

長寿医療研究開発費 平成 25 年度 総括研究報告

高齢者造血器障害における層別化治療を目指した分子疫学的研究 (25-5)

主任研究者 笠井 雅信 国立長寿医療研究センター 輸血管理室 (医長)

研究要旨

急増する65歳以上の高齢者において貧血・感染・出血等を来たす造血器障害への対策は医療福祉政策の重要課題のひとつと考えられる。しかしながら造血器障害、特に骨髄異形成症候群(MDS)、急性骨髄性白血病(AML)に関する本邦の疫学データは乏しい。また高齢者血液患者では、虚血性血管障害・糖尿病・腎障害等の併存慢性疾患があるケースがほとんどであり、抗がん剤治療自体が個体に大きな障害・負担を与えることが多く、実地臨床の現場ではその治療法選択に苦慮することが多い。

本研究班では、本邦における高齢者MDS、AML等の罹患率・生存率・治療法の生存に与える影響・分子異常等においての若年者との相違を明らかにし、それを基に適切な治療強度の選択基準を作成することを目標としている。年齢を含めた治療選択基準に従い造血器障害患者を層別化し、将来的に、一定の強度を持つ化学療法治療群・強度を減弱した化学療法治療群・低侵襲性薬物治療群の3群に分けた層別化治療の確立を目指す。

本研究班では、①高齢者AMLならびに高リスクMDSについての全例登録調査による前向き研究のデータ解析、②高齢者AMLと全MDSを対象に新たな全例登録調査による前向き研究、③高齢者AML症例における分子異常の若年者との比較、④がん罹患モニタリング集計データからのMDS等の造血器障害の罹患傾向の分析、⑤高齢者造血器障害患者での低侵襲性治療法の研究、の5グループに分けて分担研究を行った。

主任研究者

笠井 雅信 国立長寿医療研究センター 輸血管理室 (医長)

分担研究者

宮崎 泰司 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設
原爆・ヒバクシャ医療部門血液内科学研究分野 (教授)

恵美 宣彦 藤田保健衛生大学 血液内科学 (教授)

清井 仁 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 (準教授)

臼杵 憲祐 NTT東日本関東病院 血液内科 (部長)

伊藤 秀美 愛知県がんセンター 疫学・予防部 (室長)

A. 研究目的

高齢者における骨髄異形成症候群(MDS)、急性骨髄性白血病(AML)等の造血器障害の年齢階級別罹患率・生存率・治療法の生存に与える影響・分子異常等における若年者との相違を明らかにし、それを基に適切な治療強度の選択基準を作成することを目的とする。年齢を含めた治療選択基準に従い造血器障害患者を層別化し、将来的に、一定の強度を持つ化学療法治療群・強度を減弱した化学療法治療群・低侵襲性薬物治療群の3群に分けた層別化治療の確立を目指す。

B. 研究方法

JALSG(日本成人白血病治療共同研究グループ)におけるAMLならびに高リスクMDSについての全例登録調査を行ったCS-07試験では、JALSG参加施設の中で本研究参加への倫理委員会承認が得られた施設から、その施設において新たに診断された全てのAML、高リスクMDS症例を登録し、前向きに治療、予後を観察した。平成23年度から実施しているCS-11試験は全AMLとMDSを対象に新たな全例登録調査である。試験参加施設において新たに発生する全AML(WHO分類による定義)と全MDS(WHO分類による定義)、全CMML(WHO分類による定義)症例を対象とし、症例を登録して5年間観察する。主要評価項目は、(1)MDS患者の5年生存率、(2)MDS患者に対する新規治療(レナリドミドおよび脱メチル化薬)の実施状況、(3)国内AML、MDS、CMMLの年齢、性別、病型スペクトラム、(4)既知のAMLとMDS、CMML予後因子による症例層別化の可能性の確認、(5)AML患者の5年生存率、(6)AML209登録例と非登録例の生存の比較、(7)CMML患者の5年生存率、(8)CMML患者に対する新規治療(脱メチル化薬)の実施状況、以上の8項目である。いずれも、診断、治療や予後に関するデータはインターネットを通じて収集され、半年に一度のセントラルモニタリングを実施した。両研究では治療選択に対しては介入をしていない。高齢者AML症例における分子異常の若年者との比較研究においては、JALSG関連施設の高齢者AML症例について、治療前骨髄液を付与された遺伝子検査番号で匿名化の上検査会社に提出しMultiplexキメラ遺伝子スクリーニング検査を行い、さらに解析可能な症例につき*FLT3*、*NPM1*、*NRAS*等の遺伝子異常の有無を調査し、高齢者と若年者血液悪性腫瘍の分子機構の差異につき検討した。がん罹患モニタリング集計データからのMDS等の造血器障害の罹患傾向の分析研究では、国立がん研究センターがん対策情報センターが整備する全国がん罹患モニタリング集計用(Monitoring Cancer Incidence in Japan: MCIJ)の部位別詳細解析用データ(解析対象年1993-2008)を用いる事によりMDS(ICD-O3 M-code9980-9989)の罹患率ならびにその経年変化を記述した。高齢者造血器障害患者での低侵襲性治療法の研究では、高齢者造血器障害患者での抗がん剤治療時の有害事象低減目的にてビタミンB12・葉酸・カルニチン・亜鉛等のビタミンや微量元素を測定解析し不足しているものを補充することで有害事象の軽減や在院日数の減少に繋がるかを検討している。またロイシン経口投与による輸血依存性MDS患者における赤血球輸血量低下に対する効果

