

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」
総合研究報告書

研究代表者 三谷 絹子 獨協医科大学 血液・腫瘍内科・教授

研究要旨

本研究班では、再生不良性貧血、赤芽球癆、溶血性貧血(主に発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH))、骨髄異形成症候群 (MDS)、骨髄線維症、ランゲルハンス細胞組織球症の6疾患を主な対象として、造血幹細胞移植、小児領域、疫学調査の観点からの解析も加えつつ、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などの幅広い領域にわたって全国規模の調査研究を推進した。また令和元年度は、本研究班の1期3年目にあたるため、「再生不良性貧血」、「赤芽球癆」、「骨髄異形成症候群」、「輸血後鉄過剰症」、「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、「発作性夜間ヘモグロビン尿症-周術期管理-」、「発作性夜間ヘモグロビン尿症-妊娠ガイドライン-」、「自己免疫性溶血性貧血」、「骨髄線維症」、「先天性骨髄不全 Fanconi 貧血」、「先天性骨髄不全 先天性角化不全症」、「先天性骨髄不全 Diamond-Blackfan 貧血」、「先天性骨髄不全 先天性赤血球形成異常性貧血」、「先天性骨髄不全 遺伝性鉄芽球性貧血」の各「診療の参照ガイド」令和元年度改訂版を「利益相反の開示」を含めて、ホームページ上で公開した。本「診療の参照ガイド」は、日本血液学会診療委員会による査読を受けている。

再生不良性貧血の領域では、免疫病態マーカーに関する観察研究と新規適用薬を治療のフローチャートに盛り込んだ「診療の参照ガイド」の改定を行った。前者に関しては、免疫病態の存在を最も強く示唆するHLAクラスIアレル欠失血球 (HLA-LLs) を検出する全国的な観察研究を平成28年2月より開始した。平成31年1月の時点で、44施設から192症例の登録があり、HLL-LLsをフローサイトメトリー、droplet digital PCR及び次世代シーケンサーを用いたシーケシングにより検出した。その結果、HLA-Aアレル欠失血球、6pL0H、HLAクラスIアレルの機能喪失型変異のいずれかを認める例は、35例(26.2%)であった。後者に関しては、この3年間でシクロスポリンの非重症再生不良性貧血に対する保険適用拡大に加えて、トロンボポエチンレセプター作動薬であるエルトロンボパグの難治性再生不良性貧血に対する適用と、抗胸腺細胞グロブリン療法との併用における適用が認められ、さらに

ロミプロスチムの難治性再生不良性貧血に対する適用も認められたため、これらを踏まえて「診療の参照ガイド」の治療のフローチャートを改定し、説明を加筆した。今後はこのフローチャートの妥当性を前向き臨床試験で検証する予定である。

赤芽球癆の領域では、平成23年度の「診療の参照ガイド」発表後の後天性慢性赤芽球癆の予後改善の有無及び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、日本血液学会との共同による前向き観察研究を実施した。全国から103例の後天性赤芽球癆症例が登録され、令和元年11月に第1回目の予後調査が行われた。令和8年3月末日まで前向きに経過を観察する予定である。

溶血性貧血の領域では、以下の3つの臨床研究を行った。PNHにおける血管内溶血と尿沈渣ヘモジデリン顆粒との関係を解析した。尿中に出現するヘモジデリン顆粒は血管内溶血を反映する簡便な指標であるが、エクリズマブに代表される抗補体薬により溶血を抑制した

際には、治療期間が2年半以上の11例全例で消失し、腎障害の要因が解除されていた。PNHにおけるC5遺伝子多型によるエクリズマブ不応例の検討を国際的に実施した。エクリズマブは、補体終末経路でC5を遮断することによって、PNH患者の血管内溶血を効率的に改善する。日本人PNH患者の3-4%がC5多型のためにエクリズマブに反応しないことを報告している。本研究では、世界中のエクリズマブ不応例のC5遺伝子多型の検討を行い、これらの知見に基づいて最適な管理を提案した。PNH国際レジストリを用いて、PNH患者の臨床的特徴が民族的背景によって異なるかどうかについて検討した。血栓塞栓症(TE)の既往のある患者の割合は、アジアでは非アジアのコホートよりも有意に低かったが、アジアのアジア人と非アジアのアジア人の間に差はなかった。これらの結果は、遺伝的要因がライフスタイル要因よりもTEの発症に大きな役割を果たす可能性があることを示唆していた。

MDSの領域では、再生不良性貧血とMDSの臨床像と治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、これらの疾患の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューを継続した。令和元年末までの登録症例数は435例で、このうち骨髓芽球が5%未満の症例については末梢血標本及び骨髓標本のセントラルレビューを行っている。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。今後は、本データベースの難病プラットフォームへの登録を進めるとともに、検体集積と遺伝子診断研究も包含した研究へと発展させていく予定である。また、本データベースを用いて以下の2つの解析を行った。中央診断が再生不良性貧血、意義不明の特発性血球減少症(ICUS)、もしくはFAB分類でのMDSの患者についての予後解析を行った。その結果、ICUSの予後は本邦においては再生不良性貧血と同様に良好であること、MDSの予後はWHO分類による病型ごとに大きく異なること、多系統の異形成を伴うMDSのうち環状鉄芽球を有するものの予後は欧米と異なり不良であることが示された。さらに、芽球増加がみられないMDSのうち、診断時の網赤血球数が維持されている群は、減少している群に比べて全生存期間が長いことが示された。骨髓芽球が5%未満で、中央診断がMDSあるいはMDS/MPNの患者について、診断時の血清フェリチン値、網赤血球数、MCVによる予後解析を行った。その結果、高フェリチン群は低フェリチン群に比べて有意に全生存期間が短かったが、白血病への移行率には差がなかった。網赤血球数低値及びMCV低値も全生存率に負の影響を与えたが、白血病への進行も高頻度であった。また、別途、2つの後方視的解析研究が実施された。MDSの様々な臨床像に関して、日本人と欧米人とで比較した。症例の年齢構成では、日本人例で若年症例が多かった。血液学的な検査では、日本人例では、貧血、好中球減少、血小板減少の程度が欧米人例と比較して優位に強く、末梢血及び骨髓の芽球割合は有意に低かった。核型では、5番染色体長腕の欠失が日本人で有意に少なく、20番染色体長腕の欠失を含めた複数の染色体異常が有意に多かった。全生存時間は日本人で有意に延長していたが、白血病移行までの期間には差がなかった。一般的に予後予測に利用される臨床的因子(血球減少の程度、骨髓の芽球比率、染色体所見)が症例の生存期間、白血病移行までの期間に与えるインパクトには日本人と欧米人とで差が見られ、予後因子としての意義にも違いが存在した。こうした結果は、MDSの臨床像に民族間差があることを示唆していた。低リスクMDSに対するアザシチジンの治療効果・有効性を検討する目的で長崎県内の対象症例を集積し、治療の実施状況及び治療効果等について検討した。その

結果、低リスク例に対するアザシチジン投与目的は、輸血依存の改善が最も多かった。全反応率は 44.6%であり、赤血球輸血非依存は 26.7%、血小板輸血非依存は 16%で獲得された。しかしながら、輸血非依存の効果は数ヶ月程度しか持続しなかった。最後に、低リスク MDS の治療方法の選択や予後についての現状把握のために、アンケートによる一次全国調査を実施した。全国 66 施設で合計 4453 症例が MDS と診断されていた。輸血後鉄過剰症の領域では、可能な範囲で Minds 基準に準拠して、10 年ぶりの「診療の参照ガイド」の改定が行われた。

骨髄線維症の領域では、わが国の原発性骨髄線維症について、17 年間で 782 例の臨床情報を集積し、解析した。生存期間の中央値は 4.0 年で、3 年生存率 60%である。主な死因は、感染症、白血病への移行であった。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、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。最近では、JAK2 阻害薬や同種造血幹細胞移植等の治療を施行される症例が増加している。

疫学領域では、再生不良性貧血患者の臨床調査個人票のデータベースを用いて、2013 年度受給者の重症度分布、重症度別の治療実態を明らかにした。また、厚生労働統計「衛生行政報告例」を用いて、本研究班対象の指定難病について、受給者数や年齢分布、その年次推移を観察した。最後に、令和元年より利用可能となった指定難病患者データベースの中で、再生不良性貧血に関するデータベースの提供を申請した。今後データが提供されたら、入力状況を確認した後、罹患率、有病率、診断、治療実態などを分析し、最近年の臨床疫学特性の把握及び経年比較を行い、データベースの有用性を評価する予定である。

造血幹細胞移植の領域では、再生不良性貧血、MDS などの特発性造血障害に対する造血幹細胞移植の至適化を目的として、MDS については、移植決断時点からの前方視的コホート研究を実施した。また、再生不良性貧血については、造血幹細胞移植と免疫抑制療法を比較する臨床決断分析を行うための、免疫抑制療法群のデータベースの確立が今後の課題である。

小児領域では、小児血液・がん学会が平成 11 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 例を対象に、遺伝子検査、染色体断裂試験及びテロメア長測定の結果と臨床所見を検討した。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%)、血小板減少症は 82 例 (5%)、好中球減少症は 44 例 (3%)、その他が 140 例 (9%)であった。また、国内においても、AYA 世代の骨髄不全患者で Shwachman-Diamond 症候群と診断される例の存在が明らかになった。今後は、網羅的な診断システムを確立し、予後追跡を行って検証する必要があると思われる。最後に、小児から AYA 世代に好発する GATA2 遺伝子等の生殖細胞系列変異について検討する研究の計画書が完成し、各施設の研究倫理審査委員会の審査に付されている。

ランゲルハンス細胞組織球症は、本邦における臨床データの乏しい稀少疾患である。「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」と協力して診療科横断的な調査研究を実施するにあたり、日本血液学会認定研修施設を対象として、診療に関する後方視的調査を行った。「診療の参照ガイド」の策定及びレジストリの構築を目指して研究を進める。

研究分担者

金倉 謙

一般社団法人 住友病院

院長

中尾 眞二

金沢大学医薬保健研究域医学系

血液・呼吸器内科 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 血液内科学研究分野 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

黒川峰夫

東京大学大学院医学研究科

血液・腫瘍病態学講座 教授

岡本 真一郎

慶應義塾大学医学部

血液内科学 教授

神田善伸

自治医科大学 内科学講座

血液学部門・総合医学第1講座 教授

真部 淳

北海道大学大学院医学研究院

小児科学教室 教授

太田晶子

埼玉医科大学医学部

社会医学 准教授

東條 有伸

東京大学

医科学研究所 教授

巽浩一郎

千葉大学医学部

呼吸器内科 教授

井上義一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

臨床研究センター長

A. 研究目的

本研究班では再生不良性貧血、赤芽球癆、溶血性貧血(主に発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH))、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄線維症、ランゲルハンス細胞組織球症を対象として、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などの幅広い領域にわたって全国規模の調査研究を推進している。そのために、各疾患において、症例登録システムを充実させて患者の実態把握を行い、海外の研究との比較も取り入れながら、本邦の実態に即した治療法の開発・最適化に努める。さらに、難治性疾患実用化研究事業「オミクス解析技術と人工知能技術による難治性造血器疾患の病因解明と診断向上に貢献する解析基盤の開発」とも協力する。得られた知見は、診断基準の策定や「診療の参照ガイド」の改訂作業を通じて、広く臨床の現場で利用できるようにする。

1. 再生不良性貧血

HLA-LLsの検出に関する臨床研究

再生不良性貧血のほとんどと低リスク MDS の一部では、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) による造血幹細胞の傷害が骨髄不全を引き起こしていると考えられている。その最も直接的な証拠は、特定の HLA クラス I アレルを欠失した白血球 (HLA allele-lacking leukocytes: HLA-LLs) の存在である。実際に、HLA-LLs 陽性再生不良性貧血患者のほとんどは、免疫抑制療法によって改善することがこれまでの研究によって明らかになっている。未治療骨髄不全例を対象とする観察研究「骨髄不全症患者を対象とした HLA アレル欠失白血球の検出」を平成 28 年から開始し、3 年経過後に中間解析を

実施する。(平成30年度/中尾)

「診療の参照ガイド」の改定

再生不良性貧血に対する治療体系は、トロンボポエチンレセプター作動薬のエルトロンボパグ(EPAG)とロミプロスチム(ROMI)が保険償還されてから大きく様変わりした。最終年度は、これらの変更を治療指針に反映させて、「診療の参照ガイド」を改定する。(平成29年度、令和元年度/中尾)

2. 赤芽球癆

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、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。(平成29年度～令和元年度/廣川)

3. 溶血性貧血(PNH)

尿沈渣ヘモジデリンと血管内溶血の相関に関する臨床研究

エクリズマブに代表される抗補体薬により治療を受けたPNH患者を対象に、尿沈渣ヘモジデリンと他の血管内溶血の指標の相関を検討する。(平成29年度/金倉)

エクリズマブ不応例のC5遺伝子多型の国際比較の研究

PNHにおけるエクリズマブ治療は、血管内溶血を効率的に改善するが、日本人患者の3-4%がC5多型のためにエクリズマブに反応しないことを報告している。世界中から寄せられたエクリズマブ不応例のC5遺伝子多型の最新の解析結果に基づいて、最適な管理法を提唱する。(平成30年度/金倉)

