

別添 1

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

特発性造血障害に関する調査研究

平成 3 0 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三谷 絹子

令和元年 (2 0 1 9) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告書			
特発性造血障害に関する調査研究	三谷 絹子		3
II. 分担研究報告書			
1. 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」 中間報告	中尾 眞二		20
2. 後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究	廣川 誠		23
3. C5 遺伝子多型によるエクリズマブ不応例の最適管理	金倉 譲		25
4. 衛生行政報告例に基づく指定難病受給者数の検討	太田 晶子		27
5. 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・ セントラルレビュー・追跡調査に関する研究	高折 晃		30
6. 低リスク骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの有効性の検討	宮崎 泰司		34
7. 低リスク骨髄異形成症候群に対する治療方法の選択や予後に関する アンケート調査	黒川 峰夫		37
8. 骨髄異形成症候群など造血器腫瘍における在宅医療の特徴についての解析	鈴木 隆浩		39
9. わが国の原発性骨髄線維症の臨床像	赤司 浩一		42
10. 特発性造血障害に対する造血幹細胞移植	岡本真一郎 神田 善伸		44
11. 小児骨髄異形成症候群・再生不良性貧血の前方視的症例登録・ 追跡調査研究	真部 淳		46

12. 成人ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に関する研究	東條 有伸	48
13. ランゲルハンス細胞組織球症に関する臨床的検討/ 成人型ランゲルハンス細胞組織球症（肺病変を中心に）に関する研究	巽 浩一郎 井上義一	50
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		53
IV. 研究成果の刊行物・別刷		56

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

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、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。

再生不良性貧血の領域では、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2016年2月より開始した。2019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ンシングにより検出した。その結果、HLA-Aアレル欠失血球、6pLOH、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。

赤芽球癆の領域では、2011年度作成の「診療の参照ガイド」による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計画した。全国から181例の後天性赤芽球癆症例について登録医による研究参加同意が得られ、研究参加に対する患者同意の取得及び臨床調査票の回収を行い、2018年6月16日時点で103例の登録を得た。

溶血性貧血の領域では、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推進した。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。本研究では、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。今回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。

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。平成30年末までの通算登録症例数は410例であり、登録された症例について毎年追跡調査を実施している。今回は、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、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、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となる症例を集積し、治療の実施状況、治療効果などについて検討した。その結果、低リスク例に対するアザシチジン投与理由は輸血依存の改善が最も多かった。治療反応では23%で血球回復が得られたが、その持続は長くはなかった。最後に、低リスクMDSの治療方法の選択や予後について現状把握のために、アンケートによる全国調査の準備を行った。

骨髓線維症の領域では、わが国の原発性骨髓線維症について、17年間で782例の臨床情報を集積して解析した。生存期間の中央値は4.0年で、3年生存率は59%である。主な死因は、感染症及び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阻害薬による治療や同種造血幹細胞移植を施行される症例が増加している。

疫学領域では、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(2015年難病法施行により、新たに指定難病となった疾患を含む)について、受給者数や年齢分布、その年次推移を観察した。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2015年度以降減少しており、2017年度受給者数は8,007であった。受給者数に影響を及ぼす要因として、2015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が考えられた。また、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3疾患の受給者数、年齢分布を明らかにした。3疾患の2017年度受給者数は、それぞれ、898、622、435であった。3疾患の受給者数は、いずれの年齢階級でも増加していた。

社会学領域では、造血器腫瘍患者の在宅医療を多く手がけている施設における造血器腫瘍症例と固形腫瘍症例の臨床経過を比較し、造血器腫瘍症例の在宅医療における特徴を解析した。その結果、造血器腫瘍では抗生剤の使用と輸血回数が有意に多かったが、在宅看取り率や病院への入院率、全生存率は造血器腫瘍と固形腫瘍で同等であった。

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指し、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例を対象に、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定及び臨床所見を検討した。その結果、遺伝性骨髓不全では獲得性骨髓不全に比較して異形成の程度が強く、またそれは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世代の骨髓不全患者でShwachman-Diamond症候群と診断される例の存在が明らかになった。さらに、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。これは、本研究班の成人領域の研究者との共同研究である。

ランゲルハンス細胞組織球症は、奔放における臨床データの乏しい稀少疾患である。本年度より、本班の研究対象となった。今後は、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」と共同で、実態を明らかにするための全国調査、診療ガイドラインの策定、レジストリの構築を目指して研究を進める。本年度はキックオフ会議を開催し、東京大学医科学研究所附属病院で診療した症例、肺を主病変とする成人例、小児例に関する臨床情報を共有した。

研究分担者

金倉 謙

大阪大学大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科 教授

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

聖路加国際大学・聖路加国際病院・医長

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、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する。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患者の実態把握を行い、海外の研究との比較も取り入れて、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、広く臨床の場で利用できるようにする。

1. 再生不良性貧血

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 2016 年から開始した。3 年が経過したため、今回は中間解析を実施した。

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に、一次エンドポイントとして後天性慢性赤芽球癆の全生存、二次エンドポイントとして免疫抑制療法の奏効率、輸血依存症例の割合、輸血依存症例における鉄キレート療法の実施状況と予後を縦断的に調査する。

3. 溶血性貧血 (PNH)

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) におけるエクリズマブ治療は、PNH患者の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。本年度は、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。

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、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、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。

低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

本邦で保険適用になっている低リスク MDS に対するアザシチジン (AZA) の使用状況、治療効果などを解析し、低リスク例に対する AZA の適切な使用方法を検討する。

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

全国アンケート調査により、低リスク群と IPSS-R 中間型リスク群の臨床像・予後・治療選択の実情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ことを目的とする。

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、予後及び治療実態を明らかにすることにより、予後不良因子を抽出し、治療成績の向上をはかる。

6. 疫学

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した。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 2017 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・検討した。

7. 社会学

本研究では造血器腫瘍の在宅診療における特徴と問題点を明らかにすることを目的に、普段より造血器腫瘍患者の在宅診療を行っている施設における MDS を含む造血器腫瘍患者と固形腫瘍患者の臨床経過やその特徴について後方視的に比較した。

8. 造血幹細胞移植

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を行う。さらに、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。

9. 小児領域

小児の再生不良性貧血と MDS の中央診断登録例を解析し、ガイドラインの作成を行う。また、遺伝性骨髄不全症候群の思春期・若年成人 (AYA) 世代発症例の問題点を検討する。さらに、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も解析する。

10. ランゲルハンス細胞組織球症

本邦においては臨床データの乏しい稀少疾患である「成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)」について、「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、LCH の診療ガイドラインの策定、治療開発と

臨床研究を進めるためのレジストリの構築を目指す。

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、日本小児血液学会等の関連諸学会の協力も得た。全国の施設から参加者を得て、班会議総会を本年度2回開催した。

1. 再生不良性貧血

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、治療前の EDTA 血 7ml を採取した。HLA をタイピング後、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 6pLOH 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、6pLOH 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。

2. 赤芽球癆

2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録データベース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を対象として、前向きコホート縦断的観察研究を行う。調査項目は、宿主因子、診断に関連する項目、治療奏効などであり、1年に1回フォローアップを行う。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。最後に登録された症例の観察期間が5年を経過した時点で中間解析を行い、同じく10年を経過した時点で試験を終了する。

3. 溶血性貧血 (PNH)

PNH のエクシ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、エキソン 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は、C5 の 41 エクソンすべての塩基配列を決定した。

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 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も行った。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の解析を行った。

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、AZA 投与を受けた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。MDS の臨床リスクは International Prognostic Scoring System (IPSS) を用いて決定し、IPSS 低リスクとなる例を対象とした。治療反応性は 2006 年に発表された International Working Group Response Criteria (IWG2006) を用いて評価した。

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現状を把握するために、アンケートによる全国調査の実施を計画した。一次調査では、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

ケート調査を施行する。二次調査では後方視的に各 MDS 症例に対し、IPSS, revised 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。

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。1999 年から 2015 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、予後をもとに、原発性骨髄線維症のリスクファクターの抽出と予後予測の検討、治療実態の把握を行った。

6. 疫学

資料として、厚生労働統計「衛生行政報告例(2010 年度～2017 年度)」による各年度末現在の受給者数を用いた。本研究班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、2017 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。

7. 社会学

トータスホームケアクリニックにおいて在宅緩和医療を行っている造血器腫瘍患者20名および固形腫瘍患者99名を対象とした。主要評価項目は死亡まで在宅医療を継続できた患者割合とし、副次的評価項目では、造血器腫瘍患者と固形腫瘍患者における病院への入院率、抗生剤使用率、輸血使用率、抗不安薬使用率などを比較した。

8. 造血幹細胞移植

MDS に対して移植を決定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。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。

9. 小児領域

小児血液・がん学会の中央診断に登録された 1500 例の中には、染色体断裂試験、テロメア長測定、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法を用いて診断が可能であった。これらの例の予後追跡を行い、診断と治療のガイドラインを作成する。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。さらに、小児血液・がん学会の疾患登録集計結果を用いてデータベースを作成する。最後に、患者登録を行って遺伝子変異を検索し、欧米に比較して患者が少ないと考えられる日本国内の *GATA2* 変異陽性患者の発生状況を把握する。

10. ランゲルハンス細胞組織球症

本年度は、厚生労働科学研究費「特発性造血障害に関する調査研究班」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」による合同会議を開催し、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、診療ガイドラインの策定、レジストリ構築の可能性について検討を始めた。一方、東京大学医科学研究所附属病院を 2005～2018 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、診療録に基づく各種臨床情報を解析した。

(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

他の医学研究あるいは患者検体の収集と利用に関しては、十分な説明の上、患者の自由意思による同意（インフォームド・コンセント）を取得する。ヒト遺伝子解析研究に該当する場合には、「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

2019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 exon 1の特定の部位に集中していた。

2. 赤芽球癆

2006～2015年度の10年間に日本血液学会血液疾患登録データベース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、181例が研究に同意した。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、両群で有意差は認められなかった。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。症例調査票の回収を継続し、生存例については予後調査を行う予定である。

3. 溶血性貧血（PNH）

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。

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

2018年には30例の登録があり、累計で410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、治療歴を考慮しない場合、再生不良性貧血91例、WHO 2017分類でのMDS 233例、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia, AML）8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）16例、意義未確定の特発性骨髄異形成症（idiopathic dysplasia of uncertain significance, IDUS）3例などであった。MDSおよびMDS/MPNと診断された症例中、39例（15%）は治療関連であった。診断時年齢中央値は、再生不良性貧血で56歳、MDSでは68歳、MDS/MPNでは72歳、ICUSでは67.5歳であった。男女比は、再生不

良性貧血では0.86対1で女性に多く、MDSでは1.84対1と男性に多かった。

WHO分類でMDSもしくはMDS/MPNと診断され、骨髄の芽球が5%未満で、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)を除いた症例について、診断時の血清フェリチン値が予後に与える影響を検討した。追跡データが得られ骨髄芽球が5%未満のMDS及びMDS/MPN 164例中、診断時の血清フェリチン値の情報が得られたのは111例であった。210 ng/mLをカットオフ値に設定して低フェリチン群と高フェリチン群に分けると、高フェリチン群では男性が多く、環状鉄芽球(RS)を伴う症例が多かった。 Kaplan-Meier解析では、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、白血病への移行は両群で差がなかった。また、赤血球容積(MCV)による予後解析も行った。MCVが102 fL未満のMDS及びMDS/MPNは、MCVが102 fL以上の症例に比べて、有意に全生存期間が短く、また、白血病への移行が高率であった。網状赤血球(Ret)数 4万/ μ L及びMCV 102 fLをカットオフにしてスコア化し、芽球5%未満のMDS及びMDS/MPN患者を3群に分けると、その全生存率と白血化率はきれいに層別化出来た。

低リスクMDSに対するアザシチジンの有効性の検討

対象となる症例46例を同定した。これらの年齢中央値は70歳(26-85歳)、男/女比は28例/18例であり、男性に多かった。2例は造血器疾患(再生不良性貧血)から進展した二次性MDSで、4例は治療関連MDSであった。白血球の中央値は2595/ μ L(500-8,200)、好中球の中央値は1150/ μ L(198-5263)、ヘモグロビン中央値は7.8g/dL(4.1-14.0)、血小板数中央値は3.8万/ μ L(0.3-32.7)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39例、芽球の増加したRA(RAEB)が7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5例、intermediate-1リスクが41例だった。診断からAZA投与までの期間中央値は2.9ヶ月、投与されたAZAの治療コース数中央値は7コースであった。AZA治療に至った理由としては、輸血依存(26例)、RAEBの診断(7例)、血球減少(9例)、染色体異常の存在(3例)等であった。治療反応としては、complete response(CR)が13%、骨髄CR(marrow CR)が2.2%、病勢安定(stable disease)が60.9%、治療失敗(failure)が15.2%だった。AZA治療開始を起点とした全例の生存期間中央値は26.8ヶ月で、2年の全生存割合は56.7%。AZA治療終了後のevent free survivalは中央値7.4ヶ月と短時間であった。

低リスクMDSに対する治療方法の選択や予後に關する全国アンケート調査

前年度の予備調査結果に基づき、全国アンケート調査を計画した。日本血液学会認定施設(497施設)に一次調査(全国調査)を施行し、72施設から回答を得た。66施設で合計4,453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2,793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。

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。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52~64%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。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59.0%であった。死因は感染症、白血病への移行、出血、原疾患の増悪の順に多く見られた。国際予後スコアリングシステム(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73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。

6. 疫学

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、2010年度9,417、2011年度10,148、2012年度10,287、2013年度10,428、2014年度11,152、2015年度10,505、2016年度10,523、2017年度8,007と、2015年度以降減少していた。特に受給者数は、2016年度から2017年度にかけては、25%減と大きく減少していた。2014年度から2015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、2016年度から2017年度にかけては、20歳以上で減少率が大きかった。2015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2017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。

7. 社会学

研究対象者(造血器腫瘍:20例、固形腫瘍:99例)における年齢、性別、介護家族数および要介護度に有意な差は認められなかった。基礎疾患は造血器腫瘍では白血病とMDS(計50%)、固形腫瘍では胃癌(33%)が最も多くを占めていた。在宅医療における赤血球輸血の割合(造血器腫瘍70% vs 固形腫瘍5.1%)及び血小板輸血の割合(造血器腫瘍40% vs 固形腫瘍0%)は、有意に造血器腫瘍で高度であった($p<0.0001$)。静注用抗生剤の使用割合も造血器腫瘍で有意に高値であった(造血器腫瘍80% vs 固形腫瘍25.3%, $p<0.0001$)。一方、抗不安薬の使用割合(造血器腫瘍10.0% vs 固形腫瘍

8.1%, $p=0.674$)と在宅酸素療法割合(造血器腫瘍40.0% vs 固形腫瘍55.6%, $p=0.227$)には有意差は認められなかった。さらに、在宅移行後の全生存率は造血器腫瘍群と固形腫瘍群で有意差は認められなかった(中央値 造血器腫瘍97.5日 vs 固形腫瘍56日, $p=0.25$)。そして造血器腫瘍群、固形腫瘍群共に大多数の患者は自宅で最期を看取られており、両者において差は認められなかった(造血器腫瘍70% vs 固形腫瘍66.6%, $p=1.00$)。在宅で過ごした日数も造血器腫瘍群86.5日、固形腫瘍群46.0日であり、有意差を認めない($p=0.152$)。以上の結果より、適切な抗生剤治療と輸血を受けていれば、血球減少や造血器腫瘍の罹患は在宅診療を妨げる要因にはならないことが明らかとなった。

8. 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。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。

9. 小児領域

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。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。

10. ランゲルハンス細胞組織球症

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、2018年10月6

日聖路加国際病院で行われ、全国調査、ガイドライン策定、レジストリ構築に関する意見交換が行われた。一方、本年度は、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、単一臓器型では弧発性と多発性（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。

D. 考察

1. 再生不良性貧血

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。

2. 赤芽球癆

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

3. 溶血性貧血（PNH）

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抑制されているので、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、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。

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。今後も、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く。また、本研究では、中央診断で検鏡者間の所見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。

さらに、今年度の解析では、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Ret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。

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、日本で保険適用となっている低リスク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など、低リスクMDSの管理上最も問題となる血球減少に対する対処法（治療法）として、多くの場合AZA投与が選択/実施されていることが明らかとなった。CRや骨髄CR、血球回復が得られた、いわゆる治療反応群に入るのは18例（39.1%）であり、治療によって血球減少への効果が得られたのは半数に満たなかった。AZAは投与後に血球減少を引き起こし、感染症等を合併することがあるため、一定期間の予後が期待できる低リスク例に投与する際には、治療の効果、合併症とそれに伴うリスクについて十分な配慮が必要であると思われた。本研究によって、AZA治療を受けた低リスク症例全体の生存については、2年生存割合が56.7%と、報告されている高リスク例よりは明らかによく、低リスク例の血球減少にも一定の効果があることが示されたが、AZA治療によってどのような有害事象が生じたのかなど、更に詳細な検討が必要である。

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

予備調査では少数例の解析であったが、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施設と多施設から回答が得られており、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で、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。

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。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いる。

6. 疫学

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2015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、2015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、2016年度から2017年度にかけて、25%減と大きく減少しており、2017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、2015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。

7. 社会学

人口高齢化に伴い、最近では医療費および医療資源の観点から、病院から在宅医療への移行の重要性が注目されている。しかし、固形腫瘍患者と比較して、造血器腫瘍患者は在宅医療への移行が困難であるケースが多く、病院での看取りが依然として多い。その原因として、造血器腫瘍における急変の多さ、感染症などに対する抗生剤使用、輸血の必要性が挙げられており、これらの要因に対する在宅診療医の不安が強いことも原因の一つとされている。しかしながら、今回の解析では、造血器腫瘍患者では抗生剤の使用や輸血使用が固形腫瘍患者と比較して有意に多かったものの、これらの投薬・投与を適切に行う事ができていれば、急変（病院への緊急入院）の頻度や期間は固形腫

瘍の場合と変わりなく、在宅日数や在宅での看取りは固形腫瘍と変わりなく行うことができることが明らかとなった。終末期在宅医療を可能とするための、適切な輸血施行や抗生剤投与を支援するための環境整備が望まれる。

8. 造血幹細胞移植

平成 30 年度は、登録された症例の観察を続けた。平成 31 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を固定した上で、解析を開始する。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。今後の国内承認に向けた動きが期待できる。

9. 小児領域

2009 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、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、2017 年 4 月に「診療の参照ガイド」として公表した。「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。

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 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。

10. ランゲルハンス細胞組織球症

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。

E. 結論

1. 再生不良性貧血

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-LL 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。2021 年 3 月 31 日まで本研究を継続する予定である。

2. 赤芽球瘍

最大 181 例の新たな後天性赤芽球瘍症例について予後調査が可能となる。

3. 溶血性貧血 (PNH)

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、ならびに、D 因子または C3 などさらに上流を標的とする補体阻害剤の開発が期待される。

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の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、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。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、これを診療ガイドライン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。

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 治療では一定の血球回復効果が見られたが、治療のリスク/ベネフィットを明らかにするためにも詳細な治療反応性、有害事象等を含めた更なる検討が必要である。

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になった。上記結果に基づき二次調査を実施する。

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。

6. 疫学

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、2015 年度以降大きく減少しており、2015 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。2015 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。

7. 社会学

造血器腫瘍患者においても終末期在宅管理は可能であり、今後在宅診療を推進するために、在宅における適切な輸血や抗生剤の使用を支援することなどを含めた環境整備が望まれる。

8. 造血幹細胞移植

国際的にもこれらの疾患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。

9. 小児領域

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 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。

10. ランゲルハンス細胞組織球症

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。今後、全国調査、ガイドラインの策定、レジストリの構築が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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, in press.
- 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, in press.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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 .
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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, Aplana 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Takenaka K, Shimoda K, Akashi K: Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *Korean J Intern Med* 33: 679-690, 2018.
25. 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*, in press.
26. 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.
27. 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.
28. 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*, in press.
29. 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*, in press.
30. 平林真介, 鈴木美慧, 真部淳. TP53変異と造血器腫瘍. *臨床血液*, in press.
31. Kobayashi M, Tojo A: Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci* 109: 3707-13, 2018.
32. 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.
33. 井上義一. ランゲルハンス細胞組織球症. *今日の治療指針 2017 年版*. 2017.
34. Hirose M, (7人) Inoue Y: Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioliomyomatosis. *PLoS One* 28:

e0212776, 2019.

