

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

研究代表者 三谷 絹子 獨協医科大学 血液・腫瘍内科・教授

## 研究要旨

本研究班では、再生不良性貧血、赤芽球癆、溶血性貧血（主に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する。令和4年度は、本研究班のII期3年目にあたるため、「再生不良性貧血」、「赤芽球癆」、「自己免疫性溶血性貧血」、「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、「骨髄異形成症候群」、「輸血後鉄過剰症」、「骨髄線維症」の各「診療の参照ガイド」の改訂を行った。本「診療の参照ガイド」は、日本血液学会診療委員会による査読を受けている。令和4年改訂版は近日中に、本研究班のホームページ上で公表する予定である。

再生不良性貧血（AA）の領域では、①HLA(-)血球陽性例の長期予後解析と②免疫病態解析を行った。①の解析の結果、HLA(-)白血球はAA患者において、免疫抑制療法に対する高反応性だけでなく、クローン性造血異常への進展が起こりにくいことを示す予後良好因子であることが明らかになった。②の解析では、シクロスポリンA依存性のHLA-DR15陽性AA患者においてHLA-DRの欠失が高頻度に見られたことから、これらの患者においては、HLA-DR15が提示する自己抗原特異的CD4陽性T細胞によって造血幹前駆細胞が持続的に攻撃されていることが強く示唆された。末梢血造血幹前駆細胞におけるHLA-DRの発現を調べることは、シクロスポリンAを中止できるか否かの判断に役立つ可能性がある。また、診療の参照ガイド令和4年改訂版作成のために、ワーキンググループを新たに立ち上げた。トロンボポエチン受容体作動薬の実臨床導入後、選択肢が増えたことで治療方針の選択に苦慮する例が増えてきたことを踏まえて、10個のCQの設定とそれに対する推奨・解説の作成を行った。一方、トロンボポエチン受容体作動薬の導入以後の本邦におけるAA症例の臨床情報を集積し、治療実態及び予後を把握することを目的としたAAの登録事業「難病プラットフォーム 再生不良性貧血の症例登録・追跡調査研究」の研究計画書が作成され、研究代表施設での倫理審査を経て、令和4年7月よりEDCを使用した症例登録を開始した。令和5年3月時点で、共同研究施設31施設のうち16施設で倫理審査を完了しており、43症例が登録されている。

赤芽球癆の領域では、平成23年度の「診療の参照ガイド」発表後の後天性慢性赤芽球癆の予後改善の有無及び難治例における鉄キレート療法の有効性を明らかにすることを目的として、日本血液学会との共同による前向き観察研究を実施した。全国から103例の後天性赤芽球癆症例が登録され、免疫抑制薬の初回寛解導入奏効率率は、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。令和元年以降は予後調査を実施中である。令和4年に5年の中間解析時期を迎え、91例のデータ固定作業を行っている。

溶血性貧血の領域では、主に発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の解析を行っている。①

PNH 遺伝子診断システムの構築、②PNH 患者に対する COVID-19 ワクチン接種の影響の検討、③終末・近位補体薬の効果の検討を行った。①では、大阪大学医学部において *PIGA* 遺伝子のスクリーニングを行い、変異を見出せない場合においてのみ、微生物病研究所で、GPI-AP 合成関連遺伝子の網羅的解析を行う、PNH 責任遺伝子解析スクリーニングシステムを構築した。②では、大阪大学医学部附属病院に通院中の 23 例の PNH 患者においては、従来の報告のような重度の溶血発作を呈する症例は確認されなかった。③では、同病院において終末補体阻害薬投与歴のある 20 例の PNH 患者における、終末補体阻害薬投与前後ならびに近位補体阻害薬に切り替え（上乘せ）後の検査データを検討した。終末補体阻害薬投与により血管内溶血は効果的に抑制されるものの、血管外溶血の出現により Hb の回復は限定的にとどまった。血管外溶血の定量化は容易ではないが、近位補体阻害薬の好適例の選別には、ヘモグロビン値、網状赤血球数、間接ビリルビン値などの指標が有用であることが明らかになった。

骨髄異形成症候群（MDS）の領域では、AA 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及び遺伝子変異情報の収集を継続し、令和 2 年度末までの通算登録症例数は 464 例である。令和 3 年度からは、難病プラットフォームを基盤とし、骨髄芽球が 5%以上の MDS 症例の登録も可能とした研究となり、令和 5 年 3 月時点で 135 症例の登録が行われた。また、長崎県内の 1000 例以上の MDS 症例を対象に、①低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討、②高リスク MDS に対する治療実態調査、③国際的予後予測システム（IPSS と IPSS-R）の本邦の実臨床における有用性を解析した。①では、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、予後改善効果は明らかではなかった。治療のリスク/ベネフィットを十分に考慮し、低リスク群への AZA 治療適応を確立するためのさらなる検討が必要であると考えられた。②では、高リスク MDS 症例に対する治療の実態は AZA 投与を含めて多様であり、患者背景がそれらと強く関連していることが伺われた。多様な疾患病態、患者背景に対応できる新たな治療を確立するための検討が必要であると考えられた。③では、IPSS と IPSS-R はいずれも有意にリスク群を層別化しており、有用であると考えられた。一方、低リスク MDS（IPSS-R の中間リスクも含む）の治療方法の選択や予後についての現状把握のために、アンケートによる全国調査を実施し、1230 例を集積した。予後因子等の解析を継続している。全体の生存期間中央値は 70 カ月、無白血病生存期間中央値は 62 カ月であり、無白血病生存期間に影響する予後因子として、年齢、性別、IPSS-R のリスク分類、診断時の輸血依存の有無、好中球数、治療（薬剤）選択が検出された。さらに、造血器疾患における骨髄環状鉄芽球割合についての解析を行った。MDS-RS の頻度は全 MDS の 17.0%であり、従来推定されていたわが国の発症頻度より高値であった。最後に、再生不良性貧血/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけについて、これまでの知見を集積することで総体的なレビューを行い、その病態や取り扱いについてエキスパートオピニオンを作成した。「骨髄異形成症候群の形態学的異形成に基づく診断確度区分(第 2 版)」(「骨髄異形成症候群 診療の参照ガイド令和 4 年改訂版」対応)も作成した。

骨髄線維症の領域では、わが国の原発性骨髄線維症について、17 年間で 782 例の臨床情報を集積し、解析した。生存期間の中央値は 4.0 年で、3 年生存率 60%である。主な死因は、感

染症、白血病への移行であった。JAK2 阻害薬承認後、特に中間-2 リスクで予後の改善がみられた。二次性骨髄線維症も 10 年間で 590 例の症例集積があり、3 年生存率は 73%で、原発性骨髄線維症よりも良好であった。

疫学領域では、平成 27 年～平成 29 年の AA の指定難病患者データベースを用いて、患者数（受給者数）、性・年齢分布、発病年齢分布、生活状況、重症度、臨床所見の有所見状況、治療実態の分析を行い最新の疫学像を明らかにするとともに、データベースの有用性を検討した。さらに、平成 30 年から令和 3 年までのデータ提供を待っている状況である。

造血幹細胞移植の領域では、AA、MDS 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、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を実施し、平成 30 年 1 月に 110 症例の登録を完了した。移植へのブリッジング治療の違いによる移植成績の差は観察されなかったが、診断後早期の移植による再発率の低下の可能性が示唆された。また、AA 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では、両者でほぼ同等の QOL 補正期待生存期間が得られたが、その比較は免疫抑制療法の奏効率に大きく影響されることが示された。

小児領域は、小児血液・がん学会が平成 21 年から行ってきた小児骨髄異形成症候群・再生不良性貧血の中央診断が継続されている。最近 5 年間の骨髄不全の登録数は 300 例であり、内訳は AA が 54 例、小児不応性血球減少症が 122 例、多系統の異形成を伴う MDS が 55 例、肝炎関連が 12 例、免疫抑制療法後が 5 例、PNH が 2 例、造血異常後が 4 例、遺伝性骨髄不全症候群が 46 例であった。小児不応性血球減少症の中には成人の多系統の異形成を伴う MDS に該当する患者が一定数存在し、それらの患者の診療方針は別立てで考慮する必要があることが明らかになった。また、小児から AYA 世代に好発する *GATA2*、*SAMD9/9L* などの生殖細胞系列変異について検討する研究が北海道大学小児科を事務局として開始された。また、骨髄不全における炎症性腸疾患の関与についての研究も立案中である。一方、難治性疾患克服事業「遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準と治療法の確立」班から引き継いで行われている全国調査を継続した。過去の症例解析を行い、新規原因遺伝子 *HSPA9* 遺伝子変異を同定して報告した。

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) では、本邦における疫学情報の乏しい稀少疾患である成人 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、日本血液学会及び日本病理学会認定研修施設を対象として当該疾患診療に関する後方視的調査を行った。2 つの全国疫学調査を合わせ、重複等除いた計 148 例の統合解析と、同期間に診療された 87 例の詳細解析を実施した。その結果、年齢 (60 歳以上) が予後不良因子であることが明らかになった。成人 LCH において、化学療法抵抗症例や再発症例の治療成績改善のため BRAF 阻害剤なども含む前向き臨床試験が望まれ、この調査研究の成果がレジストリ構築と介入試験を含む今後の臨床研究に貢献することが期待される。また、成人肺 LCH については、厚生労働省呼吸不全調査研究班から平成 9 年、平成 19 年に診断基準が発表されているが、この基準の問題点を明らかにして、改訂作業を開始した。これらの診断基準は主に成人を対象とした基準であり、気管支鏡検査が含まれていた。最終的には、全年齢の診断基準、ガイドラインの作成が必要である。

## 研究分担者

金倉 讓 (令和 2, 3 年度)  
一般社団法人 住友病院  
院長

中尾 眞二 (令和 2 年度)  
金沢大学医薬保健研究域医学系  
血液・呼吸器内科 教授

山崎 宏人 (令和 3, 4 年度)  
金沢大学附属病院  
輸血部 准教授

石田 文宏 (令和 2~4 年度)  
信州大学医学部保健学系  
検査技術科学専攻病因・病態検査学 教授

保仙 直毅 (令和 4 年度)  
大阪大学大学院医学系研究科  
血液・腫瘍内科学講座 教授

赤司 浩一 (令和 2~4 年度)  
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 (令和 2~4 年度)  
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 (令和 2~4 年度)  
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 (令和 2~4 年度)  
東京大学大学院医学研究科  
血液・腫瘍病態学講座 教授

鈴木 隆浩 (令和 2~4 年度)  
北里大学医学部  
血液内科学 教授

太田晶子 (令和 2~4 年度)  
埼玉医科大学医学部  
社会医学 准教授

神田善伸 (令和 2~4 年度)  
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 (令和 2~4 年度)

北海道大学大学院医学研究院  
小児科学教室 教授

張替秀郎 (令和 2~4 年度)  
東北大学大学院医学系研究科  
血液免疫病学分野 教授

東條 有伸 (令和 2~4 年度)  
東京医科歯科大学  
教授

井上義一 (令和 2~4 年度)  
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 (AA)、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 (LCH) を対象として、疫学・病因・病態・診断・治療・予後などの幅広い領域にわたって全国規模の調査研究を推進している。そのために、各疾患において、症例登録システムを充実させ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、京都大学 小川誠司教授と協力して、特発性造血障害疾患に対するゲノム解析研究を推進している。得られた知見は、診断基準の策定や「診療の参照ガイド」の改訂作業を通じて、広く臨床の現場で利用できるようにする。

### 1. 再生不良性貧血 (AA)

#### HLA(-)白血球陽性 AA の長期予後の解析

日本人患者における HLA クラス I アレル欠失 (HLA (-)) 白血球と長期予後との関係を明らかにするため、これまで HLA(-)白血球検出を試みた 663 例の AA 患者の予後調査を行った。(令和 2 年度/中尾)

#### AA の免疫病態の解析

AA において造血幹前駆細胞 (HSPC) 上の HLA クラス II が提示する自己抗原特異的な CD4 陽性 T 細

胞がその発症に関わっているかどうかを検証するために、免疫抑制療法後に改善した AA 症例を対象として、HLA-DR 分子の発現を検討した。(令和 3 年度/山崎)

#### 診療の参照ガイド R4 改訂版の作成

今回の改定では、新たに CQ センションを設けることとなったため、「再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ (AA-WG)」を新たに立ち上げ、CQ の設定とそれに対する推奨・解説の作成を行うこととした。(令和 4 年度/山崎)

#### AA の疾患登録事業

トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) の導入以後の本邦における AA 症例の臨床情報を集積し、治療実態及び予後を把握することを目的に、「難病プラットフォーム 再生不良性貧血の症例登録・追跡調査研究」を開始することとした。(令和 3, 4 年度/三谷)

## 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。(令和 2~4 年度/石田)

## 3. 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

#### PNH 遺伝子診断システムの構築

PNH は、長年、“*PIGA* 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体介在性の血管内容血を主徴とする造血幹細胞疾患である (PIGA-PNH)” と定義されてきたが、*PIGT* 変異 (PIGT-PNH) や *PIGB* 変異 (PIGB-PNH) による PNH 症例の報告がなされ、定義も見直された。PNH の遺伝子診断のための系統的な解析システムを構築する。

(令和 2 年度/金倉)

#### PNH 患者に対する COVID-19 ワクチン接種の影響

PNH 患者に対する COVID-19 ワクチンは、重度の

溶血を誘発するとの報告を受けて (Blood 137: 3670, 2021)、日本血液学会は、PNH 患者のワクチン接種に関する注意喚起を發した。そこで、大阪大学医学部附属病院に通院中の 23 例の PNH 患者に対する COVID-19 ワクチン接種の影響を検討した。(令和 3 年度/金倉)

#### 終末・近位補体薬の効果の検討

大阪大学医学部附属病院において終末補体阻害薬投与歴のある 20 例の PNH 患者における終末補体阻害薬投与前後ならびに近位補体阻害薬に切り替え (上乘せ) 後の検査データを検討し、終末補体阻害薬ならびに近位補体阻害薬の効果を比較・検討する。(令和 4 年度/保仙)

## 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、AA 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開発のための基礎資料を作成する。(令和 2~4 年度/高折)

#### 低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

MDS の治療において、アザシチジン (AZA) は移植非適応の高リスク例で第一選択の薬剤となっている。長崎県下の MDS 症例を対象として、低リスク MDS に対する AZA を含めた治療の状況、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。(令和 2 年度/宮崎)

#### 高リスク MDS に対する治療の実態調査

長崎県下の MDS 症例を対象として、高リスク MDS に対して AZA 及び同種造血幹細胞移植を含めた治療がどのように実施されているのか、実臨床下の治療内容を明らかにし、よりよい治療選択法を検討する。(令和 3 年度/宮崎)

#### 本邦における MDS の予後予測システムの有効性の検討

本邦の実臨床において、国際予後予測システム (International prognostic scoring system,

IPSS) 及びその改訂版である改訂 IPSS (Revised IPSS, IPSS-R) が MDS のリスク層別化に有用かどうかを、長崎県下の MDS 症例を対象として検討する。(令和 4 年度/宮崎)

#### 低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

IPSS 低リスク群と IPSS-R 中間リスク群の MDS の臨床像・現在の治療選択の実情・予後を把握することによって、より適正化された治療選択を目指す。(令和 2~4 年度/黒川)

#### 造血器疾患における骨髓環状鉄芽球割合についての解析

MDS やその他の造血器疾患全症例における骨髓中の環状鉄芽球 (RS) の割合を解析し、その疫学を検討する。(令和 2 年度/鈴木)

#### 再生不良性貧血/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけについての検討

AA/MDS 境界例と低リスク MDS における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけについて、診療現場へ提言し、今後の課題を明らかにすることを目的に調査研究を行う。(令和 3, 4 年度/鈴木)

### 5. 骨髓線維症

わが国における骨髓線維症の臨床像、治療実態、予後を明らかにし、予後不良因子を同定することによって治療成績向上をはかる。(令和 2~4 年度/赤司)

### 6. 疫学

指定難病患者データベースを用いて、AA の患者数 (受給者数)、性・年齢分布、発病年齢分布、生活状況、重症度、臨床所見の有所見状況、治療実態の分析を行い最新の疫学像を明らかにするとともに、データベースの有用性を検討する。(令和 2~4 年度/太田)

### 7. 造血幹細胞移植

AA あるいは 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。関係学会とも連携する。(令和 2~4 年度/神田)

### 8. 小児領域

#### 小児再生不良性貧血/骨髓異形成症候群

- 小児の AA と MDS の中央診断登録例を解析し、ガイドラインを作成する。
- 遺伝性骨髓不全症候群 (IBMFS) の AYA 世代発症例の問題点を検討する。
- 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。

(令和 2~4 年度/真部)

#### 遺伝性鉄芽球性貧血

本邦における遺伝性鉄芽球性貧血の病態、遺伝子異常を明らかにし、鉄芽球性貧血の診断ガイドラインを確立する。(令和 2~4 年度/張替)

### 9. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)

#### 成人 LCH に関する研究

本邦における臨床データの乏しい稀少疾患である成人 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。(令和 2~4 年度/東條)

#### 肺 LCH (PLCH) に関する研究

- 診断に必要なバイオマーカーを同定する。
- 厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班から平成 9 年、平成 19 年に発表されている PLCH の診断基準の妥当性を確認し、問題点を明らかにして改訂する。

(令和 2~4 年度/井上)

#### B. 研究方法

本領域でわが国を代表する専門家に、研究分担者・研究協力者として全国から参加を得て、研究を推進する。日本血液学会、日本造血・免疫細胞療法学会、日本小児血液・がん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、班会議総会を年 2 回 (令和 2 年 7 月 10 日、令和 3

年1月29日、令和3年7月30日、令和4年1月21日、令和4年7月22日、令和5年1月27日)開催した。

## 1. 再生不良性貧血 (AA)

### HLA(-)白血球陽性 AA の長期予後の解析

平成22年から令和2年にかけてフローサイトメトリー、droplet digital PCR、SNP アレイ、次世代シーケンス法などにより、HLA(-)白血球の検出を試みた633例のAA患者を対象とした。患者の年齢は2歳から91歳(中央値60歳)、重症度の内訳は、非重症例が69.8%、重症例が30.2%、最重症例が9.0%であった。観察期間は1-492か月(中央値55か月)であった。(令和2年度/中尾)

