

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。

再不貧領域では、HLA-B\*40:02 欠失顆粒球陽性例で免疫抑制療法の有効率が高いことを明らかにした。臨床調査個人票を用いた調査から、国内の罹患率は、およそ8.3（/100万人年）と推計された。再不貧に対する免疫抑制療法の成績を後方視的に解析し、ウサギ抗体ではウマ抗体に比べて奏効率が低く感染症合併が多い可能性があることを明らかにした。また、後天性赤芽球癆の長期予後に関する前向きコホートの観察を開始し、181例の担当医から協力を得ることになった。溶血性貧血領域では、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)について、レジストリ(全4668例中日本からは38例)を用いたアジア対非アジアの疫学調査を行った。また、PIGT変異による非典型PNHの臨床像を調査した。MDS領域では、骨髄異形成症候群のセントラルレビュー・追跡調査研究を行い、IPSS-Rのvery low risk群からintermediate risk群までの予後が比較的良好で、high risk群およびvery high risk群と分離されることを明らかにした。また、診断から時間が経過した場合のIPSS-Rの有効性を解析し、予後層別化力は時間経過に従って低下することを明らかにした。MDSの移植適応診断時点を起点とする前向き調査研究の症例蓄積を86例まで進めた。再不貧、MDS症例のセントラルレビューと追跡調査を継続し、2016年は19例を新規に集積した。また、家族性MDSの21家系33名を集積しさらに集積を続けた。原発性骨髄線維症(MF)について17年間の疫学調査をまとめ、生存期間中央値47ヶ月、3年全生存率59%であることを明らかにした。また、二次性MFの全国調査を継続し、新たに56例を登録し累計252例が集積された。解析から、多血症由来のMFは本態性血小板血症由来のMFと比べ、基礎疾患発症からMF発症までの期間が長い、ヘモグロビン濃度が高い、白血球数が多い、末梢血芽球割合が低いという特徴を有していることがわかった。小児血液がん学会の再生不良性貧血・骨髄異形成症候群委員会における中央診断事業を通じて登録された1500例以上の症例の調査を行ない、小児再不貧と小児不応性血球減少症の臨床像は区分けする意義に乏しいことを明らかにした。

これらの研究結果を総合して、特発性造血障害の診療の参照ガイドの改訂を行い、web上に公開した。

## 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 眞一郎

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

## 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

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年間の前方視的患者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应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、将来的な細胞療法の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

### 再生不良性貧血の免疫病態におけるHLA-B4002の重要性

新規発症の特発性再生不良性貧血患者(aplastic anemia: AA)の約25%では、6pLOHによってHLAクラスIアレルを欠失した白血球が検出される。これは、特定のクラスIアレルによって提示される自己抗原に特異的なCTLの攻撃を免れた造血幹・前駆細胞が造血を支持しているためと考えられる。しかし、6pLOHではHLA-A、C、Bの各アレルを含むハプロタイプが欠失するため、どのアレルが抗原提示に重要かは不明であった。

6pLOH陽性血球において欠失するハプロタイプに高頻度に含まれるクラスIアレルを検討したところ、HLA-B\*40:02が特に高頻度であった。もし、このアレルが抗原提示に重要な役割を果たしているとすれば、ハプロタイプ欠失だけでなく、B4002を単独で欠失する白血球が検出されるはずである。最近我々は、HLA-B\*40:02(B61)に対するモノクローナル抗体の作成に成功した。今回、この抗B61抗体を用いてAA患者におけるHLA-B\*40:02の欠失頻度を確認するとともに、欠失の原因となる遺伝子変異を検索した。

### 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

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。

#### 重症再生不良性貧血の罹患率の推計 臨床調査個人票の解析

患者数の把握とその疫学特性の把握は疾病対策の基本である。再生不良性貧血の頻度については、受給者数（患者数つまり有病数）は厚生労働統計の衛生行政報告例から得られるが、この資料からは罹患数（例えば1年間に新たに罹患する者の数）は把握できない。

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。2015年からは、難病対策の制度変更に伴い、難病法に基づく指定難病として医療費助成対象となっている。これまでの特定疾患治療研究事業は、患者の医療費の自己負担分を公費で補助し、受療を促進することで多くの患者情報を得て病因解明や治療法開発などの調査研究を推進しようとするものである。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おいて、個人票の内容は、都道府県（あるいは保健所）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。

本研究の目的は、臨床調査個人票（個人票）を利用し、我が国の再生不良性貧血の罹患数（罹患率）の推計を試みることに、特に重症度を分けて検討し、重症再生不良性貧血の罹患率を明らかにすることである。さらに、その罹患率推計の方法について評価・検討する。

#### 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

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。

#### 重症の再生不良性貧血患者の特性

再生不良性貧血は、1972年から難病として医療費助成の対象となってきた。難病の医療費助成の支給認定申請には、診断書（臨床個人調査票）を都道府県に提出する必要があるが、そ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となっていた。2003年から本格的に電子入力され

ようになり、その利用が可能となった。

2015年からは「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく指定難病として、引き続き医療費助成の対象となっている。指定難病では、重症度分類で軽症と判断された場合は医療費助成の対象外となった。但し、一定の医療費負担が継続している場合は、重症度分類で軽症と判断されても医療費助成の対象となる。

このような背景を考慮して、本研究では、重症の再生不良性貧血患者について、臨床調査個人票を用いて特性を明らかにすることを目的とした。

## **2. 溶血性貧血**

### エクリズマブ奏功不良例の解析

H27年より新たに指定難病に認定された発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、補体介在性の血管内溶血に起因する貧血、ヘモグロビン尿を主徴とする後天性の造血幹細胞疾患である。溶血の治療薬としてヒト化抗C5抗体（エクリズマブ）が開発され、溶血抑制のみならず、QOLや予後を劇的に改善した。ところが、本邦AEGIS試験において、全く溶血抑制効果を示さない不応例が見いだされ、C5のヘテロ接合性塩基置換 c.2654G>A (p.Arg885His) が原因で、標的分子の遺伝子多型は分子標的療法の効果発現を規定する重要な要因であることを報告した（NEJM, 370, 632, 2014）。我々は、エクリズマブ奏功不良例解析のシステムを構築し、日本全国、世界各国の奏功不良例を解析している。

## **3. 骨髄異形成症候群(MDS)**

### 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。

### 骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

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。経過は症例によって異なり、単に病型のみで予後予測、治療戦略の策定を行うことは困難である。そのため病型とは別に予後予測スコアが作成されており、代表的なものとしてMDSに対する改訂国際予後予測スコア（IPSS-R）がある。我が国のMDS症例も登録されており、スコア作製に貢献している。

IPSS-Rによる予後の異なる5群は、しかし時間経過と共にそれぞれの持つリスクの重みが増える。IPSS-R症例を用いてそれぞれの予後群のリスクの時間経過を検討した。また、最新のMDSに関する知見を集積し、平成26年度版特発性造血障害診療の参照ガイドの中の、骨髄異形成症候群診療の参照ガイドを改訂した。

### 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

##### 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

##### 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

##### 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、1500 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)・赤芽球癆

##### 再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B\*4002 の重要性

HLA-B\*40:02 を有する AA 28 例 (6pLOH 陽性 12 例、6pLOH 陰性 16 例) を対象とした。市販の抗 HLA-A アレル抗体と、我々が作製した抗 B4002 抗体を用いて、患者末梢血顆粒球における HLA-A および HLA-B\*40:02 の欠失の有無をフローサイトメトリーで検索した。HLA-B\*40:02 の単独欠失を認めた症例では、欠失顆粒球と欠失のないコントロール顆粒球をソーティングし、HLA クラス I 遺伝子のターゲットシーケンスにより HLA-B\*40:02 の遺伝子変異を検索した。

##### 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) フォロアアップ: 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。

##### 重症再生不良性貧血の罹患率の推計 臨床調査個人票の解析

資料として、2016 年 8 月現在電子入力済みの、2004~2013 年度の再生不良性貧血臨床調査個人票を利用した。個人票は厚生労働省に文書で利用申請し、使用許可を得た。同じ年度に新規、更新両方が入力されていた例については、新規のみ採用した。その他、同一症例が重複して入力されていた場合は 1 件のみを採用して解析した。個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、その割合、入力率を確認することが必要である。そのための分母、受給者の全数を厚生労働統計である衛生行政報告例から得た。入力率は電子入力された個人票件数 / 公表された受給者数として求めた。

