostic scoring system, IPSS-R) に当てはめてみると、生存曲線がきれいに分離され、特にIPSS-RでHigh risk群とVery high risk群で予後が悪いことが示された。同種造血細胞移植の実施率は、Low risk群とIntermediate risk群ではそれぞれわずか5%と3%であったが、High risk群とVery high risk群ではそれぞれ46%と28%と高かった。Very high risk群では、同種造血幹細胞移植の実施率が高いにもかかわらず、2年生存率は2割以下であった。

4. 骨髄線維症

①わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

294施設より計780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2:1である。Hb 10g/dl未満の貧血を67%に、血小板数10万/ μ L未満を30%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56%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、白血病への移行、出血、原疾患の増悪、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2015年までに前向きに経過観察しているわが国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。一方、IPSS、DIPSSでは、中間-2リスク群と高リスク群の分離が困難であった。このため、わが国においては、DIPSS plusがもっとも予後予測に有用である。

5. 造血幹細胞移植

①造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

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歳以上の移植件数は2004年の3.2%から2014年の9.9%、50歳以上の移植件数も34.6%から46.4%に着実に増加していた。50歳以上の症例に限った検討では、この高齢者に対する移植件数増加には主に骨髄系腫瘍に対す

る移植の増加が関与していることが示された。この内の約70%がMDSに対する移植であった(図1, 2)。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。また、現時点においてはHLA不一致血縁者 (haplo) 移植の件数の増加は、現時点では明らかではなかった。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(図3)。

MDSの移植前治療の最適化に関する後方視的研究では、2007年から2012年に成人進行期MDS124例を対象として後方視的検討を行った。その結果、急性骨髄性白血病と同様の化学療法あるいはazacytidineによる治療を受けた群と、支持療法のみを受けた群との間で、移植後の生存率及び移植目の治療を決定して時点からの生存率に有意な差は認められなかった。移植に到達しなかった症例が除外されている解析なので、現在、この結果を前方視的臨床試験において確認している。

移植によって生活の質を保った良好な予後期待できる患者の選択に関しては、すべての造血幹細胞ソースの移植症例248例を用いたHCT-CIスコアの前向きvalidationを施行したが全生存率はスコア5以上とそれ以外の2群に分けられるが、スコア5未満での層別化は出来なかった。一方、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、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。これを受けて、JSHCTのWGと連携し、Co-morbidities、年齢、疾患リスク、移植細胞ソース、そして年齢をすべて組み込んだ骨髄不全における移植後予後予測スコアリングの作成を開始した。ドナープールの最適化に関しては、臍帯血移植件数の増加、今後の人口動態、海外および国内での骨髄、末梢血採取件数と骨髄採取件数の比率、そして今後のdonor coordination期間の短縮率から、中長期的な至適ドナープールサイズの検討を開始した。JMDPのドナーに関するデータの解析からは、高齢ドナーでは、医学的理由によって採取まで至らない割合が有意に高い事、高齢のドナーを用いた移植後生存率は若年ドナーを用いた移植と比較して有意に低い事が明らかとなり、現時点では、若年ドナーリクルートとretentionが最重要課題と考えられた。

6. 小児科領域

①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1300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。

1999年7月から2014年8月の間に小児血液・がん学会に登録され二次性MDS/AMLと中央診断された例について二次調査を行い、特徴を明らかにした。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1300例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは685例(53%)、進行期MDSまたはAMLと診断されたものは132例(10%)、JMMLが大部分を占める骨髄増殖性疾患は143例(11%)、その他の貧血は105例(8%)、血小板減少は80例(6%)、好中球減少は38例(3%)、その他が117例(9%)であった。

一方、1999年7月から2014年8月の間に小児血液・がん学会に登録され二次性MDS/AMLと中央診断されたものは40例あり、今回その詳細を調査した。性差はなく、発症時年齢中央値は11.7歳で、先行するがんからの期間の中央値は3.6年だった。先行がんの内訳は固形腫瘍19例、造血器腫瘍15例、脳腫瘍5例で、髄芽腫と骨肉腫の治療後に発症した例が1例あった。芽球増加を伴う病型が65%を占め、全体の82%に何らかの染色体異常を認めた。31例に造血細胞移植が行われ、全体の5年全生存率は53%であった。死因としては治療合併症が最も多かった。Fanconi貧血(FANCA)、細網異型性症では標準的な方法でiPS細胞を樹立することは困難であった。

D. 考察

1. 再生不良性貧血(再不貧)・赤芽球癆

①再生不良性貧血におけるHLA-Aアレル欠失血球検出の臨床的意義

多数のAA例を対象とした後方視的検討により、AAにおけるHLA-LLs頻度が明らかになった。未治療例で25.4%、既治療例で34.2%という頻度は、SNPアレイを用いた我々の以前の検討結果よりも高値であった。これは、フローサイトメトリーの方が1%前後の少数のHLA-LLsを検出できることと、6pUPD以外の機序によってHLA-Aアレルを欠失している白血球が存在しているためと考えられた。

