

広大原医研年報第 49 号, 2008

## ゲノム疾患治療研究部門 血液内科研究分野研究概況

教 授	木 村 昭 郎
准 教 授	田 中 英 夫 (～平成 19 年 9 月 30 日)
講 師	兵 頭 英 出 夫
講 師	坂 井 晃*
助教(診療講師)	原 田 浩 徳*
助 教	三 原 圭 一 朗
助 教	勝 谷 慎 也*
特 任 助 教	伊 藤 琢 生***
医 科 診 療 医	今 川 潤* (平成 19 年 9 月 1 日～)
大学院生 (医科診療医)	沖 川 佳 子*
大学院生 (医科診療医)	宗 正 昌 三* (医科診療医 : ～平成 19 年 8 月 31 日)
大学院生 (医科診療医)	黒 田 芳 明* (医科診療医 : ～平成 19 年 9 月 30 日)
大学院生 (医科診療医)	杉 原 清 香*
大学院生 (夜間・休日診療医)	斉 藤 誠 司**
大 学 院 生	丁 瞳

\*広島大学病院造血器診療科血液内科 \*\*広島大学病院中央診療施設等輸血部

\*\*\*緊急被ばく医療推進センター

(平成 20 年 3 月 31 日現在)

当分野は、原爆被爆者ならびに放射線被曝者の内科的後障害に関する臨床的ならびに基礎的研究、特に白血病、悪性リンパ腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、再生不良性貧血その他各種貧血、止血異常症、血栓症などの分子病態の解明とその遺伝子診断法の確立、広い意味での分子標的療法、細胞移植療法の開発を目指して研究を進めている。現在の主要な研究テーマは以下の如くである。

骨髄異形成症候群 (MDS) の研究としては、転写因子 AML1 の点変異が MDS 発症のマスターイベントの 1 つであると提唱し、その分子病態、発症機構の解明を継続して行っている。原爆被爆者においては MDS の発生頻度が高いが、原爆被爆者およびセミパラチンスクロソ連核実験場被曝者の AML1 点変異を含む遺伝子異常を検出して発症機序の解明をすすめている。また MDS と白血病について、ポリコーム遺伝子の一つであり幹細胞の自己複製に関わる BMI-1 についての研究を行なっている。

慢性骨髄性白血病に対する治療は、分子標的治療薬イマチニブの登場により大きく進歩した。しかし、現在耐性の出現が最大の問題となっており、イマチニブ耐性の分子機構や、耐性例におけるインターフェロン (IFN) 療法など効果的な治療法の開発を目指している。

骨髄腫の研究では、約半数の症例で認められる骨髄腫細胞の cyclin D1 過剰発現と増殖機構および治療薬に対する感受性との関連性について研究をすすめている。また、骨髄腫にみられる骨病変の分子機構を骨芽細胞

の分化成熟障害による骨修復能の低下であるという側面から、CTGF(connective tissue growth factor)に注目して研究をすすめている。

血小板の研究では、止血異常症及び血栓症の新たな治療法の開発を目的として、コラーゲン受容体であるインテグリン  $\alpha 2\beta 1$  を介するシグナル伝達系路の解析を行っている。

人事面では、平成 19 年 4 月 1 日樽谷美保が入局し、広島市民病院に赴任した。斎藤誠司は大学院に入学した。同年 9 月 27 日、宗正昌三大学院生は学位（博士（医学））（甲第 4413 号）を取得、同年 9 月 1 日より安佐市民病院へ赴任、安佐市民病院より今川 潤が帰学した。同年 10 月 1 日付で田中英夫准教授及び黒田芳明大学院（医員）は国立吳医療センターに赴任した。平成 19 年 4 月 3 日 A.K.M.Moniruddin Chowdhury 大学院生は学位取得（博士（医学））（甲 4314 号）後バンクーラディッシュに帰国した。

診療は、広島大学病院造血器診療科血液内科として、外来（医長：田中英夫、平成 19 年 10 月 1 日より坂井晃）及び入院病棟（医長：勝谷慎也）は田村末子看護師長他 24 名の協力のもとに行なわれた。平成 19 年（1～12 月）に当科で診療した患者数は、外来受診総数 1,478 名、入院総数 416 名であり、その詳細は表に示す通りである。

造血細胞移植療法では、平成 19 年同種 P B S C T 2 例、同種 B M T 3 例、うち骨髄バンクを介した非血縁者間造血幹細胞移植 1 例、臍帯血移植 1 例、自己末梢血幹細胞移植 9 例を実施した。広島大学は原子力災害時の緊急医療の拠点として 3 次被曝医療機関に選定されており、主として放射線の骨髄障害に対する移植を含めた治療を担当する。

血液難病については厚労省造血障害研究班での治療研究に協力してきた。HIV 感染症の診療においては、引き続き中四国ブロック拠点病院として機能した。造血器腫瘍や HIV 患者のケアには、薬剤師、看護師、臨床心理士、医学ソシアルワーカーの協力を得て包括的な医療を提供している。

教育面では、医学部医学科 3～4 年の器官・システム病態制御学 I 血液系（内科診断学）（木村教授、田中准教授、兵頭講師、坂井講師、原田診療講師）、また 5～6 年の外来及び病棟実習（一般コース及びアドバンスコース）（勝谷、三原の各助教、原田診療講師、坂井講師、兵頭講師、田中准教授、木村教授）を担当した。また大学院教育及び新研修医制度に基づく内科研修を提供した。平成 19 年度非常勤講師として、広島西医療センター内科医長下村壯司博士、広島赤十字・原爆病院部長許 泰一博士、呉共済病院医長佐々木なおみ博士に委嘱した。

木村教授は、「Recent Review on Anti-Cancer drug discovery」の編集委員、広島県献血推進協議会、広島県血液製剤使用に係わる懇談会の各委員、放射線影響研究所顧問、放射線医学総合研究所客員協力研究員、広島地区被ばく医療ネットワーク委員、広島県地域保健対策協議会理事を委嘱された。田中准教授は、広島県腫瘍登録実務委員会の委員、放射線医学総合研究所客員協力研究員、兵頭講師は、広島市救急医療委員会委員に委嘱された。

## 1. 研究題目：CML におけるイマチニブの効果に関する研究

参加研究者：田中英夫、伊藤琢生、木村昭郎

目的：慢性骨髓性白血病(CML)のイマチニブ効果と抵抗性を臨床と細胞株の両方の面から解析する。

結果：慢性期 CML に対するイマチニブ治療に関して、臨床効果と末梢血白血球 bcr-abl 遺伝子発現を解析した。初期 6 カ月間の 1 日平均投与量別に解析すると、400mg 未満では臨床効果が有意に劣り、500mg 以上群では bcr-abl mRNA 0 コピー達成率が 400～500mg 群より高かった。ABL 遺伝子変異検出症例は Ph 陽性 ALL の 1 例のみであり慢性期患者では ABL 変異は少ないと考えられた。イマチニブ耐性株の解析では、新規チロシンキナーゼインヒビター TKI であるダサチニブは耐性株の BCR-ABL 蛋白リン酸化を抑制し、細胞増殖も抑制したことから、イマチニブ耐性はダザチニブで克服できる可能性を示した。

## 2. 研究題目：AML1 点変異を有する骨髓異形成症候群 (MDS) の多段階発症機序の解明

参加研究者：原田浩徳、原田結花<sup>1)</sup>、Ding Ye、今川 潤、木村昭郎、(1) 国際放射線情報センター)

目的：骨髓異形成症候群(MDS)の分子発症メカニズムはこれまで全く不明であったが、われわれは転写因子

AML1 の点変異が MDS 発症のマスターイベントの 1 つであると提唱した。そこで AML1 点変異をマウスおよびヒト造血幹細胞に導入し、MDS 発症分子機構を解明する。また MDS 発症のために不可欠な協調遺伝子異常導入の有無による発症機構の相違についても検討する。

経過：マウス造血幹細胞に AML1 点変異体を導入してマウス個体に移植すると、MDS を発症した。さらに AML1 点変異体単独、あるいはパートナー遺伝子変異体とともにヒト造血幹細胞に導入してその影響を検討している。

### 3. 研究題目：二次性骨髓異形成症候群（MDS）／急性白血病の発症機序の解明

参加研究者：原田浩徳、原田結花<sup>1)</sup>、Ding Ye、今川潤、木村昭郎（<sup>1)</sup>国際放射線情報センター）

目的：癌などの治療として放射線療法や化学療法を受けた患者において、二次性の MDS や急性骨髓性白血病（AML）の発症が問題となっている。これら二次性の MDS や AML においては AML1、MLL 遺伝子関連転座が高頻度であることが知られているが、われわれは AML1 点変異も高度であることを明らかにした。そこで放射線や薬剤によって実際に造血幹細胞の AML1、MLL 遺伝子にどのような異常が生じるかを、ヒト造血幹細胞を用いて検討する。