罹患率の推計方法: 2004~2013 年の各年の罹患数の推計は、個人票の発病年の情報を用い、2004~2013 年度の各登録年について発病 (罹患) 年別新規受給者数を求め、これを登録年の入力率で割り戻した値を (その登録年に登録された) 発病年別罹患数とした。発病 (罹患) 年別新規受給者数を 2004~2013 年度の全ての登録年度について合計したものをその年の罹患数とした

なお、罹患率の分母として、2005年と2010年は国勢調査人口の、その他の年は推計人口の総人口（10月1日現在）を用いた。

### 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

平成27～28年度に、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。

### 重症の再生不良性貧血患者の特性

本研究では最新のデータとして2013年の臨床調査個人票データを使用した。重症の目安として、Stage4以上の患者を対象として、特性を検討した。

## **2. 溶血性貧血**

### エクリズマブ奏功不良例の解析

日本人型変異(c.2654G>A)のスクリーニングは、塩基置換により制限酵素ApaI切断部位が形成されるので、当該塩基をPCRにて増幅後、制限酵素で切断することによりスクリーニングする。日本人型変異でない場合は、既知の変異はすべてエクソン21に集約しているため、まずはエクソン21のシーケンスを優先的に行う。変異が同定出来ない場合は、全エクソンシーケンスを行い、変異を検索する。変異情報に基づき、機能解析のための組み換え型C5蛋白を作成する。C5除去血清+組み換え型C5にエクリズマブ添加による溶血試験を行う。組み換え型変異C5とエクリズマブの結合をBiacore systemを用いて解析する。

## **3. 骨髄異形成症候群(MDS)**

### 骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

日米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、日米の各規制当局で薬事承認を得た、又は日本の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で議論された、悪性腫瘍(血液、固形両方)に対する薬剤について解析を行った。

### 骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

IPSS-R登録例を対象として時間経過と共に予後予測スコアの変化、中でも予後予測因子ハザードの時間変化を検討した。また、同症例を用いて他の予後予測スコアにおいても同様の解析を実施した。また、骨髄異形成症候群診療の参照ガイドを改訂するにあたり、数名で参照ガイドの内容を分担し、平成26年度改訂版の後に加わった知見をまとめつつ原稿を作成した。その後作成メンバーで原稿を回覧、最後に査読担当者にも意見を求めてまとめた。

### 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生不良性

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**

### わが国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年から2015年3月までの診断例に関し、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。

## **5. 造血細胞移植**

### 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WGs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、ドナーコーディネー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**

### 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1500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。

2014年に公開された診療ガイドについて、新たな知見を加えて内容を更新した。

### (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、「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

#### 再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B4002 の重要性

6pLOH 陽性の 12 例のうち 9 例(75%)では、B\*40:02 と同じハプロタイプ上の HLA-A アレルを同時に欠失する 6pLOH 血球とは別に、B4002 のみを単独で欠失した血球が 0.5%から 60%の比率で検出された。6LOH 陰性の 16 例のうち 8 例(50%)でも、B4002 の単独欠失血球が 0.5%から 99%検出された。結果的に B\*40:02 陽性の 28 例のうち 21 例(75%)で 6pLOH もしくは単独欠失による B4002 欠失顆粒球を認めた。B\*40:02 単独欠失血球陽性の 17 例のうち、HLA 遺伝子のターゲットシーケンスを行えた 15 例全例で、B61 欠失血球に HLA-B\*40:02 の体細胞性変異が検出された。HLA-B\*40:02 の変異は 1 人あたり 1-7 か所(中央値 4 か所)、計 49 か所に認め、変異アレル頻度は 0.6%-45%(中央値 4.2%)であった。内訳はナンセンス変異 n=6、ミスセンス変異 n=2、フレームシフト変異 n=39、スプライシング部位の変異 n=2 であった。

#### 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。登録医に本研究への参加同意について問い合わせをし、181 例について同意を得た。現在、研究参加に対する患者同意の取得ならびに臨床調査票の回収を行っている。

#### 重症再生不良性貧血の罹患率の推計 臨床調査個人票の解析

##### 1. 再生不良性貧血の個人票入力率

2004~2013 年度の各年の再生不良性貧血全受給者数は約 9,000~11,000、各年度の個人票電子入力件数は、約 4,500~8,400 となっている。各年度の入力率は約 50%~88%であり、2009 年度は 88%と最も高かった。都道府県別入力率の格差は大きく、ほぼ 100%の入力をしている県もあれば全く入力していない県もある。また同じ都道府県でも年によって、入力したりしなかったりする。

##### 2. 再生不良性貧血の罹患率の推計

発病(罹患)年別新規受給者数を、2004 年度~2013 年度の全ての登録年について合計し各年の罹患患者数を得た。ただし、ここで、各登録年度の発病(罹患)年別新規受給者数は、各登録年度の入力率で割り戻したものとしている。2004~2013 年の 10 年間の罹患数は 10,535、年間罹患数約 900~1,200 と推計された。罹患率は 8.3(/100 万人年)と推計された。重症・

最重症(stage4-5)のみに限定した 10 年間の罹患数は 4,829、罹患率は 3.8(/100 万人年)と推計された。

全体の罹患率は男 7.6(/100 万人年) 女 8.9(/100 万人年) 罹患率性比(女/男)は 1.17 であった(表 4)。重症・最重症(stage4-5)のみに限定した罹患率は、男 6.5(/100 万人年) 女 4.0(/100 万人年) 罹患率性比(女/男)は 1.15 であった。

全体および重症・最重症ともに、罹患率は、10~20 歳代と 70~80 歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が高かった。

#### 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

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。本研究成果を平成 28 年度の国際専門誌に発表した。

#### 重症の再生不良性貧血患者の特性

##### 1. 新規申請患者

2013 年の重症患者は 274 名(Stage4:177 名、Stage5:97 名)であった。男性 122 名(平均年齢 57.0±22.8 歳、中央値 65 歳、1~93 歳) 女性 152 名(平均年齢 64.4±21.3 歳、中央値 71 歳、3~95 歳)であった。発病年齢の平均は男性 54.2±24.3 歳 中央値 63 歳、1~93 歳) 女性 64.2±21.3 歳(中央値 71 歳、3~95 歳)であった。身体障害者手帳を所持しているのは 254 名中 11 名(4.3%) 介護認定は 249 名中要支援 8 名(3.2%) 要介護 10 名(4.0%)であった。家族歴があるのは 274 名中 12 名(4.4%)であった。病型は 274 名中特発型 255 名(93.1%) 二次性 7 名(2.6%) 特殊型 10 名(3.6%)であり、特殊型の内訳は肝炎後 4 名、再生不良性貧血 - PNH 症候群 5 名であった。7 割以上が免疫抑制療法、6 割以上が成分輸血を受けていた。

##### 2. 更新申請患者

2013 年の重症患者は 447 名(Stage4:338 名、Stage5:109 名)であった。男性 208 名(平均年齢 57.2±20.6 歳、中央値 63.5 歳、0~87 歳) 女性 239 名(平均年齢 59.3±20.5 歳、中央値 64 歳、5~93 歳)であった。発病年齢の平均は男性 53.0±22.9 歳 中央値 63 歳、0~86 歳) 女性 51.4±25.3 歳(中央値 59 歳、1~90 歳)であった。身体障害者手帳を所持しているのは 415 名中 22 名(5.3%) 介護認定は 416 名中要支援 12 名(2.9%) 要介護 30 名(7.2%)であった。病型は 447 名中特発型 415 名(92.8%) 二次性 7 名(1.6%) 特殊型 18 名(4.0%)であり、特殊型の内訳は肝炎後 4 名、再生不良性貧血 - PNH 症候群 9 名、Fanconi 貧血 1 名、その他 3 名であった。6 割以上が

免疫抑制療法、6割弱が成分輸血、3割弱がアンドロゲン療法を受けていた。病像の移行があったのは402名中17名(4.2%)で、その内訳はPNH3名、MDS10名、急性白血病3名、その他1名であった。

## 2. 溶血性貧血

### エクリズマブ奏功不良例の解析

(1)各国から依頼のあった不応例について解析した。日本人型多型(c.2654G>A, p.Arg885His):本邦において約550例にエクリズマブが投与されており、総計19例で日本人型多型が確認された。