を検証している。

(倫理面への配慮)

研究者は「ヘルシンキ宣言」、「疫学研究に関する倫理指針」並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。研究者は本研究を実施するに当たっては、厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」に規定する手続によって、本人又は家族より文書によるインフォームド・コンセントを取得の後研究を行った。

C. 研究結果

JALSG 研究参加施設で新たに診断された AML および高リスク MDS の全例登録研究(CS-07 研究)では 118 施設より 3329 症例が登録された。この集団の年齢中央値は 64 才 (15 から 96 才) であり、国内の AML および 高リスク MDS 患者の約半数が高齢者であった。男性 64% 女性 36%で男性が 2 / 3 を占めていた。発症形式を見ると、全体では先行する造血異常を抱える例と二次性が全体の 25.9%であった。しかし 65 才以上の高齢者では造血異常の先行あるいは二次性の症例の割合が 33.3%と多かった。生存に対する年齢のインパクトは大変大きく 50 才を超えると明らかな予後の低下がみられた。化学療法に関する情報が得られた 65 才以上高齢者 1417 例のうち化学療法を受けたのは 1001 例 (70.6%) であった。そのうち 70%以上の強度をもつ化学療法を受けた例は 422 例 (42%)、減弱した化学療法は 579 例 (58%) であった。一定の強度を持つ治療を受けた群では 59.2%の寛解が、減弱した化学療法では 32.7%の寛解が得られていた。両群の年齢中央値を比較すると、65 才以上という枠組みではあったが、一定の強度を持つ化学療法群は 70 才、減弱した化学療法群は 74 才と差が見られた。化学療法未実施群の年齢中央値は 79 才であった。以上より高齢者でも一定の化学療法を受けると 60%に近い寛解率が得られること、化学療法の実施の有無やその強度に関しても「年齢」が治療選択の大きな決定因子となっている事が窺われた。

AML と MDS と慢性骨髄単球性白血病 (CMML) の全実態を明らかにするために、新たに発生する全 AML と全 MDS、全 CMML を対象とした観察研究(CS-11)は、平成 23 年 8 月 23 日から症例の登録が開始され平成 25 年 10 月 31 日現在、既に JALSG122 施設が施設登録し、2753 例が症例登録された。この時点でのモニタリングレポートでは de novo の症例が 2282 例 (83%)、化学療法・放射線療法の既往のある 2 次性 248 例 (9%)、MDS・再生不良性貧血・PNH などの造血障害が先行するもの 223 例 (8%) であった。また、AML1444 例 (52%)、MDS1041 例 (38%) であり AML の方が 1.4 倍多かった。と MDS のうちの高リスク 508 例と低リスク MDS563 例とほぼ同数であった。化学療法の施行について記載のあった例は全体の 53% (1448 例) であり、化学療法ありが 739 例 (51%)、なし 709 例 (49%) であった。生存について記載のあった例は 1364 例 (50%) であり、生存 60%、死亡 35%、不明 5% であった。生存例 819 例のうち寛解生存は生存有無解析対象全体の 24% (325 例) であり、死亡例中の寛解期死亡は全体の 1.9% (26 例) であった。