経過：ヒト臍帯血から CD34<sup>+</sup>細胞を分離し、放射線照射あるいは抗がん剤投与を行った後に短期／長期培養して DNA を抽出する。放射線や抗がん剤によって誘導される AML1、MLL 関連転座を検索し、転座の相手方遺伝子を同定している。また AML1 点変異の有無も検索している。

### 4. 研究題目：原爆被爆者およびセミパラチンスク旧核実験場被曝者の骨髓異形成症候群（MDS）の分子疫学的研究

参加研究者：原田浩徳、原田結花<sup>1)</sup>、Zharlyganova Dinara<sup>2)</sup>、許泰一<sup>3)</sup>、星正治<sup>2)</sup>、木村昭郎（<sup>1)</sup>国際放射線情報センター、<sup>2)</sup>線量測定・評価、<sup>3)</sup>広島赤十字・原爆病院）

目的：原爆被爆者においては骨髓異形成症候群（MDS）の発症頻度が高い。われわれは原爆被爆者の MDS において約半数に AML1 点変異がみられる報告した。さらにこの研究を進めて、広島原爆被爆者およびセミパラチンスク旧核実験場被曝者に見られる MDS 症例を解析し、原爆や核実験などによる放射線被曝によって生じる遺伝子異常を検出して被曝後 MDS の発症機序を解明する。被曝線量との関係についても解析を行う。

経過：広島原爆被爆者 MDS、セミパラチンスク被曝者 MDS の DNA を収集し、白血病関連遺伝子変異の解析を行っている。その結果、被曝関連 MDS においては AML1 遺伝子点変異を高率に認めた。現在被曝線量との関連を解析中である。

### 5. 研究題目：Cyclin D1 過剰発現多発性骨髓腫細胞の細胞学的特性と治療への応用

研究参加者：坂井晃、黒田芳明、津山尚宏<sup>1)</sup>、宗正昌三、沖川佳子、片山雄太<sup>2)</sup>、麻奥英毅<sup>2)</sup>、木村昭郎（<sup>1)</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科先進医療開発科学講座、<sup>2)</sup>広島赤十字・原爆病院・内科）

Cyclin D1 の過剰発現は多発性骨髓腫（MM）において頻度の高い異常である。我々は cyclin D1 過剰発現が導く骨髓腫細胞の細胞学的特性を解析するために、レトロウイルスベクターを用いて cyclin D1 遺伝子を骨髓腫細胞株（RPMI8226）に移入し、cyclin D1 を恒常に過剰発現する細胞株を樹立した。この細胞株とベクターのみを移入したコントロール（mock）及び親株との比較で、細胞増殖活性、細胞周期、MM に対する代表的な薬剤（melphalan, dexamethasone, bortezomib, immunomodulatory compounds）に対する感受性及びそれに関係するアポトーシス関連蛋白の変化を解析した。その結果、1) cyclin D1 の過剰発現により cyclin D2 の発現は抑制される。これは MM 患者の骨髓腫（形質）細胞においても同様であり、cyclin D1 の発現が高いほど顕著である。2) Cyclin D1 の強制発現によって細胞増殖速度に変化は認めない。しかし細胞周期の解析から、S 期の細胞が増加し G0/G1 期と G2/M 期の細胞が減少した。また染色体転座 t(11;14)(q13;q32)を持ち、cyclin D1 過剰発現を認める MM 患者骨髓腫細胞においても同様

の傾向を認めた。このことは cyclin D1 過剰発現は、細胞周期の中で S 期の時間を延長していると考えられる。3) Cyclin D1 過剰発現細胞株は、melphalan, dexamethasone, bortezomib 及び immunomodulatory compounds の処理でアポトーシスが早期に誘導される。このとき caspase 8 及び caspase 9 のどちらも誘導されるが、cyclin D1 過剰発現による細胞死の起こり易さを決定づける要因は見出せていない。cDNA マイクロアレイを用いた研究から cyclin D1 過剰発現は予後良好との報告があるが、我々の VAD 療法または bortezomib + dexamethasone 療法に対する M 蛋白の減少及び骨髄中の形質細胞の減少による解析では、cyclin D1 過剰発現は予後良好因子ではない。これは MM 患者骨髄腫細胞がヘテロな細胞集団であるため、cyclin D1 過剰発現骨髄腫細胞の割合によって化学療法に対する反応性に差があると推測される。また cyclin D1 過剰発現の骨髄腫細胞は、S 期が長いため遺伝子の不安定状態にあり次の遺伝子異常が誘発され、さらに悪性度の高い骨髄腫細胞に進展すると考える。今後治療経過ごとの cyclin D1, D2, D3 の発現に加え、予後不良因子である MAF, FGFR3 及び MMSET の発現の推移を追跡する予定である。

#### 6. 研究題目 : Connective tissue growth factor (CTGF) は多発性骨髄腫における骨病変の新たな指標である

研究参加者：坂井 晃、宗正昌三、黒田芳明、沖川佳子、片山雄太<sup>1)</sup>、麻奥英毅<sup>1)</sup>、久保忠彦<sup>2)</sup>、木村昭郎（<sup>1)</sup> 広島赤十字・原爆病院・内科、<sup>2)</sup> 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・整形外科）

多発性骨髄腫（MM）において骨病変は重大な合併症である。この骨病変の原因として骨髄腫細胞による破骨細胞の活性化の他に、骨髄腫細胞による間葉系幹細胞からの骨芽細胞分化の障害による骨修復能の低下が注目されている。我々は cDNA マイクロアレイを用いた骨髄腫細胞の遺伝子解析から、骨髄腫細胞には CTGF の発現の高い症例の存在することを報告してきたが、CTGF が骨芽細胞分化の促進因子であることに注目し、MM において骨病変の合併に CTGF がどのように関わっているか解析した。CTGF は数種類の matrix metalloproteinase (MMP) により中央の hinge 部分で切断される。我々は MM 患者血清中では全長 CTGF が減少し、切断された N 末 CTGF が増加していることを見出し、さらにこの現象は骨病変を有する MM 患者において顕著である。これらのこととは骨髄腫細胞から分泌される MMP が CTGF を切断するために、MM 患者では CTGF の骨芽細胞分化促進が障害され骨病変の修復能の低下を来している推測した。しかし CTGF を切断可能な MMPs の発現は骨髄腫細胞では低く、骨病変の部位から分泌される MMP1 が CTGF の切断に最も関係すると推測され、N 末 CTGF の増加は MM において骨病変の原因ではなく結果であると考えられる。また破骨細胞の活性化因子であり骨病変の原因因子として報告されていた MMP9 は、MM 患者血清中で有意に高くはなく、またその発現細胞は骨髄において骨髄腫細胞に特異的ではない。骨芽細胞は骨髄微小環境でのニッチ形成の構成細胞であり、MM において骨芽細胞分化は骨病変の修復だけでなく造血能の回復にも重要であるため、CTGF の骨髄微小環境での役割を解明する必要がある。

#### 7. 研究題目 : Connective tissue growth factor (CTGF) を用いた骨芽細胞の分化誘導

研究参加者：坂井 晃、宗正昌三、黒田芳明、沖川佳子、片山雄太<sup>1)</sup>、麻奥英毅<sup>1)</sup>、久保忠彦<sup>2)</sup>、木村昭郎（<sup>1)</sup> 広島赤十字・原爆病院・内科、<sup>2)</sup> 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・整形外科）

多発性骨髄腫（MM）において骨病変は重大な合併症であり、その原因として骨髄腫細胞から分泌される Wnt シグナルのインヒビターである dickkopf1 (*Dkk1*) が骨芽細胞分化を抑制することが知られている。そこでヒトの間葉系幹細胞をから骨芽細胞を分化させる系を用いて、この *Dkk1* による骨芽細胞分化の抑制を rCTGF が克服できるか、骨芽細胞の ALP 活性と von Kossa 染色による石灰化の程度でその分化度を解析した。石灰化の結果から rCTGF の添加は *DKK1* による骨芽細胞分化の抑制を凌駕できたがそのメカニズムについて解析予定である。

#### 8. 研究題目 : 多発性骨髄腫に対する bortezomib と immunomodulatory thalidomide compounds の併用療法が推奨できる根拠

研究参加者：坂井 晃<sup>1)</sup>、宗正昌三<sup>1)</sup>、黒田芳明<sup>1)</sup>、沖川佳子<sup>1)</sup>、片山雄太<sup>2)</sup>、麻奥英毅<sup>2)</sup>、久保忠彦<sup>3)</sup>、下瀬省二<sup>3)</sup>、木村昭郎<sup>1)</sup>（<sup>1)</sup> 広島大学・原医研・血液内科、<sup>2)</sup> 広島赤十字・原爆病院内科、<sup>3)</sup>

3) 広島大学医歯薬総合研究科・整形外科)

**目的 :**多発性骨髄腫 (MM) に対する新規薬剤 (Bortezomib, Immunomodulatory thalidomide compounds; IMiDs) の登場で、MM の寛解率と生存期間は明らかに改善している。これら新規薬剤の骨芽細胞 (OB) や破骨細胞 (OC) に対する作用を検討した。

