

最終講義

私の歩んだ血液内科学の道—急性白血病の病態と治療の進歩—

東京女子医科大学血液内科

モトジトシコ
泉二登志子

(受理 平成 25年 11月 8日)

Final Lecture

Biology of Acute Leukemia and Recent Progress in Treatment

Toshiko MOTOJI

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University

With the establishment of a culturing method for leukemic cells, it became clear that hematopoietic growth factors such as granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) and interleukin-5 stimulate the growth of normal hematopoietic progenitors, but also leukemic progenitors. On the basis of the results of an in vitro study, the clinical use of G-CSF is not recommended in patients with acute myelogenous leukemia (AML) when leukemic cells are observed in peripheral blood. Although the rate of AML remission has improved recently, more than a half of patients eventually relapse, resulting in death due to refractoriness to chemotherapy. A representative cause of multidrug resistance (MDR) is the expression of the MDR gene and its product P-glycoprotein (P-gp). P-gp is thought to be involved in the extrusion of anticancer drugs from cells, and therefore, the presence of P-gp in leukemic cells decreases the intracellular anticancer drug concentration, resulting in low drug sensitivity not only in leukemic cells but also in leukemic progenitor cells. Although the presence of P-gp in leukemic cells affects the remission rate, unresponsiveness to treatment cannot be explained by increased positivities of P-gp in leukemic cells in relapsed patients. Recent findings suggest that unresponsiveness to anticancer drugs may result from molecular alteration in leukemic cells.

Key Words: acute myelogenous leukemia, growth factors, multidrug resistance, p-glycoprotein

はじめに

私は東京女子医科大学内科に入局後血液学を専攻した。当時血液疾患は重症患者が多く、中でも急性白血病は治療をしても寛解率は極めて低く、寛解に入っても高率に再発する惨憺たる治療成績であったが、この成績を何とか改善したいという強い思いが私の研究の原点となった。40年を経た現在の急性白血病の治療成績は当時に比べると格段に良好なものとなっているが、いまだ多くの課題が残っている。本稿では現在の急性白血病の治療成績と課題の一つである抗癌薬に対する耐性機序について述べる。

1. 骨髄造血細胞培養法の確立と白血病細胞の増殖・分化に作用する造血因子

1966年に骨髄細胞の培養法が可能になり、骨髄の単核細胞を造血因子と共に種々の条件下に培養すると、赤芽球コロニー、顆粒球単球コロニー、巨核芽球コロニーなど、各血球の前駆細胞が産生され、その分化増殖機序が明らかになった。白血病細胞についても McCulloch 教授らによって白血病芽球コロニー法¹⁾が確立された。本法を用いることによって白血病細胞の増殖は、自己再生能を有する白血病性幹細胞 (leukemic stem cell) が存在し、主にこれによって生じるという概念が確立された。その後著者は McCulloch 教授の研究室に留学する機会を得、本法

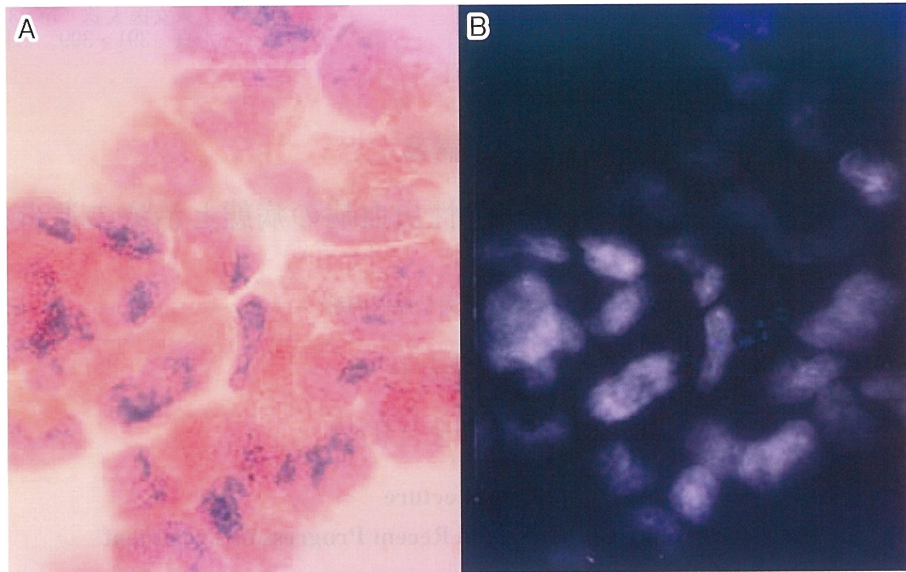


Fig. 1 Leukemic colony formation by the addition of interleukin-5

(A) The colony formed by interleukin-5 in an agar preparation showing eosinophilic granules (May-Grünwald Giemsa staining). Leukemic eosinophilic cells were suspected on the basis of Biebrich scarlet staining and naphthol AS-D chloroacetate staining. (B) The colony cells showed deletion of Y chromatin on quinacrine dihydrochloride staining. In this patient, Y chromatin was not detected in leukemic blast cells before culturing. (Motoji T et al⁷⁾)

