——血液幹細胞シリーズ(1)——

真性多血症

☆久保田 一 雄, 田 村 遵 一

倉 林 均, 白 倉 卓 夫

群馬大学医学部附属病院草津分院内科 (主任: 白倉卓夫教授)

(昭和61年10月31日 受付)

1. は じ め に

真性多血症 (polycythemia vera, 以下 PV と略す) は赤血球増多を特徴とする腫瘍性疾患であるが, 赤血球のほかに好中球や血小板などの増多も伴うので, 慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia, 以下 CML と略す), 原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis), 本能性血小板血症 (essential thrombocythemia) などとともに骨髄増殖性疾患 (myeloproliferative disorders) に包括されている。最近の *in vitro* コロニー法を用いた研究^{1,2)} から, これらの疾患は血液幹細胞 (hemopoietic stem cells) の異常によって起こることが明らかにされ, 血液幹細胞病 (hemopoietic stem cell disorders) とも呼ばれている。

本稿ではまず血液幹細胞について簡単に解説した後, 最近の知見をもとに PV について述べることにしたい。

II. 血 液 幹 細 胞

図1に血球の分化の過程を示した。血液細胞はその分化の段階から, 大きく3段階の細胞に分類される。即ち, 多能性血液幹細胞, 前駆細胞及び終末細胞である。通常多能性血液幹細胞と前駆細胞を併わせて広義の血液幹細胞と呼ぶ。多能性血液幹細胞とは次の二つの性質を持っている細胞である。1) 分化・成熟して赤血球, 好中球, 好酸球, 好塩基球 (肥満細胞), 単球 (マクロファージ), T・Bリンパ球, 及び血小板になる能力。2) 未分化のまま自己と同じ細胞を産生する能力。この後者の自己複製能によって血液幹細胞は枯渇しない。つまり正常状態では個体が死に至るまで, 絶え間なく血球産生が続くこと

になる。また最近の研究からこの多能性血液幹細胞も CFU-S-I, CFU-S-II という2段階の細胞に分類されることが解っている。前者は自己複製能とすべての血球に分化する能力を持っているが, 後者は自己複製能はやや減少し, むしろ分化の方向に進む細胞であるが, なお各種の血球に分化する能力を持っている。CFU-Sとは colony-forming unit in spleen (脾コロニー形成細胞) の略で, 致死量の放射線照射をしたマウスに同系のマウスの骨髄または脾細胞を静注すると脾臓に各種の血球から成るコロニーが形成されるが, その基になる細胞のことで, 多能性血液幹細胞と考えられている。

赤芽球コロニー群 (バースト) 形成細胞 (erythroid burst-forming unit, BFU-E), 赤芽球コロニー形成細胞 (erythroid colony-forming unit, CFU-E), 好中球・単球コロニー形成細胞 (neutrophilic granulocyte-monocyte colony-forming cell, GM-CFC), 巨核球コロニー形成細胞 (megakaryocyte colony-forming cell, MEG-CFC) などと名付けられた細胞は *in vitro* コロニー法によって検出, 命名された前駆細胞である。これらの前駆細胞はいずれか1系統の血球に分化することを決定づけられていて (但し, 好中球・単球は例外), 多能性血液幹細胞と異なり, 自己複製能は殆ど無いかあってもごく限られている。

最後が終末細胞で, これは赤血球, 好中球, 血小板などの血球で機能細胞である。これらの血球はそれぞれ寿命を持っているので, 常に新しい血球で置き換わっている。例えば赤血球の寿命は120日なので, 毎日約1%の赤血球が壊れ, 新しく産生された赤血球で補われている。このように正常状態では血球の産生は血液幹細胞の分化・増殖によって恒常的

図1 血液幹細胞の分化

点線内は Multi-CSF (interleukin 3, IL-3) の作用する範囲

CFU-S (CFU-S-I, CFU-S-II) : Colony-forming unit in spleen, 脾コロニー形成細胞

BLAST-CFC : Blast cell colony-forming cell, 芽球コロニー形成細胞

MIX-CFC : Mixed colony-forming cell, 混合コロニー形成細胞

BFU-E : Erythroid burst-forming unit, 赤芽球コロニー群形成細胞

CFU-E : Erythroid colony-forming unit, 赤芽球コロニー形成細胞

GM-CFC : Neutrophilic granulocyte-monocyte (macrophage) colony-forming cell, 好中球・単球 (マクロファージ) コロニー形成細胞