アルゼンチン人型多型(c.2653C>T, p.Arg885Cys):1例報告済み。

オランダ人型多型(c.2653C>A, p.Arg885Ser)を新たに同定した。

イスラエル人不応例:従来のp.Arg885には変異は無かった。

(2)機能解析(変異C5蛋白の作製、溶血試験、結合試験):日本人型多型、アルゼンチン人型多型、オランダ人型多型について解析した。同定した変異を組み込んだ組み換え型C5蛋白を作製した。鳥赤血球にC5除去血清+組み換え型C5を加え溶血活性が構築されることを確認した。そこにエクリズマブを添加しても溶血が抑制されないことを確認した。さらに、別のエピトープを認識する抗C5抗体に対する反応性は、変異C5も野生型C5と同様に抑制されることを確認した。Sensor chipにエクリズマブを付着させ、そこに組み換え型C5を流し、Biacore systemを用いて結合を解析したところ、いずれの変異C5も、エクリズマブに対する結合が消失していた。

## 3. 骨髄異形成症候群

### 骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

骨髄異形成症候群に対する治療薬で米国で迅速承認制度が活用された事例は存在しなかった。そもそも骨髄系腫瘍に対して迅速承認制度が使用された事例はgemtuzumab ozogamicinを除くと全て慢性骨髄性白血病に対する治療薬であった。日本では、骨髄異形成症候群に対する治療薬について公知申請を利用し、日本での治験なしで承認された品目は存在しなかった。しかし、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断され、日本での治験を通して承認された品目としてlenalidomide、azacitidine、darbepoetin alphaがあり、また、decitabineについても開発要請されたが、後に企業側が開発断念した。本研究結果は学会発表を行うとともに、国際学術誌に掲載された。

### 骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

MDSの予後予測モデルではIPSS-R, WPSS, LR-PSS, IPSSのいずれにおいても時間経過と共にリスクハザードが変化した。

高リスク群ほど変化は大きく、3年半ほどで急激にハザードは低下した。低リスク群ほどハザードの変化は小さかった。その結果、診断から約5年になると高リスク、低リスク群共にハザードはほぼ同じになった。また、今回の解析によってIPSS-Rスコアを用

いてMDS症例を2群に分けるとすれば、スコア3.5点による分割がもっとも妥当であることが示された。診療の参照ガイド改訂においては、2016年に発表されたWHO分類の改訂版までの新たな知見を組み込む形で作業がなされ、2017年4月にインターネット上に公表された。

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

### (1) 症例登録とセントラルレビュー

2016年には19例の登録があり、累計で361例の登録数となった。セントラルレビュー後の中央診断の内訳は、再不貧79例、WHO分類でのMDS208例、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia, AML)12例、MDS/骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasms, MPN)14例などであった。診断時年齢中央値は、再不貧で56.5歳、FAB分類でのMDS(WHO分類のMDS, MDS/MPN, 芽球30%未満のAML)では68歳であった。このうち15%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。男女比は、再不貧で1対1、FAB分類でのMDSでは1.8対1と男性に多かった。MDSの骨髄の染色体分析では、44%が正常核型、19.5%が複雑核型もしくは7番モノソミーを有する予後不良核型であった。

### (2) MDS患者の追跡調査

中央診断でFAB分類でのMDSとされた236例のうち、追跡不適格例(診断から1年以上を経て登録、あるいは追跡期間が4週間未満)を除いた201例について、追跡データを解析した。生存者の追跡期間の中央値は30か月で、追跡中に78例が亡くなっていた。死亡原因は、49%が原疾患によるもの(白血化)で、次いで感染症が27%であった。出血は5%と少なかった。カプランマイヤー法によるMDS患者の改訂国際予後スコア化システム(revised international prognostic scoring system, IPSS-R)別の生存解析では、Very low-risk群の予後は良好で、Low-risk群とIntermediate-risk群の生存曲線はほぼ重なり、Very high-risk群では極めて予後不良であることが示された。芽球が5%未満のMDSにおける、形態的異形成のみられる血球系統数と、環状鉄芽球(ring sideroblasts, RS)の意義をカプランマイヤー法で解析した。その結果、単一血球系統の異形成を伴うMDS(MDS-SLD)に比べて多血球系異形成を伴うMDS(MDS-MLD)の予後は悪く、後者の中ではRSを有するもの(MDS-RS-MLD)の予後がより不良であった(図2)。これは、MDS-RS-MLDにはMDS-MLDに比べて予後不良の染色体異常を有する患者が多いためと考えられた。

## 4. 骨髄線維症

### 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。初回アンケート調査への返信率は48%、フォローアップ調査への返信率は64%であった。主な調査終了理由は、患者死亡、転院であった。発症年齢中央値は66歳、男女比は2:1である。Hb10g/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。死因は白血病への移行、感染症、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すると、DIPSS plus (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF-Plus)が最もわが国の原発性骨髄線維症の予後予測に有用であった。また、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、高リスク群の分離が可能であった。

## 5. 造血幹細胞移植

### 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

### 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1500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823例(55%)、進行期MDSまたはAMLと診断されたものは132例(9%)、JMMLが大部分を占める骨髄増殖性疾患は160例(11%)、その他の貧血は119例(8%)、血小板減少は82例(5%)、好中球減少は44例(3%)、その他が140例(9%)であった。

2014年に公開された診療ガイドについて、新たな知見を加えて内容を更新した。

Fanconi 貧血については1988~2011年に日本小児血液学会に登録された造血障害性疾患1841例中111例(6.0%)を占め、男女差は認めなかった。現在まで下記のようにDNAの修復に働く21のFanconi 貧血責任遺伝子が報告されている:FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCI (BRIP1), FANCL, FANCM, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCO (XPF), FANCR (RAD51), FANCS (BRCA1), FANCT (UBE2T), FANCU (XRCC2), FANCV (REV7)。

CDA (congenital dyserythropoietic anemia) については新たに4つの論文が発表された。造血亢進により髄外腫瘍を形成する例や頭蓋骨の板間層が拡大し頭痛を来した例が報告された(Pérez-Jacoiste Asín MA, Ruiz Robles G. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):787.)、Type II CDAに対する移植成功例の報告(Unal S, et al. Pediatr Transplant. 2014 Jun;18(4):E130-133.)、I型の家系にてC15ORF41遺伝子変異が認められた(Babbs C, et al. Haematologica. 2013; 98:1387-7.)、IV型の原因遺伝子とされるKLF1が、赤芽球造血に関わる様々な遺伝子発現を調節する重要な転写因子であることが明らかになった(Magor GW, et al. Blood. 2015;125:2405-17.)、I型とII型の臨床像についてのまとめが発表された(Bianchi P, et al. Br J Haematol. 2016;175:696-704.)

## D. 考察

### 1. 再生不良性貧血(再不貧)・赤芽球癆

#### 再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B4002 の重要性

B\*40:02 を保有する AA 患者では、6pL0H の他にも複数の遺伝子変異によって B4002 を欠失した白血球が高頻度に検出された。この所見は、HLA-B4002 が提示する自己抗原に特異的な細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes: CTL) による造血幹細胞への攻撃が AA の発症に強く関わっており、その抗原を提示できない B4002 欠失造血幹細胞が CTL の攻撃を免れて生き残ったことを示唆している。変異 B\*40:02 アレルを持つクローンのサイズはいずれも小さく、多くの症例で全てを合わせても 50% に達しなかった。検出感度未満の変異クローンがポリクローナルに存在している可能性や、今回の系では検出できないエピゲノム変異による B\*40:02 欠失を来している可能性がある。

#### 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。

#### 重症再生不良性貧血の罹患率の推計 臨床調査個人票の解析

臨床調査個人票を用いて、我が国の重症再生不良性貧血の罹患率を推計した。我が国の再生不良性貧血の 2004~2013 年の 10 年間の罹患数は 10,535、罹患率は 8.3 (/100 万人年) と推計された。重症・最重症 (stage4-5) のみに限定した罹患数は 4,829、罹患率は 3.8 (/100 万人年) と推計された。

本研究で得られた罹患率を諸外国の頻度と比較評価するにあたり、まず診断基準の違いを考慮する必要がある。我が国では、平成 22 (2012) 年度に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班」によって改訂提案された診断基準が難病 (特定疾患) の認定に用いられてきており 3)、これを参考表に示す。国際的にはヘモグロビン < 10 g/dL、好中球 < 1,500/μL、血小板 < 5 万/μL の 3 項目のうち二つ以上を満たし、骨髓が低形成の場合にのみ再生不良性貧血と診断されている。国際的な基準と異なるのは、血小板 < 10 万/μL (国際的には 5 万/μL) の部分である。また、諸外国では、日本の重症度分類の stage 4、stage 5 だけを再生不良性貧血として取扱い、stage 3 より重症度の低い例は、MDS (myelodysplastic syndromes) として扱われる傾向にあるといわれている。