### AA の免疫病態の解析

寛解状態にあるAA 56例、PNH 5例、健常者20例から同意を得て全血7mlを採取し、単核細胞中のCD45<sup>dim</sup>CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>細胞におけるHLA-DRの発現を抗HLA-DRモノクローナル抗体を用いて解析した。21例はシクロスポリン(CsA)依存性で、そのうち74%がPNH型白血球、38%がHLAクラスI(-)白血球を保有していた。一部の症例については、FACSソートしたDR(-)HSPCとDR(+)HSPCからRNAを抽出し、cDNA合成後NovaSeq 6000を用いて両者間の遺伝子発現を比較した。(令和3年度/山崎)

### 診療の参照ガイドR4改訂版の作成

AA-WGメンバーからCQ(clinical question)案を募り、WG内での検討を経て10個に絞った。CQ評価委員会及び班会議で承認を受けた後、各委員がCQに対する推奨・解説の作成を分担した。CQごとにメーリングリスト上で討議を行い、内容を確定した。(令和3,4年度/山崎)

### AA の疾患登録事業

平成29年9月1日以降にAAと診断された16歳以上の患者の臨床情報を収集する多施設共同レジストリ研究であり、前方視的登録と後方視的登録を同時に行う。

令和3年12月17日に実施された一次調査の結果を踏まえて、令和4年度はEDCを利用した本登録を開始した。(令和3,4年度/三谷)

## 2. 赤芽球癆

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: 平成18年~平成29年度に日本血液学会血液疾患登録及び国立病院機構血液疾患登録データベースに登録された成人赤芽球癆症例の登録情報の一部提供を依頼する。登録医に研究協力を依頼し、承諾が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。

(令和2~4年度/石田)

## 3. 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

### PNH 遺伝子診断システムの構築

*PIGA* 遺伝子変異の頻度が極めて高いので、まず、*PIGA* 遺伝子に対してターゲットディープシーケンスを行う。*PIGA* 遺伝子変異を認めない場合は、GPI-AP 生合成関連遺伝子を対象とした網羅的なシーケンスやエクソーム解析を行い、その他の変異を同定する。(令和2年度/金倉)

### PNH 患者に対する COVID-19 ワクチン接種の影響

令和3年4月から12月までに大阪大学病院に入院した合計23人のPNH患者が研究の対象となった。問診と定期的な血液検査により、ワクチン接種の安全性が評価された。ワクチン接種1か月後の患

者血清を用いて、自動化学発光イムノアッセイ法により、SARS-Cov2 中和抗体を測定した。(令和 3 年度/金倉)

#### 終末・近位補体薬の効果の検討

令和 5 年 3 月までに大阪大学医学部附属病院において終末補体阻害薬投与歴のある 20 例の PNH 患者における血液データ (ヘモグロビン値 (Hb)、網赤血球数 (Ret)、血小板数 (PLT)、LDH 値、間接ビリルビン値 (I. Bil)、血清補体価 (CH50)) を検討した。(令和 4 年度/保仙)

#### **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診断された AA、MDS ならびに診断困難な血球減少症患者を登録し、追跡調査を行う。骨髄の芽球比率が 5%未満の症例や診断困難な症例については、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実施する。令和 3 年度から難病プラットフォームに基づく研究を開始し、令和 2 年度末までの旧研究に登録された 464 症例のうち 410 症例のデータが難病プラットフォームに移行可能となった。(令和 2~4 年度/高折)

##### 低リスク MDS に対するアザシチジンの有効性の検討

長崎県の主要な血液診療施設 (5 施設) において低リスク MDS と診断された症例を収集し、AZA 投与を含むどのような治療が実施されたのかについて症例を後方視的に同定し、疾患に関する基本的な臨床情報、治療効果、効果持続期間などのデータを集積した。(令和 2 年度/宮崎)

##### 高リスク MDS に対する治療の実態調査

長崎県の主要な血液疾患診療施設 (10 施設) において平成 14 年~平成 28 年に高リスク MDS と診断され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、治療内容、治療効果、効果持続期間及び予後などのデータを集積した。(令和 3 年度/宮崎)

##### 本邦における骨髄異形成症候群の予後予測システムの有効性の検討

長崎県の主要な血液疾患診療施設 (10 施設) において平成 14 年から平成 28 年に MDS と診断された症例を網羅的かつ後方視的に同定し、疾患に関する基本的な臨床情報 (血球数、染色体核型、骨髄像)、予後、死因などのデータを集積した。MDS の臨床リスクは IPSS 並びに IPSS-R を用いて評価されるが、これらがそれぞれのリスク群において有意に異なる予後群に層別化されるかどうかを検討した。(令和 4 年度/宮崎)

##### 低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

低リスク群 MDS の治療方法の選択や予後についての現状把握のために、アンケートによる一次全国調査を実施した。倫理委員会承認後に行う二次調査では、後方視的に IPSS、IPSS-R によるリスク分類を行ない、輸血依存の有無、血清 LDH 値、PNH 型血球の有無や治療選択及び予後 (全生存、急性骨髄性白血病 (AML) への進展率) との関係を調査した。(令和 2~3 年度/黒川)

##### IPSS-R 中間型リスク骨髄異形成症候群の臨床像の解析

IPSS-R 中間型リスク (intermediate risk) MDS の輸血依存の有無、血清 LDH 値やフェリチン値、PNH 型血球の有無や治療選択と予後 (全生存、AML への進展率) との関係を調査した。(令和 4 年度/黒川)

##### 造血器疾患における骨髄環状鉄芽球割合についての解析

平成 28 年 1 月より令和 2 年 9 月の間に北里大学病院で骨髄検査を施行した全症例における骨髄 RS 割合を集計し、MDS 全症例における MDS-RS 発症頻度及び MDS 以外の造血器疾患における RS の存在状況を網羅的に解析した。(令和 2 年度/鈴木)

##### 再生不良性貧血/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけについての検討



本研究では、ワーキンググループ (WG) を編成し、執筆と相互 review を行った。(令和 3, 4 年度 / 鈴木)

## 5. 骨髄線維症

日本血液学会認定施設を対象に、原発性・二次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。原発性は、平成 11 年から平成 27 年 3 月まで、二次性は平成 24 年以降の診断例に関し、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・二次性骨髄線維症のリスクファクターの同定、予後予測の検討、治療実態の把握をおこなった。(令和 2~4 年度 / 赤司)

## 6. 疫学

「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」(平成 31 年 2 月厚生労働省) に基づき、厚生労働省に指定難病患者データ (臨床調査個人票のデータ) の提供に関する申請を行い、承認を得て平成 27 年~平成 29 年の AA 臨床調査個人票 (令和 2 年 10 月現在入力済みデータ) を入手した。各年のデータ入力率を確認したうえで、各年の受給者数 (患者数) を、性別、年齢階級別、発病年齢階級別、都道府県別、新規・更新別に分析した。介護認定状況、生活状況、病型、診断、臨床所見、検査所見、重症度、治療などの個人票の各項目についても、新規・更新別に分析した。

同様に、平成 30 年~令和 3 年の AA 臨床調査個人票データの提供の申出を行い、承認を得た。データの提供を待って、解析を実施する。(令和 2~4 年度 / 太田)

## 7. 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。移植決定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、AA 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マルコフ決断樹を構築する。(令和 2~4 年度 / 神田)

## 8. 小児領域

### 小児再生不良性貧血 / 骨髄異形成症候群

- 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 IBMFS 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、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。

(令和 2~4 年度 / 真部)

### 遺伝性鉄芽球性貧血

難治性疾患克服事業「遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準と治療法の確立」班から引き続き行っている全国調査で見出された症例・家系について既知の鉄芽球性貧血の原因遺伝子の変異解析を行う。既知の遺伝子変異が認められない家系については、「稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び診断・治療法の開発に関する研究」班において次世代シーケンサーによる全エクソン解析あるいは全ゲノム解析を行う。この解析において候補遺伝子が見出された場合は、本班でその機能解析を行う。(令和 2~4 年度 / 張替)

## 9. ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)

### 成人 LCH に関する研究

成人 LCH のレジストリ構築に必要な臨床情報がない状況で開始しなければならなかった。日本血液学会認定研修施設 483 施設を対象として過去 6 年間 (平成 25 年~平成 30 年) の診療経験を訊ねる一次

調査を行ない、212施設(43.9%)から回答を得た。診療経験を有し二次調査に参加可能な38施設(122症例)について研究倫理申請を依頼した。調査票は①患者背景、②発症・診断、③治療・予後の3項目に大別して臨床情報を記入する形式としている。28施設より調査票を回収した112例中、病理確定診断がなされた20歳以上の成人86例について解析した。

一方、成人LCHでは受診する診療科が多岐にわたることが判明したため、把握できない症例が相当数存在する可能性を考慮し、日本病理学会の協力を得て全国の病理診断科を対象とする同様の調査も並行して進めた。

日本病理学会認定施設・登録施設839施設を対象として過去6年間(平成25年～平成30年)にLCHと診断された症例を訊ねる一次調査を行い、369施設(44.0%)から回答を得た。83施設に185例のLCH診断症例が存在し、二次調査に参加可能な75施設(175症例)について研究倫理申請を依頼した。調査票は①発症、②診断を記入する形式とした。64施設より調査票を回収した133例中、病理確定診断がなされた20歳以上の成人113例が判明した。(令和2～4年度/東條)

#### 肺LCH (PLCH) に関する研究

- (1) PLCH喫煙モデルから得られた成績から示唆される血清バイオマーカーを用いて、喫煙関連肺疾患、嚢胞性肺疾患との鑑別への応用を検討する。
- (2) 診断基準の改定と検証を、以下の手順に従いDelphi法で実施する。
  - ① 第1ステップ: 厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班から平成19年に発表されたPLCH診断基準をたたき台として、LCHを比較的多く診察している複数の専門家(呼吸器科医、血液内科医、放射線科医、病理医)に意見を聴取し、問題点(CQ)の一覧を作成しアンケートを作成する。
  - ② 第2ステップ: 参加者に対して第1回目のアンケートを配布し集計する。
  - ③ 第3ステップ: アンケートに1回目の全体の集

計結果を添えて、再度専門家にアンケートを行い、改めて意見を問い合意の程度を点数化する。意見が集約できればコンセンサスが得られたとする。

- ④ 以上の手順を踏まえてPLCHの診断基準を改定する。

(令和2～4年度/井上)

#### (倫理面への配慮)

全国規模の臨床情報の調査にあたっては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、患者の人権擁護と個人情報保護の観点から、資料の収集と取り扱いには十分留意する。公費負担対象疾患の臨床調査個人票データの取り扱い及び保管に関しては、施設の倫理審査を受ける。その他の医学研究あるいは患者検体の収集と利用に関しては、施設の倫理審査を受けるとともに、十分な説明の上、患者の自由意思による同意(インフォームド・コンセント)を取得する。ヒト遺伝子解析研究に該当する場合にも、「人を対象とする医学系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 (AA)

#### HLA(-)白血球陽性AAの長期予後の解析

HLA(-)白血球は、127例(29%)の患者に検出され、全顆粒球中のHLA(-)顆粒球の占める割合は、0.04%-100%(中央値19.7%)であった。免疫抑制療法に対する反応性は、HLA(-)白血球陽性例で87.5%、陰性例で75.2%と、前者が有意に高かった。中央値で51か月の観察期間中、HLA(-)白血球が検出された127例の中でMDS/AMLに進展した例は1例も見られなかった。これに対して、HLA(-)白血球陰性の418例では17例がMDS/AMLに移行していた。10年時点でのMDS/AMLへの移行率はHLA(-)白血球陽性例では0%であったのに対して、陰性例では5.8%であった。年齢、性別、AAの重症度などを含めて多変量解析を行ったところ、HLA(-)白血球の存在は、MDS/AMLへの移行リスクが有意に低いこと

を示す唯一の因子であった。以上の結果から、HLA(-)白血球は AA 患者において、免疫抑制療法に対する高反応性だけでなく、クローン性造血異常への進展が起こりにくいことを示す予後良好因子であると考えられた。(令和2年度/中尾)

#### AA の免疫病態の解析

1. HLA-DR15 を保有する 7 例(11.5%)において、13.0%-57.1%の HLA-DR 欠失 (DR[-]) HSPC が検出された。この 7 例は全例が HLA-クラス I(-)血球陰性であり、また 1 例を除いて全例が CsA 依存性であった。7 例が共有する DRB1 アレルは *HLA-DRB1\*15:01* と *DRB1\*15:02* に限られていたことから、発現低下の標的遺伝子は、これらの *DR15* 遺伝子であると考えられた。
2. ソーティングで得た DR(-)HSPC をインターフェロンの存在下で 72 時間培養したところ、HLA-DR の発現は完全に回復した。また、HLA-DR の発現低下は、同じ患者の B 細胞では全くみられなかった。このため、HSPC における DR 発現の低下はエピジェネティックな機序によるものと考えられた。
3. DR(-)HSPC と DR(+)HSPC 間で遺伝子発現プロファイルを比較したところ、DR(-)HSPC では、CD48 や CD86 などの共刺激分子の遺伝子発現が DR(+)HSPC に比べて有意に低下していた。これらの蛋白発現の低下は、フローサイトメトリーでも確認された。この共刺激分子の遺伝子発現低下は、同種造血幹細胞移植後に再発し、HLA クラス II の発現が低下していた AML 細胞の報告と同様であった。
4. PNH 形質と非 PNH 形質の両 HSPC が評価できた 4 例では、DR 欠失は非 PNH 形質の HSPC のみに認められた。この所見は、PNH 型 HSPC が CD4 陽性 T 細胞からの攻撃を免れるためには、HLA-DR の発現を低下させる必要がないことを示唆している。

(令和3年度/山崎)

#### 診療の参照ガイド R4 改訂版の作成

検討した CQ の概要を以下に示す。

CQ1. 軽症 (stage 1) および輸血を必要としない中等症 (stage 2a) に治療介入は必要か。 シクロスポリン (CsA) 単剤による免疫抑制療法を推奨する。CsA 不応例には TPO-RA の使用を推奨する。なお、この病期に関するエビデンスは乏しく、非重症例に対する CsA 単剤の有用性については、本班協力施設の多くが参加した臨床試験 (W-JHS AA01) の解析結果が待たれる。

CQ2. 重症・最重症 (stage 4, 5) および輸血が必要な非重症例 (stage 2b, 3) の再生不良性貧血に対する治療選択肢は何か。 重症(stage 4)以上で HLA 適合血縁者を有する 20 歳以下の患者では骨髄移植が推奨されるが、免疫抑制療法も選択肢となる。21-40 歳までの患者では好中球数を考慮しつつ移植の適応にはさらに慎重になる必要がある。40 歳以上ではまずは免疫抑制療法を考慮すべきである。

CQ3. 最重症 (stage 5) のうち、好中球が 0 に近く、G-CSF 投与後も好中球が増えない再生不良性貧血に対する治療は何か。 劇症型患者に対する免疫抑制療法の奏効率は低く、速やかな造血回復が期待できる同種移植を推奨する。

CQ4. HLA 適合同胞が存在する若年成人重症再生不良性貧血患者に直ちに同種移植を実施すべきか。 HLA 適合同胞が存在する若年成人重症再生不良性貧血患者に直ちに同種移植を実施すべきという明確な根拠は存在せず、まずは免疫抑制療法を行って奏効不十分の場合や再発がみられた場合などに同種移植を行うという方針も有力な選択肢である。年齢、好中球数、免疫抑制療法の奏効予測因子、TPO-RA の併用、長期的な QOL、患者・家族の人生観を踏まえて総合的に選択すべきである。

CQ5. ATG の適切な投与量は。 ウサギ ATG (サイモグロブリン®) 2.5 mg/kg・5 日間の投与を推奨する。

CQ6. ATG 投与に年齢の上限はあるか。 年齢上限を規定するエビデンスは存在しないため、年齢に

関わらず重症度、全身状態、併存症、患者・家族の希望などを考慮して決定する。

CQ7. 免疫抑制療法時に必要な感染症予防薬は何か。高度の好中球減少が遷延する患者には、フルオロキノロン系抗菌薬およびアスペルギルスにも予防効果が期待できる抗真菌薬の予防投与を推奨する。ATG 療法を受ける患者には、抗真菌薬および抗ウイルス薬（アシクロビル）の予防投与を推奨する。リンパ球が高度に減少している場合を除き、ニューモシスチス肺炎予防目的の ST 合剤投与は推奨しない。

CQ8. 免疫抑制療法時に G-CSF を併用すべきか。感染症を併発しているなどの理由でいち早く好中球回復を得たいような場合を除いて、G-CSF の併用は推奨しない。

CQ9. 初発例に対する ATG+CsA 療法に トロンボポエチン受容体作動薬（TPO-RA）を併用すべきか。肝機能障害がないことを確認したうえで、ATG 治療のできるだけ早期からエルトロンボパグ（EPAG）を併用することを推奨する。

CQ10. 免疫抑制療法後の再発・難治例に対する治療は何か。ATG 奏効後の再燃例には、CsA±ATG による再治療、EPAG 不応例にはロミプロスチム（ROMI）への切り替えを推奨する。免疫抑制剤、TPO-RA、蛋白同化ステロイド剤のいずれでも輸血非依存が得られない場合は、造血幹細胞移植を推奨する。

（令和 4 年度／山崎）

#### AA の疾患登録事業

一次調査の結果は、回答施設数 32 施設（小児 1 施設を含む）、うち参加希望施設数 30 施設、参加施設の AA の症例数は 329 例であった。

令和 4 年 6 月 20 日に、本研究は研究代表施設での倫理審査で実施の承認が得られ、同年 7 月 1 日より、EDC での症例登録を開始した。令和 5 年 3 月時点で、共同研究施設 31 施設のうち 16 施設で倫理審査が完了しており、43 症例が登録されている。（令和 3, 4 年度／三谷）