MEG-CFC : Megakaryocyte colony-forming cell, 巨核球コロニー形成細胞

Multi-CSF : Multipotential colony-stimulating factor, 多能性コロニー刺激因子

BPA : Burst-promoting activity, バースト促進活性

Ep : Erythropoietin, エリスロポエチン

GM-CSF (G-CSF, M-CSF) : Neutrophilic granulocyte-monocyte (macrophage) colony-stimulating factor, 好中球・単球 (マクロファージ) コロニー刺激因子

MEG-CSF : Megakaryocyte colony-stimulating factor, 巨核球コロニー刺激因子

Tp : Thrombopoietin, トロンボポエチン

に維持されているが、出血や感染などによって血球に対する要求が高まると、それに応じて赤血球や好中球などが大量に産生される。

この血球産生、即ち血液幹細胞の分化の過程には種々の液性因子の関与が明らかにされている。それらは多能性コロニー刺激因子 (multipotential colony-stimulating factor, Multi-CSF), バースト促進活性 (burst-promoting activity, BPA), エリスロポエチン (erythropoietin, Ep), 好中球・単球コロニー刺激因子 (neutrophilic granulocyte-monocyte

colony-stimulating factor, GM-CSF), 巨核球コロニー刺激因子 (megakaryocyte colony-stimulating factor, MEG-CSF), トロンボポエチン (thrombopoietin, Tp) などと呼ばれ、いずれも分子量15,000~70,000の糖蛋白である。これらの造血刺激因子は現在では生化学的、免疫学的手法を用いて高度に分離、精製され、さらに遺伝子工学の技術によって in vitro で生成された産物が研究や臨床に応用されつつある。これらによって各種造血刺激因子の性状や作用機序が明らかにされ、また各因子の異同につ

いても研究されていて、現在ではマウスでは BPA, GM-CSF の一部, MEG-CSF などは少なくともインターロイキン 3 (interleukin 3, IL-3) と同一の物質と考えられている³⁾。なお血液幹細胞の詳細を知りたい向は著者らの最新の総説を参照していただきたい⁴⁾。

III. 診 断

PV は血液検査で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の増加などから偶然発見されることが多い。赤血球の増多のほかには白血球や血小板などの血液細胞の増加や脾腫が認められることが多く、さらに病気の進行に伴って、髄外造血や骨髓線維化などがみられる。診断は1968年に Polycythemia Vera Study Group によって提唱された診断基準に従えば比較的容易である(表1)⁵⁾。

IV. 病 態

A. PV は血液幹細胞の異常による疾患か?

1976年 Adamson ら⁶⁾ は G-6-PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase) のアイソエンザイムを持つ2例のPVの患者について研究し、本症が血液幹細胞の異常によって起こる疾患であることを証明した。黒人では体細胞のG-6-PDにA, B二つの型のアイソエンザイムを持つ人がいる。この遺伝子座はX染色体上にあり、女性では胚形成の初期に、その一方が無差別的に不活性化される。一度この不活性化が起こると、その細胞とその細胞の孫孫はすべて同一のアイソエンザイム型となる。従って、正常では、A型、B型のアイソエンザイムを持つ細胞が同数存在することになる。もし腫瘍が1個の細胞に起因すれば、その細胞とその腫瘍を形成するすべての細胞は同一型のアイソエンザイムを持つことになるが、これに反して腫瘍化がいくつかの細胞で同時に起これば、腫瘍細胞は2種類の型のアイソエンザイムを種々の比率で持つことになる。

この方法を用いて検討された結果を表2に示した。どちらの症例でも赤血球、好中球、血小板には1種類の型のアイソエンザイムしか検出されなかったが、皮膚及びリンパ球にはA型、B型のアイソエンザイムがほぼ同じ割合で認められた。以上の成績から本症は少なくとも赤血球、好中球、血小板に分化しうる血液幹細胞のレベルで腫瘍化が起こって発症すると考えられる。

表1 真性多血症の診断

次の場合真性多血症と診断する：

1. 瀉血以外の治療を受けていない症例
2. 過去4年以内に診断された症例
3. 次の(1)又は(2)を満たす症例
(1) A1 + A2 + A3
(2) A1 + A2 + カテゴリー-Bから2項目