**方法 :**骨芽細胞分化は間葉系幹細胞 (MSC) から分化誘導を行い、これに bortezomib, IMiDs を添加し、分化の程度は ALP 活性と von Kossa 染色による石灰化を検討した。また bortezomib は添加の濃度と時期を変化させた。破骨細胞分化は正常ヒト末梢血単核球から分化誘導を行い、成熟破骨細胞数を TRAP 染色で検討した。

**結果 :**骨髄腫細胞株に対する抗骨髄腫作用の至適濃度は bortezomib 5.0nM, IMiDs 10 μM であり、これらの濃度では成熟破骨細胞の減少が認められたが、骨芽細胞分化は IMiDs の添加によって抑制されなかつた。また MSC から OB への分化に対する bortezomib の作用は、濃度に逆相関して ALP 活性は増加させ、0.5nM ではコントロールに比し有意に高値であった。さらに MSC からの OB 分化誘導開始後 5 日目に bortezomib を添加するとさらに ALP 活性が増加した。

**考察 :**これら新規薬剤の併用療法は抗 MM 効果だけでなく骨病変の改善をもたらす可能性が示唆された。

## 9. 研究題目 : 血液悪性腫瘍におけるポリコーム遺伝子群の解析と標的療法の開発

参加研究者 : 三原圭一朗, バタチャルジー ジョイータ、田中英夫、木村昭郎

**目的 :**慢性骨髓性白血病(CML)はイマチニブ投与により慢性期の約 80%が完全細胞遺伝学的寛解に到達する。我々は骨髓異形成症候群患者の白血病幹細胞(LSCs)を含む CD34 陽性細胞に BMI-1 が強く発現しており、病勢・予後に強く相關していることを報告した(Blood)。また、急性骨髓性白血病でも同様に BMI-1 の発現は患者の予後と密接に関与していることを報告した(Leukemia)。我々はこの BMI-1 の発現を慢性骨髓性白血病の各病期 (慢性期(CP)、移行期(AP)および急性転化期(BC)) において比較検討した。

**結果と計画 :**CML における慢性期・移行期・急性転化期の細胞における BMI-1 の発現をフローサイトメーター法により検討した。慢性期・移行期・急性転化期と病勢が進行するにつれ、CD34 陽性細胞の BMI-1 の発現は有意に增加了。次に、我々はイマチニブ投与により、この BMI-1 の発現がどう変化するかを検討した。慢性期では、3ヶ月のイマチニブ投与により、CD34 陽性細胞の BMI-1 の発現は正常ヒト CD34 陽性細胞の発現と同程度に低下した。この結果から、Bcr-Abl と BMI-1 の相関が示唆され、CML の病期進行の分子病態解明に寄与するものと考えられた。BMI-1 はイマチニブによる効果を評価する一つの指標になる可能性があると考えられた。BMI-1 高発現細胞は治療標的細胞になりうるものと考え、現在、標的療法を開発中である。

## 10. 研究題目 : 造血幹細胞移植の臨床応用の研究

参加研究者 : 兵頭英出夫, 坂井晃, 原田浩徳, 田中英夫, 木村昭郎

**目的 :**超大量化学療法併用した自家末梢血幹細胞移植術(AutoPBSCT)は、再発悪性リンパ腫で標準療法として確立され、難治性多発性骨髄腫についてもメルファラン大量療法併用による AutoPBSCT が臨床応用されている。超大量化学療法の有用な疾患群に対し、治療関連死亡を減少させ治癒率の向上を図る。同種造血幹細胞移植については、2004 年、倫理委員会の承認を得て、骨髄バンクおよび臍帯血バンクの認定施設となり、非血縁者間骨髄移植および臍帯血移植も可能になった。難治性造血器腫瘍や再生不良性貧血などの疾患に対して治癒率の向上を目指す。骨髄抑制時に生じる好中球減少時発熱時の感染症対策についても EBM に基づく感染予防対策の確立を目指して多施設協同研究を行っている。

**結果 :**自家移植は、1993 年より 2008 年 3 月までで延べ 67 回 (58 症例) 実施し、38 例が生存中である。OS (全生存率) は悪性リンパ腫について 19/29 (65.5%)、多発性骨髄腫 9/10 (90%※移植後再発含む)、固形腫瘍 4/10 (40%)、急性白血病 2/8 (25%) である。移植後バイオクリーンルームからの生存退室率は 98% である。死亡例は、原病の悪化がほとんどである。急性白血病、固形腫瘍では超大量化学療法の効果は限定的で、長期生存が期待できる症例は一部にとどまる。症例報告として、同種移植のドナーを見出せない Ph 陽性急性リンパ性白血病に対してイマチニブによる in-vivo purging により Ph 陰性の幹細胞分画

を用いた自家移植を実施し RT-PCR 隅性の寛解を移植後 1 年 7 ヶ月継続中の症例を報告した。(2008.2 月日本造血細胞移植学会報告) 微小残存病変が検出感度以下のような寛解例においては、自家移植も治療関連死亡の少ない分長期生存を期待できる症例を蓄積できる可能性を示唆した。

同種造血幹細胞移植は、1995 年より継続的に実施されるようになり 2008 年 3 月までに計 36 回 (32 症例) を実施し 16 例生存中である。(62%) 内訳は、OS は、急性白血病 10/17 (58.8%)、慢性骨髓性白血病 1/2 (50%)、骨髓異形成症候群 1/2 (50%)、再生不良性貧血 4/4 例 (100%)、固形腫瘍 2 例 (0%)、悪性リンパ腫 1 例 (再発後死亡 0%)、多発性骨髄腫 1 例 (再発後死亡) である。骨髓バンクおよび臍帯血バンクを介した移植は、骨髓 4 例、さい帯血 2 例を実施し、計 4 例が生存中である。また、異性間 FISH やリンパ球の多型性(VNTR)を利用してキメリズムの解析も行っている。

計画：引き続き造血幹細胞移植の臨床応用として治癒率の向上を目指す。地域関連病院から移植ハイリスク患者の紹介も増えてきているが、集中治療室を含む専門各科、薬剤部、ME センター、輸血部、ソーシャルワーカーなどとの連携で、期待に答える高度医療を提供できるようになりつつある。さらにネットワークを充実させ、緊急被爆医療のセンターとしての役割を担えるようにしたい。

#### 11. 研究題目：止血異常症、血栓症に関する基礎的研究

参加研究者：勝谷慎也、杉原清香、木村昭郎

目的：止血異常症及び血栓症の新たな治療法の開発を目的としてコラーゲン受容体であるグリコプロテイン VI (GPVI)、インテグリン  $\alpha_2\beta_1$  を介するシグナル伝達系路の解析を行う

計画：血小板膜上にはインテグリン  $\alpha_2\beta_1$  と免疫グロブリンファミリーに属する膜蛋白 GPVI の 2 種類の主要なコラーゲン受容体がある。このうち、 $\alpha_2\beta_1$  は血小板の接着に、GPVI は活性化に関与すると考えられてきたが、近年、 $\alpha_2\beta_1$  も活性化に寄与しているとする報告がなされている。同時に、他のインテグリンの検討から、インテグリンはその構造変化が機能発現に重要であることが知られており、そのメカニズムも解析が進みつつある。我々は、リンパ球と血小板との類似点に注目し、リンパ球で明らかになりつつある細胞内シグナル伝達に関わる蛋白 (特に Cbl) の GPVI 刺激時の血小板での変化を検討し、GPVI より始まるインテグリンの活性化 (Inside-Out シグナル) の伝達経路を解明を行う。

#### 12. 研究題目：広島・長崎原爆被爆者における MDS の疫学研究

参加研究者：木村昭郎、児玉和紀<sup>1)</sup>、朝長万左男<sup>2)</sup>、土肥博雄<sup>3)</sup> (<sup>1)</sup> 放影研疫学研究部、<sup>2)</sup> 長崎大・分子治療研究、<sup>3)</sup> 広島赤十字・原爆病院)

広島・長崎における MDS の疫学研究を推進するため、放影研のプロジェクトが発足した。われわれはこれに協力して研究をすすめている。

#### 13. 研究題目：セミパラチンスクでの旧ソ連核実験による放射線被曝の後障害（特に MDS/白血病）に関する国際学術共同研究

参加研究者：兵頭英出夫、木村昭郎

目的：カザフスタン共和国セミパラチンスクの旧ソ連核実験場周辺住民の被曝様式は、慢性の外部及び内部被曝であり、広島の被爆様式とはまったく異なっている。そこで白血病など悪性腫瘍の発生様式も異なる可能性があるため調査研究を実施している。

経過：大気圏核実験が行われた 1949 年～1963 年の間に被曝を受けたと考えられる白血病及び MDS の症例を中心に標本収集を継続し、遺伝子異常に關する解析を行っている。