## 2. 赤芽球癆

本研究計画は平成 28 年秋田大学研究倫理審査委員会、日本血液学会学術・統計調査委員会および倫理委員会で承認された。平成 18～平成 27 年度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うち 103 症例が本研究に登録された。免疫抑制薬の初回寛解導入奏効率は、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。令和 2 年 4 月に研究代表施設を信州大学に変更し、データを移管した。令和元年以降は予後調査を実施中である。令和 4 年に 5 年の中間解析時期を迎え、91 例のデータ固定作業を行っている。（令和 2～4 年度／石田）

## 3. 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）

### PNH 遺伝子診断システムの構築

システム構築に先立って、当院通院中の症例に対して検証を行った。5 例の解析を行い、全例に *PIGA* 遺伝子変異を認めた。また 5 例中 2 例に対しては、それぞれの *PIGA* 遺伝子変異に対してサンガー法による確認を行った。ターゲットディープシーケンシングで同定された変異を、サンガー法でも確認することができた。*PIGA* 遺伝子変異を複数認め、オリゴクローナルに存在している症例を確認した。（令和 2 年度／金倉）

### PNH 患者に対する COVID-19 ワクチン接種の影響

有意な LDH 値の増加を伴う、あるいは、治療介入が必要なブレークスルー溶血は認めなかった。ワクチン接種後、褐色尿を 1 名に認め、Hb が 1g/dL 以上低下した貧血を 4 例（補体阻害薬未治療 2 例）に認めたのみであった。ワクチン接種前後で解析が可能であった 8 例について中和抗体を測定したところ、全例で有意な抗体価の上昇を確認した。観察期間中に 2 例（2 例とも補体阻害薬投与中、1 例は抗体価の上昇を確認済）が COVID-19 感染症に罹患したが、重症化することなく軽快した。（令和 3 年度／金倉）

### 終末・近位補体薬の効果の検討

直近のデータで、PLT が  $10 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以下の明らか

な骨髄不全状態の患者は1/20例のみであった。終末補体阻害薬投与後、CH50はほぼ全例(1/20例は10.1U/mL)で感度以下に抑制され、血管内溶血(IVH)の指標であるLDH値は正常上限付近にまで低下した(2/20例が正常上限の1.5倍以上)。貧血の指標であるHbは増加したものの、正常値にまで回復したのは1/20例のみであった。I.Bilはやや増加傾向を示し、Retも増加を示しており、血管外溶血(EVH)の顕在化が示唆された。2例のみの解析であるが、近位補体阻害薬投与後、LDH値はやや増加傾向を示したものの、Hbはさらに増加し、I.BilとRetは低下し、EVHが抑制され貧血が回復した。(令和4年度/保仙)

#### 4. 骨髄異形成症候群(MDS)

##### 前方視的症例登録・追跡調査研究とセントラルレビュー

令和2年には17例の登録があり、累計で452例の登録数となった。登録患者の年齢の中央値は69歳(範囲17歳~99歳)。男性274名。セントラルレビュー後の中央診断の内訳は、AA 98例、WHO分類でのMDS 250例、AML 12例、MDS/骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasms, MPN) 14例、意義不明の特発性血球減少症(idiopathic cytopenias of undetermined significance, ICUS) 15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。診断時年齢中央値は、AA 57歳、MDS 69歳、MDS/MPN 70歳、ICUS 63歳であった。

平成29年から令和2年の間に41例に対してセントラルレビューを行った。AAに関しては、施設診断99例のうち、セントラルレビューでAAと診断されたのは82名、その他、MDS 8例、ICUS 1例、PRCA 1例であった。一方、MDSあるいは診断不明とされた症例のうち9例がAAと診断された。AAと診断された症例91例のフォローアップ期間は中央値4.5年、年齢中央値57歳(範囲17歳~92歳)、男性43例、異形成を伴う症例17例、PNH合併あり

38例、経過中7例死亡、うちAML 1例、感染症3例であった。

令和3年度からは難病プラットフォームに基づくあらたな研究を開始した。135症例の登録が行われ、そのうち99例に対してセントラルレビューが実施された。登録時診断の内訳は、AA 33例、WHO分類でのMDS 86例、意義不明の特発性血球減少症4例などであった。また紙ベースのCRFから、難病プラットフォームのEDCを利用したeCRFに変更となった。

令和2年度までの旧研究に登録された464症例のうち410症例のデータが難病プラットフォームに移行可能となった。(令和2~4年度/高折)

##### 低リスクMDSに対するアザシチジンの有効性の検討

対象となる症例は491例で、AZA治療を受けたのは53例(AZA群)、AZA以外の治療を受けたのは456例(非AZA群)であった。年齢中央値はAZA群70歳、非AZA群76歳でいずれの群も男性が多かった。非AZA群はさらに免疫抑制療法を受けた例(IST群50例)、ダルベポエチン投与を受けた例(ESA群39例)、最良支持療法を受けた例(BSC群347例)に分けられた。AZA投与がなされた理由としては、輸血依存、経過中の芽球増加、予後不良染色体の存在が多かった。AZA群を含めたそれぞれの生存期間中央値は、IST群:未到達、ESA群91か月、BSC群58か月、AZA群29か月であり、有意差がみられた( $P < 0.001$ )。治療法選択を含めて、生存に関連する因子を多変量解析を用いて検討した。年齢(若年で良好)、性別(女性で良好)、IPSSリスク群、輸血依存、免疫抑制療法、ダルベポエチン治療が挙げられたが、AZA治療についてはBSCからの予後改善効果が明らかではなかった。さらに、AZA治療反応の有無を加えたモデルで多変量解析を行ったが、AZA治療抵抗性は予後不良と関連したものの( $P < 0.001$ )、AZA治療に反応あり、あるいは、AZA治療後不変は予後改善には結びついていなかった。(令和2年度/宮崎)

## 高リスク MDS に対する治療の実態調査

対象となる症例は 233 例で、AZA 治療を受けたのは 68 例 (AZA 群、29.2%)、AZA 以外の治療を受けたのは 165 例 (非 AZA 群、70.8%) であった。年齢中央値は AZA 群 72 歳、非 AZA 群 75 歳で男性の割合は AZA 群 66.2%、非 AZA 群 68.5% と両群共に男性が多かった。非 AZA 群では最良支持療法を受けた例が最も多く 115 例であった。その他、化学療法 (7 例)、免疫抑制療法/レナリドミド (11 例)、同種造血幹細胞移植 (10 例)、AML への進展後に何らかの治療がなされた例が 22 例であった。治療群ごとの年齢を見ると、最良支持療法を受けた例は年齢中央値が 78 歳と最も高く、同種造血幹細胞移植群は 47 歳と最も若かった。診断から治療開始までの時間 (日数中央値) は AZA 群で 32 日であったのに対して、同種造血幹細胞移植群では 112 日、化学療法群は 260 日と大きな差が見られた。全身状態を示す performance status (PS) についても最良支持療法群では PS2-4 が 52.2% と最も高率であった。骨髄の芽球割合は免疫抑制療法/レナリドミド及び化学療法を受けた例で最も低かった

(いずれも中央値 4.0%)。さらに、この 2 つの治療群では、IPSS によるリスク群に関しては Intermediate-2 のみであり High リスクの症例はなかった。一方で AZA 群では 30.9% が IPSS-High リスクであった。

生存解析では、AZA 群、非 AZA 群の生存期間中央値はそれぞれ 16.1 ヶ月と 11.6 ヶ月で AZA 群の方が延長していたが統計学的な有意差は見られなかった (P=0.361)。治療群別の生存では同種造血幹細胞移植群が最も良好で、化学療法群が不良であった。死因としては AZA 群で白血病転化が 36.2% を占めていたのに対し、最良支持療法群では感染症が 39.8%、出血 13.3% に加えて臓器不全/悪性腫瘍が 10.8% で、白血病化は 16.9% であった。(令和 3 年度/宮崎)

本邦における骨髄異形成症候群の予後予測システムの有効性の検討

対象となった症例は 1,043 例で、年齢中央値は 74 歳 (7-95 歳)、男女比は 625 例/418 例とほぼ 1.5 で、初発例 89.3%、治療関連 MDS 7.8%、二次性 MDS 2.9% が含まれていた。初診時血球数の中央値は、好中球実数 1,370/ $\mu$ L、ヘモグロビン値 8.4 g/dL、血小板数 7.8 万/ $\mu$ L で、骨髄芽球割合中央値は 2.0% であった。FAB 分類による病型では、不応性貧血 (RA) 68.8%、鉄芽球性貧血 3.3%、芽球増加を伴う RA (RAEB) 23.2%、形質転換している RAEB 4.6% で分類不能は 0.1% であった。全例の全生存を解析したところ、生存期間中央値は 3.17 年であった。

これらを予後予測システムで群分けしたところ、IPSS (4 群) では Low 218 例 (20.9%)、Intermediate (Int)-1 518 例 (49.7%)、Int-2 229 例 (22.0%)、High 67 例 (6.4%) となった。IPSS-R (5 群) では Very low 83 例 (7.9%)、Low 342 例 (32.8%)、Int 285 例 (27.3%)、High 158 例 (15.1%)、Very high 157 例 (15.1%) となった。群分けできなかったのは IPSS においては 11 例、IPSS-R では 18 例と少数であった。

それぞれの予後予測リスク群の生存期間中央値は、IPSS においては、Low 6.7 年、Int-1 4.38 年、Int-2 1.15 年、High 1.02 年であった。生存期間の検定では P 値 < 0.0001 で高度に有意であった。IPSS-R においては Very low 10.78 年、Low 8 年、Int 6.3 年、High 3.96 年、Very high 0.82 年で、検定では P 値 < 0.0001 とこちらも高度に有意な層別化が確認された。

死亡した 580 例の死因の解析で最も多かったのは感染症 202 例 (34.8%)、次いで白血病転化 90 例 (15.5%)、出血 53 例 (9.1%) と続いていた。MDS/白血病以外の悪性腫瘍による死亡が 35 例 (6.0%)、臓器不全による死亡が 30 例 (5.2%) にみられていた。(令和 4 年度/宮崎)

低リスク MDS に対する治療方法の選択や予後に関する全国アンケート調査

平成 30 年度・令和元年度に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。令和元年度・二年度は東京大学医学部附属病院及び研究協力施設において二次調査の倫理委員会承認後、低リスクMDS症例（IPSS-R中間型リスク群を含む）について症例別の調査票を発送している。令和3年度末までに全国30施設から1304症例の調査票が提出された。

1230症例がIPSS-Rのリスク分類でvery low/low/intermediateに該当した。年齢中央値76歳、男女比61%対39%、診断時輸血依存症例は赤血球18%、血小板4%であった。輸血療法以外では、赤血球造血刺激因子製剤、蛋白同化ホルモン、アザシチジンが選択される頻度が高かった。また輸血非依存症例の約55%で診断時は経過観察がなされていた。全体の生存期間中央値70カ月[95%信頼区間：61カ月-上限未達]、無白血病生存期間中央値62カ月[95%信頼区間：54-74カ月]であり、IPSS-Rのrisk別に予後に有意差を認めた。無白血病生存期間に影響する予後因子の検索目的で多変量解析を施行し、年齢、性別、IPSS-Rのリスク分類、診断時の輸血依存の有無、好中球数、治療（薬剤）選択が抽出された。（令和2,3年度/黒川）

#### IPSS-R 中間型リスク骨髄異形成症候群の臨床像の解析

同じ中間型リスクの中でも、年齢、性別、IPSS-Rスコア、診断時血清フェリチン値が予後に影響した。初期治療における赤血球造血刺激因子製剤の使用の有無により白血病進展率の差は認めなかった。Intermediate riskでは診断から1年以内の死亡例では過半数が感染や出血によるものであったが、1年以降の死亡例では白血病死亡が24%に増加した。診断から1年以内に感染症で死亡した例は全例が

診断時血清フェリチン値の上昇を認めていた。（令和4年度/黒川）

#### 造血器疾患における骨髄環状鉄芽球割合についての解析

対象期間中に骨髄検査を行った症例は、1,409例であり、性別は男性791例、女性618例、年齢中央値は70歳（16～96歳）であった。対象症例中、94例がMDSと診断され、芽球増加を伴わないMDS（MDS-<RS>-SLD, MDS-<RS>-MLD, MDS-U; MDS without EB）は60例、芽球増加を伴うMDS（MDS-EB）は34例であった。ICUSと診断された症例は30例であった。MDS-RSと診断された症例は16例（MDS-RS-SLD 7例、MDS-RS-MLD 9例）であり、MDS症例の17.0%であった。また、MDS-RSはMDS without EBの26.7%を占めていた。MDS-EBにおいてRS $\geq$ 5%となる症例は7例認められ、MDS-EBの20.6%を占めており、高リスクMDSにおいても比較的多数例で15%以上のRSを伴うことが明らかとなった。またRSが5%以上15%未満となる症例はMDS without EBにおいて3例（5%）、MDS-EBにおいて4例（11.8%）に認められた。AML-MRCで15%以上のRSを伴う症例は5例（AML-MRCの13.8%）とやや高頻度で認められたが、それ以外の骨髄性疾患（MPNおよびAML without MRC）では5%以上のRSを伴う症例は4例（2.6%）に留まり、低頻度であった。一方、非骨髄系疾患1,094例において5%以上のRSを伴う症例は11例（1.0%）であり、骨髄性疾患と比較してさらに低頻度であった。

同一症例のRS割合の推移を最大3年間にわたって追跡したところ、ICUS, MDS without EB, MDS-EB, AML-MRC, AML without MRCでそれぞれ1例ずつRS $\geq$ 5%までRSが増加する症例が存在し、経過中にRSが増加する症例の存在が明らかとなった。（令和2年度/鈴木）

#### 再生不良性貧血/MDS境界例と低リスクMDS症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけについての検討

執筆、相互reviewを行うWGの編成は、MDSおよ

びAAなど本領域に関わる専門家により行った。本領域はエビデンスが少ない領域であるため、本研究結果をガイドラインとして提案することは困難であると判断されたため、最終的にはエキスパートオピニオンの形式で「AA/MDS境界例と低リスクMDS症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけ—一现阶段における意見—」としてレポートを作成した。

本レポートは

第1章：免疫病態が関与するMDSの特徴とその病態

第2章：免疫病態が関与するMDSおよびAAの診断

第3章：免疫病態の関与が疑われるMDSに対する対応

の3章から構成され、第1章では免疫病態が関与するMDSの特徴として、①低形成、②細胞傷害性T細胞の異常、③顆粒リンパ球の増加とSTAT3の異常、④PNH型血球の存在、⑤血中トロンボポエチン濃度の増加と血球減少、⑥del(13q)異常、⑦HLA-DR15の保有、⑧その他について、これまでに報告されている知見のreviewを行った。第2章では、第1章の知見を踏まえMDSとAAの鑑別診断および治療決定時に注意すべき点などについて記述を行った。診断において重要なポイントは、①骨髄細胞密度を正確に評価し、②定量評価基準に従いながら異形成を評価すること、つまりこれまで提唱されている診断基準を遵守することの重要性を改めて明記した。そして、MDSと診断された場合、免疫病態が関わる可能性について必ず検討し、免疫病態が関わりと判断された場合には免疫抑制療法を考慮することを記載した。

第3章では、免疫病態の関与が疑われる症例では、AAと同様の治療法（シクロスポリンなど）が奏効する可能性が高いことを記載した。（令和3,4年度／鈴木）

## 5. 骨髄線維症

原発性骨髄線維症は、294施設より計782例の新規症例を集積した。発症年齢中央値は66歳、男女

比は2:1である。生存期間の中央値は4.0年であり、3年生存率は60.0%であった。死因は感染症、白血病への移行、出血、原疾患の増悪の順に多く見られた。経時的に生存率は改善しており、特に中間-2リスク群で予後の改善がみられた。ルキソリチニブ承認前後で予後を比較すると、承認後で予後の改善がみられた。ルキソリチニブ投与例では、既存の予後予測モデルの再評価が必要であると考えられた。

二次性骨髄線維症は、162施設より590例を集積した。基礎疾患は、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄異形成症候群が大半を占めた。前2者から移行した骨髄線維症の3年生存率は73%で、原発性骨髄線維症よりも良好であったが、死因は白血病への移行が多い傾向にあった。二次性骨髄線維症では、予後予測モデルの1つであるMYSEC-PMが有用であった。

治療として、原発性骨髄線維症では、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87例と、最近3年間でこれらの治療を受けた症例が増加し、予後の改善がみられている。（令和2~4年度／赤司）

## 6. 疫学

平成27年、平成28年のAA個人票の入力件数（入力率）はそれぞれ約5,617件（53.5%）、6,499件（61.8%）であり、平成26年以前の旧データベースの入力率と大きな違いはなかった。平成29年の入力件数は2,901件（36.2%）と低かった。平成29年の入力率が低いのは、平成29年4月に個人票の書式変更があり、新書式のデータが含まれていないためである。平成27年、平成28年で、新規の占める割合は約11%、更新は約89%であり、平成26年以前の旧データベースでの構成割合と大きな違いはなかった。

平成28年受給者数（入力件数）は、新規729人、更新5,770人、全体で6,499人であった。平成28年の個人票の新規受給の入力件数729と入力率



61.8%から新規受給者の全数を「新規受給者全数＝新規受給の入力件数／個人票入力率」として推計すると、1,180人であった。性比(女／男)は全体が1.46、新規1.15、更新1.53であった。

受給者の年齢分布では、40歳代で小さなピークを認め、50歳代から上昇し70歳代でピークを示した。発病年齢は20歳代と60歳代にピークを認めた。高齢層における発病年齢のピークは現在の年齢分布よりも10歳ほど若くなっている。

病型分布では、新規・更新ともに特発性が約90%、特殊型7.4%であった。特殊型の内訳は、肝炎後が13.8%、AA-PNH症候群が69.7%、MDSとの境界型が13.4%であった。

重症度分布では、平成28年の新規でStage3,4,5(やや重症、重症、最重症)が約70%を占め、治療後の更新では、これらは約20%と少なくなっていた。Stage1の占める割合は、新規は、平成25年度14.5%から平成27年8.2%、平成28年8.4%と減少していた。更新においても平成25年度61.4%から平成27年56.8%、平成28年56.3%と減少していた。