- カテゴリー-A：A1. 全赤血球量の増加
男 $\geq 36\text{ml/kg}$, 女 $\geq 32\text{ml/kg}$
A2. 正常の動脈血酸素飽和度
 $\geq 92\%$
A3. 脾腫
- カテゴリー-B：B1. 血小板増多
 $>400,000/\text{cumm}$
B2. 白血球増多(発熱, 感染の所見なし)
 $>12,000/\text{cumm}$
B3. 好中球アルカリフォスファターゼスコアの上昇
(発熱, 感染の所見なし)
B4. 血清ビタミン B_{12} と非結合型ビタミン B_{12} 結合能の増加
 $B_{12} > 900\text{pg/ml}$,
 $B_{12}\text{結合能} > 2,200\text{pg/ml}$

文献(5)から作成

表2 皮膚及び血球のG-6-PDアイソエンザイム型の比較

組	織	%A : %B	
		症例1	症例2
皮	膚	55 : 45	55 : 45
リ	ン		55 : 45
パ	球		
赤	血	100 : 0	100 : 0
好	中	100 : 0	100 : 0
血	小	100 : 0	100 : 0
	板		

文献(6)から作成

B. PV では正常の血液幹細胞は残存するか?

やはり血液幹細胞の異常による疾患である CML では治療によって寛解に達すると正常の血液幹細胞(正常クローン)由来の血球が出現するが、PVの末梢血液中には経過中正常クローン由来の血球は検出されない。それではPVでは正常の血液幹細胞は残存しないのだろうか? この問題も前記した in

vitro コロニー法と G-6-PD アイソエンザイムを組み合わせた Prchal and Adamson の研究⁷⁾ によって解決された。

この研究を紹介する前に赤血球の前駆細胞とその分化の調節因子について説明する。図 1 に示したように赤血球の前駆細胞には、BFU-E, CFU-E と名付けられた 2 種類の細胞がある。前者はより未熟な前駆細胞でその分化・増殖には BPA という造血刺激因子が必要である。一方、後者の CFU-E は前赤芽球より 1, 2 段未分化の細胞であり、Ep によってその増殖や、ヘモグロビン合成が調節されている。PV については必ずしも見解は一致していないが、末梢血液で BFU-E, CFU-E, GM-CFC のいずれも増加している⁸⁾。PV で特に興味深い点は in vitro コロニー法で Ep を添加しなくても BFU-E, CFU-E 由来のコロニーが形成されることである。このコロニーのことを内因性コロニー (endogenous colony) と呼ぶが、詳しくは後述する。

Prchal and Adamson⁷⁾ は Ep の濃度を 0 から 10 U/ml まで変えた培養系 (通常の培養は 1-2 U/ml の濃度で行う) で形成される BFU-E 由来のコロニー数と個々のコロニー中の細胞の G-6-PD アイソエンザイム型を調べた。その結果を表 3 に示した。症例 1, 2 の両者で BFU-E 由来のコロニー数は Ep 濃度の上昇に伴って増加した。Ep を添加しない場合はどちらの症例でも G-6-PD アイソエンザイムは A 型であったが、添加する Ep の濃度の上昇に伴って、B 型が出現した。これはおそらく正常クローン由来であると考えられる。前記した理由からこの B 型と同数の A 型の正常クローンもあるはずであるので、例えば、症例 1 の Ep 5 U/ml では、A 型 26 個のうち 10 個は正常クローン由来ということになる。従って、PV では血液幹細胞のレベルでは正常と異常 (PV) のクローンが共存するが、実際末梢血液中には PV クローンしか存在しない⁶⁾。In vivo では何らかの機序で正常の血液幹細胞の分化・増殖が抑制されている可能性が提唱されている。

C. どうして PV クローンは正常クローンより優位に増殖するか？

Singer ら⁹⁾ は G-6-PD アイソエンザイムを持つ前出の 2 例の患者の骨髓細胞中の BFU-E, GM-CFC の細胞回転を調べた。前駆細胞の細胞回転を調べるには、予め細胞を ³H でラベルしたサイミジン (³H-