を用いて白血病細胞の自己再生能がアザシチジンによって高まることを報告²⁾した。

1980年代の半ばになると正常造血に関与する種々の造血因子(サイトカイン)が分離同定され、成熟段階のどのレベルにあるどのような前駆細胞に、どの造血因子が作用しているかが明らかになった。多能性幹細胞から、骨髄系幹細胞およびリンパ系幹細胞に、さらに分化して単能性幹細胞にわかれた後、赤芽球の増殖と分化にはエリスロポエチン、顆粒系細胞には顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)や顆粒球単球コロニー刺激因子(GM-CSF)、巨核芽球にはトロンボポエチンが作用することが判明した。これらの造血因子が白血病細胞の増殖と分化に及ぼす影響についての情報が求められることになり、白血病芽球コロニー法をはじめとし、さまざまな研究手段を用いて検討した。白血病細胞についてもその増殖にG-CSFやGM-CSFが関与しており³⁾⁴⁾、中でも比較的分化能力の高いものでは、多くのG-CSF受容体が存在することが明らかになった⁵⁾⁶⁾。この結果からG-CSFは白血病細胞を増殖させる可能性もあるので、白血病細胞が末梢血中に存在するときには、治療のためであってもG-CSFを使用しないほうがよいと考えられた。研究で得られた情報が治療法の選択に役立っていることを実感した。

好酸球の産生を刺激する造血因子であるインターロイキン5、赤血球の産生を刺激する造血因子であるエリスロポエチンはいずれも白血病細胞の増殖を刺激する^{7)~9)}。Fig.1はインターロイキン5添加で培養し形成された白血病性・好酸球コロニーを示す。エステラーゼ染色などの結果からこのコロニー構成細胞は白血病性好酸球であると考えられた。この症例は培養前の白血病細胞にY染色体が欠失していたが、形成されたコロニー構成細胞でもY染色体が欠失しており、このコロニー細胞は白血病細胞由来であることが証明された⁷⁾。また白血病細胞はエリスロポエチン受容体をも有し、エリスロポエチン添加によって白血病細胞の増殖が刺激された⁹⁾。さらにトロンボポエチン添加によっても白血病細胞の増殖が生じることが明らかになった¹⁰⁾。

2. 白血病細胞の分化誘導と急性前骨髄性白血病 (APL)

急性白血病の一病型であるAPLは、出血傾向が強くしばしば播種性血管内凝固症候群をきたすことが特徴的で、この白血病細胞には染色体15番と17番の相互転座が見られる。この所見は、本学の岡田ら¹¹⁾、金子ら¹²⁾、Rowleyら¹³⁾によって1977年に報告された。白血病細胞の培養法が盛んになり、多くの白血病細胞株が樹立されるにつれ、さまざまな物

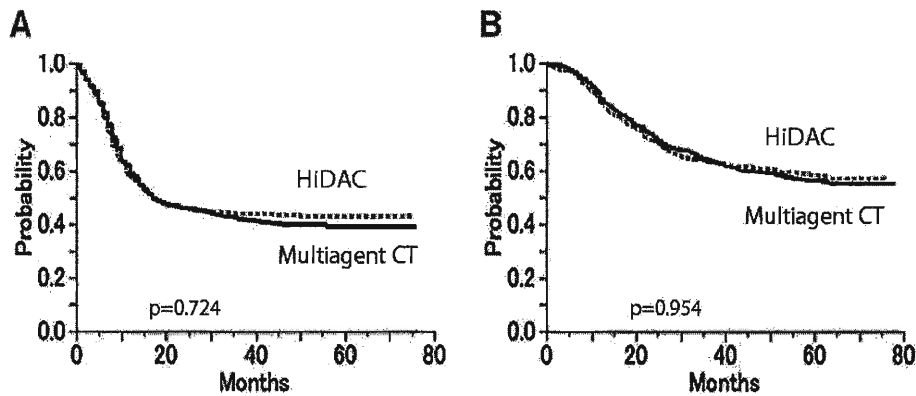


Fig. 2 Diseasefree survival (DFS) and overall survival (OS) of patients with acute myelogenous leukemia in the treatment arm (JALSGAML201 protocol)
 (A) DFS of patients with complete remission. The predicted 5-year DFS was 43% in the high-dose cytarabine (HiDAC) group and 39% in the multiagent chemotherapy (multiagent CT) group. (B) OS of patients with complete remission. The predicted 5-year OS was 58% in the high-dose cytarabine group and 56% in the multiagent chemotherapy group. (Miyawaki S et al²²⁾)

