

特発性造血障害に関する調査研究班 平成27年度 研究分担者・研究協力者名簿

区分	No.	氏名	所属	職名	担当領域	〒	住所	TEL	FAX	E-mail
研究代表者	1	荒井 俊也	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	講師	研究全体の統括	113-8655	東京都文京区本郷7-3-1	03-5800-6527	03-3815-8350	sarai-tky@uminn.ac.jp
研究分担者	2	小澤 敬也	東京大学医学研究所 先端医療研究センター	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	329-0498	栃木県下野市薬師寺311-1	03-5449-5580	03-5449-5443	k-ozawa@ms.u-tokyo.ac.jp
	3	金倉 譲	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	教授	溶血性貧血- PNH	565-0871	大阪府吹田市山田丘2-2	06-6879-3870	06-6879-3879	kanakura@blon.med.osaka-u.ac.jp
	4	中尾 眞二	金沢大学医薬保健研究域医学系	教授	再生不良性貧血	920-8641	石川県金沢市宝町13-1	076-265-2274	076-234-4252	snakao8205@staff.kanazawa-u.ac.jp
	5	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	再生不良性貧血(赤芽球癆)	010-8543	秋田県秋田市本道1-1-1	018-834-1111	018-884-6209	nhirokawa@nos.aki-ta-u.ac.jp
	6	赤司 浩一	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学	教授	骨髄線維症	812-8582	福岡県福岡市馬出3-1-1	092-642-5225	092-642-5247	akashi@med.kyushu-u.ac.jp
	7	宮崎 泰司	長崎大学原爆後障害医療研究所原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	852-8523	長崎県長崎市坂本1-12-4	095-819-7111	095-819-7113	y-miyaza@nagasaki-u.ac.jp
	8	高折 晃史	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	606-8507	京都府京都市左京区聖護院川原町54	075-751-3150	075-751-3201	atakaori@kuhp.kyoto-u.ac.jp
	9	岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部血液内科	教授	造血幹細胞移植	160-8582	東京都新宿区信濃町35	03-5363-3785	03-3353-3515	okamoto@sc.itc.keio.ac.jp
	10	中畑 龍俊	京都大学IPS細胞研究所 臨床応用研究部門 疾患再現研究分野	特定拠点教授	小児科領域	606-8507	京都市左京区聖護院川原町53	075-366-7033	075-366-7091	tnakaha@cira.kyoto-u.ac.jp
	11	神田 善伸	自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科	教授	造血幹細胞移植	330-8503	埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847	048-647-2111	048-644-5166	yoshi.kanda@ichi.ac.jp
	12	太田 晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学	准教授	再生不良性貧血	350-0495	埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38番地	049-276-1171	049-295-9307	aohta@saitama-med.ac.jp
	研究協力者	13	直江 知樹	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	院長	骨髄異形成症候群 (MDS)	460-0001	愛知県名古屋市中区三の丸4丁目	052-951-1111	052-951-0559
14		真部 淳	聖路加国際病院 小児科	小児科医長	小児科領域	104-8560	東京都中央区明石町9-1	03-3541-5151	03-5550-6000	manabe-luke@umin.ac.jp
15		亀崎 豊実	自治医科大学地域医療学センター	教授	溶血性貧血 (AIHA)	329-0498	栃木県下野市薬師寺311-1	0285-58-7394	0285-44-0628	kmskt@jichi.ac.jp
16		下田 和哉	宮崎大学医学部内科学講座 消化器血液学分野	教授	骨髄線維症	889-1692	宮崎県宮崎郡清武町木原5200	0985-85-9121	0985-85-5194	kshimoda@med.miyazaki-u.ac.jp
17		木下 タロウ	大阪大学 微生物病研究所 免疫不全疾患研究分野	教授	溶血性貧血	565-0871	大阪府吹田市山田丘3-1	06-6879-8329	06-6875-5233	tkinoshi@biken.osaka-u.ac.jp
18		小島 勢二	名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学	教授	小児科領域	466-8550	愛知県名古屋市長和区鶴舞町65	052-744-2296	052-744-2994	kojimas@med.nagoya-u.ac.jp
19		小松 則夫	順天堂大学医学部内科学血液学講座	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	113-8421	東京都文京区本郷2-1-1	03-5802-1069	03-3813-0841	komatsun@juntendo.ac.jp
20		黒川 峰夫	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	113-8655	東京都文京区本郷7-3-1	03-5800-9092	03-5840-8667	kurokawa-tky@uminn.ac.jp
21		谷本 光音	岡山大学大学院 血液・腫瘍内科	教授	造血幹細胞移植	700-8558	岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1	086-235-7224	086-232-8226	tanimoto@md.okayama-u.ac.jp
22		千葉 滋	筑波大学人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 血液病態制御医学分野 (臨床医学系血液内科)	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	305-8575	茨城県つくば市天王台1-1-1	029-853-3127	029-853-8079	schiba-tky@umin.net
23		通山 薫	川崎医科大学 検査診断学	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	701-0192	岡山県倉敷市松島577	086-462-1111 内線:25515	086-462-1199	tktohyama@med.kawasaki-m.ac.jp
24		張替 秀郎	東北大学大学院医学系研究科 血液・免疫病学分野	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	980-8574	宮城県仙台市青葉区星陵町1-1	022-717-7165	022-717-7497	harigae@med.tohoku.ac.jp
25		松田 晃	埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	350-1298	埼玉県日高市山根1397-1	042-984-4674	042-984-4741	amatsu@saitama-med.ac.jp
26		松村 到	近畿大学医学部 血液内科学	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	589-8511	大阪府大阪狭山市大野東377-2	072-366-0221 内線:3128	072-368-3732	i.matsu@med.kindai.ac.jp
27		矢部 普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学	准教授	小児科領域	259-1193	神奈川県伊勢原市下糟屋143	0463-93-1121	0463-94-3426	yabeh@is.icc.u-tokai.ac.jp
28		島田 直樹	国際医療福祉大学 基礎医学研究センター	教授	再生不良性貧血	324-8501	栃木県大田原市北金丸2600-1	0287-24-3208	0287-24-3100	naoki.shimada@nifty.com
29		猪口 孝一	日本医科大学大学院 血液内科学分野	教授	再生不良性貧血	113-8603	東京都文京区千駄木1-1-5	03-5814-6322	03-5814-6322	inokuchi@nms.ac.jp
30		豊嶋 崇徳	北海道大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学分野	教授	造血幹細胞移植	060-8638	札幌市北区北15条西7丁目	011-706-7213	011-706-7823	teshima@med.hokudai.ac.jp
31		清井 仁	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	教授	骨髄異形成症候群 (MDS)	466-8550	名古屋市昭和区鶴舞町65	052-744-2136	052-744-2157	kiyoi@med.nagoya-u.ac.jp