2. 学会発表

1. Mizumaki H, Hosomichi K, Tanabe M, Yoroidaka T, Imi T, Takamatsu H, Zaimoku Y, Ozawa T, Kishi H, Tajima A and 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, December 2, 2018, San Diego USA.
 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, 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, 2018年10月12日~14日, 大阪.
 3. 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, December 1-4, 2018, San Diego USA.
 4. 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, December 1-4, 2018, San Diego USA.
 5. 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, December 1-4, 2018, San Diego USA.
 6. 川端浩, 臼杵憲祐, 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, 2018年10月12日~14日, 大阪.
 7. 川端浩, 臼杵憲祐, 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. 芽球増加のない骨髄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, 2018年9月1日~2日, 内灘.
 8. 鈴木隆浩. 骨髄異形成症候群—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, 2018年7月21日~22日, さいたま.
 9. 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, 2018年10月12日~14日, 大阪.
 10. 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, 2018年10月12日~14日, 大阪.
 11. 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, 2018年4月13日~15日, 京都.
 12. 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, 2018年7月19日, 神戸.
 13. 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, 2018年11月4日, 東京.
 14. 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, 2018年11月11日~14日, 京都.
 15. 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, December 2, 2018, San Diego USA.
 16. Kobayashi M, Tojo A. Combined hydroxyurea and methotrexate therapy for relapsed/refractory adult Langerhans cell histiocytosis. The 34th Annual Meeting of the Histiocyte Society, October 22-23, 2018, Lisbon Portugal.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他

研 究 班 ホ ー ム ペ ー ジ :

<http://zoketsushogaihan.umin.jp>

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

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」中間報告

研究分担者 中尾眞二 金沢大学医薬保健研究域医学系 血液・呼吸器内科学 教授

研究要旨

再生不良性貧血(再不貧)を始めとする骨髄不全を対象として、免疫病態の存在をもっとも強く反映する 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、「特発性造血障害に関する調査研究班」参加施設を中心として2016年2月より開始した。2019年1月現在、44施設から192症例の登録があり、そのうち、154例でHLAタイピングが終了し、HLA-A、B座がホモ接合体の20例を除く134例を対象としてフローサイトメトリー、droplet digital PCR、および次世代シーケンサーを用いたシーケンシングによりHLA-LLsを検出した。その結果、HLA-A アレル欠失血球、6pLOH、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。このうち、8例はPNH型血球が陰性であった。HLA クラスⅠアレルのシーケンシングを行ったところ、*B*40:02*に加えて、新たに *HLA-A*02:06*、*A*31:01*、*B*13:01*、*B*40:01*、*B*40:03*、*B*54:01* に機能喪失型変異が同定された。

LLsの検出率は約25%であったが、これらは治療後

A. 研究目的

再不貧のほとんど、低リスク骨髄異形成症候群(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。これは、もともと骨髄中に存在していたHLA クラスⅠアレル欠失造血幹細胞が、自己抗原を提示できないためにCTLからの攻撃を免れ、白血球を産生し続ける結果、末梢血に出現すると考えられている。実際に、HLA-LL陽性再不貧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。

従来のSNPアレイを用いた場合、6pLOHの検出率は高々13%であった。一方、HLAクラスⅠに対するモノクローナル抗体を用いた我々の成績では、HLA-

長期間経過した例を含んでいたため、未治療例におけるHLA-LLsの陽性率は不明であった。これを明らかにするため、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アレル欠失血球の検出」を2016年から開始した。3年を経過したため、今回は中間解析を実施した。

B. 研究方法

血小板10万未満を満たす再不貧、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、治療前のEDTA血7mlを採取した。HLAをタイピング後、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のヘテロ接合体に対してはdroplet digital PCRによる6pLOH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、6pLOH による欠失が起こりやすいアレルを対象とした変異検出を行った。

C. 研究結果

2019年1月18日現在、44施設から192症例が登録された。内訳は再不貧・骨髄不全型PNH 137例、MDS(MDS-RA、MDS-RCMD、MDS-U) 23例、移植後造血不全例 10例、分類が困難な骨髄不全例 22例であった。HLA タイピング済みの 154例から、HLA-A・B がホモ接合体であったため、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。この陽性例のうち、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* exon 1 の特定の箇所に集中していた。

D. 考察

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、再不貧における自己抗原提示にもっとも重要なクラス 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、再不貧の自己抗原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。

E. 結論

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-LL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。2021年3月31日まで本研究を継続する予定である、

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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, 2019, in press
2. 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, 2019, in press
3. 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
4. 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
5. 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

6. 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
7. 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
8. 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

2. 学会発表

Mizumaki H, Hosomichi K, Tanabe M, Yoroidaka T, Imi T, Takamatsu H, Zaimoku Y, Ozawa T, Kishi H, Tajima A and 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, December 2, 2018, San Diego USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

後天性慢性赤芽球癆の長期予後に関する前向き観察研究

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

研究要旨

2004年度から本研究班が実施した全国調査により、特発性、胸腺腫関連および大顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆、悪性リンパ腫関連赤芽球癆、そして ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆に対する治療の有効性と予後が明らかにされ、これらの研究成果をもとに病因別の赤芽球癆診療の参照ガイドが 2011 年度に作成された。これによる後天性慢性赤芽球癆の予後改善の有無およ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計画した。全国から 181 例の後天性赤芽球癆症例について登録医による研究参加同意が得られ、現在、研究参加に対する患者同意の取得および臨床調査票の回収を行い、2018 年 6 月 16 日時点で 103 例の登録を得た。

A．研究目的

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

B．研究方法

- 1) 研究デザイン：前向きコホート縦断的観察研究 (cohort longitudinal observational study)
- 2) 介入：なし
- 3) 登録対象症例の抽出：2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例の登録施設名、登録医師名、匿名化

システム番号の提供を依頼。登録医に研究協力を依頼し、承諾の得られた登録医に症例登録票を送付する。

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。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針平成 29 年 2 月 28 日一部改正」に則り、原

則登録対象者より研究参加への同意（以下 IC）を取得する（文書 IC、あるいは口頭 IC + 診療録に記録を残す）こととし、IC 取得困難な場合には匿名化情報の提供について機関の長の承諾を得ることとする。なお本研究計画の概要は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、UMIN-CTR に登録している（UMIN000024807）。

C . 研究結果

本研究計画は平成 28 年 2 月に秋田大学研究倫理審査委員会および日本血液学会学術・統計調査委員会および倫理委員会で承認された。2006～2015 年度の 10 年間に日本血液学会血液疾患登録および国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例 554 例が抽出され、日本血液学会学術・統計調査委員会よりデータの提供を受けた。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(完全寛解および部分寛解)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 か月、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。症例調査票の回収を継続し、生存例については予後調査を行う予定である。

D . 考察

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。

E . 結論

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。

F . 健康危険情報 該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

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 .

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 .

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 .

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 Advances* 2018;2:2704-2712.

2. 学会発表

Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, Tsurumi H, Nakao S, Urabe A, Fujisawa S, Yonemura Y, Kawano F, Oshimi K, 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

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. 60th ASH Annual Meeting, December 1-4, 2018, San Diego.

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) 60th ASH Annual Meeting, December 1-4, 2018, San Diego.

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

C5 遺伝子多型によるエクリズマブ不応例の最適管理

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

研究要旨

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）はPIGA変異クローンの拡大に起因する幹細胞疾患である。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。我々は以前、日本人PNH患者の3-4%がC5多型c.2654G->A（p.Arg885Hisを予測）のためにエクリズマブに反応しなかったことを報告した。以来、世界中からエクリズマブに対する反応の不十分な症例の相談や解析依頼などを受けてきた。ここでは、C5遺伝子多型における最新の解析結果を要約し、これらの知見に基づいて最適な管理を検討した。

A．研究目的

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）が、H27年より新たに指定難病に認定されたことを受け、当班が中心となり診断基準、重症度分類を含むPNH診療の参照ガイドをH28年度に改訂を行っている。PNHはPIGA変異クローンの拡大に起因する幹細胞疾患である。エクリズマブは、PNH患者の血管内溶血を効率的に改善するが、日本人PNH患者の3-4%がC5多型c.2654G->A（p.Arg885Hisを予測）のためにエクリズマブに反応しないことを報告した。以来、世界中からエクリズマブに対する反応の不十分な症例の相談や解析依頼などを受けてきた。ここでは、C5遺伝子多型における最新の解析結果に基づいた最適な管理法を提唱し、次年度に改定が予定されているPNH診療の参照ガイドに盛り込みたい。

B．研究方法

血清LDH値が高レベルで推移し、CH50が検出可能なレベルでエクリズマブ不応が疑われると、患者からインフォームドコンセントを得た後、臨床データを含む末梢血サンプルが当院に送付された。サンプルからDNAを抽出し、エキソン21のC5多型のホットスポットをサンガー法により塩基配列

を決定した。多型が同定されなかった場合は、C5の41エクソンすべての塩基配列を決定した。

（倫理面への配慮）

本臨床研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に基づいて承認を得ている。

C．研究結果

日本においてエクリズマブで治療された約600人の患者のうち、合計22人の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人で新たに同定された。類似の多型c.2653C->T（p.Arg885Cys）もまた、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）が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、新規変異c.2422G>A（p.Val1808Ile）が見出された。

D . 考察

C5 遺伝子多型は、日本人だけでなく他の人種間でも見い出され、アジア以外でも多型 (p.Arg885) によるエクリズマブ不応の重要性が認識された。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。CH 50 は通常エクリズマブ反応性患者では検出感度以下まで抑制されているので、CH 50 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。不応が疑われると、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、認められない場合には、C5 の全部 41 エクソン領域に拡大して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 を用いた機能分析は選択肢となり得る。不応が確定すれば、エクリズマブの中止が可能となる。

E . 結論

エクリズマブ不応が疑われた場合、C5 遺伝子多型は、まず最初にスクリーニングされるべきである。C5 多型は日本だけでなく他の人種グループにも見い出された。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、ならびに D 因子または C3 などさらに上流を標的とする補体阻害剤の開発が期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

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.

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.

2. 学会発表

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 American Society of Hematology 60th Annual Meeting, 2018.12.1-4, San Diego, USA

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

衛生行政報告例に基づく指定難病受給者数の検討

研究分担者 太田 晶子（埼玉医科大学医学部社会医学・准教授）
研究協力者 島田 直樹（国際医療福祉大学基礎医学研究センター・教授）

研究要旨

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（2015年難病法施行により、新たに指定難病となった疾患を含む）について、受給者数や年齢分布、その年次推移を観察した。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2015年度以降減少しており、2017年度受給者数は8,007であった。受給者数に影響を及ぼす要因として、2015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、2016年度から2017年度にかけて、25%減と大きく減少しており、2017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。新たに指定難病となった自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、後天性赤芽球癆の3疾患の受給者数、年齢分布を明らかにした。3疾患の2017年度受給者数は、自己免疫性溶血性貧血898、発作性夜間ヘモグロビン尿症622、後天性赤芽球癆435であった。3疾患の受給者数はいずれの年齢階級でも増加していた。

A．研究目的

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（2015年難病法施行により、新たに指定難病となった疾患を含む）について受給者数や年齢分布、その年次推移を観察した。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、2017年度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、制度変更が受給者データにどのような影響を及ぼすのかを評価・検討した。

B．研究方法

資料として、厚生労働統計「衛生行政報告例（2010年度～2017年度）」¹⁾による各年度末現在の受給者数を用いた。本研究班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、発作性夜間ヘモグロビン尿症、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、2017年度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。

（倫理面への配慮）本研究では、個人情報を含むデータ

を取り扱わないため、個人情報保護に関する問題は生じない。

C．研究結果

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、2010年度9,417、2011年度10,148、2012年度10,287、2013年度10,428、2014年度11,152、2015年度10,505、2016年度10,523、2017年度8,007と、2015年度以降減少していた。特に受給者数は、2016年度から2017年度にかけて、25%減と大きく減少していた。再生不良性貧血の受給者数の年齢別分布の推移（2014～2017年度）を図1、図2に示した。2014年度から2015年度にかけて20歳未満での減少率が大きかった。2016年度から2017年度にかけて、20歳以上で減少率が大きかった。

2015年に新たに指定難病となった自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、後天性赤芽球癆の受給者数（2015～2017年度）を表に示し、年齢別分布の推移（2015～2017年度）を図3、図4、図5、図6、図7、図8に示した。3疾患の2017年度受給者数は、自己免疫性溶血性貧血898、発作性夜間ヘモグロビン尿症622、後天性赤芽球癆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。

D. 考察

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2015年度以降減少しており、2017年度受給者数は8,007であった。受給者数に影響を及ぼす要因として、2015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、2016年度から2017年度にかけて、25%減と大きく減少しており、2017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。

2015年に新たに指定難病となった自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、後天性赤芽球癆の受給者数、年齢分布を明らかにした。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。

E. 結論

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2017年度8,007で、2015年度以降、特に2016年度から2017年度にかけて、25%減と大きく減少しており、2015年の制度変更とその(2017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。2015年に新たに指定難病となった3疾患の2017年度受給者数は、自己免疫性溶血性貧血898、発作性夜間ヘモグロビン尿症622、後天性赤芽球癆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。

文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：衛生行政報告例（平成22～平成29年度）。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

表 2015年に新たに指定難病となった3疾患の受給者数

疾患名	2015年度	2016年度	2017年度
自己免疫性溶血性貧血	613	797	898
発作性夜間ヘモグロビン尿症	342	441	622
後天性赤芽球癆	167	314	435

図1 再生不良性貧血、受給者数の推移、年齢別

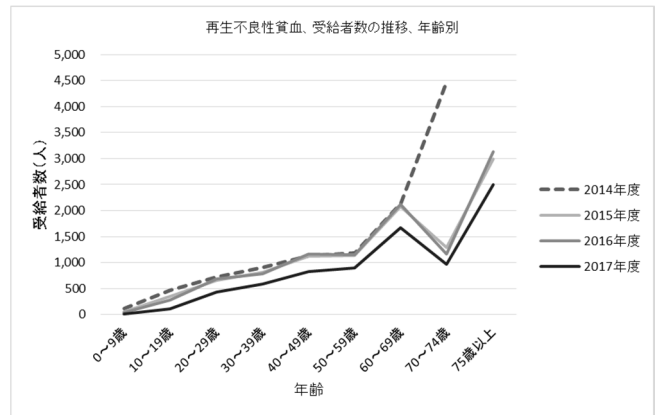


図2 再生不良性貧血、年齢別受給者数比、2014年度受給者数を1とした各年度の受給者数比

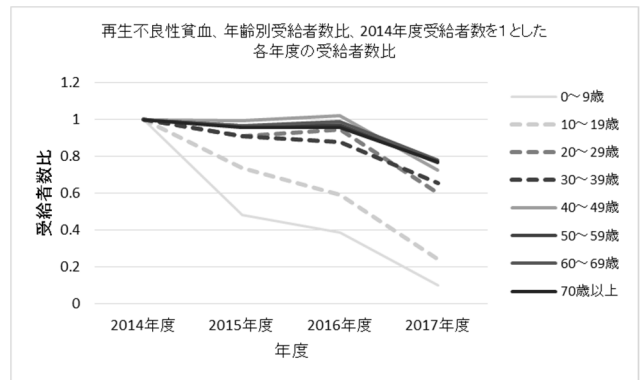


図3 自己免疫性溶血性貧血、受給者数の推移、年齢別



図4 自己免疫性溶血性貧血、受給者数比、2015年度受給者数を1としたときの各年度の受給者数比

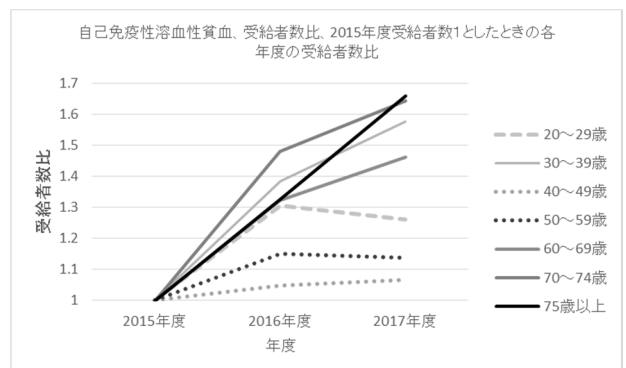


図5 発作性夜間ヘモグロビン尿症、受給者数の推移、年齢別

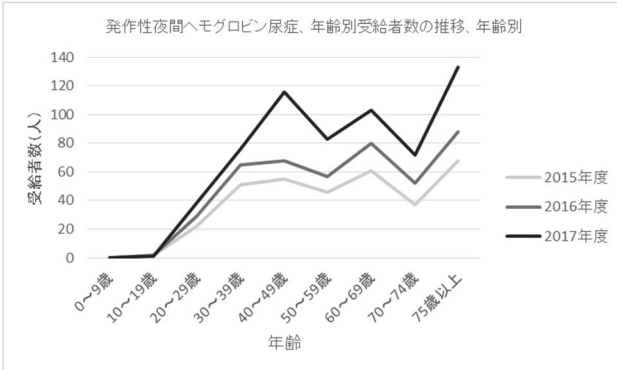


図6 発作性夜間ヘモグロビン尿症、受給者数比、2015年度受給者数1としたときの各年度の受給者数比

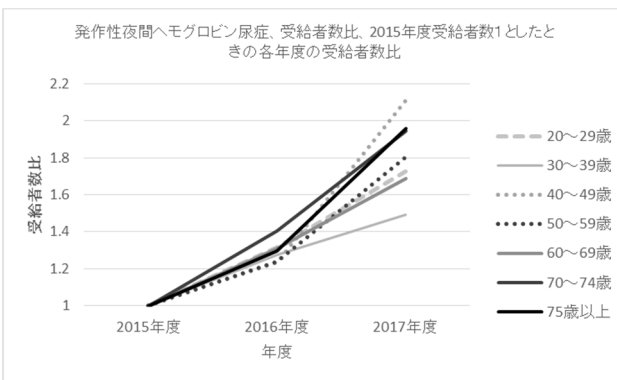


図7 後天性赤芽球癆、受給者数の推移、年齢別

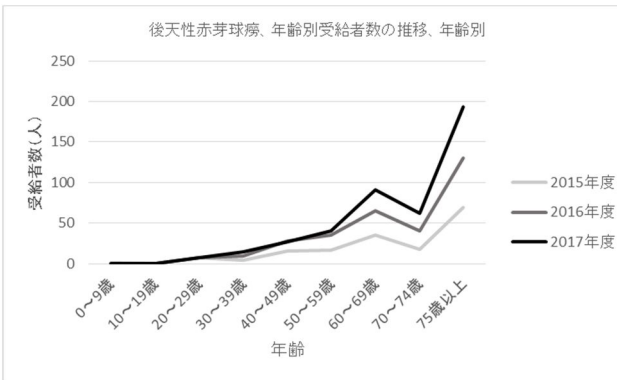
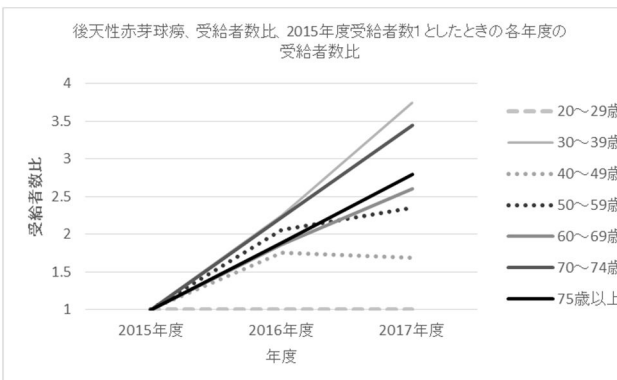


図8 後天性赤芽球癆、受給者数比、2015年度受給者数1としたときの各年度の受給者数比



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

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の前方視的症例登録
・セントラルレビュー・追跡調査に関する研究

研究分担者 高折 晃史（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学講座 教授）
研究協力者 通山 薫（川崎医科大学 検査診断学 教授）
研究協力者 松田 晃（埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教授）

研究要旨

本研究は、再生不良性貧血（再不貧）と骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes, MDS）の臨床像と治療成績の把握を目的とした前方視的症例登録・追跡調査研究と、これらの疾患の診断一致率の向上を目指したセントラルレビューからなる。平成 30 年末までの通算登録症例数は 410 例で、このうち骨髄芽球が 5%未満の症例については末梢血標本および骨髄標本のセントラルレビューを行っている。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。今回は、骨髄芽球が 5%未満で、中央診断が MDS および 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（およその中央値）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が、白血病への移行率には差がなかった。網赤血球数 4 万/ μ L 未満および 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あった。網赤血球数 4 万/ μ L および MCV 102 fL をカットオフにしてスコア化すると、これら 2 項目だけで骨髄芽球が 5%未満の MDS および MDS/MPN の患者の全生存期間および白血病への進行がきれいに層別化された。今後さらなる症例の集積と追跡調査を行って、わが国における再不貧や MDS の診療実態や予後を明らかにし、これを診療ガイドライン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。

A．研究目的

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

B．研究方法

本研究参加施設において新規に診断された再不貧、MDS、ならびに診断困難な血球減少症患者を前方視的に登録し、追跡調査を行った。骨髄の芽球比率が 5%未満の症例については、骨髄・末梢血塗抹標本と病理組織標本のセントラルレビューを行った。登録時の臨床情報、セントラルレビューの結果、および、最大 10 年分の追跡情報は、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の解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究の施行においては、疫学研究に関する倫理指針に基づき、各参加施設での倫理審査委員会