50例という多数の新規症例の経過を検討した今回の成績により、HLA-LLsの存在が明確な免疫病態マーカーであることが示唆された。HLA-LLsは、HLA-Aアレルがヘテロ接合体の患者であれば簡単に検索することができる。AA全体の25%を占めるHLA-LL(+)例を同定するために、今後は積極的にフローサイトメトリーを施行すべきと思われる。また、このようなHLA-LLsの臨床的意義を確立するためには、特発性造血障害調査委研究班の共同研究として実施している前向き観察研究「骨髄不全におけるHLAクラスIアレル欠失血球の検出頻度とその臨床的意義」の結果を待つ必要がある。

②後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

今後登録医に研究協力を依頼し、承諾の得られた登録医に症例登録票を送付する予定である。

③再生不良性貧血の重症度分布の変化—臨床調査個人票の解析—

再生不良性貧血の受給者の年齢分布、重症度分布の変化を明らかにした。2003~2008年度に比べて2009~2013年度では、受給者において高齢者の占める割合が増えていた。新規では、軽症者の割合が増えていたが、更新受給者では変化はなかった。年齢分布、重症度分布の経年変化を確認しておくことは、2015年1月に受給認定基準をstage1-5からstage2-5として軽症者を除外したことに伴う、受給者数、疫学像への影響を検討するための基礎資料にもなると考える。

④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

現状において日本国内ではウマATGを使用することができない。今後、国内で使用できるようにするための方策が必要である。

2. 溶血性貧血

①発作性夜間ヘモグロビン尿症の疫学調査と診断・治療の標準化に向けた研究

PNHの診療は、近年大きく変化している。妊娠合併症例の診療の標準化では、科の枠を超え、産科、血栓症のエキスパートと妊娠合併治療の参照ガイドを作成した。本年度は新たに、「PNH周術期管理の参照ガイド」を追加し、公開と啓発に努めた。今後も、確実に成果をあげ正しい情報を発信していく予定である。

3. 骨髄異形成症候群

①骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

薬事承認を目的とした骨髄異形成症候群における臨床試験においては、大規模な比較試験を行うかどうか、主要評価項目を全生存期間とするか完全寛解率とするか等いくつかの選択肢があり、どのような試験デザインで最も効率的に新薬の有効性、安全性を評価できるかについてさらなる検討の余地がある。既承認薬以外にも対象を広げて日米欧における状況の解析を次年度に行う予定である。

②我が国に見られる骨髄異形成症候群の特徴に関する研究

MDSにおける染色体核型は、生存、白血病化というMDSの予後に最も強い影響を有する因子である。今回の検討で、日本人と欧米人との間に染色体異常の頻度に差が見られたことは、MDSの発症に何らかの人種間差が関与している可能性を示唆している。

特にdel(5q)は5qマイナス症候群というMDSの独立病型と関連する染色体異常であり、その差が見られたことは、レナリドミドが著効する本病型が国内に少ないことを意味している。

今後は、こうした差が予後、白血病化、さらには治療反応性などに反映しているのか、更に検討する必要がある。

③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において極めて重要である。今回は、セントラルレビューに

より診断が担保された MDS 患者のデータベースを活用して、診療実態と予後についての解析を行った。その結果、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。造血幹細胞移植は、IPSS-R の Intermediate risk 群ではほとんど実施されていなかったが、High risk 群では半数近くに実施されていた。Intermediate risk 群では移植実施率が低いにもかかわらず、生命予後が比較的良好であった。この結果は、Intermediate risk 群の移植適応を考える上で示唆に富む。一方、IPSS-R で Very high risk に分類された患者は移植を行っても長期生存が難しい実態も示された。

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、これらの追跡調査データが蓄積されている。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り、今後さまざまな解析に活用できるものと期待される。

4. 骨髄線維症

①わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

現時点でわが国において診断時の予後予測には、DIPSS plus 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 もわが国の患者にもよく合致し、血小板 <5 万/ μ L、芽球 $\geq 10\%$ 、17 番染色体異常の 3 項目は、診断時のみならず、経過観察中の原発性骨髄線維症患者の治療方針を決定する指標であった。

5. 造血幹細胞移植

①造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

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 が検討されてきた。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、個々の症例での造血幹細胞ソースの緊急性を明らかにするとともに、幹細胞提供までの至適な治療法を明らかにする必要があり、前向き観察研究によって実態が明らかにされるとともに、今後の効率化を図る基礎データを提供することが期待される。

移植後の良好な予後を期待できる骨髄性腫瘍患者の選択は、社会全体のリソースの有効利用という視点から、既に急速に高齢化が進んでいる我が国では早急に検討すべき課題である。そのスコアリングシ

テムの構築は現在進行中であるが、将来的には、結果に記載した因子に加えて、老年学的評価、Caregiver の有無、栄養状態などの因子を検討する必要がある。また、現時点では haplo 移植を組み込んだ解析は行われていない。高齢・少子化が進む現状において、haplo 移植と臍帯血移植の比較は、今後の幹細胞の選択にとって必要な検討であると考えられる。