欧米諸国の罹患率は The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS) によると、2~3 (/100 万人年) と報告されている 4)、5)。上記 IAAAS の一環として同じ方法論で調査したタイの罹患率は 3.9~5.0 (/100 万人年) と報告されており 6)、アジアの罹患率は欧米諸国に比べ 2-3 倍高いことが知られている。本研究で得た重症・最重症に限って観察した罹患率は、欧米諸国に比べて高いが、アジアの調査結果と同程度であった。

これまでの諸外国の罹患率の報告の多くは、患者数が 50~300 程度の比較的小さな集団から得られた値である。一方、本研究の罹患率は、全国規模のデータベースに基づく大きな患者数 (約 7,000: 2004 年~2013 年度) から得られた有用性の高い知見と考える。本研究で得られた各年の罹患数は、(もちろん受給申請しない患者は数えられていないが) 少なくとも、各年に新規発症して登録された患者数の推計にはなっているものと考えられる。

本研究の罹患率評価、頻度比較において考慮しなくてはならないのは、まずはその診断基準であるが、そのほか、我が国の保健医療制度・政策の特徴が挙げられる。我が国の保険医療システムへのアクセスの良さ、受給者制度が存在することやその制度の普及などがあり、これらは、罹患率が高めになる要因と考えられる。また臨床調査個人票データを用いたことによる問題点や考慮すべきことを以下に示す。

1) 診断の正確性の問題がある。例えば、患者の利益のために、診断が多少曖昧でも受給させようという臨床家の判断が紛れ込む余地がある。県は専門医による認定審査を行っているが、これがどこまで厳格であるかという問題もあるかもしれない。2) 個人票の記載内容が正確でなければ、認定審査も確実にはできず、そこから得られる発病年などの情報も正確性が下がる。3) 患者であっても受給しなければその者は個人票データベース (受給者データ) からは漏れている。例えば、収入が充分で医療費補助のメリットがないと考える者、他の保健福祉制度を利用するため受給しない患者はある程度いると考えられる。例えば、小児は市町村が医療費助成をしているので受給者データからは漏れやすい。また生活保護を受けている者は、その医療扶助を受けた方が有利で受給者登録されにくい。本研究における若年者の罹患率は過小評価である可能性がある。このようなデータ特性を考慮した上で、本研究で得られた罹患率を解釈していくべきと考えられる。

#### 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。既にウマ ATG 製剤である ATGAM について 1990 年代に国内治験が完了しており、当該薬について「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出した。

#### 重症の再生不良性貧血患者の特性

改訂中の再生不良性貧血診療の参照ガイドによれば、罹患率の性比は (女/男) は 1.16 であり、男女とも 10~20 歳代と 70~80 歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が大きかった。本研究結果の性比は新規申請患者 1.25、更新申請患者 1.15 と上記と大差なかった。一方、年齢分布は、更新申請患者における女性の発病年齢を除いて 10~20 歳代のピークを認めず、70 歳代を中心とする高齢のピークのみ認められた。平成 26 年度の研究において、Stage5 の再生不良性貧血患者のうち、新規登録から 1 年後に Stage1 まで改善した者は、Stage5 のまま改善しなかった者に比較して有意に年齢が若かったことが明らかになっ

ている。従って、Stage4以上の重症患者を対象とした本研究で、10~20歳代のピークが認められなかったことは妥当であると考えられる。

2003年の臨床調査個人票の解析では身体障害者手帳を所持しているのは7%弱であり、介護認定は要介護が5%強、要支援が3%強であった。本研究でも大きな差は認めなかった。

生活状況について、2003年の臨床調査個人票の解析では就労・就学34.5%、家事労働31.9%、在宅療養23.5%、入院7.5%、入所1.2%、その他1.3%であった。本研究では、新規では入院の割合が高く就労、就学、家事労働、在宅療養の割合が低かった(表2)。また更新では在宅療養、入院の割合が高く、就労、就学、家事労働の割合が低かった。これは、重症患者に限定した影響によると考えられる。

日常生活について、2003年の臨床調査個人票の解析3)では正常55.5%、やや不自由34.7%、部分介助8.0%、全面介助1.8%であった。本研究では、新規、更新ともに正常の割合が低く、やや不自由、部分介助、全面介助の割合が高かった。これも、重症患者に限定した影響によると考えられる。

受診状況について、新規では6割以上が主に入院であったが、更新では7割が主に通院であった。これは、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が改善している点を反映していると考えられる。

病型について、2003年の臨床調査個人票の解析では特発性90.7%、二次性1.6%、特殊型7.7%であった。本研究では新規、更新ともに特発型の割合が高く、特殊型の割合が低かったが、この理由については更なる検討が必要である。

治療状況について、新規、更新ともに免疫抑制療法の割合が最も高く、次いで成分輸血であった。これについても、更なる検討が必要と考えられる。

## 2. 溶血性貧血

### エクリズマブ奏功不良例の解析

日本人型C5遺伝子多型は漢民族でも同定されていたが、約550例にエクリズマブが投与されている本邦において19例(3.5%)が確認され、健常人保有率(3.5%)と同程度で、アジア固有の多型と考えられた。アルゼンチン原住民に類似のC5多型(c.2653C>T, p.Arg885Cys)を見いだしていたが、オランダ人に新たな類似多型(c.2653C>A, p.Arg885Ser)が確認された。日本人型変異C5と同様に、これらの変異型C5は野生型C5とともに溶血活性を保持していたが、野生型C5のみがエクリズマブと結合し溶血抑制を受けた。ところが、エクリズマブと異なるC5結合部位を有する抗体N19-8を用いると、野生型C5、変異型C5ともに溶血抑制を示した。

## 3. 骨髄異形成症候群

### 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おり、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ることは昨年度示したとおりだが、

迅速承認制度を活用したものはなかった。一方で、日本では「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で4品目が議論され、その中で特にlenalidomideについては、当該会議で医療上の必要性が高いと判断されて開発要請された後で日本での治験が開始されていることから、当該会議の枠組みが日本での開発促進につながったものと考えられた。

### 骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

MDSにおける治療選択では、予後予測スコアを用いた予後予測が極めて重要な指標となっている。しかし、診断時には大きなハザードの差を有するグループに分けられるこれらも予後スコアも、診断後の時間経過によってそのハザードが変化することは実臨床で治療選択を再考する際に重要な情報である。特に、こうした特徴が、程度の差はあれ多くの予後予測スコアで見られるというのは重要な点である。また、MDSの治療戦略は症例を高リスクと低リスクの2群に分けて考えられることが殆どであり、IPSS-Rでの5群分割はこうした治療選択には不便な点もあった。今回の検討からIPSS-Rスコア3.5点をもって2群に分けられることが示され、更に有用なスコアになると思われる。

本邦の血液疾患臨床では、診療の参照ガイドはMDS患者への対処に多用されており、今回の改訂後も利用されると思われる。ここ数年、MDSの領域ではゲノム変異解析、健常人における造血の解析、本邦での新たな治療薬導入、WHO分類の改訂など、平成26年度版から様々な点で新知見が発表されている。平成28年度版では、これらの進展のあったところについて十分に改訂されており、診療部分のみならず疾患の理解においてもMDSをとりあつかう臨床医に役立つことが期待される。

### 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

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。今年度は、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、IPSSおよびIPSS-R別の予後解析と、予後予測群別の同種造血幹細胞移植実施率に関する解析を行い、論文化した(Kawabata h., et al. Int J Hematol, in press.)。この解析によると、IPSS-RのIntermediate-risk群は、わが国においては高リスクMDSよりむしろ低リスクMDSとして取り扱われるが妥当という結果であった。

芽球が5%未満のMDSにおける形態的異形成のみられる血球系統数とRSに関する解析では、予想に反してRSの存在が生命予後に負の影響を与える結果であった。この結果は、2016年の米国血液学会の抄録として発表したが、過去の欧米からの報告と合致しないことからさらなる検証が必要と考えられる。

## 4. 骨髄線維症

### 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、これまで提唱されている予後予測モデルの中で、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 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

### 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 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ス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

### 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。

本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2014 年 12 月に診療ガイドとして公表した。本年度は新たな知見を加えて内容を更新した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わ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。

E . 結論

## 1. 再生不良性貧血・赤芽球癆

### 再生不良性貧血の免疫病態における HLA-B4002 の重要性

様々な HLA クラス I アレルの中でも HLA-B4002 は、AA における自己抗原提示に深く関わっていることが示された。B4002 陽性 AA 例の症例の T 細胞や造血幹細胞を検索すれば、AA の自己抗原を同定できる可能性がある。