での承認を受け、患者登録に際しての文書による同意を取得した。患者情報は連結可能匿名化を行っている。

C．研究結果

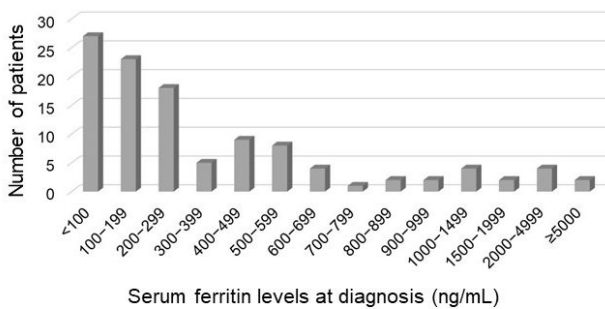
（1）症例登録とセントラルレビュー

2018 年には 30 例の登録があり、累計で 410 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、治療歴を考慮しない場合、再不貧 91 例、WHO 2017 分類での MDS 233 例、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia, AML)8 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)16 例、意義未確定の特発性骨髄異形成症(idiopathic dysplasia of uncertain significance, IDUS)3 例などであった。MDS および MDS/MPN と診断された症例中、39 例(15%)は治療関連であった。診断時年齢中央値は、再不貧で 56 歳、MDS では 68 歳、MDS/MPN では 72 歳、ICUS では 67.5 歳であった。男女比は、再不貧では 0.86 対 1 で女性に多く、MDS では 1.84 対

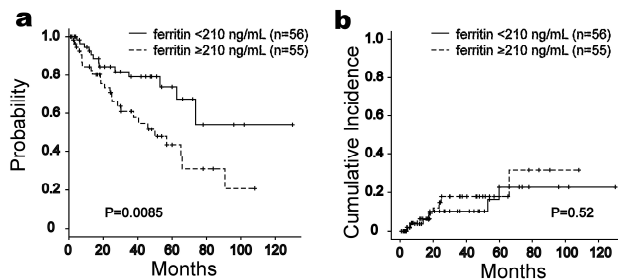
1 と男性に多かった。

(2) 芽球の少ない MDS 患者の予後因子

WHO 分類で MDS もしくは MDS/MPN と診断され、骨髄の芽球が 5%未満で、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)を除いた症例について、診断時の血清フェリチン値が予後に与える影響を検討した。追跡データが得られ、骨髄芽球が 5%未満の MDS および MDS/MPN 164 例中、診断時の血清フェリチン値の情報が得られたのは 111 例であった。診断時の血清フェリチン値は幅広く分布し(下図)、多くは 300 ng/mL 未満で、中央値は 209 ng/mL であった。

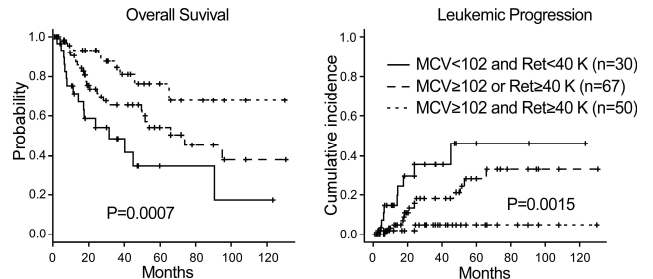


210 ng/mL をカットオフ値に設定して低フェリチン群と高フェリチン群に分けると、高フェリチン群では男性が多く、RS を伴う症例が多かったが、平均年齢、血球数、染色体スコアに有意差は認めなかった。 Kaplan-Meier 解析で、高フェリチン群は低フェリチン群に比べて有意に全生存期間が短かった(下図 a)。白血病への移行は、両群で差がなかった(下図 b)。これらの結果は、第 42 回日本鉄バイオサイエンス学会にて報告した。



骨髄芽球 5%未満 MDS および MDS/MPN 患者における診断時の網赤血球数 (Ret) 4 万/ μ L 以下が全生存率に負の影響を与えることは、昨年度の解析で示していた。今年度は、これに加えて平均赤血球容積 (MCV) による予後解析を行った。MCV の中央値は約 102 fL で、MDS の過半数は大球性貧血であった。MCV が 102 fL 未満の MDS および MDS/MPN は、MCV が 102 fL 以上の症例

に比べて有意に全生存期間が短かく、また、白血病への移行が高率であった。Ret 4 万/ μ L および MCV 102 fL をカットオフにしてスコア化し、芽球 5%未満の MDS および MDS/MPN 患者を 3 群に分けると、その全生存率と白血化率はきれいに層別化で来た(下図)。



これらの結果は第 80 回日本血液学会学術集会にて発表した。

D. 考察

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。

今年度の解析では、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 および 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 および MDS/MPN 患者においては、診断時の Ret および MCV によって予後の層別化が可能であることが示された。

このほか、本研究では中央診断で検鏡者間の所見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。

E. 結論

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の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、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。また、本研究を通じて、わが国における再不貧やMDSの診療実態や予後を明らかにし、これを診療ガイドライン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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kotani S, Yoda A, Kon A, Kataoka K, Ochi Y, Shiozawa Y, Hirsch C, Takeda J, Ueno H, Yoshizato T, Yoshida K, Nakagawa MM, Nannya Y, Kakiuchi N, Yamauchi T, Aoki K, Shiraishi Y, Miyano S, Maeda T, Maciejewski JP, Takaori-Kondo A, Ogawa S, Makishima H: Molecular pathogenesis of disease progression in MLL-rearranged AML. *Leukemia*. 2019, 33(3):612-624.
- 2) Yoshimura K, Yano I, Yamamoto T, Kondo T, Kawanishi M, Isomoto Y, Yonezawa A, Takaori-Kondo A, Matsubara K: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Markers of Mycophenolic Acid Associated with Effective Prophylaxis for Acute Graft-Versus-Host Disease and Neutrophil Engraftment in Cord Blood Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018, 24(7):1441-1448.
- 3) Yoshimura K, Yano I, Yamamoto T, Kawanishi M, Isomoto Y, Yonezawa A, Kondo T, Takaori-Kondo A, Matsubara K: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid using the prospective data in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018, 53(1):44-51.
- 4) Takahashi K, Wang F, Morita K, Yan Y, Hu P, Zhao P, Zhar AA, Wu CJ, Gumbs C, Little L, Tippen S, Thornton R, Coyle M, Mendoza M, Thompson E, Zhang J, DiNardo CD, Jain N, Ravandi F, Cortes JE, Garcia-Manero G, Kornblau S, Andreeff M, Jabbour E, Bueso-Ramos C, Takaori-Kondo A, Konopleva M, Patel K, Kantarjian H, Futreal PA: Integrative genomic analysis of adult mixed phenotype acute leukemia delineates lineage associated molecular subtypes. *Nat Commun*. 2018, 9(1):2670.
- 5) 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*. 2018, 74137-143.
- 6) 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*. 2018, 108(1):30-38.
- 7) Fujii S, Miura Y, Fujishiro A, Shindo T, Shimazu Y, Hirai H, Tahara H, Takaori-Kondo A, Ichinohe T, Maekawa T: Graft-Versus-Host Disease Amelioration by Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Is Associated with Peripheral Preservation of Naive T Cell Populations. *Stem Cells*. 2018, 36(3):434-445.
- 8) 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*. 2018, 40(Suppl 1): 120-125.
- 9) 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*. 2018, 72: 249-256.
- 10) 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*. 2018, 32: 1846-1850.
- 11) 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, Boulwood 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. 2018, 23: 355-369.

- 12) 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. 2018, 108: 607-614.
- 13) 通山薫:「特集 適切な貧血診療のポイント」貧血の成因と診断へのアプローチ. 日本医師会雑誌 2018, 147: 707-711..
- 14) 通山薫、北中 明:I.造血器腫瘍の新しい分類 1 . WHO分類改訂第4版(2017)における骨髓系腫瘍. EBM血液疾患の治療 2019-2020 (金倉、木崎、鈴木、神田 編)、中外医学社(東京)、p2-8、2018年10月15日 .
- 15) 通山薫:骨髓系腫瘍 6章 骨髓異形成症候群 3 . 環状鉄芽球を伴う骨髓異形成症候群 . WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために 改訂版(直江、小松、宮崎 他編)、医薬ジャーナル社(大阪)、p102-103、2018年10月30日 .
- 16) 通山薫:骨髓系腫瘍 6章 骨髓異形成症候群 6 . 単独の5番染色体長腕欠失を伴う骨髓異形成症候群 . WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために 改訂版(直江、小松、宮崎 他編)、医薬ジャーナル社(大阪)、p108-109、2018年10月30日 .
- 17) 通山薫:骨髓系腫瘍 6章 骨髓異形成症候群 7 . 骨髓異形成症候群, 分類不能型 . WHO血液腫瘍分類 WHO分類2017をうまく活用するために 改訂版(直江、小松、宮崎 他編)、医薬ジャーナル社(大阪)、p109-110、2018年10月30日 .

2. 学会発表

- 1) 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年10月12~14日
- 2) 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年9月1~2日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。

低リスク骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの有効性の検討

分担研究者：宮崎 泰司 国立大学法人長崎大学原爆後障害医療研究所 教授

研究要旨

骨髄異形成症候群に対する治療薬の中で DNA メチル化酵素阻害薬であるアザシチジンは、同種造血幹細胞移植の適応とならない高リスク骨髄異形成症候群例を対象とした第 Ⅲ 相試験において、これまでに実施可能ないずれの治療法より有意に予後を延長することが示されている。そのため、唯一治癒をもたらす同種造血幹細胞移植が、高齢などの理由で適応とならない高リスク骨髄異形成症候群に対しては、世界的に見てもアザシチジン治療が第一選択の標準治療となっている。本邦では、アザシチジンは高リスクばかりではなく低リスク症例に対しても適応があるが、その有効性に関してはまだ十分な検討がなされていない。そこで、低リスク骨髄異形成症候群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となる症例を集積し、治療の実施状況、治療効果などについて検討した。その結果、低リスク例に対するアザシチジン投与理由では輸血依存の改善目的が最も多かった。治療反応では 23% で血球回復が得られたが、その持続は長くはなかった。治療反応性の詳細を含めてさらに検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群(MDS)は未分化な造血細胞に遺伝子異常が蓄積した結果生ずる血液疾患で、極めて多様な臨床経過をとる。臨床的な因子を組み合わせると高リスク MDS、低リスク MDS に分類し、予後不良な高リスク例に対しては同種造血幹細胞移植を含めた積極的な治療を実施することが標準的な治療戦略である。アザシチジン(AZA)は移植非適応の高リスク例を対象とした第 Ⅲ 相試験において他の治療より有意に生存期間を延長することが示されており、移植が実施できない高リスク例には第一選択の薬剤となっている。本邦では、AZA は低リスク MDS に対しても使用可能であるが、どのような効果がみられるのか十分な検討はなされていない。低リスク MDS に対する AZA の使用状況、治療効果などを解析し、低リスク例に対する AZA の適切な使用方法を検討する目的で本研究を計画した。

B. 研究方法

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、AZA 投与を受け

た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。MDS の臨床リスクは International Prognostic Scoring System (IPSS)を用いて決定し、IPSS 低リスクとなる例を対象とした。治療反応性は 2006 年に発表された International Working Group Response Criteria (IWG2006)を用いて評価した。

C. 研究結果

対象となる症例 46 例を同定した。これらの年齢中央値は 70 才(26-85 才)、男/女比は 28 例/18 例であり、男性に多かった。2 例は造血器疾患(再生不良性貧血)から進展した二次性 MDS で、4 例は治療関連 MDS であった。白血球の中央値は 2595/ μ L(500-8,200)、好中球の中央値は 1150/ μ L (198-5263)、ヘモグロビン中央値は 7.8g/dL (4.1-14.0)、血小板中央値は 3.8 万/ μ L(0.3-32.7)であった。46 例のうち 30 例が輸血依存。疾患分類では FAB 分類において不応

性貧血(RA)が39例、芽球の増加したRA(RAEB)が7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5例、Intermediate-1リスクが41例だった。診断からAZA投与までの期間中央値は2.9ヶ月、投与されたAZAの治療コース数中央値は7コースであった。

AZA治療に至った理由としては、輸血依存(26例)、RAEBの診断(7例)、血球減少(9例)、染色体異常の存在(3例)等であった。治療反応としてはcomplete response(CR)が13%、骨髄CR(marrow CR)が2.2%、病勢安定(Stable disease)が60.9%、治療失敗(Failure)が15.2%だった。AZA治療開始を起点とした全例の生存期間中央値は26.8ヶ月で、2年の全生存割合は56.7%。AZA治療終了後のevent free survivalは中央値7.4ヶ月と短時間であった。

D. 考察

本研究では、日本で適応となっている低リスク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など、低リスクMDSのマネジメントで臨床で最も問題となる血球減少に対する対処法(治療法)として多くの場合、AZA投与が選択/実施されていることが明らかとなった。CRや骨髄CR、血球回復が得られた、いわゆる治療反応群に入るのは18例(39.1%)であり、治療によって血球減少への効果が得られたのは半数に満たなかったことになる。AZAは投与後に血球減少を引き起こし、感染症等を合併することがあるため、一定期間の予後が期待できる低リスク例に投与する際には治療の効果、合併症とそれに伴うリスクについて十分な配慮が必要と思われた。本研究によって、AZA治療を受けた低リスク症例全体の生存については2年生存割合が56.7%と、報告されている高リスク例よりは明らかに良く、低リスク例の血球減少にも一定の効果があることは示されたが、AZA治療によってどのような有害事象が生じたのかなど、更に詳細な検討が必要である。

E. 結論

低リスクMDS症例に対するAZA治療では一定の血球回復効果が見られるが、治療のリスク/

ベネフィットを明らかにするためにも詳細な治療反応性、有害事象等を含めた更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Differing clinical features between Japanese and Caucasian patients with myelodysplastic syndromes: Analysis from the International Working Group for Prognosis of MDS.

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.

Leuk Res. 2018 Oct;73:51-57.

Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study.

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; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes.

Leuk Res. 2018 Nov;74:137-143.

Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan.

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. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Apr;24(4):840-848.

2. 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

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

低リスク骨髄異形成症候群に対する治療方法の選択や予後に関するアンケート調査

分担研究者：黒川 峰夫 東京大学医学部附属病院職名 教授

研究要旨

低リスク群 MDS の治療方法は様々あり、治療方法の選択や予後について現状把握のために、アンケートによる全国調査を実施する。

A. 研究目的

2012 年に MDS の予後予測指標として、改訂国際予後予測指標 (IPSS-R) が提唱された。IPSS-R は、それ以前に使用された IPSS に更に染色体異常を細分化した指標を加えた指標で治療選択に重要な指標として用いられ始めているが、現在も IPSS に基づく治療選択も行われている。MDS の低リスク群はサイトカイン製剤、メチル化阻害剤、輸血、鉄キレート療法、5q-症候群に対するレナリドミドなど様々な治療選択がある群である。本研究では低リスク群と IPSS-R 中間型リスク群の MDS において、臨床像・予後・治療選択の実情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ことを目的とする。

B. 研究方法

低リスク群 MDS の治療方法の選択や予後について現状把握のために、アンケートによる全国調査実施を計画する。一次調査では日本血液学会研修施設を対象に各施設の症例数についてアンケート調査を施行する。倫理委員会承認後に行う二次調査では後方視的に各 MDS 症例に対し、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、PNH 型血球の有無や治療選択、予後（全生存、AML への進展率）との関係を調べる。

（倫理面への配慮）

介入を伴わない疫学的な研究に該当する。予備調査として施行した単施設における後方視解析については東大病院倫理委員会の承認を得ている。一次調査については症例数のみの調査であり、今後行う二次調査について倫理委員会申請中である。

C. 研究結果

前年度は単施設における予備調査として、2012 年 1 月～2017 年 3 月までに骨髄異形成症候群と診断された 79 症例に対して、治療選択・全生存率、AML への進展率を解析した。予備調査結果に基づき、全国アンケート調査を計画した。本年度は日本血液学会研修施設（497 施設）に一次調査（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。

D. 考察

予備調査で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 施設と多施設から回答が得られており、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。

E. 結論

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。上記結果に基づき二次調査を実施する。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

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

骨髄異形成症候群など造血器腫瘍における在宅医療の特徴についての解析

研究分担者：鈴木 隆浩（北里大学医学部 血液内科学 教授）

研究要旨

人口高齢化に伴い、病院から在宅医療への移行の重要性が注目されている。しかし、比較的移行がスムーズな固形癌患者と比較して、造血器腫瘍患者は在宅医療への移行が困難である場合が多く、終末期における生活の質の確保が問題となっている。そこで本研究では造血器腫瘍患者の在宅医療を多く手がけている協力施設における造血器腫瘍症例と固形癌症例の臨床経過を比較し、造血器腫瘍症例の在宅医療における特徴を解析した。その結果、造血器疾患では血球減少に伴う抗生剤の使用と輸血回数の有意な増加が認められたが、在宅で適切にこれらの治療を行っている条件下では、在宅看取り率や病院への入院率、全生存率は造血器腫瘍と固形癌で同等であり、在宅医療の条件を整えることができれば造血器疾患患者でも在宅における終末期医療が可能であることが示唆された。

A．研究目的

高齢化社会を迎え、終末期における医療のあり方が近年社会問題となっている。固形癌では比較的多くの末期患者が在宅医療に移行し、家庭において終末期を過ごすことが可能になってきているが、造血器疾患患者においては在宅医療への移行が困難とされるケースが多いことが問題になっている。その原因としては、造血器疾患では頻回の抗生剤投与、輸血が予想され、さらに急変が多く病院への入院を要請されることが多いこと等が想定されているが、わが国において在宅医療を受ける造血器疾患患者が実際にどのような経過をたどっているのか、在宅医療の現状についての調査は極めて少ない。

そこで、本研究では造血器疾患の在宅診療における特徴と問題点を明らかにすることを目的に、普段より造血器疾患患者の在宅診療を行っている我々の協力施設における骨髄異形成症候群

（MDS）を含む造血器腫瘍患者と固形癌患者の臨床経過やその特徴について後方視的に比較した。

B．研究方法

我々の協力施設であるトータスホームケアクリニックにおいて在宅緩和医療を行っている造血器腫瘍（HT）患者 20 名および固形腫瘍（ST）患者 99 名を対象とした。主要評価項目は死亡まで在宅医療を継続できた患者割合とし、副次的評価項目として HT および ST における病院への入院率、抗生剤使用率、輸血使用率、抗不安薬使用率などを比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は北里大学医学部疫学・観察研究倫理委員会の承認を得て施行した。そして、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、研究内容を外来およびホームページ上に掲示し、研究対象者に研究不参加の意思を表明する機会を設け

たうえで研究を行った。

C. 研究結果

研究対象者 (HT: 20 例、ST: 99 例) における年齢、性別、介護家族数および要介護度に有意な差は認められなかった。基礎疾患は HT では白血病と MDS (計 50%)、ST では胃癌 (33%) が最も多くを占めた。

血球数は原疾患を反映し、白血球・赤血球・血小板数全てにおいて HT で有意に低値であり、赤血球輸血を受けた患者割合 (HT 70% vs ST 5.1%)、血小板輸血割合 (HT 40% vs ST 0%) も有意に HT で高度であった ($p < 0.0001$)。静注用抗生剤の使用頻度も HT で有意に高値であった (HT 80% vs ST 25.3%, $p < 0.0001$)。抗不安薬の使用 (HT 10.0% vs 8.1%, $p = 0.674$) と在宅酸素療法 (HT 40.0% vs ST 55.6%, $p = 0.227$) の頻度には有意差は認められなかった。

これらの結果は、HT 患者では ST 患者と比較してより病態が増悪しやすい可能性を示唆しているが、在宅移行後の全生存率は HT 群と ST 群で有意差は認められなかった (中央値 HT 97.5 日 vs ST 56 日, $p = 0.25$) (図 1)。そして HT 群、ST 群共に大多数の患者は自宅で最期を看取られており両者において差は認められなかった (HT 70% vs ST 66.6%, $p = 1.00$) (表 1)。

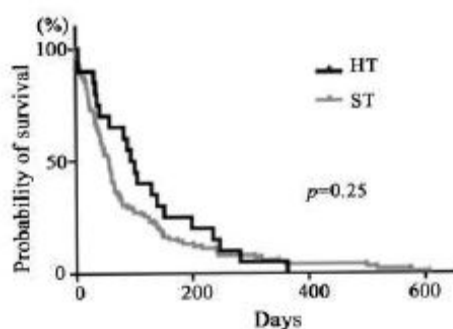


図 1 造血器腫瘍、固形腫瘍患者の全生存率

在宅経過中の病院への緊急受診回数は HT 群 2 回、ST 群 1.0 回であり両群同等であり ($p = 0.325$)

両群共に半数以上の患者は在宅期間中に病院への入院を要しなかった (病院への入院率、HT 45% vs ST 34.3%, $p = 0.445$)。在宅で過ごした日数も HT 群 86.5 日、ST 群 46.0 日であり有意差を認めない ($p = 0.152$) (表 1)。