TdR) と一定時間混和し、よく洗浄し ³H-TdR を除いた後、コロニー形成能を調べる方法 (サイミジン自殺実験, thymidine suicide) が用いられる。DNA 合成期にある細胞は ³H-TdR を細胞中に取り込み、その内部照射によって死滅するので、その差が S 期にある細胞の割合となる。この方法を用いて、正常と PV クローンの各々の BFU-E, GM-CFC について検討したところ、PV の GM-CFC はその 70~80% が S 期にあったが、正常の GM-CFC は殆ど細胞回転に入っていなかった。一方、BFU-E は正常と PV との間に差は認められず、40~70% の細胞が S 期にあることがわかった^{9,10)}。これらの成績から PV の患者では末梢血液中に PV の好中球しか出現しないで、正常のそれが認められない理由はある程度は説明できるが、正常の赤血球が現れない理由は説明できない。PV では赤血球と好中球の産生機構に違いがあることは解ったが、なぜ末梢血液に正常クローン由来の赤血球が出現してこないかは依然謎である。

D. PV ではどうして赤血球だけが優位に増殖するか？

PV と類縁の疾患である CML は、血液幹細胞レベルでは GM-CFC, BFU-E の両者が増加しているが¹¹⁾、臨床的には好中球増多が著明で赤血球増多を伴うことはまれで¹²⁾、むしろ軽度の貧血を認めることが多い。GM-CFC, BFU-E の両者の数が増加しているとはいえ、その程度は圧倒的に GM-CFC のほうが顕著で末梢血液の好中球増多を説明しやすい¹¹⁾。同様に考えると、PV でも血液幹細胞の分化の方向の決定づけに違いがあることが予想される。正常人では赤血球の前駆細胞である BFU-E と好中球 (実際には単球も含まれるが) の前駆細胞である GM-CFC との比率は 1:2~3 位でほぼ一定に保たれている。前出の PV の 2 症例での検討の結果、正常と PV 各々のクローンの BFU-E と GM-CFC との比率はほぼ同じで、正常人のそれと相違ないことが解った¹⁰⁾。その成績からは PV ではどうして赤血球産生だけが亢進しているかは解明できなかったが、少なくとも多能性血液幹細胞が赤血球への分化能しか持たない BFU-E へと分化して行く過程では異常は起こらず、むしろ BFU-E がさらに分化・成熟して行く段階のどこかで何らかの異常が起り、その結果赤血球だけが異常に増加する機序が考えら

れる。

なお、本題からは外れるが、正常状態では多能性血液幹細胞の分化の方向の決定は確率的 (stochastic) であって、造血刺激因子やその他の因子の影響は受けない¹³⁾。出血などで急に著しい貧血が起こった場合、腎から Ep が出て、赤血球産生が高まり、間もなく貧血は改善されるが、この場合多能性血液幹細胞や BFU-E は影響を受けず、Ep に反応して赤血球産生を高めるのは、CFU-E レベルの細胞である。つまり、末梢血液の血球の変化が直接 CFU-E より未分化な血液幹細胞に影響を及ぼして血球産生を促進したり、抑制したりする機構は存在しないようである。

E. PV の赤血球前駆細胞は Ep によって調節されているか？

PV においては当初 Ep 以外の液性造血刺激因子の存在が推定されたが、現在ではこのような因子の存在は否定的で、PV の赤血球産生も正常と同じ Ep によって調節されていることが明らかにされている。ここで前記した内因性コロニーについて詳しく説明する。BFU-E、CFU-E由来のコロニー形成法の詳しい手技については培養の手引書^{14,15)}を参照していただくとして、ここではそのポイントを説明する。一般には骨髓または末梢血液細胞をメチルセルロースを支持体とした培地の中に埋め込み、炭酸ガス培養器中 (温度37°C, 湿度100%) で1～2週間培養すると、赤芽球から成る BFU-E、CFU-E 由来のコロニーが形成される。使用する培地は合成培養液に血清 (普通は胎児牛血清)、牛血清アルブミン、Ep を混和したものである。添加する Ep の濃度は1～2 U/ml で、Ep 無添加では一般にはコロニーは形成されない。