成人 AML 患者における網羅的遺伝子変異解析の研究では 197 例の症例を解析した。51 種類の遺伝子変異解析の結果、DNMT3A と MLL-PTD 遺伝子変異が高齢者で優位に高頻度に認められた。予後との関連性についても解析中である。また高齢者と若年成人での遺伝子変異頻度の差異を検討した研究では、60 歳以上の症例では 3.18 ± 0.44 個であり、若年成人よりも多い傾向にあったが、各年代間で統計学的有意差は認めなかった。

MDS の罹患率に関する研究では、国立がん研究センターがん対策情報センターが整備する全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ1993-2008) で 1993 年から 2008 年に新たに診断された MDS(ICD-O3 M-code9980-9989)患者は採取解析対象 16 県合わせて 7995 例であった。平均年齢は 76 歳 (4 分位が 68 歳、4 分の 3 位が 82 歳) であった。罹患率は年齢とともに急激に増加し、特に 70 歳以上において顕著であった。65-69 歳では、男性が 10 万人対 3.1 人、女性は 1.1 人であるのに対し、85 歳以上では、男女それぞれ 10 万人あたり 17.7 人、8.9 人であった。2008 年における MDS の粗罹患率は、男性で人口 10 万人あたり 3.8 人(95% CI: 3.6-4.1)、女性で 2.4 人(95% CI: 2.2-2.6)であり、男性優位の罹患率を示している。1993 年から 2008 年の男女別の年齢調整罹患率 (人口 10 万人あたり、日本人標準人口で調整)の経年変化、および、世界人口、日本人人口で調整した男女別の年齢調整罹患率 (人口 10 万対) では、日本人人口で調整した年齢調整罹患率を見ると、1993 年の 0.30 人 (男性)、0.19 人 (女性) と比べ、2008 年では、1.6 人 (男性)、0.8 人 (女性) と著しい増加を示していた。またその増加は 2003 年から不自然なレベルの増加であった。

高齢造血障害患者の抗がん剤治療時の骨髄抑制等の有害事象へのビタミンおよび微量元素の影響に関する調査研究では、抗がん剤投与前のビタミン B12・葉酸・カルニチン・亜鉛等のビタミンや微量元素の測定を 11 症例において行った。ビタミン B12 は血中濃度 300pg/mL 未満の症例は 7 例ありそのうち 2 例は 180pg/mL 以下であった。葉酸は血中濃度 4.0ng/mL 未満は 6 例あった。亜鉛については 70ug/dL 以下が 7 例で 60ug/dL 台が 5 例であった。まだ症例数が少ないが、血液疾患に罹患している高齢者ではビタミン B12、葉酸、亜鉛が不足している傾向にあり、その中でも葉酸が最も不足している状況であった。このことから化学療法を行った際に骨髄回復遅延を起こす懸念があると考えている。高齢者 MDS ロイシン+ビタミン B6 療法の輸血量への影響に関する臨床研究では、既に 4 例の症例が登録され一部の症例で輸血量低下の傾向が見られるが最終解析まで症例の蓄積を試みている。

D. 考察と結論

AML および高リスク MDS の観察研究の結果より、様々な予後因子の中でも年齢は最も強く予後と相関することが明らかとなりつつある。一定の治療を受けられる症例を対象とした「臨床試験」では治療の効果を正確に見るために、対象症例の選択がなされる。すなわち、年齢、全身状態、臓器機能などを組み込んで試験参加の適格性を規定している。しかし、実臨床では多数例が、特に造血器悪性腫瘍では半数が 65 才以上の高齢者であることより、事実上は年齢の持つインパクトが極めて大きいことが、今回の解析でも示された。

化学療法の実施、その強度に関しても、年齢が治療選択の大きな決定因子となっている事が窺われ、古典的抗がん剤による化学療法においては年齢による適応限界が明らかである。しかし、65才以上の高齢者でも一定の化学療法を受けると60%に近い寛解率が得られることより、高齢者の中の適切な例を選択して化学療法を行うこと、そうした例を選択する基準を明らかにしていくことが一つの治療戦略と考えられる。