血栓塞栓症発症の国際比較の研究

PNHは、血管内溶血とヘモグロビン尿、血栓症、造血不全を3大徴候とするが、アジア症例では造血不全が強く、欧米症例では血栓症と血管内溶血が強く、臨床像の差異が存在することが指摘されてきた。PNH国際レジストリ(世界18カ国

が参加し、2719例を登録)のPNH患者の臨床的特徴が民族的背景によって異なるかどうかを明らかにする。(令和元年度/金倉)

4. 骨髄異形成症候群(MDS)

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

再生不良性貧血とMDSの臨床像と治療成績の把握、診断一致率の向上、並びに、本邦における標準的治療法の開発のための基礎資料を作成する。(平成29年度～令和元年度/高折)

日本と欧米MDSの臨床像の比較の研究

MDSにおいて民族間で病態・予後が異なるのかどうかを検討し、欧米の症例を中心に作成された予後予測スコアリングシステムが本邦においても利用可能なかどうかを検討する。(平成29年度/宮崎)

低リスクMDSに対するアザシチジンの有効性の検討

MDSの治療において、アザシチジン(AZA)は移植非適応の高リスク例で第一選択の薬剤となっている。低リスクMDSに対するAZAを含めた治療の状況、治療効果等を解析し、低リスク例に対するAZAの適切な使用方法を検討する。(平成30年度～令和元年度/宮崎)

低リスクMDSに対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

国際予後予測指標(IPSS)低リスク群と改訂IPSS(IPSS-R)中間リスク群のMDSの臨床像・現在の治療選択の実情・予後を把握することによって、より適正化された治療選択を目指す。(平成29年度～令和元年度/黒川)

輸血後鉄過剰症「診療の参照ガイド」の改訂

平成20年に作成した「輸血後鉄過剰症 診療の参照ガイド」を十年ぶりに改定する。(平成30年度～令和元年度/鈴木)

5. 骨髄線維症

わが国における原発性骨髄線維症の臨床像、治療実態及び予後を明らかにすることにより、治療

成績の向上をはかる。(平成 29 年度～令和元年度 / 赤司)

6. 疫学

再生不良性貧血の重症度分布、重症度別の治療実態の分析研究

2014 年までの臨床調査個人票データベースを用いて、再生不良性貧血の重症度分布、重症度別の治療実態の分析を行うことにより、最新の実態を明らかにする。2015 年 1 月以降の重症度基準の導入や登録システムの変更が、今後の受給者データの疫学特性に及ぼす影響を検討するための基礎資料とする。(平成 29 年度 / 太田)

指定難病の受給者数や性・年齢分布、その年次推移の分析研究

厚生労働統計「衛生行政報告例」を用いて、本研究対象の指定難病について、受給者数や性・年齢分布、その年次推移を観察する。また、難病法施行前からの医療費助成対象疾患である再生不良性貧血については、重症度基準の導入及び平成 29 年度の医療費助成継続申請の経過措置終了に伴う受給者数の変化について検討し、制度変更が受給者動向にどのような影響を及ぼすのかを評価・検討する。(平成 30 年度 / 太田)

再生不良性貧血の臨床疫学像の記述疫学的研究

厚生労働省が令和元年から提供を開始する指定難病患者データベースを利用し、再生不良性貧血の臨床疫学像の記述疫学的研究を継続する。(令和元年度 / 太田)

7. 造血幹細胞移植

再生不良性貧血あるいは MDS 等の特発性造血障害に対する造血幹細胞移植の実態調査を行い、患者の社会復帰を目指した質の向上とリソース利用の最適化を追究する。また、疫学的解析から、移植療法の適応と時期についての検討も行う。(平成 29 年度～令和元年度 / 神田)

8. 小児領域

小児再生不良性貧血・MDS レジストリを用いた研究

小児の骨髄不全及び MDS は、頻度が低く、診断も

困難で、予後不良な症候群である。平成 21 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、1700 例を超える小児例が把握された。病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、「診療の参照ガイド」を改定する。(平成 29 年度～令和元年度 / 真部)

小児から AYA 世代に発症した骨髄不全症候群における生殖細胞系列変異の解析

遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点を検討し、小児から AYA 世代に好発する GATA2 遺伝子等の生殖細胞系列変異について解析する。(平成 29 年度～令和元年度 / 真部)

9. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」と協力して、診療科横断的な実態調査を行い、治療開発と臨床研究を進めるためのレジストリシステムを構築する。(平成 30 年度～令和元年度 / 東條、巽、井上)

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、研究を推進する。日本血液学会、日本造血細胞移植学会、日本小児血液・がん学会等の関連諸学会の協力も得る。全国の施設から参加者を得て、班会議総会を毎年 2 回 (平成 29 年度 ; 平成 29 年 7 月 21 日、平成 30 年 1 月 12 日、平成 30 年度 ; 平成 30 年 6 月 22 日、平成 31 年 1 月 25 日、令和元年度 ; 令和元年 7 月 5 日、令和 2 年 1 月 31 日) 開催した。

1. 再生不良性貧血

HLA-LLs の検出に関する臨床研究

血小板数 10 万/ μ l 未満を満たす再生不良性貧血、骨髄不全型 PNH、MDS (MDS-RA、MDS-RCMD、MDS-U) 移植後造血不全例を対象として、治療前に EDTA 血

7ml を採取した。HLA をタイピングした後、HLA-A2、A24、A26、A31、B61 陽性者に対してはフローサイトメトリーによる HLA-LLs の検出、HLA-A・B のヘテロ接合体例に対しては droplet digital PCR による 6pL0H の検出をそれぞれ実施した。一部の例に対しては、次世代シーケンサーを用いて、6pL0H による欠失が起こりやすいアレルを対象とした変異解析を行った。(平成 30 年度 / 中尾)

「診療の参照ガイド」の改定

改訂は、再生不良性貧血の診断基準と「診療の参照ガイド」作成のためのワーキンググループが担当した。(平成 29 年度、令和元年度 / 中尾)

2. 赤芽球癆

本研究は、前向きコホート縦断的観察研究であり、平成 18～平成 27 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録及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症例を対象とする。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である。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。(平成 29 年度～令和元年度 / 廣川)

3. 溶血性貧血 (PNH)

尿沈渣ヘモジデリンと血管内溶血の相関に関する臨床研究

大阪大学医学部附属病院に通院中で、エクリズマブに代表される抗補体薬治療を受けている PNH 患者 (平成 20 年年 2 月～平成 29 年 11 月に開始) 16 例を対象として、尿沈渣ヘモジデリン顆粒の有無を定期的に検査した。尿沈渣中ヘモジデリン顆粒が 100/HPF 以上を多数、99～1/HPF を中等度、1/HPF 未満を少数、認めないものを認めずと判定した。ハプトグロビン値、LDH 値、血清補体価 (CH50) 等の血管内溶血の指標の推移と経時的に比較した。(平成 29 年度 / 金倉)

エクリズマブ不応例の C5 遺伝子多型の国際比較の

研究

PNH のエクリズマブ不応疑い例からインフォームド・コンセントを得た後、臨床データと末梢血サンプルの送付を受けた。サンプルから DNA を抽出し、エクソン 21 の C5 多型のホットスポットの塩基配列をサンガー法により決定した。多型が同定されなかった場合には、C5 の 41 エクソンすべての塩基配列を決定した。(平成 30 年度 / 金倉)

血栓塞栓症発症の国際比較の研究

エクリズマブ未治療であり、PNH クローンサイズが 1%以上の患者を対象とした。合計 1793 人の患者が登録され、アジア人 (N = 246) と非アジア人 (N = 1547) の 2 つのコホートに分けた。アジアコホートは、地理的地域に基づいて、アジアコホートのアジア人 (N = 202) と非アジアコホートのアジア人 (N = 44) にさらに分けて解析を行った。(令和元年度 / 金倉)

4. 骨髄異形成症候群 (MDS)

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

本研究参加施設において新規に診断された再生不良性貧血、MDS、並びに、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及び最大 10 年分の追跡情報は、データベース内に一元的に管理している。これらの情報をもとに、診断時の臨床情報と予後との関連について解析を行った。(平成 29 年度～令和元年度 / 高折)

日本と欧米 MDS の臨床像の比較の研究

日本人症例と欧米人症例とで主に改 IPSS-R に関連する臨床因子の比較を実施した。国内症例の一部は特発性造血障害に関する調査研究班を通じて収集された。欧米症例は世界の 13 データベースから収集された。その中で民族情報が明らかな症例を対象とし、最終的に日本人症例 300 例、欧米症

例 5,838 例を用いて、臨床的背景、血液学的パラメータ、染色体所見、白血病化を含む予後について比較した。臨床因子の予後及び白血病化に与えるインパクトは Dxy 指数として示した。(平成 29 年度 / 宮崎)

低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

長崎県の主要な血液診療施設(5 施設)において低リスク MDS と診断された症例を収集し、AZA 投与を含むどのような治療が実施されたのかについて症例を後方視的に同定し、疾患に関する基本的な臨床情報、治療効果、効果持続期間などのデータを集積した。(平成 30 年度～令和元年度 / 宮崎)

低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

低リスク MDS の治療方法の選択や予後についての現状把握のために、日本血液学会認定施設を対象に各施設の症例数についてアンケートによる一次全国調査を実施した。倫理委員会承認後に行う二次調査では、後方視的に IPSS, IPSS-R によるリスク分類を行ない、輸血依存の有無、血清 LDH 値、PNH 型血球の有無、治療選択、及び、予後(全生存、AML への進展率)との関係を調べる。(平成 29 年度～令和元年度 / 黒川)

輸血後鉄過剰症「診療の参照ガイド」の改訂

改訂版の作成は、14 名の専門家からなるワーキンググループが担当した。(平成 30 年度～令和元年度 / 鈴木)

5. 骨髄線維症

日本血液学会認定施設を対象に、新規に診断された原発性骨髄線維症症例をアンケート調査により集積した。平成 11 年から平成 27 年 3 月までの診断例に関し、予後調査及びフォローアップ調査を行った。臨床情報と予後情報をもとに、リスクファクターの抽出と予後予測の検討を行うとともに、治療実態の動向についての解析を行った。(平成 29 年度～令和元年度 / 赤司)

6. 疫学

再生不良性貧血の重症度分布、重症度別の治療実態の分析研究

資料として、平成 29 年 7 月の時点で電子入力済みの平成 15 年～平成 26 年度の再生不良性貧血の臨床調査個人票を用いた。個人票は厚生労働省に文書で利用申請を行い、使用許可を得た。各年度のデータ入力率を確認した上で、入力率が比較的高い最新年次の平成 25 年度データを対象として、重症度分布・重症度別治療状況を新規・更新別に解析した。(平成 29 年度 / 太田)

指定難病の受給者数や性・年齢分布、その年次推移の分析研究

資料として、厚生労働統計「衛生行政報告例(平成 22 年度～平成 29 年度)」による各年度末時点の受給者数を用いた。本研究対象の指定難病である再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、PNH、後天性赤芽球癆について、受給者数や年齢分布、その年次推移を観察した。再生不良性貧血については、重症度基準の導入、平成 29 年度の医療費助成継続申請の経過措置終了に伴う受給者数の変化について検討した。(平成 30 年度 / 太田)

再生不良性貧血の臨床疫学像の記述疫学的研究

「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン(平成 31 年 2 月厚生労働省)」に基づき、厚生労働省に指定難病患者データ(臨床調査個人票のデータ)の提供に関する申請を行い、承認を得てデータ提供を受ける。平成 27 年度～平成 29 年度の再生不良性貧血の臨床調査個人票を利用し、記述疫学的検討を行う。(令和元年度 / 太田)

7. 造血幹細胞移植

MDS に対して移植を決断した時点から移植後観察期間までの前方視的コホート研究を実施する。移植決断時点で登録することによって、これまでの移植症例を対象とした後方視的研究の欠点を補うことができる。また、再生不良性貧血の初期治療としての造血幹細胞移植と免疫抑制療法を比較する臨床決断分析を実施する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。十分な情報が得られた時点で、免疫抑制療法と造血幹細胞移植の成績を比較する臨床決断分析を実施する。(平成 29 年度～令和元年度/神田)

8. 小児領域

小児再生不良性貧血・MDS レジストリを用いた研究

小児血液・がん学会の中央診断に登録された 1500 例の情報を集計して、データベースを作成する。この中には、染色体断裂試験・テロメア長測定の結果及び臨床情報を検討しても確定診断が困難な例があったが、一部の例ではターゲットシーケンスを用いて診断が可能であった。これらの症例の予後追跡を行い、その情報を含めて「診療の参照ガイド」を改定する。また、小児と AYA 世代の Shwachman-Diamond 症候群と Fanconi 貧血患者の発生状況を調査し、その特徴と問題点を明らかにする。(平成 29 年度～令和元年度/真部)

小児から AYA 世代に発症した骨髄不全症候群における生殖細胞系列変異の解析

欧米に比較して患者数が少ないと考えられる日本国内の胚性 *GATA2* 変異陽性症例の発生状況を把握する。(平成 29 年度～令和元年度/真部)

9. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)