	HTs, n=20	STs, n=99	p-value
Frequencies of emergent visits	2.0 (0-8)	1.0 (0-7)	0.3252
Admissions to hospitals	9 (45%)	34 (34.3%)	0.4457
Places of death			
Home	14 (70%)	66 (66.7%)	
Hospital	6 (30%)	33 (33.3%)	1.000
Length of stay at home (days)	86.5 (5-319)	46.0 (1-599)	0.1516
(%)	100 (4.5 - 100)	100 (18.2-100)	0.5318

表 1 緊急入院および看取り場所の比較

以上の結果より適切な抗生剤治療と輸血を受けていれば血球減少や造血器腫瘍の罹患は在宅診療を妨げる要因にはならないことが明らかとなった。

D. 考察

人口高齢化に伴い、最近では医療費および医療資源の観点から病院から在宅医療への移行の重要性が注目されている。しかし、固形腫瘍患者と比較して、造血器腫瘍患者は在宅医療への移行が困難であるケースが多く、病院での看取りが依然として多い。その原因として、造血器疾患における急変の多さ、感染症などに対する抗生剤使用、輸血の必要性が挙げられており、これらの要因に対する在宅診療医の不安が強いことも原因の一つとされている。

今回の解析によって、確かに造血器腫瘍患者では抗生剤の使用や輸血使用が固形癌患者と比較して有意に多いことが明らかとなったが、これらの投薬・投与を適切に行う事ができていれば、急変 (病院への緊急入院) の頻度や期間は固形癌の場合と変わりなく、在宅日数や在宅での看取りは固形癌と変わりなく行うことができることが明らかとなった。

今回調査を行ったトータスホームケアクリニ

ックは、血液内科医が常駐する在宅医療施設であり、看護スタッフの教育・連携によって在宅輸血も施行可能であるなど、わが国の大多数の在宅診療施設には備わっていない特徴を持った特殊施設におけるデータと考えることもできる。しかし、この事実は逆に抗生剤と輸血の安全な施行を行う環境を整えることができれば、造血器腫瘍患者に対して医療の質が担保された終末期在宅医療が可能になることを示している。適切な輸血施行や抗生剤投与を支援するための環境整備が望まれる。

E. 結論

造血器腫瘍患者は固形癌患者と比較して有意に血球減少が強く、抗生剤や輸血頻度が高い。しかし、これらに対して適切な対応ができる環境下であれば、在宅での看取り率、患者予後や在宅管理日数、病院への入院頻度は両者同等であり、造血器腫瘍患者においても終末期在宅管理は可能と考えられる。

造血器疾患患者の在宅診療を推進するために、在宅における適切な輸血や抗生剤の使用を支援することなどを含めた環境整備が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Ishida T, Akagawa N, Miyata T, Tominaga N, Iizuka T, Higashihara M, Suzuki T, Miyazaki K. Dasatinib-associated reversible demyelinating peripheral polyneuropathy in a case of chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2018;107(3):373-377.
- 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; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study. *Leuk Res.* 2018;74:137-43.
- 2. 学会発表
 - 小倉 慎司、翁 祖誠、東 瑞智、湊 尚貴、鎌田 浩稔、田寺 範行、堀米 佑一、道下 雄介、横

山 真喜、石田 隆、宮崎 浩二、小泉 和二郎、鈴木 隆浩. ベバシズマブ、オキサリプラチン投与後に発症したTMA様病態に対し血漿交換が有効であった1例. 第8回 日本血液学会関東甲信越地方会(2018/3/3),東京

- 道下 雄介、翁 祖誠、江畑 晃一、羽山 慧以、堀米 佑一、横山 真喜、田寺 範行、石田隆、鎌田 浩稔、宮崎 浩二、鈴木 隆浩. 流産を契機に発症したTAFRO-like SLEの1例. 第9回 日本血液学会関東甲信越地方会(2018/7/14)、所沢
- 鈴木隆浩. 骨髄異形成症候群 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(2018年7月21日~22日、さいたま)
- 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 nationwide study of adult chronic neutropenia in Japan: 2nd report 第80回 日本血液学会学術集会(2018/10/12-10/14)、大阪
- 川端浩、臼杵憲祐、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. 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(2018/10/12-10/14)、大阪
- 小倉慎司、秋谷昌史、堀米祐一、吉田功、翁祖誠、田寺範行、石田隆、道下雄介、横山真喜、鎌田浩稔、宮崎浩二、村雲芳樹、鈴木隆浩. Expression of adhesion molecules in intravascular lymphoma: histopathological review of our cases. 第80回 日本血液学会学術集会(2018/10/12-10/14)、大阪
- 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(2018/10/12-10/14)、大阪.
- 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(2018.4.13~4.15)、京都.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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

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

わが国の原発性骨髄線維症の臨床像

研究分担者：赤司浩一（九州大学病態修復内科学・教授）

研究要旨

わが国の原発性骨髄線維症について、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59%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阻害薬による治療や、同種造血幹細胞移植を施行される症例が増加している。

A．研究目的

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

B．研究方法

日本血液学会認定施設を対象に、原発性骨髄線維症と新規診断した症例をアンケート調査により集積した。1999年から2015年3月までの診断例に関し、予後調査およびフォローアップ調査を行った。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、治療実態の把握をおこなった。

(倫理面への配慮)

臨床調査は、患者名を匿名化して行っている。

C．研究結果

294施設より計782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52～64%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。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59.0%であった。死因は感染症、白血病への移行、出血、原疾患の増悪の順に多く見られた。

国際予後スコアリングシステムを用いて1999年以降2015年までに前向きに経過観察しているわが国の原発性骨髄線維症の予後を診断時のリスク因子を用いて分類すると、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。

治療として、同種造血幹細胞移植を受けた症例が53例、JAK2阻害薬ルキソリチニブによる治療を受けた症例が73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。

D．考察

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の適応が最もよく、診断時およ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。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いる。

E . 結論

わが国の原発性骨髄線維症 780 例の臨床情報を集積した。国際予後スコアリングシステムの DIPSS-Plus は、わが国の予後予測に有用である。

F . 健康危険情報 「該当なし」

G . 研究発表

1. 論文発表

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.

Ishikawa J, Matsumura I, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Miyamoto T, Matsuoka K I, Shibayama H, Hino M, Hirase C, Kamimura T, Shimose T, Akashi K, Kanakura Y. Efficacy and safety of switching to nilotinib in patients with CML-CP in major molecular response to imatinib: results of a multicenter phase II trial (NILSw trial). *Int J Hematol.* 107: 535-540, 2018.

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.

Takenaka K, Shimoda K, Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *Korean J Intern Med.* 33(4): 679-690, 2018.

Mori Y, Yoshimoto G, Nishida R, Sugio T, Miyawaki K, Shima T, Nagasaki Y, Miyake N, Harada Y, Kunisaki Y, Kamezaki K, Numata A, Kato K, Shiratsuchi M, Maeda T, Takenaka K, Iwasaki H, Shimono N, Akashi K, Miyamoto T. Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease Is a Risk Factor for Postengraftment Bloodstream Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 24(11): 2302-2309, 2018.

Sugio T, Miyawaki K, Kato K, Sasaki K, Y

amada K, Iqbal J, Miyamoto T, Ohshima K, Maeda T, Miyoshi H, Akashi K. Microenvironmental immune cell signatures dictate clinical outcomes for PTCL-NOS. *Blood Adv.* 2(17): 2242-2252, 2018.

Fuchida SI, Sunami K, Matsumoto M, Okumura H, Murayama T, Miyamoto T, Otsuka E, Fujishima N, Izumi T, Tamaki S, Hiramatsu Y, Kuroda Y, Shimazaki C, Akashi K, Harada M; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). A phase II study of lenalidomide consolidation and maintenance therapy after autologous PBSCT in patients with multiple myeloma. *Int J Hematol.* 109(1): 107-114, 2018.

Fuchida SI, Sunami K, Matsumoto M, Okumura H, Murayama T, Miyamoto T, Otsuka E, Fujishima N, Izumi T, Tamaki S, Hiramatsu Y, Kuroda Y, Shimazaki C, Akashi K, Harada M; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). Correction to: A phase II study of lenalidomide consolidation and maintenance therapy after autologous PBSCT in patients with multiple myeloma. *Int J Hematol.* 109(1): 131, 2018.

2. 学会発表

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、2018年7月19日、神戸ポートピアホテル、神戸

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、2018年11月4日、浜松町コンベンションホール、東京

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

「該当なし」

2. 実用新案登録

「該当なし」

3. その他

「該当なし」

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

課題名：特発性造血障害に対する造血幹細胞移植

研究分担者：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）
岡本 真一郎（慶應義塾大学 血液内科 教授）

研究要旨

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などの特発性造血障害に対する造血幹細胞移植の最適化を目指し、骨髄異形成症候群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、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実施する。前者については平成29年度に症例登録を完了し、H30年度は観察期間として研究を継続した。後者については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。

A．研究目的

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群など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を行う。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。

B．研究方法

骨髄異形成症候群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。

（倫理面への配慮）

全ての研究は倫理委員会での審査、承認を受けて実施する。前方視的コホート研究については被験者から文書での同意を得た上で研究に登録する。

C．研究結果

骨髄異形成症候群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。

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。

D．考察

平成30年度は上記研究に登録された症例の観察を継続した。平成31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を固定した上で、解析を開始する。

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。今後の国内承認に向けた動きが期待できる。

E . 結論

国際的にもこれらの疾患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。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. 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* (in press)

2. 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* 2018;6:1-8

3. 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.* 2019;37:85-95

2. 学会発表

該当無し

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

小児再生不良性貧血 / 骨髄異形成症候群

研究分担者 真部 淳 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

研究要旨

本研究は小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の中央診断登録例を解析し、ガイドラインを作成することと、遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点を明らかにすることを目的とする。特に、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の検討を行う。

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例を対象に遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見を検討した。その結果、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、またそれは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。さらに、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。

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もまた、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。

A. 研究目的

- a. 小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の中央診断登録例の解析・ガイドラインの作成
- b. 遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点の検討
- c. 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の検討

一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

B. 研究方法

- a. 小児血液・がん学会の中央診断に登録された1500例について染色体断裂試験、テロメア長測定、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。これらの例の予後追跡を行い、診断と治療のガイドラインを作成する。
- b. 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。また小児血液・がん学会の疾患登録集計結果を用いてデータベースを作成する。
- c. 患者登録を行い、遺伝子変異を検索し、欧米に比較して患者が少ないと考えられる日本国内の GATA2 変異患者の発生状況を把握する。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。
調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。
患者および家族に対して面談・介入開始時に統

C. 研究結果

- a. 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、またそれは病型によって異なることが明らかになり、学会等で発表した(下記学会発表1)。
- b. 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り、学会等で報告した(下記学会発表2)。
- c. 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。

D. 考察

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、2017年4月に診療ガイドとして公表した。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。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もまた、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。

E．結論

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もまた、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。

F．健康危険情報

該当せず

研究協力者

小島勢二、高橋義行、濱麻人、村松秀城（名古屋大学小児科）、長谷川大輔、平林真介（聖路加国際病院小児科）、矢部普正（東海大学小児科）、小原明（東邦大学小児科）、渡辺健一郎（静岡こども病院）、伊藤悦朗（弘前大学小児科）

G．研究発表

1. 論文発表

- 1 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*, in press
- 2 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*, in press
- 3 平林真介、鈴木美慧、真部淳。TP53変異と造血器腫瘍。臨床血液 in press

2. 学会発表

- 1 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、渡辺健一郎、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（2018.11. 11-14, 京都）
- 2 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. *American Society of Hematology (ASH)* (2018.12.1-4, San Diego)

H．知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究報告書

成人ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）に関する研究

研究分担者 東條 有伸 東京大学医科学研究所教授

研究要旨

本邦における臨床データの乏しい稀少疾患である「成人ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）」の実態について、「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、当該疾患診療に関する東京大学医科学研究所附属病院で診療した症例の臨床情報を解析し、情報共有を行った。

A. 研究目的

本邦においては臨床データの乏しい稀少疾患である「成人ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）」について、「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の構築をめざす。

B. 研究方法

東京大学医科学研究所附属病院を 2005～2018 年の間に受診（セカンドオピニオン含む）した 60 症例を対象として診療録にもとづく各種臨床情報を解析した。なお、診療情報として、東京大学医科学研究所・倫理審査委員会で承認された「成人ランゲルハンス細胞組織球症の臨床像に関する研究」（承認番号：28-2-0502）において取得したデータを使用した。

（倫理面への配慮）

通常の診療業務で得られる個人情報以外の個人情報には取り扱っていない。当院の定める個人情報保護に関する規定に則り、情報の収集・管理を行っている。データセット作成後に診断名・年齢・性別以外の個人情報は削除する。

C. 研究結果

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

型では弧発性と多発性（主に骨）が共に 24%であった。罹患臓器別では、骨 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。

D. 考察

成人 LCH の疫学データは国際的にも十分整備されていないが、欧米中心の Histiocyte Society のレジストリーを元に発表された 2003 年の Arico M らの報告（Eur J Cancer 39:2341, 2003）を参照すると、発症（診断）時年齢や病型についてはほぼ同様の結果となった。罹患臓器についても、Arico らの報告で肺病変が最も高頻度であった点を除けば、ほぼ一致している。これは、肺 LCH の発症が喫煙と関係していること、調査年代の違いから禁煙という要素が反映された結果と考えられる。従って、単一施設での調査であるという制限はあるものの、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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci.* 109(12): 3707-13, 2018

2. 学会発表

Kobayashi M, Tojo A. Combined Hydroxyurea and Methotrexate Therapy for Relapsed/Refractory adult Langerhans Cell Histiocytosis. ポスター発表 34th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2018 年 10 月 22～23 日 リスボン、ポルトガル

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

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

成人型ランゲルハンス細胞組織球症（肺病変を中心に）に関する研究

研究分担者 井上義一¹、巽浩一郎²

¹ 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

² 千葉大学医学部呼吸器内科、教授

研究要旨

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は全年齢に発症する全身性の稀少疾患であり、かつ年齢によって病変の臓器分布が異なる。本研究班では、2018年から小児科領域、呼吸器科領域の研究者が分担研究者として協力して情報を交換し、LCHの診療ガイドラインの策定、レジストリー、公開講座が可能かどうかを検討する。2018年10月6日、小児科領域、成人領域の合同会議でLCHの現状情報を共有し、指定難病承認に関する問題点、今後の解決すべき点について話し合った。

A．研究目的

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は全年齢に発症する全身性の稀少疾患であり、かつ年齢によって病変の臓器分布が異なる。疾患の稀少性から、国内でも国際的にもエビデンスのある公式ガイドラインはない。これまで小児科領域、呼吸器科領域で別々に診療および研究が進められていた。本研究班では、2018年から小児科領域、呼吸器科領域の研究者が分担研究者として協力して情報を交換し、LCHの診療ガイドラインの策定、レジストリー、患者家族への公開講座が可能かどうかを検討する。

B．研究方法

2018年度は、厚生労働科学研究費「特発性造血障害に関する調査」研究班（主任研究シャ三谷絹子）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（主任研究者 巽浩一郎）による合同会議を開催。呼吸器内科医を中心に成人のLCH研究を進めている「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査」研究班、小児領域を中心に幅広くLCHの研究を実施している「日本LCH研究グループ」による合同会議を開催し、まず、年齢、

臓器、科を超えたLCHに関する情報を共有する。その結果を踏まえて、診療ガイドラインの策定、レジストリーの可能性、患者、家族向けの公開講座開催の可能性を検討する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成29年2月28日一部改正）に準拠して実施する。

C．研究結果

1) 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、「日本LCH研究グループ」合同会議

以下の通り会議が開催された。

日時：2018年10月6日12:00-14:00

場所：聖路加国際病院 旧館5階 研修室B

参加者（敬称略）：

「特発性造血障害に関する調査研究班」

三谷絹子（獨協医科大学/血液・腫瘍内科）

東條有伸（東京大学医科学研究所分子療法分野）

聖路加国際病院小児科（真部淳、細谷要介）

森本哲（自治医大小児科）

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」

井上義一（NHO 近畿中央呼吸器センター）

巽浩一郎（千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学）

プログラム：

総合座長

三谷絹子（獨協医科大学/血液・腫瘍内科）

12~12:40

森本哲（自治医大小児科）

小児 LCH

12:40~13:20

東條有伸（東京大学医科学研究所）

成人肺単独以外 LCH、小児から成人への

Transition

13:20~14

井上義一（近畿中央呼吸器センター）

成人 LCH（肺病変中心に）

2) 成人 LCH 発表のまとめ

指定難病関係：

- 成人では喫煙関連疾患として生活習慣病と認識されている。厚労省では指定難病と認めていない。
- 小児では腫瘍、厚労省では指定難病としては認めていない。
- 小児では悪性新生物、組織球症として LCH は慢性特定疾病である。
- 小児の患者が成長し、小児科、内科/呼吸器科

への診療、管理が移行するが連携が必要。

病態関連：

- 喫煙との関連
- BRAF、他、新たなバイオマーカー
- 肺高血圧(禁煙、早期介入で予防できるのか?)
- 肺の構造破壊リモデリング(禁煙、早期介入で予防できるのか?)
- Natural history

臨床試験：

- Clinicaltrial.com で現在 40 以上の臨床試験が登録。
- 疾患登録体制
- 可能性のある薬剤の保険適応取得?

ガイドライン、ステートメント等：

- エビデンスが少なく、ガイドラインはない。レビュー、ステートメントもエビデンスレベルは低い。
- 小児科と成人の連携と LCH の診療ネットワークの確立。
- 成人も小児も海外 LCH 研究グループとの連携が必要 (Histiocyte society、RLDC 等)。
- 保険適応の問題 (検査、治療薬)。

D. 考察

E. 結論

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 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 (2) : 142-149, 2019
- (2) 井上義一. ランゲルハンス細胞組織球症. 今日の治療指針 2017 年版. 2017
- (3) Hirose M, (7 人)Inoue Y. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangiomyomatosis. PLoS One. 2019 Feb 28;14(2):e0212776.