全AML/MDSの登録研究では、de novoの症例が83%、化学療法や放射線療法の既往のある二次性すなわち治療関連AML/MDSが9%、MDS・再生不良性貧血・PNHなどの造血異常が先行するものが8%であった。MDSに較べてAMLの方が1.4倍多く、これまでの報告にくらべて、AMLが多かった。また、MDSのなかでRAとRARSを低リスク、RAEB-1/2を高リスクとすると、低リスクと高リスクがほぼ同数であり、これまでの欧米からの報告にくらべて高リスクが多かった。これらの結果は、JALSG参加施設には先進医療施設が多いために一次診療施設からAMLや高リスクMDSなどのより高悪性度の疾患が紹介されて受診することを反映している可能性が考えられた。化学療法の施行について記入のあった例のうち、化学療法は51%で実施されていた。AMLが全体の51%を占めることを考え合わせると、AMLの全例で化学療法が行なわれていることが推察された。登録開始2年3ヵ月の時点で生存について記入のあった例の中で、生存例は60%、死亡35%、不明5%であった。生存例のうち寛解生存40%、非寛解生存52%であり、生存期間の長い低リスクMDSが533例(全体の19%)を占めることを考え合わせると、従来考えられているよりも緩徐な経過を辿るAMLや高リスクMDSが多い可能性が考えられた。死亡は89%が非寛解中の死亡であり、これは原病死と考えられる。寛解中の死亡5.5%は治療関連死亡と自然死などによるものと考えられる。本臨床観察研究の主要評価項目のうちの(2)MDS患者に対する新規治療(レナリドミドおよび脱メチル化薬)の実施状況、(4)既知のAMLとMDS、CMML予後因子による症例層別化の可能性の確認、(6)AML209登録例と非登録例の生存の比較、(7)CMML患者の5年生存率、(8)CMML患者に対する新規治療(脱メチル化薬)の実施状況、以上の5項目は、本研究によってのみ明らかになるものであり、さらには癌登録や日本血液学会疾患登録の結果と本研究の結果を照合することによって、本研究の結果を適正に評価できる。今後、観察を続け、また収集されたデータを詳細に検討することで国内AML、MDS、CMMLの5年生存率、レナリドミドと脱メチル化薬の新規治療の実態が明らかになり、全体像がより明らかになると考えられる。2011年8月23日に登録を開始し、登録期間は3年7ヶ月で、登録締め切りは2015年3月末日の予定である。追跡期間は最終登録後5年間で、観察期間終了は2020年3月31日の予定である。

AMLにおいては、複数の遺伝子変異の蓄積が発症に必要と考えられている。一方、加齢にともない遺伝子変異の蓄積が認められることも報告されているが、それら遺伝子変異は必ずしもAMLの発症・進展に関与するものではないことも明らかにされている。しかし、高齢者AML症例は、若年成人AML症例と比較して化学療法に対する反応性が不良である

ことから、高齢者 AML における分子病態を明らかにする必要がある。本研究においては、網羅的遺伝子変異解析により、高齢者 AML に高頻度で認められる遺伝子変異の有無を検討した。50 歳以上の症例においては、DNMT3A 変異、MLL-PTD 遺伝子変異が 50 歳未満の症例よりも高頻度で認められることを明らかにした。これら遺伝子変異は、AML における予後不良因子として知られており、また、エピジェネティック制御に影響を与える異常であることから、高齢者白血病の病態、予後に関与していることが示唆された。

MDS の罹患率の傾向に関しては、2003 年以後全国的に急速な増加傾向が示されている。一つの原因としては、地域がん登録への登録対象となる悪性腫瘍が ICD-O2（国際疾病分類-腫瘍 第二版）から ICD-O3 に変更された事による人為的な増加と考えられる。ICD-O3 では、WHO 分類が反映されており、MDS の位置づけが従来の前癌状態から悪性腫瘍に変更されている。ただし、病理組織登録にその基礎をおく長崎県だけの解析においても経年的な増加が認められていることは、MDS が潜在的に増加傾向である可能性も否定できない。安定した推計値が得られるであろう、今後の推移を観察する必要があると考えられる。