質の添加により、分化傾向を示す白血病細胞株があることが判明した。特にビタミン A であるレチノイン酸は白血病細胞株 HL-60 やある種の白血病細胞に対して、分化を誘導すると報告¹⁴⁾¹⁵⁾された。その後、APL の患者にレチノイン酸を投与すると、ほとんどの症例が寛解に入ったとする報告¹⁶⁾がなされた。その後、このビタミン A による治療法は急速に世界中で行われるようになった。急性白血病は頻度の高い疾患ではないため、治療効果を知るためには統計学的解析が必要であり、この問題を解決するために日本成人白血病治療グループ、JALSG という全国組織が発足した。JALSG による APL の治療プロトコル APL97 による成績¹⁷⁾では、レチノイン酸投与による寛解率 95%、5 年生存率は 84% と他の病型の急性骨髄性白血病 (AML) に比べて最もよい成績が得られている。この治療法の利点は、抗癌薬による白血病細胞の急激な破壊、それに伴う播種性血管内凝固症候群による早期死亡を避けることができることである。

レチノイン酸の白血病細胞の分化誘導機序について、その後、この病型の白血病では、染色体の転座に伴って PML-RAR α という融合遺伝子が形成されることで白血病細胞の分化が障害されており¹⁸⁾、レチノイン酸がこの分化停止を解除して白血球にまで成熟させることが明らかになった。レチノイン酸は細胞の分化を起こす転写活性を回復させる作用¹⁹⁾を持ち、本治療法は分化誘導療法とよばれるが、PML-RAR α を標的とした分子標的療法とも言うこ

とができる。そしてこの分化誘導療法の成功²⁰⁾が分子標的療法への道を開く鍵となった。

3. AML の治療成績

寛解導入療法は可及的すみやかに白血球、血小板、赤血球産生を正常に回復させ寛解状態にすることが長期生存への鍵である。標準的な寛解導入療法は、イダルビシンまたはダウノルビシンにシタラビンを加えた薬剤が用いられる²¹⁾。寛解に到達してもなお体中には多数の白血病細胞が残存するので、さらにこれらを減らすため、地固め療法と呼ばれる治療を 3~4 回繰り返す。残存白血病細胞をできるだけ減らすことが長期治療成績の向上に結びつく。JALSGAML201 プロトコルでは寛解導入療法に異なる薬剤を用いた 2 群とし、地固め療法としては大量シタラビン 3 コース施行群と多剤併用 4 コース施行群との 2 群に分けて成績を比較²²⁾した。寛解率はイダルビシン群、ダウノルビシン群共に約 80%、また地固め療法も大量シタラビン 3 コース群と多剤併用 4 コース群との間には有意差はみられず、寛解に入った人の無病生存率は共に約 40%、生存率は 50~60% であった (Fig. 2)²²⁾。つまり現在の治療では患者の 3 人に 1 人が、化学療法のみで治癒すると考えられる。

治療後の長期生存の可能性を予測する予後因子として、年齢や白血球数、白血病細胞のペルオキシダーゼ陽性率、白血病の病型、全身状態、寛解導入に要した治療回数、染色体異常の種類などがあげられ、これらを点数化して 3 群に分けると、予後はグルー

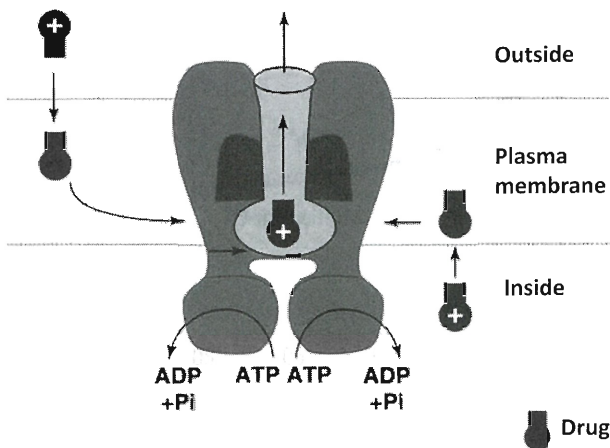


Fig. 3 Structure and function of P-glycoprotein (P-gp) This model shows that the P-gp-mediated efflux of drug substrates can occur at the level of the plasma membrane or from the intracellular compartment. ATP, adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; Pi, inorganic phosphate. (Germann UA³⁸)

によって明らかに異なることが判明²³した。予後因子の中で、最も強く予後と相関するものは白血病細胞の染色体異常で、t(8;21)の転座型白血病などでは予後が良好であるが、複雑な染色体の異常を伴うものは予後不良であり、その他の異常は予後中間群となる²⁴。