本研究班と厚生労働科学研究費「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」との合同会議を開催し、年齢、臓器、診療科を超えた LCH に関する情報を共有した。その結果を踏まえて、「診療の参照ガイド」の策定とレジストリ構築の可能性について検討を始める。一方、東京大学医科学研究所附属病院を平成 17 年～平成 30 年の間に受診(セカンドオピニオンを含む)した 60 症例を対象として、診療録に基づいて各種臨床情報を解析する。(平成 30 年度/東條、巽、井上)

全国 483 の日本血液学会認定研修施設を対象として、過去 5 年間(平成 25 年～平成 30 年)の診療経験を訊ねる一次調査を行った。診療経験を有し二次調査に参加可能な施設については研究倫理審査

を依頼し、東京大学医科学研究所(東大医科研)における一括申請を含めて承認され次第、調査票(疾患登録票)を送付する。調査票は、患者背景、発症・診断、治療・予後の 3 項目に大別して、臨床情報を記入する形式としている。(令和元年度/東條、巽、井上)

(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は十分留意する。公費負担対象疾患の臨床調査個人票データの取り扱い及び保管に関しては、施設の倫理審査を受ける。その他の医学研究あるいは患者検体の収集と利用に関しては、施設の倫理審査を受けるとともに、十分な説明の上、患者の自由意思による同意(インフォームド・コンセント)を取得する。ヒト遺伝子解析研究に該当する場合には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

1. 再生不良性貧血

HLA-LLs の検出に関する臨床研究

平成 31 年 1 月 18 日の時点で、44 施設から 192 症例が登録された。内訳は再生不良性貧血・骨髄不全型 PNH 137 例、MDS(MDS-RA、MDS-RCMD、MDS-U) 23 例、移植後造血不全 10 例、分類が困難な骨髄不全 22 例であった。HLA タイピング済みの 154 例から、HLA-A・B がホモ接合体であるため、解析できなかった 20 例を除く 134 例中 35 例(26.2%)に HLA-LLs または 6pLOH が検出された。この陽性例の中で、8 例は PNH 型血球が陰性であった。HLA-LLs または 6pLOH が陽性であった例のうち、*HLA-B*40:02* を保有しない 22 例については、自己抗原提示の責任アレルを同定するため、HLA 遺伝子のシーケンシングを行った。その結果 12 例に、1 症例当たり 1-3 種類(中央値 1 種類)の機能喪失

型変異が同定された。変異を認めた HLA クラス I アレルと症例数はそれぞれ HLA-A*02:06 (5 例) A*31:01(1 例) B*13:01(1 例) B*40:01(2 例) B*40:03(1 例) B*54:01(2 例) であった。興味深いことに、ナンセンス変異のほとんどは HLA-A, B エクソン 1 の特定の部位に集中していた。(平成 30 年度 / 中尾)

「診療の参照ガイド」の改定

平成 10 年度の改訂後、わが国では最重症、重症、やや重症、中等症、軽症の 5 段階に重症度が分けられてきた。平成 29 年に、stage 2 が、輸血を全く必要としない stage 2a と、頻度は低い輸血を必要とする stage 2b に再分類された。また、重症再生不良性貧血の基準として用いられている網赤血球数 2 万/μl 未満は、好中球数では 200/μl 未満に相当する造血能の低下であるため、stage 4 の網赤血球数を 4 万/μl 未満に変更した。本年度改定の「診療の参照ガイド」においては、ステージ 1 と輸血が不要なステージ 2a の重症度の患者に対しては、比較的少量 (3.5 mg/kg) のシクロスポリンを 8 週間投与し、反応をみる。改善の徴候が見られなかった非重症例において、血球減少が進行し輸血が必要になった場合には、重症例に準じて ATG+シクロスポリン+EPAG 療法を行う。血球減少が進行するが、輸血までは必要としない例に対しては、二次治療として EPAG または ROMI を投与する。これも無効であった場合は、タンパク同化ステロイドを考慮する。HLA 一致同胞ドナーからの移植適応がない輸血が必要なステージ 2b・ステージ 3-5 の患者に対しては、ウサギ ATG+シクロスポリンに EPAG を加えた併用療法を行う。ただし、EPAG によって、染色体異常を持つ造血幹細胞の増殖が誘発される可能性が否定できないため、PNH 型血球や HLA クラス I アレル欠失血球などの免疫病態マーカーが陽性の若年者に対しては、EPAG の併用は慎重に行う。ウサギ ATG+シクロスポリン+EPAG 療法後 3 か月を経過しても網赤血球数や血小板数の増加がみられない例に対しては、ROMI また

は蛋白同化ステロイドを追加する。(平成 29 年度、令和元年度 / 中尾)

2. 赤芽球癆

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、日本血液学会学術・統計調査委員会及び倫理委員会で承認された。平成 18~平成 27 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録及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。平成 30 年 6 月 16 日時点で回収された症例調査票は 103 症例、特発性赤芽球癆 52 例、続発性 41 例である。免疫抑制薬の初回寛解導入療法奏効率 (完全寛解+部分寛解)は、プレドニゾロン 8/9 (89%)、シクロスポリン 43/51(84%)、シクロホスファミド 2/2(100%)であった。全生存期間中央値は特発性 211 カ月、続発性は中央値に達せず、両群で有意差はみられなかった。22 例の死亡が確認され、主な死因は感染症 7 例、心不全 6 例、脳血管障害 2 例であった。令和元年 11 月に生存例及び登録時予後不明例計 71 例について予後調査を行った。現在調査票を回収し、結果を解析中である。(平成 29 年度~令和元年度 / 廣川)

3. 溶血性貧血 (PNH)

尿沈渣ヘモジデリンと血管内溶血の相關に関する臨床研究

抗補体薬治療を受けている PNH 患者 16 例中全例で、CH50 は速やかに検出感度以下になった。2 年半以上に渡って治療されている 11 例では、全例で尿中ヘモジデリンが消失していた。残りの 5 例は治療歴が短く消失には至っていないが、段階的に減少している。5 例でハプトグロビンが検出されたが、いずれも尿中ヘモジデリンは消失していた。ハプトグロビンが検出されるようになった 5 例では、1 例を除いて LDH 値は正常化していた。治療開始前から尿中ヘモジデリン消失まで経過を追えた

3例では、治療開始後概ね2~3年で尿中ヘモジデリンは完全に消失した。ハプトグロビンを検出した5例のうち2例で尿中ヘモジデリン消失までの経時的観察が行えたが、いずれもハプトグロビンの検出が尿中ヘモジデリン消失に先行していた。(平成29年度/金倉)

エクリズマブ不応例のC5遺伝子多型の国際比較の研究

日本においてエクリズマブで治療された約600人のPNH患者のうち、合計22人にC5遺伝子多型(c.2654G->A)が同定された(3.7%)。同じC5多型がイギリスの症例で報告され(Blood Advances 1:1254, 2017)、韓国のエクリズマブで治療された89人の患者のうちの1人でも新たに同定された。類似の多型c.2653C->T(p.Arg885Cys)は、アルゼンチン患者において以前に同定されている。別の類似多型c.2653C->A(p.Arg885Ser)は、オランダの患者において同定された。さらに、イスラエルの不応例で、新規多型c.2422G>A(p.Val808Ile)が検出された。(平成30年度/金倉)

血栓塞栓症発症の国際比較の研究

アジアのコホートでは、顆粒球でのPNHクローンサイズが有意に大きく、LDH値が高く、Hb値が低かった。しかし、ベースラインでの腹痛、腰痛、易出血、疲労、頭痛等の症状の頻度は、アジアのコホートで有意に低かった。血栓塞栓症(TE)の既往のある患者の割合は、アジアでは非アジアのコホートよりも有意に低かった(3.6%対8.9%、 $P < 0.01$)。ただし、アジアのアジア人と非アジアのアジア人の間に差は認められなかった(3.3%対4.9%、 $P = 0.61$)。(令和元年度/金倉)

4. 骨髄異形成症候群(MDS)

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

令和元年には24例の登録があり、累計で435例の登録数となった。登録患者の年齢の中央値は67歳(範囲12歳~96歳)。男性266名。セントラルレビュー後の中央診断の内訳は、再生不良性貧血

91例、WHO分類でのMDS 250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) 15例、意義不明の特発性血球減少症(idiopathic cytopenias of undetermined significance, ICUS) 17例、意義未確定の特発性骨髄異形成症(idiopathic dysplasia of uncertain significance, IDUS) 3例等であった。診断時年齢中央値は、再生不良性貧血56歳、MDS 69歳、MDS/MPN 78歳、ICUS 67歳であった。男女比は、再生不良性貧血では女性48名(53%)、男性43名(47%)と女性に多く、MDSでは女性86名(34%)、男性167名(66%)と男性に多かった。(平成29年度~令和元年度/高折)

追跡不適格例を除いた症例について、中央診断別に追跡データを解析した。再生不良性貧血もしくはICUS患者の全生存期間(OS)は良好であった。一方、MDSもしくはFAB分類でMDSに属する慢性骨髄単球性白血病(CMML)と診断された患者のOSは、WHO分類上の病型によって大きく異なっていた。すなわち、MDS-SLDのOSは比較的良好で、MDS-EB1、EB2及びCMMLのOSは不良であった。MDS-MLDの生存曲線はこれらの中に位置していたが、環状鉄芽球を有するMDS-RS-MLDの予後はMDS-EBと同様に不良であった。(平成29年度/高折)

骨髄芽球が5%未満で、中央診断がMDSあるいはMDS/MPNの患者について、診断時の血清フェリチン値、網赤血球数、MCVによる予後解析を行った。その結果、診断時の血清フェリチン値210 ng/mLをカットオフにした場合、高フェリチン群は低フェリチン群に比べて有意に全生存期間が短かった。網赤血球数4万/ μ L未満及びMCV 102 fL未満も全生存率に負の影響を与え、白血病への進行も高頻度で、これら2項目だけで全生存期間及び白血病への進行が明確に層別化された。(平成30年度/高折)

日本と欧米MDSの臨床像の比較の研究

症例の年齢構成では、日本人例で若年症例が多

かった。男女比には差は見られなかった。血液学的な検査としては、日本人例では貧血、好中球減少、血小板減少の程度が欧米症例と比較して有意に強く、末梢血及び骨髄の芽球比率は有意に低かった。FAB 分類及び WHO 分類における症例分布にも有意差が見られた。骨髄細胞の核型では、両群間で正常染色体症例の割合には差が見られなかった。しかしながら、5 番染色体長腕の欠失は日本人症例で有意に少なく、20 番染色体長腕の欠失を含めた複数の染色体異常が有意に多かった。その中には、1 番と 7 番染色体に見られる派生染色体 [der(1;7)] も含まれていた。全生存期間は日本人で有意に長かったが、白血病移行までの期間には差がなかった。一般に予後予測に利用される臨床的因子(血球減少の程度、骨髄の芽球比率、染色体所見)が症例の生存期間及び白血病移行までの期間に与えるインパクトには、日本人と欧米人とで差が見られた。日本人症例において、血球減少の程度は予後への影響が小さく、骨髄の芽球比率のそれは大きかった。染色体所見の種類は、日本人例で予後への影響が大きいものの白血病化への影響は逆に小さかった。

(平成 29 年度 / 宮崎)

低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

長崎県内で 489 例の低リスク MDS 症例の情報を収集した。その中で、AZA 治療を受けていたのは 65 例である。AZA 治療を受けた例の年齢中央値は 70 歳、それ以外の 424 例の年齢中央値は 77 歳で、AZA 治療群の年齢が有意に低かった。全体の男女比は 1.25 で男性優位であった。これは AZA 治療群では更に高くなり、2.1 であった。AZA 治療を受けた例の好中球数の中央値は 1700/ μ L (290-7000)、Hb 中央値は 9.1g/dL (4.0-14.7)、血小板数中央値は 8.6 万/ μ L (0.8-61.1) であった。46 例のうち 30 例が輸血依存であった。疾患分類では、FAB 分類において不応性貧血(RA)が 52 例、芽球の増加した RA (RAEB)が 13 例であった。IPSS においては全例が低

リスクと判定されたが、その中で Low risk は 13 例、Intermediate-1 リスクが 52 例だった。AZA 治療が選択された理由は、(1) 輸血依存 (40%) (2) 芽球増加 (35.4%) (3) 7 番染色体異常の存在 (7.7%) で、34%の例は AZA 開始時に低リスクから高リスクへの進展が見られていた。AZA への全反応割合は 44.6%で、完全反応(CR)が 9.2%に見られた。赤血球輸血非依存は 26.7%、血小板輸血非依存は 16%で獲得された。それぞれの維持期間中央値は 8.5 ヶ月と 4.5 ヶ月であった。治療反応性と関連する因子として有意なものは、診断から治療開始までの期間で、性別、年齢、IPSS、輸血依存性の有無は関連が見られなかった。(平成 30 年度～令和元年度 / 宮崎)

低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

平成 29 年度は単施設における予備調査として、平成 24 年 1 月～平成 29 年 3 月までに MDS と診断された 79 症例に対して、治療選択、全生存率及び AML への進展率を解析した。IPSS-R における very low/ low 群では、約半数が輸血も含めて未治療であった。治療には、輸血、赤血球造血刺激因子製剤、免疫抑制剤、あるいは、その併用等が選択されていた。予備調査結果に基づき、全国アンケート調査を計画した。平成 30 年度・令和元年度は日本血液学会研修施設(497 施設)に一次全国調査を施行し、72 施設から回答を得た。66 施設で合計 4453 症例が MDS と診断されており、そのうち IPSS-R が判明している 2793 症例のリスク別の症例数分布は very low 222 例(7.9%) / low 882 例(31.6%) / intermediate 626 例(22.4%) / high 457 例(16.4%) / very high 568 例(20.3%) / 判定不能 38 例(1.4%) であった。(平成 29 年度～令和元年度 / 黒川)