### 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

最大 181 例の新たな後天性赤芽球癆症例について予後調査が可能となる。

### 重症再生不良性貧血の罹患率の推計 臨床調査個人票の解析

我が国の再生不良性貧血の 2004~2013 年の 10 年間の罹患数は 10,535、罹患率は 8.3 (/100 万人年)と推計された。重症・最重症 (stage4-5) のみに限定した罹患数は 4,829、罹患率は 3.8 (/100 万人年)と推計された。本研究で得た罹患率は、重症・最重症に限っても、欧米諸国に比べて高いが、アジアの罹患率と同程度であった。

### 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

再生不良性貧血についての今後の診療、研究に役立つ重要な知見が得られた。

### 重症の再生不良性貧血患者の特性

重症の再生不良性貧血患者として、2013 年の Stage4 以上の患者を対象として、臨床調査個人票を用いて特性を検討した。今後は、軽症患者との比較など、更なる詳細な検討を進めていきたい。

## 2. 溶血性貧血

### エクリズマブ奏功不良例の解析

C5 多型 (p.Arg885) は、補体活性自体に異常を示さないが、エクリズマブの結合に重要な影響を与え、不応性を来すと考えられた。このことは、標的分子の遺伝子多型が、抗体医薬の反応性を規定する極めて重要な因子であることを強く示唆している。

## 3. 骨髄異形成症候群

### 骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

日本では、骨髄異形成症候群に対する治療薬においても、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の枠組みが開発促進につながったものと考えられた。

### 骨髄異形成症候群の予後リスクに関する研究

MDS 予後予測では、いずれのスコアを用いても時間経過と共にハザードに変化が見られた。また、診療の参照ガイドを改訂した。

### 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

今回の解析では、わが国の MDS 患者の予後を予測するうえで、IPSS-R の有用性が確認された。現在、本データベースには、旧研究を加えると 400 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貴重なデータベースである。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

##### 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/μL、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。

#### 5. 造血幹細胞移植

##### 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

##### 先天性造血不全症候群の研究

小児の骨髄不全および MDS は、頻度は低く、診断は難しく、また予後不良な疾患群である。全国の患者を対象とした病理中央診断ならびに遺伝子検査を含む詳細な解析により、多くの患者で的確な診断が行われるようになってきた。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2014 年 12 月に診療ガイドとして公表しており、わ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。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kawabata, H., Tohyama, K., Matsuda, A., Araseki, K., Hata, T., Suzuki, T., Kayano, H., Shimbo, K., Zaïke, Y., Usuki, K., Chiba, S., Ishikawa, T., Arima, N., Nogawa, M., Ohta, A., Miyazaki, Y., Mitani, K., Ozawa, K., Arai, S., Kurokawa, M., and Takaori-Kondo, A.: Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. *Int. J. Hematol.* 2017 (in press)  
Huang, XJ, Liu, K., Ritchie, D., Andersson, B, Lu, J., Hou, J., Burguera, A.F., Wang, J., Yeoh,

A., Yan, C., Zhou, D., Tan, D., Kim, D.W., Wu, D., Shpall, E., Kornblau, S., Neelapu, S., Hongeng S, Li J, Hu J, Zhang LS, Wang M, Malhotra P, Jiang Q, Qin Y, Wong R, Champlin R, Hagemeister, F., Westin, J., Iyer, S., Mathews, V., Wang, Y., Hu, Y., Xiao, Z., Shao, Z., Orlowski, R.Z., Chim, C.S., Mulligan, S, Sanz, M., Ozawa, K., Parmar, S., and Issaragrisil, S.: Hematology oncology practice in the Asia-Pacific APHCON survey results from the 6th international hematologic malignancies conference: bridging the gap 2015, Beijing, China. *Oncotarget* 2017 (in press)  
Nagai, S. and Ozawa, K.: New Japanese regulatory frameworks for clinical research and marketing authorization of gene therapy and cellular therapy products. *Curr Gene Ther.* 2017 (in press)  
Fujiwara, S.I., Muroi, K., Yamamoto, C., Hatano, K., Okazuka, K., Sato, K., Oh, I., Ohmine, K., Suzuki, T., and Ozawa, K.: CD25 as an adverse prognostic factor in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Hematology* 22(6):347-353, 2017.  
Takenaka, K., Shimoda, K., Uchida, N., Shimomura, T., Nagafuji, K., Kondo, T., Shibayama, H., Mori, T., Usuki, K., Azuma, T., Tsutsumi, Y., Tanaka, J., Dairaku, H., Matsuo, K., Ozawa, K., Kurokawa, M., Arai, S., and Akashi, K.: Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. *Int. J. Hematol.* 105(1): 59-69, 2017.  
Nagai, S. and Ozawa, K.: Comprehensive analysis of clinical development and regulatory submission promotion schemes for oncologic drugs as the Japanese national projects. *Invest New Drugs* 34(6): 777-791, 2016.  
Ninomiya, H., Obara, N., Chiba, S., Usuki, K., Nishiwaki, K., Matsumura, I., Shichishima, T., Okamoto, S., Nishimura, J., Ohyashiki, K., Nakao, S., Ando, K., Kanda, Y., Kawaguchi, T., Nakakuma, H., Harada, D., Akiyama, H., Kinoshita, T., Ozawa, K., Omine, M., and Kanakura, Y.: Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int. J. Hematol.* 104(5): 548-558, 2016.  
Santini, V., Almeida, A., Giagounidis, A., Gröpper, S., Jonasova, A., Vey, N., Mufti, G.J., Buckstein, R., Mittelman, M., Platzbecker, U., Shpilberg, O., Ram, R., Del Cañizo, C., Gattermann, N., Ozawa, K., Risueño,

- A., MacBeth, K.J., Zhong, J., Séguy, F., Hoenekopp, A., Beach, C.L., and Fenaux, P.: Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J. Clin. Oncol.* 34(25): 2988-2996, 2016.
- Nagai, S. and Ozawa, K.: Clinical trial designs to obtain marketing authorization of drugs for haematological malignancy in Japan, the EU and the US. *Br. J. Haematol.* 174(2): 249-254, 2016.
- 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.
- Nagai, S. and Ozawa, K.: Regulatory approval pathways for anticancer drugs in Japan, the EU and the US. *Int. J. Hematol.* 104(1): 73-84, 2016.
- Ninomiya H, Obara N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura JI, Ohyashiki K, Nakao S, Ando K, Kanda Y, Kawaguchi T, Nakakuma H, Harada D, Akiyama H, Kinoshita T, Ozawa K, Omine M, Kanakura Y. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int. J. Hematol.* 2016; 104 (548-558)
- 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 J, Kanakura Y. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int. J. Hematol.* 2016; 103 (703-712)
- 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.* 2016; 27 (109-112)
- Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T, Maruyama H, Katagiri T, Kishi H, Tajima A, Muraguchi A, Kashiwase K, Nakao S: Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood* 129:2908-2916, 2017
- Nakao S, Ishiyama K: Hypomegakaryocytic thrombocytopenia and increased number of PNH-phenotype cells - an emerging subgroup of myelodysplastic syndrome showing frequent response to immunosuppression - RESPONSE to Rafferty & Leach. *Br J Haematol*, 2017
- Gargiulo L, Zaimoku Y, Scappini B, Maruyama H, Ohumi R, Luzzatto L, Nakao S, Notaro R: Glycosylphosphatidylinositol-specific T cells, IFN-gamma-producing T cells, and pathogenesis of idiopathic aplastic anemia. *Blood* 129:388-392, 2017
- Espinoza JL, Kotecha R, Nakao S: Microbe-Induced Inflammatory Signals Triggering Acquired Bone Marrow Failure Syndromes. *Front Immunol* 8:186, 2017
- Elbadry MI, Espinoza JL, Nakao S: Induced pluripotent stem cell technology: A window for studying the pathogenesis of acquired aplastic anemia and possible applications. *Exp Hematol* 49:9-18, 2017
- Tominaga R, Katagiri T, Kataoka K, 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* 30:1208-10, 2016
7. Saito C, Ishiyama K, Yamazaki H, Zaimoku Y, Nakao S: Hypomegakaryocytic thrombocytopenia (HMT): an immune-mediated bone marrow failure characterized by an increased number of PNH-phenotype cells and high plasma thrombopoietin levels. *Br J Haematol* 175:246-251, 2016
- Nakao S, Gale RP: Are mild/moderate acquired idiopathic aplastic anaemia and low-risk myelodysplastic syndrome one or two diseases or both and how should it/they be treated? *Leukemia* 30:2127-2130, 2016
- Daitoku S, Takenaka K, Yamauchi T, Yurino A, Jinnouchi F, Nunomura T, Eto T, Kamimura T, Higuchi M, Harada N, Saito N, Miyamoto T, Iwasaki H, Akashi K. Calreticulin mutation does not contribute to disease progression in essential thrombocythemia by inhibiting phagocytosis. *Exp Hematol.* 44: 817-825, 2016.
- Sugio T, Kato K, Aoki T, Ohta T, Saito N,

