

# 骨髄増殖性腫瘍－ヴェールを脱ぎつつある病態と新しい治療法－

檀 和夫

了徳寺大学・健康科学部医学教育センター

## 要旨

骨髄増殖性腫瘍は造血幹細胞に由来するクローン性疾患であり、骨髄3系統の内の1系統以上の細胞の自律的増殖がある一方で、その増殖細胞の分化は障害されずに完全な成熟能を保つ極めて特異な腫瘍である。またその中の病型である真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症は相互に移行するという特徴も有する。しかしその本態は長い間不明のままであったが、2005年に本疾患群の主要な病因遺伝子変異であるJAK2V617F変異が報告されて以来、本疾患群が血液学のトピックスとして大きな注目を集めて急速に研究が進み、その後JAK2 exon 12変異、MPLW515L/K変異、そしてついにはCALR遺伝子変異が発見された。これらの発症に関与する遺伝子変異以外にもエピジェネティックな因子の変異についても多くの報告がある。これら多くの遺伝子変異と病態との関連が明らかになるとともにそれぞれの病型の診断基準、予後予測に大きな進展が期待され、さらには明らかになった遺伝子変異を標的とした新規治療薬の開発が期待されている。

キーワード：骨髄増殖性腫瘍、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、JAK2遺伝子変異

## **Myeloproliferative Neoplasms - Recent advances of its basic biology and the development of MPN-targeted therapies -**

**Kazuo Dan**

**Medical Education Center, Faculty of Health Science, Ryotokuji University**

## Abstract

Myeloproliferative neoplasms (MPN) are clonal disorders originated in hematopoietic stem cells and have unique characteristics showing simultaneous autonomous cell proliferation in some hematopoietic cell lineages and complete cell maturation without impaired differentiation. Moreover, some phenotypes of MPN, such as polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis transform to each other. The pathology and pathophysiology of MPN were unclear until 2005 when the major pathogenic gene mutation of JAK2V617F was discovered. After that, MPN emerged as noteworthy field in hematology and resulted in important findings of JAK2 exon 12 mutation, MPLW515L/K mutation, CALR mutation, and mutations of many epigenetic genes. By these fruitful biological findings, important clinical analyses on the relationships between these gene mutations and clinical features progressed. These findings may contribute to making new diagnostic criteria and prognostic estimation and development of new targeted therapies.

Key Words: myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, essential thrombocythemia, myelofibrosis, JAK2 mutations

## はじめに

造血器悪性腫瘍は大きく分けると骨髄系腫瘍とリンパ系腫瘍に分けられ、骨髄系腫瘍は腫瘍細胞が成熟傾向のある骨髄増殖系腫瘍と、未熟細胞からなる急性骨髄性白血病およびその類縁疾患に分けることができる。さらに骨髄増殖系腫瘍は本稿で述べる骨髄増殖性腫瘍 (Myeloproliferative neoplasms: MPN) と骨髄異形成症候群、およびその中間等に分けられている。ここでは骨髄増殖性腫瘍のうち、病因が全く異なる慢性骨髄性白血病 (Chronic myelogenous leukemia: CML) については触れず、骨髄増殖性腫瘍の代表である真性赤血球増加症 (Polycythemia vera: PV) と本態性血小板血症 (Essential thrombocythemia: ET) を主に取り上げ、骨髄線維化という特異な病態を特徴とする予後不良な原発性骨髄線維症 (Primary myelofibrosis: PMF) についても多少触れる。なお、これら3疾患についての最近の病態解明の進歩とそれに伴って開発されつつある新しい治療法について概説するが、本稿では臨床的事項 (症状、所見、診断基準等) については触れない。

## 骨髄増殖性腫瘍の概観

慢性骨髄性白血病 (CML)、真性赤血球増加症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) および原発性骨髄線維症 (PMF) の4疾患は相互に類縁の造血幹細胞に由来する腫瘍性疾患として古くから慢性骨髄増殖症候群として扱われてきていた<sup>1)</sup>。一般的に悪性腫瘍はその由来細胞の生存、分化、増殖に関わる複数の遺伝子の変異が積み重なることにより、生体からの制御を受けない自律的な無制限の細胞増殖と、細胞分化の停止すなわち未熟な細胞のみから構成されることを特徴とする疾患である。ところが、骨髄増殖性腫瘍は骨髄3系統 (赤血球系、白血球系、血小板系) の内の1系統以上の細胞の自律的増殖があるが、その増殖細胞の分化は障害されずに完全な成熟を保つ、という点で極めて特異な腫瘍である。さらにPV, ET, PMFは相互に移行するという特異な性質も持ち合わせ、このため相互に類縁の疾患と捉えられてきた。現在ではMPNは造血幹細胞に由来する、すなわち赤血球系、白血球系、血小板系の3系統にわたるクローン性疾患 (腫瘍) であることが判明しており<sup>2, 3, 4)</sup>、最新のWHO分類でこれら4疾患はその他の4疾患と合わせてMPNとして括られている<sup>5)</sup> が、狭義にはPV, ET, PMFの3疾患をMPNと呼ぶことが多い。