輸血後鉄過剰症「診療の参照ガイド」の改訂

本改訂版より、Minds 基準に可能な限り準拠するよう構成を変更しており、臨床的に問題となる項目について、Clinical Question (CQ) を設けた。

CQ は診断から治療、造血幹細胞移植に至る全 9 項目からなり、最新のエビデンスを元に推奨内容を記載した。追記・修正を行ったのは、鉄過剰症の診断基準について (CQ-2)、輸血後鉄過剰症の治療適応 (CQ-3)、鉄キレート療法後の造血改善 (CQ-4)、鉄キレート療法の開始基準 (CQ-5)、造血幹細胞移植症例の除鉄治療について (CQ-9) である。また、Clinical Columns を設けて、「原発性 (遺伝性) 鉄過剰症」及び「小児の鉄過剰症」について解説した。(平成 30 年度～令和元年度/鈴木)

5. 骨髄線維症

294 施設より計 782 例の原発性骨髄線維症の新規症例を集積した。登録症例については、年 1 回のアンケート調査により、予後調査およびフォローアップ調査を行っている。令和元年度は、フォロー対象の 82 施設 131 例にフォローアップ調査を行い、返信率は 52% 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。診断時に自覚症状を有する症例は全体の約 20% で、検査値異常が初回受診時の主な理由であった。生存期間の中央値は 4.0 年であり、3 年生存率は 60.0% 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 (International Prognostic Scoring System : IPSS) を用いて 1999 年以降 2015 年まで前向きに経過を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 IPSS 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。治療として、同種造血幹細胞移植を受けた症例が 53 例、JAK2 阻害薬ルキソリニチニブによる治療を受けた症例が 80 例と、最近 3 年間でこれらの治療を受けた症例が増加している。(平成 29 年度～令和元年度/赤司)

6. 疫学

再生不良性貧血の重症度分布、重症度別の治療実

態の分析研究

重症度分布の検討では、新規における stage 3~5 (やや重症、重症、最重症) の割合は 65% で、更新のそれは 18.6% であった。軽症 stage 1 の割合は、新規 14.5%、更新 61.4% であり、更新において軽症の割合が高かった。stage 3~5 の重症の割合は、新規では 30 歳未満で低年齢になるほど高く、また、60 歳以上の高齢になるほど高かった。新規における stage 1 の占める割合は、年齢によりやや異なっていたが、更新では大きな違いは認められなかった。重症度別の治療状況としては、新規、更新ともに stage 3~5 の重症では stage 1~2 の軽症・中等症に比べて無治療での経過観察が少なく、免疫抑制療法、造血幹細胞移植療法、その他の支持療法が行われていた。stage 1 においては、新規では無治療経過観察が 33.3%、更新では 17.7% を占めていた。(平成 29 年度/太田)

指定難病の受給者数や性・年齢分布、その年次推移の分析研究

2015 年の難病法施行前から医療費助成対象であった再生不良性貧血の受給者数は、平成 22 年度 9,417、平成 23 年度 10,148、平成 24 年度 10,287、平成 25 年度 10,428、平成 26 年度 11,152、平成 27 年度 10,505、平成 28 年度 10,523、平成 29 年度 8,007 と、平成 27 年度以降減少していた。特に受給者数は、平成 28 年度から平成 29 年度にかけては、25% 減と大きく減少していた。平成 26 年度から平成 27 年度にかけては、20 歳未満での減少率が大きかったのに対し、平成 28 年度から平成 29 年度にかけては、20 歳以上で大きかった。平成 27 年に新たに指定難病となった自己免疫性溶血性貧血、PNH、後天性赤芽球癆の平成 29 年度受給者数は、それぞれ、898、622、435 であった。3 疾患とも受給者数はいずれの年齢階級でも増加していた。(平成 30 年度/太田)

再生不良性貧血の臨床疫学像の記述疫学的研究

令和元年 10 月に再生不良性貧血の臨床調査個人票のデータ提供を厚生労働省に申請した。令和 2

年3月現在、審査手続き中である。今後データの提供を受け、解析を実施する。(令和元年度/太田)

7. 造血幹細胞移植

MDS に対して移植を決断した時点からの前方視的コホート研究(関東造血幹細胞移植共同研究グループにおける多施設共同研究)を継続実施した。平成30年1月末時点で目標の100症例に到達し、予定通りに登録を終了した。観察期間を経て、令和元年度から観察期間が終了した症例について順次データの回収を行い、全登録症例のデータの固定作業を行っている。

再生不良性貧血については免疫抑制療法群の既存のデータが存在しないため、データベースの確立の方策を検討している。(平成29年度～令和元年度/神田)

8. 小児領域

小児再生不良性貧血・MDS レジストリを用いた研究

小児血液・がん学会が平成21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1712例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見等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939例(55%)、進行期MDSまたはAMLと診断されたものは152例(9%)、JMMLが大部分を占める骨髄増殖性疾患は176例(10%)、その他の貧血は149例(8%)、血小板減少は96例(6%)、好中球減少は49例(3%)、その他が151例(9%)であった。(平成29年度～令和元年度/真部)

無効造血と骨髄形態異常からCDA(先天性赤血球形成異常性貧血)IIと診断した6症例のうち2例(33%)で先天性溶血性貧血の原因遺伝子が同定された。先天性溶血性貧血の中には形態学的にCDAとの鑑別が困難な症例が存在するため、CDAが疑われる症例では、全エクソーム解析またはターゲットシーケンスによる網羅的な遺伝子解析を行うことが必要である。(平成29年度/真部)

遺伝性骨髄不全では獲得性骨髄不全に比較して異形成の程度が強く、病型によって異なることが

明らかになった。また、国内においてもAYA世代の骨髄不全患者でShwachman-Diamond症候群と診断される例の存在が明らかになった。(平成30年度/真部)

MDSとMPNの両者の特徴を併せ持つ慢性骨髄単球性白血病(CMML)と非定型慢性骨髄性白血病(aCML)は小児では極めて稀と考えられているが、小児血液・がん学会のレジストリでは、8例(CMML3例;aCML5例)の小児が診断された。aCMLで特徴的とされるSETBP1の変異は1例のみで観察された。染色体異常は7例でみられた(monosomy7、trisomy8、他)。(令和元年度/真部)

内外の最新の知見を盛り込み、遺伝性骨髄不全症候群のうちでも比較的頻度の高い5疾患(「Fanconi貧血」、「Diamond-Blackfan貧血」、「遺伝性鉄芽球性貧血」、「先天性角化不全症」、「CDA」)の「診療の参照ガイド」を改定した。(令和元年度/真部)

小児からAYA世代に発症した骨髄不全症候群における生殖細胞系列変異の解析

小児からAYA世代に好発するGATA2遺伝子等の生殖細胞系列変異について検討する研究の計画書が完成し、各施設の研究倫理審査委員会の審査に付されている。実際に、正常核型のMDSの17歳男性において、生殖細胞系列のGATA2変異が同定された。(平成29年度～令和元年度/真部)

9. ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)

本研究班と厚生労働科学研究費「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」及び「日本LCH研究グループ」との合同会議が、平成30年10月6日に聖路加国際病院で行われ、全国調査、ガイドライン策定及びレジストリ構築に関する意見交換が行われた。一方、平成30年度は、東京大学医科学研究所の診療経験がまとめられた。発症時年齢は20代25%、30代22%、40代18%、50代17%とAYA世代が約半数を占めたが、70代以上で発症した症例も3%認められた。性別は男性40%、女性60%であった。病型では多臓器型が52%と過半数

を占め、単一臓器型では孤発性と多発性（主に骨）が共に 24%であった。罹患臓器別では、骨が 60%で、以下中枢神経（主に下垂体）、肺・縦隔がそれぞれ約 30%、皮膚が約 20%という分布であった。また、初診の診療科については、初発症状として頻度の高い頭蓋骨病変や中枢性尿崩症を反映して脳神経外科が最も多く、皮膚科、整形外科、内分泌代謝科の順であった。（平成 30 年度 / 東條、巽、井上）

全国 483 施設へ一次調査のアンケート用紙を送付し、212 施設から回答を得た。このうち、成人 LCH の診療経験を有し、二次調査に参加可能と回答した 37 施設（122 症例）に研究倫理申請を依頼した。現在までに承認された 24 施設へ調査票を送付しており、19 施設から回収している。（令和元年度 / 東條）

D . 考察

1. 再生不良性貧血

HLA-LLs の検出に関する臨床研究

今回の中間解析により、治療前の造血不全例においても、約 30%弱の例に HLA-LLs が検出されることが確認された。これまでの研究で、再生不良性貧血における自己抗原提示に最も重要なクラス I アレルは B4002 であることが分かっていたが、今回の研究により、さらに 6 種類のアレルが自己抗原提示に関わっていることが示唆された。症例登録と HLA 遺伝子変異検索を今後も続けることにより、再生不良性貧血の自己抗原提示に関わる全てのクラス I アレルが明らかになることが期待される。免疫抑制療法に対する反応性と HLA-LLs との関係は今後の解析で明らかにする予定である。（平成 30 年度 / 中尾）

「診療の参照ガイド」の改定

令和元年 6 月に「特発性造血障害に関する調査研究班」のホームページに公開した診療に関する改訂フローチャートの内容を説明することを主な目的として、「診療の参照ガイド」を改訂した。実

際に、トロンボポエチンレセプター作動薬が使用できるようになってから、再生不良性貧血治療が一変しているため、この薬剤のエビデンスや問題点に関する記載が多くなっている。また、これまでは記載が十分とは言えなかった同種造血幹細胞移植についても、過去 3 年間で多くの新知見が得られていることから、大幅な改訂となっている。

EPAG や ROMI については臨床の現場で既に数多く使用されているが、長期投与に伴う有害事象についてはほとんど知られていない。これを明らかにするためには、前向き臨床試験を行う必要がある。現在、ATG+シクロスポリン療法における EPAG 投与の有用性について、西日本臨床研究グループを母体とする臨床試験（W-JHS AA02 試験）を実施中である。（平成 29 年度、令和元年度 / 中尾）

2. 赤芽球癆

平成 16 年度に行われた全国調査研究によると、特発性赤芽球癆の予測生存期間は 213 ヶ月（95%信頼区間: 183~242 ヶ月）、胸腺腫関連赤芽球癆及び大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆ではそれぞれ 142 ヶ月、148 ヶ月であった。平成 28 年度に登録された特発性赤芽球癆においては、生存に大きな差はないものと推察される。今後のフォローアップにより、予後の差の有無が明らかにされることが期待される。（平成 29 年度~令和元年度 / 廣川）

3. 溶血性貧血（PNH）

尿沈渣ヘモジデリンと血管内溶血の相関に関する臨床研究

PNH 患者に対し抗補体薬治療を開始した場合、概ね 2~3 年で尿中ヘモジデリンは段階的に減少し、最終的に消失する。ヘモジデリンが消失したのは 16 例中 11 例に対し、ハプトグロビンが検出されたのは 5 例であった。これには、ハプトグロビンの産生に個人差が大きいことも影響しているが、血管内溶血のマーカーとしてはハプトグロビンがより鋭敏であることを示唆している可能性がある。（平成 29 年度 / 金倉）

エクリズマブ不応例のC5遺伝子多型の国際比較の研究

C5 遺伝子多型は、日本人だけでなく他の人種間でも見出され、アジア以外でも多型 (p.Arg885) によるエクリズマブ不応例が存在することが明らかになった。エクリズマブで治療されたPNH患者では、血清LDH値は通常初回投与直後に低下し、2回目または3回目の投与後には概ね正常範囲の上限に到達する。導入期後も血清LDH値高値が持続する場合は、多型による不応を検討する必要がある。また、CH50は通常エクリズマブ反応患者では検出感度以下まで低下するので、CH50レベルのモニタリングはエクリズマブに対する反応性を評価する上で重要である。不応が疑われた場合には、エクソン21のホットスポットの塩基配列をまず確認すべきであり、認められない場合には、C5の全41エクソンの塩基配列を決定する必要がある。同定された変異がp.Arg885でない場合、変異を有する組換えC5を用いた機能分析を行う意義がある。不応が確定すれば、エクリズマブの中止が可能となる。(平成30年度/金倉)

血栓塞栓症発症の国際比較の研究

今回の解析結果は、従来から提唱されている「欧米患者の方がアジア人患者に比べTE発症が多い」というデータをさらに裏づけるものであった。(令和元年度/金倉)

4. 骨髄異形成症候群 (MDS)

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

本研究では、登録症例数が400例を超え、長期の追跡情報も集積されて、さまざまな解析に用いることが可能なデータベースが構築されてきた。今年度も、新規登録症例についての中央診断を行うとともに、登録症例の追跡調査研究を継続している。また、本研究では、中央診断で検鏡者間の診断に不一致がみられた症例を対象とした合同検鏡会を開催している。この活動は、血液疾患の形態診断の啓蒙にも役立っているものと思われる。