## II. 分担研究報告書

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」

分担研究報告書

骨髓異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

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）

## 研究要旨

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デザインの詳細を解析した。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、その傾向は骨髓異形成症候群に対する既承認薬 azacitidine や lenalidomide でもあてはまった。

### A. 研究目的

患者数や多彩な病型により新薬開発の難しい骨髓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。

### B. 研究方法

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。

### （倫理面への配慮）

ヒト又は動物に対する研究を行っていないので、倫理面で問題はない。

### C. 研究結果

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、その傾向は骨髓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。

### D. 考察

薬事承認を目的とした骨髓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。

### E. 結論

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、その傾向は骨髓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。

### F. 研究発表

1. 論文発表

「● 全著者名: 題名. 発表誌名. 発行年; 巻(頁)」の形式でお願いします。

- 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.

2. 学会発表

「●全発表者氏名. 演題名. 回数を含めた学会名, 開催年月日, 開催地」の形式でお願いします。

- 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

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

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

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

研究要旨

発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH）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 に参加している。「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、啓蒙に努めた。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。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）の中核施設として参画し、合わせて保険収載に向けた検討を行った。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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、公開と啓蒙に努めた。
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。

（倫理面への配慮）

疫学研究 PNH Global Registry および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）については、当該倫理委員会の承認を受け、必要に応じてインフォームド・コンセントを取得している。

C. 研究結果

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。

### D. 考察

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。

### E. 結論

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。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

● 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 讓 PNH 患者における C5 遺伝子多型. 臨床血液 56 : 103-110、2015.

#### 2. 学会発表

● The 6th JSH international symposium 2015(2015.5.22,23, Karuizawa Prince Hotel West, Karuizawa, Japan, Ohyashiki K) (Poster) Sugimori C, Noji H, Shichishima T, Obara1 N, Chiba1 S, Ninomiya H, Nakamura Y, Ando K, Hosokawa K, Yamamoto M, Yonemura Y, Kawaguchi T, 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).