## 骨髄増殖性腫瘍の病因

CMLはPhiladelphia染色体およびbcr/ablキメラ遺伝子という明確な細胞遺伝学的、分子生物学的な疾患特異的マーカーを持ち、それに対する分子標的薬のTyrosine Kinase阻害薬 (TKI) であるimatinibの登場という血液学領域でもエポックメイキングな話題で華々しい脚光を浴び、その後も第2世代TKI、第3世代TKIの登場と注目を浴び続けているが、その他のMPNは最近まで疾患特異的マーカーが見つからなかったこともあり比較的地味な領域であった。しかし、細胞生物学および分子生物学的な解析が全く進んでいなかった訳ではなく、例えばPVの好中球に好中球抗原のNBI/CD177の発現が亢進している<sup>6)</sup>、PRV-1 mRNAの強発現がPV、ETにみられる<sup>7)</sup>、PV、ETの血小板ではthrombopoietin receptorであるc-mplの発現低下がある<sup>8)</sup>、などが報告されていた。しかしこれらはMPNの疾患特異的マーカーにはなり得ず、またこれら疾患の発症機序を説明できるものでもなかった。ところが2005年になり複数のグループから、しかも同時にMPNの疾患原因としてJanus Kinase 2 (JAK2) 遺伝子の点突然変異 (V617F) が報告され<sup>9, 10, 11, 12)</sup>、これによりMPNが血液内科学分野で一躍脚光を浴び、一挙に表舞台に躍り出た感がある。このJAK2変異を導入したマウスモデルでもヒトMPNと同様の病態を発症することが確認されており、この変異がMPNの病

因であることが明らかになっている<sup>13, 14)</sup>。JAK2はエリスロポエチン受容体 (erythropoietin (EPO) receptor), トロンボポエチン受容体 (thrombopoietin receptor)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 受容体、インターフェロン (interferon; IFN) 受容体などサイトカイン受容体の細胞内ドメインに結合しており、それら受容体へのサイトカインの結合により活性化され、STATs (signal transducer and activator of transcription), PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)/Akt/mTOR (mammalian target of rapamycin), MAPKs (mitogen-activated protein kinase) など下流のシグナル伝達経路分子、中でも特にJAK-STAT系のリン酸化をひき起こし、最終的に核内の生存と増殖に関与する遺伝子を活性化することによってサイトカイン依存性の細胞増殖、アポトーシス阻害などが引き起こされる。ところが、このJAK2のJH2ドメインに変異 (V617F) があるとサイトカインの刺激なしにJAK2キナーゼが恒常的に活性化され、自律的な無制限の細胞増殖を起こし、それが腫瘍の発症に結びつくことになる (図1)。また、JAK2V617FはヒストンH3のリン酸化などエピジェネティックメカニズムでも遺伝子の転写に影響を与え、MPNの病態に重要な関与をしているとの報告<sup>15)</sup>もある。このJAK2V617F遺伝子変異は現在ではPV患者の約95%、ETおよびPMF患者の約60%に検出されると報告されており<sup>16)</sup>、MPNの発症原因としての重要性は明らかである。その一方で、ETやPMFの半数弱では原因遺伝子変異は明らかでなく、そのためMPNの新たな病因遺伝子変異の検索が続けられてきた。その結果JAK2V617F変異以外に、JAK2 exon 12変異<sup>17)</sup>、MPLW515L/K変異<sup>18)</sup>、Casitas B-lineage lymphoma protooncogene (CBL) 変異<sup>19)</sup> などいくつかの遺伝子異常が見いだされ、さらにはTen-Eleven Translocation (TET2) 変異<sup>20)</sup>、Additional Sex Combs-like 1 (ASXL1) 変異<sup>21)</sup>、Isocitrate dehydrogenase (IDH) 変異<sup>22)</sup>、DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) 変異<sup>23)</sup> などエピジェネティクスに遺伝子を制御する因子の変異が見いだされてきている。しかしこれらエピジェネティクスに働く遺伝子の変異はどれもMPNに特異的ではなく他の多くの骨髄系腫瘍にも見いだされており、しかもMPN特異的な遺伝子変異と共存しており、か