検鏡者間の形態診断の一致度についても解析を行い、論文化した。(平成29年度～令和元年度/高折)

平成29年度のデータベースを用いた解析では、ICUSの生命予後が再生不良性貧血と同程度に良好であることが示された。また、MDS患者のWHO分類別の生存解析では、芽球の増加したMDS-EBの予後が不良であることの他に、多系統に異形成を伴うMDS-MLDの中でRSを有するMDS-RS-MLDの生命予後が不良であることが示された。この結果は、過去の欧米からの報告と合致せず、*SF3B1*などの遺伝子変異解析も含めたさらなる検証が必要である。(平成29年度/高折)

平成30年度の解析では、わが国のMDS患者の予後予測に関する貴重な情報が得られた。芽球が5%未満のMDS及びMDS/MPN患者における診断時の血清フェリチン値と予後との関連の解析では、予想外に低い210 ng/mLのカットオフで2群に分けた場合に、血清フェリチン高値が生存に負の影響を与えていた。一方、白血病への進行については差がなかった。血清フェリチン値は体内貯蔵鉄のマーカーであるとともに炎症や網内系の活性化マーカーであり、これらが複合的に予後に影響している可能性が示唆された。また、芽球が5%未満のMDS及びMDS/MPN患者においては、診断時の網赤血球数及びMCVによって予後の層別化が可能であることが示された。(平成30年度/高折)

日本と欧米MDSの臨床像の比較の研究

本研究では、これまで日本、韓国、中国、タイなどより報告されてきた当該国のMDS症例と欧米症例の差に関する検討を、より大規模かつ詳細に実施した。これにより、日本人と欧米人のMDSでは臨床的な差があることが示唆された。一方で、今回の検討では、総合的な予後予測スコアリングシステムは日本人症例においても十分有用であることも示された。このことは、複数因子をスコア化しているIPSS-Rが有利なことを示唆している。今後、こうした臨床的な差を基礎として、ゲノム

の比較検討を進めていく必要がある。(平成 29 年度 / 宮崎)

低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

本研究では、低リスク MDS に対する AZA 治療の状況を解析した。その結果、輸血依存や血球減少の悪化、芽球増加、予後不良な染色体異常の存在等、低リスク MDS のマネジメントで臨床上問題となる事態に基づいて AZA 治療が選択されていることが明らかとなった。一定の症例で CR や骨髄 CR、血球回復等がみられ、全体で 44.6% に治療反応がみられた。また、赤血球及び血小板輸血非依存がそれぞれ 26.7%、16% で達成されており、血球回復には一定の効果があると確認できた。しかし、それらの持続期間は赤血球輸血非依存で 8.5 ヶ月、血小板輸血非依存では 4.5 ヶ月であり、比較的予後の長い低リスク MDS では十分な持続期間とはいえないところもあった。AZA 投与後には血球減少が起こっており、グレード 3/4 の発熱性好中球減少症と感染症が合わせて 21.5% に観察された。比較的予後の良い集団であるため、高率の重症感染症が予後にどのような影響を与えているのかを含めて十分な検討が必要である。また、AZA 以外の治療とどのように使い分けられているのか、更に詳細に調査する必要がある。(平成 30 年度～令和元年度 / 宮崎)

低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

予備調査は少数例の解析であり、低リスク MDS における最適化された治療選択を行う為、多施設の現状を把握することが望ましい。一次調査では 72 施設と多数の施設から回答が得られている。今後二次調査により、多数の低リスク MDS 症例を対象とした調査解析をすることにより、現在の日本の低リスク MDS の治療選択・予後が判明することが期待される。これにより低リスク MDS に対する治療の標準化・均てん化が期待される。(平成 29 年度～令和元年度 / 黒川)

輸血後鉄過剰症「診療の参照ガイド」の改訂

輸血後鉄過剰症の診療では、平成 20 年に発行された前版が広く日本国内で参照されてきたが、その間に新たな clinical question の発生など、様々な問題が生じていた。本改訂でこれらの問題は一旦解消し、より臨床現場での診療が行いやすくなるものと期待される。また、本改訂版では原発性鉄過剰症についても解説を加えた。(平成 30 年度～令和元年度 / 鈴木)

5. 骨髄線維症

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 が最も優れており、診断時及び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として有用である。また、最近の傾向として、JAK2 阻害薬による治療や同種造血幹細胞移植を受ける症例が増加しており、治療選択が、ここ数年で変化しつつある。新規治療の実施状況の動向の把握や、原発性骨髄線維症の予後に対する影響などの評価のために、本研究では、今後も登録症例のフォローアップ調査を継続する予定である。(平成 29 年度～令和元年度 / 赤司)

6. 疫学

再生不良性貧血の重症度分布、重症度別の治療実態の分析研究

本疫学研究は、再生不良性貧血の最新の実態を把握するとともに、今後受給者データを活用するうえで考慮すべき事項となる制度変更、つまり、医療費助成認定基準に重症度基準を導入して軽症者 (stage 1) を対象外とする変更が、受給者データから得られる疫学特性 (受給者数、性・年齢、重症度分布、臨床所見など) にどのような影響を及ぼすのかを検討するための基礎資料になる。今後、さらに詳細に重症度と臨床所見、治療等の関連を検討する。(平成 29 年度 / 太田)

指定難病の受給者数や性・年齢分布、その年次推移の分析研究

平成 27 年の難病法施行前から医療費助成対象で

あった再生不良性貧血の受給者数は、平成 27 年度以降減少していた。受給者数に影響を及ぼす要因として、平成 27 年からの認定における重症度基準の導入、軽症高額特例の制度、小児慢性特定疾患の対象への移行等の影響が考えられた。特に受給者数は、平成 28 年度から平成 29 年度にかけて、25%減と大きく減少しており、平成 29 年度の継続申請における経過措置終了の影響の程度が明らかになった。一方、平成 27 年に新たに指定難病となった自己免疫性溶血性貧血、PNH、後天性赤芽球癆の受給者数は、3 疾患ともいずれの年齢階級でも増加していた。(平成 30 年度 / 太田)

再生不良性貧血の臨床疫学像の記述疫学的研究

今後、データの提供を受け、再生不良性貧血の臨床調査個人票データの入力状況を確認し、罹患率、有病率、診断及び治療実態等进行分析し、最近年の臨床疫学特性の把握及び経年比較を行い、データベースの有用性を評価する予定である。(令和元年度 / 太田)

7. 造血幹細胞移植

令和元年度は、登録された症例のデータを収集し、内容を確認した上でデータを固定する作業を行った。

再生不良性貧血については臨床決断分析を実施するための十分なデータがそろっていないため、今後のデータベースの構築が重要である。また、前班において、ウマ ATG はウサギ ATG よりも優れている可能性が高いことをメタアナリシスによって示したが、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。ウマ ATG 製剤である ATGAM は 1990 年代に国内治験が完了しているため、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、平成 30 年 10 月の審査において承認された。令和 2 年度の国内治験開始を計画している。(平成 29 年度～令和元年度 / 神田)

8. 小児領域

小児再生不良性貧血・MDS レジストリを用いた研究

平成 21 年に開始された小児の造血不全及び 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、染色体断裂試験及びテロメア長測定の結果と臨床所見とを合わせて、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、平成 29 年 4 月に「診療の参照ガイド」として公表していたが、令和元年度は最新の知見を盛り込んで改定した。「診療の参照ガイド」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。(平成 29 年度～令和元年度 / 真部)

小児から AYA 世代に発症した骨髄不全症候群における生殖細胞系列変異の解析

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多いことがわかってきた。また、GATA2 の生殖細胞系列変異を有する MDS も、思春期から若年成人(いわゆる AYA 世代)に多くみられる。本研究班に参加している小児領域と成人領域の専門家の共同研究の成果が期待される。(平成 29 年度～令和元年度 / 真部)

9. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)

東京大学医科学研究所の症例の解析では、発症(診断)時年齢、病型、罹患臓器については、欧米中心の Histiocyte Society レジストリからの報告とほぼ同様であった。従って、単一施設での調査ではあったが、本疾患の発症に人種差はない可能性が示唆された。一方、成人 LCH 患者の初診診療科は、症状や病変部位に応じて多岐にわたることが判明した。この事実は、診断や治療の遅れにつながるリスクの存在を示唆しており、LCH が血液疾患であることを医師など診療者側に啓発する必要があると考えられた。

これらの結果を踏まえて、一次全国調査を施行した。本調査は、まだ進行中で中間解析も行っていないため、結果報告は次年度を予定している。成人 LCH の疫学データは国際的にも十分整備され

ておらず、Histiocyte Society が 13 ヶ国から集計した 274 例の臨床データを元に発表した平成 5 年の報告 (Arico, et al., Eur J Cancer 39:2341, 2003) が唯一といえる。その意味で、今回の全国調査によって一ヶ国 122 症例の臨床データを解析できる機会は非常に貴重である。また、成人 LCH の患者背景や病型、罹患臓器及び予後について、欧米中心の Arico らの報告と人種差等を比較することも重要である。この調査研究の成果は、レジストリ構築と介入試験を含む今後の臨床研究に貢献することが期待される。(平成 30 年度～令和元年度 / 東條、巽、井上)

E . 結論

1. 再生不良性貧血

HLA-LLs の検出に関する臨床研究

観察研究「骨髄不全症患者を対象としたHLAアレ
ル欠失血球の検出」の中間解析により、HLA-LLsは
血小板減少を伴う治療前骨髄不全患者の26.2%に
検出されることが明らかになった。令和3年3月31
日まで、本研究を継続する予定である。(平成30年
度 / 中尾)

「診療の参照ガイド」の改定

再生不良性貧血の「診療の参照ガイド」令和元
年度改訂版を作成した。治療に関するフローチャ
ートの妥当性は、今後臨床試験により明らかにす
る必要がある。(令和元年度 / 中尾)

2. 赤芽球癆

本事業は国内外で類を見ない規模の後天性慢性
赤芽球癆の前向き観察研究であり、研究の継続が
望まれる。(平成 29 年度～令和元年度 / 廣川)

3. 溶血性貧血 (PNH)

尿沈渣ヘモジドリンと血管内溶血の相関に関する 臨床研究

PNH の尿中ヘモジドリンの検査は、血管内溶血の
指標であると同時に、抗補体薬治療投与後、腎臓
への鉄沈着による腎障害のリスクが回避されたこ
とを確認する良い指標になる可能性がある。(平

成 29 年度 / 金倉)

エクリズマブ不応例の C5 遺伝子多型の国際比較の 研究

PNH 患者でエクリズマブ不応が疑われた場合、C5
遺伝子多型は、最初にスクリーニングされるべき
である。C5 多型は日本人だけでなく、他の人種グ
ループにも検出された。不応例に対しては、エク
リズマブとは異なるエピトープを標的とする、ま
たは、異なる機序を有する C5 阻害剤、並びに、D
因子または C3 等さらに上流分子を標的とする補体
阻害剤の開発が期待される。(平成 30 年度 / 金倉)

血栓塞栓症発症の国際比較の研究

今回の結果は、遺伝的要因が PNH 患者のライフ
スタイル要因よりも TE の発症に大きな役割を果た
す可能性があることを示唆している。引き続き、
PNH 国際レジストリを推進していくことが重要で
ある。(令和元年度 / 金倉)

4. 骨髄異形成症候群 (MDS)

前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレ ビュー

本研究は、かつては検体集積や遺伝子診断研究
と連携して行われていたが、これらの研究が終了
した後は純粋な疫学研究として継続されてきた。
しかしながら、WHO 分類でも遺伝子診断検査が必須
とされる時代となっており、現在の枠組みだけで
は十分な解析が難しくなっている。今後は、本デ
ータベースの難病プラットフォームへの登録を進
めるとともに、検体集積及び遺伝子診断研究も包
含した研究へと発展させていく必要がある。現在、
難病プラットフォームへの登録を前提として、他
班とも情報が共有できるような新規研究計画書
を作成しており、令和2年度に開始予定としている。
また、本研究を通じて、わが国における再生不良
性貧血や MDS の診療実態や予後を明らかにし、こ
れを「診療の参照ガイド」策定のための基礎資料
とするとともに、海外に向けても情報を発信して
いく必要がある。(平成 29 年度～令和元年度 / 高
折)

日本と欧米 MDS の臨床像の比較の研究

日本人と欧米人の MDS には臨床像に差が見られる可能性がある。それは民族差による可能性があるが、ゲノムの検討を含めた今後の解析が待たれる。(平成 29 年度 / 宮崎)

低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

低リスク MDS 症例に対する AZA 治療は、マネジメントが困難と考えられる状況で選択されており、治療によって一定の血球回復効果が見られるが、感染症の合併も多かった。治療のリスク/ベネフィットを明らかにするためにさらに検討が必要であり、AZA 以外の治療実態についても明らかにする必要がある。(平成 30 年度～令和元年度 / 宮崎)

低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

全国調査により MDS のリスク別の症例数分布が明らかとなった。これらの結果に基づき二次調査を実施中である。(平成 29 年度～令和元年度 / 黒川)