## 1. 一般診療患者性別分類

男	756
女	722
計	1478

## 2. 一般診療患者年齢・性別患者数（実数）

性別 年齢	男	女	計
0歳～09	1	0	1
10歳～19	15	10	25
20歳～29	51	55	106
30歳～39	102	79	181
40歳～49	88	77	165
50歳～59	114	140	254
60歳～69	160	152	312
70歳～79	173	147	320
80歳以上	52	62	114
不 明	—	—	—
計	756	722	1478

## 3. 一般診療患者分類別患者数（実数）

	男	女	計
被爆者	91	98	189
非被爆者	665	624	1289
計	756	722	1478

## 4. 外来および入院患者疾病別系統分類

疾 患 名	外 来 患 者 数	本 年 度 新 患 者 数	入 院 患 者 数
1) 血液疾患			
白血病	124	31	90
骨髓増殖症候群	64	14	4
骨髓異形成症候群	48	15	23
悪性リンパ腫	361	140	192
骨髓腫	80	23	44
再生不良性貧血	59	14	11
その他の貧血	91	59	7
顆粒球減少症	37	21	2
血小板減少症	177	59	14
出血傾向	97	31	11
その他の血液疾患	124	67	1
小 計	1262	474	399
2) 血液疾患以外のがん	13	10	2
3) 消化器系疾患	9	4	0
4) 循環器系疾患	7	1	0
5) その他の疾患	187	90	15
小 計	216	105	17
計	1478	579	416

## 5. 死亡者疾患分類

疾 患 名	
1) 血液疾患	
白血病	8
骨髓増殖症候群	1
骨髓異形成症候群	5
悪性リンパ腫	10
骨髓腫	0
再生不良性貧血	0
その他の貧血	0
顆粒球減少症	0
血小板減少症	0
出血傾向	0
その他の血液疾患	0
小 計	24
2) 血液疾患以外のがん	0
3) 消化器系疾患	0
4) 循環器系疾患	0
5) その他の疾患	0
計	24

## 6. 割検状況

	男	女	計
死 亡 者 数	17	7	24
剖 検 数	4	0	4
剖 検 率	23.5	0	16.6

(このデータ処理は原医研電算機

富士通 PRIMERGY N800 によった)

#### A. 原 著

1. Iwamoto, S. \*<sup>1</sup>, Mihara, K., Downing, J.R. \*<sup>2\*3</sup>, Pui, Ching-Hon\*<sup>1\*2\*3</sup>, Campana, D\*<sup>1\*2\*3</sup>. (\*<sup>1</sup>Dept. Oncology & \*<sup>2</sup>Dept. Pathology, St.Jude Children's Res. Hosp., \*<sup>3</sup> Univ. Tennessee College of Medicine): Mesenchymal cells regulate the response of acute lymphoblastic leukemia cells to asparaginase. *The Journal of Clinical Investigation* 117(4): 1049-1057, 2007.(I)
2. Tanaka, H., Ito, T., Kyo, T. \*, Kimura, A. (\*Hiroshima Red Cross Hosp. & Atomic-bomb Survivors Hosp): Treatment with IFN $\alpha$  in vivo up-regulates serum-soluble TNF-related apoptosis inducing ligand (sTRAIL) levels and TRAIL mRNA expressions in neutrophils in chronic myelogenous leukemia patients. *European Journal of Haematology* 78: 389-398, 2007.(R)(G)(I)
3. Ito, T., Tanaka, H., Kimura, A. : Establishment and characterization of a novel imatinib-sensitive chronic myeloid leukemia cell line MYL, and an imatinib-resistant subline MYL-R showing overexpression of Lyn. *European Journal of Haematology* 78: 417-431, 2007. (R)(G)(I)
4. Chowdhury, M., Mihara, K., Yasunaga, S.\*<sup>1</sup>, Ohtaki, M. \*<sup>2</sup>, Takihara, Y.\*<sup>1</sup>, Kimura, A. (\*<sup>1</sup>Dept. Stem Cell Biology, \*<sup>2</sup> Dept. Environmetrics and Biometrics): Expression of Polycomb - group (PcG) protein BMI-1 predicts prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 21: 1116-1122, 2007. (G)(I)
5. Liu, Hong\*, Mihara, K., Song, G. \*, Tanaka, H., Kimura, A. (\*Department of Hematology, Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, China): Interferon- $\gamma$  attenuates the survival activity of G-CSF through PI3K/Akt signaling pathway in mouse multipotent progenitor cells. *Annals of Hematology* 86(8): 547-555, 2007. (G)(I)
6. Murakami, H. \*<sup>1,2</sup>, Handa, H., \*<sup>1,2</sup> Abe, M. \*<sup>2</sup>, Iida, S. \*<sup>2</sup>, Ishii, A. \*<sup>2</sup>, Ishikawa, T. \*<sup>2</sup>, Ishida, T. \*<sup>2</sup>, Oota, M. \*<sup>2</sup>, Ozaki, S\*<sup>2</sup>., Kosaka, M. \*<sup>2</sup>, Sakai, A., Sawamura, M. \*<sup>2</sup>, Simazaki, C. \*<sup>2</sup>, Shimizu, K. \*<sup>2</sup>, Takagi, T. \*<sup>2</sup>, Hata, H. \*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Gunma University, \*<sup>2</sup>Japan Myeloma Study Group, Nagoya, Japan): Low-dose thalidomide plus low-dose dexamethasone therapy in patients with refractory multiple myeloma. *European Journal of Haematology* 79: 234-239, 2007.(I)
7. Munemasa, S., Sakai, A., Kuroda, Y., Okikawa, Y., Katayama, Y. \*<sup>1</sup>, Asaoku, H. \*<sup>1</sup>, Kubo, T\*<sup>2</sup>., Miyakawa, Y. \*<sup>3</sup>, Serikawa, M. \*<sup>4</sup>, Sasaki, T. \*<sup>4</sup>, Kimura, A. (\*<sup>1</sup> Hiroshima Red Cross Hosp. & Atomic-bomb Survivors Hosp., \*<sup>2</sup> Dept. Orthopaedic Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima Univ., \*<sup>3</sup>Keio Univ. School of Med., \*<sup>4</sup>Dept. Med. & Molecular Science, Graduate School of Biomedical Science): Connective tissue growth factor is an indicator of bone involvement in multiple myeloma, but matrix metalloproteinase-9 is not. *British Journal of Haematology*, 139(1): 41-50, 2007.(I)
8. Kuroda, J., Kimura, S., Andreeff, M., Ashihara, E., Kamitsuji, Y., Yokota, A., Kawata, E., Takeuchi, M., Tanaka, R., Murotani, Y., Matsumoto, Y., Tanaka, H., Strasser, A., Taniwaki, M., Maekawa, T. : ABT-737 is a useful component of combinatory chemotherapies for chronic myeloid leukaemias with diverse drug-resistance mechanisms. *British Journal of Haematology*, 140(2):181-90, 2008. Epub 2007 Nov 2.(I)
9. Teramura, M. \*<sup>1</sup>, Kimura, A., Iwase, S. \*<sup>2</sup>, Yonemura, Y. \*<sup>3</sup>, Nakao, S. \*<sup>4</sup>, Urabe, A. \*<sup>5</sup>, Omine, M. \*<sup>6</sup>, Mizoguchi, H. \*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Tokyo Women's Medical Univ. , \*<sup>2</sup>Aoto Hospital, \*<sup>3</sup>Kumamoto Univ., \*<sup>4</sup>Kanazawa Univ. , \*<sup>5</sup>NTT Kanto Medical Center, \*<sup>6</sup>Showa Univ.): Treatment of severe aplastic anemia with antihymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood* 110(6):1756-1761, 2007.(I)