6. 小児科領域

①先天性造血不全症候群の研究

2009 年に開始された小児の造血不全および MDS の中央診断は着実に症例数の蓄積が進んでおり、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見と合わせ、特徴が明らかになってきた。加えて、今回 40 例の二次性 MDS/AML について調査を行った。5 年生存率は 53%であった。これより以前、小児血液学会が行った 1990 年から 1999 年の発症した二次性 MDS の 32 例の調査によると、移植は半数の 16 例で行われたが、全体の 5 年生存率はわずかに 16%であったが、移植を受けなかった例に生存者はいなかった (Tsurusawa M, et al. Leukemia Res 2005;29:625-632)。今回は 40 例のうち 31 例で移植が行われた。このように生存率改善の要因として移植例の増加があげられる。しかしながら今回死亡原因が多かったのは治療合併症であった。今後は移植合併症の軽減と新規薬剤の導入が必要であろう。

E. 結論

1. 再生不良性貧血・赤芽球癆

①再生不良性貧血における HLA-A アレル欠失血球検出の臨床的意義

新規 AA 症例において HLA-LLs が検出される頻度は約 25%であり、これらの陽性症例は全例が免疫抑制療法によって改善することから、AA における免疫病態マーカーとして HLA-LLs 非常に重要と考えられる。

②後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

本事業により国内外で類を見ない規模の後天性慢性赤芽球癆のコホート研究が遂行されるものと期待される。

③再生不良性貧血の重症度分布の変化—臨床調査個人票の解析—

再生不良性貧血の受給者の年齢分布、重症度分布の変化を明らかにした。年齢分布、重症度分布の経年変化を確認しておくことは、2015 年 1 月に受給認定基準を stage1-5 から stage2-5 として軽症者を除外したことに伴う、受給者数、疫学像への影響を検討するための基礎資料にもなると考える。

④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

重症再生不良性貧血の初期治療において、ウサギ ATG(サイモグロブリン)はウマ ATG(リンフォグロブリン、ATGAM)と比較して早期死亡リスクが高かった。

2. 溶血性貧血

①発作性夜間ヘモグロビン尿症の疫学調査と診断・治療の標準化に向けた研究

PNHの現状把握し、問題点を早期把握すると共に、新たな薬剤に関してその適正使用を含めた情報発信が急務であり、今後の課題として継続して取り組む予定である。

3. 骨髄異形成症候群

①骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

米国が日本や欧州と比較して最も積極的にサロゲートエンドポイントや単群試験での承認を行っていることが明らかとなり、その傾向は骨髄異形成症候群に対する既承認品目においてもあてはまった。

②我が国に見られる骨髄異形成症候群の特徴に関する研究

日本人と欧米人のMDSにおいて一部の核型について染色体異常の頻度に差が見られる可能性が示唆された。

③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

今回の解析では、MDSの予後予測と移植の適用を考える上でのIPSS-Rの重要性が確認された。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再不貧およびMDS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。

4. 骨髄線維症

①わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

わが国の原発性骨髄線維症780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、わが国の予後予測に有用である。また、血小板 <5 万/ μ L、芽球 $\geq 10\%$ 、17番染色体異常の3項目は、造血幹細胞移植の適応を考慮する必要がある移行期の診断に有用である。

5. 造血幹細胞移植

①造血不全に対する同種造血幹細胞移植の最適化とその支援体制の強化に対する検討

高齢化社会における骨髄性腫瘍・骨髄不全に対する至適な同種造血細胞移植とそれを支える医療体制について検討を加え、現状、移植の最適化に関する研究結果、そして現在進行中の解析について報告した。

6. 小児科領域

①先天性造血不全症候群の研究

小児の二次性MDS/AMLの予後は改善してきたが、なお一層の工夫改善の余地がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

● Inaguma Y, Akatsuka Y, Hosokawa K, Maruyama H, Okamoto A, Katagiri T, Shiraishi K, Murayama

Y, Tsuzuki-Iba S, Mizutani Y, Nishii C, Yamamoto N, Demachi-Okamura A, Kuzushima K, Ogawa S, Emi N, Nakao S. Induction of HLA-B*40:02-restricted T cells possessing cytotoxic and suppressive functions against haematopoietic progenitor cells from a patient with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 172: 131-4, 2016