平成28年新規受給者(n=729)の臨床所見有所見率は、貧血症状74.6%、出血症状55.8%、感染症の徴候26.2%、骨髄低形成90.4%、造血細胞の形態異常8.4%であった。更新受給者(n=5,770)では、貧血症状39.4%、出血症状21.7%、感染症の徴候9.8%、骨髄低形成55.1%、造血細胞の形態異常4.5%であった。新規における検査値中央値はHb7.5g/dl、血小板 $1.7 \times 10^4$ /dl、好中球756/ $\mu$ lであり、更新では、Hb10.8g/dl、血小板 $9.0 \times 10^4$ /dl、好中球1,708/ $\mu$ lであった。

平成28年受給者の治療状況では、免疫抑制療法は、新規で55.6%、更新で65.1%で実施されていた。更新では新規に比べて赤血球輸血、血小板輸血、サイトカイン療法といった支持療法が大きく減少していた。アンドロゲン療法や造血幹細胞移植療法は増加していた。各療法とも、改善と判断された者は、更新では約60～70%であったが、新

規では約20～40%と半数に満たなかった。(なお各療法とも悪化の割合は10%未満であった。)

令和3年12月には平成30年～令和3年度のAAの臨床調査個人票データ提供の申出を厚生労働省に行い、令和4年3月に第7回ワーキンググループの審査会で審査を受けた。令和4年5月に難病等患者データの提供に関する承諾を受け、データの利用に関する依頼を行った。令和5年3月現在、データ提供について手続き中の状況が続いている。今後データの提供を受け次第、解析を実施する。(令和2～4年度／太田)

## 7. 造血幹細胞移植

MDSに対して移植を決断した時点からの前方視的コホート研究(関東造血幹細胞移植共同研究グループにおける多施設共同研究)を実施した。平成30年1月末時点で目標の100症例に到達し、予定通りに登録を終了した。観察期間を経て、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の固定作業を開始した。令和2年度にデータ固定を完了し、令和3年度には解析を実施した。解析の結果、移植へのブリッジング治療の違いによる移植成績の差は観察されなかった。一方、診断後早期の移植による再発率の低下の可能性が示唆された。

AAについては、免疫抑制療法群はEBMTの無作為割付比較試験の長期観察結果を、造血幹細胞移植群は国内レジストリーデータの解析結果を用いた臨床決断分析のマルコフ決断樹を作成し、解析を行った。QOLで補正した期待生存期間(QALY)はそれぞれ6.77年、6.74年と同等であった。しかし、この結果は移植後にGVHD無しで生存している患者の期待効用、免疫抑制療法後に部分寛解で生存している患者の期待効用、そして免疫抑制療法の奏効率によって影響されることが示された。(令和2～4年度／神田)

## 8. 小児領域

### 小児再生不良性貧血／骨髄異形成症候群

a. 内外の最新の知見を盛り込み、IBMFSのうちで

も比較的頻度の高いFanconi貧血、Diamond-Blackfan貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性角化不全症、先天性赤血球形成異常性貧血（CDA）の5疾患についてのガイドラインを更新した。

- b. 小児のAAとMDSの中央診断登録数は、令和3年 104例、令和4年 95例、令和5年 91例であり、コロナ禍であっても増減はない。最近5年間の442例の内訳は、骨髄不全 300例、advanced MDS/AMLが27例、MPN 51例、その他が64例である。骨髄不全 300例の内訳は、AAが54例、小児不応性血球減少症（RCC）が122例、多系統の異形成を伴うMDS（MDS-MLD（RCMD））が55例、肝炎関連が12例、免疫抑制療法後が5例、PNHが2例、造血異常後が4例、IBMFSが46例であった。IBMFS 46例の内訳は、Fanconi貧血が9例、Shwachman-Diamond症候群が4例、先天性角化不全症が5例、先天性無巨核球性血小板減少症（CAMT）が1例、Diamond-Blackman貧血が11例、その他が16例であった。遺伝性の希少疾患が多く、中央診断の意義は依然として大きい。
- c. RCCの中には成人のMDS-MLD（RCMD）に該当する患者が一定数存在し、それらの患者の診療方針は別立てで考慮する必要があることが明らかになった（Hama A. 2022）。
- d. 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。
- e. MDSとMPNの両者の特徴を併せ持つ慢性骨髄単球性白血病（CMML）と非定型慢性骨髄性白血病（aCML）は小児では極めて稀であると考えられているが、8例（CMML 3例；aCML 5例）の小児が診断された。aCMLで特徴的とされるSETBP1の変異は1例のみでみられた。染色体異常は7例でみられた（monosomy 7, trisomy 8, 他）。今後、生殖細胞系列の遺伝子バリエーションを探索する必要がある。
- f. 小児からAYA世代に好発するGATA2、SAMD9/9Lなどの生殖細胞系列変異について検討する研究

が北海道大学小児科を事務局として開始された。

- g. 自治医大小児科の嶋田明から骨髄不全における炎症性腸疾患（ベーチェット病など）の関与についての研究の提案があった。本研究班において、小児例と成人例を対象に調査を開始する予定である。

（令和2～4年度／真部）

#### 遺伝性鉄芽球性貧血

後天性鉄芽球性貧血の代表疾患であるMDS-RS（MDS with ring sideroblasts）では、RNAスプライシング機構に関わるSF3B1遺伝子変異を高頻度に認める。同遺伝子変異に伴う環状鉄芽球形成機構を明らかにする目的で、患者検体を用いたRNA-seqを行った結果、鉄-硫黄クラスターの合成に関わるABCB7の発現が低下していること、このABCB7の発現低下は先天性鉄芽球性貧血の原因遺伝子であるALAS2の翻訳低下をもたらすことが明らかとなった。

さらに、ALAS2変異による鉄芽球性貧血モデルを解析した結果、ALAS2変異が、グルタチオン合成の低下・鉄代謝の変化を介しての脂質過酸化及びフェロトキシ感受性の増大を誘導する可能性が示された。

また、新規の原因遺伝子を同定した。症例は、1歳男児、家族歴なし。出生時より重症の小球性貧血、骨髄環状鉄芽球を認めた。原因遺伝子のうちALAS2及びSLC25A38の変異を疑いサンガー法で解析したものの、変異は同定されず。両親の検体も含めエクソーム解析を行った結果、本邦では報告のないHSPA9遺伝子の変異が認められた。最終的に、HSPA9が原因遺伝子と結論し、論文発表を行なった。

（令和2～4年度／張替）

### 9. ランゲルハンス細胞組織球症

#### 成人LCHに関する研究

2つの全国疫学調査を合わせ、重複等除いた計148例の統合解析と、同期間に診療された87例の詳細解析を報告する。148例の統合解析では男性90例（60.8%）、女性58例（39.2%）、診断時年

年齢中央値 46.5 歳 (20-87 歳)、初発症状から診断までの期間は平均 15 ヶ月 (0-378 ヶ月) であった。初発症状は局所の疼痛 56 例、画像異常所見 (無症状) 24 例、腫瘍触知 22 例、皮疹 21 例、初発時診療科は呼吸器科 33 例、整形外科 33 例、皮膚科 19 例、生検部位は骨 57 例、肺 29 例、皮膚 27 例であった。*BRAF*V600E 変異の免疫組織化学染色が行われた 33 例中 9 例 (27.3%) が陽性であった。86 例の詳細解析では単一臓器型 LCH が 40 例 (46.5%)、多臓器型 LCH が 46 例 (53.5%)、病変部位は骨 (60.5%)、肺 (27.9%)、下垂体 (25.6%)、リンパ節 (24.4%) に認めた。19 例に他の悪性腫瘍の合併を認めた。観察期間中央値 53 ヶ月の全生存率は 90.6% (95%信頼区間: 79.8-95.8)、単変量解析では 60 歳以上、リスク臓器浸潤、リンパ節浸潤が、多変量解析では 60 歳以上が予後不良因子であった。*BRAF* V600E 変異に注目すると、血漿中 cell-free DNA 陽性例は陰性例と比較して、下垂体/中枢神経浸潤が多く ( $p = 0.048$ )、全生存が短く ( $p = 0.015$ , 62.5%, 95% CI: 14.2-89.3 vs. 100%, 95% CI: NA-NA, respectively)、血漿中 *BRAF* V600E cell-free DNA 陽性は予後不良に関係する可能性が示唆された。全エクソーム解析も追加し、再発難治性 LCH において *BRAF* V600E 変異以外の MAPK 経路の遺伝子変異やそれ以外の遺伝子の付加異常も見つかった。経過中 6 例が死亡し、LCH による死亡例 4 例は全例初回化学療法抵抗性であった。化学療法が行われた 57 例の初回化学療法は Special-C 37 例 (63.1%)、シタラビン 10 例 (17.5%) であった。観察期間中央値 32 ヶ月の無イベント生存率は 52.1% (95%信頼区間: 36.6-65.5) であった。57 例中 49 例は奏効したが、20 例の再発を認めた。(令和 2~4 年度/東條)

#### 肺LCH (PLCH) に関する研究

- (1) バイオマーカー解析では、*BRAF*-V600E 変異マウスを用いた PLCH 喫煙モデルからの検討で、各種サイトカインの発現を含めて喫煙との関

連を報告した。

- (2) 診断基準の改定では、令和 3 年度には CQ 案の洗い出しを行なった。小児では困難な検査もあり、成人の PLCH に限るべき、共通の基準にすべき、成人の場合のオプションにとどめるべき等の意見があった。(令和 2~4 年度/井上)

#### D. 考察

##### 1. 再生不良性貧血

##### HLA(-)白血球陽 AA の長期予後の解析

アメリカ NIH での検討とは異なり、HLA(-)白血球を有する AA 患者では MDS/AML に移行するリスクが非常に低いことが明らかになった。これは欠失する HLA アレルが人種によって異なることが影響していると考えられる。令和元年の「再生不良性貧血診療の参照ガイド」では、年齢が 40 歳までの輸血依存性 AA 患者が HLA 一致同胞を有する場合、同種骨髄移植が第一選択の治療として推奨されている。この主な理由は、同種骨髄移植の成功率が高く、免疫抑制療法後の患者で問題となる「MDS/AML への移行」を心配する必要がないためである。今回の成績によって、HLA(-)白血球が陽性であった場合には、免疫抑制療法後であっても MDS/AML に移行するリスクが非常に低いことが示された。したがって、HLA 一致同胞からの同種骨髄移植が通常は勧められる AA 患者においても、HLA(-)白血球が検出された場合には、治療関連毒性の低い免疫抑制療法を選択することが許容される可能性がある。(令和 2 年度/中尾)

##### AA の免疫病態の解析

CsA 依存性の HLA-DR15 陽性 AA 患者において HLA-DR の欠失が高頻度に見られたことから、これらの患者においては、HLA-DR15 が提示する自己抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞によって HSPC が持続的に攻撃されていることが強く示唆された。したがって、このような症例の CD4 陽性 T 細胞を検索すれば、HLA-DR15 保有 AA における自己抗原を同定できる可能性が高いと考えられる。

PNH型HSPCにおいてDRの発現低下が見られなかったことは、HSPCはGPIアンカー膜蛋白を欠失させるだけでCD4陽性T細胞の攻撃から逃れられることを示している。*PIGA*変異HSPCが生存優位性を獲得する主な機序は、GPIアンカー型共刺激分子の欠失である可能性がある。

免疫抑制療法によって改善したAA患者においてCsAを中止できるか否かは主治医や患者にとって重大な問題である。*DRBI\*15:01*を保有していることはそれ自身がCsA依存性の危険因子であるが、その保有例すべてがCsA依存性になる訳ではない。末梢血HSPCにおけるHLA-DRの発現を調べることは、CsAを中止できるか否かの判断に役立つ可能性がある。(令和3年度/山崎)

#### 診療の参照ガイドR4改訂版の作成

今回の改訂にあたり、初めてCQを設定したが、疾患の希少性のため十分なエビデンスが得られないテーマもあり、課題が浮き彫りになった。

EPAGやROMIについては臨床の現場で既に数多く使用されているが、本邦における治療成績や長期投与に伴う有害事象についてはほとんど知られていない。これらを明らかにするために前向き臨床試験を行う必要がある。現在、ATG+CsA+EPAG療法については、西日本臨床研究グループを母体とした臨床試験(W-JHS AA02)を実施中である。(令和4年度/山崎)

#### AAの疾患登録事業

研究代表施設および共同研究施設での倫理審査を経て、令和4年度より研究を開始した。症例登録開始から約8ヶ月が経過し、登録症例数は43例と一次調査から予測される症例数よりは少ないが、約半数の共同研究施設が倫理審査を終了しており、来年度以降は症例登録が進捗すると予想される。前方視的登録の継続により予後解析が可能な症例が集積されることが期待され、本研究の成果は将来的にAAの新しい治療法の開発や確立に貢献すると考えられる。(令和3,4年度/三谷)

## 2. 赤芽球癆

平成16年度の全国調査研究(Sawadaら、*Haematologica* 2007)での特発性赤芽球癆症例のシクロスポリン奏成功率は74%で、本研究での初回寛解導入療法奏成功率もほぼ同等であった。シクロスポリンは免疫抑制薬の中で最も多く選択されていた。赤芽球癆診療の参照ガイドでの記載を参照し、臨床現場で治療されていることが示唆された。予定されていた中間解析の実施で近年の治療成績及び予後が明らかになることが期待される。

今後、本研究の症例登録項目や予後調査の結果の解析により、赤芽球癆診療の参照ガイドの改定に役立つ情報の創出につなげたい。(令和2~4年度/石田)

## 3. 特発性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)

#### PNH遺伝子診断システムの構築

非典型PNH症例など示唆に富む症例では、大阪大学に相談が寄せられることが多い。まず、医学部において*PIGA*遺伝子のスクリーニングを行い、変異を見出せない場合においてのみ、微生物病研究所でGPI-AP生合成関連遺伝子の網羅的解析を行うPNH責任遺伝子解析スクリーニングシステムを構築した。(令和2年度/金倉)

#### PNH患者に対するCOVID-19ワクチン接種の影響

大阪大学医学部附属病院に通院中の23例のPNH患者においては、これまでの報告のような重度の溶血発作を呈する症例は確認されなかった。解析された8例全例で、COVID-19ワクチン接種により、十分な抗体価が確認された。COVID-19感染症に罹患した2例は、重症化することなく軽快した。補体阻害薬未治療例7例において、有意なLDH値の増加を伴う溶血は認めなかったが、ベースラインのLDH値がそれ程高くないことが影響している可能性がある。(令和3年度/金倉)

#### 終末・近位補体薬の効果の検討

終末補体阻害薬投与後、①Retが $20 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上が9/20例、②Hbが10g/dL未満が9/20例、③Hbの回復が1g/dL未満が5/20例、④I. Bi1が1mg/dL以上に増加が7/20例であった。これらの項目中2

項目を満たすものが4例、3項目が3例であった。EVHという現象は、終末補体阻害薬投与後全例に認められる現象であるが、これらの7例はEVHの影響を強く受けていると考えられた。(令和4年度/保仙)

#### 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。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。

このほか、本研究では中央診断で検鏡者間の診断に不一致がみられた症例を対象とした合同検鏡会を開催している。この活動は、血液疾患の形態診断の啓蒙にも役立っている。遺伝子変異の情報も含めた上での議論を実施している。(令和2~4年度/高折)

##### 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、日本で適応となっている低リスク MDS に対する AZA 治療の効果、特に予後への影響について他の治療との比較検討を行った。その結果、AZA 投与例は、輸血依存、芽球増加、予後不良染色体陽性などの予後不良因子を有する例が多く、全体でみると免疫抑制療法、ダルベポエチン投与、最良支持療法を受けた症例より、有意に予後が不良であった。しかし、こうした生存にかかわる因子を調整したところ、AZA 治療は最良支持療法と予後に与える影響に差がみられなかった。さらに、AZA 治療への反応（血液学的改善、血球回復など）を考慮した解析においても、AZA 治療に反応することは予後改善には影響していなかった。つまり、AZA 治療抵抗性は予後不良と関連するが、AZA 治療という介入によって予後が改善するという結果は得られなかった。AZA 治療後に輸血非依存や血球回復など、低リスク MDS のマネージメントで臨床上

最も問題となる点の改善が得られた例があり、有効な例があることは確実であるが、それが生存の改善には結びついていなかったことになる。前向き試験で AZA 治療による予後改善が示されている高リスク例とは異なる結果となった。上述のように血球減少、輸血依存に対しては一定の効果があり、低リスク MDS に対する AZA 治療の際には、治療目的を十分に考慮する必要があると考えられた。(令和2年度/宮崎)

##### 高リスク MDS に対する治療の実態調査

本研究では、実臨床における高リスク MDS に対する AZA を含めた治療の実態と生存について比較検討を行った。その結果、実臨床の現場では最良支持療法を含めた多様な治療が施されていることが明らかとなり、その中で AZA 治療は 29.2% に実施されていた。一方で、治癒をもたらさうる唯一の治療である同種造血幹細胞移植は最終的には 12 例 (5.2%) に実施されていた。移植群の成績は良好 (50% 生存期間未達) であったが、全体を考えるとその恩恵を被った例はごく一部に過ぎなかった。AZA 治療群は非 AZA 治療群と比べて生存期間中央値は延長していたが、最終的に両群の生存曲線は交差し、統計学的に有意な差とは結論できなかった。(令和3年度/宮崎)

##### 本邦における骨髄異形成症候群の予後予測システムの有効性の検討

本研究では、本邦の実臨床において国際的な MDS の予後予測システム (IPSS および IPSS-R) が有用かどうかを検討した。MDS の臨床経過が多様であることについては多くの報告があり、患者ごとの治療の選択のためにこうした予後予測が用いられている。IPSS, IPSS-R とともに国際的に多数の MDS 症例を集積して作成され、どちらも本邦からの症例も加わっているが、全体に対する割合は高くない。IPSS-R に登録された MDS 症例を用いた予後因子の比較研究では、本邦の症例は欧米症例と予後を含めて異なる臨床的なプロファイルを示すことが示され、さらに韓国や中国などからも民族による MDS