10. Kubo, T., Shimose, S., Matsuo, T., Sakai, A., Ochi, M. : Efficacy of a nitrogen-containing bisphosphonate, minodronate, in conjunction with a p38 mitogen activated protein kinase inhibitor or doxorubicin against malignant bone tumor cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 62(1):111-116, 2008.(I)
11. Mihara, K., Takihara, Y. \*, Kimura. A.( \*Dept. Stem Cell Biology) : Genetic and epigenetic alterations in myelodysplastic syndrome. *Cytogenetic and Genome Research* 118:297-303, 2007.(G)(I)
12. Kodama, M., Kitadai, Y., Shishido, T., Shimamoto, M. Fukumoto, A., Masuda, H., Tanaka, S., Yoshihara, M., Sakai, A., Nakayama, H., Chayama, K. : Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a retrospective case series. *Endoscopy* 40:343-346, 2008.
13. Li, X.-L.\*<sup>1</sup>, Arai, Y.\*<sup>1</sup>, Harada, H., Shima, Y.\*<sup>1</sup>, Yoshida, H.\*<sup>1</sup>, Rokudai, S.\*<sup>1</sup>, Aikawa, Y.\*<sup>1</sup>, Kimura, A., Kitabayashi, I.\*<sup>1</sup>(\*National Cancer Center Research Institute): Mutations of the *HIPK2* gene in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome impair AML1- and p53-mediated transcription. *Oncogene* 26: 7231-7239, 2007. (G) (I)
14. Gatanaga, H., Hayashida, T., Tsuchiya, K., Yoshino, M., Kuwahara, T., Tsukada, H., Fujimoto, K., Sato, I., Ueda, M., Horiba, M., Hamaguchi, M., Yamamoto, M., Takata, N., Kimura, A., Koike, T., Gejyo, F., Matsushita, S., Shirasaka, T., Kimura, S., Oka, S. : Successful efavirenz dose reduction in HIV Type1-infected individuals with cytochrome P450 2B6\*6 and \*26. *Clinical Infectious Diseases* 45(9): 1230-1237, 2007.(I)
15. Gatanaga, H., Ide, S., Matsuda, M., Yoshida, S., Asagi, T., Kondo, M., Sadamasu, K., Tsukada, H., Masakane, A., Mori, H., Takata, N., Minami, R., Takeyama, M., Koike, T., Itoh, T., Imai, M., Nagashima, M., Gejyo, F., Ueda, M., Hamaguchi, M., Kojima, Y., Shirasaka, T., Kimura, A., Yamamoto, M., Fujita, J., Oka, S., Sugiura, W. : Drug-resistant HIV-1 prevalence inpatients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Research* 75(1): 75-82, 2007.(I)
16. 田中英夫:慢性骨髓性白血病の治療法と治療成績. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 白血病 改訂版. 正岡 徹 編. 医薬ジャーナル社. pp80-87, 2007.
17. 原田浩徳, 原田結花\*<sup>1</sup> (\*国際放射線情報センター) : <平成 17 年度第 47 回日本臨床血液学会 : MDS 特別賞受賞論文> AML1/RUNX1 点突然変異を持つ MDS/AML の多段階発症機構. *臨床血液* 48(7), 541-546, 2007. (R) (G)
18. 三原圭一朗, 木戸みき, 中十奈苗, 福本祥子, 松本涼子, 瀧原義宏, 木村昭郎: BMI-1 高発現芽球の増加に伴い、臨床症状の増悪をきたした isolated i(17q)染色体異常を有する急性白血病. *臨床血液* 48(8) : 659-663, 2007.(G)
19. 藤井輝久, 高田 昇, 木村昭郎 : 低力価インヒビター保有血友病患者における凝固因子製剤持続輸注療法とその薬物動態. *臨床血液* 48(4) : 321-325, 2007.
20. 黒田芳明, 坂井 晃, 木村昭郎 : 多発性骨髄腫 Multiple Myeloma 「誌上臨床講義」. 広島市内科医会報 62 号, 8-12, 2008.
21. 杉原清香, 勝谷慎也, 兵頭英出夫, 兵頭麻希, 工藤美樹, 藤井輝久, 木村昭郎 : 分娩後出血に対し、活性型第VII因子製剤の投与が有効であった血小板無力症. *臨床血液* 49(1) : 46-50, 2008.
22. Watanabe-Okochi, N.\*<sup>1</sup>, Kitaura, J.\*<sup>1</sup>, Ono, R.\*<sup>1</sup>, Harada, H., Harada, Y.\*<sup>2</sup>, Komeno, Y.\*<sup>1</sup>, Nakajima, H.\*<sup>1</sup>, Nosaka, T.\*<sup>1</sup>, Inaba, T.\*<sup>3</sup>, Kitamura, T.\*<sup>1</sup> (\*The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, \*<sup>2</sup>International Radiation Information Center, \*<sup>3</sup>Department of Molecular Oncology) : AML1

- mutations induced MDS and MDS/AML in a mouse BMT model. Blood 111(8), 4297-4308, 2008 (G)  
(I)
23. Zharlyanova, D.\*<sup>1</sup>, 原田結花\*<sup>2</sup>, 原田浩徳, Chaizhunussova, N.\*<sup>3</sup>, Apsalikov, K.\*<sup>3</sup>, Zhunussova, A.\*<sup>4</sup>, 川野徳幸, 星 正治\*<sup>1</sup>, 木村昭郎 (\*<sup>1</sup> 線量測定・評価, \*<sup>2</sup> 国際放射線情報センター, \*<sup>3</sup> カザフ放射線医学環境研究所, \*<sup>4</sup> セミパラチンスク医科大学) : セミパラチンスク核実験場近郊住民における骨髓異形成症候群 (MDS) の遺伝子学的検討. 広島医学 61(4), 91-93, 2008 (G) (C)
  24. 原田浩徳, 原田結花\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup> 国際放射線情報センター) : MDS の発症と進展. Biotherapy 22(1), 1-8, 2008. (R)  
(G)
  25. 河部康子、大江昌江、喜花伸子、高田 昇、山口扶弥、藤井宝恵、尾形明子、藤井輝久、木村昭郎 : 中四国拠点病院に勤務する看護師対象のエイズ研修会の評価と今後の課題. 日本エイズ学会誌 9(1):47-53, 2007.

#### B. 学会発表

2007年4月3-5日

1. 三原圭一朗, 田中英夫, 瀧原義宏\*, 木村昭郎 (\*幹細胞機能学) : 慢性骨髓性白血病における病勢の進行と BMI-1 の発現は相關している. 第 104 回日本内科学会総会, 大阪, 2007.(J. Jap Soc Int. Med. 96(suppl): 157, 2007.)(G)
2. 斎藤誠司\*, 木戸みき, 伊藤琢生, 藤井輝久\*, 高田 昇\*, 木村昭郎 (\*病院・輸血部) : 骨髓線維症を合併し経過中に急性骨髓性白血病を発症した血友病 A 患者. 第 104 回日本内科学会総会, 大阪, 2007. (J. Jap Soc Int. Med. 96(suppl): 157, 2007.)

5月16日-19日

3. Kimura, A. , Chaizhunussova, N.\*<sup>3</sup>, Zharlyanova, D.\*<sup>1</sup>, Harada, Y.\*<sup>2</sup>, Harada, H. (\*<sup>1</sup>Department of Radiation Biophysics, \*<sup>2</sup>International Radiation Information Center, \*<sup>3</sup>Scientific Research Institute for Radiation Medicine and Ecology): AML1/RUNX1 point mutations are frequent in MDS/AML among the residents of Semipalatinsk near former USSR nuclear test site. The Ninth International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Florence, Italy, 2007.(G)(C)

5月19日

4. 兵頭英出夫, 三原 圭一朗, 田中英夫, 木戸みき, 原田浩徳, 栗田絵美\*, 高橋秀暢, 木村昭郎 (\*病院・輸血部) : PNH+APLA の造血幹細胞移植後赤芽球ろうを合併した 1 例. 第 96 回日本内科学会中国地方会, 倉敷, 2007. (演題要旨 98)
5. 杉原清香, 勝谷慎也, 兵頭英出夫, 兵頭麻希\*<sup>1</sup>, 工藤美樹\*<sup>1</sup>, 藤井輝久\*<sup>2</sup>, 木村昭郎(\*<sup>1</sup> 病院・産婦人科, \*<sup>2</sup> 病院・輸血部) : 出産後の持続出血に対し活性型第VII因子製剤の投与が有効であった血小板無力症の 1 例. 第 96 回日本内科学会中国地方会, 倉敷, 2007. (演題要旨 100)
6. 寺田大晃, 伊藤琢生, 原田浩徳, 田中英夫, 木村昭郎 : 海綿静脈洞腫瘍による多発性脳神経麻痺にて発症し、リツキシマブ併用メソトレキセート大量療法が奏功した Burkitt 型急性リンパ性白血病の 1 症例. 第 96 回日本内科学会中国地方会, 倉敷, 2007. (演題要旨 102)

5月24日-26日

7. 黒田芳明, 坂井 晃, 津山尚宏\*<sup>1</sup>, 宗正昌三, 沖川佳子, 片山雄太\*<sup>2</sup>, 木村昭郎 (\*<sup>1</sup> 医歯薬・先進医療開発科学, \*<sup>2</sup> 広島赤十字・原爆病院・4 内科) : Cyclin D1 過剰発現は骨髓腫細胞において薬剤感受性を高める. 第 47 回日本リンパ網内系学会総会 (第 18 会日本樹状細胞研究会、第 10 会日本血液病理研究会), 淡路, 2007. (抄録集 100,2007) (G)

6月 2 日

8. 木村昭郎, 三原圭一朗, チョウドリ・ムニル: BMI-1 は骨髓異形成症候群と急性骨髓性白血病の予後因子である. 第 3 回広島大学・長崎大学連携研究事業カンファレンス, 広島, 2007.