- Yoshida S, Kawano I, Henzan H, Kadowaki M, Takase K, Muta T, Miyawaki K, Yamauchi T, Shima T, Takashima S, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Ogawa R, Ohno Y, Eto T, Kamimura T, Miyamoto T, Akashi K. Mogamulizumab Treatment Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Induces Severe Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 22: 1608-1614, 2016.
- Yurino A, Takenaka K, Yamauchi T, Nunomura T, Uehara Y, Jinnouchi F, Miyawaki K, Kikushige Y, Kato K, Miyamoto T, Iwasaki H, Kunisaki Y, Akashi K. Enhanced Reconstitution of Human Erythropoiesis and Thrombopoiesis in an Immunodeficient Mouse Model with KitWv Mutations. *Stem Cell Reports*. 13:425-438, 2016.
- Miyamoto T, Takashima S, Kato K, Takase K, Yoshimoto G, Yoshida S, Henzan H, Osaki K, Kamimura T, Iwasaki H, Eto T, Teshima T, Nagafuji K, Akashi K. Comparison of cyclosporine and tacrolimus combined with mycophenolate mofetil in prophylaxis for graft-versus-host disease after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Int J Hematol*. 105: 92-99, 2016.
- Takenaka K, Shimoda K, Uchida N, Shimomura T, Nagafuji K, Kondo T, Shibayama H, Mori T, Usuki K, Azuma T, Tsutsumi Y, Tanaka J, Dairaku H, Matsuo K, Ozawa K, Kurokawa M, Arai S, Akashi K. Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. *Int J Hematol* 105: 59-69, 2017.
- Komatsu N, Kirito K, Shimoda K, Ishikawa T, Ohishi K, Ohyashiki K, Takahashi N, Okada H, Amagasaki T, Yonezu T, Akashi K. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in a multicenter, open-label study in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol* 105 :309-317, 2017.
- Tochigi T, Aoki T, Kikushige Y, Kamimura T, Ito Y, Shima T, Yamauchi T, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Akashi K, Miyamoto T. Mobilization of human immature hematopoietic progenitors through combinatory use of bortezomib and immunomodulatory drugs. *Int J Hematol* 105:423-432, 2017.
- 廣川 誠 .赤芽球癆 .Annual Review2016 血液, 高久史磨, 小澤敬也, 金倉 讓, 小島勢二, 矢富裕 (編), 中外医学社, 東京, 49-55.
- 廣川 誠 .赤芽球癆 .血液科研修ノート, 永井良三 (監) 神田善伸 (編), 診断と治療社, 東京, 247-250.
- 廣川 誠 .赤芽球癆診療の進歩と今後の展望. *臨床血液* 2016 ; 57 : 110-116 .
- 廣川 誠 .赤芽球癆の発症機序と診断の進めかた. *Medical Practice* 2016; 33: 1413-1417.
- Jiajia L, Guo Y-M, Onai N, Ohyag H, Hirokawa M, Takahashi N, Tagawa H, Ubukawa K, Kobayashi I, Tezuka H, Minamiya Y, Ohteki T, Sawada K. Cytosine-phosphorothionate-guanine oligodeoxynucleotides exacerbates hemophagocytosis by inducing tumor necrosis factor-alpha production in mice after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 627-636.
- Aoki J, Kanamori H, Tanaka M, Yamasaki S, Fukuda T, Ogawa H, Iwato K, Ohashi, K, Okumura H, Onizuka M, Maesako Y, Teshima, T, Kobayashi N, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Yano S, Takami A. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2016 91: 302-307.
- Itonaga H, Iwanaga M, Aoki K, Aoki J, Ishiyama K, Ishikawa T, Sakura T, Fukuda T, Najima Y, Yujiri T, Mori T, Kurokawa M, Nawa Y, Uchida N, Morishita Y, Hashimoto H, Eto T, Hirokawa M, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Atsuta Y, Miyazaki Y. Impacts of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: A nationwide retrospective study. *Leuk Res* 2016; 41: 48-55.
- Arai Y, Kanda J, Nakasone H, Kondo T, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Kaida K, Iwato K, Eto T, Kanda Y, Nakamae H, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Murata M. GVHD working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Risk factors and prognosis of hepatic acute GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 96-102.
- Yamashita T, Fujishima N, Miura M, Niioka T, Abumiya M, Shinohara Y, Ubukawa K, Nara M, Fujishima M, Kameoka Y, Tagawa H, Hirokawa M, Takahashi N. Effects of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of a once-daily modified-release tacrolimus formulation and acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78: 111-118.
- 市川幹、小澤敬也、川端浩、清井仁、黒川峰夫、小松則夫、高折晃史、千葉滋、通山薫、富田章裕、南谷泰仁、原田浩徳、張替秀郎、松田晃、松村到、

宮崎泰司:特発性造血生涯疾患の診療の参照ガイド(平成28年度改訂版 編集:荒井俊也、黒川峰夫) 骨髓異形成症候群.

<http://zoketsushogaihan.com/> 2017年4月.

Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Levis A, Luebbert M, Maciejewski J, Machherndl-Spandl S, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL. : Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016;128(902-910)

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. : Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2016;128(2096-2097)

Sugino N, Kawahara M, Tatsumi G, Kanai A, Matsui H, Yamamoto R, Nagai Y, Fujii S, Shimazu Y, Hishizawa M, Inaba T, Andoh A, Suzuki T, Takaori-Kondo A: A novel LSD1 inhibitor NCD38 ameliorates MDS-related leukemia with complex karyotype by attenuating leukemia programs via activating super-enhancers. *Leukemia* 2017, in press.

Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kitano T, Kondo T, Hishizawa M, Tomosugi N, Takaori-Kondo A: High pretransplant hepcidin levels are associated with poor overall survival and delayed platelet engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Med* 2017;6(120-128)

Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Zaike Y, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nogawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Mitani K, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A: Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. *Int J Hematol* 2017, in press.

Ishiyama K, Kitawaki T, Sugimoto N, Sozu T, Anzai N, Okada M, Nohgawa M, Hatanaka K, Arima N, Ishikawa T, Tabata S, Onaka T, Oka S, Nakabo

Y, Amakawa R, Matsui M, Moriguchi T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N: Principal component analysis uncovers cytomegalovirus-associated NK cell activation in Ph+ leukemia patients treated with dasatinib. *Leukemia* 2017;31(203-212)

Arai Y, Jo T, Matsui H, Kondo T, Takaori-Kondo A: Efficacy of antithymocyte globulin for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2017;58(1840-1848)

Otsuka Y, Kondo T, Nakamoto Y, Haga H, Takaori-Kondo A: 18F-FDG PET/CT and MRI findings in a case of granulocytic sarcoma of the breast. *Int J Hematol* 2016;103(117-118)

Katsurada T, Kawabata H, Kawabata D, Kawahara M, Nakabo Y, Takaori-Kondo A, Yoshida Y: A Japanese family with X-linked sideroblastic anemia affecting females and manifesting as macrocytic anemia. *Int J Hematol* 2016;103(713-717)

Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, Ogawa S: Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature* 2016;534(402-406)

Ishii A, Kondo T, Oka T, Nakamoto Y, Takaori-Kondo A: Granulocytic sarcoma of the pancreas on 18F-FDG PET/CT: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(e5570)

Hirabayashi S, Kondo T, Oka T, Akamatsu Y, Hishizawa M, Shibata T, Kitano T, Takaori-Kondo A: Successful treatment of severe acute gastrointestinal graft-versus-host disease complicated by cytomegalovirus gastroenteritis with intra-arterial steroid infusion. *Ann Hematol* 2016;95(1373-1375).