PV の細胞をこの方法で培養すると、Ep 無添加でも BFU-E、CFU-E 由来のコロニーが形成される。勿論、添加する Ep の量を多くするとコロニー数が増加することは前に述べたとおりである (表3)。当初、この事実から PV の赤血球前駆細胞は Ep の調節を受けていないと考えられたが、Zanjani ら¹⁶⁾は培養系に抗 Ep 抗体を加えて PV の細胞を培養すると、内因性コロニーが形成されないことを見だし、Ep 無添加で形成される BFU-E、CFU-E 由来のコロニーは培養に用いる胎児牛血清中に含まれている極めて微量の Ep によって刺激された結果であると報告した。この報告はその後の Casadevall ら¹⁷⁾の胎児牛血清を使用しない無血清培養法を用いた研究で確認された。これらの実験から、PV の赤血球前駆細胞は正常のそれに比べて Ep に対する感受性は少なくとも100倍以上高いことが明らかにされた。臨床的にみると、PV の患者では血清及び尿中の Ep 量は正常以下で、殆ど測定できない場合が多い。その原因は赤血球の増多を腎の受容体が感知し、Ep の産生・分泌が低下するからである。しかし、in vitro と同様 in vivo でも赤血球前駆細胞の Ep に対する感受性が高ければ、血中に存在するごく微量の Ep に反応して赤血球増多が起こる機序が考えられる。また PV は前記したように腫瘍性疾患ではあるが、末梢血液中の赤血球は限りなく増加するわけではないし、またその増殖も正常の Ep によって調節されている点は興味深い。

F. PV の赤血球前駆細胞の Ep に対する感受性は分化のどの段階で決定されるか？

前項で PV の赤血球前駆細胞は Ep に対して正常より高い感受性を示すことを述べた。Ep に対して高い感受性を示す前駆細胞はすべて PV の異常クロー

表3 BFU-E 由来の赤芽球コロニーの中の G-6-PD アイソエンザイム型

エリスロポエチン U/ml	症 例 10 ⁵ 個の骨髓細胞当 りのコロニー数	1 アイソエンザイム* A : B	症 例 10 ⁵ 個の骨髓細胞当 りのコロニー数	2 アイソエンザイム* A : B
0	15	19 : 0	36	27 : 0
0.25	32	21 : 1	75	12 : 0
1	47	28 : 3	115	22 : 1
5	68	26 : 10	156	44 : 2
10			161	30 : 8

* G-6-PD アイソエンザイム型を調べたコロニー数 文献(7)から作成

ンと考えられるが, Ep に対して正常と変わらない反応性を示す前駆細胞も前に述べたようにその殆どは PV クローンであり, 正常の前駆細胞はわずかに残存しているにすぎない。では一体この性質は赤血球の分化のどの段階で決定されるのだろうか。

Cashman ら¹⁸⁾はこの問題を明らかにする目的で以下の実験をした。PV の患者の末梢血液細胞を BFU-E コロニー法で培養し, 培養の途中の 7~9 日目(通常の培養は 14 日間行う)に個々のコロニーを取り出し, それぞれを二つに分け Ep を十分添加した培地(およそ 3 U/ml)(以下 Ep+培地と呼ぶ)と Ep を添加しない培地(<0.01 U/ml)(以下 Ep-培地)でさらに 9 日間培養を続けた後, コロニー数を算定した。これらの二次コロニーの大部分は CFU-E 由来の比較的小さなコロニーである。初め Ep+培地で形成された 109 個のコロニーを調べると, 88 個は Ep+培地でも Ep-培地でも二次コロニーを形成したが, 残りの 21 個は Ep+培地でしかコロニーを形成しなかった。一方, 初め Ep-培地で形成された 27 個のコロニー中 15 個は Ep+培地でも Ep-培地でも二次コロニーを形成したが, 12 個は Ep+培地でしかコロニーを形成しなかった。その結果, PV の BFU-E には 2 種類あって, その大部分は Ep に対して高い感受性を持つ CFU-E と正常と変わらない反応性の CFU-E の両者を産生できるが, 一部は Ep に対して正常と同様の反応性の CFU-E しか産生できないことが解った。また Ep に対して高い感受性を有する BFU-E から正常と同様の反応性の CFU-E も産生されることも明らかにされた。

以上の成績から, Ep に対する感受性は多能性血液幹細胞から BFU-E までの間に決定されるのではなく, それ以後の分化の過程で決定されると考えられる。またこの性質は腫瘍細胞の特徴として新たに獲得されるのではなく, 胎生期の造血機構が再出現する可能性が推定されている。さらにこの Ep に対する感受性がどのような機序で決定されるのか, またそれが腫瘍化とどのようなかわりあいを持っているのかについてはまだ未解明である。最近の癌遺伝子の研究などの進歩は著しく, やがては PV も含めて血液幹細胞病の病態の全容やその発症機序が分子レベルで解明され, 有効な治療法が開発される日もそう遠くはないだろう。