G. 知的財産権の出願・登録状況：該当なし

1. 特許取得：該当なし

2. 実用新案登録：該当なし

3. その他：特記事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
廣川 誠	巨赤芽球性貧血 (悪性貧血を含む)	福井次矢, 高木 誠, 小室一成	今日の治療指針2 018年版	医学書院	東京	2018	646-647
廣川 誠	再生不良性貧血	福井次矢, 高木 誠, 小室一成	今日の治療指針2 018年版	医学書院	東京	2018	647-649
廣川 誠	純赤芽球癆	通山 薫, 張替秀郎	血液細胞アトラス 第6版	文光堂	東京	2018	207-210

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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.	Correction to: Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan.	Int J Hematol	108	233-235	2018
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

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	2704-2712	2018
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			in press
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
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 Advances	2	2704-2712	2018
廣川 誠	赤芽球癆の病態と治療	HematoPaseo	2	20-23	2018
藤島直仁, 廣川 誠	赤芽球癆の診療-最近の動向	血液内科	76	15-19	2018
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
Ishikawa J, Matsumura I, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Miyamoto T, Matsuoka KI, Shibayama H, Hino M, Hirase C, Kamimura T, Shimose T, Akashi K, Kanakura Y.	Efficacy and safety of switching to nilotinib in patients with CML-CP in major molecular response to imatinib: results of a multicenter phase II trial (NILSw trial).	Int J Hematol	107	535-740	2018

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
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
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

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; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes.	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
Kotani S, Yoda A, Kon A, Kataoka K, Ochi Y, Shiozawa Y, Hirsch C, Takeda J, Ueno H, Yoshizato T, Yoshida K, Nakagawa MM, Nannya Y, Kakiuchi N, Yamauchi T, Aoki K, Shiraishi Y, Miyano S, Maeda T, Maciejewski JP, Takaori-Kondo A, Ogawa S, Makishima H.	Molecular pathogenesis of disease progression in MLL-rearranged AML.	Leukemia	33	612-624	2019
Takahashi K, Wang F, Morita K, Yan Y, Hu P, Zhao P, Zhar AA, Wu CJ, Gumbs C, Little L, Tippen S, Thornton R, Coyle M, Mendoza M, Thompson E, Zhang J, DiNardo CD, Jain N, Ravandi F, Cortes JE, Garcia-Manero G, Kornblau S, Andreeff M, Jabbour E, Bueso-Ramos C, Takaori-Kondo A, Konopleva M, Patel K, Kantarjian H, Futreal PA.	Integrative genomic analysis of adult mixed phenotype acute leukemia delineates lineage associated molecular subtypes.	Nat Commun	9	2670	2018

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
Toya T, Ogura M, Toyama K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Honda A, Honda K, Hosoya N, Murakami Y, Kawashima H, Nannya Y, Arai S, Nakamura F, Shinoda Y, Nangaku M, Miyagawa K, Fukayama M, Moriya-Saito A, Katayama I, Ogura T, Kurokawa M.	Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan.	Haematologica	103	1815-1824	2018
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			in press
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			in press
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

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
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			in press
平林真介、鈴木美慧、眞部淳	TP53 変異と造血器腫瘍	臨床血液	59	2468-2474	2018
Abe M, Tsushima K, Sakayori M, Suzuki K, Ikari J, Terada J, Tatsumi K.	Utility of nintedanib for severe idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center retrospective study.	Drug Des Devel Ther	12	3369-3375	2018
Kobayashi M, Tojo A	Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment.	Cancer Science	109	3707-3713	2018
Shimada A, Terada J, Tsushima K, Tateishi Y, Abe R, Oda S, Kobayashi M, Yamane M, Oto T, Tatsumi K.	Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation bridged living-donor lung transplantation for rapid progressive respiratory failure with pleuroparenchymal fibroelastosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Respir Investig	56	258-262	2018
Katsumata Y, Ikari J, Tanaka N, Abe M, Tsushima K, Yonemori Y, Tatsumi K.	Tocilizumab-effective multicentric Castleman's disease with infiltration of eosinophil and IgG4-positive plasma cells: A case report.	Respir Med Case Rep.	25	25-29	2018



Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure

Kohei Hosokawa^{1,2} · Chiharu Sugimori^{2,3} · Ken Ishiyama^{1,2} · Hiroyuki Takamatsu^{1,2} · Hideyoshi Noji^{2,4} · Tsutomu Shichishima^{2,4} · Naoshi Obara^{2,5} · Shigeru Chiba^{2,5} · Haruhiko Ninomiya^{2,6} · Yukari Shirasugi^{2,7} · Yoshihiko Nakamura^{2,7} · Kiyoshi Ando^{2,7} · Yasutaka Ueda^{2,8} · Yuji Yonemura^{2,9} · Tatsuya Kawaguchi^{2,9} · Jun-ichi Nishimura^{2,8} · Yuzuru Kanakura^{2,8} · Shinji Nakao^{1,2}

Received: 19 November 2017 / Accepted: 13 July 2018 / Published online: 24 July 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Minor populations of glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient (GPI[−]) cells in the peripheral blood may have a prognostic value in bone marrow failure (BMF). Our objective is to establish the optimal flow cytometry (FCM) assay that can discriminate GPI(−) populations specific to BMF from those of healthy individuals. To identify a cut-off that discriminates GPI(−) rare cells from GPI(+) cells, we determined a position of the borderline that separates the GPI(−) from GPI(+) cells on a scattergram by testing more than 30 healthy individuals, such that no GPI(−) dot fell into the upper left quadrant where fluorescein-labeled aerolysin (FLAER)[−]CD11b⁺ granulocytes and CD55[−]CD59[−] glycophorin A⁺ erythrocytes were positioned. This method allowed us to define $\geq 0.003\%$ CD11b⁺FLAER[−] granulocytes and $\geq 0.005\%$ glycophorin A⁺CD55[−]CD59[−] erythrocytes to be specific to BMF patients. Longitudinal cross-validation studies showed minimal ($< 0.02\%$) inter-laboratory differences in the GPI(−) cell percentage. An analysis of 1210 patients with BMF revealed a GPI(−) cell population in 56.3% of patients with aplastic anemia and 18.5% of patients with myelodysplastic syndrome. The GPI(−) granulocyte percentages was 0.003–0.01% in 3.7% of patients. This FCM assay effectively identified an increase in the percentage of GPI(−) rare cells that are specific to BMF patients and allowed different laboratories to accurately detect 0.003–0.01% of pathological GPI(−) cells.

Keywords Flow cytometry · Bone marrow failure · PNH-type cells

Introduction

Glycosylphosphatidylinositol-anchored protein (GPI-AP)-deficient (GPI[−]) cells are known to be present in patients with bone marrow failure (BMF), such as those with acquired aplastic anemia (AA) or myelodysplastic syndromes (MDS),

even when patients have no signs of hemolysis [1, 2]. Although the percentages of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)-type cells in subclinical PNH patients are generally low [3], even small populations of PNH-type cells could strongly influence the prognosis of patients with BMF. Their presence can predict a good response to immunosuppressive

✉ Shinji Nakao
snakao8205@staff.kanazawa-u.ac.jp

¹ Department of Hematology and Respiriology, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

² Japan PNH Study Group, Tokyo, Japan

³ Department of Hematology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Ishikawa, Japan

⁴ Department of Hematology, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

⁵ Department of Hematology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

⁶ Department of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan


⁷ Department of Hematology and Oncology, Tokai University, Tokai, Japan

⁸ Department of Hematology and Oncology, Osaka University, Osaka, Japan

⁹ Department of Hematology and Infectious Diseases, Kumamoto University, Kumamoto, Japan



Correction to: Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan

Yasutaka Ueda^{1,2} · Naoshi Obara^{2,3} · Yuji Yonemura^{2,4} · Hideyoshi Noji^{2,5} · Masayoshi Masuko⁶ · Yoshinobu Seki^{7,8} · Katsuya Wada⁹ · Takahisa Matsuda¹⁰ · Hirozumi Akiyama¹⁰ · Takayuki Ikezoe^{2,5} · Shigeru Chiba^{2,11} · Yoshinobu Kanda^{2,12} · Tatsuya Kawaguchi^{2,13} · Tsutomu Shichishima^{2,5} · Hideki Nakakuma^{2,14} · Shinichiro Okamoto^{2,15} · Jun-ichi Nishimura^{1,2} · Yuzuru Kanakura^{1,2} · Haruhiko Ninomiya^{2,16} 

Published online: 6 July 2018

© The Japanese Society of Hematology 2018

Correction to:

International Journal of Hematology (2018) 107:656–665
<https://doi.org/10.1007/s12185-018-2409-3>

In the original publication of this article, Tables 2, 3 and 4 were published incorrectly. The corrected Tables 2, 3 and 4 are given in the following pages.

The original article can be found online at <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2409-3>.

✉ Haruhiko Ninomiya
ninomiya.haruhiko.ft@u.tsukuba.ac.jp

¹ Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

² Japan PNH Study Group, Tokyo, Japan

³ Department of Hematology, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

⁴ Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kumamoto University Hospital, Kumamoto, Japan

⁵ Department of Hematology, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

⁶ Department of Stem Cell Transplantation, Niigata University Hospital, Niigata, Japan

⁷ Department of Hematology, Niigata Prefectural Shibata Hospital, Shibata, Japan

⁸ Department of Hematology, Uonuma Institute of Community Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital, Minami-Uonuma, Japan

⁹ Department of Hematology, Matsushita Memorial Hospital, Moriguchi, Japan

¹⁰ Alexion Pharma G.K, Tokyo, Japan

¹¹ Department of Hematology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

¹² Division of Hematology, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan

¹³ Departments of Hematology and Infectious Diseases, Kumamoto University, Kumamoto, Japan


¹⁴ Kagoshima Tokusuyukai Hospital, Kagoshima, Japan

¹⁵ Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

¹⁶ Department of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan



Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan

Yasutaka Ueda^{1,2} · Naoshi Obara^{2,3} · Yuji Yonemura^{2,4} · Hideyoshi Noji^{2,5} · Masayoshi Masuko⁶ · Yoshinobu Seki^{7,8} · Katsuya Wada⁹ · Takahisa Matsuda¹⁰ · Hirozumi Akiyama¹⁰ · Takayuki Ikezoe^{2,5} · Shigeru Chiba^{2,11} · Yoshinobu Kanda^{2,12} · Tatsuya Kawaguchi^{2,13} · Tsutomu Shichishima^{2,5} · Hideki Nakakuma^{2,14} · Shinichiro Okamoto^{2,15} · Jun-ichi Nishimura^{1,2} · Yuzuru Kanakura^{1,2} · Haruhiko Ninomiya^{2,16} 

Received: 29 September 2017 / Revised: 24 January 2018 / Accepted: 24 January 2018 / Published online: 30 January 2018
© The Japanese Society of Hematology 2018

Abstract

In paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), various symptoms due to intravascular hemolysis exert a negative impact on patients' quality of life (QOL). To determine clinical factors related with improvements in QOL in PNH patients treated, we analyzed changes in QOL scales in PNH patients treated with eculizumab based on data collected from post-marketing surveillance in Japan. Summary statistics were obtained using figures from QOL scoring systems and laboratory values, and evaluated by *t* test. One-year administration of eculizumab improved the most QOL items in comparison with the baseline. In particular, significant improvement of EORTC QLQ-C30 was observed in fatigue, dyspnea, physical function, and global health status. Canonical correlation analysis revealed a high correlation between QOL and laboratory values. Changes in serum lactate dehydrogenase (LDH) and hemoglobin showed strong correlations with QOL improvement. Quality of life improvement was independent of patients' baseline characteristics of co-occurrence of bone marrow failure (BMF), or the degree of LDH. In this analysis, we found that the degree of QOL improvement was independent of the baseline LDH before eculizumab treatment and of co-occurrence of BMF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients who have not received eculizumab treatment due to mild hemolysis may benefit from eculizumab treatment.

Keywords PNH · QOL · Patient-reported outcome · Complement inhibitor · Eculizumab

✉ Haruhiko Ninomiya
ninomiya.haruhiko.ft@u.tsukuba.ac.jp

¹ Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

² Japan PNH Study Group, Tokyo, Japan

³ Department of Hematology, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

⁴ Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kumamoto University Hospital, Kumamoto, Japan

⁵ Department of Hematology, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

⁶ Department of Stem Cell Transplantation, Niigata University Hospital, Niigata, Japan

⁷ Department of Hematology, Niigata Prefectural Shibata Hospital, Shibata, Japan

⁸ Department of Hematology, Uonuma Institute of Community Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital, Minami-Uonuma, Japan

⁹ Department of Hematology, Matsushita Memorial Hospital, Moriguchi, Japan

¹⁰ Alexion Pharma G.K, Tokyo, Japan

¹¹ Department of Hematology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

¹² Division of Hematology, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan

¹³ Departments of Hematology and Infectious Diseases, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

¹⁴ Kagoshima Tokusukai Hospital, Kagoshima, Japan

¹⁵ Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

¹⁶ Department of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia

Tatsuya Imi,^{1,*} Takamasa Katagiri,^{2,*} Kazuyoshi Hosomichi,³ Yoshitaka Zaimoku,¹ Viet Hoang Nguyen,¹ Noriharu Nakagawa,¹ Atsushi Tajima,³ Tetsuichi Yoshizato,⁴ Seishi Ogawa,⁴ and Shinji Nakao¹

¹Department of Hematology and ²Department of Clinical Laboratory Sciences, Graduate School of Medical Sciences, and ³Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Advanced Preventive Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan; and ⁴Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

Key Points

- HSPCs that lack HLA class I alleles can sustain clonal hematopoiesis without driver mutations or telomere attrition in AA patients.
- 6pLOH may confer a survival advantage to HSPCs with age-related somatic mutations, leading to the clonal expansion of mutant HSPCs.

Clonal hematopoiesis by hematopoietic stem progenitor cells (HSPCs) that lack an HLA class I allele (HLA⁻ HSPCs) is common in patients with acquired aplastic anemia (AA); however, it remains unknown whether the cytotoxic T lymphocyte (CTL) attack that allows for survival of HLA⁻ HSPCs is directed at nonmutated HSPCs or HSPCs with somatic mutations or how escaped HLA⁻ HSPC clones support sustained hematopoiesis. We investigated the presence of somatic mutations in HLA⁻ granulocytes obtained from 15 AA patients in long-term remission (median, 13 years; range, 2-30 years). Targeted sequencing of HLA⁻ granulocytes revealed somatic mutations (*DNMT3A*, n = 2; *TET2*, *ZRSR2*, and *CBL*, n = 1) in 3 elderly patients between 79 and 92 years of age, but not in 12 other patients aged 27 to 74 years (median, 51.5 years). The chronological and clonogenic analyses of the 3 cases revealed that *ZRSR2* mutation in 1 case, which occurred in an HLA⁻ HSPC with a *DNMT3A* mutation, was the only mutation associated with expansion of the HSPC clone. Whole-exome sequencing of the sorted HLA⁻ granulocytes confirmed the absence of any driver mutations in 5 patients who had a particularly large loss of heterozygosity in chromosome 6p (6pLOH) clone size. Flow-fluorescence in situ hybridization analyses of sorted HLA⁺ and HLA⁻ granulocytes showed no telomere attrition in HLA⁻ granulocytes. The findings suggest that HLA⁻ HSPC clones that escape CTL attack are essentially free from somatic mutations related to myeloid malignancies and are able to support long-term clonal hematopoiesis without developing driver mutations in AA patients unless HLA loss occurs in HSPCs with somatic mutations.

Introduction

Acquired aplastic anemia (AA) is an immune-mediated bone marrow failure triggered by T lymphocytes specific to hematopoietic stem progenitor cells (HSPCs). Approximately 70% of patients respond to immunosuppressive therapy (IST) and show the sustained restoration of hematopoiesis.¹⁻⁴ However, 5% to 10% of AA patients develop myelodysplastic syndromes (MDSs) or acute myelogenous leukemia (AML) after a long latency period, and AA is therefore regarded as a preleukemic state similar to lower-risk MDSs. In keeping with this concept, various studies have revealed clonal hematopoiesis in a subset of AA patients. Studies using the lyonization of genes on the X chromosome have suggested the presence of clonal hematopoiesis in ~30% of female patients with AA.^{5,6} Current studies using

Submitted 6 November 2017; accepted 7 April 2018. DOI 10.1182/bloodadvances.2017013953.

*T.I. and T.K. equally contributed to this work.

The nucleotide sequence data reported in this article are available in the DDBJ Japanese Genotype-phenotype Archive for genetic and phenotypic human data (accession number JGAS0000000094).

The full-text version of this article contains a data supplement.

© 2018 by The American Society of Hematology



Escape hematopoiesis by donor-derived 6pLOH(+) hematopoietic stem cells in a marrow transplant recipient with late graft failure

Toshiya Hino¹ · Tatsuya Imi² · Akira Hangaishi¹ · Yoshimasa Kamoda¹ · Hiromitsu Iizuka¹ · Masako Hirao¹ · Michiko Kida¹ · Arinobu Tojo³ · Shinji Nakao² · Kensuke Usuki¹

Received: 14 September 2018 / Revised: 12 November 2018 / Accepted: 28 November 2018
© Springer Nature Limited 2019

Late graft failure (LGF) is a rare but serious complication in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HSCT) recipients with complete donor chimerism. A second allo-HSCT from the original donor with or without pre-conditioning may be effective [1, 2]; however, it is often associated with transplant-related mortality. Some patients with LGF can be successfully treated with immunosuppressive therapy to inhibit donor T cells capable of specifically eliminating autologous hematopoietic stem cells [3, 4]. However, it is difficult to confirm the involvement of donor-derived cytotoxic T cells in the development of LGF. Here, we report a case of donor-type LGF, which occurred 17 years after an allogeneic bone marrow transplantation from a 6/8 human leukocyte antigen (HLA)-matched half-sibling donor. Immune-mediated hematopoietic failure was diagnosed based on the presence of HLA-A allele-lacking leukocytes (HLA-LLs) attributed to copy number neutral loss of heterozygosity in the short arm of chromosome 6 (6pLOH).

A 38-year-old female was diagnosed with having severe aplastic anemia in November 1997. She did not respond to treatment with horse anti-thymocyte globulin (ATG), cyclosporine (CsA), and danazol: thus, there was a risk of

death due to severe pancytopenia. As no HLA-matched donors were available from her family and the Japan Marrow Donor Program, she underwent bone marrow transplantation from an HLA-haploidentical donor at the age of 40 after a myeloablative conditioning regimen with cyclophosphamide (60 mg/kg/day on days -4 and -3), TBI (3 Gy × 2/day on days -9 and -8), and cytarabine (3 g/m² × 2/day on days -6 and -5). The HLA haplotypes of the donor were A*02:01-B*54:01-C*01:02-DRB1*15:02/A*26:01-B*40:02-C*03:04-DRB1*09:01 and the HLA haplotypes of the patient were A2/A24-B54/B61-Cw1/Cw9-DRB1*15:02/DRB1*09:01, which were estimated to be A*02:01-B*54:01-C*01:02-DRB1*15:02/A*24:02-B*40:02-C*03:03-DRB1*09:01 based on the HLA frequency in the Japanese population. Neutrophil engraftment occurred on day 19, and transfusion independence was achieved on day 91 after bone marrow transplantation. She developed chronic graft-versus-host disease (cGVHD) of the skin, liver, and lungs on day 366 and required long-term treatment with CsA and prednisolone until August 2010. When CsA was discontinued at the age of 51, her white blood cell count was 9.4 × 10⁹/L, hemoglobin level was 12.2 g/dL, and platelet count was 92 × 10⁹/L. Six years later, pancytopenia developed without any signs of infection and recurrence of cGVHD. The complete blood counts were as follows: white blood cells 2.9 × 10⁹/L with 78% neutrophils and 7.5% lymphocytes, hemoglobin level 9.6 g/dL, platelets 12 × 10⁹/L, and reticulocytes 65 × 10⁹/L. Bone marrow examination showed hypocellularity without abnormal cells and dysplastic signs. Sex chromosome analyses of her peripheral blood granulocytes and T cells showed complete donor chimerism. LGF with complete donor chimerism was diagnosed. A high-sensitivity flow cytometry assay revealed glycosylphosphatidylinositol-anchored protein (GPI-AP)-deficiency in 0.082% granulocytes and 0.006% erythrocytes (Fig. 1a), suggesting that the patient's LGF was immune-mediated [3].

These authors contributed equally: Toshiya Hino, Tatsuya Imi.

✉ Toshiya Hino
thino-ky@umin.ac.jp

✉ Shinji Nakao
snakao8205@staff.kanazawa-u.ac.jp

¹ Department of Hematology, NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan

² Department of Hematology, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

³ Department of Hematology/Oncology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan



ELSEVIER



Experimental Hematology 2019;71:32–42

**Experimental
Hematology**

Disease modeling of bone marrow failure syndromes using iPSC-derived hematopoietic stem progenitor cells

Mahmoud I. Elbadry^{a,b}, J. Luis Espinoza^c, and Shinji Nakao^a

^aHematology/Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Institute of Medical Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan; ^bDepartment of Internal Medicine, Division of Hematology, Faculty of Medicine, Sohag University, Egypt; ^cDepartment of Hematology and Rheumatology, Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka, Japan

(Received 24 October 2018; revised 4 January 2019; accepted 15 January 2019)

The plasticity of induced pluripotent stem cells (iPSCs) with the potential to differentiate into virtually any type of cells and the feasibility of generating hematopoietic stem progenitor cells (HSPCs) from patient-derived iPSCs (iPSC-HSPCs) has many potential applications in hematology. For example, iPSC-HSPCs are being used for leukemogenesis studies and their application in various cell replacement therapies is being evaluated. The use of iPSC-HSPCs can now provide an invaluable resource for the study of diseases associated with the destruction of HSPCs, such as bone marrow failure syndromes (BMFSs). Recent studies have shown that generating iPSC-HSPCs from patients with acquired aplastic anemia and other BMFSs is not only feasible, but is also a powerful tool for understanding the pathogenesis of these disorders. In this article, we highlight recent advances in the application of iPSCs for disease modeling of BMFSs and discuss the discoveries of these studies that provide new insights in the pathophysiology of these conditions. © 2019 Published by Elsevier Inc. on behalf of ISEH – Society for Hematology and Stem Cells.

Aplastic anemia (AA) is a life-threatening bone marrow failure (BMF) disorder, resulting in bone marrow hypoplasia, infection and hemorrhage, and severe peripheral pancytopenia. Although the most cases of AA are acquired and associated with the autoimmune destruction of hematopoietic stem progenitor cells (HSPCs) in the BM, in some cases, the BMF is caused by genetic or inherited anomalies that impair hematopoiesis [1]. The destruction or dysfunction of HSPCs in the BM of patients with BMF syndromes (BMFSs) limits the study of these disorders because the use of conventional in vitro HSPC culture or in vivo animal models for creating patient-specific disease modeling is technically impossible due to the unavailability of patient-derived HSPCs. With the development of induced pluripotent stem cells (iPSCs) [2], a promising venue for the study of rare diseases such as BMFSs has been opened. The generation of patient-derived iPSCs and their subsequent differentiation into iPSC-HSPCs offer a unique opportunity for generating disease models to study several genetic and immune backgrounds of BMFSs,

facilitating the investigation of human rare diseases based on individual patients' phenotypes (Figure 1). Previously, we summarized some aspects of using iPSCs for understanding AA pathogenesis and the methods of establishing animal models for acquired AA (aAA) using iPSCs [3]. To achieve the goal of this review, we will focus on the previous successful trials to generate iPSCs from patients with different BMFSs. By drawing upon the broad experimental expertise of the previous published works, we will try to summarize the possible future application of this technology in understanding the pathogenesis of BMFSs and the potential challenges encountered using iPSC-based models of these disorders.