輸血後鉄過剰症「診療の参照ガイド」の改訂

今回の作業で、輸血後鉄過剰症の「診療の参照ガイド」改訂版が策定された。本参照ガイドは、頻回の赤血球輸血を行う造血器疾患患者、そして若年時より障害が出現する原発性鉄過剰症患者の診療に有益であると期待される。(平成 30 年度～令和元年度 / 鈴木)

5. 骨髄線維症

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、本邦においても予後予測に有用である。最近の傾向として、JAK2 阻害薬による治療や同種造血幹細胞移植など積極的な治療を受ける症例が増加している。(平成 29 年度～令和元年度 / 赤司)

6. 疫学

再生不良性貧血の重症度分布、重症度別の治療実

態の分析研究

再生不良性貧血の受給者の重症度分布、重症度別治療実態を明らかにした。本研究結果は、再生不良性貧血の最新の実態を把握するとともに、平成 27 年 1 月の難病法施行による医療費助成認定における重症度基準の導入や登録システムの変更等の制度変更が、今後の受給者データとそこから得られる疫学特性にどのような影響を及ぼすのか、データの有効利用が可能性かどうかを評価・検討するのに資すると考える。(平成 29 年度 / 太田)

指定難病の受給者数や性・年齢分布、その年次推移の分析研究

平成 27 年の難病法施行前から医療費助成対象であった再生不良性貧血の受給者数は、平成 27 年度以降大きく減少しており、平成 27 年の制度変更とその経過措置終了の影響の程度が明らかになった。平成 27 年に新たに指定難病となった自己免疫性溶血性貧血、PNH、後天性赤芽球癆の受給者数は増加傾向にあった。(平成 30 年度 / 太田)

再生不良性貧血の臨床疫学像の記述疫学的研究

新たな指定難病患者データベースを使用して再生不良性貧血の臨床疫学像を把握するための記述疫学研究を継続して進めた。今後、データの提供を受け、再生不良性貧血の臨床調査個人票データの入力状況を確認し、罹患率、有病率、診断及び治療実態等を分析し、最近年の臨床疫学特性の把握及び経年比較を行い、データベースの有用性を評価する予定である。(令和元年度 / 太田)

7. 造血幹細胞移植

国際的にも再生不良性貧血や MDS に対する造血幹細胞移植の適応や至適な実施時期についての研究は少なく、本研究の成果は、本調査研究班の「診療の参照ガイド」や日本造血細胞移植学会のガイドラインを通して全国の診療施設で利用可能とすることによって、広く社会に還元されることが期待できる。(平成 29 年度～令和元年度 / 神田)

8. 小児領域

小児再生不良性貧血・MDS レジストリを用いた研究

小児の骨髄不全及び MDS は、頻度が低く、診断が困難で、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並びに遺伝子検索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、「診療の参照ガイド」令和元年度改訂版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。(平成 29 年度～令和元年度/真部)

小児から AYA 世代に発症した骨髄不全症候群における生殖細胞系列変異の解析

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多い。GATA2 の生殖細胞系列変異を有する MDS も、思春期から若年成人(いわゆる AYA 世代)に多くみられる。本研究班の成人領域の研究者との共同研究が開始された。(平成 29 年度～令和元年度/真部)

9. ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)

成人発症 LCH の臨床像は欧米と本邦で有意な違いはないと推測され、その発症は AYA 世代を中心に広く分布しており、治療を必要とする多臓器型が過半数を占める。本邦における成人発症 LCH の臨床像、治療及び予後に関する初めての全国調査を実施中であり、その結果は次年度報告予定である。今後、ガイドラインの策定及びレジストリの構築が必要である。(平成 30 年度～令和元年度/東條、巽、井上)

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.

- 廣川 誠: 赤芽球癆・血液疾患最新の治療 2017-2019, 小澤敬也, 中尾眞二, 松村 到 (編), 南江堂, 東京, 109-112, 2017.
- 廣川 誠: 赤芽球癆・1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版, 猿田享男, 北村惣一郎 (編), 日本医事新報社, 東京, 693-694, 2017.
- 廣川 誠: 赤芽球癆・貧血症診断と治療の ABC125, 桐戸啓太(編). 最新医学社、大阪、99-106, 2017.
- 廣川 誠: 赤芽球癆: 疾患概念・病因・病態. 日本臨床, 75 (増刊号), 431-436, 2017.
- 廣川 誠: 後天性赤芽球癆の特徴と治療の実際. 新薬と臨床, 66, 62-67, 2017.
- Nagao T, Hirokawa M: Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med* 18:200-204, 2017.
- Nishimura J, Kinoshita T, Kanakura Y: Clinical effects of eculizumab in PNH: Poor responders. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From bench to bedside. (Kanakura Y, Kinoshita T, Nishimura J, eds.) Springer, Tokyo, 2017, pp297-pp306.
- Yamazaki H, Aoki K, Kondo T, Nishikori M, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Takaori-Kondo A: Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in cases of mature T/NK-cell neoplasms: a single-center retrospective analysis. *Ann Hematol* 96:323-326, 2017.
- 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* 31:2303-2314, 2017.
- 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* 6 :120-128, 2017.
- Okuda H, Stanojevic B, Kanai A, Kawamura T, Takahashi S, Matsui H, Takaori-Kondo A, Yokoyama A: Cooperative gene activation by AF4 and DOT1L drives MLL-rearranged leukemia. *J Clin Invest* 127:1918-1931, 2017.
- Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakakuma H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita

- Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M: A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). *Am J Hematol* 92: 1324-1332, 2017.
14. 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* 106:375-384, 2017.
 15. Jo T, Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Takaori-Kondo A: Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Retrospective Analysis at a Single Institute. *Biol Blood Marrow Transplant* 23:2159-2165, 2017.
 16. Chonabayashi K, Yoshida Y, Takaori-Kondo A: Reprogramming technology reveals genetic and functional diversity of subclones in myelodysplastic syndromes. *Rinsho Ketsueki* 58:787-791, 2017.
 17. 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* 58 :1840-1848, 2017.
 18. Li L, Sheng Y, Li W, Hu C, Mittal N, Tohyama K, Seba A, Zhao Y, Ozer H, Zhu T, Qian Z: β -Catenin is a candidate therapeutic target for myeloid neoplasms with del(5q). *Cancer Res* 77:4116-4126, 2017.
 19. Oben KZ, Alhakeem SS, McKenna MK, Brandon JA, Mani R, Noothi SK, Jinpeng L, Akunuru S, Dhar SK, Singh IP, Liang Y, Wang C, Abdel-Latif A, Stills Jr HF, St. Clair DK, Geiger H, Muthusamy N, Tohyama K, Gupta RC, Bondada S: Oxidative stress-induced JNK/AP-1 signaling is a major pathway involved in selective apoptosis of myelodysplastic syndrome cells by withaferin-A. *Oncotarget* 8 :77436-77452, 2017.
 20. 松田晃: 骨髓異形成症候群の形態診断. *臨床血液* 58:336-346, 2017.
 21. Minami M, Arita T, Iwasaki H, Muta T, Aoki T, Aoki K, Yamasaki S, Matsushima T, Kato K, Takenaka K, Tanimoto K, Kamimura T, Ogawa R, Akashi K, Miyamoto T: Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib. *Br J Haematol* 177:578-587, 2017.
 22. Miyawaki K, Iwasaki H, Jiromaru T, Kusumoto H, Yurino A, Sugio T, Uehara Y, Odawara J, Daitoku S, Kunisaki Y, Mori Y, Arinobu Y, Tsuzuki H, Kikushige Y, Iino T, Kato K, Takenaka K, Miyamoto T, Maeda T, Akashi K: Identification of unipotent megakaryocyte progenitors in human hematopoiesis. *Blood* 129:3332-3343, 2017.
 23. Yuda J, Miyamoto T, Odawara J, Ohkawa Y, Semba Y, Hayashi M, Miyamura K, Tanimoto M, Yamamoto K, Taniwaki M, Akashi K: Persistent detection of alternatively spliced BCR-ABL variant results in a failure to achieve deep molecular response. *Cancer Sci* 108: 2204-2212, 2017.
 24. Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, Harada N, Kameda K, Ugai T, Wada H, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Kimura SI, Kikuchi M, Yamazaki R, Kako S, Kanda Y: Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. *Int J Hematol* 105:578-586, 2017.
 25. Kako S, Kanda Y, Kato J, Yamamoto W, Kato S, Onizuka M, Yokota A, Tatara R, Yokoyama H, Hagihara M, Usuki K, Gotoh M, Watanabe R, Kawai N, Saitoh T, Kanamori H, Takahashi S, Okamoto S: The bridge treatment selected at the decision for transplantation did not affect the outcomes in patients with MDS. *Hematol Oncol* 35,341-349, 2017.
 26. 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* 19:796-802, 2017.
 27. Kanamitsu K, Shimada A, Nishiuchi R, Shigemura T, Nakazawa Y, Koike K, Kodama Y, Shinkoda Y, Kawano Y, Yasui K, Sasaki K, Kajiwara R, Tsukahara H, Manabe A: Pediatric intestinal Behcet

- disease complicated by myeloid malignancies. *Int J Hematol* 105:377-382, 2017.
28. Hirabayashi S, Seki M, Hasegawa D, Kato M, Hyakuna N, Shuo T, Kimura S, Yoshida K, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kiyokawa N, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Manabe A: Constitutional abnormalities of *IDFH1* combined with secondary mutations predispose a patient with Maffucci syndrome to acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2017.
 29. Ishiguro A, Ezinne CC, Michihata N, Nakadate H, Manabe A, Taki M, Shima M: Pediatric Thromboembolism: A National Survey in Japan. *Int J Hematol* 105:52-58, 2017.
 30. Hasegawa D, Manabe A: Myelodysplastic syndrome and JMML. In: Ishii E, editor. *Hematological disorders in children - Pathogenesis and treatment*, p87-108, 2017, Springer (Berlin).
 31. 平林真介, 真部淳: 家族性造血器腫瘍. *臨床血液* 58:1878-1883, 2017.
 32. Maruyama K, Aotsuka N, Kumano Y, Sato N, Kawashima N, Onda Y, Maruyama H, Katagiri T, Zaimoku Y, Nakagawa N, Hosomichi K, Ogawa S, Nakao S: Immune-Mediated Hematopoietic Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Common Cause of Late Graft Failure in Patients with Complete Donor Chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:43-49, 2018.
 33. Kawakami T, Sekiguchi N, Kobayashi J, Imi T, Matsuda K, Yamane T, Nishina S, Senoo Y, Sakai H, Ito T, Koizumi T, Hirokawa M, Nakao S, Nakazawa H, Ishida F: Frequent *STAT3* mutations in CD8(+) T cells from patients with pure red cell aplasia. *Blood Adv* 2:2704-2712, 2018.
 34. Imi T, Katagiri T, Hosomichi K, Zaimoku Y, Hoang Nguyen V, Nakagawa N, Tajima A, Yoshizato T, Ogawa S, Nakao S: Sustained clonal hematopoiesis by HLA- lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia. *Blood Adv* 2:1000-1012, 2018.
 35. Hosokawa K, Sugimori C, Ishiyama K, Takamatsu H, Noji H, Shichishima T, Obara N, Chiba S, Ninomiya H, Shirasugi Y, Nakamura Y, Ando K, Ueda Y, Yonemura Y, Kawaguchi T, Nishimura JI, Kanakura Y, Nakao S: Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure. *Ann Hematol* 97: 2289-2297, 2018.
 36. Espinoza JL, Elbadry MI, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Harada K, Nakagawa N, Zaimoku Y, Imi T, Takamatsu H, Ozawa T, Maruyama H, Hassanein HA, Khalifa ANA, Takenaka K, Akashi K, Hamana H, Kishi H, Akatsuka Y, Nakao S: Hematopoiesis by iPSC-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic T-cell attack. *Blood Adv* 2:390-400, 2018.
 37. 廣川 誠: 赤芽球癆. *血液細胞アトラス第6版*, 通山 薫, 張替秀郎 (編), 文光堂, 東京, 207-210, 2018.
 38. 廣川 誠: 再生不良性貧血. *今日の治療指針2018年版*, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編). 医学書院、東京、647-649, 2018.
 39. 藤島直仁, 廣川 誠: 赤芽球癆の診療・最新の動向. *血液内科*, 76, 15-19, 2018.
 40. Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, Wada K, Matsuda T, Akiyama H, Ikezoe T, Chiba S, Kanda Y, Kawaguchi T, Shichishima T, Nakakuma H, Okamoto S, Nishimura JI, Kanakura Y, Ninomiya H: Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol* 107:656-665, 2018.
 41. 松田晃, 張替秀郎, 通山薫: 骨髓異形成症候群. *血液細胞アトラス第6版* (通山薫, 張替秀郎 編集), 文光堂 (東京), pp271-282, 2018.
 42. Matsuda A, Kawabata H, Tohyama K, Maeda T, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Nakao S, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Mitani K, Takaori-Kondo A: Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study. *Leuk Res* 74:137-143, 2018.
 43. Masuda K, Shiga S, Kawabata H, Takaori-Kondo A, Ichiyama S, Kamikubo Y: PAS positivity of erythroid precursor cells is associated with a poor prognosis in newly diagnosed myelodysplastic syndrome patients. *Int J Hematol* 108: 30-38, 2018.
 44. Tohyama K: Present status and perspective of laboratory hematology in Japan: On the standardization of blood cell morphology including myelodysplasia: On behalf of the Japanese Society for Laboratory Hematology. *Int J Lab Hematol* 40(Suppl 1): 120-125, 2018.
 45. Nakahara T, Suemori S, Tsujioka T, Kataoka M, Kataoka H, Shibakura M, Tohyama K: Utility of a fluorescence