最近では染色体異常がない症例でもほとんどの症例で遺伝子異常が認められること²⁵が判明している。遺伝子変異がありながら予後のよい症例としては、*NPM1* 遺伝子の変異^{26,27}や *CEBPA* 遺伝子の変異が知られている。*CEBPA* 遺伝子は骨髄系の転写因子をコードしている遺伝子で、細胞の分化を促進し増殖を抑制する作用を持つ。一方、予後不良にかかわる遺伝子異常としては、*FLT3-ITD* 遺伝子²⁸、*MLL-PTD*²⁹、*BAALC* 遺伝子の過剰発現³⁰、*KIT* 遺伝子の変異、*TET2* 遺伝子の変異などがあげられる。*FLT3-ITD* 遺伝子は白血病細胞の増殖と関連している。染色体異常と遺伝子異常を組み合わせ、AMLの予後を3群に分類するモデルが提唱され、予後中間群は遺伝子異常の種類によって、さらに予後良好群、不良群に細かく分けることができる³¹。予後によって治療法を選択するようになり、より適切な治療法を選択ができるようになった。つまり、年齢が比較的若年で、染色体の検査から予後不良が予測される患者では化学療法に引き続き造血幹細胞移植を考慮する。予後良好が予測される群では、初発寛解時に移植を行うのはかえってリスクが高いとされ、再発

した場合には、再度寛解を導入した後に造血幹細胞移植を行う³¹。今までは中等度の予後が予測される患者については造血幹細胞移植を行うほうがよいか否かは明らかでなかったが、遺伝子検査が普及すれば、より適切な治療法選択ができると思われる。

同種造血幹細胞移植はあらかじめ患者に強力な抗癌薬投与と全身放射線照射を行ったのちにドナーからの造血幹細胞を輸注し、拒絶反応を予防するため免疫抑制剤を投与する。細胞は組織適合性の一致したドナーから採取した骨髄や末梢血または臍帯血を用いる。採取した骨髄などに含まれている造血幹細胞が患者の骨髄に生着し、増殖するまでの約3週間は無菌室で管理する。拒絶反応、感染症などの重篤な合併症発生率が高いため、移植療法選択の適否は疾患の予後との兼ね合いになる。日本におけるHLA一致同胞ドナーからの造血幹細胞移植成績は、第1寛解期で移植を行うと約60%に治癒が期待できるが、第2、第3寛解期での成績は多少であるが低下する³²。非寛解期でも移植を行うことができるが成功率は約20%と低い。

再発・難治性白血病の治療として現在試みられている分子標的療法についてみると、アミノペプチダーゼ阻害薬、トセドスタットは、mTORを抑制し第1相および第2相試験では、27%の症例で芽球の減少が得られたと報告³³されている。チロシンキナーゼ阻害薬であるCEP-701、PKC412は期待されたが、有意な寛解率の増加や生存率の延長をもたらさなかった^{34,35}。一方ヒストンデアセチラーゼ阻害薬であるボリノスタットは抗癌薬と併用すると高い寛解率が得られることが報告³⁶されており、今後効果が期待できる薬剤と思われる。

4. 白血病細胞の薬剤耐性

抗癌薬の効果を左右する原因としては、薬剤の膜蛋白を介する輸送、薬物の代謝、アポトーシス、DNAの修復機構の変化などがあげられ、それらの機序が複数重なって強い耐性が生ずると考えられている。多剤耐性 (multidrug resistance: MDR) とは、ある種類の抗癌薬に耐性になっている細胞は構造の異なる複数の抗癌薬に対しても同時に耐性であることを示し、この原因として最も知られているものとしてP糖蛋白の存在があげられる。Pとは膜の透過性、permeabilityを指し、P糖蛋白 (P-glycoprotein) と名づけられている (Fig. 3)³⁷。

P糖蛋白は細胞膜に存在する蛋白質で、薬剤を細胞外へ放出するポンプとして働くばかりでなく、細

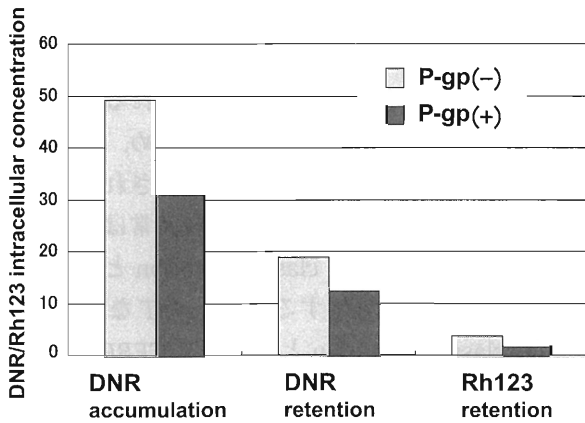


Fig. 4 Intracellular daunorubicin/rhodamine 123 (DNR/Rh123) content in leukemic cells
The intracellular DNR/Rh123 content is significantly lower in P-gp-positive leukemic cells than in P-gp-negative leukemic cells. (Wang YH et al⁴³)

胞表面から中へ入ろうとする薬剤をも捕捉して、細胞内への移行を阻害する機能を有する。P糖蛋白によって排出される薬剤には、アンシラサイクリン系、ビンカアルカロイド系、エポドフィロトキシン系などがある³⁸。アンシラサイクリン系薬物の中でも、ミトキサントロンはP糖蛋白によって排泄されず、また代謝拮抗薬やアルキル化薬もP糖蛋白によって排泄されない。