6月 3 日

9. 達家雅明<sup>\*1</sup>, 崎田・数藤志帆<sup>\*1</sup>, 神田暁史<sup>\*1</sup>, 鈴木文男<sup>\*1</sup>, 太田隆英<sup>\*2</sup>, 中十奈苗, 田中英夫, 木村昭郎, 檜原 淳<sup>\*3</sup>, 和田崎晃一<sup>\*4</sup> (\*<sup>1</sup>ゲノム応答, <sup>\*2</sup>金沢医大総医研・分子腫瘍, <sup>\*3</sup>腫瘍外科, <sup>\*4</sup>医歯薬・放射線医学) : メタボローム (ポストプロテオミクス) 時代の放射線生物学: PhoGDI $\beta$  分断化を指標としたバイオドジメトリーのヒトでの知見. 第 48 回原子爆弾後障害研究会, 広島, 2007. (抄録集 26, 2007.)
10. Zharlyganova Dinara<sup>\*1</sup>, 星 正治<sup>\*1</sup>, 原田結花<sup>\*2</sup>, 川野徳幸<sup>\*2</sup>, 原田浩徳, 木村昭郎, Chaizhunussova Nailya<sup>\*3</sup>, Apsalikov Kazbek<sup>\*3</sup>, Shunussova Aigul<sup>\*4</sup> (\*<sup>1</sup>線量測定・評価, <sup>\*2</sup>国際放射線情報センター, <sup>\*3</sup>カザフ放射線医学環境研究所, <sup>\*4</sup>セミパラチンスク医科大学) : セミパラチンスク核実験場近郊住民における骨髓異形成症候群 (MDS) の遺伝子学的検討. 第 48 回原子爆弾後障害研究会, 広島, 2007. (抄録集 34, 2007.) (G)

7月 27 日

11. 畑池綾子<sup>\*1</sup>, 阿部香織<sup>\*2</sup>, 林裕子<sup>\*1</sup>, 沖川佳子, 宗正昌三, 勝谷慎也, 原田浩徳, 木村優美<sup>\*2</sup>, 富田 隆志<sup>\*2</sup>, 兵頭英出夫, 木村昭郎(\*<sup>1</sup>病院・看護部, <sup>\*2</sup>病院・薬剤部) : 再発後急性前骨髄球性白血病に対してストーマ管理を行いつつ同種末梢血幹細胞移植を実施した症例. 第 11 回広島造血細胞移植研究会, 広島, 2007.

8月 20 日－22 日

12. Ding, Y., Harada, Y.<sup>\*1</sup>, Harada, H. (\*<sup>1</sup>International Radiation Information Center) : AML1/RUNX1 point mutation plays a pivotal role in the pathogenesis of MDS/AML. RUNX 2007 (14<sup>th</sup> RUNX Meeting), Singapore, 2007. (G)

9月 7 日

13. 田中英夫 : 地域がん登録の法的現状と課題. 地域がん登録全国協議会第 16 回総会研究会, 広島, 2007.

9月 7 日

14. 黒田芳明, 坂井 晃, 勝谷慎也, 佐々木なおみ\*, 木村昭郎 (\*呉共済病院) : ALCL との鑑別を要した neoplastic cell-rich HL の 1 例. 第 8 回広島悪性リンパ腫研究会, 広島, 2007.
15. 坂井 晃 : 広島県悪性リンパ腫患者状況. 第 8 回広島悪性リンパ腫研究会, 広島, 2007.
16. 片山雄太\*, 麻奥英毅\*, 坂井 晃, 名越久朗\*, 太田逸朗\*, 湯浅博美\*, 岩戸康治\*, 許 泰一\* (\*広島赤十字・原爆病院・4 内科) : Weekly Cladribine plus weekly Rituximab 療法にて治療した Hairy cell leukemia の 1 例. 第 8 回広島悪性リンパ腫研究会, 広島, 2007.

9月 8 日

17. 齊藤誠司, 藤井輝久\*, 高田昇\*, 木村 昭郎 (\*病院・輸血部) : 赤血球輸血にて TRALI を発症した多発外傷の一例. 輸血学会中国四国地方会、倉敷、2007.

9月 15 日

18. 兵頭英出夫, 沖川佳子, 宗正昌三, 勝谷慎也, 原田浩徳, 木村昭郎 : 再発後急性前骨髄球性白血病に対してストーマ管理を行いつつ同種末梢血幹細胞移植を実施した症例. 第 93 回広島がん治療研究会, 広島, 2007.

9月 22 日

19. 黒田芳明 : Bortezomib 治療とヘルペス感染症. 第 15 回広島多発性骨髄腫研究会, 広島, 2007.

20. 木戸みき：Bortezomib が著効した 2 例. 第 15 回広島多発性骨髄腫研究会, 広島, 2007.
21. 宗正昌三：Bortezomib と immunomodulatory thalidomide analogs との併用療法を推奨するための基礎的研究. 第 15 回広島多発性骨髄腫研究会, 広島, 2007.

10月 3-5 日

22. 黒田芳明, 坂井 晃, 津山尚宏\*, 宗正昌三, 片山雄太, 木村昭郎 (\*医歯薬学総合研究科・先進医療開発) : サイトカイン D1 の過剰発現は骨髄腫細胞の薬剤感受性を高める. 第 66 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2007. (日本癌学会総会記事 O-491, 2007.) (G)
23. 宗正昌三, 坂井 晃, 黒田芳明, 芹川正浩<sup>\*1</sup>, 佐々木民人<sup>\*1</sup>, 久保忠彦<sup>\*2</sup>, 片山雄太<sup>\*3</sup>, 木村昭郎 (\*<sup>1</sup>医歯薬・第一内科, <sup>\*2</sup>医歯薬・整形外科, <sup>\*3</sup>広島赤十字・原爆病院・4 内科) : CTGF は多発性骨髄腫における骨病変のマーカーとなる. 第 66 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2007. (日本癌学会総会記事 P-1436, 2007.)

10月 11 日-13 日

24. 丁 瞳, 原田浩徳, 原田結花\*, 木村昭郎 (\*国際放射線情報センター) : AML1 点変異をマスターイントとする MDS/AML 発症機構の解明. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007. (臨床血液 48(9): 856, 2007.)
25. 渡辺(大河内)直子, 沖 俊彦, 小埜良一, 原田浩徳, 湯地晃一郎, 東條有伸, 中島秀明, 野阪哲哉, 稲葉俊哉, 北浦次郎, 北村俊雄: PasGRP4 と変異型 AML1 はマウス BMT モデルにおいて協調的に働き、T 細胞性白血病を誘発する. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007. (臨床血液 48(9): 859, 2007.) (G)(C)
26. 原田浩徳, 原田結花<sup>\*1</sup>, 丁 瞳, 許 泰一<sup>\*2</sup>, 木村昭郎 (\*<sup>1</sup>国際放射線情報センター, <sup>\*2</sup>広島赤十字・原爆病院・4 内科) : C/EBP α 変異パターンによる AML および MDS 病型の解析. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007. (臨床血液 48(9): 861, 2007.) (G) (C)
27. 沖川佳子, 坂井 晃, 黒田芳明, 宗正昌三, 片山雄太\*, 木村昭郎 (\*広島赤十字・原爆病院・4 内科) : マローブラズマ 38 による bortezomib 投与前後の骨髄腫細胞表面抗原解析. 第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007. (臨床血液 48(9): 871, 2007.)
28. 宗正昌三, 坂井 晃, 黒田芳明, 沖川佳子, 片山雄太\*, 麻奥英毅\*, 木村昭郎 (\*広島赤十字・原爆病院・4 内科) : PS341 と IMiDs の骨芽細胞および破骨細胞分化に対する作用の解析. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007. (臨床血液 48(9): 872, 2007.)
29. 伊藤琢生, 田中英夫, 木村昭郎 : Lyn 高発現イマチニブ耐性慢性骨髄性白血病(CML)細胞株に対する Lyn 抑制効果. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007. (臨床血液 48(9): 921, 2007.) (G)
30. 杉原清香, 田中英夫, 伊藤琢生, 許 泰一\*, 木村昭郎 (\*広島赤十字・原爆病院・4 内科) : 慢性骨髄性白血病 (CML) の好中球はインターフェロン刺激により可溶性 TRAIL を分泌する. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007. (臨床血液 48(9): 940, 2007.) (G)
31. 田中英夫, 許 泰一<sup>\*1</sup>, 伊藤琢生, 兵頭英出夫, 田代 聰<sup>\*2</sup>, 木村昭郎 (\*<sup>1</sup>広島赤十字・原爆病院・4 内科, <sup>\*2</sup>細胞再生学) : 慢性骨髄性(CML)慢性期患者のイマチニブ治療の長期成績-BCR-ABL 変異と BACH2 遺伝子発現解析. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2007. (臨床血液 48(9): 946, 2007.) (G)
32. 黒田芳明, 坂井 晃, 麻奥英毅<sup>\*1</sup>, 日野理彦<sup>\*2</sup>, 宮田 明<sup>\*3</sup>, 西浦哲雄<sup>\*4</sup>, 辻本卓子<sup>\*5</sup>, 野田昌昭<sup>\*6</sup>, 下村壮司<sup>\*7</sup>, 宗正昌三, 沖川佳子, 片山雄太<sup>\*1</sup>, 瀧本泰生<sup>\*8</sup>, 木村昭郎 (\*<sup>1</sup>広島赤十字・原爆病院・4 内科, <sup>\*2</sup>浜田医療センター, <sup>\*3</sup>中国中央病院, <sup>\*4</sup>呉医療センター・中国がんセンター, <sup>\*5</sup>安佐市民病院, <sup>\*6</sup>広島市

民病院,\*<sup>7</sup>広島西医療センター,\*<sup>8</sup>西医療リハビリテーション病院)：広島地区における過去5年間の多発性骨髄腫の発症状況と治療成績。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、横浜、2007。(臨床血液 48(9): 964, 2007.)