Generation of iPSC clones from patients with inherited BMFSs

Inherited BMFSs are a rare group of disorders often developing in childhood that are characterized by BMF with a marked reduction of all hematopoietic lineages or a single-cell lineage usually in association with one or more physical abnormalities [4]. Although the genetic lesions linked with most inherited BMFSs have been identified, some of the cellular events resulting from such genetic aberrations have not been clarified [5]. The utilization of iPSC-derived hematopoietic cells

Offprint requests to: Shinji Nakao, MD, PhD, Hematology/Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Institute of Medical Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Takara-machi 13-1, 920-8641 Kanazawa, Japan; E-mail: snakao8205@staff.kanazawa-u.ac.jp

Frequent *STAT3* mutations in CD8⁺ T cells from patients with pure red cell aplasia

Toru Kawakami,¹ Nodoka Sekiguchi,^{1,2} Jun Kobayashi,^{3,4} Tatsuya Imi,⁵ Kazuyuki Matsuda,⁶ Taku Yamane,⁷ Sayaka Nishina,¹ Yasushi Senoo,¹ Hitoshi Sakai,¹ Toshiro Ito,⁸ Tomonobu Koizumi,² Makoto Hirokawa,⁹ Shinji Nakao,⁵ Hideyuki Nakazawa,¹ and Fumihiro Ishida^{1,3,7}

¹Division of Hematology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, ²Department of Comprehensive Cancer Therapy, School of Medicine, and ³Department of Health and Medical Sciences, Graduate School of Medicine, Shinshu University, Matsumoto, Japan; ⁴Department of Laboratory Medicine, Nagano Children's Hospital, Azumino, Japan; ⁵Department of Hematology, Faculty of Medical Science, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan; ⁶Central Laboratory Department, Shinshu University Hospital, Matsumoto, Japan; ⁷Department of Biomedical Laboratory Sciences, School of Medicine, Shinshu University, Matsumoto, Japan; ⁸Division of Hematology, Matsumoto Medical Center, Masumoto Hospital, Matsumoto, Japan; and ⁹Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Akita University, Akita, Japan

Key Points

- Somatic *STAT3* mutations were frequently found in PRCA with or without T-LGLL.
- *STAT3* mutation-positive PRCA patients were less responsive to cyclosporine treatment than mutation-negative patients.

Dysregulation of T-cell-mediated immunity is responsible for acquired pure red cell aplasia (PRCA). Although *STAT3* mutations are frequently detected in patients with T-cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGLL), which is often complicated by PRCA and which is also reported to be associated with acquired aplastic anemia (AA) and myelodysplastic syndrome (MDS), whether *STAT3*-mutated T cells are involved in the pathophysiology of PRCA and other types of bone marrow failure remains unknown. We performed *STAT3* mutation analyses of the peripheral blood mononuclear cells from PRCA patients (n = 42), AA (n = 54), AA-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (AA-PNH; n = 7), and MDS (n = 21) using an allele-specific polymerase chain reaction and amplicon sequencing. *STAT3* mutations were not detected in any of the 82 patients with AA/PNH/MDS but were detected in 43% of the 42 PRCA patients. In all 7 *STAT3*-mutation-positive patients who were studied, the *STAT3* mutations were restricted to sorted CD8⁺ T cells. The prevalence of *STAT3* mutation in idiopathic, thymoma-associated, autoimmune disorder-associated, and T-LGLL-associated PRCA was 33% (5 of 15), 29% (2 of 7), 20% (1 of 5), and 77% (10 of 13), respectively. The *STAT3*-mutation-positive patients were younger (median age, 63 vs 73 years; *P* = .026) and less responsive to cyclosporine (46% [6 of 13] vs 100% [8 of 8]; *P* = .0092) in comparison with *STAT3*-mutation-negative patients. The data suggest that *STAT3*-mutated CD8⁺ T cells may be closely involved in the selective inhibition of erythroid progenitors in PRCA patients.

Introduction

Somatic mutations of *STAT3*, one of the STAT-signaling molecules, are among the most frequent types of genetic alterations in patients with T- or natural killer (NK)-cell lymphoma, especially patients with T-cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGLL),¹ chronic lymphoproliferative disorders of NK cells (CLPD-NK),² aggressive NK-cell leukemia,³ and chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL/L).⁴ Activating mutations in the Src-homology 2 (SH-2) domain of *STAT3* that led to the constitutional phosphorylation of *STAT3* and enhanced transcriptional activity by the JAK/STAT-signaling pathways are considered to be mechanisms of aberrant T-/NK-cell proliferation, based on the *STAT3* mutations in these lymphoid malignancies.^{1,2}



Efficacy and safety of switching to nilotinib in patients with CML-CP in major molecular response to imatinib: results of a multicenter phase II trial (NILSw trial)

Jun Ishikawa¹ · Itaru Matsumura² · Tatsuya Kawaguchi³ · Junya Kuroda⁴ · Hirohisa Nakamae⁵ · Toshihiro Miyamoto⁶ · Ken-ichi Matsuoka⁷ · Hirohiko Shibayama⁸ · Masayuki Hino⁵ · Chikara Hirase² · Tomohiko Kamimura⁹ · Takayuki Shimose¹⁰ · Koichi Akashi⁶ · Yuzuru Kanakura⁸

Received: 25 July 2017 / Revised: 29 December 2017 / Accepted: 12 January 2018 / Published online: 23 January 2018
© The Japanese Society of Hematology 2018

Abstract

We evaluated the efficacy and safety of switching to nilotinib in CML-CP patients who had achieved MMR with continuous detectable BCR-ABL1 transcript levels after long-term imatinib treatment. Patients who had achieved MMR, but not deep molecular response (DMR), after > 18 months from the initiation of imatinib received nilotinib 400 mg twice daily for up to 24 months. BCR-ABL1 transcript levels were assessed every 3 months. Thirty-eight patients with a median age of 57.5 years (range 22–76 years) were evaluated. Twenty-seven patients completed 24 months of nilotinib treatment; 11 discontinued nilotinib due to retraction of consent (three patients), loss of MMR (1), intolerance (3) or AEs (5). Twenty patients [52.6%, (90% CI 38.2–66.7%)] achieved DMR. The cumulative incidence of achieving DMR by the time of 3, 6, 9, 12, 15, 18, and 21 months was 22.9, 37.7, 47.0, 53.7, 53.7, 53.7, and 53.7%, respectively. Adverse events were consistent with those reported in other nilotinib studies. Patients experienced each of the following cardiovascular complications: atrial fibrillation (G2), chest tightness and dyspnea (G1), myocardial infarction (G2) and heart failure (G3) ($n = 1$ for each complication). This study indicates nilotinib achieves strong, rapid induction of DMR for patients who achieved MMR after long-term imatinib therapy.

Keywords Chronic myelogenous leukemia · Deep molecular response · Major molecular response · Imatinib · Nilotinib

Introduction

Imatinib has dramatically improved the prognosis in patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) [1–3]. Today,

the goals of treatment for CML-CP with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are mainly evaluated on monitoring the BCR-ABL1 transcript level with real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) from peripheral blood [4, 5]. International Randomized Study of Interferon versus

✉ Jun Ishikawa
isikawa-ju2@mc.pref.osaka.jp

¹ Department of Hematology, Osaka International Cancer Institute, 3-1-69, Otemae, Chuo-ku, Osaka 541-8567, Japan

² Department of Hematology and Rheumatology, Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka, Japan

³ Department of Hematology and Infectious Diseases, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

⁴ Division of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

⁵ Department of Hematology, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan

⁶ Department of Medicine and Biosystemic Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

⁷ Department of Hematology and Oncology, Okayama University, Okayama, Japan

⁸ Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

⁹ Department of Hematology, Harasanshin Hospital, Fukuoka, Japan

¹⁰ Clinical Research Support Center Kyushu, Fukuoka, Japan



Published in final edited form as:

Cancer Cell. 2018 March 12; 33(3): 386–400.e5. doi:10.1016/j.ccell.2018.01.012.

Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies leukemia-specific dependence on a pre-mRNA metabolic pathway regulated by DCPS

Takuji Yamauchi^{1,2,3}, Takeshi Masuda⁴, Matthew C. Canver⁵, Michael Seiler⁶, Yuichiro Semba², Mohammad Shboul⁷, Mohammed Al-Raqad^{7,8}, Manami Maeda¹, Vivien A. C. Schoonenberg⁵, Mitchel A. Cole⁵, Claudio Macias-Trevino⁵, Yuichi Ishikawa¹, Qiuming Yao⁹, Michitaka Nakano², Fumio Arai³, Stuart H. Orkin⁵, Bruno Reversade⁷, Silvia Buonamici⁶, Luca Pinello⁹, Koichi Akashi^{2,10}, Daniel E. Bauer⁵, and Takahiro Maeda^{1,10,*}

¹Division of Hematology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA

²Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka 812-8582, Japan

³Department of Stem Cell Biology and Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

⁴Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto 862-0973, Japan

⁵Division of Hematology/Oncology, Boston Children's Hospital, Department of Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Stem Cell Institute, Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA

⁶H3 Biomedicine, Inc., Cambridge, MA 02139, USA

⁷Institute of Medical Biology, A *STAR, 8A Biomedical Grove, Singapore 138648, Singapore

⁸Al-Balqa Applied University, Faculty of Science, Al-Salt, 19117, Jordan

⁹Department of Pathology & Center for Cancer Research, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02114, USA

*Corresponding Author and Lead Contact: t_maeda@cancer.med.kyushu-u.ac.jp.

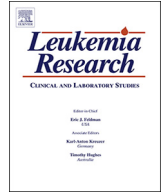
Publisher's Disclaimer: This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

T.Y., M.C.C., L.P., D.E.B. and T.M. designed CRISPR-Cas9 screen experiments. T.Y., Y.S. and T.M. reviewed CRISPR screen data. T.M., M.M., Y.I., Y.S. and M.N. executed CRISPR-CAS9 experiments, cell biology experiments, RNA-Seq, western blot analysis, immunohistochemistry and in vivo mouse studies, supervised by F.A., L.P., S.H.O., K.A., D.E.B. and T.M. T.M. performed mass-spectrometry and analyzed proteomic data. M.S., S.B. Y.S., Q.Y. and L.P. analyzed RNA-Seq data. M.S., M. A. R. and B.R. provided patient data. M.C.C., V.A.C.S., M.A.C. and C.M.T. analyzed CRISPR saturation mutagenesis data, supervised by L.P. and D.E.B. T.Y. and T.M. wrote the manuscript with help from all authors.

DECLARATION OF INTERESTS

The authors declare no competing interests.



Research paper

Differing clinical features between Japanese and Caucasian patients with myelodysplastic syndromes: Analysis from the International Working Group for Prognosis of MDS

Yasushi Miyazaki^{a,*}, Heinz Tuechler^b, Guillermo Sanz^c, Julie Schanz^d, Guillermo Garcia-Manero^e, Francesc Solé^f, John M. Bennett^g, David Bowen^h, Pierre Fenauxⁱ, Francois Dreyfus^j, Hagop Kantarjian^e, Andrea Kuendgen^k, Luca Malcovati^l, Mario Cazzola^l, Jaroslav Cermak^m, Christa Fonatschⁿ, Michelle M. Le Beau^o, Marilyn L. Slovak^p, Valeria Santini^q, Michael Lübbert^r, Jaroslav Maciejewski^s, Sigrid Machherndl-Spandl^t, Silvia M.M. Magalhaes^u, Michael Pfeilstöcker^v, Mikkael A. Sekeres^s, Wolfgang R. Sperr^w, Reinhard Stauder^x, Sudhir Tauro^y, Peter Valent^w, Teresa Vallespi^z, Arjan A. van de Loosdrecht^A, Ulrich Germing^k, Detlef Haase^d, Peter L. Greenberg^B

^a Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

^b L. Boltzmann Institute for Leukemia Research, Vienna, Austria

^c Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain

^d University Medical Center, Clinics of Haematology and Medical Oncology, Göttingen, Germany

^e The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, United States

^f Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Barcelona, Spain

^g James P. Wilmut Cancer Center, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, United States

^h St James's University Hospital, Leeds, United Kingdom

ⁱ Hôpital Avicenne, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP-HP)/University of Paris XIII, Bobigny, France

^j Hôpital Cochin, AP-HP, University of Paris V, Paris, France

^k Heinrich-Heine University Hospital, Dusseldorf, Germany

^l Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Policlinico San Matteo and University of Pavia, Pavia, Italy

^m Institute of Hematology and Blood Transfusion, Praha, Czech Republic

ⁿ Medical University of Vienna, Vienna, Austria

^o University of Chicago Comprehensive Cancer Research Center, Chicago, IL, United States

^p Department of Pathology, University of New Mexico, Albuquerque, NM, United States

^q MDS Unit, Ematologia, AOU Careggi, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italy

^r University of Freiburg Medical Center, Faculty of Medicine, Freiburg, Germany

^s Cleveland Clinic, Cleveland, OH, United States

^t Elisabethinen Hospital, Linz, Austria

^u Federal University of Ceara, Fortaleza, Brazil

^v Hanusch Hospital and Ludwig Boltzmann Cluster Oncology, Vienna, Austria

^w Department of Internal Medicine I, Division of Hematology & Hemostaseology and Ludwig Boltzmann Cluster Oncology, Medical University of Vienna, Austria

^x University Hospital of Innsbruck, Innsbruck, Austria

^y University of Dundee, Dundee, United Kingdom

^z Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^A VU University Medical Center, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

^B Stanford Cancer Institute, Stanford, CA, United States

ARTICLE INFO

Keywords:

Myelodysplastic syndromes

Ethnicity

Clinical features

Survival

ABSTRACT

Clinical features of myelodysplastic syndromes (MDS) could be influenced by many factors, such as disease intrinsic factors (e.g., morphologic, cytogenetic, molecular), extrinsic factors (e.g. management, environment), and ethnicity. Several previous studies have suggested such differences between Asian and European/USA countries. In this study, to elucidate potential differences in primary untreated MDS between Japanese (JPN) and Caucasians (CAUC), we analyzed the data from a large international database collected by the International

* Corresponding author at: Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki, 852-8523, Japan.

E-mail address: y-miyaza@nagasaki-u.ac.jp (Y. Miyazaki).

<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.08.022>

Received 9 April 2018; Received in revised form 7 August 2018; Accepted 31 August 2018

Available online 06 September 2018

0145-2126/ © 2018 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan



Hidehiro Itonaga ^{1,*}, Kazunari Aoki ², Jun Aoki ³, Takayuki Ishikawa ⁴, Ken Ishiyama ⁵, Naoyuki Uchida ⁶, Toru Sakura ⁷, Kazuteru Ohashi ⁸, Mineo Kurokawa ⁹, Yukiyasu Ozawa ¹⁰, Ken-ichi Matsuoka ¹¹, Yukinori Nakamura ¹², Fumihiko Kimura ¹³, Koji Iwato ¹⁴, Yuichiro Nawa ¹⁵, Makoto Hirokawa ¹⁶, Koji Kato ¹⁷, Tatsuo Ichinohe ¹⁸, Yoshiko Atsuta ^{19,20}, Yasushi Miyazaki ^{1,21}

¹ Department of Hematology, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

² Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

³ Department of Hematology, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan

⁴ Department of Hematology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

⁵ Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan

⁶ Department of Hematology, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

⁷ Leukemia Research Center, Saiseikai Maebashi Hospital, Maebashi, Japan

⁸ Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan

⁹ Department of Cell Therapy and Transplantation Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

¹⁰ Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Japan

¹¹ Department of Hematology and Oncology, Okayama University, Okayama, Japan

¹² Third Department of Internal of Medicine, Yamaguchi University School of Medicine, Yamaguchi, Japan

¹³ Division of Hematology, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Tokorozawa, Japan

¹⁴ Department of Hematology, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Bomb Survivors Hospital, Hiroshima, Japan

¹⁵ Division of Hematology, Ehime Prefectural Central Hospital, Matsuyama, Japan

¹⁶ Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

¹⁷ Department of Hematology and Oncology, Children's Medical Center, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Japan

¹⁸ Department of Hematology and Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

¹⁹ Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation, Nagoya, Japan

²⁰ Department of Healthcare Administration, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²¹ Department of Hematology, Atomic Bomb Disease and Hibakusha Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

Article history:

Received 5 September 2017
Accepted 13 November 2017

Key Words:

Chronic myelomonocytic leukemia
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Donor source

A B S T R A C T

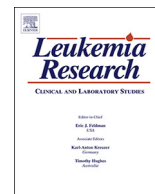
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a curative therapeutic option for patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). We retrospectively compared the post-transplantation outcomes of 159 patients with CMML who underwent allo-HSCT using 4 types of donor sources: HLA-matched related donor graft, unrelated bone marrow (U-BM), unrelated cord blood (U-CB), and HLA-mismatched related donor graft. The median patient age at allo-HSCT was 54 years (range, 16 to 75 years). In multivariate analyses, the use of HLA-matched related donor grafts correlated with better overall survival than U-BM (hazard ratio [HR], 2.05; 95% confidence interval [CI], 1.21 to 3.48; $P = .008$), U-CB (HR, 3.80; 95% CI, 2.07 to 6.95; $P < .001$), or HLA-mismatched related donor grafts (HR, 6.18; 95% CI, 2.70 to 14.15; $P < .001$). Mortality after the relapse or progression of CMML did not significantly differ among the 4 types of donor source. Transplantation-related mortality was highest in recipients of U-CB (HR, 3.32; 95% CI, 1.33 to 8.26; $P = .010$). In patients with CMML, allo-HSCT using an alternative donor may contribute to durable remission; however, further improvements in transplantation-related mortality are required for this type of transplantation.

© 2017 American Society for Blood and Marrow Transplantation.

Financial disclosure: See Acknowledgments on page 846.

* Correspondence and reprint requests: Hidehiro Itonaga, MD, PhD, Department of Hematology, Nagasaki University Hospital, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan.

E-mail address: itonaga-ngs@umin.ac.jp (H. Itonaga).



Research paper

Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study



Akira Matsuda^{a,*}, Hiroshi Kawabata^{b,c}, Kaoru Tohyama^d, Tomoya Maeda^a, Kayano Araseki^e, Tomoko Hata^f, Takahiro Suzuki^{g,h}, Hidekazu Kayanoⁱ, Kei Shimbo^j, Kensuke Usuki^k, Shigeru Chiba^l, Takayuki Ishikawa^m, Nobuyoshi Arimaⁿ, Masaharu Nohgawa^o, Akiko Ohta^p, Yasushi Miyazaki^f, Sinnji Nakao^q, Keiya Ozawa^{g,r}, Shunya Arai^s, Mineo Kurokawa^s, Kinuko Mitani^t, Akifumi Takaori-Kondo^b, the Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes

^a Department of Hemato-Oncology, International Medical Center, Saitama Medical University, Hidaka, Saitama, Japan

^b Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

^c Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa, Japan

^d Department of Laboratory Medicine, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

^e Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, Moroyama, Saitama, Japan

^f Department of Hematology, Atomic Bomb Disease and Hibakusha Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

^g Division of Hematology, Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, Japan

^h Department of Hematology, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara, Kanagawa, Japan

ⁱ School of Medical Technology, Faculty of Health and Medical Care, Saitama Medical University, Hidaka, Saitama, Japan

^j Clinical Laboratory Center, Dokkyo Medical University Hospital, Mibu, Tochigi, Japan

^k Department of Hematology, NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan

^l Department of Hematology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

^m Department of Hematology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Hyogo, Japan

ⁿ Department of Hematology, Medical Research Institute Kitano Hospital, Osaka, Japan

^o Department of Hematology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center, Wakayama, Japan

^p Division of Public Health, Department of Social Medicine, Saitama Medical University Faculty of Medicine, Moroyama, Saitama, Japan

^q Department of Haematology, Faculty of Medicine, Kanazawa University Institutes of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences, Kanazawa, Ishikawa, Japan

^r The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

^s Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

^t Department of Hematology and Oncology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu, Tochigi, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:

Myelodysplastic syndromes
Aplastic anemia
Dysplasia
Myeloblasts
Interobserver concordance

ABSTRACT

The diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) is based on morphology and cytogenetics. However, limited information is currently available on the interobserver concordance of the assessment of dysplastic lineages ($< 10\%$ or $\geq 10\%$ in bone marrow (BM)). The revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) described a new threshold (2%) for BM blasts. However, the interobserver concordance of the categories (0– $\leq 2\%$ and > 2 – $< 5\%$) has limited data. The purpose of the present study was to investigate the assessment of dysplastic lineages and IPSS-R reproducibility. Our study was divided into two Steps. In each Step, the microscopic examinations were performed separately by two morphologists. Regarding the category of BM blasts $\leq 2\%$ and > 2 – $< 5\%$, interobserver agreement was more than ‘moderate’ in all pairs (kappa test: 0.43–0.90). Regarding dysgranulopoiesis (dysG) and dyserythropoiesis (dysE) in BM, interobserver agreement was more than ‘moderate’ in all pairs (kappa test, dysG: 0.45–0.96, dysE: 0.45–0.81). Regarding the category of dysmegakaryopoiesis (dysMgk) in BM, interobserver agreement was more than moderate in 4 out of 5 pairs (kappa test: 0.58–1.00), and was fair for one pair (kappa test: 0.37). We consider that high interobserver concordance may be possible for the BM blast cell count ($\leq 2\%$ or > 2 – $< 5\%$) and dysplasia ($< 10\%$ or $\geq 10\%$) of each lineage.