の違いが報告されている。こうした状況で、IPSS、IPSS-R が国内の実臨床下でも有用であるかどうかを明らかにすることが求められていた。今回、長崎県下の 1,000 例以上の MDS の臨床情報を網羅的に収集し、この検討を行った。年齢、男女比については、国際的な報告と少なくとも大きな違いはないことを確認できた。その中で、初診時ヘモグロビン値、血小板数はそれぞれ 8.4 g/dL、7.8 万であり、既報通り、いずれも欧米からの報告と比較して低い。また、FAB 分類においては鉄芽球性貧血の割合も低かった。同様の報告が韓国からもなされており、今後、これらがアジア地域に特徴的なものなのか、その背景は何かなど、分子レベルの違いを含めて検討する必要があると思われる。

IPSS、IPSS-R によるリスク層別化については、本邦の実臨床下においても有用性が確認できた。本邦の MDS に対する治療ガイドラインは IPSS/IPSS-R に基づく患者層別化が推奨されており、今回の検討からもこうした対応に沿って問題ないと思われる。

正確なリスクスコアの作成には極めて多数の症例集積が必要であり、世界的な共同研究とならざるを得ない。そして世界から多数例を収集すると、今回の検討でも明らかなように、民族間の臨床像が必ずしも一致しない中でリスクスコアを作成することとなる。特にアジア MDS 症例で特徴的な臨床像が報告されていることを考えると、世界的な予後予測システムの、本邦の実臨床における有用性の確認は必要である。分子マーカーを用いた新たな予後予測が作成される中、今後こうした検討は重要と考えられた。(令和 4 年度/宮崎)

#### 低リスク MDS (中間リスクを含む) 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 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。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 について、診断時の患者背景、実際

の治療選択・予後について実態が明らかになりつつある。また IPSS-R 中間型リスク群に着目した解析も行った。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。(令和 2~4 年度/黒川)

#### 造血器疾患における骨髄環状鉄芽球割合についての解析

MDS-RS の頻度は全 MDS の 17.0%であり、従来想定されていたわが国の MDS-RS 発症頻度より高値であった。MDS without EB (大多数は低リスク MDS と想定される) 中では 26.7%を占めており、低リスク MDS における MDS-RS は従来認識されていたものより高頻度であることが想定される。また、MDS-EB 中にも RS  $\geq 15\%$ となる症例が 20.6%認められており、RS はこれまで予想されていた以上に MDS 症例において高頻度で認められることが判明した。

RS  $\geq 15\%$ となる症例は AML-MRC でも 10%以上に認められたが、AML without MRC や MPN など異形成を伴わない骨髄性疾患では頻度が大幅に低下している。これは異形成と RS の関連性を示唆する所見であると考えられる。また、非骨髄性疾患において 5%以上の RS を伴う症例は僅か 1.0%であり、ほとんど認められない。RS はやはり骨髄性疾患、特に異形成を伴う骨髄性疾患に偏在しており、この点も RS が骨髄系細胞および異形成と強く関連していることを支持している。後天的な RS 発生要因として *SF3B1* 変異が極めて重要であることが知られているが、今後は RS 陽性症例における *SF3B1* 変異の状態について解析を加えていくことが必要と考えられる。

本研究は単施設における解析結果であるため、施設バイアスの影響を受けている可能性は否定できない。わが国の MDS-RS 発症頻度をより明確にするためには、全症例を連続的に観察する多施設レジストリ研究が必要と考えられる。(令和 2 年度/鈴木)

#### 再生不良性貧血/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけに

## についての検討

本レポートでは免疫病態の関与が疑われる MDS について、これまでに得られている知見の review を行った。本レポートでは、MDS および AA の診断と治療判断を分けて行うことの重要性を提唱した。診断では、従来から定義されている診断基準を遵守して、骨髄細胞密度と定量性を考慮した異形成評価を十分に行うことが重要である。そして、MDS と診断された場合には免疫病態関与の可能性を検討することが重要である。免疫病態が関係する MDS は芽球の増加と環状鉄芽球の増加を認めない低形成 MDS であることが特徴であると考えられる。(令和 3,4 年度/鈴木)

### 5. 骨髄線維症

現時点でわが国において診断時の予後予測には、これまで提唱されている予後予測モデルの中で、DIPSS plus の適応が最もよく、原発性・二次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。二次性骨髄線維症では、MYSEC-PM も予後予測に有用である。最近の傾向として、JAK2 阻害薬による治療や同種造血幹細胞移植を受ける症例が増加している。原発性骨髄線維症では、経年的に予後の改善が認められている。(令和 2~4 年度/赤司)

### 6. 疫学

指定難病患者データベースを用いて、AA の臨床調査個人票の解析を行った。平成 27 年、平成 28 年の AA 個人票の入力率は、約 54~62% で、従前の旧データベースの入力状況と大きな違いはなかった。新規・更新の構成割合も過去のデータと比べて大きな違いは認められなかった。入力率が 100% でないのは、都道府県により入力率が異なるためである。AA 個人票の全体の入力率は 60% 前後であり、新規・更新の構成割合もこれまでと変わりがなく、都道府県によって疾患の疫学像が大きく異なるのでなければ、指定難病患者データは、全国規模の疫学像を観察できる有用なデータベースと考えられた。

平成 28 年新規受給者の全数は 1,180 人と推計された。性比(女/男)は全体が 1.46、新規 1.15、更新 1.53 であり、過去の個人票データから得られる知見とほぼ同様の結果であった。年齢分布、発病年齢分布も過去の報告での特性とほぼ同様の結果であった。

重症度分布で Stage1 の占める割合は、新規で平成 25 年度 14.5% から平成 27 年 8.2%、平成 28 年 8.4% と減少していた。難病法施行(平成 27 年)にともない、平成 27 年以降、受給認定において重症度基準(Stage2 以上)が導入されたことの影響と考えられた。

臨床所見の有所見率、治療状況、治療効果について新規・更新患者のそれぞれの基本的実態を明らかにした。今後、年齢、発病後期間、重症度と有所見状況、治療状況との関連などを詳しく検討する必要があると考える。

さらに、平成 29 年以降の指定難病患者データベースでは個人票の書式変更や OCR 入力への導入など大きな変更がなされている。今後、平成 30 年~令和 3 年度のデータの提供を受け、臨床調査個人票データの入力状況を確認し、罹患率、有病率、診断、治療実態などを分析し、最近年の臨床疫学特性の把握及び経年変化の分析を行い、データベースの有用性を評価する予定である。(令和 2~4 年度/太田)

### 7. 造血幹細胞移植

MDS の診断後早期の移植による再発率の低下の可能性が示唆され、今後、診断後早期に臍帯血移植や HLA 不適合移植を含めた移植を行う臨床試験を計画している。AA についてはマルコフ決断分析の結果から、一律にいずれかの治療を推奨するのは適切ではなく、免疫抑制療法の奏効予測因子、TPO-R 刺激薬の併用、長期的な QOL、患者・家族の人生観を踏まえて総合的に選択すべきであると考えられた。

また、前研究班において、ウマ ATG はウサギ ATG よりも優れている可能性が高いことをメタアナリ

シスによって示したが、現状において日本国内ではウマ ATG を使用することができない。ウマ ATG 製剤である ATGAM は 1990 年代に国内治験が完了しているため、当該薬について「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出し、平成 30 年 10 月の審査において承認された。令和 2 年度に開始された国内治験が完了し、令和 4 年 6 月に医薬品製造販売承認申請が行われた。(令和 2～4 年度/神田)

## 8. 小児領域

### 小児再生不良性貧血/骨髄異形成症候群

平成 21 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、平成 29 年 4 月に診療ガイドとして公表したが、令和 3 年度は最新の知見を盛り込んで更新した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

また、令和 4 年に WHO から新分類が提案された。そこでは RCC という病名はなくなり、Childhood MDS with low blasts (hypocellular と NOS に分ける) という新たな病名が提案されている。一方、同時に発表された ICC (international consensus classification) では RCC という病名が堅持されており、混乱している。今後、国際的な合意を得る努力が必要である。

先天性骨髄不全は小児期のみならず成人で発症する例も多い。また、*GATA2* や *SAMD9/9L* の生殖細胞系列変異を有する MDS も思春期から若年成人 (いわゆる AYA 世代) に多くみられる。本研究班に参加している小児領域と成人領域の専門家の共同研究の成果が期待される。(令和 2～4 年度/真部)

### 遺伝性鉄芽球性貧血

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例は計 29 例登録され、うち 69% と大多数は *ALAS2* の異常を認めた。その他に同定された変異は *SLC25A38* 遺伝子とミトコンドリア DNA 欠損のみであった。

*SF3B1* 変異陽性の MDS-RS の臨床検体を用いた RNA-seq の結果、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の 1 つである *ABCB7* の発現異常を認めた。さらに *ABCB7* をノックダウンした遺伝性鉄芽球性貧血のモデル細胞の解析の結果、*ALAS2* の発現低下が環状鉄芽球形成機序として重要であることを明らかにした。

以上より、遺伝性・後天性鉄芽球性貧血には *ALAS2* 機能不全という共通の分子基盤が存在する可能性が示唆された。従って、フェロトーン経路の制御は *XLSA* のみならず、MDS-RS を含む多くの難治性鉄芽球性貧血に対する新規治療標的として有用である可能性が示唆された。

また、*HSPA9* 変異による遺伝性鉄芽球性貧血症例を新たに報告した。本研究成果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与し得ると考えられた。(令和 2～4 年度/張替)

## 9. ランゲルハンス細胞組織球症

### 成人 LCH に関する研究

成人 LCH の疫学データは国際的にも十分整備されておらず、Histiocyte Society が 13 ヶ国から集計した 274 例の臨床データを元に発表した平成 15 年の報告 (Arico, et al., Eur J Cancer 39:2341, 2003) が唯一といえる。今回の全国調査によって一ヶ国 87 例の臨床データを解析し、成人 LCH 患者において年齢 (60 歳以上) が予後不良因子であることが判明したことは非常に貴重である。成人 LCH において、化学療法抵抗症例や再発症例の治療成績改善のため BRAF 阻害剤なども含む前向き臨床試験が望まれ、この調査研究の成果がレジストリ構築と介入試験を含む今後の臨床研究に貢献することが期待される。そのためにも、今回の調査では日本の成人 LCH



における *BRAF* 変異検査がほとんど行われていなかったため、日本における *BRAF* 変異陽性率や予後との関連や他の遺伝子異常についての調査も必要と考えられた。(令和2~4年度/東條)

肺LCH (PLCH) に関する研究

PLCH 喫煙モデルの検討により、各種のバイオマーカーを同定した。一方、厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班から平成19年に発表されたPLCH診断基準の改訂を検討した。本基準は主に成人を対象とした基準であり、気管支鏡検査など小児では一般的でない検査が含まれていた。また成人では喫煙関連疾患との認識からPET検査はあまり行われていなかった。小児のLCHと成人のLCHの異なる点、アプローチの相違を理解した上で、最終的には全年齢の診断基準、ガイドラインの作成が必要である。また、PLCHは成人に多く認められるがPLCHの診断基準のLCHにおける位置づけについても検討が必要と思われた。(令和2~4年度/井上)

## E. 結論

### 1. 再生不良性貧血

#### HLA(-)白血球陽性AAの長期予後の解析

HLA(-)白血球はAA患者において、免疫抑制療法に対する高反応性だけでなく、クローン性造血異常への進展が起こりにくいことを示す予後良好因子であると考えられた。(令和2年度/中尾)

#### AAの免疫病態の解析

HLA-DR15を保有するCsA依存性AA患者のHSPCではHLA-DR欠失が高頻度に起こっている。HSPCにDR欠失を促すCD4陽性T細胞は、*PIGA*変異幹細胞のエスケープにも関与している可能性がある。(令和3年度/山崎)

#### 診療の参照ガイドR4改訂版の作成

「再生不良性貧血診療の参照ガイド:令和4年度改訂版」を作成した。CQに対する推奨については、今後もエビデンスの収集に努めていくとともに、本邦におけるエビデンス構築を目指した臨床試験

の推進が必要である。(令和4年度/山崎)

#### AAの疾患登録事業

研究代表施設および約半数の共同研究施設での「難病プラットフォーム 再生不良性貧血の症例登録・追跡調査研究」の倫理審査が完了し、研究を開始した。症例登録を進めている。(令和3,4年度/三谷)

### 2. 赤芽球癆

本事業により、国内外で類を見ない後天性慢性赤芽球癆のコホート研究の遂行が期待される。(令和2~4年度/石田)

### 3. 溶血性貧血 (PNH)

#### PNH遺伝子診断システムの構築

PNH責任遺伝子解析のスクリーニングシステムを構築した。引き続き症例を蓄積し、新規遺伝子変異の関与の解析とPNHの病態解明に努める。(令和2年度/金倉)

#### PNH患者に対するCOVID-19ワクチン接種の影響

PNH患者へのCOVID-19ワクチン接種のベネフィット(効果)は、リスク(副作用)を十分に上回り、推奨に値する。補体阻害薬未治療例に対するCOVID-19ワクチン接種については、細心の注意が必要である。(令和3年度/金倉)

#### 終末・近位補体薬の効果の検討

PNH溶血に対する終末補体阻害薬治療において、①IVHを安定的に抑制し、溶血発作(BTH)のリスクを最小限にとどめること、②髄膜炎感染症の予防管理を行い、発症リスクを最小限にとどめることが重要である。新たな課題であるEVHを克服するために、いくつかの近位補体阻害薬が開発途上にあるが、①②を保持しつつ、EVHを効果的に抑制することが望まれる。終末補体阻害薬投与下でEVHの影響を強く受けている患者、すなわち近位補体阻害薬好適例の抽出には、Hb、Ret、I.Bilなどの指標が有用である。(令和4年度/保仙)

### 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、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。そのため、難病プラットフォームに基づき、遺伝子変異検査が実施可能な他班と情報を共有できる体制を確立し、検体集積、遺伝子診断研究も包含した研究へと発展させた。症例登録数も増加しており、引き続き本研究を推進する。

また、本研究を通じて、わが国における AA 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。(令和 2~4 年度/高折)

#### 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るが、予後改善効果は明らかではなかった。治療のリスク/ベネフィットを十分に考慮し、低リスク群への AZA 治療適応を確立するためのさらなる検討が必要である。(令和 2 年度/宮崎)

#### 高リスク MDS に対する治療の実態調査

高リスク MDS 症例に対する治療の実態は AZA 投与を含めて多様であり、患者背景がそれらと強く関連していることが伺われた。多様な疾患病態、患者背景に対応できる新たな治療を確立するための検討が必要である。(令和 3 年度/宮崎)

#### 本邦における骨髓異形成症候群の予後予測システムの有効性の検討

MDS 症例に対する国際的な予後予測スコアである IPSS/IPSS-R は長崎県下で収集された実臨床状況においても有意にリスク群を層別化しており、有用であると考えられた。(令和 4 年度/宮崎)

#### 低リスク MDS (中間リスクを含む) 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 (アンケート調査) により多数の症例数を対象として MDS のリスク別の患者背景、治療

選択、予後が明らかになった。(令和 2~4 年度/黒川)

#### 造血器疾患における骨髓環状鉄芽球割合についての解析

MDS-RS は全 MDS の 17%を占めており、従来想定されていた以上の発症頻度であることが明らかとなった。わが国における MDS 病型を明らかにするため、今後は多施設共同レジストリ研究が必要であり、また各診療施設における鉄染色施行の徹底が重要である。(令和 2 年度/鈴木)

#### 再生不良性貧血/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけについての検討

AA/MDS 境界例と低リスク MDS 症例における自己免疫病態・免疫抑制療法の位置づけについて、その診断法、治療方針に関するレポートを作成した。免疫病態が関与する MDS と AA について包括的に記載したレポートは世界的にも非常に少なく、本レポートによって AA と免疫病態が関与する MDS についての理解が深まり、日常臨床の一助となることが期待される。(令和 3, 4 年度/鈴木)

### 5. 骨髓線維症

わが国の原発性・二次性骨髓線維症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、わが国の症例においても予後予測に有用である。(令和 2~4 年度/赤司)

### 6. 疫学

指定難病患者データベースを利用し、AA の臨床疫学像を把握するための記述疫学研究を継続して進めた。(令和 2~4 年度/太田)

### 7. 造血幹細胞移植

国際的にも AA や MDS に対する造血幹細胞移植の適応や至適な実施時期についての研究は少なく、本研究の成果は本調査研究班の「診療の参照ガイド」や日本造血・免疫細胞治療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される。(令和 2~4 年度/神田)

## 8. 小児領域

### 小児再生不良性貧血／骨髄異形成症候群

小児のMDSは成人とは異なるため、病態の解明と治療法の確立が急務である。一方、遺伝性骨髄不全は成人でも発症する。本研究班における小児領域と成人領域の研究者の共同研究の意義は大きい。(令和2～4年度／真部)

### 遺伝性鉄芽球性貧血

先天性・後天性鉄芽球性貧血の細胞モデルの解析及び臨床検体の解析を通じて、新たな鉄芽球性貧血の分子病態を見出した。また、新たな原因遺伝子を持つ遺伝性鉄芽球性貧血の症例を報告した。(令和2～4年度／張替)

## 9. ランゲルハンス細胞組織球症

### 成人LCHに関する研究

本邦における成人発症LCHの臨床像や治療、予後に関する初めての全国調査を実施し、貴重な臨床情報が集積できた。(令和2～4年度／東條)

### 肺LCH (PLCH) に関する研究

- (1) 喫煙関連物質はPLCHの発症に関連していると考えられる。
- (2) 成人の診断基準のアップデートを行う。  
(令和2～4年度／井上)