- microscopy imaging system for analyzing the DNA ploidy of pathological megakaryocytes including 5q- syndrome. *Acta Medica Okayama* 72: 249-256, 2018.
46. Kida J, Tsujioka T, Suemori S, Okamoto S, Sakakibara K, Takahata T, Yamauchi T, Kitanaka A, Tohyama Y, Tohyama K: An MDS-derived cell line and a series of its sublines serve as an *in vitro* model for the leukemic evolution of MDS. *Leukemia* 32:1846-1850, 2018.
 47. Sun J, He X, Zhu Y, Ding Z, Dong H, Feng Y, Du J, Wang H, Wu X, Zhang L, Yu X, Lin A, McDonald T, Zhao D, Wu H, Hua WK, Zhang B, Feng L, Tohyama K, Bhatia R, Oberdoerffer P, Chung YJ, Aplan PD, Boultonwood J, Pellagatti A, Khaled S, Kortylewski M, Pichiorri F, Kuo YH, Carlesso N, Marcucci G, Jin H, Li L: SIRT1 activation disrupts maintenance of myelodysplastic syndrome stem and progenitor cells by restoring TET2 function. *Cell Stem Cell* 23:355-369, 2018.
 48. Morita H, Matsuoka A, Kida JI, Tabata H, Tohyama K, Tohyama Y: KIF20A, highly expressed in immature hematopoietic cells, supports the growth of HL60 cell line. *Int J Hematol* 108: 607-614, 2018.
 49. Horai M, Satoh S, Matsuo M, Iwanaga M, Horio K, Jo T, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Tsushima H, Yoshida S, Taguchi M, Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Haase D, Yoshiura KI, Miyazaki Y: Chromosomal analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki. *Br J Haematol* 180:381-390, 2018.
 50. Miyazaki Y, 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, Santini V, Lübbert M, Maciejewski J, Machherndl-Spandl S, Magalhaes SMM, Pfeilstöcker M, Sekeres MA, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D, Greenberg PL: Differing clinical features between Japanese and Caucasian patients with myelodysplastic syndromes: Analysis from the International Working Group for Prognosis of MDS. *Leuk Res* 73:51-57, 2018.
 51. Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka KI, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y: Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:840-848, 2018.
 52. Mizuno S, Iino T, Ozawa H, Arinobu Y, Chong Y, Akashi K: Notch1 expression is regulated at the post-transcriptional level by the 3' untranslated region in hematopoietic stem cell development. *Int J Hematol* 107:311-319, 2018.
 53. Oritani K, Ohishi K, Okamoto S, Kirito K, Komatsu N, Tauchi T, Handa H, Saito S, Takenaka K, Shimoda K, Okada H, Amagasaki T, Wakase S, Shimozuma K, Akashi K: Effect of ruxolitinib therapy on the quality-of-life of Japanese patients with myelofibrosis. *Curr Med Res Opin* 34: 531-537, 2018.
 54. Kirito K, Okamoto S, Ohishi K, Tauchi T, Handa H, Saito S, Takenaka K, Shimoda K, Oritani K, Akashi K, Okada H, Amagasaki T, Suzuki K, Yonezu T, Komatsu N: Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol* 107:92-97, 2018.
 55. Yamauchi T, Masuda T, Canver MC, Seiler M, Semba Y, Shboul M, Al-Raqad M, Maeda M, Schoonenberg VAC, Cole MA, Macias-Trevino C, Ishikawa Y, Yao Q, Nakano M, Arai F, Orkin SH, Reversade B, Buonamici S, Pinello L, Akashi K, Bauer DE, Maeda T: Genome-wide CRISPR-Cas9 Screen Identifies Leukemia-Specific Dependence on a Pre-mRNA Metabolic Pathway Regulated by DCPS. *Cancer Cell* 33:386-400, 2018.
 56. Takenaka K, Shimoda K, Akashi K: Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *Korean J Intern Med* 33:679-690, 2018.
 57. Mashima K, Ikeda T, Toda Y, Ito S, Umino K, Minakata D, Nakano H, Morita K, Yamasaki R, Kawasaki Y, Sugimoto M, Ashizawa M, Yamamoto C, Fujiwara S, Hatano K, Sato K, Oh I, Ohmine K, Muroi K, Kanda Y: Associations between the peripheral blood Wilms tumor gene 1 level and both bone marrow blast cells and the prognosis in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 6:1-8, 2018.
 58. Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S: Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic

- anemia. *Int J Hematol* 108:306-311, 2018.
59. 平林真介, 鈴木美慧, 真部淳: TP53変異と造血器腫瘍. *臨床血液* 59:2468-2474, 2018.
 60. Kobayashi M, Tojo A: Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci* 109: 3707-13, 2018.
 61. Elbadry MI, Espinoza JL, Nakao S: Disease modeling of bone marrow failure syndromes using iPSC-derived hematopoietic stem progenitor cells. *Exp Hematol* 71:32-42, 2019.
 62. Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Matsushashi Y, Sakura T, Onizuka M, Miyakoshi S, Takanashi M, Fukuda T, Atsuta Y, Nakao S, Miyazaki Y: Graft-versus-MDS effect after unrelated cord blood transplantation: a retrospective analysis of 752 patients registered at the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood Cancer J* 9:31, 2019.
 63. Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry MI, Saito C, Espinoza JL, Thi Thanh Dao A, Katagiri T, Harashima A, Kikuchi A, Kanai A, Matsui H, Inaba T, Taniwaki M, Yamamoto Y, Nakao S: Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. *Leukemia* 33:2732-2766, 2019.
 64. Hino T, Imi T, Hangaishi A, Kamoda Y, Iizuka H, Hirao M, Kida M, Tojo A, Nakao S, Usuki K: Escape hematopoiesis by donor-derived 6pLOH(+) hematopoietic stem cells in a marrow transplant recipient with late graft failure. *Bone Marrow Transplant* 54:1129-1132, 2019.
 65. Elbadry MI, Mizumaki H, Hosokawa K, Espinoza JL, Nakagawa N, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Hosomichi K, Zaimoku Y, Imi T, Nguyen MAT, Fujii Y, Tajima A, Ogawa S, Takenaka K, Akashi K, Nakao S: Escape hematopoiesis by HLA-B5401-lacking hematopoietic stem progenitor cells in men with acquired aplastic anemia. *Haematologica* 104:e447-e450, 2019.
 66. 廣川 誠: 赤芽球癆. 血液専門医テキスト第3版, 日本血液学会(編), 南江堂, 東京, 211-213, 2019.
 67. 廣川 誠: 赤芽球癆. 今日の治療指 2019年版, 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編). 医学書院, 東京, 666-667, 2019.
 68. 廣川 誠: 赤芽球癆. 未来型血液治療学, 小松則夫(編), 中外医学社, 東京, 76, 21-31, 2019.
 69. Sakurai M, Jang JH, Chou WC, Kim JS, Wilson A, Nishimura JI, Chiou TJ, Kanakura Y, Lee JW, Okamoto S: Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 110:411-418, 2019.
 70. Höchsmann B, Murakami Y, Osato M, Knaus A, Kawamoto M, Inoue N, Hirata T, Murata S, Anliker M, Eggerman T, Jäger M, Floettmann R, Höllein A, Murase S, Ueda Y, Nishimura JI, Kanakura Y, Kohara N, Schrezenmeier H, Krawitz PM, Kinoshita T: Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation. *J Clin Invest* 129:5123-5136, 2019.
 71. Kawabata H, Usuki K, Shindo-Ueda M, Kanda J, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Miyazaki Y, Kurokawa M, Arai S, Mitani K, Takaori-Kondo A: Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes: Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 110:533-542, 2019.
 72. Yamazaki H, Ohta K, Iida H, Imada K, Obara N, Tokumine Y, Tomiyama Y, Usuki K, Imajo K, Miyamura K, Sasaki O, Fanghong Z, Hattori T, Tajima T, Matsuda A, Nakao S: Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy. *Int J Hematol* 110:187-196, 2019.
 73. Murakami Y, Kimura Y, Kawahara A, Mitsuyasu S, Miyake H, Tohyama K, Endo Y, Yoshida N, Imamura Y, Watari K, Ono M, Okamura T, Kuwano M: The augmented expression of the cytidine deaminase gene by 5-azacytidine predicts therapeutic efficacy in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget* 10:2270-2281, 2019.
 74. 松田晃: MDSの診断 細胞形態学的所見. 日本臨床 77: 1467-1482, 2019.
 75. Hashimoto M, Itonaga H, Nannya Y, Taniguchi H, Fukuda Y, Furumoto T, Fujioka M, Kasai S, Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Sawayama Y, Atogami S, Iwasaki K, Hata T, Soda H, Moriuchi Y, Nakata K, Ogawa S, Miyazaki Y: Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Treatment With Azacitidine for Myelodysplastic Syndrome. *Intern Med*, 2019.
 76. Ishida T, Ohashi K, Okina C, Ohashi S,

- Okina S, Miyazaki K, Suzuki T: Characteristics of palliative home care for patients with hematological tumors compared to those of patients with solid tumors. *Int J Hematol* 110:237-243, 2019.
77. Aoki T, Kamimura T, Yoshida S, Mori Y, Kadowaki M, Kohno K, Ishihara D, Urata S, Sugio T, Kamezaki K, Kato K, Ito Y, Eto T, Akashi K, Miyamoto T: Safety and seropositivity after live attenuated vaccine in adult patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 25:1576-158, 2019.
 78. Yoshida S, Ohno Y, Nagafuji K, Yoshimoto G, Sugio T, Kamimura T, Ohta T, Takase K, Henzan H, Muta T, Iwasaki H, Ogawa R, Eto T, Akashi K, Miyamoto T: Comparison of calcineurin inhibitors in combination with conventional methotrexate, reduced methotrexate, or mycophenolate mofetil for prophylaxis of graft-versus-host disease after umbilical cord blood transplantation. *Ann Hematol* 98:2579-2591, 2019.
 79. Mashima K, Ikeda T, Kawaguchi SI, Toda Y, Ito S, Ochi SI, Nagayama T, Umino K, Minakata D, Nakano H, Yamasaki R, Morita K, Kawasaki Y, Sugimoto M, Ishihara Y, Ashizawa M, Yamamoto C, Fujiwara SI, Hatano K, Sato K, Oh I, Ohmine K, Muroi K, Kanda Y: Comparison of blast percentage calculated based on bone marrow all nucleated cells and non-erythroid cells in myelodysplastic syndromes with erythroid hyperplasia. *Ann Hematol* 98:1127-1133, 2019.
 80. Konuma T, Shimomura Y, Ozawa Y, Ueda Y, Uchida N, Onizuka M, Akiyama M, Mori T, Nakamae H, Ohno Y, Shiratori S, Onishi Y, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K: Induction chemotherapy followed by allogeneic HCT versus upfront allogeneic HCT for advanced myelodysplastic syndrome: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol* 37:85-95, 2019.
 81. Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, Kato C, Kai T, Kanda Y, Kurokawa M, Tanaka M, Ashida T, Sawayama Y, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamazaki H: Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis-associated aplastic anemia. *Int J Hematol* 109:711-717, 2019.
 82. Konuma T, Shimomura Y, Ozawa Y, Ueda Y, Uchida N, Onizuka M, Akiyama M, Mori T, Nakamae H, Ohno Y, Shiratori S, Onishi Y, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K: Induction chemotherapy followed by allogeneic HCT versus upfront allogeneic HCT for advanced myelodysplastic syndrome: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol* 37:85-95, 2019.
 83. Mashima K, Ikeda T, Toda Y, Ito S, Umino K, Minakata D, Nakano H, Morita K, Yamasaki R, Kawasaki Y, Sugimoto M, Ashizawa M, Yamamoto C, Fujiwara S, Hatano K, Sato K, Oh I, Ohmine K, Muroi K, Kanda Y: Associations between the peripheral blood Wilms tumor gene 1 level and both bone marrow blast cells and the prognosis in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 60:703-710, 2019.
 84. Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M: A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. *Leukemia* 33:1773-1782, 2019.
 85. 平林真介, 真部淳: 小児がんと家族性腫瘍. *家族性腫瘍* 19:28-31, 2019.
 86. 巽浩一郎, 井上義一: ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH). *呼吸器内科* 35:142-149, 2019.
 87. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, Young LR, McCormack FX, Inoue Y: Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioliomyomatosis. *PLoS One* 28: e0212776, 2019.
 88. Schols S, Nunn MA, Mackie I, Weston-Davies W, Nishimura JI, Kanakura Y, Blijlevens N, Muus P, Langemeijer S: Successful treatment of a PNH patient non-responsive to eculizumab with the novel complement C5 inhibitor coversin (nomacopan). *Br J Haematol* 188:334-337, 2020.
 89. Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M: Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: a multicenter retrospective study. *Leukemia Lymphoma*, 2020.
 90. Kako S, Kanda Y, Onizuka M, Aotsuka N, Usuki K, Tachibana T, Kobayashi T, Kato J, Yano S, Shimizu H, Shono K, Tanaka M, Tsukamoto S, Mori T, Yamazaki E, Najima Y, Hangaishi A, Hoshino T, Watanabe R, Matsumoto K, Okamoto S; for Kanto Study Group for Cell Therapy