● 20th Congress of the European Hematology Association (2015.6.11-14, Vienna, Austria) (Poster) Obara1 N, Chiba1 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, Obara1 N, Chiba1 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, OzawaK, Omine M, Kanakura Y. Analysis of the data from the 4th year post marketing surveillance (PMS) of eculizumab.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
「特発性造血障害に関する調査研究」  
分担研究報告書

再生不良性貧血における HLA-A アレル欠失白血球検出の臨床的意義

研究分担者 中尾眞二 金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学 教授

**研究要旨：**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-allele lacking leukocytes (HLA-LLs)]の臨床的意義を明らかにするため、2006年10月から2013年11月までに当科に紹介された212例を対象として HLA-LLs の有無を、フローサイトメトリーを用いて検索した。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 HLA-LLs が検出された。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た。奏効率は、HLA-LL(+)<sup>8</sup>例が100%、HLA-LL(-)<sup>23</sup>例が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日でそれぞれ100%、52.2% ( $P=0.018$ )、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。以上の結果から、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。

#### A. 研究目的

再生不良性貧血 (aplastic anemia; AA) の約13%では、第6染色体短腕 HLA 領域の片親性二倍体 (uniparental disomy; UPD) (6pUPD) の結果 HLA ハプロタイプのヘテロ接合性消失 (loss of heterozygosity; LOH) を来した造血幹細胞 (hematopoietic stem cells; HSCs) が存在し、これに由来する片側 HLA アレル欠失白血球 (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-LL s 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-LL s の有無を調べた例が少数であったため、

HLA-LL s 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。

#### B. 研究方法

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

### C. 研究結果

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、HLA-LL(+)例100%、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。

### D. 考察

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な観察研究「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。

### E. 結論

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。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 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
2. 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

3. 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
  4. 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
  5. 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
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得  
なし。
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## 2. 学会発表

1) 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.

わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

研究分担者：赤司浩一（九州大学病態修復内科学・教授）

研究要旨

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。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

臨床調査は、患者名を匿名化して行っている。

C. 研究結果

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/ $\mu$ 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。

D. 考察

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/ $\mu$ L、芽球 $\geq 10\%$ 、17 番染色体異常の 3 項目は、診断時のみならず、経過観察中の原発性骨髄線維症患者の治療方針を

決定する指標であった。

## E. 結論

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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, Kanagi 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 cytogenetic s. *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.  $\alpha$ -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, Jabbarz

adeh-Tabrizi S, Shima T, Takayanagi S, Niirono 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, Ichiyonagi 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

### 2. 学会発表

● 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, galectin-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, galectin-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）

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

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

研究分担者：廣川 誠（秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学講座・教授）

#### 研究要旨

2004年度から本研究班が実施した全国調査により、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、悪性リンパ腫関連赤芽球癆、そして ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆に対する治療と有効性、予後を明らかにしてきた。これらの研究成果をもとに、病因別の赤芽球癆診療の参照ガイドを作成してきたが、後天性慢性赤芽球癆の予後がこれらの知見によって改善しているかどうかは明らかにされていない。本邦における後天性慢性赤芽球癆の予後、難治例における鉄キレート療法の有効性を明らかにすることを目的として、前向き観察研究を計画した。本研究計画は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、研究開始の準備を行っている。

#### A. 研究目的

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。

#### B. 研究方法

- 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。

(倫理面への配慮)

本研究は登録時の既存情報と登録後に新たな情報を取得するものであり、試料は取得しない。研

究対象者に対する侵襲ならびに介入はなく、かつ取得する情報は匿名化（登録施設において連結可能）されているため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス平成27年2月9日」に則り、インフォームド・コンセントはあらかじめ情報を通知・公開し研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法（オプトアウト）によることとする。

#### C. 研究結果

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。

#### D. 考察

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。

#### E. 結論

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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

● 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)

● 廣川 誠. 赤芽球癆. 血液専門医テキスト改訂第2版、日本血液学会（編）、南江堂、東京、2015、196-198

● 廣川 誠. 赤芽球癆. 今日の治療指針 2015、医学書院、東京、2015、650-651.