Arai Y, Kondo T, Yamazaki H, Takenaka K, Sugita J, Kobayashi T, Ozawa Y, Uchida N, Iwato K, Kobayashi N, Takahashi Y, Ishiyama K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Mori T, Teshima T: Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia. *Haematologica* 2016;101(644-652)

Kobayashi S, Ueda Y, Nannya Y, Shibayama H, Tamura H, Ogata K, Akatsuka Y, Usuki K, Ito Y,

- Okada M, Suzuki T, Hata T, Matsuda A, Tohyama K, Kakumoto K, Koga D, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Prognostic significance of Wilms tumor mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Biomarkers*. 2016;17 (21-32)
- Kondo T, Tasaka T, Tomioka N, Sano F, Tokunaga H, Suemori S, Tsujioka T, Matsuhashi Y, Nakanishi H, Wada H, Tohyama K, Sugihara T. Low neutrophil alkaline phosphatase score is a new aspect of calreticulin-mutated myeloproliferative neoplasms. *Springerplus*. 2016;5 (e1146)
- Okamoto S, Tsujioka T, Suemori S, Kida J, Kondo T, Tohyama Y, Tohyama K. Withaferin A suppresses the growth of myelodysplasia and leukemia cell lines by inhibiting cell cycle progression. *Cancer Sci*. 2016;107 (1302-1314)
- Nodomi S, Umeda K, Saida S, Kinehara T, Hamabata T, Daifu T, Kato I, Hiramatsu H, Watanabe KI, Kuwahara Y, Iehara T, Adachi S, Konishi E, Nakahata T, Hosoi H, Heike T.: CD146 is a novel marker for highly tumorigenic cells and a potential therapeutic target in malignant rhabdoid tumor. *Oncogene*. 35, 5317-5327, 2016 Oct 6. doi: 10.1038/onc.2016.72.
- Sugimine Y, Niwa A, Matsubara H, Kobayashi K, Tabata Y, Heike T, Nakahata T, Saito MK.: A portable platform for stepwise hematopoiesis from human pluripotent stem cells within PET-reinforced collagen sponges. *Int J Hematol*. 2016 Dec;104(6):647-660. Epub 2016 Sep 6. Doi:10.1007/s12185-016-2088-x.
- Mao B., Huang S., Lu X., Sun W., Zhou Y., Pan X., Yu J., Lai M., Chen B., Zhou Q., Mao S., Bian G., Zhou J., Nakahata T., Ma F.: Early development of definitive erythroblasts from human pluripotent stem cells defined by expression of glycophorin A/CD235a, CD34, and CD36. *Stem Cell Reports*, 2016 Nov 8;7(5):869-883. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.09.002. Epub 2016 Oct 6.
- Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK.: Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):447-459. doi: 10.1002/art.39960.
- Morita, M., Nishinaka, Y., Kato, I., Saida, S., Hiramatsu, H., Kamikubo, Y., Heike, T., Nakahata, T., Adachi, S.: Dasatinib induces autophagy in mice with Bcr-Abl-positive leukemia. *Int J Hematol*. 2017 Mar. 105;3: 335-340. Doi: 10.1007/s12185-016-2137-5
- Ohta R., Niwa A., Taniguchi Y., Suzuki NM, Toga J., Yagi E., Saiki N., Nishinaka-Arai Y., Okada C., Watanabe A., Nakahata T., Sekiguchi K., Saito MK.: Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. *Scientific Reports*. 2016 Nov 2; 6: 35680. doi: 10.1038/srep35680.
- Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S: Clinical utility of next-generation sequencing for bone marrow failure syndrome. *Genet Med*, in press
- Elmahdi, S, Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Muramatsu H, Narita A, Nishio N, Ismael O, Kawashima N, Okuno Y, Xu Y, Wang X, Takahashi Y, Ito M, Kojima S: A cytokine-based diagnostic program in pediatric aplastic anemia and hypocellular refractory cytopenia of childhood. *Pediatr Blood Cancer* 63:652-658, 2016
- 中畑龍俊、北村幸彦、神戸直智：鼎談「肥満細胞の研究を通じて」。皮膚アレルギーフロンティア 14(2):34-42,7月,2016.
- 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)
- Hayakawa J, Kanda Y, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. *International Journal of Hematology* 2017; 105:578-586

## 2. 学会発表

永井純正、小澤敬也 : Feasibility of randomized phase 3 trials for adults with relapsed and refractory lymphoid malignancy 第78回日本血液学会学術集会、2016年10月13日、横浜

永井純正、小澤敬也 : Feasibility of international randomized phase 3 trials for adults with relapsed and refractory lymphoid malignancy 第75回日本癌学会学術総会、2016年10月7日、横浜

Nagai S, Ozawa K. Analysis of Drugs for Hematological Malignancy That Were Granted Accelerated Approval and Feasibility of Randomized Phase 3 Clinical Trials for Relapsed and Refractory Hematological Malignancy The American Society of Hematology 58th Annual Meeting, 2016.12.3, San Diego, US

Langemeijer S, Davies WW, Nunn M, Nishimura J, Kanakura Y, Blijlevens N, Nijziel M, Mous P. 12 weeks safety and efficacy results of a novel C5 inhibitor coversin in PNH with resistance to eculizumab due to complement C5 polymorphism. 21st Congress of the European Hematology Association, 2016.6.9-12, Copenhagen, Denmark

Shirasugi Y, Sugimori C, Noji H, Shichishima T, Obara1 N, Chiba1 S, Ninomiya H, Nakamura Y, Ando K, Yonemura Y, Kawaguchi T, Hosokawa K, Ueda Y, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S. A clinical significance and time-dependent change of PNH clone size in patients with bone marrow failure syndrome: Japanese multi-centre prospective study. 21st Congress of the European Hematology Association, 2016.6.9-12, Copenhagen, Denmark

Ueda Y, Nishimura J, Sugimori C, Hosokawa K, Yonemura Y, Obara1 N, Noji H, Nakamura Y, Shirasugi Y, Ando K, Shichishima T, Ninomiya H, Chiba1 S, Kawaguchi T, Kanakura Y, Nakao S. The First Follow-up Data Analysis of Patients with Acquired Bone Marrow Failure Harboring a Small Population of PNH-Type Cells in the Japanese, Multicenter, Prospective Study Optima. The American Society of Hematology 58th Annual Meeting, 2016.12.3-6, San Diego, USA

Murakami Y, Kawamoto M, Inoue N, Osato M, Murata S, Murase S, Yoshimura H, Ueda Y, Nishimura J, Kanakura Y, Kohara N, Kinoshita T. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria caused by PIGT mutations; atypical PNH. The American Society of Hematology 58th Annual Meeting, 2016.12.3-6, San Diego, USA

Yoshitaka Zaimoku : Molecular and Clinical Advances in AAA and Stress Induced Marrow Dysfunction. The 58th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5, 2016, San Diego USA.

Tatsuya Imi. HLA Class I Allele-Lacking Hem

atopoietic Stem/Progenitor Cells Support Long-Term Clonal Hematopoiesis without Oncogenic Driver Mutations in Acquired Aplastic Anemia. The 58th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5, 2016, San Diego USA.

Noriharu Nakagawa. Relatively Low Sensitivity of CD109(-) Hematopoietic Stem/Progenitor Cells (HSPCs) to TGF- $\beta$  : A Possible Mechanism Responsible for the Preferential Commitment of Piga Mutant HSPCs in Immune-Mediated Bone Marrow Failure. The 58th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5, 2016, San Diego USA.

Luis Espinoza: Generation of IPS Cell-Derived Hematopoietic Progenitor Cells from Patients with Acquired Aplastic Anemia Harboring Copy Number Neutral Loss of Heterozygosity of the Short Arm of Chromosome 6. The 57th ASH Annual Meeting & Exposition, December 6, 2015, Orlando, FL USA.