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hosokawa K, Mizumaki H, Yoroidaka T, Maruyama H, Imi T, Tsuji N, Urushihara R, Tanabe M, Zaimoku Y, Nguyen MAT, Tran DC, Ishiyama K, Yamazaki H, Katagiri T, Takamatsu H, Hosomichi K, Tajima A, Azuma F, Ogawa S, Nakao S. HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 137: 3576-3580, 2021.
2. Mizumaki H, Hosomichi K, Hosokawa K, Yoroidaka T, Imi T, Zaimoku Y, Katagiri T, Nguyen MAT, Tran DC, Elbadry MIY, Chonabayashi K, Yoshida Y, Takamatsu H, Ozawa T, Azuma F, Kishi H, Fujii Y, Ogawa S, Tajima A, Nakao S. A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia. *Haematologica* 106: 1581-1590, 2021.
3. Hosokawa K, Yamazaki H, Tanabe M, Imi T, Sugimori N, Nakao S. High-dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag. *Leukemia* 35: 906-909, 2020.
4. 石田文宏. 後天性赤芽球癆の病態と治療研究の進歩. *臨床血液* 61: 92-98, 2020.
5. Yamane T, Kawakami T, Sekiguchi N, Kobayashi J, Ueki T, Kobayashi H, Kwakami F, Nishina S, Sakai H, Ohimi K, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. High frequency of *STAT3* gene mutations in TCR  $\gamma\delta$  type T-cell large granular lymphocytic leukemia: Implications for molecular diagnostics. *Br J Haematol* 190: e301-e304, 2020.
6. Fujishima N, Kohmaru J, Koyota S, Kuba K, Saga T, Omokawa A, Moritoki Y, Ueki S, Ishida F, Nakao S, Matsuda A, Ohta A, Tohyama K, Yamasaki H, Usuki K, Nakashima Y, Sato S, Miyazaki Y, Nannya Y, Ogawa S, Sawada K, Mitani, K, Hirokawa M. Clonal hematopoiesis in adult pure red cell aplasia. *Sci Rep* 11: 2253, 2021.
7. Schols S, Nunn MA, Mackie I, Weston-Davies W, Nishimura JI, Kanakura Y, Blijlevens N, Muus P, Langemeijer S. Successful treatment of a PNH patient non-responsive to eculizumab with the novel complement C5 inhibitor coversin (nomacopan). *Br J Haematol* 188: 334-337, 2020.
8. Röth A, Araten DJ, Larratt L, Kulasekararaj AG, Maciejewski JP, Wilson A, Gustovic P, Kanakura Y. Beneficial effects of eculizumab regardless of prior transfusions or bone marrow disease: Results of the International PNH Registry. *Eur J Haematol* 105: 561-570, 2020.
9. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, Wilson A, Shayan G, Maciejewski JP. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 99: 1505-1514, 2020.
10. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, Yoshizato T, Shiozawa Y, Saiki R, Malcovati L, Levine MF, Arango JE, Zhou Y, Solé F, Cargo CA, Haase D, Creignou M, Germing U, Zhang Y, Gundem G, Sarian A,

- van de Loosdrecht AA, Jädersten M, Tobiasson M, Kosmider O, Follo MY, Thol F, Pinheiro RF, Santini V, Kotsianidis I, Boulwood J, Santos FPS, Schanz J, Kasahara S, Ishikawa T, Tsurumi H, Takaori-Kondo A, Kiguchi T, Polprasert C, Bennett JM, Klimek VM, Savona MR, Belickova M, Ganster C, Palomo L, Sanz G, Ades L, Della Porta MG, Smith AG, Werner Y, Patel M, Viale A, Vanness K, Neuberg DS, Stevenson KE, Menghrajani K, Bolton KL, Fenaux P, Pellagatti A, Platzbecker U, Heuser M, Valent P, Chiba S, Miyazaki Y, Finelli C, Voso MT, Shih LY, Fontenay M, Jansen JH, Cervera J, Atsuta Y, Gattermann N, Ebert BL, Bejar R, Greenberg PL, Cazzola M, Hellström-Lindberg E, Ogawa S, Papaemmanuil E. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med* 26: 1549-1556, 2020.
11. Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobeck AT, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. *Blood* 137: 336-348, 2021.
  12. Ochi Y, Kon A, Sakata T, Nakagawa MM, Nakazawa N, Kakuta M, Kataoka K, Koseki H, Nakayama M, Morishita D, Tsuruyama T, Saiki R, Yoda A, Okuda R, Yoshizato T, Yoshida K, Shiozawa Y, Nannya Y, Kotani S, Kogure Y, Kakiuchi N, Nishimura T, Makishima H, Malcovati L, Yokoyama A, Takeuchi K, Sugihara E, Sato TA, Sanada M, Takaori-Kondo A, Cazzola M, Kengaku M, Miyano S, Shirahige K, Suzuki HI, Ogawa S. Combined Cohesin-RUNX1 Deficiency Synergistically Perturbs Chromatin Looping and Causes Myelodysplastic Syndromes. *Cancer Discov* 10: 836-853, 2020.
  13. Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, C SK, Okuno Y, Muramastu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. *Hum Mutat* 41: 122-128, 2020.
  14. Mori J, Kaji S, Kawai H, Kida S, Tsubokura M, Fukatsu M, Harada K, Noji H, Ikezoe T, Maeda T, Matsuda A. Assessment of dysplasia in bone marrow smear with convolutional neural network. *Sci rep* 10: 14734, 2020.
  15. Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, Nagafuji K, Usuki K, Uoshima N, Fujisaki T, Kosugi H, Matsumura I, Sasaki K, Kizaki M, Sawa M, Hidaka M, Kobayashi N, Ichikawa S, Yonemura Y, Enokitani, K Matsuda A, Ozawa K, Mitani K, Jong Wook Lee, Nakao S. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/II, multicentre, open-label study. *Br J Haematol* 192: 190-199, 2021.
  16. Imada K, Obara N, Iida H, Iida K, Maeda T, Usuki K, Fanghong Z, Hombo Y, Tajima T, Kumagai A, Matsuda A, Nakao S. Eltrombopag in combination with rabbit anti-thymocyte globulin/cyclosporine A in immunosuppressive therapy-naïve patients with aplastic anemia in Japan. *Intern Med* 60: 1159-1168, 2021.
  17. Maeda T, Matsuda A, Asou C, Okamura D, Tanae K, Kohri M, Ishikawa M, Takahashi N, Tsukasaki K, Kawai N, Asou N, Bessho M. Prognostic impact of peripheral blood Wilms' tumour 1 mRNA expression levels in response to azacytidine in MDS: A single-centre analysis. *Leuk Res Rep* 15: 100231, 2020.
  18. Zhong C, Kayamori K, Koide S, Shinoda D, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Nagai Y, Mimura N, Sakaida E, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Yamaguchi K, Furukawa Y, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Iwama A. Efficacy of the novel tubulin polymerization inhibitor PTC-028 for myelodysplastic syndrome. *Cancer Sci* 111: 4336-4347, 2020.
  19. Kayamori K, Nagai Y, Zhong C, Kaito S, Shinoda D, Koide S, Kuribayashi W, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Yamashita M, Mimura N, Becker H, Izawa K, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Sakaida E, Yokote K, Iwama A. DHODH inhibition synergizes with DNA-demethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood Adv* 5: 438-450, 2021.
  20. Yanagisawa H, Mizuta S, Kawabata H, Fujimoto S, Sakai T, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Yamada K, Fukushima T, Kyoda K, Masaki Y. Faggot cells in acute myeloid leukemia with t(7;11)(p15;p15) and NUP98-HOXA9 fusion. *Ann Hematol* 100: 2121-2123, 2020.
  21. Kawabata H. The pathogenesis of anemia in inflammation. *Rinsho Ketsueki* 61: 1105-1111, 2020.
  22. Toriyama E, Hata T, Yokota KI, Chiwata M, Kamijo R, Hashimoto M, Taguchi M, Horai

- M, Matsuo M, Matsuo E, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Tsushima H, Jo T, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y. No clear survival benefit of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes: A retrospective study of Nagasaki. *Cancer Sci* 111: 4490-4499, 2020.
23. Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: a multicenter retrospective study. *Leukemia Lymphoma* 61: 1688-1694, 2020.
  24. Suzuki T. Treatment of transfusional iron overload. *Rinsho Ketsueki* 61: 1205-11, 2020.
  25. Suzuki T. Iron metabolism and iron-refractory iron deficiency anemia. *Rinsho Ketsueki* 61: 475-83, 2020.
  26. Horigome Y, Tadera N, Michishita Y, Motohashi T, Ishida T, Okina S, Kamata H, Miyazaki K, Suzuki T. Acute leukemia developing in the second trimester of pregnancy. *Rinsho Ketsueki* 61:865-9, 2020.
  27. Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, Ogawa R, Okumura H, Takase K, Kawano N, Miyazaki Y, Fujisaki T, Wake A, Ohno Y, Kurokawa T, Kamimura T, Takamatsu Y, Yokota S, Akashi K. Prospective evaluation of minimal residual disease monitoring to predict prognosis of adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 103: 164-171, 2019.
  28. Nagafuji K, Matsumura I, Shimose T, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Miyamoto T, Kadowaki N, Ishikawa J, Imamura Y, Yamazaki H, Akashi K, Kanakura Y. Cessation of nilotinib in patients with chronic myelogenous leukemia who have maintained deep molecular responses for 2 years: a multicenter phase 2 trial, stop nilotinib (NILSt). *Int J Hematol* 110: 675-682, 2019.
  29. Mori Y, Choi I, Yoshimoto G, Muta T, Yamasaki S, Tanimoto K, Kamimura T, Iwasaki H, Ogawa R, Akashi K, Miyamoto T; Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. Phase I/II study of bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone treatment for relapsed and refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 111: 673-680, 2020.
  30. Sakurai M, Okamoto S, Matsumura I, Murakami S, Takizawa M, Waki M, Hirano D, Watanabe-Nakaseko R, Kobayashi N, Iino M, Mitsui H, Ishikawa Y, Takahashi N, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Kizaki M, Ohnishi K, Naoe T, Akashi K. New TARGET investigators. Treatment outcomes of chronic-phase chronic myeloid leukemia with resistance and/or intolerance to a 1st-line tyrosine kinase inhibitor in Japan: the results of the New TARGET study 2nd-line. *Int J Hematol* 111: 812-825, 2020.
  31. Jinnouchi F, Yamauchi T, Yurino A, Nunomura T, Nakano M, Iwamoto C, Obara T, Miyawaki K, Kikushige Y, Kato K, Maeda T, Miyamoto T, Baba E, Akashi K, Takenaka K. Establishment of a human SIRPA knock-in xenograft mouse model to study human hematopoietic and cancer stem cells. *Blood* 135: 1661-1672, 2020.
  32. Tochigi T, Miyamoto T, Hatakeyama K, Sakoda T, Ishihara D, Irifune H, Shima T, Kato K, Maeda T, Ito T, Handa H, Akashi K, Kikushige Y. Aromatase is a novel neo-substrate of cereblon responsible for immunomodulatory drugs-induced thrombocytopenia. *Blood* 135: 2146-2158, 2020.
  33. Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. *Int J Hematol* 113: 134-144, 2021.
  34. Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsumura R, Umeda K, Mitsui T, Fujita N, Tomizawa D, Urayama KY, Ishida Y, Taga T, Takagi M, Adachi S, Manabe A, Imamura T, Koh K, Shimada A. Clinical features of children with polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. *eJHaem* 1: 86-93, 2020.
  35. Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraiishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A. Acquisition of monosomy 7 and a RUNX1 mutation in Pearson syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 68: e28799, 2021.
  36. Hirabayashi S, Butler ER, Ohki K, Kiyokawa N, Bergmann AK, Möricke A, Boer JM, Cavé H, Cazzaniga G, Yeoh AEJ, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan C, Loh ML, Norén-Nyström U, Pastorczak A, Shih LY, Zaliouva M, Pui CH, Haas OA, Harrison CJ, Moorman AV, Manabe A.

- Clinical characteristics and outcomes of B-ALL with *ZNF384* rearrangements: A retrospective analysis by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. *Leukemia* 35: 3272-3277, 2021.
37. Ichikawa S, Fujiwara T, Saito K, Fukuhara N, Yokoyama H, Hatta S, Onodera K, Onishi Y, Fujishima F, Ichinohasama R, Harigae H. A novel case of  $\gamma\delta$  T-cell leukemia with recurrent genetic abnormalities accompanied by agranulocytosis. *Ann Hematol* 100: 2665-2668, 2021.
  38. Kobayashi M, Ando S, Kawamata T, Makiyama J, Yokoyama K, Imai Y, Tojo A. Clinical features and outcomes of adult Langerhans cell histiocytosis: A single-center experience. *Int J Hematol* 112: 185-92, 2020.
  39. Matsubara Y, Kobayashi M, Hijikata Y, Ota Y, Hirata Y, Lim LA, Yotsuyanagi H, Tojo A. Gastrointestinal lesion in adult-onset Langerhans cell histiocytosis. *Int J Clin Oncol* 25: 1945-50, 2020.
  40. 東條有伸, 小林真之. ランゲルハンス細胞組織球症の基礎と臨床. *臨床血液* 61:1028-34, 2020.
  41. Huan Liu, Andrew R. Osterburg, Jennifer Flury, Zulma Swank, Dennis W. McGraw, Nishant Gupta, Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp, Ashish Kumar, Abdellatif Tazi, Yoshikazu Inoue, Masaki Hirose, Francis X. McCormack, Michael T. Borchers. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight* 5: e132048, 2020.
  42. 高野峻一、橘和延、榎本貴俊、足立雄一、東浩志、井上義一. ネオシーダーによって再燃した肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例. *日呼吸誌* 9: 43-47. 2020.
  43. Yoroidaka T, Hosokawa K, Imi T, Mizumaki H, Katagiri T, Ishiyama K, Yamazaki H, Azuma F, Nanya Y, Ogawa S, Nakao S. Hematopoietic stem progenitor cells lacking HLA differ from those lacking GPI-anchored proteins in the hierarchical stage and sensitivity to immune attack in patients with acquired aplastic anemia. *Leukemia* 35: 3257-67, 2021.
  44. Nakagawa N, Ishiyama K, Tanabe M, Yoroidaka T, Mizumaki H, Imi T, Zaimoku Y, Maruyama H, Hosokawa K, Yamazaki H, Nakao S. The effectiveness of immunosuppressive therapy in patients with aplastic anaemia secondary to chemoradiotherapy for cancers. *Br J Haematol* 195: 770-80, 2021.
  45. Tanabe M, Hosokawa K, Nguyen MAT, Nakagawa N, Maruyama K, Tsuji N, Urushihara R, Espinoza L, Elbadry MI, Mohiuddin M, Katagiri T, Ono M, Fujiwara H, Chonabayashi K, Yoshida Y, Yamazaki H, Hirao A, Nakao S. The GPI-anchored protein CD109 protects hematopoietic progenitor cells from undergoing erythroid differentiation induced by TGF-beta. *Leukemia* 36: 847-55, 2022.
  46. Tsuji N, Hosokawa K, Urushihara R, Tanabe M, Katagiri T, Ozawa T, Takamatsu H, Ishiyama K, Yamazaki H, Kishi H, Ogawa S, Nakao S. Frequent HLA-DR loss on hematopoietic stem progenitor cells in patients with cyclosporine-dependent aplastic anemia carrying HLA-DR15. *Leukemia* 36: 1665-1675, 2022.
  47. Nakazawa H, Yamaguchi T, Sakai H, Maruyama M, Kawakami T, Kawakami F, Nishina S, Ishikawa M, Kosho T, Ishida F. A novel germline GAG2 frameshift mutation with a premature stop codon in a family with congenital sensoryhearing loss and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 114: 286-291, 2021.
  48. Bhattacharya D, Teramo A, Gasparini VR, Huuhtanen J, Kim D, Theodoropoulos J, Schiavoni G, Barilà G, Vicenzetto C, Calabretto G, Facco M, Kawakami T, Nakazawa H, Falini B, Tiacchi E, Ishida F, Semenzato G, Kelkka T, Zambello R, Mustjoki S. Identification of novel STAT5B mutations and characterization of TCR $\beta$  signatures in CD4+ T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood Cancer J* 12: 31, 2022.
  49. Nishimura JI, Ando K, Masuko M, Noji H, Ito Y, Mayer J, Griskevicius L, Bucher C, Müllershausen F, Gergely P, Rozenberg I, Schubart A, Chawla R, Rondeau JM, Roguska M, Splawski I, Keating MT, Johnson L, Danekula R, Bagger M, Watanabe Y, Haraldsson B, Kanakura Y. Tesidolumab (LFG316) for treatment of C5-variant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 107: 1483-1488, 2022.
  50. Ikezoe T, Noji H, Ueda Y, Kanda Y, Okamoto S, Usuki K, Matsuda T, Akiyama H, Shimono A, Yonemura Y, Kawaguchi T, Chiba S, Kanakura Y, Nishimura JI, Ninomiya H, Obara N. Long-term follow-up of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: post-marketing surveillance in Japan. *Int J Hematol* 115: 470-480, 2022.
  51. Shibata S, Inano S, Watanabe M, Fujiwara K, Ueno H, Nanya Y, Kanda J, Kawasaki N, Okamoto Y, Takiuchi Y, Fukunaga A, Tabata S, Ogawa S, Takaori-Kondo A, Kitano T. Identification of an asymptomatic