日本人は亜鉛不足傾向であり、必要な血中濃度は 80ug/dl 以上が必要と考えられ、約 3/4 の症例は不足していると考えられる。ビタミン B12 と葉酸は、高齢者、若年者にかかわらず、腫瘍の増殖が著しい悪性度の高い血液疾患で低下が著しい傾向があり、また治療を重ねる毎に低下傾向であった。今回、化学療法時に亜鉛は 70ug/dl 未満でプロマックの内服、ビタミン B12 は 400pg/ml ではメチコバルルの静注を、葉酸は 6ng/ml 未満でフォリアミンの補充を行なった。現時点で高齢者や若年者にかかわらずリンパ腫では殆どの症例で 3 週間以内には骨髄回復している事や GCSF の使用量が減少した傾向にある。その為、80 歳台の高齢者でも外来治療で有害事象が少なく、予定通りに治療する事が可能であった。また白血病の治療において寛解導入療法時でも約 1 カ月以内に骨髄は回復してきており、また急速に骨髄回復するため、輸血依存から脱却が早い症例が多い。さらに、葉酸が 10ng/ml 以上の血中濃度を維持している時の方が骨髄の回復が早い傾向がある。これらの事から、亜鉛、ビタミン B12、葉酸の補充という低侵襲性治療によって高齢者の抗がん剤の有害事象の軽減や、在院日数を減らすこと可能であると考えられより多くの症例での検討が必要である。低侵襲性治療として L ロイシンの研究は次年度も続けられる。

以上のように、高齢者における骨髄異形成症候群 (MDS)、急性骨髄性白血病 (AML) 等の造血器障害の実態（年齢階級別罹患率、生存率、治療法の生存に与える影響、分子異常等の、若年者との相違）が更に明らかとなった。これらの情報を基に、適切な治療強度の選択基準を作成することを今後の課題としたい。年齢を含めた治療選択基準に従い造血器障害患者を層別化し、将来的に、一定の強度を持つ化学療法治療群・強度を減弱した化学療法治療群・低侵襲性薬物治療群の 3 群に分けた層別化治療の確立を目指したい。それにより高額な分子標的薬等の抗がん剤の無益な使用を減らし医療費軽減に少しでも貢献していきたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoki T, Kasai M, Harada Y, Matsubara E, Morishita T, Suzuki T, Tsujita M, Goto N, Katayama A, Watarai Y, Uchida K, Ito M, Saji H, Tsuzuki T, Uchida T, Ogura M. Stable renal engraftment in a patient following successful tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation for treatment of multiple myeloma with del(17p) that developed as a post-transplantation lymphoproliferative disease following renal transplantation. *Int J Hematol.* 2013;98(1):129-134.
2. Aoki T, Harada Y, Matsubara E, Morishita T, Suzuki T, Kasai M, Uchida T, Tsuzuki T, Nakamura S, Ogura M. Long-term remission after multiple relapses in an elderly patient with lymphomatoid granulomatosis after rituximab and high-dose cytarabine chemotherapy without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.*
3. Matsuda A, Germing U, Miyazaki Y : Correlation between the low marrow blast cutpoint and WHO classification for myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 90(1):79-80,2013.
4. Niino D, Tsuchiya T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Ohshima K. : Clinicopathological features of acute megakaryoblastic leukaemia: Relationship between fibrosis and platelet-derived growth factor. *Pathol Int.* 63(3):141-149, 2013
5. Ando K, Tsushima H, Matsuo E, Horio K, Tominaga-Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuchi R, Kiyoi H, Nimer S, Mano H, Naoe T, Tomonaga M, Miyazaki Y. : Mutations in the nucleolar phosphoprotein, nucleophosmin, promote the expression of the oncogenic transcription factor MEF/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation. *J Biol Chem.* 288(13) : 9457-9467, 2013
6. Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K. : The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950-2001. *Radiat Res.* 179(3):361-382, 2013
7. Matsuda A, Jinnai I, Iwanaga M, Okamura D, Ishikawa M, Maeda T, Hata T, Kawai N, Miyazaki Y, Bessho M, Tomonaga M : Correlation Between Dysplastic Lineage and Type of Cytopenia in Myelodysplastic Syndromes Patients With

- Refractory Anemia According to the FAB Classification. *Am J Clin Pathol.* 140(2):253-257. 2013
8. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N. : Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 121(16) : 3095-3102, 2013
 9. Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T. : CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Leuk Res.*:37(9):1021-1026. 2013
 10. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; for the Japan Adult Leukemia Study Group. : The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies. *Cancer.* 119(18) : 3326-3333,2013
 11. Hata T, Tsushima H, Baba M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Nagai K, Tomonaga M, Miyazaki Y: Long-term outcome of immuno- suppressive therapy for Japanese patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 98(6):687-693,2013
 12. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia.* 2014 Feb 3.
 13. Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Shimada K, Iriyama C, Hirose T, Shirahata-Adachi M, Suzuki Y, Mizuno H, Kiyoi H, Asano N, Nakamura S, Kinoshita T, Naoe T. De novo DLBCL with a CD20 IHC(+) and FCM(-) phenotype: molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. **Cancer Sci.** 2014 Jan;105(1):35-43.
 14. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. Leukemic

- evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. **Leukemia**. 2014 Feb;28(2):426-8.
15. Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; the Japan Adult Leukemia Study Group. Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: A retrospective analysis of JALSG-APL97. **Cancer Sci**. 2013 Oct;104(10):1339-45.
 16. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies. **Cancer**. 2013 Sep;119(18):3326-33.
 17. Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) in acute promyelocytic leukemia. **Int J Hematol**. 2013 Jun;97(6):717-25.
 18. Kiyoi H. Guest editorial: efficacy of and resistance to molecularly targeted therapy for myeloid malignancies. **Int J Hematol**. 2013 Jun;97(6):681-2.
 19. Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, Usuki K, Kobayashi T, Watanabe M, Nagafuji K, Yano S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F, Emi N, Miura I, Fukuda T. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant** 2013; 48: 390-39.
 20. Shinichi Kako, Heiwa Kanamori, Naoki Kobayashi, Akio Shigematsu, Yasuhito Nannya, Mika Nakamae, Kazuyuki Shigeno, Kazumi Suzukawa, Masahiro Takeuchi, Motohiro Tsuzuki, Kensuke Usuki, Kazuo Hatanaka, Kazuei Ogawa, Kinuko Mitani, Yuichiro Nawa, Yoshihiro Hatta, Ishikazu Mizuno, Yoshinobu Kanda. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**. 2013; 161 (1); 95–103.
 21. Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y,

- Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(7): 1450-1458.
22. Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Onishi S. Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up. *Int J Hematol*. 2014; 99(2): 141-53.
23. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*. 2014;164(4):536-45.
24. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K. Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer J*. 2013 Nov 15;3:e159.
25. Masamitsu Yanada, Nobuhiko Emi et al: The Demarcation Between Younger and Older Acute Myeloid Leukemia Patients. *Cancer*. 2013 Sep 15;119(18):3326-33.
2. 学会発表
1. 鈴木弘太郎、清井仁「再発時に骨髄性細胞形質を呈した成人急性リンパ性白血病症例における分子病態の検討」第11回日本臨床腫瘍学会学術集会（仙台市）2013年8月
 2. 木原里香、清井仁「IDH2変異は必ずしも急性骨髄性白血病発生の初期イベントではない」第72回日本癌学会学術総会（横浜市）2013年10月
 3. 木原里香、清井仁「急性骨髄性白血病の病勢進行におけるクローン多様性および進化」第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
 4. 鈴木弘太郎、清井仁「再発時に骨髄性細胞形質を呈した成人急性リンパ性白血病症例における分子病態の検討」第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
 5. 加藤貴大、清井仁「Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on same allele in AML」第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
 6. 陳昉里、清井仁「正常及び変異FLT3共発現細胞の細胞増殖及びFLT3阻害剤効果に対するFLの抑制効果」第75回日本血液学会学術集会（札幌市）2013年10月
 7. 蟹江匡治、恵美宣彦 他：リンパ節腫脹で発症した薬剤性過敏症候群の1例
内科学会東海地方会 平成25年6月9日
 8. Interim analysis of clinical trial of MPB followed by bortezomib maintenance therapy for elderly patients with ND-MM. Tokuhira M, Takezako N, Nakazato T,