赤司浩一 : 「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第51回日本血液学会春季北海道地方会、2016年4月9日、札幌医科大学 講堂、札幌

Koichi Akashi : 「A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression」THE 41st INAITO CONFERENCE、2016年7月6日、CHATERAISE Gateaux Kingdom、札幌

赤司浩一 : 「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第20回日本がん分子標的治療学会学術集会、2016年5月31日、別府国際コンベンションセンター B-CO N PLAZA、別府

赤司浩一 : 「ヒト白血病幹細胞研究の進歩」第26回日本サイトメトリー学会学術集会、2016年7月23日、福岡 (九州大学医学部百年講堂)

Koichi Akashi : 「TIM-3 and Its Ligand, Galectin-9, Constitute an Autocrine Loop Universally Critical for Development of Human Myeloid Leukemia Stem Cells」JCA-AACR Special Joint Conference、2016年7月14日、Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort、東京

赤司浩一 : 「TIM-3/Galectin-9 axis is a potential therapeutic target for human myeloid leukemia stem cells」第14回日本臨床腫瘍学会学術集会、2016年7月29日、神戸展示場・神戸国際会議場、神戸

赤司浩一 : 「幹細胞コンセプト導入による造血器腫瘍根治への挑戦」第17回日本検査血液学会学術集会、2016年8月6日、福岡、福岡国際会議場

Koichi Akashi : 「Targeting leukemic stem cells to cure AML patients」The 14th National Congress of Hematology、2016年10月28日、蘇州(Suzhou)、中国(China)

赤司浩一 : 「ヒト骨髄性白血病に共通する悪性幹細胞の自己再生メカニズム」The 47th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund、2016年11月8日、東京、

## パレスホテル

Hirokawa M. Recent updates in acquired pure red cell aplasia in the adults. Taiwan-Japan Hematology Forum HST-EHA Joint Symposium and Special Lecture, April 16-17, 2016, Taipei

青木一成, 近藤忠一, 竹田淳恵, 水谷知里, 平本展大, 安齋尚之, 野吾和宏, 小高泰一, 伊藤満, 橋本尚子, 石川隆之, 今田和典, 川端浩, 高折晃史, 脱メチル化薬時代における骨髄異形成症候群に対する同種移植の予後予測因子. 第38回日本造血細胞移植学会総会, 2016年3月3-5日, 名古屋.

武内傑, 近藤忠一, 北野俊行, 菱澤方勝, 川端浩, 山下浩平, 高折晃史. 当院における再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植の成績. 第38回日本造血細胞移植学会総会, 2016年3月3-5日, 名古屋.

長畑洋佑, 近藤忠一, 北野俊行, 菱澤方勝, 山下浩平, 高折晃史. 同種造血幹細胞移植前の化学療法は正着率を向上させる. 第38回日本造血細胞移植学会総会, 2016年3月3-5日, 名古屋.

家村知樹, 長畑洋佑, 平林茂樹, 和泉清隆, 酒巻太郎, 北野俊行, 菱澤方勝, 近藤忠一, 川端浩, 高折晃史. 汎血球減少が肝炎に先行した重症の肝炎関連再生不良性貧血に対して同種骨髄移植を行った1例. 第211回日本内科学会地方会, 2016年3月26日, 京都.

城友泰, 近藤忠一, 北野俊行, 菱澤方勝, 山下浩平, 高折晃史. 同種造血幹細胞移植後長期生存者における慢性腎臓病の発症率とリスク因子. 第113回日本内科学会総会, 2016年4月15-17日, 東京.

Chonabayashi K, Kawahara M, Watanabe A, Nakamura M, Nishizawa M, Takaori-Kondo A, Yamana S, Yoshida Y. IPS technology revealed the genetic and functional diversity present in a secondary AML patient. 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition. December 3-6, 2016. San Diego (Blood 2016 128:4312)

Kawabata H, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shinbo K, Usuki K, Hangaishi A, Chiba C, Masaharu N, Arima N, Ishikawa T, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Takaori-Kondo A. Association of increased ring sideroblasts with inferior survival in patients with myelodysplastic syndrome with multi-lineage dysplasia. 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition. December 3-6, 2016. San Diego (Blood 2016 128:5530) abstract only.

中畑龍俊: 特別講演: iPS細胞の小児難治性疾患への応用. 岡山県小児科医会総会・講演会 2016. 4.10, 岡山コンベンションセンター

中畑龍俊: 特別講演: 臍帯血中の造血幹細胞発見秘話と最近のiPS細胞研究. 第4回臍帯血による再

生医療研究会学術集会 2016.7.24, 大阪国際会議場

中畑龍俊: 特別講演: iPS細胞を用いた今後の医療. 平成28年度秋季群馬医学会 2016.12.10, 群馬メディカルセンター2階大ホール (群馬県医師会・群馬県共催)

中畑龍俊: 記念講演: iPS細胞研究の現状について. 骨髄バンク設立25周年記念全国大会~2万人のありがとう~ 2016.9.17, 慶応義塾大学日吉キャンパス内協生館 藤原洋記念ホール

中畑龍俊: iPS細胞技術を用いた難病の病態解析と創薬. [セッション「難病・希少疾患研究からの創薬」における講演及びパネリスト] 第13回DIA日本年会 2016年11月13日 東京ビックサイト Saiki N., Oshima K., Hirayama A., Soga T., Tomita M., Nakahata T., Saito M.K.: Multi-omics analysis for elucidating the potential role of intracellular bioenergetics and gene expression network on controlling the fate of hematopoietic progenitors using patient-specific iPS cells (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (23) Moscone West (San Francisco)

Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: PSC-derived hematopoietic system to elucidate the cooperation between gene alterations and original cell lineages in leukemogenesis (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (24) Moscone West (San Francisco)

Nishinaka-Arai Y., Niwa A., Osawa M., Nakahata T., Saito M.K.; Establishment of compound screening system for treatment of Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (24) Moscone West (San Francisco)

Kato I., Nishinaka-Arai Y., Nakamura M., Akarca A.U., Niwa A., Ozawa H., Yoshida K., Mori M., Wang D., Ueno H., Shiozawa Y., Shiraishi Y., Miyano S., Gupta R., Umeda K., Watanabe K., Koh K., Adachi S., Heike T., Saito M.K., Sanada M., Ogawa S., Marafioti T., Watanabe A., Nakahata T., Enver T.: -VEGFA - a new therapeutic target in CNS leukemia (Oral) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (5) San Diego Convention Center (San Diego)

Suenobu S., Usami I., Imamura T., Kawasaki H., Yumura-Yagi K., Nishimura S., Kaneda M., Takahashi Y., Hasegawa D., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A., Kato K., Kosaka Y., Endo M., Iguchi A., Oda M., Hori H., Sato A., Nakahata T., Kudoh T., Hara J., Horibe K.: Continuous cytarabine plus dexamethasone in Consolidation Phase to Patients with Childhood ALL: Result from Japan Association of Childhood Leukemia Study - JACLS ALL02 Protocol - (Poster) 58th Annual Meeti

ng of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (4) San Diego Convention Center (San Diego)

Hasegawa D., Imamura T., Yagi K., Takahashi Y., Usami I., Suenobu S., Nishimura S., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A.M., Kato K., Kosaka Y., Komada Y., Iguchi A., Kawasaki H., Hori H., Sato A., Kudo T., Nakahata T., Oda M., Hara J., Horibe K.: Risk-Adjusted Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia Can Optimize the Indication of Stem Cell Transplantation and Cranial Irradiation: Result from Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS) Protocol ALL-02 (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (5) San Diego Convention Center (San Diego)

Takahashi Y., Imamura T., Usami I., Yumura-Yagi K., Suenobu S., Hasegawa D., Nishimura S., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A.M., Komada Y., Kosaka Y., Kato K., Kobayashi R., Kawasaki H., Hori H., Sato A., Kudo T., Nakahata T., Oda M., Hara J., Horibe K.: The Outcome of Low-Risk Childhood B-Cell Precursor ALL Treated with the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-02 Trial (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: PSC-Derived Hematopoietic System to Elucidate the Cooperation Between Gene Alterations and Cell Lineages in Leukemogenesis (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

Haruyama M., Yamaichi K., Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: Hepatoma-Derived Growth Factor is a Novel Factor to Promote the Proliferation of Hematopoietic Stem Cells (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

Matsubara H., Niwa A., Nakahata T., Saito M.K.: Induction of Natural Killer Cells from Human Pluripotent Stem Cells Under Chemically Defined Condition (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

Nishinaka-Arai Y., Niwa A., Osawa M., Nakahata T., Saito M.K.: Compound screening for recovering the erythroid commitment of TAM-iPS cells (Oral) 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2016/10/13-15 (14) パシフィコ横浜 (横浜)

Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: The cooperation between gene alterations and cell lineages in leukemogenesis (Oral) 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2016/10/13-15 (14) パシフィコ横浜 (横浜)

Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S: Comparison of Clinical Outcomes between Pediatric Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

仁科基子、太田晶子、永井正規 . 再生不良性貧血の記述疫学 . 第75回日本公衆衛生学会総会、2016. 10. 大阪 .

島田直樹, 太田晶子, 中尾眞二, 荒井俊也 . 重症再生不良性貧血患者の2年後の改善に関連する要因 . 第81回日本民族衛生学会総会, 2016年11月27日, 東京

#### 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/>