一方、P糖蛋白は正常組織では肝臓、腎尿管上皮、副腎、胃や腸の粘膜上皮細胞、脳血液関門などに存在し、生理的な機能は有害物質の細胞外への排泄と考えられ、これによって各臓器を毒物から保護する。

P糖蛋白が高く発現しているがんは大腸がん、胃がんなどの消化管癌で、いずれも抗癌薬の効果が低い。またP糖蛋白の発現の低いがんは卵巣がん、乳がん、慢性骨髄性白血病などである。急性白血病ではときに高い発現がみられる。我々の研究では、AMLでは、発症時症例の34%にP糖蛋白が発現している³⁹。P糖蛋白の発現の高い症例は、高齢者白血病、M4、M5などの単球性白血病、CD34やCD7陽性の未分化な白血病、高頻度に急性白血病に移行するハイリスク骨髄異形成症候群、不良な予後と関連する5番や7番の染色体異常を持つ症例などである⁴⁰⁴¹。P糖蛋白発現頻度が低い症例は、小児例、急性リンパ性白血病、M3の急性白血病、その他、良好な予後と関連するとされる染色体異常を有する症例⁴²である。

白血病細胞をダウノルビシンと共に一定時間附置

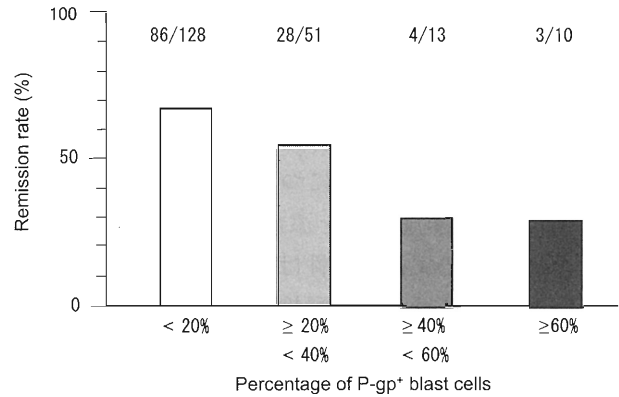


Fig. 5 Remission rate in acute myelogenous leukemia patients with P-gp positivity
The complete remission rates decreased with an increase in the percentage of P-gp positivity. Data listed above the bar indicate the number of patients who achieved remission with the total number of patients. (Motoji T et al⁴⁴)

した後のダウノルビシンの細胞内濃度を測定すると、Fig. 4に示すようにP糖蛋白陽性細胞では陰性細胞に比べてダウノルビシンの細胞内濃度が有意に低値であり、このような抗癌薬の細胞内濃度の低い白血病の症例では、抗癌薬の効果が低いことが推察⁴³される。白血病芽球コロニー法によって、白血病性前駆細胞のダウノルビシンの薬剤感受性を調べると、コロニーを形成する白血病性前駆細胞においてもP糖蛋白陽性白血病細胞では陰性細胞に比較して薬剤感受性が低い⁴³ことが判明した。

P糖蛋白の発現程度と治療成績との関連をみると、完全寛解率はP糖蛋白陰性群で明らかに高く、P糖蛋白発現例では寛解の導入が困難なことが多い³⁹⁴⁰⁴⁴⁴⁵ (Fig. 5)。このことから、成人白血病ではP糖蛋白の存在は寛解導入の難易を左右する強力な因子といえる。急性白血病患者の生存期間についてみると、P糖蛋白発現例では陰性例に比較して有意に短いことも報告⁴⁵されている。急性白血病の再発時の白血病細胞には約半数の症例でP糖蛋白が有意に増加していたが、P糖蛋白の存在程度と治療効果との間に有意な関連は認められず、P糖蛋白のみで再発時の薬剤耐性を説明するのは難しい³⁹。

耐性克服法として最も実用的なのはP糖蛋白と結合して薬剤の排泄を抑制して細胞内の薬剤濃度を高める方法で、代表的な薬剤はシクロスポリンA、MS-209などがあげられる。P糖蛋白の陽性度が高くなると細胞内ダウノルビシンの濃度は低くなるが、

MS-209 を作用させると P 糖蛋白による抗癌薬の排泄がブロックされて細胞内薬剤濃度は高まり、P 糖蛋白陰性細胞と同程度までに薬剤濃度が高くなる⁴³⁾、つまり薬剤耐性が解除されたということが出来る。白血病性前駆細胞についても P 糖蛋白が陽性の症例では耐性克服薬を添加すると、白血病コロニー前駆細胞の薬剤感受性は、P 糖蛋白陰性のそれと同程度までに低下し、耐性克服薬で薬剤耐性を解除することができ、有効な方法と考えられる⁴³⁾。耐性克服方法は *mdr1* アンチセンスによっても、実際の白血病細胞の P 糖蛋白を減少させ、実際の臨床でも有効と期待できる⁴⁶⁾が、臨床使用に関しては白血病細胞への特異性や作用時間、濃度など解決すべき問題が多数存在する。