* Corresponding author at: Department of Hemato-Oncology, International Medical Center, Saitama Medical University, 1397-1 Yamane, Hidaka, Saitama, 350-1298, Japan.
E-mail address: amatsu@saitama-med.ac.jp (A. Matsuda).



Acute myeloid leukemia

Molecular pathogenesis of disease progression in *MLL*-rearranged AML

Shinichi Kotani^{1,2} · Akinori Yoda^{1,3} · Ayana Kon¹ · Keisuke Kataoka¹ · Yotaro Ochi^{1,2} · Yusuke Shiozawa¹ · Cassandra Hirsch⁴ · June Takeda^{1,2} · Hiroo Ueno¹ · Tetsuichi Yoshizato¹ · Kenichi Yoshida¹ · Masahiro M. Nakagawa¹ · Yasuhito Nannya¹ · Nobuyuki Kakiuchi¹ · Takuji Yamauchi^{5,6} · Kosuke Aoki¹ · Yuichi Shiraishi⁷ · Satoru Miyano⁷ · Takahiro Maeda^{5,8} · Jaroslaw P. Maciejewski⁴ · Akifumi Takaori-Kondo² · Seishi Ogawa¹ · Hideki Makishima^{1,4}

Received: 26 January 2018 / Revised: 25 June 2018 / Accepted: 7 August 2018 / Published online: 12 September 2018
© The Author(s) 2018. This article is published with open access

Abstract

Leukemic relapse is frequently accompanied by progressively aggressive clinical course. To understand the molecular mechanism of leukemic relapse, *MLL/AF9*-transformed mouse leukemia cells were serially transplanted in C57BL/6 mice ($N = 96$) by mimicking repeated recurrences, where mutations were monitored by exome sequencing ($N = 42$). The onset of leukemia was progressively promoted with advanced transplants, during which increasing numbers of somatic mutations were acquired ($P < 0.005$). Among these, mutations in *Ptpn11* (p.G60R) and *Braf* (p.V637E) corresponded to those identified in human *MLL*-AML, while recurrent mutations affecting *Msn* (p.R295C) were observed only in mouse but not in human *MLL*-AML. Another mutated gene of interest was *Gnb2* which was reported to be recurrently mutated in various hematological neoplasms. *Gnb2* mutations (p.G77R) were significantly increased in clone size ($P = 0.007$) and associated with earlier leukemia onset ($P = 0.011$). *GNB2* transcripts were significantly upregulated in human *MLL*-AML compared to *MLL*-negative AML ($P < 0.05$), which was supported by significantly increased *Gnb2* transcript induced by *MLL/AF9* overexpression ($P < 0.001$). In in vivo model, both mutation and overexpression of *GNB2* caused leukemogenesis, and downregulation of *GNB2* expression reduced proliferative potential and survival benefit, suggesting a driver role of *GNB2*. In conclusion, alterations of driver genes over time may play an important role in the progression of *MLL*-AML.

These authors contributed equally: Shinichi Kotani, Akinori Yoda, Ayana Kon and Keisuke Kataoka

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41375-018-0253-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

- ✉ Seishi Ogawa
sogawa-ky@umin.ac.jp
- ✉ Hideki Makishima
makishima.hideki.8x@kyoto-u.ac.jp

- ¹ Department of Pathology and Tumor Biology, Kyoto University, Kyoto, Japan
- ² Department of Hematology and Oncology, Kyoto University, Kyoto, Japan
- ³ Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

Introduction

Despite advanced therapeutics, many leukemia patients become refractory to additional therapy, accounting for a major cause of leukemic deaths. Among major human acute myeloid leukemias (AMLs), *MLL*-rearranged AML (*MLL*-AML) is characteristic of poor prognosis due to

- ⁴ Department of Translational Hematology and Oncology Research, Cleveland Clinic, Taussig Cancer Institute, Cleveland, OH, USA
- ⁵ Division of Hematology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- ⁶ Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka, Japan
- ⁷ Laboratory of DNA Information Analysis, Human Genome Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- ⁸ Center for Cellular and Molecular Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-018-04924-z

OPEN

Integrative genomic analysis of adult mixed phenotype acute leukemia delineates lineage associated molecular subtypes

Koichi Takahashi^{1,2,3}, Feng Wang², Kiyomi Morita¹, Yuanqing Yan⁴, Peter Hu⁵, Pei Zhao⁵, Abdallah Abou Zhar¹, Chang Jiun Wu², Curtis Gumbs², Latasha Little², Samantha Tippen², Rebecca Thornton², Marcus Coyle², Marisela Mendoza⁶, Erika Thompson⁶, Jianhua Zhang^{2,7}, Courtney D. DiNardo¹, Nitin Jain¹, Farhad Ravandi¹, Jorge E. Cortes¹, Guillermo Garcia-Manero¹, Steven Kornblau¹, Michael Andreeff¹, Elias Jabbour¹, Carlos Bueso-Ramos⁸, Akifumi Takaori-Kondo³, Marina Konopleva¹, Keyur Patel⁸, Hagop Kantarjian¹ & P. Andrew Futreal²

Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) is a rare subtype of acute leukemia characterized by leukemic blasts presenting myeloid and lymphoid markers. Here we report data from integrated genomic analysis on 31 MPAL samples and compare molecular profiling with that from acute myeloid leukemia (AML), B cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), and T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). Consistent with the mixed immunophenotype, both AML-type and ALL-type mutations are detected in MPAL. Myeloid-B and myeloid-T MPAL show distinct mutation and methylation signatures that are associated with differences in lineage-commitment gene expressions. Genome-wide methylation comparison among MPAL, AML, B-ALL, and T-ALL sub-classifies MPAL into AML-type and ALL-type MPAL, which is associated with better clinical response when lineage-matched therapy is given. These results elucidate the genetic and epigenetic heterogeneity of MPAL and its genetic distinction from AML, B-ALL, and T-ALL and further provide proof of concept for a molecularly guided precision therapy approach in MPAL.

¹Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA. ²Department of Genomic Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA. ³Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8397, Japan. ⁴Department of Biostatistics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA. ⁵Diagnostic Genetics Program, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA. ⁶Department of Genetics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA. ⁷Institute of Applied Cancer Science, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA. ⁸Department of Hematopathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA. These authors contributed equally: Koichi Takahashi, Feng Wang, P. Andrew Futreal. Correspondence and requests for materials should be addressed to K.T. (email: ktakahashi@mdanderson.org) or to P.A.F. (email: afutreal@mdanderson.org)



PAS positivity of erythroid precursor cells is associated with a poor prognosis in newly diagnosed myelodysplastic syndrome patients

Kenta Masuda¹ · Shuichi Shiga¹ · Hiroshi Kawabata^{2,3} · Akifumi Takaori-Kondo³ · Satoshi Ichiyama⁴ · Yasuhiko Kamikubo⁵

Received: 13 December 2017 / Revised: 22 March 2018 / Accepted: 22 March 2018 / Published online: 29 March 2018
© The Japanese Society of Hematology 2018

Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of clonal stem cell disorders characterized by hematopoietic insufficiency. The accurate risk stratification of patients with MDS is essential for selection of appropriate therapies. We herein conducted a retrospective cohort study to examine the prognostic value of periodic acid-Schiff (PAS) reaction-positive erythroblasts in MDS patients. We examined the PAS positivity of the bone marrow erythroblasts of 144 patients newly diagnosed with MDS; 26 (18.1%) of them had PAS-positive erythroblasts, whereas 118 (81.9%) did not. The PAS-positive group showed significantly poorer karyotypes as defined in the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) and higher scores in age-adjusted IPSS-R (IPSS-RA) than the PAS-negative group. Overall survival (OS) and leukemia-free survival (LFS) were also significantly shorter in the PAS-positive group than in the PAS-negative group. Similar results were obtained when only high- and very high risk groups were analyzed using IPSS-RA. This retrospective study suggested that the PAS positivity of erythroblasts is an additional prognostic factor combined with other risk scores for OS and LFS in MDS, and our results may contribute to improved clinical decision-making and rapid risk stratification.

Keywords PAS-positive erythroblasts · Myelodysplastic syndrome · Prognosis · International Prognostic Scoring System · Revised International Prognostic Scoring System

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12185-018-2443-1>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Yasuhiko Kamikubo
kamikubo.yasuhiko.7u@kyoto-u.ac.jp

¹ Department of Clinical Laboratory, Kyoto University Hospital, Shogoin Kawahara-cho 54, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606-8507, Japan

² Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, Uchinadamachi Daigaku 1-1, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan

³ Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Yoshida Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606-8501, Japan

⁴ Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Yoshida Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606-8501, Japan

⁵ Human Health Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Shogoin Kawahara-cho 53, Syogoin, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606-8507, Japan

Introduction

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of clonal stem cell disorders characterized by peripheral cytopenia and dysplastic changes in bone marrow cells and is associated with a high risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML) [1]. The annual incidence of MDS is 3–5/100,000, with age-specific rates increasing to > 20/100,000 among individuals older than 70 years of age [2]. It is important to assess the disease risk at diagnosis using established prognostic scoring systems in order to estimate prognoses and make decisions including whether aggressive treatments, such as chemotherapy and potentially curative allogeneic hematopoietic cell transplantation, are needed [3, 4]. To date, various risk assessment systems have been proposed, among which the first widely adopted model was the International Prognostic Scoring System (IPSS). In IPSS, cytogenetic subgroups, marrow blast percentages, and the extent of cytopenia are incorporated into assessments of disease risk in primary untreated MDS patients [5]. The revised IPSS

Prognostic factors of Erdheim–Chester disease: a nationwide survey in Japan

Takashi Toya,^{1*} Mizuki Ogura,^{1*} Kazuhiro Toyama,² Akihide Yoshimi,¹ Aya Shinozaki-Ushiku,³ Akira Honda,¹ Kenjiro Honda,⁴ Noriko Hosoya,⁵ Yukako Murakami,⁶ Hiroyuki Kawashima,⁷ Yasuhito Nannya,¹ Shunya Arai,¹ Fumihiko Nakamura,¹ Yusuke Shinoda,⁸ Masaomi Nangaku,⁴ Kiyoshi Miyagawa,⁵ Masashi Fukayama,³ Akiko Moriya-Saito,⁹ Ichiro Katayama,⁶ Takashi Ogura¹⁰ and Mineo Kurokawa^{1,2}

¹Department of Hematology & Oncology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo; ²Department of Cell Therapy and Transplantation Medicine, The University of Tokyo Hospital; ³Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo; ⁴Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine; ⁵Laboratory of Molecular Radiology, Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo; ⁶Department of Dermatology, Osaka University Graduate School of Medicine; ⁷Division of Orthopedic Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences; ⁸Department of Rehabilitation Medicine Graduate School of Medicine, The University of Tokyo; ⁹Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Aichi and ¹⁰Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, Yokohama, Japan

*TT and MO contributed equally to this work

ABSTRACT

Erdheim–Chester disease is a rare histiocytosis with insufficient clinical data. To clarify the clinical features and prognostic factors of Erdheim–Chester disease, we conducted a nationwide survey to collect the detailed data of 44 patients with Erdheim–Chester disease in Japan. The median age of onset of the participants was 51 (range: 23–76) years, and the median number of involved organs per patient was 4 (range: 1–11). The existence of central nervous system disease was correlated with older age ($P=0.033$), the presence of cardiovascular lesions ($P=0.015$), and an increased number of involved organs ($P=0.0042$). The median survival from the onset was 10.4 years, and >3.0 mg/dL C-reactive protein level at onset was associated with worse outcome (median survival, 14.6 vs. 7.4 years; $P=0.0016$). In a multivariate analysis, age >60 years (hazard ratio, 25.9; 95% confidence interval, 2.82–237; $P=0.0040$) and the presence of digestive organ involvement (hazard ratio, 4.74; 95% confidence interval, 1.05–21.4; $P=0.043$) were correlated with worse survival. Fourteen patients had available histological samples of Erdheim–Chester disease lesions. *BRAFV600E* mutation was detected in 11 patients (78%) by Sanger sequencing. A correlation between *BRAF* mutation status and clinical factors was not observed. Our study revealed that age and digestive organ involvement influence the outcome of Erdheim–Chester disease patients, and an inflammatory marker, such as C-reactive protein, might reflect the activity of this inflammatory myeloid neoplasm.

Introduction

Erdheim–Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans histiocytosis that was first reported by Jakob Erdheim and William Chester in 1930.¹ The number of reports has drastically increased recently, perhaps due to the increased recognition of the disease, and approximately 650–1000 cases have been reported.^{2–4} ECD typically develops among middle-aged males, and bilateral cortical osteosclerosis occurs in more than 95% of ECD patients.⁵ Furthermore, some patients experience involvements of the central nervous system (CNS), cardiovascular system, and various other organs.^{6,7}



Haematologica 2018
Volume 103(11):1815-1824

Correspondence:

kurokawa-tyk@umin.ac.jp

Received: February 8, 2018.

Accepted: July 4, 2018.

Pre-published: July 5, 2018.

doi:10.3324/haematol.2018.190728

Check the online version for the most updated information on this article, online supplements, and information on authorship & disclosures: www.haematologica.org/content/103/11/1815

©2018 Ferrata Storti Foundation

Material published in *Haematologica* is covered by copyright. All rights are reserved to the Ferrata Storti Foundation. Use of published material is allowed under the following terms and conditions:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>.

Copies of published material are allowed for personal or internal use. Sharing published material for non-commercial purposes is subject to the following conditions:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>, sect. 3. Reproducing and sharing published material for commercial purposes is not allowed without permission in writing from the publisher.





Comparison of blast percentage calculated based on bone marrow all nucleated cells and non-erythroid cells in myelodysplastic syndromes with erythroid hyperplasia

Kiyomi Mashima¹ · Takashi Ikeda¹ · Shin-ichiro Kawaguchi¹ · Yumiko Toda¹ · Shoko Ito¹ · Shin-ichi Ochi¹ · Takashi Nagayama¹ · Kento Umino¹ · Daisuke Minakata¹ · Hirofumi Nakano¹ · Ryoko Yamasaki¹ · Kaoru Morita¹ · Yasufumi Kawasaki¹ · Miyuki Sugimoto¹ · Yuko Ishihara¹ · Masahiro Ashizawa¹ · Chihiro Yamamoto
Shin-ichiro Fujiwara¹ · Kaoru Hatano¹ · Kazuya Sato¹ · Iekuni Oh¹ · Ken Ohmine¹ · Kazuo Muroi¹ · Yoshinobu Kanda¹

Received: 7 September 2018 / Accepted: 15 November 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

It is controversial whether blast percentage based on all nucleated cells (ANC) or non-erythroid cells (NEC) more accurately reflects the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes (MDS). We considered that the impact of blast percentage on survival should be similar in MDS with erythroid hyperplasia (MDS-E) and MDS with no erythroid hyperplasia (MDS-NE), and from this perspective, we retrospectively analyzed 322 patients, including 44 with MDS-E and 278 with MDS-NE. Overall survival was similar between the MDS-E and MDS-NE groups ($P = 0.94$). In a subgroup of patients with bone marrow (BM) blasts of $< 5\%$, no difference in survival was found between MDS-E and MDS-NE by either calculation method. However, in patients with a blast percentage between 5 and 10%, a significant difference in survival was observed only when the blast percentage in MDS-E was calculated from ANC ($P < 0.001$ by ANC and $P = 0.66$ by NEC). A similar result was observed when we analyzed the remaining patients with higher blasts together with those with blasts between 5 and 10%. These results suggest that the calculation of the BM blast percentage based on NEC in MDS-E provides a blast percentage value with a clinical impact consistent with that in MDS-NE.

Keywords Myelodysplastic syndromes (MDS) · Erythroid hyperplasia · Non-erythroid cells (NEC) · Acute myeloid leukemia (AML)

Introduction

Myelodysplastic syndromes (MDS) are heterogeneous hematopoietic stem cell disorders characterized by ineffective hematopoiesis resulting in cytopenia and the risk of progression to acute myeloid leukemia (AML) [1, 2]. Treatment strategies for MDS are usually decided upon

based on a prognostic scoring system that includes the percentage of bone marrow (BM) blasts, genetic abnormalities, and peripheral cytopenia [3–6]. Therefore, the accurate estimation of BM blasts is important.

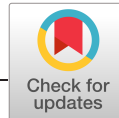
In the new World Health Organization (WHO) 2016 classification, the bone marrow blast percentage in MDS is calculated based on all nucleated cells (ANC) regardless of the percentage of erythroid cells. However, some recent reports have suggested that calculation of the blast percentage based on non-erythroid cells (NEC) more accurately reflects the prognosis of MDS with erythroid hyperplasia (MDS-E) than that based on ANC [7, 8]. Thus, the method for calculating BM blasts is still controversial.

We considered that the impact of blast percentage on prognosis should be similar in MDS-E and MDS with no erythroid hyperplasia (MDS-NE). From this perspective, in this study, we classified patients according to the

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00277-018-3560-x>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Yoshinobu Kanda
ycanda-tky@umin.ac.jp

¹ Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke-shi, Tochigi-ken 329-0498, Japan



Induction chemotherapy followed by allogeneic HCT versus upfront allogeneic HCT for advanced myelodysplastic syndrome: A propensity score matched analysis

Takaaki Konuma¹ | Yoshimitsu Shimomura² | Yukiyasu Ozawa³ | Yasunori Ueda⁴ | Naoyuki Uchida⁵ | Makoto Onizuka⁶ | Megumi Akiyama⁷ | Takehiko Mori⁸ | Hirohisa Nakamae⁹ | Yuju Ohno¹⁰ | Souichi Shiratori¹¹ | Yasushi Onishi¹² | Yoshinobu Kanda¹³ | Takahiro Fukuda¹⁴ | Yoshiko Atsuta^{15,16} | Ken Ishiyama¹⁷ | Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

¹Department of Hematology/Oncology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

²Department of Hematology, Kobe City Hospital Organization, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

³Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya, Japan

⁴Department of Hematology and Oncology, Kurashiki Central Hospital, Kurashiki, Japan

⁵Department of Hematology, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

⁶Department of Hematology and Oncology, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan

⁷Hematology Division, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

⁸Division of Hematology, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁹Hematology, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan

¹⁰Department of Internal Medicine, Kitakyushu Municipal Medical Center, Kitakyushu, Japan

¹¹Department of Hematology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan

¹²Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

¹³Division of Hematology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan

¹⁴Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Centre Hospital, Tokyo, Japan

Abstract

To reduce post-transplant relapse, acute myeloid leukemia (AML) type remission induction chemotherapy has been attempted to reduce disease burden before allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in patients with advanced myelodysplastic syndrome (MDS). However, the efficacy of induction chemotherapy before HCT is unclear. We retrospectively analyzed the Japanese registration data of 605 adult patients, who had received allogeneic HCT for advanced MDS between 2001 and 2016, to compare the post-transplant relapse between patients who received induction chemotherapy followed by allogeneic HCT and those who received upfront HCT. Propensity score matching identified 230 patients from each cohort. There were no significant differences in overall survival and non-relapse mortality between the two groups. The cumulative incidence of relapse was significantly higher in patients who received induction chemotherapy than those who received upfront HCT. In the subgroup analyses, upfront HCT had a significantly reduced relapse incidence among patients with poor cytogenetics, those with higher international prognostic scoring system at diagnosis, and those who received reduced-intensity conditioning. Our results suggested that AML type remission induction chemotherapy before HCT did not improve post-transplant relapse and survival for adult patients with advanced MDS. Upfront HCT is preferable for patients with a poor karyotype.

KEYWORDS

myelodysplastic syndrome, allogeneic hematopoietic cell transplantation, induction chemotherapy, cytoreductive treatment, relapse, propensity score matched analysis



Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia

Motoharu Hamada¹ · Sayoko Doisaki¹ · Yusuke Okuno² · Hideki Muramatsu¹ · Asahito Hama¹ · Nozomu Kawashima¹ · Atsushi Narita¹ · Nobuhiro Nishio^{1,2} · Kenichi Yoshida³ · Hitoshi Kanno⁴ · Atsushi Manabe⁵ · Takashi Taga⁶ · Yoshiyuki Takahashi¹ · Satoru Miyano^{7,8} · Seishi Ogawa³ · Seiji Kojima¹

Received: 26 March 2018 / Revised: 14 June 2018 / Accepted: 14 June 2018 / Published online: 23 June 2018
© The Japanese Society of Hematology 2018

Abstract

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) is a heterogeneous group of rare congenital disorders characterized by ineffective erythropoiesis and dysplastic changes in erythroblasts. Diagnosis of CDA is based primarily on the morphology of bone marrow erythroblasts; however, genetic tests have recently become more important. Here, we performed genetic analysis of 10 Japanese patients who had been diagnosed with CDA based on laboratory findings and morphological characteristics. We examined 10 CDA patients via central review of bone marrow morphology and genetic analysis for congenital bone marrow failure syndromes. Sanger sequencing for *CDANI*, *SEC23B*, and *KLF1* was performed for all patients. We performed whole-exome sequencing in patients without mutation in these genes. Three patients carried pathogenic *CDANI* mutations, whereas no *SEC23B* mutations were identified in our cohort. WES unexpectedly identified gene mutations known to cause congenital hemolytic anemia in two patients: canonical *G6PD* p.Val394Leu mutation and *SPTAI* p.Arg28His mutation. Comprehensive genetic analysis is warranted for more effective diagnosis of patients with suspected CDA.

