

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 (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)

研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日

#### 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

AML および高リスク MDS の全例登録研究 (CS-07 研究) では JALSG 研究参加施設 118 施設で新たに診断された 2,832 例を解析対象とした。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。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認められた。年齢別の症例数並びに全生存を図 1 に示す。これを年齢別に見ると (図 2)、年代が上がるほど明らかに予後は悪化し、年令の予後因子としての重要性が示された。また、AML、MDS の病型別生存では AML の M3 病型が突出して予後が良く、M7 病型が著しく予後不良であることが分かった。それ以外の AML 病型の予後は多少の差はあるものの M3 および M7 病型の中間にまともまっていた。高リスク MDS (RAEB-2) の生存曲線もその中であって M3、M7 以外の AML 病型とほぼ変わらなかった。これを 60 才以上の集団で見ると全体に予後は悪化するものの M3 病型のみは長期生存が一定の割合で観察された。しかしそれ以外の病型は全体の傾向は維持しつつもすべてで明らかに生存曲線が低下していた。

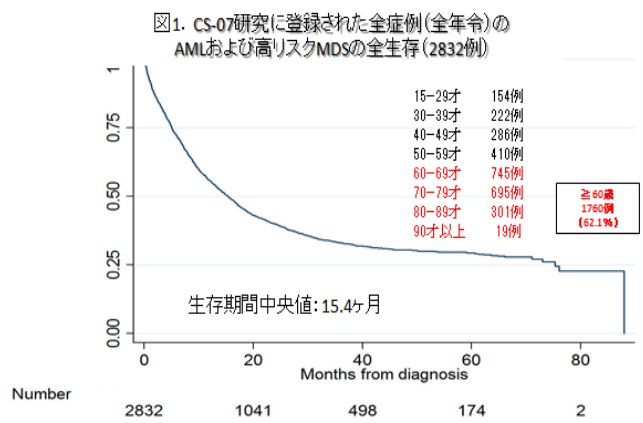
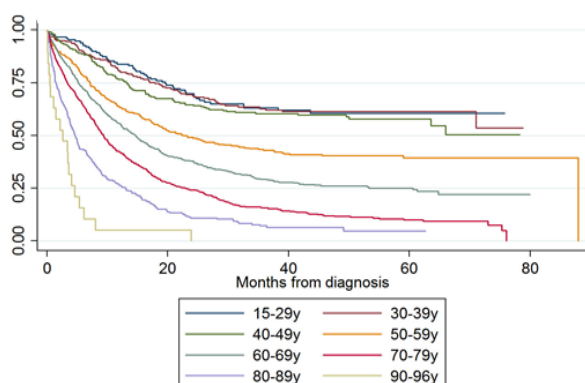


図2.年齢別生存率



化学療法に関する情報が得られた65才以上の高齢者のうち化学療法を受けたのは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、新たに診断された全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26年9月16日現在、4,087例が症例登録された。昨年度までのモニタリングレポートではde novoの症例が2,282例(83%)、化学療法・放射線療法の既往のある2次性248例(9%)、造血障害が先行するもの223例(8%)であった。また、AML1,444例(52%)、MDS1,041例(38%)でありAMLの方が1.4倍多かった。MDSのうちの高リスク(RAEB-1/-2)508例と低リスク(RA/RARS)563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%(1,448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1,364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。登録締め切りは平成27年3月末日の予定であり、今後は半数を占める高齢者群での解析を実施していく。

成人AML患者における網羅的遺伝子変異解析の研究では、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。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、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。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)を基に実施した。1993年から2008年に診断されたMDS(ICD-03 M-code9980-9989)患者は解析対象16県合わせて7,995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(図3)。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た。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(図4)。

図3. 日本における骨髄異形成症候群の5歳年齢階級別罹患率(男女別、1993-2008年)