耐性克服薬と抗癌薬との併用に関する臨床治験の報告では、難治性白血病に抗癌薬と耐性克服薬としてシクロスポリン A を併用すると、寛解率には有意差は認められなかったものの、薬剤不応例が減少し、生存率が非併用群に比較して有意に延長したと報告⁴⁷⁾されている。また無病生存率が有意に長くなったとも報告されているが、期待していたほど顕著ではなかった⁴⁷⁾。効果が不十分であった理由は、抗癌薬の血中濃度が高くなり、骨髄抑制などの副作用が強く発現したためであった。これらの結果を踏まえて抗癌薬の濃度に影響を与えない耐性克服薬の開発が進められている。P 糖蛋白とより親和性の高い新規薬剤であるゾスキダルを用いた臨床治験が始まっており⁴⁸⁾⁴⁹⁾、その結果が期待される。また、P 糖蛋白以外にも ABC トランスポーターの輸送を広く阻害する耐性克服薬が開発されつつある。

再発時の白血病細胞では初発時の白血病細胞に比べて、どのような生物学的な変化が生じているかはまだ明らかにされていない。Topoisomerase II α は切断された DNA の再結合に携わる酵素であるが、再発時の白血病細胞では初発時に比べて発現が増加しており、そのような細胞では DNA 合成期、S 期にある細胞比率が多いことを著者らは報告⁵⁰⁾した。さらに preferentially expressed antigen of melanoma (PRAME) という抗原について siRNA を用いて遺伝子発現を低下させると、増殖力が低下し、アポトーシスが誘導され、S 期細胞比率が減少した⁵¹⁾。これらの結果によると再発時の白血病では初発時の細胞に比べ増殖力がより増強し、より未熟な細胞の性質を示す症例が多く、腫瘍がより進展した状態に移行したと考えられる。最近、白血病の初発時と再発時

の遺伝子変異パターンから、再発時には初発時の遺伝子変異の上に、さらに再発時に特徴的な遺伝子変異がつけ加わったとする報告⁵²⁾が見られる。このような変化が再発時の細胞の増殖力を高め、薬剤耐性にも関与しているのではないかと推測される。

白血病の発症に関与する遺伝子の異常はいくつかの群に分けられている。class I mutation とよばれる細胞増殖の促進に関与する *FLT3*, *cKIT* などの遺伝子変異、class II mutation とよばれる *CEBPA* などの骨髄系細胞への分化を抑制する転写因子の異常があり、白血病発症には、class I と class II mutation が同時に起こることが必要と考えられている。さらに最近では class III 変異として、epigenetic modulation に関与する *TET2* などの遺伝子異常、さらに細胞接着や DNA 修復に関する変異群の関与も考えられ、白血病の発症はより複雑な遺伝子異常により引き起こされることが推測されている⁵³⁾。今後、発症および腫瘍進展の機序が明らかになれば、新たな分子標的療法の可能性があると思われる。

おわりに

いまや急性白血病では、原因となる遺伝子異常が判明し、その病態の本質が明らかになってきた。過去にも慢性骨髄性白血病では白血病細胞に特異な遺伝子が見つかったことを契機に、画期的な分子標的薬が開発されたという経緯がある。今後、急性白血病についても病態の鍵となる特異的な遺伝子異常が明らかになるにつれて、有効性の高い分子標的薬、低分子化合物などの開発が期待される。血液癌の病態の理解は固形癌のそれに先駆けて、また抗癌薬治療の最前線を走ってきた。急性白血病はいまだ難病ではあるが、いずれ内服薬で治療可能な日がくることを期待し、その日の近いことを祈ってやまない。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Buick RN, Till JE, McCulloch EA: Colony assay for proliferative blast cells circulating in myeloblastic leukaemia. *Lancet* 1: 862-863, 1977
- 2) Motoji T, Hoang T, Tritchler D et al: The effect of 5-azacytidine and its analogues on blast cell renewal in acute myeloblastic leukemia. *Blood* 65: 894-901, 1985
- 3) Motoji T, Takanashi M, Fuchinoue M et al: Effect of recombinant GM-CSF and recombinant G-CSF on colony formation of blast progenitors in acute myeloblastic leukemia. *Exp Hematol* 17: 56-60, 1989
- 4) Motoji T, Takanashi M, Masuda M et al: Colony stimulating activities of GM-CSF, G-CSF and IL-3on