- Dao AT, Yamazaki H, Takamatsu H, Sugimori C, Katagiri T, Maruyama H, Zaimoku Y, Maruyama K, Ly TQ, Espinoza L, Nakao S. Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia. *Ann Hematol* 95: 771-81, 2016
- Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki H, Wu CO, Shiraishi Y, Clemente MJ, Kataoka K, Shiozawa Y, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Nagata Y, Katagiri T, Kon A, Sanada M, Scheinberg P, Miyano S, Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, Ogawa S. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 373: 35-47, 2015
- Tominaga R, Katagiri T, Kataoka K, Wee RK, Maeda A, Gomyo H, Mizuno I, Murayama T, Ogawa S, Nakao S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria induced by the occurrence of BCR-ABL in a PIGA mutant hematopoietic progenitor cell. *Leukemia*, 2015
- Sugimori N, Espinoza JL, Trung LQ, Takami A, Kondo Y, An DT, Sasaki M, Wakayama T, Nakao S. Paraptosis cell death induction by the thiamine analog benfotiamine in leukemia cells. *PLoS One* 10: e0120709, 2015
- Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, Tsurumi H, Nakao S, Urabe A, Fujisawa S, Yonemura Y, Kawano F, Oshimi K, Sugimoto K, Matsuda A, Karasawa M, Arai A, Komatsu N, Harigae H, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. *Br. J. Haematol.* 2015; 169 (879-886)
- 廣川 誠. 赤芽球癆の診断と治療. *臨床血液* 2015; 56 (62-71)
- 廣川 誠, 藤島直仁, 面川 歩, 植木重治. 再生不良性貧血と赤芽球癆の病態と治療. *内科学会雑誌* 2015; 104 (1405-1412)
- Kako S, Kanda Y, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis to compare the outcomes of chemotherapy for T- and B- lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL): The use of dexamethasone, L-asparaginase, and/or

- methotrexate may improve the outcome of T-lineage ALL. *Annals of Hematology* 2016;95:87-92
- Kanda Y, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2016;51:103-109
 - Kako S, Kanda Y, et al. The bridge treatment selection at the decision of transplantation did not affect the outcomes in patients with advanced myelodysplastic syndromes. *Hematological Oncology* (in press)
 - Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura JI, Kanakura Y. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol.* 2016 Feb 8. [Epub ahead of print]
 - Sasano T, Tomimatsu T, Nishimura J, Matsumura I, Kanakura Y, Kimura T. Two consecutive pregnancies in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treated with anticoagulant therapy at different doses. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 27(1):109-112. 2016
 - 西村純一、金倉 譲 PNH患者におけるC5遺伝子多型. *臨床血液* 56:103-110、2015.
 - Nagai S and Ozawa K: Clinical trial designs to obtain marketing authorization of drugs for haematologic malignancy in Japan, the EU and the US. *British Journal of Haematology.* March 27, 2016 Epub
 - Kitanaka, A., Takenaka, K., Shide, K., Miyamoto, T., Kondo, T., Ozawa, K., Kurokawa, M., Akashi, K., and Shimoda, K.: Splenic irradiation provides transient palliation for symptomatic splenomegaly associated with primary myelofibrosis: a report on 14 patients. *Int. J. Hematol.* 103(4): 423-438, 2016.
 - Muroi, K., Miyamura, K., Okada, M., Yamashita, T., Murata, M., Ishikawa, T., Uike, N., Hidaka, M., Kobayashi, R., Imamura, M., Tanaka, J., Ohashi, K., Taniguchi, S., Ikeda, T., Eto, T., Mori, M., Yamaoka, M., and Ozawa, K.: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. *Int. J. Hematol.* 103(2): 243-250, 2016.
 - Onishi, A., Akimoto, T., Urabe, M., Hirahara, I., Muto, S., Ozawa, K., Nagata, D., and Kusano, E.: Attenuation of methylglyoxal-induced peritoneal fibrosis: immunomodulation by interleukin-10. *Lab. Invest.* 95(12): 1353-1362, 2015.
 - Hirokawa, M., Sawada, K., Fujishima, N., Teramura, M., Bessho, M., Dan, K., Tsurumi, H., Nakao, S., Urabe, A., Fujisawa, S., Yonemura, Y., Kawano, F., Oshimi, K., Sugimoto, K., Matsuda, A., Karasawa, M., Arai, A., Komatsu, N., Harigae, H., Omine, M., Ozawa, K., Kurokawa, M. and PRCA Collaborative Study Group.: Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. *Br. J. Haematol.* 169(6): 879-886, 2015.
 - 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.
 - Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL, Cazzola M. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia.* 2015; 29 (1502-1513)
 - Sugino N, Miura Y, Yao H, Iwasa M, Fujishiro A, Fujii S, Hirai H, Takaori-Kondo A, Ichinohe T, Maekawa T: Early osteoinductive human bone marrow mesenchymal stromal/stem cells support an enhanced hematopoietic cell expansion with altered chemotaxis- and adhesion-related gene expression profiles. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;469 (823-829)
 - Uchiyama T, Kawabata H, Miura Y, Yoshioka S, Iwasa M, Yao H, Sakamoto S, Fujimoto M, Haga H, Kadowaki N, Maekawa T, Takaori-Kondo A: The role of growth differentiation factor 15 in the pathogenesis of primary myelofibrosis. *Cancer Med* 2015;4 (1558-1572)
 - Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K, Naitoh K, Takaori-Kondo A, Yamashita K: Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. *J Infect Chemother* 2015;21