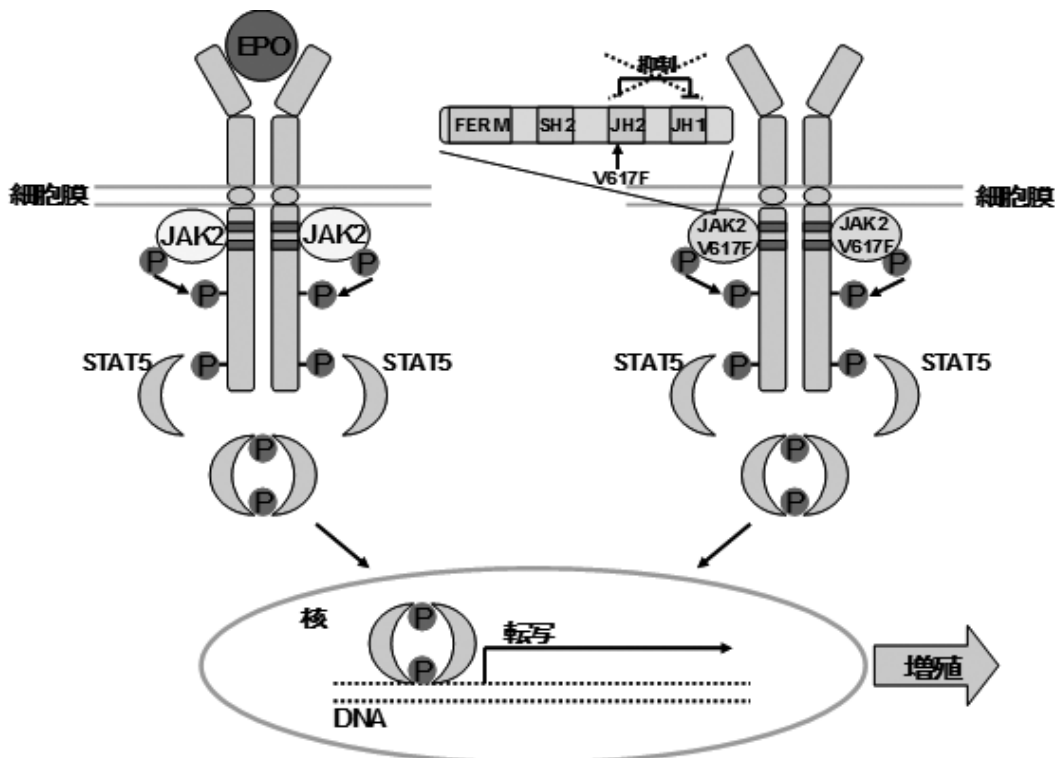


図1.JAK-STAT系シグナル伝達経路による細胞増殖。正常 (左) では受容体へのサイトカインの結合によりJAK-STAT系が活性化され細胞増殖が起こる。JAK2V617F変異のあるMPNではサイトカイン非依存性に恒常的にJAK-STAT系が活性化されており、細胞の自律的な無制限の増殖が起こる。

つMPNでの検出頻度も低いことから、MPNの病態形成にどのように関わっているのか不明な点が多く、またこれら遺伝子変異の発現順序も現時点では明確ではない。一方、家系的なMPN発症のリスクに関しては研究がなされ、PV、ET、PMFになりやすい共通の強い感受性遺伝子が存在するとの報告もなされ<sup>24)</sup>、その後2009年にJAK2遺伝子の生殖細胞系ハプロタイプとJAK2V617F陽性MPNの発症リスクとの間に相関がみられるとの興味深い報告が同時に3つ報告されている<sup>25, 26, 27)</sup>。

一方、JAK2変異を中心としたこれら遺伝子変異がPV、ET、PMFという表現形質の違いを引き起こす理由も完全には解明されていない。JAK2V617F変異量が多いとPVおよびPMFに、少ないとETの表現形を示すという可能性<sup>28)</sup>、また前述のMPN発症リスクの高い遺伝的素因の報告<sup>24, 25, 26, 27)</sup>等、様々な方面からの研究が続いている。このような研究の一環として、PVおよびET患者から培養した赤芽球コロニーを用いた詳細な生物学的解析が報告され、JAK2V617FがヘテロのET患者赤芽球系細胞ではinterferon (IFN) signalingとSTAT1のリン酸化が活性化されているがPV患者ではみられないこと、正常のヒト前駆細胞でもK562細胞でもSTAT1を活性化すると巨核球系への分化が促進され、赤芽球系への分化が抑制されてET様表現形となること、JAK2V617FがヘテロのET患者の前駆細胞のSTAT1を阻害すると赤芽球系への分化が促進され、巨核球系への分化が抑制されPV様となること、等の知見もある<sup>29)</sup>。この報告はJAK2V617F変異とMPNの表現形の違いとの関連を考える上で大変興味深いのが、PVとETでSTAT1やIFNのシグナル伝達機構の違いがどこからきているのかは今後解明されなければならない。上記のMPNの原因遺伝子変異の模索の結果、PVの100% (JAK2V617F; 95%, JAK2 exon12変異; 5%), ETの約65%-70% (JAK2V617F; 約60%, MPLW515L/K; 約5%), PMFの約70% (JAK2V617F; 約60%, MPLW515L/K; 約10%) に主要な遺伝子変異が見いだされてきた。しかし、PVはほぼ全例でJAK2遺伝子変異が見いだされているため良いとしてもETとPMFでは残りの重要な遺伝子変異が何か、研究者達の懸命な模索が続いた。その中で2013年の末になり、ついにMPNを引き起こす主要な遺伝子変異としてJAK2遺伝子変異、MPL遺伝子変異に次ぐ第3の遺伝子変異が同時に2つのグループから報告された<sup>30, 31)</sup>。新たに見つかった遺伝子変異は19番染色体短腕上に座位するCALR (Calreticulin) 遺伝子のexon 9に存在し、JAK2遺伝子変異もMPL遺伝子変異も持たないETとPMFの約70%に見いだされ、PV症例には1例も見られなかった。また、JAK2変異、MPL変異、CALR変異は全て重複しておらず相互に排他的であった。ここに来てMPNの大多数にJAK2, MPL, CALR遺伝子変異のいずれかが見いだされることになり、MPNの遺伝子変異に関してはほぼその全容が明らかとなってきた。腫瘍の由来細胞にクローン性の異常を生成させ、さらにそのクローンを増殖させ疾患を発症させる遺伝子変異をドライバー変異と呼ぶが、上記3遺伝子変異はMPNにおける疾患原因としてのドライバー変異と考えられ、どれも前述の如くJAK-STAT系の活性化を介してMPNの病態を形成しているものと推測されている。このようにMPNの遺伝子変異がほぼ解明されてきたことにより、MPNの診断基準の改定、さらには分子標的薬の開発につながる可能性が出てきており、この領域は今後さらに注目を浴び続けるであろう。

### 病因遺伝子と臨床病態との関連

JAK2V617F変異、JAK2 exon 12変異、MPLW515L/K変異とMPNの臨床病態との相関に関しても多くの報告がある。すなわち、PVでのJAK2V617F変異の量と臨床所見、化学療法を必要とする率、血栓症を合併する率などに有意の相関がある<sup>9)</sup>、JAK2V617F変異陽性のETでは有意に血栓合併症の率が高い<sup>32)</sup>、JAK2V617F変異陽性のPVはより赤血球造血が強い<sup>33)</sup>、JAK2V617F変異陽性のETはPVの病像に近い<sup>34)</sup>、MPL遺伝子変異陽性ETはJAK2V617F変異陽性ETに比べて血小板数が高値で、Hb値は低値である<sup>35, 36)</sup>、等



が報告されている。

これらの臨床病態の解析のみならず上述のMPNの病因あるいは疾患遺伝子の検索は全てCaucasianを主な対象とした欧米からの報告であり、アジア人種特に日本人を対象とした病態解析研究および病因遺伝子の頻度解析、さらに遺伝子変異と臨床病態との関連は全く報告されていなかった。そこで我々は本邦で初めてPVおよびETについての大規模な病態解析を行い、その臨床像と欧米での報告との相違点、本邦では未だ明らかでない各遺伝子変異の頻度解析ならびに遺伝子変異と臨床病態との関連についての研究を行った<sup>37, 38)</sup>。

以下にその概要を示す。わが国のPVおよびETの年齢分布および男女比は欧米での報告と変わらない。しかし、血栓合併症の頻度は欧米での報告<sup>39, 40, 41)</sup>に比べると明らかに低い値を示しており、脾腫の頻度も欧米<sup>42)</sup>に比しきわめて低値であった。PV、ETから骨髓線維症および急性白血病への移行については欧米でも報告ごとに差がみられるが、本邦での解析ではやはり欧米での報告<sup>42, 43, 44)</sup>に比べると低い傾向がみられている。MPNからの病型移行については、自然経過によるものか長期にわたる抗がん薬の使用に関連したものかが長いこと議論されているが、本邦での解析ではPVでもETでもhydroxyureaと他の抗がん薬の両者を使用した場合にはその移行率が高くなる傾向を示していた。予後因子の解析では、PVでは血栓症の既往、ETでは血栓症の既往と年齢60歳以上が危険因子として有意であった。以上の様にわが国のPVおよびETの臨床病態は欧米の報告に比べ、血栓出血合併症の頻度、検査所見、病型移行の頻度などに関してはより軽度である傾向を示しているが、これらの解釈に当たっては、日本人と欧米人との血栓傾向の一般的な差異等を考慮する必要がある。

次にMPNの発症に関わる各遺伝子変異の頻度解析と臨床病態との関連につき解析したが、ここでは我々が改良して感度を上げた遺伝子変異解析法を用いて行った。JAK2V617F変異については2005年に初めて報告されて以来、多くの研究者達による論文<sup>9, 10, 11, 12, 45, 46, 47)</sup>があり、65%~99%とばらつきがあるが、われわれが行った解析では、日本人PVで83%、ETで65%に変異が検出された。JAK2 exon 12変異はJAK2V617F変異よりもキナーゼ活性がより強く、この変異はJAK2V617F陰性のPVに認められている(図2)。われわれの解析ではJAK2V617F変異陰性のPVのうち66.7%にこの変異を認めたが、ET症例ではこの変異は認めていない。MPL遺伝子の変異についてはJAK2V617F変異陰性のETの1%~4%に検出され<sup>18, 35, 36)</sup>、こ

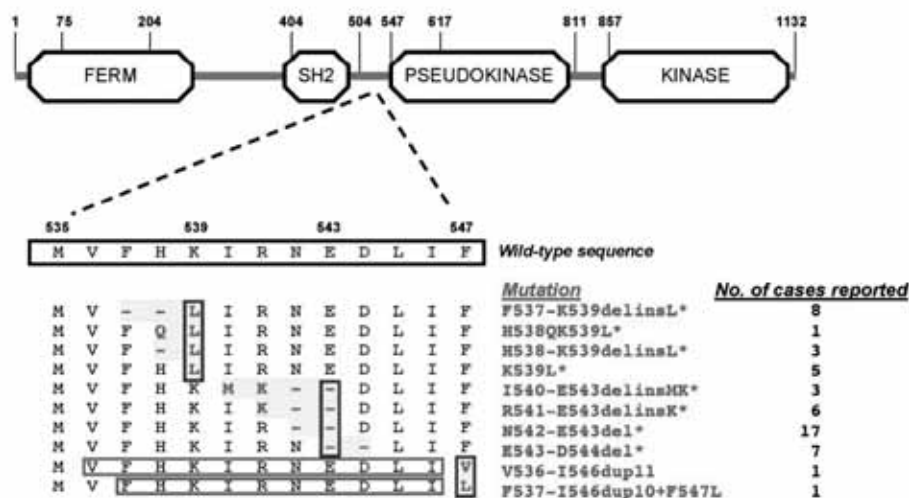


図2. JAK2 exon 12 変異はJAK2V617F変異陰性のPVにのみ検出される。JAK2 exon12変異はホットスポット内に集中しており、JAK2V617F変異よりもキナーゼ活性がより強く赤血球量が多い。

の変異はPVでは検出されないと報告されている。われわれはJAK2V617F変異陰性の症例で検索したところ、ETの7.4%にMPLW515L/Kを認め、やはりPV症例では認められなかった（表1）。TET2変異に関しては、われわれの検索ではJAK2V617F陽性のPVおよびETの7.1%に検出した。

**表1 MPLに見られる主要な遺伝子変異とその頻度**

遺伝子変異	PV 欧米人	PV 日本人*	ET 欧米人	ET 日本人*
JAK2V617F	65-99%	83%	23-72%	65%
JAK2 exon 12#	46-91%	67%	0%	0%
MPLW515L/K	0%	0%	1.3-4%	7%
CALR	0%	0%	15%-25%	16%

\*：我々の解析による。 #：JAK2V617F陰性症例での解析

我々は前述の各遺伝子変異の頻度解析とともにそれら遺伝子変異と臨床病態との関連についても日本人PV、ET患者を対象として解析した。JAK2V617F変異陽性のETを同遺伝子変異陰性のETおよびJAK2V617F変異陽性のPVと比較すると、Hb値およびヘマトクリット値は遺伝子変異陰性ETよりも有意に高く、PVとの中間の値を示した。一方、血小板数は逆に有意に低い値を示した。JAK2 exon 12変異に関しては、変異陽性PVはJAK2V617F変異量が50%以下のPVに比し有意にヘマトクリット値が高く、逆に血小板数が低値であった。また、JAK2V617F変異量が50%以上のPVは50%以下のPVに比し白血球数が有意に高値を示した。これらの解析結果からPV、ETにおける主要な遺伝子変異と臨床病態との関連はアジア人種も白人も違いはないことが明らかとなった。

さらに、最も新しく発見されたMPNの遺伝子変異であるCALR遺伝子変異についても解析したところ、やはりPVでは検出されずETでは野生型の約半数に認めた。臨床像との関連でも報告通り赤血球量と白血球数は低値で血小板数が高値の傾向を示し、血栓症発症頻度は低いという結果であった。

このようにほぼ解明されてきた遺伝子変異と臨床病態および予後との関連性の知見は今後MPN各病型毎の治療方針にも大きな影響を与える可能性がある。

### 骨髄増殖性腫瘍の治療とJAK阻害薬

最後にMPNの従来治療の概略について簡単に触れ、さらに期待を集めている新しい治療法について述べる。PVおよびETの予後は血栓・出血症状と長期の臨床経過後の骨髄線維症あるいは急性白血病への移行により左右される。ところが現時点では造血幹細胞移植を除くと、これら疾患の生存期間を延長させ得る治療法はなく、造血幹細胞移植も高率の治療関連死と移植片対宿主病（GVHD：graft-versus-host disease）のため推奨されていない。したがって、CMLにおけるimatinibのような画期的な分子標的薬が開発されるまでは、これら疾患の予後に関連する血栓症を防ぐこと、不快な自覚症状である血管運動症状をとること、そして骨髄線維症や急性白血病への移行を高める可能性のある治療を出来るかぎり避けること、が治療方針となる。

PVでの血栓症を予防するための基本は瀉血療法と抗血小板薬の使用である。一般的にPVのリスク分類は血栓症のリスクとなる因子、すなわち年齢60歳以上、血栓症の既往および心血管系の危険因子（高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、うっ血性心不全）をもとに考えられている。これらのリスク分類により、低り

スク群と中間リスク群では瀉血と少量アスピリン療法が行なわれ、高リスク群ではこれらに加え抗癌薬が使用される。抗癌薬としては発癌性の観点からhydroxyureaが推奨される。

ETにおいても考え方は同様であり、低リスク群と中間リスク群に対しては抗血小板薬として少量アスピリンが用いられ、高リスク群に対しては少量アスピリン+抗癌薬 (hydroxyurea) による治療が行われる。

アナグレリドは血小板凝集を抑制すると同時に骨髓巨核球の増殖と成熟を抑制することにより血小板減少作用を示す薬剤である。この効果および発癌性のないことから欧米では血小板増加症の治療に好んで用いられている。ETの高リスク群に対するhydroxyureaとアナグレリドの有効性と安全性の比較検討がPT1 studyとして報告されている<sup>48)</sup>が、結果はアナグレリド群はhydroxyurea群に比し、血小板数のコントロールは同等であったが、動脈血栓症、出血、骨髓線維症への移行が有意に高いというものであった。このことからEuropean Leukemia Netでは高リスクのET患者では第一選択薬としてhydroxyureaを勧めている<sup>49)</sup>。しかし一方では長期に使用する薬剤の発がん性という点から、アナグレリドは欧米では根強く使われている。そこで対象者を厳密にWHO分類でのET患者にしぼり、新たに大規模な臨床試験が行われ (ANAHYDRET Study)<sup>50)</sup>、その結果、血栓症や出血の予防について両群に差はみられず、アナグレリドのhydroxyureaに対する非劣性が証明された。我が国でもその後臨床試験が行われ、2014年9月に承認されたため、今後はETの治療薬の一つとして重要な選択肢の一つに入ることになる。

最近ETとPVを対象としてペグ化IFN- $\alpha$ の有効性と安全性をみる臨床試験が欧米で行われ、高い血液学的寛解率 (ETで81%) のみならず分子生物学的効果もみられ (38%)、さらに副作用も軽度との報告<sup>51)</sup>があり、新たな治療方法として大きな期待と注目を集めている。

最後にMPNの最も主要な遺伝子変異であるJAK2遺伝子変異を標的とした分子標的薬であるJAK阻害薬の登場がある。JAK阻害薬としては何種類かの化合物が開発されつつあるが、その中でも最も開発が進み、欧米で他のJAK阻害薬に先んじて承認されたものがruxolitinibである。脾腫を伴う骨髓線維症を対象に海外で大規模な臨床試験が行われ、脾腫の有意な縮小と骨髓線維症に伴う不快な自覚症状の有意な改善が認められ、また生存期間の延長傾向も認められた (COMFORT-I<sup>52)</sup>、COMFORT-II<sup>53)</sup>)。これらの結果を元に米国では2011年に、欧州では2012年に骨髓線維症の治療薬として承認を受けた。その後、我が国でも臨床試験が行われ、上記海外臨床試験の結果と合わせて承認申請がなされ、2014年7月に承認され、同年9月より骨髓線維症および骨髓線維化を伴うPV、ETを対象として発売開始となった。さらにその後海外で骨髓線維症以外に、hydroxyureaに抵抗性あるいは不耐性のPV患者を対象とした臨床試験も行われ、2014年12月に米国FDAは上記PVを対象にruxolitinibを承認した。今後はさらにJAK阻害薬と他の分子標的薬などとの併用療法についても検討が行われ、MPNの治療法の改善がさらに進むものと思われる。

## 文献

- 1) Dameshek W. (1951) Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 6 : 372-375.
- 2) Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, et al. (1976) Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med* 295, 913-916.
- 3) Jacobson RJ, Salo A, Fialkow PJ. (1978) Agnojenic myeloid metaplasia : a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. *Blood* 51, 189-194.
- 4) Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, et al. (1981) Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipoint stem cell. *Blood* 58, 916-919.

- 5) Thiele J, et al. (2008) Myeloproliferative Neoplasms. WHO classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. (Eds : Swerdlow SH, et al.) IARC, Lyon, 31-65.
- 6) Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, et al. (2003) Chronic myeloproliferative disorders. American Society of Hematology Education Program Book. (Eds : Broudy VC, et al.) 200-224.
- 7) Teofili L, Martini M, Luongo M, et al. (2002) Over expression of the polycythemia rubra vera-1 gene in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 20, 4249-4254.
- 8) Horikawa Y, Matsumura I, Hashimoto K, et al. (1997) Marked reduced expression of platelet c-mpl receptor in essential thrombocythemia. *Blood* 90, 4031-4038.
- 9) Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. (2005) A gain-of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 352, 1779-1790.
- 10) James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. (2005) A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature* 434, 1144-1148.
- 11) Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. (2005) Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 365, 1054-1061.
- 12) Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. (2005) Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 7, 387-397.
- 13) Van Etten RA, Koschmieder S, Delhommeau F, et al. (2011) The Ph-positive and Ph-negative myeloproliferative neoplasms : some topical pre-clinical and clinical issues. *Haematologica* 96, 590-601.
- 14) Li J, Kent DG, Chen E, et al. (2011) Mouse models of myeloproliferative neoplasms: JAK of all grades. *Disease Models & Mechanisms* 4, 311-317.
- 15) Mullally A, et al. (2010) Physiological Jak2V617F expression causes a lethal myeloproliferative neoplasms with differential effects on hematopoietic stem cell and progenitor cells. *Cancer Cell* 17, 584-596.
- 16) Tefferi A. (2010) Mutational analysis in BCR-ABL negative classic myeloproliferative neoplasms : impact of prognosis and therapeutic choices. *Leukemia and Lymphoma* 51, 576-582
- 17) Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. (2007) JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 356, 459-468.
- 18) Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. (2006) MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders : a study of 1182 patients. *Blood* 108, 3472-3476.
- 19) Grand FH, Hidalgo-Curtis CE, Ernst T, et al. (2009) Frequent CBL mutations associated with 11q acquired uniparental disomy in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 113, 6182-6192.
- 20) Tefferi A, Pardanani A, Lin KH, et al. (2009) TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia* 23, 905-911.
- 21) Carubbia N, Murati A, Trouplin V, et al. (2009) Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 23, 2183-2186.
- 22) Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, et al. (2010) IDH1 and IDH2 mutation analysis in chronic- and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 24, 1146-1151.



- 23) Stegelmann F, et al. (2011) DNMT3A mutations in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 25, 1217-1219.
- 24) Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, et al. (2008) Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24557 first-degree relatives of 11039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood* 112, 2199-2204.
- 25) Jones AV, Chase A, Silver RT, et al. (2009) JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genetics* 41, 446-449.
- 26) Olcaydu D, Harutyunyan A, Jager R, et al. (2009) A common JAK2 haplotype confers susceptibility of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genetics* 41, 450-454.
- 27) Kilpivaara O, Mukherjee S, Schram AM, et al. (2009) A germline JAK2 SNP is associated with predisposition to the development of JAK2V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Nat Genetics* 41, 455-459.
- 28) Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, et al. (2006) Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. *Blood* 108, 2435-2437.
- 29) Chen E, Beer PA, Godfrey AL, et al. (2010) Distinct clinical phenotypes associated with JAK2V617F reflect differential STAT1 signaling. *Cancer Cell* 18, 524-535.
- 30) Nangalia J, Massie EJ, Baxter FL, et al. (2013) Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369, 2391-2405.
- 31) Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. (2013) Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369, 2379-2390.
- 32) Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, et al. (2007) Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2V617F mutation status. *Haematologica* 92, 135-136.
- 33) Tefferi A, Lasho T, Schwager SM, et al. (2006) The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2 V617F in polycythemia vera. *Cancer* 106, 631-635.
- 34) Kittur J, Knudson RA, Lasho TL, et al. (2007) Clinical correlates of JAK2V617F allele burden in essential thrombocythemia. *Cancer* 109, 2279-2284.
- 35) Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. (2008) MPL mutations in myeloproliferative disorders : analysis of the PT-1 cohort. *Blood* 112, 141-149.
- 36) Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. (2008) Characteristics and clinical correlates of MPL515W>L/K mutation in essential thrombocythemia. *Blood* 112, 844-847.
- 37) Dan K, Yamada T, Kimura Y, et al. (2006) Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan : retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese elderly leukemia and lymphoma study group. *Int J Hematol* 83, 443-449.
- 38) Dan K, Yamaguchi H. (2010) Clinical features and gene mutation status in polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan. *Jpn J Clin Hematol* 51, 508-514.
- 39) Elliott MA, Tefferi A. (2005) Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential

thrombocytopenia. *Br J Hematol* 128, 275-290.

- 40) Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. (2000) A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocytopenia. *Am J Med* 109, 141-149.
- 41) Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, et al. (2001) A long-term retrospective study of you women with essential thrombocytopenia. *Mayo Clin Proc* 76, 22-28.
- 42) Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera : an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 105, 2664-2670.
- 43) Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. (2004) Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocytopenia. *Am J Med* 117, 755-761.
- 44) Cervantes F, Alvarez-Larran A, Talam C, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocytopenia : actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Hematol* 118, 786-790.
- 45) Zhao R, Xing S, Li Z, et al. (2005) Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 280, 22788-22792.
- 46) Jones AV, Kreil S, Zoi K, et al. (2005) Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 106, 2162-2168.
- 47) Levine RL, Belisle C, Wadleigh M, et al. (2006) X-inactivation based clonality analysis and quantitative JAK2V617F assessment reveals a strong association between clonality and JAK2V617F in PV but not ET/MMM, and identifies a subset of JAK2V617F negative ET and MMM patients with clonal hematopoiesis. *Blood* 107, 4139-4141.
- 48) Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. (2005) Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocytopenia. *N Engl J Med* 353, 33-45.
- 49) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. (2011) Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms : critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 29, 761-770.
- 50) Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. (2013) Anagrelide compared with hydroxyurea inWHO-classified essential thrombocytopenia:the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 121, 1720-1728.
- 51) Quintas-Cardama A, Kanrarjian H, Manshoury T, et al. (2009) Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocytopenia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* 27, 5418-5424.
- 52) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. (2012) A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366, 799-807.
- 53) Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. (2012) JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366, 787-798.

(平成26年11月30日稿)

査読終了年月日 平成26年12月15日