- blast progenitors from acute myeloblastic leukemia. *Leukemia lymphoma* **2**: 407-414, 1990
- 5) **Motoji T, Watanabe M, Uzunaki H et al**: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptors on acute myeloblastic leukaemia cells and their relationship with the proliferative response to G-CSF in clonogenic assay. *Br J Haematol* **77**: 54-59, 1991
 - 6) **Motoji T, Mineshima M, Watanabe M et al**: Correlation between the proliferative response to granulocyte colony-stimulating factor and the positivity of transferrin receptor in acute myeloblastic leukemia cells. *J Cell Physiol* **148**: 421-425, 1991
 - 7) **Motoji T, Okada M, Takanashi M et al**: Induction of eosinophilic colonies by interleukin-5 on acute myeloblastic leukaemic cells. *Br J Haematol* **74**: 169-172, 1990
 - 8) **Motoji T, Okada M, Takanashi M et al**: Abolition of suppressive effect of acute myeloid leukemia cells on normal granulocyte-macrophage colony formation induced by interleukin-5 associated with eosinophilic cell induction. *Leukemia Lymphoma* **18**: 171-178, 1995
 - 9) **Motoji T, Hoshino S, Ueda M et al**: Enhanced growth of clonogenic cells from acute myeloblastic leukaemia by erythropoietin. *Br J Haematol* **75**: 60-67, 1990
 - 10) **Motoji T, Takanashi M, Motomura S et al**: Growth stimulatory effect of thrombopoietin on the blast cells of acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* **94**: 513-516, 1996
 - 11) **Okada M, Miyazaki T, Kubota K**: 15/17 translocation in acute promyelocytic leukemia. *Lancet* **1**: 961, 1977
 - 12) **Kaneko Y, Sakurai M**: 15/17 translocation in acute promyelocytic leukemia. *Lancet* **1**: 961, 1977
 - 13) **Rowley JD, Colomb HM, Vardiman J et al**: Further evidence for a non-random chromosomal abnormality in acute promyelocytic leukemia. *Int J Cancer* **20**: 869-872, 1977
 - 14) **Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ**: Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* **77**: 2936-2940, 1980
 - 15) **Breitman TR, Collins SJ, Keene BR**: Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood* **57**: 1000-1004, 1981
 - 16) **Huang ME, Ye YC, Chen SR et al**: Use of all-trans retinoic acid in the treatment in acute promyelocytic leukemia. *Blood* **72**: 567-572, 1988
 - 17) **Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H et al**: A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RAR α transcript after consolidation therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood* **110**: 59-66, 2007
 - 18) **Grignani F, Ferrucci PF, Testa U et al**: The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR α fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell* **74**: 423-431, 1993
 - 19) **Grignani F, De Matteis S, Nervi C et al**: Fusion proteins of the retinoic acid receptor-alpha recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. *Nature* **391**: 815-818, 1998
 - 20) **Degos L, Dombret H, Chomienne C et al**: All-trans-retinoic acid as a differentiation agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* **85**: 2643-2653, 1995
 - 21) **Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM**: Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* **106**: 1154-1163, 2005
 - 22) **Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S et al**: A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML 201 Study. *Blood* **117**: 2366-2372, 2011
 - 23) 栗山一孝, 吉田真一郎, 今西大介ほか: JALSGにおけるAMLの化学療法—スコアリングシステムを用いた予後判定—. *臨血* **39**: 98-102, 1998
 - 24) **Mrózek K, Bloomfield CD**: Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 169-177, 2006
 - 25) **Bullinger L, Döhner K, Bair E et al**: Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* **350**: 1605-1616, 2004
 - 26) **Falini B, Mecucci C, Tiacci E et al; The GIMEMA Acute Leukemia Working Party**: Cytoplasmic Nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Eng J Med* **352**: 254-266, 2005
 - 27) **Döhner K, Schlenk RF, Habdank M et al**: Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* **106**: 3740-3746, 2005
 - 28) **Radmacher MD, Marcucci G, Ruppert AS et al**: Independent confirmation of a prognostic gene-expression signature in adult acute myeloid leukemia with a normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* **108**: 1677-1683, 2006
 - 29) **Döhner K, Tobis K, Ulrich R et al**: Prognostic significance of partial tandem duplications of the MLL gene in adult patients 16 to 60 years old with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm. *J Clin Oncol* **20**: 3254-3261, 2002
 - 30) **Baldus CD, Tanner SM, Ruppert AS et al; BAALC** expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* **102**: 1613-1618, 2003
 - 31) **Patel JP, Gönen M, Figueroa ME et al**: Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* **366**: 1079-1089, 2012
 - 32) 「日本造血細胞移植学会 H24 年度全国調査報告書」