- (564-569)
- 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)
 - Kawai N, Matsuda A, Jinnai I, Ichimura T, Kayano H, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Hata T, Miyazaki Y, Asou N, Bessho M, Tomonaga T: Proposal of criteria for dyserythropoiesis in the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2016;103(227-237)
 - Hu X-M, Yuan B, Tanaka S, Song M-M, Onda K, Tohyama K, Zhou A-X, Toyoda H, Hirano T: Arsenic disulfide-triggered apoptosis and erythroid differentiation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia cell lines. *Hematology* 2014; 19 (352-360)
 - Hyoda T, Tsujioka T, Nakahara T, Suemori S, Okamoto S, Kataoka M, Tohyama K: Rigosertib induces cell death of an MDS-derived cell line by DNA damage-induced G2/M arrest. *Cancer Sci* 2015; 106 (287-293)
 - Tsujioka T, Yokoi A, Itano Y, Takahashi K, Ouchida M, Okamoto S, Kondo T, Suemori S, Tohyama Y, Tohyama K: Five-aza-2'-deoxycytidine-induced hypomethylation of cholesterol 25-hydroxylase gene is responsible for cell death of myelodysplasia/leukemia cells. *Sci Rep* 2015; 5 (16709: e1-12)
 - 川端浩, 高折晃史: MDSの診断と臨床像. 最新医学 2015;70 (2114-2120)
 - 川端浩, 高折晃史: 特発性造血障害調査研究班による症例登録と中央診断の現状; in 朝長万左男 編. 骨髄異形成症候群(MDS)の基礎と臨床 改訂版. 大阪市, 医薬ジャーナル社, 2015, pp 160-169.
 - 松田晃, 波多智子. 骨髄・末梢血スミア標本. in 日本血液学会編 血液専門医テキスト改訂第2版, 東京都, 南江堂. 2015, pp 485-508
 - 松田晃. 後天性骨髄不全症の概念. in 松田晃編. ブラッシュアップ骨髄不全症. 東京都, 中外医学社. 2015, pp15-18
 - 松田晃. 骨髄異形成症候群(MDS)の治療 治療戦略. in 松田晃編. ブラッシュアップ骨髄不全症. 東京都, 中外医学社. 2015, pp86-97
 - 脇本直樹, 松田晃. 骨髄検査. in 金倉讓編. 血液疾患 診断・治療指針. 東京都, 中山書店. 2015, pp59-65
 - 松田晃. わが国の異形成の判定法. in 朝長万左男編 骨髄異形成症候群 (MDS)の基礎と臨床 改訂版. 大阪市, 医薬ジャーナル社. 2015, pp153-159
 - 木田潤一郎、通山薫：〔特集 骨髄異形成症候群 - 最近の進歩 -〕5q-症候群の臨床象と治療. 最新医学 2015; 70 (2140-2148)
 - 木田潤一郎、通山薫：〔特集 骨髄異形成症候群 (MDS) の病態解析と治療の進歩〕5q-症候群の分子病態解析研究の進歩. 血液内科 2015; 71 (581-586)
 - Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol* 169: 356-367, 2015
 - Oritani K, Okamoto S, Tauchi T, Saito S, Ohishi K, Handa H, Takenaka K, Gopalakrishna P, Amagasaki T, Ito K, Akashi K. A multinational, open-label, phase 2 study of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis: Japanese subset analysis. *Int J Hematol* 101: 295-304, 2015
 - Yamasaki S, Yoshimoto G, Ogawa R, Aoki K, Higuchi M, Harada N, Arima F, Kondo S, Matubara F, Takahashi T, Uike N, Miyamoto T, Okamura S, Akashi K; for the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. Factors prognostic of eligibility for allogeneic HCT among older patients with AML-CR1 and adverse- or intermediate-risk cytogenetics. *Ann Hematol* 94: 1159-1165, 2015
 - Uryu H, Hashimoto D, Kato K, Hayase E, Matsuoka S, Ogasawara R, Takahashi S, Maeda Y, Iwasaki H, Miyamoto T, Saijo S, Iwakura Y, Hill GR, Akashi K, Teshima T. α -Mannan induces Th17-mediated pulmonary graft-versus-host disease in mice. *Blood* 125: 3014-3023, 2015
 - Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, Kakihana K, Ota S, Matsuo K, Miyamoto T, Akashi K, Taniguchi S, Harada M, Teshima T; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1646-1652, 2015
 - Kikushige Y, Miyamoto T, Yuda J, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Shima T, Takayanagi S, Niino H, Yurino A, Miyawaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Akashi K. A TIM-3/Gal-9 Autocrine Stimulatory Loop Drives Self-Renewal of Human Myeloid Leukemia Stem Cells and Leukemic Progression. *Cell Stem Cell* 17: 341-352, 2015
 - Hayashi M, Maehara K, Harada A, Semba Y, Kudo K, Takahashi H, Oki S, Meno C, Ichiyangi K, Akashi K, Ohkawa Y. Chd5 Regulates MuERV-L/MERVL Expression in Mouse Embryonic

Stem Cells Via H3K27me3 Modification and Histone H3.1/H3.2. *J Cell Biochem* 117: 780-792, 2015