- Shwachman-Bodian-Diamond syndrome mutation in a patient with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 115: 428-434, 2022.
52. Matsuo H, Wakita T, Hiramatsu H, Ohmori K, Kodama K, Nakatani K, Kamikubo Y, Iwamoto S, Kondo T, Takaori-Kondo A, Takita J, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Blast cells in acute megakaryoblastic leukaemia with Down syndrome are characterized by low CLEC12A expression. *Br J Haematol* 192: e7-e11, 2021.
  53. Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobeck A, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. *Blood* 137: 336-348, 2021.
  54. Shimizu T, Kondo T, Nannya Y, Watanabe M, Kitawaki T, Shindo T, Hishizawa M, Yamashita K, Ogawa S, Takaori-Kondo A. Next-generation sequencing in two cases of de novo acute basophilic leukaemia. *J Cell Mol Med* 25: 7095-7099, 2021.
  55. Morimoto Y, Chonabayashi K, Kawabata H, Okubo C, Yamasaki-Morita M, Nishikawa M, Narita M, Inagaki A, Nakanishi K, Nagao M, Takaori-Kondo A, Yoshida Y. Azacitidine is a potential therapeutic drug for pyridoxine-refractory female X-linked sideroblastic anemia. *Blood Adv* 6: 1100-1114, 2022.
  56. Asou C, Maeda T, Ishikawa M, Okamura D, Kohri M, Takahashi M, Tsukasaki K, Sakaguchi H, Satoh T, Kayano H, Matsuda A, Asou N. Paravertebral extramedullary hematopoiesis in a case of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and an SF3B1 mutation. *Int J Hematol* 115: 898-901, 2022.
  57. Kayamori K, Nagai Y, Zhong C, Kaito S, Shinoda D, Koide S, Kuribayashi W, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Yamashita M, Mimura N, Becker H, Izawa K, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Sakaida E, Yokote K, Iwama A. DHODH inhibition synergizes with DNA-demethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood Adv* 5: 438-450, 2021.
  58. Shafiee S, Gelebart P, Popa M, Hellesøy M, Hovland R, Brendsdal Forthun R, Lee J, Tohyama K, Molven A, Parekkadan B, Tore Gjertsen B, Olsnes Kittang A, McCormack E. Preclinical characterisation and development of a novel myelodysplastic syndrome-derived cell line. *Br J Haematol* 193: 415-419, 2021.
  59. 川端浩. 骨髓異形成症候群; in 矢崎義雄, 小室一成, 渥美達也, 神田隆, 神田善伸, 木下芳一, 須永眞司, 竹内靖博, 竹原徹郎, 南学正臣, 長谷川好規, 松本哲哉, 榎木宏実, 綿田裕孝 (eds): 内科学 第12版. 東京, 朝倉書店, 2022, pp V-77-80.
  60. Yanagisawa H, Kawabata H, Ueda Y, Arita K, Iwao-Kawanami H, Sakai T, Kawanami T, Yamada K, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y. Prognostic impacts of serum levels of C-reactive protein, albumin, and total cholesterol in patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 116: 81-88, 2022.
  61. Itonaga H, Kida M, Hamamura A, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Ueda Y, Kataoka K, Katayama Y, Ota S, Matsuoka KI, Kondo T, Eto T, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y, Ishiyama K. Outcome of therapy-related myelodysplastic syndrome and oligoblastic acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol* 40: 752-762, 2022.
  62. Hayama K, Abe Y, Kamata H, Okina S, Murakami Y, Kanoh Y, Suzuki T. Bone marrow ring sideroblasts in hematological diseases: an analysis of consecutive 1300 samples in a single institution. *Int J Hematol* 115: 508-514, 2022.
  63. Tsutsue S, Suzuki T, Kim H, Crawford B. Real world assessment of myelodysplastic syndrome: Japanese claims data analysis. *Future Oncol* 18: 93-104, 2022.
  64. Sugita J, Kamimura T, Ishikawa T, Ota S, Eto T, Kuroha T, Miyazaki Y, Kumagai H, Matsuo K, Akashi K, Taniguchi S, Harada M, Teshima T. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 56: 596-604, 2021.
  65. Yamauchi T, Miyawaki K, Semba Y, Takahashi M, Izumi Y, Nogami J, Nakao F, Sugio T, Sasaki K, Pinello L, Bauer DE, Bamba T, Akashi K, Maeda T. Targeting leukemia-specific dependence on the de novo purine synthesis pathway. *Leukemia* 36: 383-393, 2022.
  66. Miyawaki K, Kato K, Sugio T, Sasaki K, Miyoshi H, Semba Y, Kikushige Y, Mori Y, Kunisaki Y, Iwasaki H, Miyamoto T, Kuo FC, Aster JC, Ohshima K, Maeda T, Akashi K. A Germinal Center-Associated Microenvironmental Signature Reflects Malignant Phenotype and Outcome of DLBCL. *Blood Adv* 6: 2388-2402, 2022.
  67. Yoshimoto G, Mori Y, Kato K, Odawara J, Kuriyama T, Ueno T, Obara T, Yurino A,

- Yoshida S, Ogawa R, Ohno Y, Iwasaki H, Eto T, Akashi K, Miyamoto T. Azacitidine for the treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 62: 2939-2948, 2021.
68. Kurosawa S, Shimomura Y, Itonaga H, Najima Y, Kobayashi T, Ozawa Y, Kanda Y, Kako S, Kawakita T, Matsuoka KI, Maruyama Y, Ota S, Nakazawa H, Imada K, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Aoki J. Fludarabine/busulfan versus busulfan/cyclophosphamide as myeloablative conditioning for myelodysplastic syndrome: a propensity score-matched analysis. *Bone Marrow Transplant* 56: 3008-3015, 2021.
69. Kurosawa S, Shimomura Y, Itonaga H, Najima Y, Kobayashi T, Ozawa Y, Kanda Y, Kako S, Kawakita T, Matsuoka KI, Maruyama Y, Ota S, Nakazawa H, Imada K, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K. Myeloablative versus reduced-intensity conditioning with fludarabine/busulfan for myelodysplastic syndrome: A propensity score-matched analysis. *Transplant Cell Ther* 28: 323.e1-323.e9., 2022.
70. Akahane K, Shirai K, Wakatsuki M, Suzuki M, Hatanaka S, Takahashi Y, Kawahara M, Ogawa K, Takahashi S, Oyama-Manabe N, Ashizawa M, Kimura SI, Kako S, Kanda Y. Dosimetric evaluation of ovaries and pelvic bones associated with clinical outcomes in patients receiving total body irradiation with ovarian shielding. *J Radiat Res* 62: 918-925, 2021.
71. Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraiishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A. Acquisition of monosomy 7 and a RUNX1 mutation in Pearson syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 68: e28799, 2021.
72. Hirabayashi S, Butler ER, Ohki K, Kiyokawa N, Bergmann AK, Mörnicke A, Boer JM, Cavé H, Cazzaniga G, Yeoh AEJ, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan C, Loh ML, Norén-Nyström U, Pastorczak A, Shih LY, Zaliouva M, Pui CH, Haas OA, Harrison CJ, Moorman AV, Manabe A. Clinical characteristics and outcomes of B-ALL with *ZNF384* rearrangements: A retrospective analysis by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. *Leukemia* 35: 3272-3277, 2021.
73. Niitsuma-Sugaya I, Kanamori H, Ichikawa S, Fukuhara N, Seike I, Takei K, Baba H, Oshima K, Aoyagi T, Harigae H, Tokuda K. Disseminated gonococcal infection in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. *Lancet Infect Dis* 21: 741, 2021.
74. Ichikawa S, Fujiwara T, Saito K, Fukuhara N, Yokoyama H, Hatta S, Onodera K, Onishi Y, Fujishima F, Ichinohasama R, Harigae H. A novel case of  $\gamma\delta$  T cell leukemia with recurrent genetic abnormalities accompanied by agranulocytosis. *Ann Hematol* 100: 2665-2668, 2021.
75. Onishi Y, Onodera K, Fukuhara N, Kato H, Ichikawa S, Fujiwara T, Yokoyama H, Yamada-Fujiwara M, Harigae H. Unrelated cord blood transplantation for adult-onset EBV-associated T-cell and NK-cell lymphoproliferative disorders. *Int J Hematol* 115: 873-881, 2022.
76. 佐藤 亜紀, 東條 有伸. 【マクロファージ研究の新展開】ランゲルハンス細胞組織球症の基礎と臨床. *血液内科* 83(1): 50-56, 2021.
77. 井上義一. 成人の肺ランゲルハンス細胞組織球症. *日本臨床*. 2021年10月号別冊. 呼吸器症候群(第3版) III. 154-159頁. 2021.
78. Tsuji N, Hosokawa K, Urushihara R, Tanabe M, Katagiri T, Ozawa T, Takamatsu H, Ishiyama K, Yamazaki H, Kishi H, Ogawa S, Nakao S. Frequent HLA-DR loss on hematopoietic stem progenitor cells in patients with cyclosporine-dependent aplastic anemia carrying HLA-DR15. *Leukemia* 36: 666-675, 2022.
79. Ishiyama K, Dung TC, Imi T, Hosokawa K, Nannya Y, Yamazaki H, Ogawa S, Nakao S. Clinical significance of the increased expression of the WT1 gene in peripheral blood of patients with acquired aplastic anemia. *EJHaem* 3: 1116-1125, 2022.
80. Kanda Y, Usuki K, Inagaki M, Ohta A, Ogasawara Y, Obara N, Kako S, Kurokawa M, Shimada N, Suzuki T, Hama A, Yamaguchi H, Nakao S, Yamazaki H. Decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy for young adult patients with aplastic anemia. *Int J Hematol*, 2023 Online ahead of print.
81. Nakazawa H, Sakai K, Ohta A, Fujishima N, Matsuda A, Hosokawa K, Nakamura F, Nakao S, Mitani K, Ishida F. Incidence of acquired pure red cell aplasia: A nationwide epidemiologic analysis with two registry databases in Japan. *Blood Adv* 6: 6282-90, 2022.
82. Kawakami T, Nakazawa H, Ishida F. Somatic mutations in acquired pure red cell aplasia. *Semin Hematol* 59: 131-136, 2022.
83. Huuhtanen J, Bhattacharya D, Lönnberg T, Kankainen M, Kerr C, Theodoropoulos J, Rajala H, Gurnari C, Kasanen T, Braun T,



- Teramo A, Zambello R, Herling M, Ishida F, Kawakami T, Salmi M, Loughran T, Maciejewski JP, Lähdesmäki H, Kelkka T, Mustjoki S. Single-cell characterization of leukemic and non-leukemic immune repertoires in CD8<sup>+</sup> T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Nat Commun* 13: 1981, 2022.
84. Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Maruyama M, Kobayashi J, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Hamanaka K, Hirokawa M, Nakao S, Nakazawa H, Ishida F. T cell clonal expansion and STAT3 mutations: a characteristic feature of acquired chronic T cell-mediated pure red cell aplasia. *Int J Hematol* 115: 816-825, 2022.
85. Hino A, Fukushima K, Kusakabe S, Ueda T, Sudo T, Fujita J, Motooka D, Takeda AK, Shinozaki NO, Watanabe S, Yokota T, Shibayama H, Nakamura S, Hosen N. Prolonged gut microbial alterations in post-transplant survivors of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2022 Online ahead of print.
86. Ozawa T, Fujii K, Sudo T, Doi Y, Nakai R, Shingai Y, Ueda T, Baba Y, Hosen N, Yokota T. Special AT-Rich Sequence-Binding Protein 1 Supports Survival and Maturation of Naive B Cells Stimulated by B Cell Receptors. *J Immunol* 208: 1937-1946, 2022.
87. Higa T, Okita Y, Matsumoto A, Nakayama S, Oka T, Sugahara O, Koga D, Takeishi S, Nakatsumi H, Hosen N, Robine S, Taketo MM, Sato T, Nakayama KI. Spatiotemporal reprogramming of differentiated cells underlies regeneration and neoplasia in the intestinal epithelium. *Nat Commun* 13: 1500, 2022.
88. Nannya Y, Tobiasson M, Sato S, Bernard E, Ohtake S, Takeda J, Creignou M, Zhao L, Kusakabe M, Shibata Y, Nakamura N, Watanabe M, Hiramoto N, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Tanaka H, Yoshida K, Kakiuchi N, Makishima H, Nakagawa MM, Usuki K, Watanabe M, Imada K, Handa H, Taguchi M, Kiguchi T, Ohyashiki K, Ishikawa T, Takaori-Kondo A, Tsurumi H, Kasahara S, Chiba S, Naoe T, Miyano S, Papaemmanuil E, Miyazaki Y, Hellström Lindberg E, Ogawa S. Post-azacitidine clone size predicts outcome of patients with myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. *Blood Adv* 2023 Online ahead of print.
89. Makishima H, Saiki R, Nannya Y, Korotev S, Gurnari C, Takeda J, Momozawa Y, Best S, Krishnamurthy P, Yoshizato T, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Nagata Y, Kakiuchi N, Onizuka M, Chiba K, Tanaka H, Kon A, Ochi Y, Nakagawa MM, Okuda R, Mori T, Yoda A, Itonaga H, Miyazaki Y, Sanada M, Ishikawa T, Chiba S, Tsurumi H, Kasahara S, Müller-Tidow C, Takaori-Kondo A, Ohyashiki K, Kiguchi T, Matsuda F, Jansen JH, Polprasert C, Blombery P, Kamatani Y, Miyano S, Malcovati L, Haferlach T, Kubo M, Cazzola M, Kulasekararaj AG, Godley LA, Maciejewski JP, Ogawa S. Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. *Blood* 141: 534-549, 2023.
90. Toratani K, Watanabe M, Kanda J, Oka T, Hyuga M, Arai Y, Iwasaki M, Sakurada M, Nannya Y, Ogawa S, Yamada T, Takaori-Kondo A. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for familial platelet disorder/acute myeloid leukemia with germline RUNX1 mutations. *Int J Hematol* 2023 Online ahead of print.
91. Kataoka A, Mizumoto C, Kanda J, Iwasaki M, Sakurada M, Oka T, Fujimoto M, Yamamoto Y, Yamashita K, Nannya Y, Ogawa S, Takaori-Kondo A. Successful azacitidine therapy for myelodysplastic syndrome associated with VEXAS syndrome. *Int J Hematol* 2023 Online ahead of print.
92. Matsuda A, Imada K, Obara N, Iida H, Yamazaki H, Tomiyama Y, Miyamura K, Sasaki O, Maeda T, Ohta K, Usuki K, Tokumine Y, Imajo K, Okamoto Y, Murakami M, Nakao S. Dysmegakaryopoiesis and transient mild increase in bone marrow blasts in patients with aplastic anemia treated with eltrombopag may be signs of hematologic improvement and not portend clonal evolution. *Am J Clin Pathol* 158: 604-615, 2022.
93. Itonaga H, Miyazaki Y, Aoki K, Shingai N, Ozawa Y, Fukuda T, Kataoka K, Kawakita T, Ueda Y, Ara T, Tanaka M, Katayama Y, Sawa M, Eto T, Kanda J, Atsuta Y, Ishiyama K. Allogeneic transplantation of bone marrow versus peripheral blood stem cells from HLA-identical relatives in patients with myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia: a propensity score analysis of a nationwide database. *Ann Hematol* 2023 Online ahead of print.
94. Konuma T, Itonaga H, Ishiyama K, Hamamura A, Uchida N, Ozawa Y, Katayama Y, Sakurai M, Ueda Y, Matsuoka KI, Kawakita T, Eto T, Ara T, Kanda J, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y. Progress in survival following three decades of

- allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: A real-world registry study in Japan. *Am J Hematol* 8: E68-E71, 2023.
95. Itonaga H, Kida M, Hamamura A, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Ueda Y, Kataoka K, Katayama Y, Ota S, Matsuoka KI, Kondo T, Eto T, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y, Ishiyama K. Outcome of therapy-related myelodysplastic syndrome and oligoblastic acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol* 40: 752-762, 2022.
  96. Miyazaki Y, Kiguchi T, Sato S, Usuki K, Ishiyama K, Ito Y, Suzuki T, Taguchi J, Chiba S, Dobashi N, Tomita A, Harada H, Handa H, Horiike S, Maeda T, Matsuda M, Ichikawa M, Hata T, Honda S, Iyama S, Suzushima H, Moriuchi Y, Kurokawa T, Yokota K, Ohtake S, Yamauchi T, Matsumura I, Kiyoi H, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Prospective comparison of 5- and 7-day administration of azacitidine for myelodysplastic syndromes: a JALSG MDS212 trial. *Int J Hematol* 116: 228-238, 2022.
  97. Hayama K, Abe Y, Kamata H, Okina S, Murakami Y, Kanoh Y, Suzuki T. Bone marrow ring sideroblasts in hematological diseases: an analysis of consecutive 1300 samples in a single institution. *Int J Hematol* 115: 508-514, 2022.
  98. Tsutsue S, Suzuki T, Kim H, Crawford B. Real world assessment of myelodysplastic syndrome: Japanese claims data analysis. *Future Oncol* 18: 93-104, 2022.
  99. 鈴木隆浩. 骨髄不全症の鑑別と治療. *日本検査血液学会雑誌* 23: 83-93, 2022.
  100. Sasaki K, Yamauchi T, Semba Y, Nogami J, Imanaga H, Terasaki T, Nakao F, Akahane K, Inukai T, Verhoeyen E, Akashi K, Maeda T. Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies rationally designed combination therapies for CRLF2-rearranged Ph-like ALL. *Blood* 139:748-760, 2022.
  101. Yamauchi T, Miyawaki K, Semba Y, Takahashi M, Izumi Y, Nogami J, Nakao F, Sugio T, Sasaki K, Pinello L, Bauer DE, Bamba T, Akashi K, Maeda T. Targeting leukemia-specific dependence on the de novo purine synthesis pathway. *Leukemia* 36: 383-393, 2022.
  102. Jinnouchi F, Mori Y, Yoshimoto G, Yamauchi T, Nunomura T, Yurino A, Hayashi M, Yuda J, Shima T, Odawara J, Takashima S, Kamezaki K, Kato K, Miyamoto T, Akashi K, Takenaka K. Incidence of refractory cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 115: 96-106, 2022.
  103. Miyawaki K, Kato K, Sugio T, Sasaki K, Miyoshi H, Semba Y, Kikushige Y, Mori Y, Kunisaki Y, Iwasaki H, Miyamoto T, Kuo FC, Aster JC, Ohshima K, Maeda T, Akashi K. A germinal center-associated microenvironmental signature reflects malignant phenotype and outcome of DLBCL. *Blood Adv* 6: 2388-2402, 2022.
  104. Kikushige Y, Miyamoto T, Kochi Y, Semba Y, Ohishi M, Irifune H, Hatakeyama K, Kunisaki Y, Sugio T, Sakoda T, Miyawaki K, Kato K, Soga T, Akashi K. Human acute leukemia utilizes branched-chain amino acid catabolism to maintain stemness through regulating PRC2 function. *Blood Adv* 2022 Online ahead of print.
  105. Kanda Y, Usuki K, Inagaki M, Ohta A, Ogasawara Y, Obara N, Kako S, Kurokawa M, Shimada N, Suzuki T, Hama A, Yamaguchi H, Nakao S, Yamazaki H. Decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy for young adult patients with aplastic anemia. *Int J Hematol* 2023 Online ahead of print.
  106. Kurosawa S, Shimomura Y, Itonaga H, Najima Y, Kobayashi T, Ozawa Y, Kanda Y, Kako S, Kawakita T, Matsuoka KI, Maruyama Y, Ota S, Nakazawa H, Imada K, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K. Myeloablative versus reduced-intensity conditioning with fludarabine/busulfan for myelodysplastic syndrome: a propensity score-matched analysis. *Transplant Cell Ther* 28: 323.e1-323.e9, 2022.
  107. Shimomura Y, Komukai S, Kitamura T, Sobue T, Kurosawa S, Doki N, Katayama Y, Ozawa Y, Matsuoka KI, Tanaka T, Kako S, Sawa M, Kanda Y, Nakamae H, Nakazawa H, Ueda Y, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Ishiyama K. Identifying the optimal conditioning intensity for stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome: a machine learning analysis. *Bone Marrow Transplant* 258: 186-194, 2023.
  108. Hama A, Hasegawa D, Manabe A, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Kosaka Y, Kobayashi M, Koh K, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Prospective validation of the provisional entity of refractory cytopenia of childhood, proposed by the World Health Organization. *Br J Haematol* 196: 1031-1039, 2022.
  109. Honda Y, Muramatsu H, Nanjo Y, Hirabayashi S, Meguro T, Yoshida N,