33. 斎藤誠司, 藤井輝久\*, 高田 昇\*, 木村昭郎 (\*病院・輸血部)：血友病患者の大手術例14例における止血管理の考察。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、横浜、2007。(臨床血液 48(9): 1016, 2007.)
34. 三原 圭一朗, 安永晋一郎\*, 中十奈苗, 松本涼子, 福本祥子, 田中英夫, 瀧原義宏\*, 木村昭郎 (\*幹細胞機能学)：イマチニブ投与による慢性骨髄性白血病におけるBMI-1の発現の変化。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、横浜、2007。(臨床血液 48(9): 1095, 2007.) (G)
35. 野田昌昭\*, 樽谷美保\*, 三好夏季\*, 沖川佳子, 兵頭 英出夫, 木村昭郎 (\*<sup>1</sup>広島市民病院, \*<sup>2</sup>みよしクリニック)：Intravascular NK/T cell lymphomaの一例。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、横浜、2007。(臨床血液 48(9): 1127, 2007.)
36. 今川 潤, 辻本卓子\* (\*安佐市民病院)：特発性血小板減少性紫斑病に1型糖尿病あるいは橋本病の合併を認めた2症例。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、横浜、2007。(臨床血液 48(9): 1147, 2007.)
37. 藤井輝久\*, 高田 昇\*, 斎藤誠司, 木村昭郎 (\*病院・輸血部)：血友病Bに対する血液透析時の止血管理。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、横浜、2007。(臨床血液 48(9): 1200, 2007.)

#### 11月10日

38. 田中英夫：血液腫瘍領域における分子標的治療。シンポジウム「分子標的治療の基礎と臨床」。第60回広島医学会総会、広島、2007.(G)
39. 黒田芳明, 坂井 晃, 津山尚弘\*, 片山雄太\*, 宗正昌三, 沖川佳子, 麻奥英毅\*, 中十奈苗, 水野真美\*, 西阪 隆\*, 小川克成\*, 田中英夫, 木村昭郎 (\*<sup>1</sup>歯薬学総合研究科・先進医療開発, \*<sup>2</sup>広島赤十字・原爆病院・<sup>4</sup>内科, \*<sup>3</sup>病院・輸血部, \*<sup>4</sup>県立広島病院・臨床研究検査科, \*<sup>5</sup>病院・病理部)：多発性骨髄腫においてサイクリンD1過剰発現による薬剤感受性の増強はS期の延長とTRAILシグナルを介する。第32回日本骨髄腫研究会総会、東京、2007.(G)

#### 11月17日

40. 下村 恵, 田中英夫, 伊藤琢生, 勝谷慎也, 木村昭郎：高齢者慢性骨髄性白血病骨髄性急性転化に対するイマチニブ併用化学療法(IM/MIT+VP16)の治療経験。第97回日本内科学会中国地方会、岡山、2007.

#### 11月28日～30日

41. 藤田啓子\*, 畠井浩子\*, 太刀掛咲子\*, 藤井輝久\*, 斎藤誠司、高橋昌明\*, 奥村直哉\*, 久高祐一\*, 高田 昇\*, 木村昭郎, 木平健治\*, (\*<sup>1</sup>病院・薬剤部, \*<sup>2</sup>国立病院機構名古屋医療センター, \*<sup>3</sup>病院エイズ医療対策室)：エファビレンツの血中濃度に及ぼす血液透析の影響。第21回日本エイズ学会学術集会・総会、広島、2007。(日本エイズ学会誌 9(4):441, 2007.)
42. 杉浦 瓦, 渕永博之, 吉田 繁, 千葉仁志, 小池隆夫, 伊藤俊広, 原 孝, 佐藤武幸, 石ヶ坪良明, 上田敦久, 近藤真規子, 今井光信, 貞升健志, 長島真美, 福武勝幸, 山元泰之, 田中理恵, 加藤信吾, 宮崎菜穂子, 岩本愛吉, 藤野真之, 中宗根 正, 巽 正志, 椎野禎一郎, 岡 慎一, 林田庸総, 服部純子, 伊部史朗, 藤崎誠一郎, 金田次弘, 浜口元洋, 上田幹夫, 正兼亜季, 大家正義, 下條文武, 田邊嘉也, 渡辺香奈子, 白阪琢磨, 栗原 健, 森 治代, 小島洋子, 中桐逸博, 高田 昇, 木村昭郎, 南 留美, 山本政弘, 松下修三, 健山正男, 藤田次郎：2003-2006年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向。第21回日本エイズ学会学術集会・総会、広島、2007。(日本エイズ学会誌 9(4):553, 2007.)

12月8日～11日

43. Kuroda, Y., Sakai, A., Tsuyama, N.\*<sup>1</sup>, Katayama, Y.\*<sup>2</sup>, Munemasa, S., Okikawa, Y., Asaoku, H.\*<sup>2</sup>, Nakajima, N., Mizuno, M.\*<sup>3</sup>, Nishizaka, T.\*<sup>4</sup>, Ogawa, K.\*<sup>5</sup>, Tanaka, H., Kimura, A. (\*<sup>1</sup>Dept. Internal Medicine, Hiroshima University, \*<sup>2</sup> Hiroshima Red Cross Hosp. & Atomic-bomb Survivors Hosp., \*<sup>3</sup> Blood Transfusion Services, Univ. Hosp., \*<sup>4</sup>Dept. Pathology & Laboratory Medicine, Hiroshima Prefectural Hosp., \*<sup>5</sup>Dept. Clinical Pathology): Cyclin D1 Overexpression Increases Chemosensitivity Via Prolonged S-Phase and TRAIL signal in Myeloma cells. 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, Georgia, USA, 2007. (Blood 110(11)Part 1: 1033a, 2007.) (G)
44. Mihara, K., Yanagihara, K.\*<sup>1</sup>, Takigahira, M.\*<sup>1</sup>, Ochiya, T.\*<sup>2</sup>, Imai, C.\*<sup>3</sup>, Kitanaka, A.\*<sup>4</sup>, Takihara, Y.\*<sup>5</sup>, Kimura, A. (\*<sup>1</sup> Central Animal Laboratory, National Cancer Center Research Institute, \*<sup>2</sup> Section for Studies on Metastasis, National Cancer Center Research Institute, \*<sup>3</sup> Dept. Pediatrics, Niigata Univ. Graduate School of Medical and Dental Sciences, \*<sup>4</sup>Hematoloy Branch, Kagawa Univ., \*<sup>5</sup>Dept. Stem cell Biology): Activated T cell-Mediated Immunotherapy with a Chimeric Receptor Against CD38 in B-cell Malignancies. 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, Georgia, USA, 2007. (Blood 110(11)Part 1: 696a, 2007.)
45. Munemasa, S., Sakai, A., Kuroda, Y., Okikawa, Y., Katayama, Y.\*<sup>1</sup>, Asaoku, H.\*<sup>1</sup>, Kubo, T.\*<sup>2</sup>, Simose, S.\*<sup>2</sup>, Kimura, A. (\*<sup>1</sup> Hiroshima Red Cross Hosp. & Atomic-bomb Survivors Hosp., \*<sup>2</sup> Dept. Orthopedic Surgery): Immunomodulatory thalidomide analogs do not suppress osteoprogenitor differentiation and low concentration of bortezomib promotes it, while both agents suppress osteoclast differentiation. 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, Georgia, USA, 2007. (Blood 110(11)Part 2: 268b, 2007.)