- Takashima S, Miyamoto T, Kamimura T, Yoshimoto G, Yoshida S, Henzan H, Takase K, Kato K, Ito Y, Ohno Y, Nagafuji K, Eto T, Teshima T, Akashi K. Effects of conditioning intensity in allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 102: 689-696, 2015
 - Saida S., Watanabe, K., Kato, I., Fujino, H., Umeda, K., Okamoto, S., Uemoto, S., Hishiki, T., Yoshida, H., Tanaka, S., Adachi, S., Niwa, A., Nakahata, T. & Heike, T. Prognostic significance of aminopeptidase-N (CD13) in hepatoblastoma. *Pediatrics international* : official journal of the Japan Pediatric Society 57, 558-566, doi:10.1111/ped.12597, Aug 2015.
 - Suzuki NM, Niwa A, Yabe M, Hira A, Okada C, Amano N, Watanabe A, Watanabe K, Heike T, Takata M, Nakahata T, Saito MK, Pluripotent cell models of Fanconi anemia identify the early pathological defect in human hemoangiogenic progenitors. *Stem Cells Transl Med.* ;4(4):333-8. 2015 Apr, doi: 10.5966/sctm.2013-0172.
 - 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 Antileukemic Activity of PD0332991, a CDK4/6 Inhibitor, against Philadelphia Chromosome-Positive Lymphoid Leukemia. *Mol Cancer Ther.* 2016 Jan;15(1):94-105. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-1065.
 - Taga T, Watanabe T, Tomizawa D, Kudo K, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Md SI, Md HN, Md HT, Md AS, Taki T, Toki T, Ito E, Goto H, Koh K, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S. : Preserved High Probability of Overall Survival with Significant Reduction of Chemotherapy for Myeloid Leukemia in Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Feb;63(2):248-54. doi: 10.1002/pbc.25789.
 - 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 leukaemia: a nationwide prospective study by the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. *Br J Haematol.* 2016 Mar 31. doi: 10.1111/bjh.14068. [Epub ahead of print]
 - 齋藤潤、中畑龍俊：iPS細胞を使った血液疾患研究. *病理と臨床* Vol133, No6 : 582-586 2015年6月
 - 中畑龍俊：II. 臨床応用を目指した基礎研究 疾患モデル細胞、iPS細胞を用いた毒性評価と創薬研究「iPS細胞を用いた疾患モデル研究(総論)」(増刊号 再生医療—新たな医療を求めて—) *日本臨床* 37巻増刊号5(通巻第1080号):374-380 2015年6月
 - 中畑龍俊：iPS細胞研究の現状と今後の臨床展開いよいよ本格化する再生医療と創薬の世界. *血液事業* Vol.38, No.2 : 359 2015年8月
 - 齋藤潤、中畑龍俊：血液・免疫疾患のiPS細胞研. *月刊細胞* Vol.48 No,2 (通巻633号)(特集 疾患特異的iPS細胞研を用いた病態解明の最前線) : 13 (65) -16(68) 2016年2月
 - 中畑龍俊：iPS細胞を用いた今後の医療. *長野県医学会雑誌* 第46巻 : 75-76 2016年3月
2. 学会発表
- Tatsuya Imi, Hiroyuki Maruyama, Takamasa Katagiri, Yoshitaka Zaimoku, Kana Maruyama, Noriharu Nakagawa, Kohei Hosokawa, Ken Ishiyama, Hirohito Yamazaki, Koichi Kashiwase and Shinji Nakao: Evidence that T cells specific for non-hematopoietic cells trigger the development of acquired aplastic anemia: Poster Session, #1168: The American Society of Hematology 57th Annual Meeting, December 4, 2015. Orlando, Florida, USA.
 - Hirokawa M, Sawada K, Fuishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, Tsurumi H, Nakao S, Uraabe A, Fujisawa S, Yonemura Y, Kawano F, Oshimi K, Sugumoto K, Matsuda A, Karasawa M, Arai A, Komatsu N, Harigae H, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M. Long-term outcome of patients with acquired chronic PRCA following immunosuppressive therapy. 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月18日、金沢
 - 廣川 誠. 赤芽球癆の診断と治療. 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月17日、金沢(教育講演)
 - Hayakawa J, Kanda Y, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. 第77回日本血液学会総会 2015年10月 金沢
 - The 6th JSH international symposium 2015(2015.5.22, 23, Karuizawa Prince Hotel West, Karuizawa, Japan, Ohyashiki K) (Poster) Sugiori C, Noji H, Shichishima T, Obaral N, Chibal S, Ninomiya H, Nakamura Y, Ando K, Hosokawa K, Yamamoto M, Yonemura Y, Kawaguchi T, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S. The In