- (KSGCT): Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A KSGCT prospective study. *Am J Hematol* 95:251-257, 2020.
91. Kako S, Yamazaki H, Ohashi K, Ozawa Y, Ota S, Kanda Y, Maeda T, Kato J, Ishiyama K, Matsuoka KI, Miyamoto T, Iida H, Ikegame K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Mori T; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation: Mixed Chimerism and Secondary Graft Failure in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 26:445-450, 2020.
 92. Liu H, Osterburg AR, Flury J, Swank Z, McGraw DW, Gupta N, Wikenheiser-Brokamp KA, Kumar A, Tazi A, Inoue Y, Hirose M, McCormack FX, Borchers MT: MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight* 27:5(4). pii: 132048, 2020.
 93. 東條有伸:ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)(成人)「専門家による私の治療」. 日本医事新報 No.5002(3月1週号) pp39~pp40, 2020.
 94. 真部淳:小児における生殖細胞系列の遺伝子検索の問題点. 臨床血液, in press.
2. 学会発表
 1. 廣川 誠, 藤島直仁, 澤田賢一, 張替秀郎, 松田晃, 小松則夫, 通山 薫, 米村雄士, 中尾眞二, 斎藤明子, 松村 到, 荒井俊也, 黒川峰夫, 三谷 緞子: 後天性慢性赤芽球癆の長期予後を明らかにするための多施設共同前向き観察研究(PRCA2016)中間報告. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 2017.
 2. 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, Karasama M, Arai A, Komatsu N, Harigae H, Tohyama K, Saito A, Matsumura I, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M, Arai T, Mitani K: Identification of adverse risk factors for survival in acquired pure red cell aplasia receiving immunosuppressive therapy by the Japan PRCA2004/2006 study and introduction to the new cohort study PRCA2016. The 59th ASH Annual Meeting & Exposition. Atlanta, 2017.
 3. Osato M, Murakami Y, Murata S, Nishimura J, Ueda Y, Kinoshita T, Kanakura Y: Elucidation of autoinflammatory mechanism in PIGT-PNH. The 59th ASH Annual Meeting & Exposition. Atlanta, 2017.
 4. Jang JH, Okamoto S, Sakurai M, Chou W, Kim JS, Wilson A, Nishimura J, Chiou T, Lee JW, Kanakura Y: Comparison of baseline clinical characteristics between Asian vs. Non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) from international PNH registry. The 59th ASH Annual Meeting & Exposition. Atlanta, 2017.
 5. Yonemura Y, Kawaguchi T, Ishiyama K, Sugimori C, Hosokawa K, Obara N, Noji H, Shirasugi Y, Ueda Y, Shichishima T, Chiba S, Ninomiya H, Ando K, Nishimura J, Kanakura Y, Takahashi M, Nakao S: Baseline assessment of patients with newly-diagnosed acquired bone marrow failure enrolled in a prospective observational study, "Search for unidentified links between PNH clone size and the related clinical manifestations by high precision flow cytometry (SUPREMACY)". The 59th ASH Annual Meeting & Exposition. Atlanta, 2017.
 6. 松田晃: 骨髄不全の診断-血小板減少に潜むゴ-シェ病の可能性-. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 2017.
 7. 前田智也, 松田晃, 佐伯豪士, 阿久澤有, 岡村大輔, 石川真帆, 郡美佳, 高橋直樹, 塚崎邦弘, 川井信孝, 麻生範雄, 別所正美: 骨髄異形成症候群30例におけるアザシチジン治療反応の解析. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 2017.
 8. 廣川誠, 藤島直仁, 澤田賢一, 張替秀郎, 松田晃, 小松則夫, 通山薫, 米村雄士, 中尾眞二, 斎藤明子, 松村到, 荒井俊也, 黒川峰夫: 後天性慢性赤芽球癆の長期予後を明らかにするための多施設共同前向き観察試験(PRCA2016)中間報告. 第79回日本血液学会学術集会. 東京, 2017.
 9. 赤司浩一: がん幹細胞研究の進歩と治療開発. 第114回日本内科学会総会・講演会. 東京, 2017.
 10. 赤司浩一: ヒト白血病幹細胞研究の進歩. 第54回日本臨床分子医学会学術集会. 東京, 2017.
 11. 赤司浩一: ヒトがん幹細胞研究の進歩. 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会. 福岡, 2017.
 12. 赤司浩一: 骨髄性白血病幹細胞成立におけるTIM-3/Gal-9 オートクラインシグナルの役割. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜, 2017.
 13. Hasegawa D, Hirabayashi S, Nishimura A, Aiga S, Yamamoto S, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Manabe A: Clonal evolution with monosomy 7 in Pearson syndrome. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, 2017.
 14. Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa

- K, Suzuki K, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S: Bone marrow transplantation for children with acquired bone marrow failure. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, 2017.
15. Narita A, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Wang X, Kojima D, Xu Y, Kawashima N, Nishio N, Hama A, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Sakaguchi H, Yoshida N, Kato K, Miyano S, Ito M, Ogawa S, Kojima S: Genetic background of idiopathic bone marrow failure syndromes in children. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, 2017.
 16. 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 sequencing of 375 patients with inherited and acquired bone marrow failure syndromes. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, 2017.
 17. Ohta A, Nagai M, Nishina M, Kamei M, Shimada N, Nakao S, Arai S, Kurakawa M: Incidence of aplastic anemia in Japan. The 21st international Epidemiological Association(IEA) World Congress of Epidemiology. Saitama, 2017.
 18. 仁科基子, 太田晶子, 永井正規, 亀井美登里: 再生不良性貧血の重症度分布 臨床調査個人票の解析. 第76回日本公衆衛生学会総会. 鹿児島, 2017.
 19. Mizumaki H, Hosomichi K, Tanabe M, Yoroidaka T, Imi T, Takamatsu H, Zaimoku Y, Ozawa T, Kishi H, Tajima A, Nakao S: Loss-of-function mutations in HLA-class I alleles in acquire aplastic anemia: Evidence for the involvement of limited class I alleles in the auto-antigen presentation of aplastic anemia. The 60th ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, 2018.
 20. 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, Sigimoto K, Matsuda A, Karasawa M, Arai A, Komatsu N, Harigae H, Tohyama K, Saito A, Matsumura I, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M, Arai S, Mitani K: Adverse risk factors for survival in acquired PRCA: the Second interim analysis of PRCA2016 study. 第80回日本血液学会学術集会. 大阪, 2018.
 21. Hirokawa M, Kohmaru J, Koyota S, Kuba K, Fujishima N, Saga T, Omokawa A, Ueki S, Ishida F, Nakao S, Matsuda A, Ohta A, Tohyama K, Suzuki R, Mitani K: Somatic mutations of myeloid malignancy-associated genes in acquired pure red cell aplasia in adults. The 60th ASH Annual Meeting & Exposition. San Diego, 2018.
 22. Fujishima N, Hirokawa M, Sawada K, Nakao S, Yonemura Y, Matsuda A, Komatsu N, Harigae H, Saito A, Tohyama K, Matsumura I, Kurokawa M, Arai S, Mitani K: Overall survival in acquired pure red cell aplasia in adults following immunosuppressive therapy: preliminary results from the nationwide cohort study (PRCA2016). The 60th ASH Annual Meeting & Exposition. San Diego, 2018.
 23. Ueda Y, Takamori H, Jang JH, Ganzel C, Langemeijer S, Osato M, Muus P, Lee JW, Nishimura J, Kanakura Y: Current status and optimal management of eculizumab poor-responders due to C5 polymorphisms. The 60th ASH Annual Meeting & Exposition. San Diego, 2018.
 24. 川端浩, 白杵憲祐, 新堂真紀, 通山薫, 松田晃, 荒関かやの, 波多智子, 鈴木隆浩, 茅野秀一, 新保敬, 千葉滋, 石川隆之, 北野俊行, 直川匡晴, 宮崎泰司, 黒川峰夫, 荒井俊也, 三谷絹子, 高折晃史: 芽球の少ないMDS患者の診断時のMCVと網状赤血球数による予後予測(MCV and reticulocyte count at diagnosis predict prognosis of MDS patients with low blast percentages). 第80回日本血液学会学術集会. 大阪, 2018.
 25. 川端浩, 白杵憲祐, 新堂真紀, 通山薫, 松田晃, 荒関かやの, 波多智子, 鈴木隆浩, 茅野秀一, 新保敬, 千葉滋, 石川隆之, 北野俊行, 直川匡晴, 宮崎泰司, 黒川峰夫, 荒井俊也, 三谷絹子, 高折晃史: 特発性造血障害に関する調査研究班: 芽球増加のない骨髓異形成症候群の診断時の血清フェリチン高値は予後不良因子である. 第42回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会. 内灘, 2018.
 26. 鈴木隆浩: 骨髓異形成症候群 —診断のポイント—. 第19回日本検査血液学会学術集会 シンポジウム. さいたま, 2018.
 27. 横山泰久, 小原直, 五所正彦, 鈴木隆浩, 高見昭良, 宮崎泰司, 赤司浩一, 千葉滋: A nation-wide study of adult chronic neutropenia in Japan: 2nd report. 第80回日本血液学会学術集会. 大阪, 2018.
 28. 大橋晃太, 石田隆, 翁千香子, 大橋志保, 翁祖誠, 宮崎浩二, 鈴木隆浩: Characteristics of palliative home care for hematological tumors in comparison with solid tumors. 第80回日本血液学会学術集会. 大阪, 2018.
 29. 横山泰久, 小原直, 五所正彦, 鈴木隆浩, 高見昭良, 宮崎泰司, 赤司浩一, 千葉滋: 成人慢性好中球減少症の予後追跡調査. 第115回日本内科学会

- 講演会. 京都、2018.
30. 赤司浩一: ヒト白血病幹細胞の進歩: メタボローム解析が明らかにした新しい幹細胞性維持機構. 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸、2018.
 31. 赤司浩一: がん幹細胞を標的とするプレシジョンメディシンと腫瘍循環器学. 第1回日本腫瘍循環器学会学術集会. 東京、2018.
 32. 濱麻人, 長谷川大輔, 真部淳, 野沢和江, 成田敦, 奥野友介, 村松秀城, 高橋義行, 渡邊健一郎, 小原明, 伊藤雅文, 小島勢二: 遺伝性骨髄不全症における骨髄形態学的特徴. 小児血液がん学会. 京都、2018.
 33. Watanabe K, Kanegane H, Hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Ito M, Kojima S, Ito E: Clinical and genetic characteristics of patients with Shwachman-Diamond syndrome in Japan. The 60th ASH Annual Meeting & Exposition. San Diego, 2018.
 34. Kobayashi M, Tojo A: Combined hydroxyurea and methotrexate therapy for relapsed/refractory adult Langerhans cell histiocytosis. The 34th Annual Meeting of the Histiocyte Society. Lisbon, 2018.
 35. 幸丸純貴, 小代田宗一, 久場敬二, 藤島直仁, 嵯峨知生, 面川 歩, 植木重治, 石田文宏, 中尾眞二, 松田 晃, 太田晶子, 通山 薫, 鈴木隆二, 三谷絹子, 廣川 誠: 後天性赤芽球癆における骨髄性腫瘍関連遺伝子の体細胞変異に関する研究 (PRCA-NGS2017). 第81回日本血液学会学術集会. 東京、2019.
 36. Kawabata H, Takaori-Kondo A, Tohyama K, Matsuda A, Masaki Y, Kurokawa M, Arai S, Mitani K: Clinical Aspects of Myelodysplastic Syndromes in Japan. Symposium. 2019 Joint Annual Congress of HST and TSBMT. Taipei, 2019.
 37. Hama A, Ito M, Hasegawa D, Nozawa K, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Manabe A, Kojima S: Clinical and laboratory findings of atypical chronic myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia in Japanese children. 小児血液がん学会. 広島、2019.
 38. 水城和義, 平林真介, 長谷川大輔, 山本俊亮, 山本薫, 足洗美穂, 小野林太郎, 細谷要介, 鈴木美慧, 松本公宏, 川口裕之, 真部淳: Germline GATA2 変位を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) の1例. 日本血液学会 関東甲信越地方会. 日光、東京.
 39. 小林真之, 川俣豊隆, 牧山純也, 横山和明, 今井陽一, 東條有伸: 単一施設における成人ランゲルハンス細胞組織球症56例の臨床的検討. 第81回日本血液学会学術集会. 東京、2019.
 40. 赤司浩一: ヒト白血病幹細胞の進歩: メタボローム解析が明らかにした新しい幹細胞性維持機構. 第20回日本病院総合診療医学会学術総会. さいたま、2020.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
発明者: 水牧 裕希, 中尾眞二
依頼整理番号: P18-062
出願国: 日本
出願番号: 2019-090219
出願日: 2019年5月10日
発明名称: HLA クラス I アレルにおける機能喪失型共通変異の検出方法
状態: 出願未公開
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
研究班ホームページ:
<http://zoketsushogaihan.umin.jp>