- p98, 日本造血細胞移植学会データセンター (2013)
- 33) **Löwenberg B, Morgan G, Ossenkoppele GJ et al:** Phase I/II clinical study of tosedostat, an inhibitor of aminopeptidases, in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* **28**: 4333–4338, 2010
 - 34) **Levis M, Ravandi F, Wang ES et al:** Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood* **117**: 3294–3301, 2011
 - 35) **Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ et al:** Phase IIB trial of oral midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol* **28**: 4339–4345, 2010
 - 36) **Garcia-Manero G, Tambaro FP, Bekele NB et al:** Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* **30**: 2204–2210, 2012
 - 37) **Juliano RL, Ling V:** A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochem Biophys Acta* **455**: 152–162, 1976
 - 38) **Germann UA:** Molecular analysis of the multidrug transporter. *Cytotechnology* **12**: 33–62, 1993
 - 39) **Motoji T, Motomura S, Wang YH et al:** Clinical significance of P-glycoprotein in acute leukemia and a strategy to overcome drug resistance. *In* *Frontiers in Cancer Research* (Jeffries LP ed), pp 123–151, Nova Science Publishers, New York (2006)
 - 40) **Del Poeta G, Stasi R, Aronica G et al:** Clinical relevance of P-glycoprotein expression in de novo acute myeloid leukemia. *Blood* **87**: 1997–2004, 1996
 - 41) **Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J et al:** Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* **89**: 3323–3329, 1997
 - 42) **Sievers EL, Smith FO, Woods WG et al:** Cell surface expression of the multidrug resistance P-glycoprotein (P-170) as detected by monoclonal antibody MRK-16 in pediatric acute myeloid leukemia fails to define a poor prognostic group: a report from the Childrens Cancer Group. *Leukemia* **9**: 2042–2048, 1995
 - 43) **Wang YH, Motoji T, Motomura S et al:** Recovery of drug sensitivity by MS-209, a new multidrug resistance-reversing agent, on acute myelogenous leukaemic blasts and K562 cells resistance to adriamycin cell line. *Eur J Haematol* **58**: 186–194, 1997
 - 44) **Motoji T, Motomura S, Wang YH:** Multidrug resistance of acute leukemia and a strategy to overcome it. *Int J Hematol* **72**: 418–424, 2000
 - 45) **Campos L, Guyotat D, Archimbaud E et al:** Clinical significance of multidrug resistance P-glycoprotein expression on acute nonlymphoblastic leukemia cells at diagnosis. *Blood* **79**: 473–476, 1992.
 - 46) **Motomura S, Motoji T, Takanashi M et al:** Inhibition of P-glycoprotein and recovery of drug sensitivity of human acute leukemic blast cells by multidrug resistance gene (*mdr1*) antisense oligonucleotides. *Blood* **91**: 3163–3171, 1998
 - 47) **List AF, Kopecky KJ, Willman CL et al:** Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* **98**: 3212–3220, 2001
 - 48) **Lancet JE, Baer MR, Duran GE et al:** A phase I trial of continuous infusion of the multidrug resistance inhibitor zosuquidar with daunorubicin and cytarabine in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* **33**: 1055–1061, 2009
 - 49) **Gerrard G, Payne E, Baker RJ et al:** Clinical effects and P-glycoprotein inhibition in patients with acute myeloid leukemia treated with zosuquidar trihydrochloride, daunorubicin and cytarabine. *Haematologica* **89**: 782–790, 2004
 - 50) **Wang YH, Takanashi M, Tsuji K et al:** Level of DNA topoisomerase II α mRNA predicts the treatment response of relapsed acute leukemic patients. *Leuk Res* **33**: 902–907, 2009
 - 51) **Tanaka N, Wang YH, Shiseki M et al:** Inhibition of PRAME expression causes cell cycle arrest and apoptosis in leukemic cells. *Leuk Res* **35**: 1219–1225, 2011.
 - 52) **Ding L, Ley TJ, Larson DE et al:** Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature* **481**: 506–510, 2012
 - 53) **Thiede C:** Impact of mutational analysis in acute myeloid leukemia. *EHA Hematology Education* **6**: 33–40, 2012
-



泉二登志子 主任教授

略歴

昭和41年 4月 東京女子医科大学入学
 昭和47年 3月 同 卒業
 昭和47年 4月 東京女子医科大学内科系大学院入学
 昭和51年 3月 同 修了医学博士号取得
 昭和51年 4月 東京女子医科大学総合内科助手
 昭和57年 10月 トロント大学オンタリオ癌研究所研究員
 昭和59年 9月 東京女子医科大学総合内科助手
 昭和60年 10月 同 内科1講師

平成 2年 10月 同 血液内科講師
 平成 9年 5月 同 血液内科助教授
 平成16年 4月 同 血液内科主任教授
 平成21年 4月 東京女子医科大学評議員

研究分野

急性白血病の増殖と分化機構に関する研究
 急性白血病における薬剤耐性に関する研究
 骨髄異形成症候群の免疫療法に関する研究

学会

日本血液学会代議員
 日本臨牀血液学会評議員
 日本内科学会代議員
 日本臨牀腫瘍学会代議員

公職歴

厚生労働省疾病・障害認定審査委員（平成17年2月～）
 厚生労働省医薬品副作用被害等救済給付不服申立検討会委員（平成23年8月～）
 国民健康保険診療報酬特別審査委員（平成18年11月～）
 社会保険診療報酬支払基金特別審査委員（平成17年11月～）

他の役職

公益財団法人 アステラス病態代謝研究会理事
 公益財団法人 先進医療研究振興財団選考委員