- terim 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).
- 20th Congress of the European Hematology Association (2015.6.11-14, Vienna, Austria) (Poster) Obaral N, Chibal S, Hosokawa K, Sugimori C, Yamamoto M, Noji H, Yonemura Y, Nakamura Y, Ando K, Kawaguchi T, Shichishima T, Ninomiya H, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S. The interim analysis of prospective observational study with PNH-type cells in Japanese patients with bone marrow failure (The OPTIMA study : Observation of PNH-type cells in Japanese patients with bone marrow failure syndrome and in those suspected of having PNH study).
 - The American Society of Hematology 57th Annual Meeting (2015.12.05-08, Orange County Convention Center, Orland, FL, USA, Williams DA) (Poster) Ueda Y, Osato M, Wynne Weston-Davies, Miles A Nunn, Hayashi S, Nishimura J and Kanakura Y. Coversin blocked in vitro hemolysis in an Eculizumaresistant PNH patient with C5 polymorphism(c.2654>A).
 - The American Society of Hematology 57th Annual Meeting (2015.12.05-08, Orange County Convention Center, Orland, FL, USA, Williams DA) (Poster) Langemeijer S, Nishimura J, Weston-Davies W, Nunn MA, Kanakura Y, Mackie IJ, Muus P. C5 Polymorphism in a Dutch Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and No Asian Ancestry, Resistant to Eculizumab, but in Vitro Sensitive to Coversin.
 - 第77回日本血液学会学術集会 (2015.10.16-18, ホテル日航金沢, 金沢, 中尾眞二) (口演) Ninomiya H, Obaral N, Chibal S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura J, Ohyashiki K, Nakao S, Ando K, Kawaguchi T, Nakakuma H, Hamada Y, Shimono A, Kinoshita T, Ozawa K, Omine M, Kanakura Y. Analysis of the data from the 4th year post marketing surveillance (PMS) of eculizumab.
 - 永井 純正、小澤 敬也. 日欧米における血液領域の抗癌剤に対する承認時期と治験の主要評価項目の差異との関係についての包括的解析. 第5回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、2015年9月4日、東京
 - Sumimasa Nagai, Keiya Ozawa. What has the development promotion scheme brought to adult patients with hematological malignancy? 第77回日本血液学会学術集会、2015年10月17日、金沢
 - Sumimasa Nagai, Keiya Ozawa. What has the development promotion scheme for unapproved and off-label drugs brought to adult cancer patients in Japan? 第74回日本癌学会学術総会、2015年10月9日、名古屋
 - Shinohara M, Saida S, Umeda K, Yasumi T, Hiramatsu H, Heike T, Kondo T, Otsuka Y, Hishizawa M, Takaori A, Adachi S, Ohara O: Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for a family of GATA2 deficiency: 2015.4.15-18. Asian Society for Pediatric Research. Kyoto, Japan
 - Sugimoto N, Kondo T, Hishizawa M, Kitano T, Takaori-Kondo A: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantations of the elderly at Kyoto University Hospital: 第77回日本血液学会学術集会. 2015.10.16-18、金沢
 - 杉野典子, 河原真大, 金井昭教, 松井啓隆, 辰巳剛一, 山本隆介, 永井雄也, 藤井紀恵, 島津弥生, 菱澤方勝, 稲葉俊哉, 鈴木孝禎, 高折晃史: LSD1 regulates myeloid differentiation via affecting the enhancer activity of GFI1: 第77回日本血液学会学術集会. 2015.10.16-18、金沢
 - 竹田淳恵, 青木一成, 川端浩, 菱澤方勝, 近藤忠一, 北野俊行, 松下章子, 橋本尚子, 石川隆之, 高折晃史: Clinical impact of complex and monosomal karyotype in patients with myelodysplastic syndromes: 第77回日本血液学会学術集会. 2015.10.16-18、金沢
 - 藪下知宏, 北脇年雄, 川端浩, 杉本直志, 高折晃史: ポスター A deadly combination of jak2 v617f+ MPN and PNH with life-threatening thrombosis: A case report: 第77回日本血液学会学術集会. 2015.10.16-18、金沢
 - Maeda T, Matsuda A, Okamura D, Ishikawa M, Kohri M, Takahashi N, Niitsu N, Kawai N, Asou N, Bessho M: Predictive Impact of Baseline WT1 mRNA Expression Level in Peripheral Blood on Response to Azacitidine in MDS Patients: The 6th JSH International Symposium. 2015.5.22-23, 軽井沢
 - Kawai N, Matsuda A, Jinnai I, Ichimura T, Kayano H, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Hata T, Miyazaki Y, Asou N, Bessho M, Tomonaga M: Morphologic Analysis to Create Suitable Criteria for Dyserythropoiesis in the Diagnosis of Myelodysplastic Syndromes: The 6th JSH International Symposium. 2015.5.22-23, 軽井沢
 - Maeda T, Matsuda A, Okamura D, Ishikawa M, Kohri M, Takahashi N, Niitsu N, Kawai N, Asou N, Bessho M: WT1 mRNA levels in peripheral blood may be a predictive marker on response to azacitidine in MDS: 第77回日本血液学会学術集会. 2015.10.16-18、金沢
 - 赤司浩一: 「骨髄系白血病幹細胞における共通の鍵分子TIM-3とその臨床応用」第39回阿蘇シンポ