V. お わ り に

最近の血液幹細胞に関する知見をもとにして真性多血症の病態について解説した。

本論文の要旨は第 38 回臨床医学研修会(昭和 61 年 9 月 20 日, 自治医科大学)で発表した。

文 献

- 1) Metcalf, D.: The Hemopoietic Colony Stimulating Factors. Elsevier, Amsterdam, 1984.
- 2) 三浦恭定: 改訂版血液幹細胞. 中外医学社, 東京, 1983.
- 3) Suda, J., Suda, T., Kubota, K., Ihle, J.N., Saito, M., and Miura, Y.: Purified interleukin-3 and erythropoietin support the terminal differentiation of hemopoietic progenitors in serum-free culture. Blood, 67: 1002-1006, 1986.
- 4) 久保田一雄, 三浦恭定: 血液幹細胞の検索法, 臨床検査, 30: 1484-1491, 1986.
- 5) Berlin, N.I.: Diagnosis and classification of the polycythemia. Sem. Hematol., 12: 339-351, 1975.
- 6) Adamson, J.W., Fialkow, P.J., Murphy, S., Prchal, J.F., and Steinmann, L.: Polycythemia vera: Stem-cell and probable clonal origin of the disease. N. Engl. J. Med., 295: 913-916, 1976.
- 7) Prchal, J.F. and Adamson, J.W.: Polycythemia vera. The *in vitro* response of normal and abnormal stem cell lines to erythropoietin. J. Clin. Invest., 61: 1044-1047, 1978.
- 8) Eaves, A.C., Henkelman, D.H., and Eaves, C. J.: Abnormal erythropoiesis in the myeloproliferative disorders: An analysis of underlying cellular and humoral mechanisms. Exp. Hematol., 8: Suppl. 8: 235-247, 1980.
- 9) Singer, J.W., Fialkow, P.J., Adamson, J.W., Steinmann, L., Ernst, C., Murphy, S., and Kopecky, K.J.: Polycythemia vera: Increased expression of normal committed granulocytic stem cells *in vitro* after

- exposure of marrow to tritiated thymidine. J. Clin. Invest., 64 : 1320-1324, 1979.
- 10) Golde, D.W., Hocking, W.G., Koeffler, H.P., and Adamson, J.W. : Polycythemia : Mechanisms and management. Ann. Intern. Med., 95 : 71-87, 1981.
- 11) Kubota, K., Preisler, H.D., Costanzo, C., and Miura, Y. : *In vitro* busulfan sensitivity of granulocyte-macrophage and erythroid progenitor cells in patients with chronic myelogenous leukemia. Cancer Res., 43 : 6090-6093, 1983.
- 12) Kubota, K., Arai, T., Shirakura, T., and Takeda, T. : Erythrocytosis and complex Ph translocation 46,X,Y,t (9 ; 11 ; 22) in a patient with chronic myelogenous leukemia. Cancer Genet. Cytogenet., 24 : 359-362, 1987
- 13) Ogawa, M., Porter, P.N., and Nakahata, T. : Renewal and commitment to differentiation of hemopoietic stem cells (an interpretive review). Blood, 61 : 823-829, 1983.
- 14) Metcalf, D. : Clonal Culture of Hemopoietic Cells : Techniques and Applications, Elsevier. Amsterdam, 1984.
- 15) 三浦恭定 : 血液幹細胞培養法. 中外医学社, 東京, 1986.
- 16) Zanjani, E.D., Lutton, J.D., Hoffman, R., and Wasserman, L.R. : Erythroid colony formation by polycythemia vera bone marrow *in vitro* : Dependence on erythropoietin. J. Clin. Invest., 59 : 841-848, 1977.
- 17) Casadevall, N., Vainchenker, W., Lacombe, C., Vinci, G., Chapman, J., Breton-Gorius, J., and Varet, B. : Erythroid progenitors in polycythemia vera : Demonstration of their hypersensitivity to erythropoietin using serum free cultures. Blood, 59 : 447-451, 1982.
- 18) Cashman, J., Henkelman, D., Humphries, K., Eaves, C., and Eaves, A. : Individual BFU-E in polycythemia vera produce both erythropoietin dependent and independent progeny. Blood, 61 : 876-884, 1983.

REVIEW : POLYCYTHEMIA VERA

KAZUO KUBOTA, JUN'ICHI TAMURA, HITOSHI KURABAYASHI,
AND TAKUO SHIRAKURA

Department of Medicine, Kusatsu Branch Hospital,
Gunma University School of Medicine, Kusatsu, Gunma 377-17
(Director : Professor Takuo Shirakura)