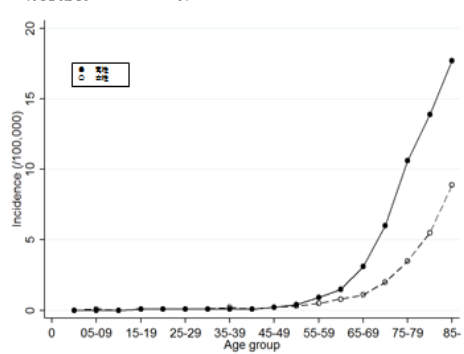
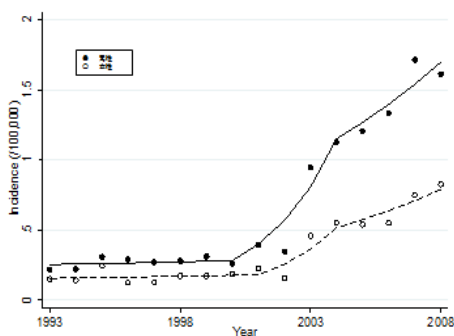


図4. 日本における骨髄異形成症候群の年齢調整罹患率の推移(人口10万人対、日本人標準人口で調整)



造血器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、抗がん剤投与前の亜鉛・ビタミン B12・葉酸の測定を 40 症例に実施した。血中亜鉛の至適濃度 ( $\geq 80\mu\text{g}/\text{dl}$ ) を満たす高齢者は 12.5% しか認めず高齢になるほど欠乏する傾向にあった。ビタミン B12 の至適濃度 ( $\geq 300\text{pg}/\text{ml}$ ) 以下の症例は 35% 程度、葉酸の至適濃度 ( $\geq 6\text{ng}/\text{ml}$ ) 以下の症例は 55% 程度認められた。亜鉛、ビタミン B12、葉酸すべてにおいて腫瘍量が多いあるいは腫瘍増殖が著しい悪性度の高い血液疾患患者で低下が著しい傾向にあり、またすべてにおいて化学療法を重ねるごとに低下していく傾向がみられた。これらのことから高齢者造血器障害患者では亜鉛、ビタミン B12、葉酸の欠乏を起こしやすいと考えられた。化学療法開始時に不足症例にはそれぞれポラプレジンク(プロマック内服)、メコバラミン(メチコバル注射・内服)、葉酸(フォリアミン内服)で補充を実施し、患者の副作用軽減および在院日数の短縮に繋がるか検証中である。

#### 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 ヶ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ってくると考えられる。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

##### 論文発表

1. Imahashi N, Ohashi H, Terakura S, Miyao K, Sakemura R, Kato T, Sawa M, Yokohata E, Kurahashi S, Ozawa Y, Nishida T, Kiyoi H, Watamoto K, Kohno A, Kasai M, Kato C, Iida H, Naoe T, Miyamura K, Murata M; for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Chimerism status after unrelated donor bone marrow transplantation with fludarabine-melphalan conditioning is affected by the melphalan dose and is predictive of relapse. Ann Hematol. 2015 Feb 15. [Epub ahead of print]
2. Aoki T, Kasai M, Harada Y, Matsubara E, Morishita T, Suzuki T, Tsujita M, Goto N, 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) developed as a post-transplantation lymphoproliferative disease



following renal transplantation. *Int J Hematol.* 2013;98(1):129-134.

3. 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.* 2013;31(22):390-393.
4. 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;119(18):3326-33.
5. 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, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia.* 2014;28(8):1586-1595.
6. Chihara D, Ito H, Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Sobue T, Matsuo K. Incidence of myelodysplastic syndrome in Japan. *J Epidemiol.* 2014; Aug 2. [Epub ahead of print].

#### 学会発表

1. Sakkemura R, Kasai M et al. Chimerism status after unrelated donor bone marrow transplantation with fludarabine-melphalan conditioning is affected by the melphalan dose and is predictive of relapse. 41th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation 22-25 March 2015, Istanbul, Turkey.
2. 寺倉精太郎, 笠井雅信ら 非血縁者骨髄移植後キメリズム状態は前治療強度に影響され、再発の予測因子となりうる 第 37 回日本造血細胞移植学会総会 2015 年 3 月 5 日～3 月 7 日、神戸
3. 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
4. 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

5. 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
6. 清井仁, Comprehensive Analysis of Genetic Alterations and Their Prognostic Impacts in Adult Acute Myeloid Leukemia Patients Treated with the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 Study 第5回日本血液学会 (JSH) 国際シンポジウム、平成26年5月、浜松

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