

難治性疾患克服研究の対象となっている123疾患について

主任研究者；小澤敬也

疾患名；骨髄線維症

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

|   | 時期 及び<br>班長名（当時） | 内容 | 備考 |
|---|------------------|----|----|
| 1 | 該当なし             |    |    |
| 2 |                  |    |    |
| 3 |                  |    |    |

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（2）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

|   | 時期 及び<br>班長名（当時） | 内容 | 備考 |
|---|------------------|----|----|
| 1 | 該当なし             |    |    |
| 2 |                  |    |    |
| 3 |                  |    |    |

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（3）治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

|  | 時期 及び<br>班長名（当時） | 内容 | 備考 |
|--|------------------|----|----|
|  |                  |    |    |

|   |      |  |  |
|---|------|--|--|
| 1 | 該当なし |  |  |
| 2 |      |  |  |
| 3 |      |  |  |

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

|   | 時期 及び<br>班長名(当時) | 内容                          | 備考 |
|---|------------------|-----------------------------|----|
| 1 | 2007年<br>(小澤敬也)  | 蛋白同化ホルモンは、骨髄線維症の貧血に対し有効である。 |    |
| 2 |                  |                             |    |
| 3 |                  |                             |    |

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

|   | 時期 及び<br>班長名(当時) | 内容 | 備考 |
|---|------------------|----|----|
| 1 | 該当なし             |    |    |
| 2 |                  |    |    |
| 3 |                  |    |    |

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

| 時期 | 内容 | 文献 |
|----|----|----|
|    |    |    |

|   |       |  |  |
|---|-------|--|--|
| 1 | 2005年 | 骨髄線維症の30～40%に、サイトカインの細胞内シグナル伝達に必須なチロシンキナーゼであるJAK2に遺伝子変異が生じている。 | Baxter EJ et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase Jak2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 365; 1054, 2005<br>James C et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. Nature 434; 1144, 2005<br>Kralovics R et al. A gain-of-function mutation of Jak2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 352; 1779, 2005<br>Levine RL et al. Activating mutation in the tyrosine kinase Jak2 in polycythemia vera, essential thrombocythaemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell 7; 387, 2005 |
| 2 |       |  |  |
| 3 |       |  |  |

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

|   | 時期    | 内容                                      | 文献  |
|---|-------|---|---|
| 1 | 1995年 | サイトカインの過剰発現によって骨髄線維症が生じることがマウスの実験で示された。 | Yan XQ, et al. Chronic exposure to retroviral vector encoded MGDF(mpl-ligand) induces lineage-specific growth and differentiation of megakaryocytes in mice. Blood 86:4025,1995 |
| 2 | 2003年 | 骨髄線維症が造血幹細胞レベルでの異常であることが示された。           | Reeder TL, et al. Both B and T lymphocytes may be clonally involved in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 101,1981, 2003  |
| 3 |       |   |   |

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

|   | 時期   | 内容 | 文献 |
|---|------|----|----|
| 1 | 該当なし |    |    |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| 2 |  |  |  |
| 3 |  |  |  |

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

|   | 時期    | 内容  | 文献  |
|---|-------|---|---|
| 1 | 2003年 | 少量サリドマイドとステロイド併用が骨髄線維症の貧血などの症状改善に有効である。             | Mesa RA, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisolone for the treatment of myelofibrosis with myeloid mataplasia. Blood 101,2534, 2003 |
| 2 | 2002年 | 少量メルファラン投与が貧血などの症状改善に有効であり、効果のあった症例では生命予後の改善が期待できる。 | Petti MC,et al. Melpharran treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 116,576, 2002  |
| 3 |       |   |   |

ウ その他根本治療の開発についてもの

|   | 時期    | 内容                           | 文献  |
|---|-------|------------------------------|---|
| 1 | 1999年 | 骨髄線維症に対して造血幹細胞移植は根治的治療法になり得る | Guardiola P, et al.:Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: Collaborative study. Blood 93,2831, 1999 |
| 2 |       |                              |   |
| 3 |       |                              |   |

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

|   | 課 題   | 解決の可能性 | 今後の研究スケジュール  |
|---|---|--------|--|
| 1 | JAK2 に遺伝子変異がない症例における原因の解明<br>( JAK-STAT シグナル伝達系構成分子の網羅的検討 ) | 期待できる。 | 本邦症例を集積し、JAK2 に遺伝子変異がない症例において、Jak-Stat シグナル伝達系を構成する分子の遺伝子変異の有無を検討する。 |
| 2 |   |        |  |
| 3 |   |        |  |

#### ( 2 ) 発生機序の解明について

|   | 課 題                            | 解決の可能性 | 今後の研究スケジュール |
|---|--------------------------------|--------|-------------|
| 1 | 上記の検討を行うと発症機序も明らかにできることが期待される。 | 期待される  | 同上          |
| 2 |                                |        |             |
| 3 |                                |        |             |

#### ( 3 ) 治療法 ( 予防法を含む ) の開発

|   | 課 題                            | 解決の可能性     | 今後の研究スケジュール                       |
|---|--------------------------------|------------|-----------------------------------|
| 1 | 上記の検討で明らかにされた遺伝子に対する分子標的治療法の開発 | 可能性が期待される  | まず(1)を行い標的遺伝子を同定する必要がある。          |
| 2 | JAK2 チロシンキナーゼ阻害剤の効果検証          | 可能性が期待される。 | JAK2 遺伝子変異を有するマウスモデルを作成し、動物実験を行う。 |
| 3 |                                |            |                                   |

#### 4 . 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

|   | 重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題                           | 5年以内に解決できる可能性 | 解決不可能な場合の理由               | 左記理由を解決していくスケジュール                 |
|---|---|---------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 1 | サリドマイドやプロテアソームインヒビターによる症状改善の可能性を検討する。               | 不明である。        | 薬剤が保険適応でないため臨床試験を組む必要がある。 | 1施設あたりの症例数は少なく、全国規模の臨床研究を行う必要がある。 |
| 2 | 予後不良因子を持つ症例に対しては造血細胞移植療法が有用と考えられるが適応判定には慎重である必要がある。 | 不明である、        | 症例数が少ないため全国組織での体制が必要であろう  | 研究体制の整備とマンパワーを要する。                |
| 3 | 蛋白同化ホルモン有効性の前向き検討                                   | 可能性が期待される     |                           |                                   |
| 4 |   |               |                           |                                   |
| 5 |   |               |                           |                                   |