ジウム、2015年8月1日、熊本（阿蘇リゾートグランヴィリオホテル）

- Koichi Akashi: 「TIM-3 and its ligand, galec tin-9 constitute an autocrine loop to maintain stem cells in most human myeloid malignancies」ISEH Annual Meeting 2015、2015年9月17日、京都（京都国際会議場）
- 赤司浩一: 「新規異種移植マウスモデルとヒト白血病幹細胞研究」第33回神戸ラボ全体研究会議、2015年11月27日、神戸（神戸バイオテクノロジー研究・人材育成センター）
- 赤司浩一: 「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」琉球医学会特別講演会、2016年1月12日、沖縄（琉球大学医学部）
- Koichi Akashi: 「TIM-3 and its ligand, galec tin-9, constitute an autocrine loop critical for development of human myeloid leukemia stem cells」JSPS-NUS Joint Symposium “New Horizons in Normal and Cancer Stem Cell Research”、2015年1月14日、シンガポール（National University of Singapore）
- Shigehru Oh, Akira Niwa, Megumu K. Saito, Tatsutoshi Nakahata: Modeling Chediak-Higashi syndrome using patient’s specific iPSC cell s. The 11th Asian society for pediatric research (ASPR2015),
- April 15 - 18, 2015 Osaka International Convention Center
- Shigehru Oh, Akira Niwa, Megumu K. Saito, Tatsutoshi Nakahata: Modeling Chediak-Higashi syndrome using patient’s specific iPSC cell s. The 64th meeting of Japanese society of allergology, May 26 - 28, 2015 Grand Prince Hotel Takanawa
- 中畑龍俊（特別講演）: iPSC細胞を用いたこれからの医療。一般社団法人みどり青色申告会創立30周年記念講演会 2015年5月29日 新横浜グレイスホテル3Fグレイスの間
- 中畑龍俊（特別講演）: iPSC細胞を用いた難治性血液疾患の病態解析と新規治療法の開発。第7回信州血液疾患フォーラム 2015年6月6日 信州大学医学部旭総合研究棟9F修士講義室
- Niwa Akira, Saito Megumu, Nakahata Tatsutos hi; iPSC-Derived hematopoietic cells as a new tool for exploring leukemia pathogenesis. (poster) ISSCR 2015 Annual Meeting 2015/6/24-27(24) Stockholmsmässan Exhibition and Convention Center (Stockholm, Sweden)
- Saiki Norikazu, Ozaki Hitomi, Hirayama Akiyoshi, Soga Tomoyoshi, Tomita Masaru, Nakahata Tatsutoshi, Saito Megumu K.; The contribution of metabolites of the TCA cycle to maintenance of pluripotent stem cells. (poster) ISSCR 2015 Annual Meeting 2015/6/24-27 (25) Stockholmsmässan Exhibition and Convention Center (Stockholm, Sweden)
- Nishinaka Yoko, Niwa Akira, Osawa Mitsujiro,

Nakahata Tatsutoshi, Saito Megumu K.; Exploring the pathogenesis of transient myelopl oliferative disorder using iPSCs. (poster)

ISSCR 2015 Annual Meeting 2015/6/24-27(26) Stockholmsmässan Exhibition and Convention Center (Stockholm, Sweden)

- Ohta Ryo, Niwa Akira, Nakahata Tatsutoshi, Saito Megumu; Sequential switching of matrices directs human pluripotent stem cells into endothelial lineage. (poster) ISSCR 2015 Annual Meeting 2015/6/24-27(26) Stockholmsmässan Exhibition and Convention Center (Stockholm, Sweden)
- 中畑龍俊: 疾患特異的iPS細胞の創薬研究への応用。医療薬学フォーラム2015/第23回クリニカルファーマシーシンポジウム（シンポジウム3「ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた創薬研究の課題と現状」） 2015年7月4日 名古屋国際会議場
- 伊藤真理、村上美帆、丹羽明、大澤光次郎、齋藤潤、中畑龍俊、西本憲弘: 関節リウマチ患者由来iPS細胞から分化した単球は、破骨細胞分化能が高い。第36回日本炎症・再生医学会 2015年7月21-22日 虎ノ門ヒルズフォーラム（ポスター）
- 中畑龍俊（特別講演）: iPSC細胞を用いた今後の医療。第66回長野県医学会 2015年7月26日 上田東急REIホテル3階「信濃の間」
- 中畑龍俊: 疾患特異的iPS細胞を用いた今後の医療。第39回阿蘇シンポジウム 2015年8月1日 阿蘇リゾートグランヴィリオホテル
- 中畑龍俊: iPSC細胞が拓くこれからの医療。再生つばさの会「名古屋医療講演会・個別相談会」 2015年9月12日 名古屋市中小企業振興会館（吹上ホール）
- 中畑龍俊（特別講演）: iPSC細胞研究の現状と今後の臨床展開—いよいよ本格化する再生医療と創薬の世界— 第39回日本血液事業学会総会 2015年10月4-6日（4日） グランキューブ大阪
- 中畑龍俊（特別講演）: iPSC細胞を用いた今後の医療。第29回日本臨床内科医学会 2015年10月11-12日（12日） ホテル日航熊本
- 中畑龍俊: アカデミアの取り組み。Bio Japan 2015主催者セミナー（「新法適用から1年で「再生医療はどう変わったか（1）～産官学から俯瞰～」） 2015年10月14-16日（16日） パシフィコ横浜アネックスホール

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究班ホームページ

<http://zoketsushogaihan.com/>