- Sasaki M, Handa T, Ikuta K, Ikezoe T, Matsumoto M, Aotsuka N, Taguchi J, Shimomura S, Chin K, Ichikawa K, Usuki K, Ohyashiki K, Nara M, Kishi K, Kuroda Y, Nakamura Y, Yokoyama A, Kamata H, Ichikawa Y, Hattori Y, Akazawa K, Murakami H, Uchimaruru K, Tomoyasu S, Suzuki K, Kizaki M. 14th International Myeloma Workshop, 2013 April 3-7, In Kyoto, Japan
9. Prolonged hypogammaglobulinemia after chemotherapy for Burkitt's lymphoma. Makoto Saika, Akira Hangaishi, Yayoi Funahashi, Michiko Kida, Kensuke Usuki. The 4th JSH International Symposium 2013 in Ehime, 2013 May 24-25, In Matsuyama, Japan
 10. アザシチジンが奏効したレナリドマイド抵抗性の 5q- を伴う骨髄異形成症候群の 1 例. 安藤弥生、半下石明、斎賀真言、遅塚明貴、木田理子、臼杵憲祐. 第 170 回日本血液学会例会、2013 年 7 月 13 日、東京、虎の門病院
 11. Association between CD34 and p53 expression in bone marrow and clinical features in MDS patients. Akira Hangaishi, Atsushi Kihara, Yayoi Ando, Makoto Saika, Aki Chizuka, Michiko Kida, Kenichiro Murata, Kensuke Usuki. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
 12. WT1-expression level in BM is the great prognostic marker with revised IPSS. Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Hideto Tamura, Kiyoyuki Ogata, Kazuo Dan, Hirohiko Shibayama, Rika Kihara, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Ko Sasaki, Kensuke Usuki, Hiroyasu Ogawa, Toru Sakura, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Kiyotoshi Imai, Yasuhi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akira Matsuda, Kaoru Toyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
 13. Preliminary results of a randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in MDS in Japan and Korea. Hirohiko Shibayama, Hironori Harada, Jun Ho Jang, Kenshi Suzuki, Mitsuru Tsudo, Takayuki Ishikawa, Naokuni Uike, Michihiro Hidaka, Kensuke Usuki, Seiichi Shimizu, Yoo-Jin Kim, Hawk Kim, Masahiro Kizaki, Shigeru Chiba, Yasuhito Nannya, Yuji Yonimura, Masashi Sawa, Hidemi Ogura, Tomonori Nakazato, Takashi Kumagai, Toku Kiguchi, Takeshi Takahashi, Siji Irie, Sung-Soo Yoon, Ho-Jin Shin, Young Don Joo, Yoo Hong Min, Sang-Kyun Sohn, Kinuko Mitani, Kenichi Sawada, Je-Hwan Lee, Hyeoung-Joo Kim. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
 14. The prognostic impact of complex gene mutation in de novo AML patients with the intermediate risk karyotype. Satoshi Wakita, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Seiji Gomi, Kenji Tajika, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki

- Hirakawa, Kentaro Azuma, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
15. Extremely poor prognosis in MDS patients with monosomy-7 or more than 3 chromosomal abnormalities. Hiroshi Kawabata, Takayuki Ishikawa, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Yuji Zaike, Tomoko Hata, Takahiro Suzuki, Kayano Araseki, Kensuke Usuki, Shigeru Chiba, Nobuyoshi Arima, Masaharu Nohgawa, Keiya Ozawa, Mineo Kurokawa, Akifumi Takaori-Kondo. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
 16. The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with Runx1 mutation (Runx1 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病の臨床的特徴) . Kentaro Azuma, Hiroki Yamaguchi, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Kenji Tajika, Gomi Seiji, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Satoshi Wakita, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
 17. The prognostic impact of additional gene mutations among intermediate risk AML patients with CEBPA and NPM1 mutation. Keiko Fukunaga, Hiroki Yamaguchi, Satoshi Wakita, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Seiji Gomi, Kenji Tajika, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Kentaro Azuma, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11-13 日、札幌
 18. The Genetic Landscape Of FPD/AML Revealed CDC25C Mutation As a Driver That Promotes Malignant Transformation. Akihito Yoshimi, Takashi Toya, Masahiro Nakagawa, Masahito Kawazu, Yasuhito Nannya, Motoshi Ichikawa, Shunya Arai, Hironori Harada, Kensuke Usuki, Yasuhide Hayashi, Etsuro Ito, Keita Kirito, Hideaki Nakajima, Hiroyuki Mano, and Mineo Kurokawa. Blood 2013 122:739. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013 年 12 月 7-10 日、New Orleans、USA
 19. WT-1 Expression Level In BM Is The Great Prognostic Marker In Three Of Classification IPSS, WPSS, and Latest Revised IPSS(IPSS-R). Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Kiyoyuki Ogata, Hirohiko Shibayama, Nobuhiko Emi, Kensuke Usuki, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Yasushi Miyazaki, Akira Matsuda, Kaoru Tohyama, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, and

Haruo Sugiyama. Blood 2013 122:2795. The 55th Annual Meeting American Society of Hematology, 2013 年 12 月 7-10 日、New Orleans、USA

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし