

2015/002/B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

Erdheim-Chester 病に関する調査研究

平成26年度～27年度 総合研究報告書

研究代表者 黒川 峰夫

平成28(2016)年5月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

## Erdheim-Chester 病に関する調査研究

平成26年度～27年度 総合研究報告書

研究代表者 黒川 峰夫

平成28(2016)年5月

## 目 次

I. 総括研究報告書		
研究総括		
Erdheim-Chester 病に関する調査研究	黒川 峰夫 .....	5
II. 分担研究報告書		
1. Erdheim-Chester 病に関する調査研究		
	片山 一朗 .....	43
2. Erdheim-Chester 病の肺病変について		
	小倉 高志 .....	46
3. 希少疾患領域の研究デザインに関する研究		
	齋藤 明子 .....	48
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		51
IV. 研究成果の刊行物・別刷		59

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「Erdheim-Chester 病に関する調査研究」総括研究報告書

研究総括

研究代表者：黒川 峰夫

（東京大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科教授）

研究要旨

エルドハイム・チェスター病(Erdheim-Chester disease ; ECD)は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型のまれな疾患である。本研究では国内で初めて診療科横断的に ECD 症例を集積し、疫学的なデータをまとめ、本邦における ECD 診療の実態を把握した。その結果、国内で 71 例の ECD 症例を確認することができた。この症例数は、現時点までの ECD に関する報告の中では世界的にも最多数の水準と考えられる。また、臨床情報の解析により、予後不良因子として中枢神経病変、循環器病変、消化器病変を、予後良好因子として骨病変を同定することができた。また、検体が保管されており、今後の解析が可能である ECD 症例を 18 例確認することができた。得られたデータは発症関連因子や予後関連因子などの解明を通じて重症度分類の確立や治療指針の作成を行うために有用であると考えられた。

分担研究者

黒川峰夫 東京大学・血液・腫瘍内科 教授  
片山一朗 大阪大学医学部付属病院・皮膚科  
小倉高志 神奈川県立循環器呼吸器病センター・呼吸器内科  
齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター・臨床疫学

2014 年までに累積で 650 例程度の報告がなされている。2013 年 10 月には「the first international medical symposium for ECD」が米国サンディエゴにて開催され、世界的に研究が進められている。診断基準についてはフランスの Haroche らが提唱したものが世界的に認識され、他の組織球症と鑑別困難であったものも ECD と診断されるようになってきており、今後の報告数の増加が予測される。

A. 研究目的

エルドハイム・チェスター病(Erdheim-Chester disease ; 以下 ECD)は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型である。1930 年に過増殖性黄色肉芽腫性浸潤(lipoidgranulomatosis)として 2 例が報告されたのを初めとして、1972 年に広範な全身の病変と典型的な画像所見を有する疾患として ECD の名が提唱されて現在に至っている。比較的稀な疾患であり 2004 年の時点で報告数は世界で 100 例にも満たなかったが、ここ 10 年ほどで認知度が上昇したことにより報告数が徐々に増加し、

組織球(histocyte)とは結合組織や臓器の組織内に認められる血管外細胞であり、遊走性および貪食性をもつ単球系の白血球の一種である。組織球症(histiocytosis)とはこの組織球の増殖と臓器への局所的もしくはびまん性の浸潤を特徴とする複数の希少疾患の総称である。分類は複雑であり、これまでにいくつかの分類方法が提唱されているが、代表的なものは WHO, Histiocyte Society から提唱されたものである。ここから 87 年に提唱された分類では、組織球症をランゲルハンス細胞由来のもの、非ランゲルハンス細胞由来のもの、悪性のもの、の 3 種類に分類しており、また 97 年に

改定された分類では組織球症を樹状細胞由来のもの、マクロファージ由来のもの、悪性のもの、の3種類に分類している。これらの分類に照らすと、ECDは非ランゲルハンス細胞性、樹状細胞由来の組織球症に分類される。非ランゲルハンス細胞性組織球症は症状に合わせてさらに細かく分類される。すなわち、皮膚症状を主体とするもの、皮膚症状に加えて1臓器に症状を呈するもの、全身症状を主体とするものの3種類であり、ECDはこのうち全身症状を主体とするものに分類される。

ECDの浸潤臓器や症状は極めて多岐に渡る。中でも骨病変は96%に認めると言われており、また関節痛、骨痛などの骨症状は症例のおよそ半数程度に見られると報告されている。それ以外の代表的な症状としては尿崩症、眼球突出、黄色板腫、中枢神経症状などが挙げられ、これらは患者の2割から半数に出現すると言われる。その他にも、腎周囲の線維化症状や、腎性高血圧、水腎症、腎不全、肺線維症、下垂体機能低下症などを引き起こす。患者は症状に合わせて血液内科、整形外科、呼吸器内科、皮膚科、神経内科、眼科、内分泌内科など様々な診療科を受診し、個々の診療科が独自に治療に当たることが多いことや、その稀少さや診断の困難さもあって発症から診断までに数ヶ月から数年を要することもまれではない。発症要因は不明であり、組織球の増殖が腫瘍性のものなのか、非腫瘍性・反応性のものなのかは長い間定まっていなかったが、近年になりECD患者に癌遺伝子の変異が認められるとの報告がなされるようになった。遺伝子変異の代表的なものとしてBRAF変異が半数程度に認められるほか、NRAS変異、PIK3CA変異などが報告されている。2014年12月に開かれた第56回米国血液学会議(ASH 2014)では、ECD患者において新たにMAP2K1・MAPK9などのMAPK pathwayに遺伝子変異が同定されたことが報告され、これらが原因の腫瘍性疾患と見る傾向が強くなってきているが、これらの遺伝子変異がもたらす発症機序に関しては不

明のままである。最近では”inflammatory myeloid neoplasia”モデルが提唱されており、組織球の前駆細胞にBRAF遺伝子変異などが生じてRAS-RAF-MEK-ERK経路が活性化すると、組織球への分化や増殖が亢進して組織球症の発症に寄与する、という腫瘍と炎症の中間的な病態である可能性も言及されている。治療に関しても長い間エビデンスのある薬剤が存在せず、類似疾患であるランゲルハンス細胞組織球症(Langerhans cell histiocytosis; 以下LCH)に準じて副腎皮質ステロイドやシタラビン(cytarabine; 以下Ara-C)、ビンクリスチン(vincristine; 以下VCR)などによる治療が行われていたが、多くの場合で一時的に症状を抑えるのみであった。最近になってインターフェロンアルファ(IFN $\alpha$ )や、BRAF阻害剤であるベムラフェニブ(vemurafenib)の有効性を示す報告がなされるようになってきているが、そのうち多くが少数例の使用経験に留まっており、標準的治療は確立されていない。ECDの予後は不良であり、過去の報告では6割の患者が診断から32ヶ月以内に死亡する、あるいは3年生存率は50%程度、などと言われていた。上記の治療薬の使用が広まるに従いECDの予後は改善が見込まれており5年生存率が約8割に達したとする報告もあるが、大規模な検討はなされていないのが現状である。

このようにECDについては不明な点が多く残されているが、まとまった疫学的研究は一部で報告されているのみであり、また国内においては個々の施設から症例報告がなされているのみである。そこで、本研究では国内で初めて診療科横断的にECD症例を集積し、有病率や臨床症状、病変部位別の頻度等の基礎的なデータをまとめ、本邦におけるECD診療の実態を把握することを目的とした。得られたデータより発症関連因子や予後関連因子などの解明を通じて重症度分類の確立、治療指針の作成を行い、ECD患者の診断及び治療の一助とすることが最終的な目標である。

また、本疫学調査で集積した症例のうち、検体

が保管されており、かつ同意が得られるものについては、今後保存検体を集積して ECD の病態と関連があると言われていた遺伝子変異についての解析を行っていく予定である。本疫学調査では同時に今後利用可能な検体数を把握するための調査も同時に行った。さらに、遺伝子変異検索の為に系を確立したためそれについても本論文で触れる。

## B. 研究方法

### B-1 疫学研究の方法

本研究は世界的にも報告が稀な疾患を対象としており、単一の施設だけでは十分な症例数の集積は見込めない。そのため本邦に広く協力を求めて調査を行うことが必要と考えられた。そこで、まず本疾患の頻度や臨床背景を調べるために症例登録システムを作成し、二段階に分けて調査を行うこととした。そこで本研究では、多施設共同後方視的調査研究として日本全国の主要な施設の血液内科、皮膚科、呼吸器内科、整形外科等 ECD の診療に携わる頻度が比較的高い部局を中心として診療科横断的に幅広く ECD 診療経験の有無を問う一次調査を行った。また、各施設の病理部に対しても ECD 診断経験の有無を問う予備調査を行った。これらにより日本国内における症例の概数を予測した。なお、一次調査、予備調査を行う施設の定義については、以下のように定めた。

#### 一次調査

- ・血液内科：「日本血液学会」が認定した専門医研修施設の血液内科
- ・呼吸器科：「日本呼吸器学会」が認定した専門医研修施設の呼吸器科
- ・皮膚科：「日本皮膚科学会」が認定した専門医研修施設の皮膚科
- ・整形外科：「骨軟部肉腫治療研究会」の構成組織の整形外科、「日本血液学会」が認定した専門医研修施設の整形外科、「日本呼吸器学会」が認定した

専門医研修施設の整形外科、「日本皮膚科学会」が認定した専門医研修施設の整形外科

#### 予備調査

- ・病理部：「骨軟部肉腫治療研究会」の構成組織の病理部、「日本皮膚科学会」が認定した専門医研修施設の病理部、「日本呼吸器学会」が認定した専門医研修施設の病理部、「日本血液学会」が認定した専門医研修施設の病理部

#### 二次調査

一次調査、予備調査において ECD 症例の診療・診断の経験があるとの回答が得られた施設・部局、さらに国内で ECD に関する症例報告を行っている施設に対してより詳細な臨床情報を得るために二次調査を行った。

二次調査では、各研究協力者にそれぞれの ECD 症例について具体的な患者背景、症状、病理所見、これまでの治療内容と反応性、転帰等を調査・記載を依頼した。調査する臨床情報に個人情報を含めず臨床情報は連結可能匿名化した上で対応表は各施設の研究責任者が保管し、経過情報は定期的に更新するものとした。また、臨床情報の保存及び解析は研究代表者の施設にて行った。

症例報告システムについて以下にまとめた。

### B-2 症例登録システム

- (a) 東京大学医学部附属病院の事務局より、各施設の血液内科、皮膚科、呼吸器内科、整形外科へと ECD 診療経験の有無、研究への協力の有無を問う「一次調査票」を郵送する。病理部に対しては ECD 診断経験の有無と、患者の主担当科、可能ならば主治医名を問う「予備調査票」を郵送する。
- (b) 「一次調査票」「予備調査票」記入後、各施設より事務局へ FAX もしくは郵送で返送する。
- (c) 一次調査票、予備調査票の結果、ECD 診療経験があり、かつ研究への協力が得られる施設に対して「二次調査票」を郵送する。また、予備調査票

で得られた情報を元に ECD 診療経験がある施設の  
の担当科に対しても「二次調査票」を送付し調  
査を依頼する。

「二次調査票」では各々の症例についての詳しい情  
報を収集する。

(d) 「二次調査票」記入後、各施設より事務局へ郵  
送する。

(e) 受け取った「二次調査票」を事務局で保管し、  
データの解析を行う。

### B-3 研究の対象

本研究の調査対象は研究班及び研究に協力する  
施設において 2000 年 4 月 1 日から 2014 年 3 月  
31 日の間に ECD と診断された患者としたが、調  
査の過程において 2000 年 3 月以前に診断された  
症例が複数見られたため、これらも統計解析の対  
象とした。本調査で収集したデータは患者の年齢、  
性別などの基本的情報や、症状、所見、治療内容と  
その反応性などの診療記録である。なお、二次調  
査の際に将来計画される遺伝子研究のための検体  
提供への協力の有無も確認した。目標症例数はお  
およそ年間約 100 例、研究期間合計約 300 名とし  
た。300 例の内訳は東大の症例 50 例、他施設の症  
例 250 例としたが、本研究は本邦における ECD  
の症例数を明らかにすることも目的に含んでいる  
ため、この数は適宜調整するものとした。

研究対象となる資料(試料)等

#### 1：一次調査 (添付資料 1)

内容は次の通りである。

ECD と診断された患者の有無、有の場合はその人  
数、調査研究協力の可否

#### 2：予備調査 (添付資料 2)

内容は次のとおりである。

ECD と診断された症例の有無、有の場合はその人  
数、担当科、可能な場合は主治医の名前

#### 3：二次調査 (添付資料 3)

内容は次の通りである。

匿名化 ID(各患者に対し、本研究における医療機  
関毎の通し番号を割り振ったもの)、患者背景(性別、  
生年月、既往歴、家族歴)、診療録情報(初発症状、  
初診時期、受診契機、診断確定時期、診断確定した  
診療科、診断の根拠となった病理組織、病変の見  
られた臓器、症状、身体所見、検査所見、治療の種  
類や投与量、投与期間などの治療内容、治療に対  
する反応性、転帰)など。これらの臨床情報に加え、  
今後行う予定の遺伝子研究への参加の可否も調査  
した。

### B-4 収集された臨床情報の解析

二次調査によって得られた情報を元に、本邦に  
おける ECD 症例の男女比、年齢中央値などの疫  
学的データの解析、実際に行われている治療及び  
その反応性、予後などの疫学的情報をまとめた。  
また、本邦で過去に報告された ECD 症例を調査  
し、これらから得られた情報を加えて検討を行っ  
た。二次調査にて十分な情報が得られた症例 38 例  
に対し、生存曲線を overall survival(OS)について  
Kaplan-Meier 法を用いて描いた。2 群間の生存曲  
線の有意差は log-rank 検定によって行った。また、  
Cox の比例ハザードモデルを用いてイベント(死  
亡)の有無を目的変数、各臓器病変の有無を説明変  
数として有意な変数を同定した。全ての検定は両  
側検定で P 値が 0.05 未満で統計学的に有意と判  
断した。統計分析には JMP 11.0.0(SAS institute)  
を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、疫学研究と遺伝子研究についてそれ  
ぞれ倫理審査を受けており、疫学研究については  
東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会  
の審査と承認(承認番号 10502、平成 26 年 6 月 30  
日承認、平成 26 年 8 月 25 日修正承認)を得た上  
で、また、遺伝子研究については東京大学大学院



医学系研究科・医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の審査と承認(承認番号 G10056-(1)、平成 27 年 3 月 30 日承認、平成 27 年 5 月 25 日修正承認)を得た上で人権擁護上の配慮をもって行っている。倫理支援は赤林朗教授を委員長とする「医学系研究科倫理委員会」が対応し、研究計画と説明同意文書のチェックや実地調査等を行っている。臨床試験は山崎力教授をセンター長とする「臨床研究支援センター」が対応し、プロトコルと説明同意文書のチェックや体制整備及び規制対応を行っている。これらは連携して基礎から臨床までの一貫した支援体制を構築しており、倫理審査委員会、ゲノム審査委員会等の委員会の運営支援を行っている。各委員会は外部機関からの倫理申請も受け付けており、個人情報保護についても所内で規定を設けている。以上のような対応により、研究対象者の人権に配慮し、同意撤回の自由を保護し、それによる不利を受けないことを保証する。インフォームド・コンセントに関して、本研究は「文部科学省・厚生労働省疫学研究に関する倫理指針」の第 3-1-(2)-②イ「人体から採取された資料を用いない場合」に位置づけられるため、研究対象者からインフォームドコンセント(IC)を受けることを必ずしも要しないとされている。ただし、本研究の目的を含む研究の実施について必要な情報をホームページに公開し、必要に応じて研究への参加を拒否できるようにしている。

ホームページアドレス

[http://www.u-tokyo-hemat.com/research\\_rinsyou.html#Erdheim](http://www.u-tokyo-hemat.com/research_rinsyou.html#Erdheim)

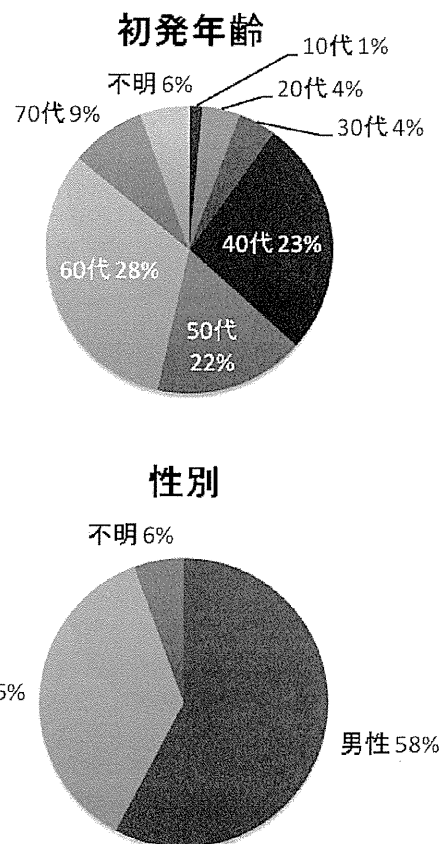
## C. 研究結果

### C-1 一次調査及び予備調査

一次調査 2835 部局、予備調査 1015 部局、合計 3850 部局に対して調査を行い、そのうちそれぞれ 1570 部局、437 部局、合計 2007 部局(52%)より回

答を得た。このうち ECD 症例の診療経験があると回答したのは 33 部局(1.6%)だった。また、国内で過去に報告された ECD 症例の調査を行ったところ、英文報告 15 例、和文報告 9 例、学会発表のみの症例が 18 例、院内臨床病理検討会 (clinical-pathological conference : CPC) のみが 2 例の計 44 例であった。これらのうち重複した症例を除いて計 71 例の ECD 及び ECD 疑い症例を同定することができた。これらの症例の年代、性別、担当科で分類したものを図 1 に示す。

図 1



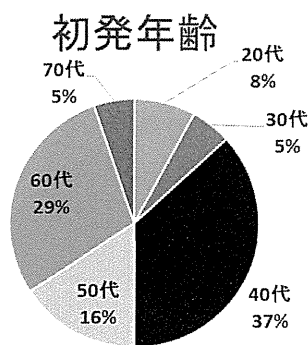
### C-2 二次調査

これら計 71 症例に対して症例毎の詳細な臨床情報と検体提供の可否について問う二次調査を行った。その結果、40 症例の情報が得られ、一部情報が不十分な症例を除いて 38 症例(53%)の詳細な情報が得られた。

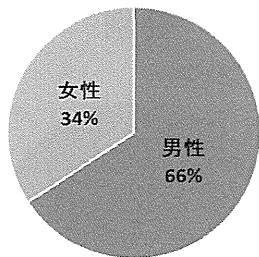
### C-2-1 二次調査症例の臨床情報

二次調査で情報が得られた 38 例について、男性は 25 例(66%)、女性 13 例(34%)であった(図 2)。発症時の年齢中央値は 51 歳(25-76)で、性別ごとでは男性で 53 歳(27-68)、女性で 49 歳(25-76)であった。診断時期は 2000 年以前が 6 例(16%)、2001 年から 2005 年が 7 例(18%)、2006 年から 2010 年が 10 例(26%)、2011 年以降が 15 例(39%)

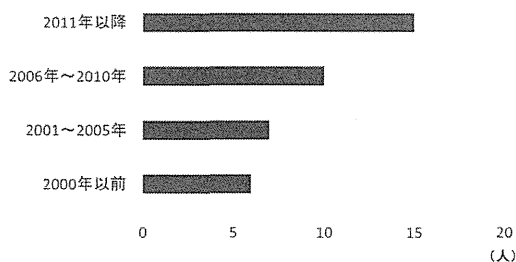
図 2



性別



診断年



であった。初発症状としては発熱・全身倦怠感

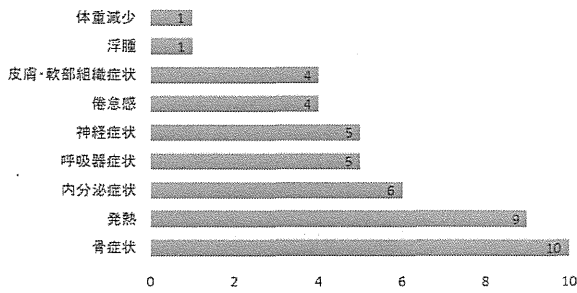
などの全身症状を呈した者が 13 例(34%)、骨痛・関節痛などの整形外科領域の骨症状を呈した者が 9 例(24%)、黄色腫、皮下腫瘤などの皮膚・軟部組織の症状を呈したものが 4 例(10%)、尿崩症・甲状腺機能低下症などの内分泌症状を呈した者が 6 例(16%)、めまいや視力低下などの神経症状を呈した者が 4 例(11%)、呼吸困難感などの呼吸器症状を呈した者が 4 例(14%)であった(図 3)。

確定診断の根拠となった臓器は骨組織が最も多く 21 例(55%)、眼窩内腫瘍、脳などの神経系臓器が 6 例(16%)、呼吸器が 6 例(16%)、皮膚・軟部組織が 4 例(10%)、腹水により診断されたのが 1 例(3%)であり、偶発的に発見された 2 例、剖検にて発見された 1 例を除くと、発症から診断までの期間の中央値は 1 年 5 カ月であり、半数以上が発症から診断までに 1 年以上を要していた(図 3)。

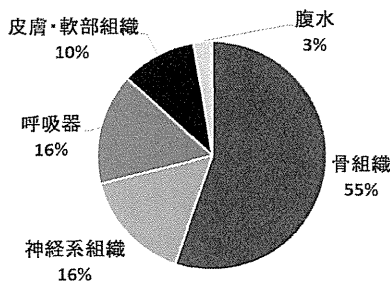
ECD は報告例の半数に多臓器病変が認められると言われているが、実際に本研究では調査対象となった 38 例中 33 例(87%)が複数の臓器に渡って ECD の病変を認めていた。単一臓器のみの症例は皮膚のみが 1 例(0.4%)、骨のみが 4 例(11%)であった。各症例の浸潤臓器は骨への浸潤が 32 例(84%)、中枢神経への浸潤が 19 例(50%)、腎・後腹膜への浸潤が 14 例(37%)、循環器への浸潤が 14 例(37%)、皮膚・軟部組織への浸潤が 14 例(37%)、内分泌組織への浸潤が 12 例(32%)、呼吸器への浸潤が 9 例(24%)、消化器への浸潤が 5 例(13%)に見られた。その他に、歯肉、声帯、乳房、精巣、末梢血管などへの浸潤が見られた(図 4)。浸潤の有無は組織検査による検出、または症状・画像所見の出現により判断した

ECD に対しての積極的治療は 30 例(79%)に対して行われており、その内容は副腎皮質ステロイド単剤が 21 例(55%)、IFN $\alpha$  が 11 例(29%)、放射線治療 5 例(13%)、シクロフォスファミド(cyclophosphamide ; CPA)が 4 例(11%)、イマチニブ(imatinib mesilate ; IM)が 4 例(11%)、シク

図3  
初発症状



診断根拠臓器



発症から診断までの期間

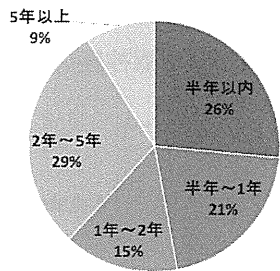
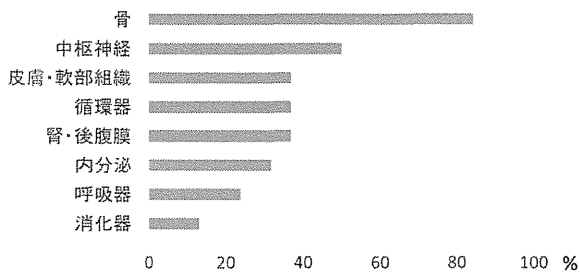


図4

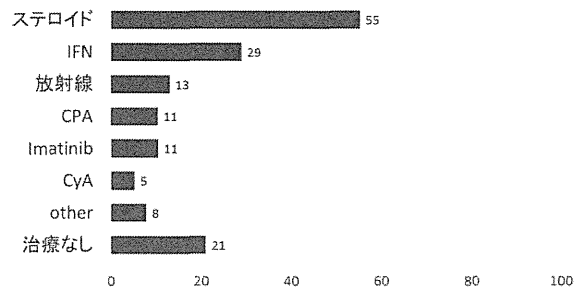
主な浸潤臓器



ロスポリン(cyclosporin ; CyA)が 2 例の他、エトポシド(etoposide ; 以下 VP-16)、クラドリビン(cladribine ; 以下 2-CdA)、メトトレキサート(methotrexate ; MTX)などの化学療法が 1 例ずつであった(図 5)。また、1 例で肺移植が行われていた。副腎皮質ステロイドに対しては 22 例中 16 例(73%)が、IFN $\alpha$ に対しては 11 例中 8 例(73%)が、放射線治療に対しては 5 例中 5 例(100%)が、それぞれ病変の縮小や症状の改善など何らかの反応を示していた。ただし何らかの治療を行った群と支持療法のみを比べると、発症時期からの生存期間に有意な差は見られなかった(p=0.48)。

図5

治療



支持療法としては、骨病変の見られた 32 例中 9 例(28%)がビスフォスフォネートを使用していた。

二次調査症例の 1 年生存率、5 年生存率はそれぞれ 90%、66%だった。二次調査症例 38 例のうち 16 例(42%)は調査時点で既に死亡しており、そのうち 5 例(31%)には剖検が行われた。それぞれ死因は腎不全、不整脈、髄膜腫瘍、心不全、敗血症であった。発症から死亡までの期間は 3 カ月から 14 年 7 カ月と幅があった。既往歴については、LCH との合併例が 2 例(5%)、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome ; MDS)が 2 例(5%)、腎細胞癌が 1 例(3%)、肝細胞癌が 1 例(3%)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus ; SLE)が 1 例(3%)、シェーグレン症候群(Sjogren syndrome ; SS)が 1 例(3%)に見ら

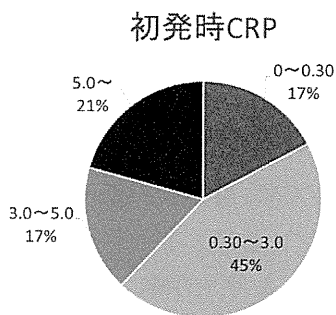
れた。また、BRAF 変異検査がすでに実施されていたのは 2 例で、そのうち 2 例とも(100%)が陽性であった。

### C-2-2 血液検査所見

初診時の血液検査データが判明している 29 症例について検討したところ、C 反応性蛋白(CRP)は中央値 2.38 mg/dl(0.10-14.10)で、24 例(83%)が基準値以上(0.3 mg/dl 以上)の値を示していた(図 6)。

ECD ではほぼ全例が骨病変を有することが知られているが、アルカリフォスファターゼ(alkaline Phosphatase : ALP)の値は 27 例で初発時に検査されており、中央値 223 IU/l (64-477)で 5 例(19%)が基準値以上(322 IU/l 以上)の値を示していた。骨病変の有無と ALP の値に有意な差は認められなかった(n=27, p=0.33)。

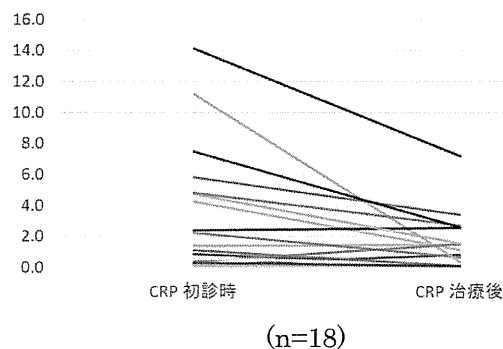
図 6



また、症状や画像検査所見などの改善を示した症例のうち、治療前後の血液データが確認できた症例に対して血液データを比較したところ、改善とともに CRP は低下していた (図 7)。

図 7

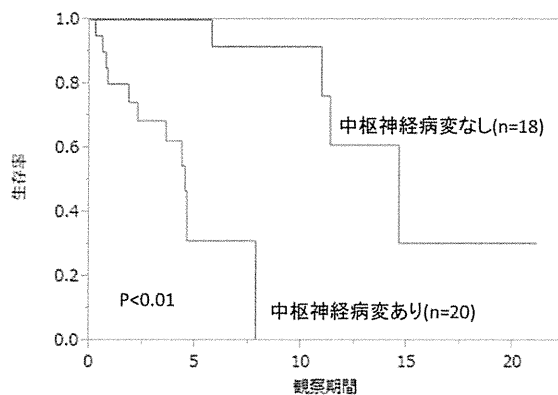
### 初回治療前後のCRP推移



### C-2-3 生存解析

二次調査で 38 症例を対象に発症時期からの全生存率について Kaplan-Meier 法を用いて解析した。症例では中枢神経病変を有する症例(図 8、p<0.01)、循環器病変を有する症例(図 9、p=0.02)、消化器病変を有する症例(図 10、p<0.01)において有意に生命予後が悪かった。

図 8 中枢神経病変



一方で、骨病変を有する症例は骨病変を有さない症例と比較して有意に生命予後が良かった(図 11、p<0.01)。他病変は予後不良に関連するのに対し、骨病変のみは病変のある症例で生命予後が良いという対照的な結果となった。また、初発年齢が低いほど予後良好であり、発症時に 60 歳以上の症例は 60 歳未満の症例に比べて有意に予後が悪かったが(図 12)、性別(p=0.74)、LCH 合併

図 9 循環器病変

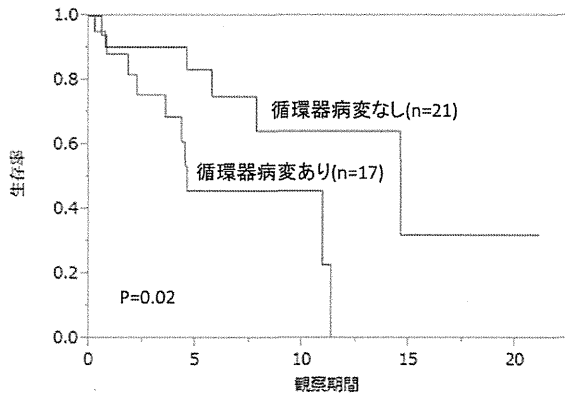


図 10 消化器病変

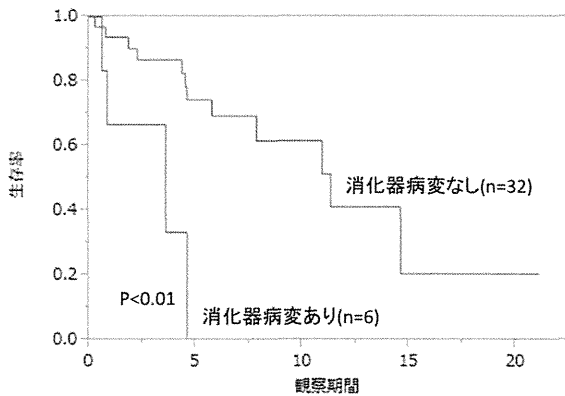
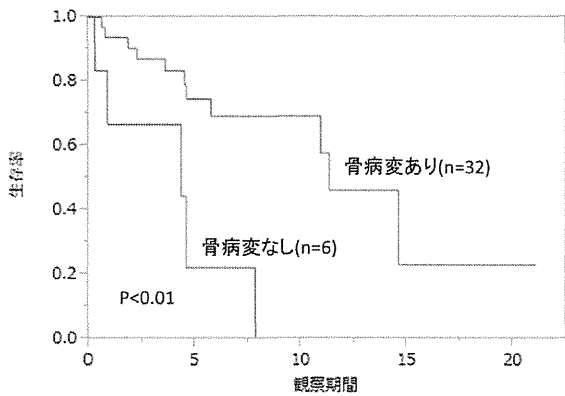


図 11 骨病変

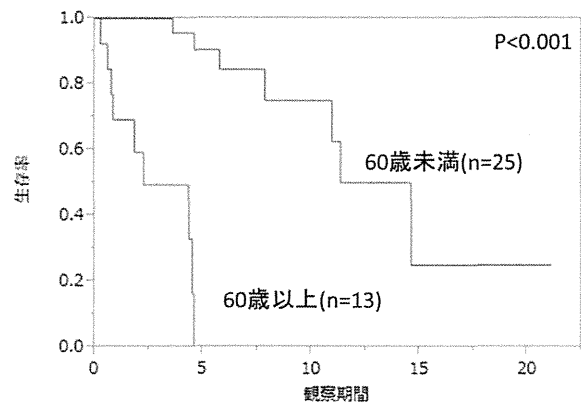


の有無 ( $p=0.73$ )、経過中の IFN  $\alpha$  治療の有無 ( $p=0.87$ )、経過中の副腎皮質ステロイド治療の有無 ( $p=0.43$ )、放射線照射の有無 ( $p=0.34$ ) では予後に有意な差は見られなかった。一方で体重減少のある症例は有意に予後が悪かった ( $p<0.01$ )。

38 症例の 1 年生存率、5 年生存率はそれぞれ

90%、66%だった。全症例のうち 16 例(42%)は調査時点もしくは報告時点で既に死亡しており、剖検は 5 例に施行されていた。各浸潤臓器の病変のうち、循環器病変、内分泌病変、腎・後腹膜病変は併発する傾向が見られた。なお、今回の調査では症例の診断については各施設の診断による。6 割の症例で診断基準である CD68+, CD1a-を満たしており、それ以外の症例は泡沫組織球や Touton 型巨細胞など ECD に特徴的な病理像から診断を下していた。

図 12 初発年齢



生命予後に影響を及ぼす因子について Cox 解析を用いて単変量解析を行うと表 1 のようになり、発症時年齢 60 歳以上 ( $p<0.001$ )、体重減少あり ( $p=0.014$ )、骨病変がない ( $p=0.052$ )、中枢神経病変がある ( $p=0.0024$ )、心血管病変がある ( $p=0.021$ )、消化器病変がある ( $p=0.0085$ ) が発症からの生存期間に関して有意な予後不良因子であった。

発症時年齢 (60 歳以上) を 2 点、予後不良浸潤臓器の有無 (中枢神経、循環器、消化器病変のいずれか 1 つ以上を有する) を 1 点、骨病変の存在を -1 点として 38 症例を 0 点以下、1 点、2 点以上に分けると、図 13 のような生存曲線が描かれた。

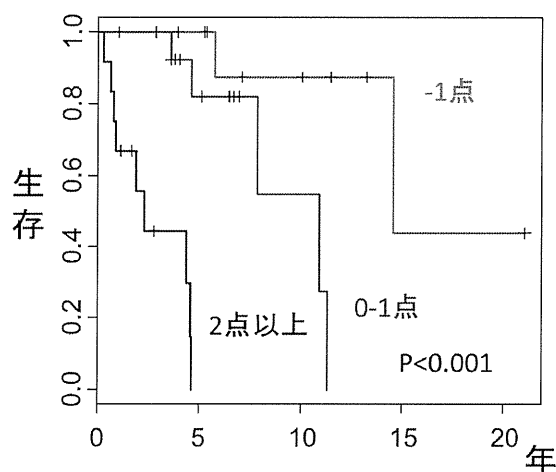
#### C-2-4 検体提供について

2016 年 3 月現在、合計 12 例の検体を集積した。

表 1 予後因子解析

		単変量解析		
		p値	ハザード比	95%信頼区間
年齢	60歳未満	<0.001	1	5.7-159
	60歳以上		30.2	
性別	男性	0.74	1	0.38-3.87
	女性		1.2	
診断年	2010年以降	0.12	1	0.73-14.9
	2009年以前		3.3	
体重減少	なし	0.014	1	1.4-20.8
	あり		5.4	
病変臓器数	3未満	0.11	1	0.80-10.1
	3以上		2.8	
骨病変	あり	0.0052	1	1.6-15.4
	なし		5.0	
中枢神経病変	なし	0.0024	1	3.1-203
	あり		25.2	
内分泌病変	なし	0.49	1	0.52-3.8
	あり		1.4	
心血管病変	なし	0.021	1	1.2-10.8
	あり		3.6	
呼吸器病変	なし	0.42	1	0.54-4.3
	あり		1.5	
腎・後腹膜病変	なし	0.46	1	0.54-3.9
	あり		1.4	
皮膚病変	あり	0.75	1	0.41-3.4
	なし		1.2	
消化器病変	なし	0.0085	1	1.6-20.2
	あり		5.6	
CRP	3 mg/dl未満	0.068	1	1.6-20.2
	3 mg/dl以上		5.6	

図 13 予後分類



## D. 考察

### D-1 本疫学調査について

ECD は非ランゲルハンス細胞性の組織球が骨組織をはじめとして全身の臓器に浸潤する組織球症の 1 型であり、稀な疾患のためこれまで本邦ではまとまった調査が行われておらず、症例数や年齢分布などの基本的な情報さえも明らかでなかつ

た。国内では本研究開始時まで英文・和文合わせて 25 症例が論文の形で報告されているが、大規模な全国調査を行ったのは本研究が初めてである。今回、全国の施設を対象に調査を行うことで、71 例と本邦における ECD 症例の概数を明らかにすることができた。先ほどの報告数と照らし合わせると、約 3 分の 2 が未報告であった。また、既報には剖検にて診断がついた症例も散見されており、このことから ECD 症例はこれまでに世界で 650 例程度しか報告されていないが、実際の患者数ははるかに多いことが予想された。

また、今回の疫学調査の一次調査の回答率は 52%、さらに二次調査まで進んだのは 71 例中 38 例(53%)であり、二次調査については現在も症例集積中である。本邦における疫学調査の参加率は 6 割程度とされているが、本研究と同様に特定の疾患を対象とした、過去の全国疫学調査での回答率は 3 割から 7 割とその幅は広い。このことから、本研究の回収率は決して低くはなく、本邦における ECD 診療の実態を推測することは十分可能であると考える。

本研究は国内で最初に行われた大規模な調査研究であるが、海外においては調査研究が進んでおり、2014 年には国際雑誌 Blood にその研究結果が報告されている。本考察ではこの論文を元に、海外での研究結果との比較を行いつつ検討を行う。

### D-2 ECD の疫学について

過去の疫学調査から ECD は主に 40 代～80 代で発症し、男女比は 1～3 : 1 とする報告が多く、Blood でも 40～70 歳での診断が多くを占め、男性が 73%を占めるとしている。本調査でも症例の年齢中央値は 40 代であり、患者の約 8 割は 40 代から 60 代が占めており、また男女比は 2:1 と概ねこれを裏付ける結果であった。小児 ECD は非常にまれとされており、本邦においても初発年齢が 10 代であったのは既報の 1 例のみであった。LCH との合併は Blood においては約 12%とされているが、

本調査でも 5%程度と少数に留まっている。

二次調査症例 38 例の 5 年生存率は 66%と既報と比較して優れていた。各症例の発症時期を比較すると、図 2 に示したように最近に診断された症例が多くなっており、また有意差こそないものの最近診断された症例で予後がよい傾向であった。近年になって認知度の上昇から診断、治療の流れが円滑になっている可能性もあると考えられる。

既報の症例は IFN $\alpha$  や副腎皮質ステロイド以外にも CPA、MTX、VCR、Ara-C などの治療が少数例に試みられており、報告が少なかった時代の試行錯誤が見て取れる。しかし二次調査症例では IFN $\alpha$  によって症状の改善、病変の縮小などの一定の反応は見られたものの(11 例中 8 例、73%)、治療による生命予後の改善は統計学的に認められなかった。IFN $\alpha$  は副作用も多く保険適用もないため、二次調査症例 38 例中 11 例と使用例は 3 割弱にとどまっており十分な症例数とはいえない。また本研究の限界として、観察期間は IFN $\alpha$  使用開始ではなく発症時を起点としていることも解析に影響を与えたと考えられ、本研究の結果のみで各治療の有効性を評価すべきでなく今後の前向き試験などより適切な形での検討が必要と考えられる。IFN $\alpha$  と同様に、副腎皮質ステロイドや放射線治療も一定の症状改善効果は示したものの、生命予後の改善にはつながらなかった。これらの症状改善効果自体に関しても主治医判断によるもので客観的な基準によるものではないため、治療効果判定基準の策定が求められる。

ECD の浸潤臓器は極めて多岐に渡る。ECD の病変が 1 臓器に限定されている症例は 38 例中 4 例 (11%) であり、全て骨病変のみを認めている症例であった。既報では骨外病変を有するのは半数程度と報告されているが、本調査においては 38 症例中 34 例と 8 割以上が骨外病変を有しており、実際の骨外病変の有症率は既報と比較して高いのではないかと考えられる。これは近年になり PET などの画像診断が進歩し、より詳細に病変が検出

できるようになったことが影響していると思われる。また、ECD に多くみられる症状として骨症状、尿崩症、中枢神経症状、黄色腫などが報告されているが、本研究ではそれら以外にも発熱・倦怠感がそれぞれ 3 割に、不整脈・心不全などの循環器症状が 2~3 割に認められた。内分泌症状としては既報通り尿崩症が多く見られたが、本調査ではそれ以外に甲状腺機能低下症が 2 例に見られた。そのうちの 1 例は特発性甲状腺機能低下症として治療されていたものが後方視的に ECD の一症状であったと判明した症例であった。もう一例においても ECD の初期症状を見ていたものである可能性があると考えられる。

ECD 症例の血液検査に関しては、炎症反応が上昇する以外には特徴的な所見は分かっていない。今回の調査でも、骨病変・骨症状の有無や治療前後での ALP の有意な変化は見られず、病変のマーカーや治療効果の指標にはならないと考えられた。CRP については、Blood では診断時に約 80%の患者で上昇を認めており、治療効果のモニタリングに有用であるとされている。本研究でも 29 例中 24 例(83%)で CRP 高値を認めており、さらに CRP 高値例では予後が悪い傾向もあった。症状や画像所見などの改善を示した症例においては治療前後で有意に CRP が低下していたとする結果であったが、個々の症例を見ると一定の治療効果があったにも関わらず CRP は変化が見られない、もしくは上昇している症例も見られており、治療効果を判断する指標の一つになりうるものの、過信はできないと考えられた。

ECD には BRAF V600E 変異が半数以上に見られることが報告されており、Blood ではその割合は 38~68%とされている。また、感度が十分な検査法であれば 100%近くに陽性となるという報告も存在する。本研究でも BRAF 遺伝子 V600E 変異について解析したところ、7 症例中 3 例で陽性であった。NRAS 変異は 7 例のいずれでも認めなかった。

### D-3 ECD の病態

ECD の etiology に関してはいまだ解明されておらず、以前は腫瘍性の疾患とする報告と、反応性の疾患とする報告と両方がなされ、結論は出ていなかった。近年になり BRAF 遺伝子変異が半数以上に見られること、それ以外にも NRAS、PIK3CA、MAP2K1・MAPK9 などの遺伝子変異が存在することが報告されており、腫瘍性の疾患と考える傾向が強くなっている。一方で、類縁疾患のランゲルハンス細胞組織球症では病的なランゲルハンス細胞は病変のうち 8%に過ぎずその他は様々な炎症細胞の浸潤であるとも報告されており、反応性疾患とする説も根強い。さらに最近では腫瘍と炎症の中間的な病態ではないかとも言われており (inflammatory myeloid neoplasia model)、未だ混沌とした状況である。

本調査では対象症例のほとんどが ECD と各遺伝子変異の関係について報じられる以前の症例であったため、本研究で確認した症例のうち BRAF 変異を調べられていたのはわずか 2 例でありそれ以外の症例ではそもそも調べられていなかったが、本研究で収集した検体を用いて変異解析を行ったところでは 7 例中 3 例で BRAF 変異陽性であり、海外の既報と同程度の頻度と考えられた。ただし、既に BRAF 阻害剤が実用化されている悪性黒色腫では病変部位がほぼ腫瘍細胞で構成されるため変異の検索が容易であるのに対し、組織球症では先にも述べたように病変部位内の病的細胞はわずかであり、通常のサンガーシーケンス法による変異解析では BRAF 変異を検出することができなかった。そのため本研究の変異解析においては遺伝子変異アレルに特異的に結合するプライマーを用いた allele specific PCR の実験系を構築した。この系では変異細胞が 0.1%以上を占める検体について BRAF および NRAS 遺伝子変異を高感度かつ高特異度に検出できることが確認された。これにより通常のシーケンス法では BRAF 変異陰性

となっていた ECD 検体 4 例中 1 例においても(?)についても、変異陽性細胞が存在することを確認できた。

また、SLE が 1 例、SS が 1 例と計 2 症例に自己免疫疾患との併発が見られ、免疫異常との関連を示唆するものと予想された。

### D-4 ECD の症状及び所見

ECD の症状及び所見は非常に多岐にわたる。Blood の報告では、中枢神経症状が約 50%、骨痛が約 50%、黄色腫が 30%弱、眼球突出が 30%弱、尿崩症が約 25%に見られている。国内においては中枢神経症状が 40~50%、骨痛が約 45%、黄色腫が 30~40%、眼球突出が 7%、尿崩症が 28%と眼球突出症状以外はほぼ報告と同等となっている。また画像所見については、blood では大腿骨の骨硬化像が 95%以上、毛むくじゃら腎が約 65%、胸大動脈周囲の線維化像が約 60%、胸膜肥厚及び胸水貯留が 40%、後腹膜線維化像が 30%、腹大動脈周囲への浸潤が 20%程度に見られている。また、体重減少は 4 例(11%)と少数に認めたのみだが、有意な予後不良因子であることが示された。ECD の一部で体重減少のような全身症状を呈するものが予後不良であることは今回初めて明らかになった点である。

今回の調査で得られた結果では、骨病変が認められたのが 38 例中 32 例(84%)と既報の約 96%に比べて大幅に低いことが特徴的であった。この点については、今まで認識されてこなかった骨病変を欠く ECD が subcategory として存在している可能性がある。ただし症例数が少ないため偶然である可能性、日本特有の事象である可能性、ECD 以外の疾患が紛れている可能性(この可能性を排除するには中央診断を行う必要があると考えられる)などがあるため、症例の蓄積や他地域の ECD とデータを比較することなどが今後求められると思われる。



#### D-5 ECD の予後因子について

ECD 症例では中枢神経病変を有する症例や循環器病変を有する症例においては予後が悪いとされているが、統計学的な有意差を示した報告はない。本調査では log-rank 検定にて中枢神経病変を有する症例、循環器病変を有する症例及び消化器症状を有する症例、発症時 60 歳以上の高齢者において有意に生命予後が低下しており、本研究はこれらの病変の存在が予後に影響を与えることを初めて統計学的に明らかにした。興味深いことに骨病変を有する症例においては有意に予後が良好であった。これらの結果に対して、骨病変を有することで画像検査により発見されやすいことなどから発症から診断までの時間が短縮され、早い段階で治療を開始できるためではないかと考え、解析を行ったものの統計学的な有意差は見られなかった。また、骨病変を有する症例の約半数が中枢神経病変を有しておらず、これが解析に影響を与えた可能性を考え骨病変と中枢神経病変について  $\chi^2$  乗検定にて独立性の検定を行ったが有意ではなかった ( $p=0.10$ )。

多変量解析では発症時年齢のみが有意な予後不良因子として検出されたが ( $p<0.01$ , hazard ratio 18.60 (3.42–172))、今回の研究では解析した因子数に対して症例数が 38 と多変量解析を行うには十分とは言えず、今後のさらなる症例集積が必要と考えられた。

重症度分類など診療方針決定に役立つ指針を今後策定していく上では年齢だけでは不十分である。今回、予後分類の試案として発症時年齢 (60 歳以上)、予後不良浸潤臓器の有無 (中枢神経、循環器、消化器病変のいずれか 1 つ以上を有する)、骨病変がない、を用いて 38 症例の予後を調べると、図 13 のように各患者群の予後が予測できることが分かった。しかし今回の分類では発症時年齢 60 歳以上の場合にはほぼ確実に中等症以上になってしまうなど問題点も指摘されており、より洗練された予後スコアの策定が求められる。予後や病勢に関連し

ている可能性が高いと考えられる CRP や体重減少を因子に含めるのか、risk organ の分類、各因子の重みづけの最適化などが今後の課題であり、それらの意義を明確にするためにもより多くの症例数を集めた上で信頼性の高いものを作ることが求められる。

#### D-6 ECD の治療方針について

ECD の治療については IFN $\alpha$  やベムラフェニブを使用することが推奨され、世界的なコンセンサスとなりつつある。Blood によれば、第一選択薬としては PEG-IFN $\alpha$  135  $\mu$ g 皮下注射を週 1 回、もしくは 180  $\mu$ g 皮下注射を週 1 回、または IFN- $\alpha$  3mIU 皮下注射を週 3 回 (高用量治療として 6-9mIU 皮下注射を週 3 回が行われる場合もある)、または Anakinra 100mg 皮下注射を週 3 回が挙げられている。これらに加え、第二選択薬としてクラドリビン、イマチニブ、インフィキシマブなどが挙げられ、さらに分子標的薬ベムラフェニブの臨床研究も進行中であり、特にベムラフェニブは BRAF V600E 変異陽性例に対しては劇的な効果が期待できると報告されている。

しかし、これらの積極的治療は副作用も多く、とくに IFN $\alpha$  などは副作用のために使用中断を余儀なくされた症例、十分な投与を行えていない症例も存在している。先の Blood では無症候性の一部の症例を除いて全例に治療を行うべきとされているが、ECD の症状の程度や進行速度にはばらつきが多く、診断されてから 10 年以上生存する例もあれば診断から数か月で進行し死に至る例まで様々であることを考慮すれば、全症例に対してこのような積極的治療が必要かは検討の余地があるだろう。むしろ、症状の程度や進行速度に合わせて対症療法も含めた幅広い選択を考えるべきである。

類縁疾患である LCH では、病変が 1 臓器に限定されている Single system LCH、多臓器病変が存在する Multisystem LCH と病変の数で分類が

なされ、さらに後者を「Risk Organ」である骨髄、肝臓、脾臓、肺への浸潤の有無で分類しており、これによる予後の分類や治療法の選択が提唱されている。これに倣って、ECD についても病変数やリスク臓器などによる分類を行い、その重症度分類を治療のガイドラインに反映させることが個々の症例に適した治療を行うために有用なのではないかと考えられた。

本調査では多臓器病変の有無による予後の有意差は検出できなかったが、リスク臓器としていくつかの臓器が検出された。また、骨病変は有意に正の影響を与えるとの結果であった。本調査の結果とこれまでの報告を合わせて考慮すると、high risk：循環器、中枢神経、middle risk：呼吸器、消化器、腎・後腹膜臓器、low-risk：内分泌、皮膚・軟部組織、good-risk：骨、という形に分類できるのではないかと考えた。

さらに、各臓器の病変に対する症状の出現率を見ると、骨病変を有する患者のうち骨症状を呈するのは 32 例中 18 例(56%)と既報と同程度であった。また、内分泌症状の出現率は 8 割であるのに比べ、中枢神経症状、循環器症状、呼吸器症状、腎・後腹膜症状は 5 割から 7 割程度と比較的低く、症状が出現する前に画像検査にて発見されることが多かった。このことから、ECD では中枢神経、循環器、呼吸器及び腎・後腹膜臓器に組織球が浸潤してから症状を呈するまでには一定の猶予があることが考えられた。

今回の調査では副腎皮質ステロイドに対しては 22 例中 16 例(73%)、IFN $\alpha$  に対しては 11 例中 8 例(73%)、放射線治療に対しては 5 例中 5 例(100%)が、それぞれ病変の縮小や症状の改善など何らかの反応を示したとされるが、これらの効果判定は主治医判断による。Blood では、ステロイドや放射線は一時的な症状の緩和に役立つのみで有効性に乏しいとしており推奨されていない。今後、より客観的かつ統一的な治療効果判定基準を策定していくことが求められる。

今回の研究で得られたデータとこれまでの報告を合わせ、病変や症状に合わせて以下のように治療方針を定めるのがより適切ではないかと考えた。すなわち、皮膚病変や骨病変など比較的低リスクと思われる臓器に留まる ECD に対してはまず対症療法を行い、かつ定期的な画像検査による経過観察を行う(症状や状態に応じて副腎皮質ステロイドや放射線療法が検討される場合もあるだろう)。そして治療抵抗性を示す、もしくは画像検査によって中枢神経病変、循環器病変、呼吸器病変、腎・後腹膜病変など中～高リスクの臓器病変が検出された時点で、BRAF 変異の検索や IFN $\alpha$ 、ベムラフェニブなどの積極的な治療を検討する。これによって過剰な治療による副作用の出現や医療費の負担を避けることができ、かつより適切なタイミングで積極的治療へと移行することができるのではないかと考えられる。

画像検査のタイミングについては、Blood では全症例に対して治療導入時に PET を 3~6 か月毎に、病勢が安定化すれば間隔を広げることは可能としている。また、臓器特異的な画像検査については治療導入期には 3 か月毎、安定化すれば 6 か月毎、病勢の進行や血液検査所見に変化があればより短い期間で行うべきとしている。本邦では保険適応の問題もあり、高額な画像検査を頻繁に繰り返すことは難しいと考えられる。検査を行う適切な期間を推測することは難しいが、全身の検索には CT を数か月から半年毎に、エコーなどの臓器特異的な検査は 3 から 6 か月ごとに行うのが適切なのではないかと考えられる。

#### D-7 本研究の限界と今後の課題、展望

本調査では二次調査症例 38 例を対象にしている。一次調査及び予備調査にて判明した ECD 症例の概数からすると、二次調査に協力が得られたのはそのうち半数程度であり、症例の集積とさらなる観察が必要であると考えられる。

また、今回の一次調査、予備調査によって初め

て ECD の存在を知ったという声が少なからずあり、調査によって全国に ECD という疾患概念を周知することができた。また、診療に難渋しつつ ECD の診断にたどり着いたものの検査や治療の方針が分からず途方に暮れた担当医が、インターネットなどで検索するうちに本研究班にたどり着き連絡、相談を頂くケースもあった。海外からも 1 件ではあるが治療方針の相談を頂いて東京大学医学部附属病院を受診したケースがあり、こうした地道な活動の積み重ねにより今後の ECD の診断がより迅速になり、ECD 患者の診療に寄与するものと思われる。

## E. 結論

本研究では国内で初めて診療科横断的に ECD 症例を集積し、疫学的なデータをまとめ、本邦における ECD 診療の実態を把握した。その結果、国内で 71 例の ECD 症例を確認することができた。また、38 症例に関する二次調査の結果、予後不良因子として中枢神経病変、循環器病変、消化器病変が、予後良好因子として骨病変が同定された。今後はさらなる症例の集積とともに遺伝子解析を含めた解析を行い、発症関連因子や予後関連因子などの解明を通じて重症度分類の確立や治療指針の作成を目指す。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

●Yamamoto H, Lu J, Oba S, Kawamata T, Yoshimi A, Kurosaki N, Yokoyama K, Matsushita H, Kurokawa M, Tojo A, Ando K, Morishita K, Katagiri K, Kotani A. miR-133 regulates Ev1l expression in AML cells as a potential therapeutic target. *Sci Rep*. 2016 Jan 12;6:19204.

●Kitamura K, Nishiyama T, Ishiyama K, Miyawaki S, Miyazaki K, Suzuki K, Masaie H, Okada M, Ogawa H, Imai K, Kiyoi H, Naoe T, Yokoyama Y, Chiba S, Hata T, Miyazaki Y, Hatta Y, Takeuchi J, Nannya Y, Kurokawa M, Ueda Y, Koga D, Sugiyama H, Takaku F. Clinical usefulness of WT1 mRNA expression in bone marrow detected by a new WT1 mRNA assay kit for monitoring acute myeloid leukemia: a comparison with expression of WT1 mRNA in peripheral blood. *Int J Hematol*. 2016 Jan;103(1):53-62.

●Morita K, Nakamura F, Taoka K, Satoh Y, Iizuka H, Masuda A, Seo S, Nannya Y, Yatomi Y, Kurokawa M. Incidentally-detected t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1- positive clone developing into chronic phase chronic myeloid leukaemia after four years of dormancy. *Br J Haematol*. 2015, in press.

●Wong WF, Kohu K, Nagashima T, Funayama R, Matsumoto M, Movahed E, Tan GM, Yeow TC, Looi CY, Kurokawa M, Osato M, Igarashi K, Nakayama K, Satake M. The artificial loss of Runx1 reduces the expression of quiescence-associated transcription factors in CD4(+) T lymphocytes. *Mol Immunol*. 2015 Dec;68(2 Pt A):223-33.

●Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Masamoto Y, Kurokawa M, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from  $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Commun*. 2015 Jul 15;6:7687.

●Arai S, Miyauchi M, Kurokawa M. Modeling of hematologic malignancies by iPS technology. *Exp Hematol*. 2015 Aug;43(8):654-60.

- Iizuka H, Kagoya Y, Kataoka K, Yoshimi A, Miyauchi M, Taoka K, Kumano K, Yamamoto T, Hotta A, Arai S, Kurokawa M. Targeted gene correction of RUNX1 in induced pluripotent stem cells derived from familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy restores normal megakaryopoiesis. *Exp Hematol.* 2015 Oct;43(10):849-57.
- Kobayashi H, Kobayashi CI, Nakamura-Ishizu A, Karigane D, Haeno H, Yamamoto KN, Sato T, Ohteki T, Hayakawa Y, Barber GN, Kurokawa M, Suda T, Takubo K. Bacterial c-di-GMP affects hematopoietic stem/progenitors and their niches through STING. *Cell Rep.* 2015 Apr 7;11(1):71-84.
- Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, Tsurumi H, Nakao S, Urabe A, Fujisawa S, Yonemura Y, Kawano F, Oshimi K, Sugimoto K, Matsuda A, Karasawa M, Arai A, Komatsu N, Harigae H, Omine M, Ozawa K, Kurokawa M; PRCA Collaborative Study Group. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. *Br J Haematol.* 2015 Jun;169(6):879-86.
- Kagoya Y, Yoshimi A, Kataoka K, Nakagawa M, Kumano K, Arai S, Kobayashi H, Saito T, Iwakura Y, Kurokawa M. NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  positive feedback loop with active proteasome machinery supports myeloid leukemia initiating cell capacity. *J Clin Invest.* 124:528-542, 2014
- Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. *Nat Commun.* 5:4770, 2014
- Nishikawa S, Arai S, Masamoto Y, Kagoya Y, Toya T, Watanabe-Okochi N, Kurokawa M. Thrombopoietin/MPL signaling confers growth and survival capacity to CD41-positive cells in a mouse model of Evi1 leukemia. *Blood* 124:3587-3596, 2014
- Kagoya Y, Yoshimi A, Tsuruta-Kishino T, Arai S, Satoh T, Akira S, Kurokawa M. JAK2V617F-positive myeloproliferative neoplasm clones evoke paracrine DNA damage to adjacent normal cells through secretion of lipocalin-2. *Blood* 124:2996-3006, 2014
- Sato T, Goyama S, Kataoka K, Nasu R, Tsuruta-Kishino T, Kagoya Y, Nukina A, Kumagai K, Kubota N, Nakagawa M, Arai S, Yoshimi A, Honda H, Kadowaki T, Kurokawa M. Evi1 defines leukemia-initiating capacity and tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. *Oncogene* 33:5028-5038, 2014
- Shinohara A, Imai Y, Nakagawa M, Takahashi T, Ichikawa M, and Kurokawa M. Intracellular reactive oxygen species mark and influence the megakaryocyte-erythrocyte progenitor fate of common myeloid progenitors. *Stem Cells.* 32:548-557, 2014
- Ueda K, Yoshimi A, Kagoya Y, Nishikawa S, Marquez VE, Nakagawa M, Kurokawa M. Inhibition of histone methyltransferase EZH2 depletes leukemia stem cell of mixed lineage leukemia fusion leukemia through upregulation of p16. *Cancer Sci.* 105:512-519, 2014
- Hosoi M, Kumano K, Taoka K, Arai S, Kataoka K, Ueda K, Kamikubo Y, Takayama N, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Kurokawa M. Generation of induced pluripotent stem cells derived from