2008年1月24日

46. Zharlyganova, D.\*<sup>1</sup>, Harada, Y.\*<sup>2</sup>, Harada, H., Zhumadilov, Z.\*<sup>3</sup>, Zhunussova, A.\*<sup>3</sup>, Tchaizhunussova, N.\*<sup>4</sup>, Shinkarev, S., Kimura, A., Hoshi, M.\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Department of Radiation Biophysics, \*<sup>2</sup>International Radiation Information Center, \*<sup>3</sup>Semipalatinsk State Medical Academy, \*<sup>4</sup>Scientific Research Institute for Radiation Medicine and Ecology): High incidence of AML1 point mutations in myelodysplastic syndrome among residents of the Semipalatinsk Nuclear Test Site. The Fifth International Symposium of Hiroshima University 21<sup>st</sup> Century COE program, Hiroshima, Japan, 2008. (G)

2008年2月29日

47. Zharlyganova, D., Harada, H., Harada, Y., Shinkarev, S., Tchaizhunussova, N., Apsalikov, K., Zhumadilov, Z., Zhunussova, A., Kemaikin, V., Zhumadilov, K., Kawano, N., Kimura, A., Hoshi, M.: Frequency of AML1/RUNX1 point mutations in myelodysplastic syndrome of population around Semipalatinsk Nuclear Test Site. 13<sup>th</sup> Hiroshima International Symposium, Hiroshima, 2008. (G)

2月29日～3月1日

48. 伊藤 琢生, 兵頭 英出夫, 沖川 佳子, 原田 浩徳, 田中 英夫, 木村昭郎 : イマチニブ併用化学療法で RQ-PCR 陰性化後に Auto-PBSCT を実施し、1年以上寛解を維持している Ph 陽性急性リンパ性白血病. 第30回日本造血細胞移植学会総会, 大阪, 2008.

3月8日

49. 田中英夫, 許 泰一\*, 木村昭郎 (\*広島赤十字・原爆病院・4内科) : CML 慢性期初発患者のイマチニブ治療の長期成績と初期投与量別に見た解析. 第47回日本血液学会中国四国地方会, 山口, 2008.
50. 松井敬子\*, 田中英夫, 黒田芳明\*, 西浦哲雄\*, 井原章裕\* (\*国立病院機構呉医療センター) : 肛門周囲を含

併したステロイドパルスとATG療法等で救命した無顆粒球症. 第47回日本血液学会中国四国地方会, 山口, 2008.

51. 沖田佳奈美\*, 田中英夫, 松井敬子\*, 黒田芳明\*, 内田陽三\*, 井原章裕\* (\*国立病院機構呉医療センター) : 下肢深部静脈血栓症を起こしたヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の1例. 第47回日本血液学会中国四国地方会, 山口, 2008.
52. 斎藤誠司, 藤井輝久\*, 高田 昇\*, 沖川佳子, 伊藤琢生, 坂井 晃, 木村昭郎 (\*病院・輸血部) : エイズ関連悪性リンパ腫4例の検討. 第47回日本血液学会中国四国地方会, 山口, 2008.

3月14日

53. 坂井 晃 : 広島県悪性リンパ腫患者状況. 第9回広島悪性リンパ腫研究会, 広島, 2008.(G)
54. 吉田稚明, 坂井 晃, 沖川佳子, 木村昭郎 : 悪性リンパ腫患者血清中 sIL-2R の意味するものは?. 第9回広島悪性リンパ腫研究会, 広島, 2008.(G)
55. .坂井 晃, 伊藤琢生, 今川 潤, 勝谷慎也, 木村昭郎 : 骨髄標本で悪性リンパ腫と診断した2症例. 第9回広島悪性リンパ腫研究会, 広島, 2008.(G)

3月20日-21日

56. 坂井 晃, 宗正昌三, 黒田芳明, 沖川佳子, 片山雄太\*<sup>1</sup>, 麻奥英毅\*<sup>1</sup>, 久保忠彦\*<sup>2</sup>, 下瀬省二\*<sup>2</sup>, 木村昭郎 (\*<sup>1</sup>広島赤十字・原爆病院・4内科, \*<sup>2</sup> 医歯薬・整形外科) : 多発性骨髄腫に対する bortezomib と immunomodulatory thalidomide compounds の併用療法の推奨. 第6回日本臨床腫瘍学会学術集会, 福岡, 2008.

#### C. その他

7月12日

1. 原田浩徳: 骨髄異形成症候群(MDS)とは? 平成19年度広島大学公開講座[健康と新しい生命科学2007]. (7.12.2007)

9月29日

2. 木村昭郎: 気になる貧血. 広島大学健康フォーラム2007—病息災の養生学 第2回貧血と皮膚のトラブル, 広島, 2007.

10月17日

3. 木村昭郎: 血液学・免疫学の基礎. 広島県病院薬剤師会学術講演会—血液疾患薬剤師セミナー 第1回, 広島, 2007.

10月27日

4. 原田結花\*<sup>1</sup>, 原田浩徳, 丁 瞳, 木村昭郎 (\*<sup>1</sup>国際放射線情報センター) : MDS/AML 発症機構における AML1 点変異の中心的役割の解明. 平成19年度 造血器腫瘍研究会/厚生労働省がん研究助成金「造血器腫瘍における染色体転座関連遺伝子の基礎的・臨床的研究」班会議, 東京, 2007. (10.27.2007) (G) (C)

11月2日

5. 坂井 晃 : 悪性リンパ腫の症状・診断と治療法. 広島県病院薬剤師会学術講演会—血液疾患薬剤師セミナー 第2回, 広島, 2007.

11月16日

6. 坂井 晃 : 多発性骨髄腫: 基礎から臨床へ. 高知血液疾患を考える若手医師の会, 高知, 2007.
7. 木村昭郎: 白血病の症状・診断と治療. 広島県病院薬剤師会学術講演会—血液疾患薬剤師セミナー 第

3回, 広島, 2007.

8. 坂井 晃: 多発性骨髄腫の症状・診断と治療法. 広島県病院薬剤師会学術講演会－血液疾患薬剤師セミナー 第4回, 広島, 2007.

2008年1月24日

9. 原田浩徳:MDS/AML 発症機構における AML1 点変異の中心的役割の解明. 三重大学セミナー. (G) (C)

2月15日

10. 木村昭郎, 原田浩徳, 原田結花<sup>\*1</sup> (\*<sup>1</sup>国際放射線情報センター) : C/EBP $\alpha$ 変異パターンによる AML および MDS 病型の解析. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「特発性造血障害に関する調査研究」班および「重点研究: 骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究」班 平成19年度第2回合同班会議総会, 東京, 2008. (G) (C)

2月22日

11. 原田浩徳, 木村昭郎 : C/EBP $\alpha$ 変異パターンによる急性骨髓性白血病およびMDS 病型の解析. 平成19年度「原爆症に関する調査研究班」班会議, 広島, 2008. (G) (C)

### C. その他

1. 木村昭郎 : 研究最前線 Research Frontline: 骨髄異形成症候群 (MDS) と白血病－分子標的治療につながる分子病態の解明をめざして－. 広島大学大学院医歯薬学総合研究科広報誌, 11号, p9, 2007.
2. 黒田芳明 : 院生の国際学会参加報告 Meeting Report (平成18年度) アメリカ血液学会(フロリダ)に参加して. 広島大学大学院医歯薬学総合研究科広報誌, 11号, p20, 2007.
3. 木村昭郎, 原田浩徳, 原田結花<sup>\*1</sup> (\*<sup>1</sup>国際放射線情報センター) : MDS/AML の多段階発症機構におけるマスターイベントの解析. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「特発性造血障害に関する調査研究」班および「重点研究: 骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究」班 平成18年度総括・分担研究報告書, 59-60, 2007. (G) (C)
4. 木村昭郎 (研究協力者: 高田 昇, 藤井輝久 その他) : 中国四国地方における HIV 感染症の医療体制の整備. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」平成18年度総括・分担者研究報告書, pp.52-58, 2007/3.
5. 木村昭郎 (研究協力者: 高田 昇, 藤井輝久, 斎藤誠司) : 中国四国地方における薬剤耐性 HIV の調査研究－無治療状態で HIV の薬剤耐性遺伝子変異は変化するか－. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「薬剤耐性 HIV の動向把握のための調査体制確立及びその対策に関する研究」平成18年度総括・分担者研究報告書, pp.94-97, 2008/3.
6. 木村昭郎 (研究協力者: 高田 昇, 藤井輝久, 喜花伸子) : 中国四国地方における薬剤耐性 HIV の調査体制確立のための研究. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「薬剤耐性 HIV の発生動向把握のための検査方法・調査体制確立の関する研究」平成16～18年度総括・分担者研究報告書, pp.141-145, 2007/3.
7. 木村昭郎 (研究協力者: 高田 昇, 藤井輝久, 喜花伸子) : 中国四国地方における薬剤耐性 HIV の調査体制確立のための研究－抗 HIV 療法中断後にみられる薬剤耐性遺伝子変異の経時的变化－. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「薬剤耐性 HIV の発生動向把握のための検査方法・調査体制確立の関する研究」平成18年度総括・分担者研究報告書, pp.97-101, 2007/3.

8. 木崎昌弘, 安部正博, 坂井 晃 : 監修者コメント. 第 49 回米国血液学会会議・記録集 pp3-4,pp9-10, 2008.

注) 原著、学会発表の文末記号の (R) は放射線実験系施設を用いた研究、(A) は放射線照射動物実験系施設を用いた研究、(G) は遺伝子実験系施設、(C) は国際放射線情報センター関連の研究、(I) はカレントコンテンツにリストされた論文の略号です。