- Kakuda H, Ozono S, Wakamatsu M, Moritake H, Yasui M, Sano H, Manabe A, Sakashita K. A retrospective analysis of azacitidine treatment for juvenile myelomonocytic leukemia. *Int J Hematol* 115: 263-268, 2022
110. Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism and erythropoiesis. *Mol Cell Biol* 42: e0014322, 2022.
111. Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Nikaido M, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome. *Sci Rep* 12:14562, 2022.
112. Watanabe A, Fujiwara T, Ohta A, Shimizu Y, Tanaka R. HSPA9 frameshift and loss-of-function mutations in a patient manifesting syndromic sideroblastic anemia and various congenital anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2022 Epub.
113. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Nishizawa H, Takahashi N, Suzuki C, Ochi T, Kato H, Ishii Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Yamada R, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Congenital sideroblastic anemia model due to ALAS2 mutation is susceptible to ferroptosis. *Sci Rep* 12: 9024, 2022.
114. 塩田曜子、坂本謙一、佐藤亜紀. 【血液疾患のすべて】ランゲルハンス細胞組織球症. 日本医師会雑誌 第 151 巻・特別号(1) 2022 年 6 月 15 日発行.
115. Kazama S, Yokoyama K, Ueki T, Kazumoto H, Satomi H, Sumi M, Ito I, Yusa N, Kasajima R, Shimizu E, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Tojo A, Kobayashi H. Case report: common clonal origin of concurrent Langerhans cell histiocytosis and acute myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology* 12: 974307, 2022.
2. 学会発表
1. Hosokawa K, et al. Clonal hematopoiesis by HLA class I allele-lacking hematopoietic stem cells and concomitant aberrant stem cells is rarely associated with clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. The 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. San Diego, 2020.
2. Kawakami T, Yamane T, Kawakami F, Kobayashi J, Sekiguchi N, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. Specific immunophenotype of CD8+T cells in patients with refractory pure red cell aplasia. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
3. Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Kobayashi J, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakao S, Hirokawa M, Nakazawa H, Ishida F. Clonal T cells and STAT3 mutations in acquired pure red cell aplasia. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
4. Ishida F. Recent progress in the diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
5. Barila G, Teramo A, Cheson H, Calabretto G, Chahal J, Vienzetto C, Almeida J, Shemo B, Min S, Gasparini VR, Pavan L, Oshimi K, Sokol L, Ishida F, Lamy T, Orfao A, Morice WG, Loughran T, Semenzato G, Zambello R. T-gamma/delta large granular lymphocyte leukemia identified a subset of patients with more symptomatic disease: Analysis of a collaborative international cohort of 130 patients. The 25<sup>th</sup> EHA meeting. Frankfurt, 2020.
6. 森甚一, 鍛冶静雄, 河合宏紀, 木田智士, 坪倉正治, 深津真彦, 原田佳代, 野地秀義, 池添隆之, 前田智也, 松田晃. 深層学習モデルを用いた骨髓スメアの異形成判定. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
7. 前田智也, 松田晃, 諫田淳也, 川端浩, 石川隆之, 通山薫, 荒関かやの, 新保敬, 波多智子, 鈴木隆浩, 茅野 秀一, 臼杵 憲祐, 新堂 真紀, 有馬 靖佳, 直川匡晴, 太田晶子, 千葉滋, 宮崎泰司, 中尾眞二, 小澤敬也, 荒井俊也, 黒川峰夫, 高折晃史, 三谷 絹子. 5q-を除く FAB-RA 症例での各血球系統の異形成が与える予後への影響: 特発性造血障害調査研究班報告. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
8. Shibayama H, Morita Y, Ichikawa M, Nannya Y, Hanamoto H, Maeda T, Hata T, Miyamoto T, Kawabata H, Takeuchi K, Tanaka H, Kishimoto J, Miyano S, Matsumura I, Ogawa S, Akashi K, Kanakura Y, Mitani K. ASXL1 mutations predict a poor response to darbepoetin alfa in anemic patients with low-risk MDS. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
9. Hanamoto H, Morita Y, Ichikawa M, Nannya Y, Shibayama H, Maeda Y, Hata T, Miyamoto T, Kawabata H, Takeuchi K, Tanaka H, Kishimoto J, Miyano S, Matsumura I, Ogawa S, Akashi K, Kanakura Y, Mitani K. ASXL1 Mutations Predict a Poor Response to Darbepoetin Alfa in Anemic Patients with Low-Risk MDS: A Multicenter, Phase II Study. The 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of American Society of

- Hematology. San Diego, 2020.
10. Fujimoto S, Kawabata H, Yanagisawa H, Sakai T, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y. Three patients who developed glycemc dysregulation after administration of azacitidine. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  11. Toriyama E, Hata T, Yokota K, Chiwata M, Kamijo R, Hashimoto M, Taguchi M, Horai M, Matsuo M, Matsuo E, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Tsushima H, Jo T, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y. Azacitidine for lower-risk MDS in clinical practice; at multiple facilities in Nagasaki prefecture. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  12. Tsutsue S, Suzuki T, Kim H, Kuan YH W, Crawford B. Real-World Assessment of Nationwide Health Economic Burden and Treatment-Based Survival for Current Myelodysplastic Syndromes Treatment Practice in Japan. The 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. San Diego, 2020.
  13. 田寺範行、羽山慧以、横山真喜、泉山和久、江畑晃一、道下雄介、堀米佑一、鎌田浩稔、翁祖誠、宮崎浩二、鈴木隆浩. 寒冷凝集素症ではリンパ性腫瘍が高率に合併する：単施設後方視的解析の結果. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  14. 泉山和久、翁祖誠、江畑晃一、羽山慧以、横山真喜、田寺範行、堀米佑一、道下雄介、鎌田浩稔、宮崎浩二、鈴木隆浩. ダサチニブ関連腸炎の発症と治療についての単施設後方視的解析. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  15. 宮島律子、鎌田浩稔、鈴木隆浩、厚田幸一郎. CD20 陽性濾胞性リンパ腫患者におけるオビヌツズマブの血小板減少に関する検討. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  16. 堀米佑一、翁祖誠、鎌田浩稔、田寺範行、羽山慧以、横山真喜、道下雄介、泉山和久、江畑晃一、鈴木隆浩. 再発・難治性多発性骨髄腫における低用量開始イキサゾミブ療法の有用性についての後方視的検討. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  17. 横山真喜、新井翔太、江畑晃一、泉山和久、羽山慧以、堀米佑一、田寺範行、鎌田浩稔、翁祖誠、鈴木隆浩、宮崎浩二. エミシズマブ定期投与患者の重篤な出血性事象に対して rFVIII 製剤の補充療法で管理した症例について. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  18. 鈴木隆浩. 輸血後鉄過剰症の診療. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  19. 鈴木隆浩. 造血器疾患と輸血後鉄過剰症. 第 44 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会シンポジウム. 2020.
  20. 鈴木隆浩. シンポジウム 輸血後鉄過剰症の治療指針と今後の展開. 第 68 回日本輸血・細胞治療学学術総会. 2020.
  21. Fujiwara T, Suzuki C, Sasaki K, Sano S, Ono K, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Harigae H. Fog1-dependent transcriptional network involves glucose metabolic regulation of erythroid cells. The 25<sup>th</sup> EHA meeting. Frankfurt, 2020.
  22. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Transcriptional regulation of ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. The 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. San Diego, 2020.
  23. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Role of ferroptosis in x-linked sideroblastic anemia. The 25<sup>th</sup> EHA meeting. Frankfurt, 2020.
  24. Fujiwara T, Ochi T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Establishment of congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defect. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  25. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  26. 東條有伸. ランゲルハンス細胞組織球症の基礎と臨床. 第 82 回日本血液学会学術集会. 京都, 2020.
  27. Tsuji N, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored protein deficiency confers resistance to antigen-specific T cells on hematopoietic stem progenitor cells in aplastic anemia patients with HLA-DR15. The 26<sup>th</sup> Congress of EHA 1508, Vienna (virtual), 2021.
  28. Ishida F. Clinical and pathophysiological features of acquired pure red cell aplasia. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
  29. Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Kobayashi J, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakao S, Hirokawa M, Nakazawa H, Ishida F. Comparison of T cell clonalities and STAT3 mutational status in T-cell mediated acquired pure red cell aplasia. 第 83 回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
  30. Sakai K, Nakazawa H, Hirokawa M, Fujishima N, Yonemura Y, Arai S, Harigae

- H, Matsuda A, Komatsu N, Tohyama K, Nakao S, Kurokawa M, Mitani, K, Ishida F. One third of the patients with acquired chronic PRCA show macrocytic anemia; data from PRCA2016 study. 第83回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
31. Teramo A, Bhattacharya D, Gasparini VR, Huuhtanen J, Theodoropoulos J, Schiayoni G, Barila G, Vicenzetto C, Calabretto G, Kawakami T, Fallini B, Tacci E, Ishida F, Semenzato, Kekka G, Zambello R, Mustjoki S. Characterization of STAT5B mutations and TCR $\beta$  repertoire in CD4+ large granular lymphocyte leukemia. The 26<sup>th</sup> EHA meeting. オンライン, 2021.
  32. 川端浩. 骨髄異形成症候群の臨床Update. 第84回日本内科学会北陸支部主催生涯教育講演会. 内灘, 2021.
  33. 羽山慧以, 鎌田浩稔, 阿部有香, 櫻井慶三, 村上八重子, 狩野有作, 鈴木隆浩. 造血器疾患における骨髄環状鉄芽球を含む異形成に関する単施設症例集積研究. 第83回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
  34. 鈴木隆浩. 特別講演 骨髄不全症の鑑別と治療. 第22回日本検査血液学会学術集会. 神奈川・Web, 2021.
  35. Takahiro Suzuki. Emerging strategies for myelodysplastic syndromes. The 12th JSH International Symposium. Kamakura, 2021.
  36. 太田晶子, 島田直樹, 宮崎孝, 仁科基子, 亀井美登里, 三谷絹子. 指定難病患者データベースによる再生不良性貧血の疫学特性. 第32回日本疫学会学術総会. 2022.
  37. Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. FOG1-dependent transcriptional network involves glucose metabolic regulation of erythroid cells. 第83回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
  38. Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism in erythroblasts. 第83回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
  39. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Cellular models of X-linked sideroblastic anemia based on immortalized human erythroid progenitors. 第83回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
  40. Kato H, Long NC, Ishii Y, Matsumoto M, Rhee C, Saigusa D, Funayama R, Okae H, Fujiwara T, Muto A, Harigae H, Scadden DT, Igarashi K. Inhibition of S-Adenosylmethionine synthesis promotes erythropoiesis via epigenetic modifications. The 63<sup>th</sup> American Society of Hematology. Atlanta, 2021.
  41. 東條有伸. 組織球症の概要. 第83回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
  42. 佐藤亜紀, 東條有伸. 成人ランゲルハンス細胞組織球症に関する疫学調査 (多施設共同後方視的調査研究). 第83回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
  43. 佐藤亜紀, 東條有伸. 成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の全国疫学調査. 第83回日本血液学会学術集会. オンライン, 2021.
  44. Mitani K, Lee JW, Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, Nagafuji K, Usuki K, Uoshima N, Fujisaki T, Kosugi H, Matsumura I, Sasaki K, Kizaki M, Sawa M, Hidaka M, Kobayashi N, Ichikawa S, Yonemura Y, Murotani K, Shimizu M, Matsuda A, Ozawa K, Nakao S. Efficacy and safety of long-term romiplostim use for refractory aplastic anemia. The 64<sup>th</sup> American Society of Hematology. New Orleans, 2022.
  45. Yamazaki H, Lee JW, Jang JH, Sawa M, Kizaki M, Tomiyama Y, Nagafuji K, Usuki K, Gau JP, Morit Y, Tang JL, Chang H, Noshiro M, Matsuda A, Ozawa K, Mitani K, Kanda Y, Nakao S. Efficacy and safety of romiplostim added to immunosuppressive therapy as a first-line treatment in patients with aplastic anemia: a phase 2/3 clinical trial. The 27<sup>th</sup> Congress of EHA. Vienna, 2022.
  46. 三谷絹子, Jong Wook Lee, Jun Ho Jang, 富山佳昭, 宮崎浩二, 長藤宏司, 白杵憲祐, 魚嶋伸彦, 藤崎智明, 小杉浩史, 松村到, 佐々木光, 澤正史, 日高道弘, 小林直樹, 市川聡, 米村雄士, 室谷健太, 清水麻実, 松田晃, 小澤敬也, 中尾眞二. Long-term efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anemia. 第84回日本血液学会学術集会. 福岡, 2022.
  47. Ishida F. Clinical and pathophysiological features of acquired pure red cell aplasia. 第84回日本血液学会学術集会. 福岡, 2022.
  48. Kawakami T, Yamane T, Kawakami F, Maruyama M, Ida N, Mizuno Y, Asakura A, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. Mutational profiles of *STAT3* and clonal hematopoiesis-related genes characteristic of acquired PRCA. 第84回日本血液学会学術集会. 福岡, 2022.
  49. Kawakami F, Kawakami T, Yamane T, Kobayashi J, Maruyama M, Ida N, Mizuno Y, Asakura A, Nishina S, Sakai H, Higuchi Y, Nakazawa H, Ishida F. Chronological alterations of thymoma-associated PRCA. 第84回日本血液学会学術集会. 福岡, 2022.
  50. 中澤英之, 酒井香生子, 太田晶子, 藤島直人, 松田晃, 細川浩平, 中村文美, 中尾眞二, 三

- 谷絹子, 石田文宏. Incidence of acquired pure red cell aplasia in Japan. 第84回日本血液学会学術集会. 福岡, 2022.
51. 前田智也, 松田晃, 諫田淳也, 川端浩, 石川隆之, 通山薫, 北中明, 荒関かやの, 新保敬, 波多智子, 鈴木隆浩, 茅野 秀一, 臼杵憲祐, 新堂真紀, 有馬靖佳, 直川 匡晴, 太田晶子, 千葉滋, 宮崎泰司, 中尾眞二, 小澤敬也, 荒井俊也, 黒川峰夫, 高折晃史, 三谷絹子. Characteristic and prognostic impact of erythroid dysplasia in aplastic anemia: a prospective cohort. 第84回日本血液学会学術集会. 福岡, 2022.
52. Hotta Y, Sato A, Kada A, Saito A, Hayakawa F, Watanabe A, Sakamoto T, Miura K, Shimizu Y, Kanda J, Onishi Y, Asada N, Okamoto Y, Imai C, Oshima K, Koh K, Manabe A, Horibe K, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y. Nelarabine and intensified administration of L-asparaginase for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults (JPLSG T-11/JALSG T-ALL-211-U): An intergroup phase 2 Study. The 64<sup>th</sup> American Society of Hematology. New Orleans, 2022.
53. 鈴木隆浩. 赤血球造血とHIF-PHI. 第67回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 2022.
54. 羽山慧以, 阿部有香, 鎌田浩稔, 翁祖誠, 村上八重子, 狩野有作, 鈴木隆浩. 各種血液疾患における骨髓環状鉄芽球割合の網羅的解析—北里大学病院1,300症例の解析—. 第46回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会. 東京, 2022.
55. 鈴木隆浩. 輸血後鉄過剰症の診断と治療. 第46回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会. 東京, 2022.
56. 鈴木隆浩. 輸血後鉄過剰症の病態と治療. 第66回日本輸血・細胞治療学会北海道支部例会. 札幌, 2022.
57. Nikaido M, Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of FECH deficiency on ring sideroblast formation in erythroblasts. 第84回日本血液学会. 福岡, 2022.
58. Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in MDS. 第84回日本血液学会. 福岡, 2022.
59. Ono K, Fujiwara M, Fujiwara T, Suzuki C, Morota N, Kiba D, Tanaka Y, Michimata D, Inokura K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. Late-onset X-linked sideroblastic anemia due to heterozygous ALAS2 mutation. 第84回日本血液学会. 福岡, 2022.
60. Ono K, Fujiwara T, Shima H, Suzuki C, Takahashi N, Nishizawa H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Altered transcription by GATA1 impairs autophagy and prevents ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. The 64<sup>th</sup> American Society of Hematology. New Orleans, 2022.
61. 佐藤亜紀, 東條有伸. 成人ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 血液内科と病理科を対象とした全国疫学調査. 第84回日本血液学会. 福岡, 2022.
62. 佐藤亜紀, 東條有伸. 成人ランゲルハンス細胞組織球症の化学療法. LCH研究会学術集会, 2023.
- 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>