Keywords Congenital dyserythropoietic anemia · Congenital hemolytic anemia · Whole-exome analysis

Introduction

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) is a heterogeneous group of rare congenital disorders characterized by ineffective erythropoiesis and dysplastic changes in erythroblasts. CDA is originally classified into three major types on the basis of morphological findings [1], and most patients exhibit CDA type I (CDA I) or CDA type II (CDA II). CDA has mainly been reported in Western European and Middle-Eastern countries and very few cases have been published from East Asian countries [2–4]. The clinical diagnosis of CDA is primarily based on the laboratory findings of ineffective erythropoiesis and the characteristic morphology of erythroblasts in the bone marrow (BM) [5]. Specific diagnostic tests, including the acid serum lysis test using ABO-compatible sera or the abnormality of bands 3 and 4.5 shown using sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, are not available except in specialized diagnostic centers for CDA. However, 80–90% of patients with CDA I or CDA II carry causative mutations in *CDANI* or *SEC23B*, respectively [6], which have increased the significance of genetic tests in the diagnosis of CDA. In the present study,

✉ Seiji Kojima
kojimas@med.nagoya-u.ac.jp

- 1 Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, Japan
- 2 Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan
- 3 Department of Pathology and Tumor Biology, Kyoto University, Kyoto, Japan
- 4 Department of Transfusion Medicine and Cell Processing, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan
- 5 Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan
- 6 Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan
- 7 Laboratory of DNA Information Analysis, Human Genome Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- 8 Laboratory of Sequence Analysis, Human Genome Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan



Myelodysplastic syndrome

A germline *HLTF* mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination

Kensuke Takaoka¹ · Masahito Kawazu² · Junji Koya¹ · Akihide Yoshimi¹ · Yosuke Masamoto¹ · Hiroaki Maki¹ · Takashi Toya¹ · Takashi Kobayashi¹ · Yasuhito Nannya¹ · Shunya Arai¹ · Toshihide Ueno³ · Hironori Ueno⁴ · Kenshi Suzuki⁵ · Hironori Harada⁶ · Atsushi Manabe⁷ · Yasuhide Hayashi⁸ · Hiroyuki Mano^{3,9} · Mineo Kurokawa¹

Received: 9 July 2018 / Revised: 27 November 2018 / Accepted: 27 December 2018
© Springer Nature Limited 2019

Abstract

Although several causal genes of familial myelodysplastic syndromes (MDS) have been identified, the genetic landscape and the molecular pathogenesis are not totally understood. To explore novel driver genes and their pathogenetic significance, we performed whole-exome sequence analysis of four individuals from a familial MDS pedigree and 10 candidate single-nucleotide variants (*C9orf43*, *CYP7B1*, *EFHB*, *ENTPD7*, *FAM160B2*, *HELZ2*, *HLTF*, *INPP5J*, *ITPKB*, and *RYK*) were identified. Knockdown screening revealed that *Hltf* downregulation enhanced colony-forming capacity of primary murine bone marrow (BM) stem/progenitor cells. γ H2AX immunofluorescent staining assay revealed increased DNA damage in a human acute myeloid leukemia (AML) cell line ectopically expressing HLTF E259K, which was not observed in cells expressing wild-type HLTF. Silencing of *HLTF* in human AML cells also led to DNA damage, indicating that *HLTF* E259K is a loss-of-function mutation. Molecularly, we found that an E259K mutation reduced the binding capacity of HLTF with ubiquitin-conjugating enzymes, methanesulfonate sensitive 2 and ubiquitin-conjugating enzyme E2N, resulting in impaired polyubiquitination of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in *HLTF* E259K-transduced cells. In summary, our results indicate that a familial MDS-associated *HLTF* E259K germline mutation induces accumulation of DNA double-strand breaks, possibly through impaired PCNA polyubiquitination.

These authors contributed equally: Kensuke Takaoka, Masahito Kawazu

Supplementary information The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41375-019-0385-0>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Mineo Kurokawa
kurokawa-ty@umin.ac.jp

- 1 Department of Hematology and Oncology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- 2 Department of Medical Genomics, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- 3 Department of Cellular Signaling, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- 4 Department of Hematology, Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

Introduction

The myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of clonal disorders of hematopoietic stem cells, characterized by bone marrow (BM) dysplasia and ineffective hematopoiesis [1, 2]. Previous comprehensive mutational analyses uncovered the genetic landscape of sporadic MDS, including frequent alterations in *Tet methylcytosine dioxygenase 2 (TET2)*, *splicing factor 3b subunit 1 (SF3B1)*, *additional sex combs like 1, transcriptional*

- 5 Department of Hematology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan
- 6 School of Life Sciences, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo, Japan
- 7 Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan
- 8 Department of Hematology/Oncology, Gunma Children's Medical Center, Gunma, Japan
- 9 National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan

Utility of nintedanib for severe idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center retrospective study

Mitsuhiro Abe¹
Kenji Tsushima^{1,2}
Masashi Sakayori¹
Kenichi Suzuki¹
Jun Ikari¹
Jiro Terada¹
Koichiro Tatsumi¹

¹Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chuo-ku, Chiba city, Chiba 260-8670, Japan; ²Department of Pulmonary Medicine, International University of Health and Welfare, School of Medicine, Narita city, Chiba 286-8686, Japan

Introduction: The INPULSIS-ON trial demonstrated that nintedanib reduced decline in forced vital capacity (FVC) and low pulmonary function (%FVC < 50%) of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). However, there is no sufficient evidence in real world.

Objectives: Reveal the utility and adverse events of nintedanib for severe IPF patients.

Methods: This was a single-center retrospective study. Patients who met the eligibility criteria of the INPULSIS trial (%FVC ≥ 50%; %D_{LCO} [diffusing capacity of the lung carbon monoxide % predicted] ≥ 30%) were classified as Mild to Moderate Group (n = 34); patients who did not meet the criteria were classified as Severe Group (n=17).

Results: The body mass index (24.7 ± 3.4 vs 22.4 ± 3.6 kg/m²; *P* = 0.021) were significantly low in Severe Group. Main adverse events (diarrhea, nausea, liver disorder, and acute exacerbation) tended to be more in Severe Group than in Mild to Moderate Group; however, the difference was not significant (*P* = 0.76, 0.14, 0.18, and 0.67, respectively). The continuation rates over 12 months tended to be higher in Mild to Moderate Group than in Severe Group (77% vs 44%; *P* = 0.027). Log-rank test revealed that the prognosis was significantly better in Mild to Moderate Group than in Severe Group (*P* = 0.014). In the Severe Group, patients who were able to continue nintedanib for more than 3 months had significantly better prognosis compared to those who could not (*P* = 0.007).

Conclusion: The benefit from nintedanib was reduced in patients in Severe Group when compared to those in Mild to Moderate Group; however, the prognosis is expected to improve with control of side effects and long-term administration. It is more important to control the side effects in Severe Group.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib, triple tyrosine kinase inhibitor, INPULSIS trials, forced vital capacity

Introduction

IPF is a chronic progressive interstitial pneumonia.¹ It has been reported that an average survival time of IPF is 2–3 years after diagnosis, and the prognosis of IPF is as poor as many types of cancers.^{2–4} The pulmonary function test is important for evaluation of the severity of IPF. The FVC and D_{LCO} have also been reported to be important prognostic factors of IPF patients.^{2,5–7}

Nintedanib is a tyrosine-kinase inhibitor and targets vascular endothelial growth factor receptors, fibroblast growth factor receptors, and platelet-derived growth factor receptors.^{8,9} In the most recent international clinical practice guidelines, nintedanib received a conditional recommendation for the treatment of IPF.¹⁰ The TOMORROW trial (nintedanib Phase II clinical trial)¹¹ and INPULSIS-1/2 trial

Correspondence: Mitsuhiro Abe
Department of Respiriology,
Graduate School of Medicine,
Chiba University, 1-8-1 Inohana Chuo-ku
Chiba 260-8670, Japan
Tel +81 43 226 2576
Fax +81 43 226 2176
Email mthrsngm@chiba-u.jp

REVIEW ARTICLE

Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment

Masayuki Kobayashi  | Arinobu Tojo

Division of Molecular Therapy, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Correspondence

Arinobu Tojo, Division of Molecular Therapy, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

Email: a-tojo@ims.u-tokyo.ac.jp

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare systemic disorder characterized by the accumulation of CD1a+/Langerin+ LCH cells and wide-ranging organ involvement. Langerhans cell histiocytosis was formerly referred to as histiocytosis X, until it was renamed in 1987. Langerhans cell histiocytosis β was named for its morphological similarity to skin Langerhans cells. Studies have shown that LCH cells originate from myeloid dendritic cells rather than skin Langerhans cells. There has been significant debate regarding whether LCH should be defined as an immune disorder or a neoplasm. A breakthrough in understanding the pathogenesis of LCH occurred in 2010 when a gain-of-function mutation in *BRAF* (V600E) was identified in more than half of LCH patient samples. Studies have since reported that 100% of LCH cases show ERK phosphorylation, indicating that LCH is likely to be a clonally expanding myeloid neoplasm. Langerhans cell histiocytosis is now defined as an inflammatory myeloid neoplasm in the revised 2016 Histiocyte Society classification. Randomized trials and novel approaches have led to improved outcomes for pediatric patients, but no well-defined treatments for adult patients have been developed to date. Although LCH is not fatal in all cases, delayed diagnosis or treatment can result in serious impairment of organ function and decreased quality of life. This study summarizes recent advances in the pathophysiology and treatment of adult LCH, to raise awareness of this “orphan disease”.

KEYWORDS

adult, histiocytosis, Langerhans cell, mitogen-activated protein kinase, proto-oncogene protein BRAF

1 | OVERVIEW OF LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

The Langerhans cell was first described by Paul Langerhans Jr. in 1868.¹ The first definitive case of Langerhans cell histiocytosis (LCH) was reported in 1893 by Alfred Hand.² The patient was a 3-year-old boy with polyuria, exophthalmos, and hepatosplenomegaly; similar cases were reported by Henry Christian and Arthur Schuller.^{3,4} The disease was named Hand-Schuller-Christian disease. Based on similar histopathological patterns, Hand-Schuller-Christian disease,

Letterer-Siwe disease, and eosinophilic granuloma were unified as histiocytosis X in 1953 and renamed LCH in 1985.⁵ Histopathologically, LCH is generally defined by CD1a+/Langerin+ Langerhans-like cells. The specific origin of LCH cells has yet to be identified. The incidence of LCH is reported to be 3-5/million; the majority of patients are children younger than 3 years and the incidence in adults is approximately 1-2/million.⁶ Incidence appears to be higher in Caucasians in northern European countries, and lower in Asia and Africa.⁷

The clinical manifestation of LCH varies from a single-organ disease that could spontaneously go into remission, to a systemic

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

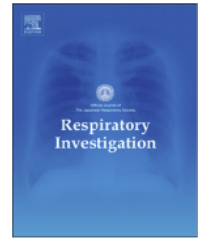
© 2018 The Authors. *Cancer Science* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Investigation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Case report

Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation bridged living-donor lung transplantation for rapid progressive respiratory failure with pleuroparenchymal fibroelastosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation



Ayako Shimada^a, Jiro Terada^{a,*}, Kenji Tsushima^a, Yoshihisa Tateishi^b, Ryuzo Abe^b, Shigeto Oda^b, Motomu Kobayashi^c, Masaomi Yamane^e, Takahiro Oto^{d,e}, Koichiro Tatsumi^a

^aDepartment of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba City, Chiba 260-8670, Japan

^bDepartment of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba City, Chiba 260-8670, Japan

^cDepartment of Anesthesiology and Resuscitology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

^dDepartment of Organ Transplant Center, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

^eDepartment of Cancer and Thoracic Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 July 2017

Received in revised form

12 December 2017

Accepted 27 December 2017

Available online 12 February 2018

ABSTRACT

Cases of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) bridged lung transplantation (LTx) are rare in Japan because an allocation system to prioritize patients based on urgency remains to be established. For critically ill patients who cannot wait for a brain-dead donor LTx, ECMO bridge to living-donor LTx may be the only practical option. A 21-year-old woman with pleuroparenchymal fibroelastosis after hematopoietic stem cell transplantation was admitted to our hospital with rapidly progressive respiratory failure. She was waitlisted for 6 months before admission, but veno-venous ECMO was initiated. She was

*Corresponding author. Fax: +043 226 2176.

E-mail addresses: romanholiday52@yahoo.co.jp (A. Shimada), jirotera@chiba-u.jp (J. Terada), tsushimakenji@yahoo.co.jp (K. Tsushima), tate1@ba.mbn.or.jp (Y. Tateishi), ryuzoabe@chiba-u.jp (R. Abe), odas@faculty.chiba-u.jp (S. Oda), kobay-m@cc.okayama-u.ac.jp (M. Kobayashi), yamane-m@cc.okayama-u.ac.jp (M. Yamane), oto@md.okayama-u.ac.jp (T. Oto), tatsumi@faculty.chiba-u.jp (K. Tatsumi).



Case report

Tocilizumab-effective multicentric Castleman's disease with infiltration of eosinophil and IgG₄-positive plasma cells: A case report

Yusuke Katsumata, MD^{a,*}, Jun Ikari, MD^a, Nozomi Tanaka, MD^a, Mitsuhiro Abe, MD^a, Kenji Tsushima, MD^a, Yoko Yonemori, MD^b, Koichiro Tatsumi, MD^a

^a Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan

^b Department of Diagnostic Pathology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan

A B S T R A C T

A 67-year-old woman with fever and cough was diagnosed with eosinophilic pneumonia because of eosinophilia and increased eosinophil levels in the bronchoalveolar lavage fluid and transbronchial biopsy lung specimens. However, prednisolone therapy at a previous hospital was ineffective. Histological findings from thoracoscopic lung and lymph node biopsies were consistent with multicentric Castleman's disease (MCD). Since specimens also showed prominent eosinophil and IgG₄-positive plasma cell infiltration, it was difficult to distinguish IgG₄-related disease (IgG₄-RD) from MCD. Administration of prednisolone plus tocilizumab improved the symptoms and lung lesions, and prednisolone administration was successfully reduced and then terminated. The present case highlights the difficulty in diagnosing MCD and IgG₄-RD, and suggests that combined administration of tocilizumab and prednisolone might be effective in such a case.

1. Introduction

Multicentric Castleman's disease (MCD) is a benign lymphoproliferative disorder presenting with multiple enlarged lymph nodes associated with plasma cell invasion, and is characterized by polyclonal hypergammaglobulinemia due to IL-6 overproduction [1,2]. IgG₄-related disease (IgG₄-RD) is a novel disease entity characterized by high serum IgG₄ levels and tissue infiltration of IgG₄-producing plasma cells, and occasionally by eosinophilia and tissue eosinophil infiltration [3]. Since these diseases exhibit similar pathological findings, it can be difficult to differentiate MCD from IgG₄-RD [4–6]. Here, we report a tocilizumab-effective case that was initially diagnosed with eosinophilic pneumonia (EP), but was later diagnosed with MCD, with difficulty in excluding IgG₄-RD.

2. Case report

A 67-year-old woman with fever and cough was referred to a general hospital. A chest computed tomography (CT) scan revealed mediastinal lymphadenopathy and ground glass opacities in both lung fields. Initial blood examinations revealed a white blood cell (WBC)

count of 11700/μL and an eosinophil count of 2925/μL. Cellular analysis of the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) revealed 12.5% eosinophils. Histological findings from transbronchial lung biopsy (TBLB) specimens showed eosinophilic infiltration (5 cells/high-powered field [HPF]) (Fig. 1a). The patient was initially diagnosed with eosinophilic pneumonia, and oral prednisolone (PSL) was started at 30 mg/day. Thereafter, the ground glass opacities partially disappeared, and PSL was reduced to 10 mg/day. However, infiltrative opacities started appearing in the right middle lobe and the left lingula segment in chest CT. The patient was referred to our department for further examination.

Her medical history included steroid diabetes mellitus, surgery for extra-uterine pregnancy at the age of 30 years, and retinal detachment surgery at the age of 53. She had smoked four cigarettes a day for 20 years. She was receiving PSL 10 mg/day (prescribed for EP by the previous doctor), famotidine 20 mg/day, carbocysteine 1500 mg/day, and insulin lispro (8 U/day) for steroid diabetes mellitus. Her body temperature was 35.9 °C and her oxygen saturation was 98% on room air. Fine crackles were heard in the bilateral lower lungs, without wheezing. Superficial lymph nodes and submandibular glands were not palpable. She had no obvious symptoms of dry eyes, dry mouth, eruption, or numbness in the extremities.

Abbreviations: BALF, bronchoalveolar lavage fluid; CRP, C-reactive protein; CT, computed tomography; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EP, eosinophilic pneumonia; HPF, high-powered field; IgG₄-RD, IgG₄-related disease; MCD, multicentric Castleman's disease; PSL, prednisolone; TBLB, transbronchial lung biopsy; UCD, unicentric Castleman's disease; WBC, white blood cell

* Corresponding author. Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku Chiba 260-8670, Japan.

E-mail address: ahna4462@chiba-u.jp (Y. Katsumata).

<https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.06.001>

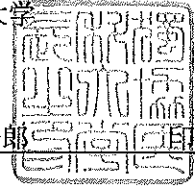
Received 12 May 2018; Received in revised form 1 June 2018; Accepted 1 June 2018

2213-0071/© 2018 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

平成31年4月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 獨協医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 吉田 謙一郎



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 三谷 絹子 (ミタニ キヌコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学医科学研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	獨協医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

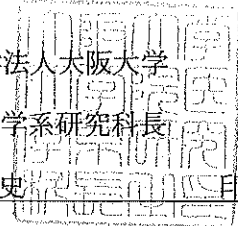
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 金田 安史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 教授
(氏名・フリガナ) 金倉 譲 ・ カナクラ ユズル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 医薬保健研究域医学系・教授

（氏名・フリガナ） 中尾 眞二・ナカオ シンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （有の場合はその内容： 継続的モニタリングを行う。)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

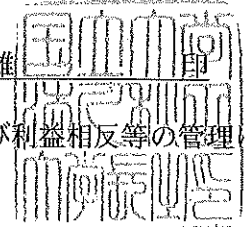
平成31年3月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山本 文雄



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 廣川 誠 (ヒロカワ マコト)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	秋田大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

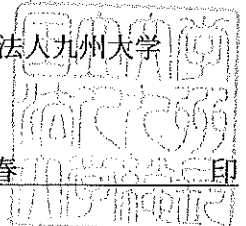
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口(checkbox)にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人九州大学
 所属研究機関長 職名 総長
 氏名 久保 千春 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究院・教授
（氏名：フリガナ）赤司 浩一（アカシ コウイチ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

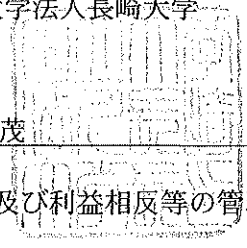
平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）原爆後障害医療研究所・教授
（氏名・フリガナ）宮崎 泰司・ミヤザキ ヤスシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

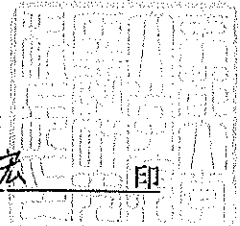
31年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井一宏 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科 血液・腫瘍内科学 教授
(氏名・フリガナ) 高折 晃史 タカオリ アキフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学 医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 4 月 3 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真

印

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授

(氏名・フリガナ) 黒川 峰夫・クロカワ ミネオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北里大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 智夫



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 血液内科学単位 教授

(氏名・フリガナ) 鈴木 隆浩・スズキ タカヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北里大学医学部・病院 観察・疫学研究審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

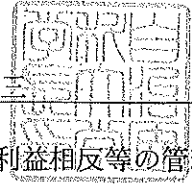
平成31年3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 神田 善伸 ・ カンダ ヨシノブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学附属さいたま医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖路加国際大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 福井 次矢

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 聖路加国際病院 医長
 (氏名・フリガナ) 真部 淳 (マナベ アツシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	聖路加国際大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	聖路加国際大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 准教授
(氏名・フリガナ) 太田 晶子 (オオタ アキコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 医科学研究所 ・ 教授

（氏名・フリガナ） 東條 有伸 ・ トウジョウ アリノブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。

・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3 月 26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛史

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究院・教授

（氏名・フリガナ） 巽 浩一郎・タツミ コウイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 2月 27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構
近畿中央呼吸器センター
所属研究機関長 職名 院長
氏名 林 清二 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 特発性造血障害に関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名） 臨床研究センター・センター長
（氏名・フリガナ） 井上 義一・イノウエ ヨシカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。