##### 2. 学会発表

● Hirokawa M, Sawada K, Fuishima 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 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）

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

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

研究分担者：宮崎 泰司（長崎大学原爆後障害医療研究所・教授）

研究要旨

骨髄異形成症候群（MDS）は多様な疾患であるが、人種間による疾患のあり方に差があるという報告がこれまでもなされてきている。MDS に対する予後予測システムである改訂国際予後スコアが作成されたが、ここに集積された症例を用いて日本人の MDS と欧米の MDS との違い、特に今回は染色体について検討した。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た。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。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）

検討に用いた国内症例のデータは長崎大学が取りまとめて IPSS-R 作製に提供した。その内容は長崎大学データ、埼玉医科大学データ、特発性造血障害班データである。埼玉データと特発性造血障害班データは連結表の無い状態で長崎大学に提供された。長崎大学データは連結可能匿名化された後連結表を除き、埼玉医科大学データ、特発性造血障害班データとともに IPSS-R 作製に提供した。この研究は長崎大学の倫理委員会にて審査を受け、承認されている。IPSS-R のデータ利用に当たっては IPSS-R データ利用委員会の許可を得た。解析のための原データは IPSS-R データ利用委員会が指定する統計解析担当者のみが取り扱う事が出来る。長崎大学は、IPSS-R の原データは一切保持していない。今回の国際比較においても原データは IPSS-R グループが指定する統計担当者（オランダ）のみが取り扱っており、倫理面の問題はないと判断する。

C. 研究結果

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  $-1/\text{del}(1q)$ ,  $\text{der}(1;7)$ ,  $-9/\text{del}(9q)$ ,  $\text{del}(16p)$ ,  $\text{del}(20q)$  であった。一方、日本人に有意に少なかった核型は  $\text{del}(5q)$  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。

#### D. 考察

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。

#### E. 結論

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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

● 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)

##### 2. 学会発表

該当無し

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録

・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

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

研究協力者 通山 薫（川崎医科大学 検査診断学 教授）

研究協力者 松田 晃（埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教授）

## 研究要旨

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes, MDS）の臨床像と治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、これらの疾患の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューからなる。平成 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ている。今回は、登録症例のうち最終診断が MDS の患者についての中間解析を行った。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。さらなる症例の集積と追跡調査の継続によって本データベースの充実を図り、これをさまざまな研究に活用し、その成果を広く公開していくことが重要と考えられる。

### A. 研究目的

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（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。

### B. 研究方法

本研究参加施設において新規に診断された再不貧、MDS、ならびに診断困難な血球減少症患者を前方視的に登録し、追跡調査を行った。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。

（倫理面への配慮）

本研究の施行においては、疫学研究に関する倫理指針に基づき、各参加施設での倫理審査委員会での承認を受け、患者登録に際しての文書による同意を取得した。患者情報は連結可能匿名化を行った。

### C. 研究結果

（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。

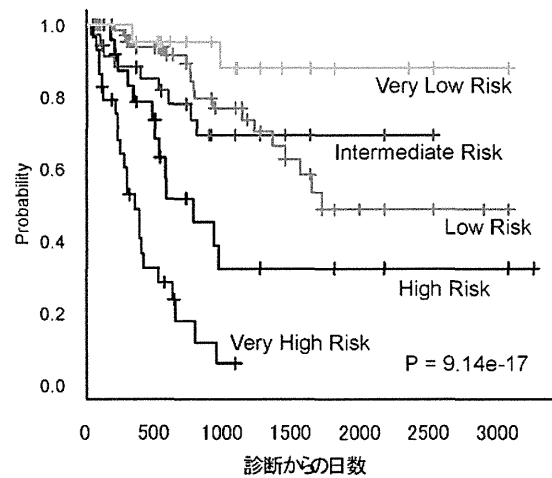
#### (2) MDS 患者の追跡調査 (中間解析)

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、および無白血病化生存率の解析では、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ていた。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 (図)。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。

図 IPSS-R 別の全生存率



#### D. 考察

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。

## E. 結論

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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

●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・末梢血スメア標本. 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, p p59-65

●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)

## 2. 学会発表

●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

●通山 薫 (コメンテーター): シンポジウム1・日本検査血液学会共催「血液形態診断のためのケースカンファレンス」 第62回日本臨床検査医学会学術集会. 2015.11.20、岐阜

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし。