



Title	造血亢進時出現する短命赤血球の生成と崩壊
Author(s)	垣下, 栄三
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28916
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	垣 下 栄 三 かぎ した えい ぞう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 8 8 3 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 3 月 28 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	造血亢進時出現する短命赤血球の生成と崩壊
論文審査委員	(主査) 教 授 阿 部 裕 (副査) 教 授 西 川 光 夫 教 授 岡 野 錦 弥

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

特殊な血液疾患を除けば造血の亢進，低下にかかわらず，赤血球生成は常に一定の赤芽球成熟階梯を経て，最成熟赤芽球の脱核により網赤血球が形成され，これが連続的に正赤血球，次いで老熟赤血球になり崩壊すると考えられている。然るに網赤血球分利の動態より溶血性疾患以外にも短命な一連の赤血球系列の存在が想定される。幹細胞又は原赤芽球刺激により一過性に出現する幼若赤血球が，短命な赤血球系列を形成する事を産生と崩壊の面より検討する。

〔方法ならびに成績〕

A) 瀉血反応時に於ける骨髓赤芽球の数量的分析

2.5kg 前後の家兎に瀉血条件（耳朶より 20ml/kg 体重の瀉血）を付与し，瀉血後一定時に両下肢を灌流，末梢血を除去した後骨髓をとり出し，一定量より Schneider 法に準じ DNA 量を定量，一部を圧挫標本とし，May-Giemsa 染色を施した後赤芽球を Weicker に準じた核径計測により K_2 より $K_{1/8}$ まで 5 群に分画し，各分画の絶対量を DNA 量より算定，その推移を経目的に観察した。瀉血後初期反応として K_2 K_1 が著増し，3～4 日目の中期には $K_{1/2}$ 後期には $K_{1/4}$ $K_{1/8}$ のゆるやかな増加が認められた。しかし成熟赤芽球である $K_{1/8}$ は K_2 K_1 の反応する初期に減少， $K_{1/4}$ も軽増後一時減少が見られ，これら赤芽球の脱核游出が推定される。網赤血球が赤芽球と正赤血球の中間に介在する新生赤血球とすれば，網赤血球分利は $K_{1/8}$ の増加に引続き起る筈であるが，実際には何れもそれより早期の 3～4 日目に認められた。永井等により網赤血球分利期に於ける網赤血球の分類で初期に大型及び成熟型網赤血球，中期に幼若網赤血球，後期に成熟型網赤血球を見ると報告されているが，大型網赤球，及び幼若網赤球の増加期と上述の K_1 $K_{1/2}$ $K_{1/4}$ の増加期が，ほぼ対応する事よりそれぞれの網赤血球形成は正常と異なる赤芽球分化によると考えられる。

B) ^{51}Cr 又は DF^{32}P 標識法による網赤血球分利期赤血球の平均寿命

かかる異常系路を経た新生赤血球の存在する網赤血球分利期の赤血球平均寿命を Birkeland に準じた $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ の *in vitro* 標識 Bove に準じた DF^{32}P の *in vivo* 標識により測定した。 ^{51}Cr 法では健常家兎赤血球の生物学的半減期が約15日であるに対し、網赤血球分利期のそれは約9日と著明な短縮を示し、又 DF^{32}P 法でも同様短縮を認めたがその消失曲線は早期の急激な減衰とそれに続く正常消失を示した。即ち網赤血球分利期には貯溜ないし崩壊により早期に末梢血中より消失する一群の異常赤血球の存在が示唆される。

C) Bilirubin 産生より見た赤血球寿命

1) 瀉血反応時の Bilirubin 産生の解析

網赤血球分利期の標識赤血球の一部が、早期に末梢血中より消失する事実は従来信じられて来た Crosby 等の言う脾臓における貯溜及び成熟ではなく、崩壊によるものと予想し新生赤血球の血色素崩壊を Bilirubin にて観察した。

220gr 前後の純系雄性 SD ラットに胆管瘻を作成し、可及的全胆汁を採集する。胆汁中 Bilirubin 定量は Diazo 反応 Bilirubin 抽出は Ostrow-Hammker 法、 ^{14}C Count は gas flow counter にて計測した。胆管瘻形成ラットを対照群と瀉血群 (1.5ml/100gr 体重瀉血) に分け、それぞれ Glycine 2- ^{14}C 10 μC /100gr 体重及び $^{59}\text{FeCl}_3$ 10 μC で二重標識し、末梢赤血球鉄利用率、胆汁中標識 Bilirubin 量を経日的に追跡した。鉄利用率曲線は瀉血群で異常赤血球の存在を示唆する如く早期に特異な波動を示し、Bilirubin S. A 及び総排泄標識 Bilirubin 量は瀉血群では対照に比し初日より常に高値を示した。剔脾胆管瘻形成ラットに同様瀉血条件を付与した場合には、総排泄標識 Bilirubin 量は上述瀉血群に比し減少するが、Bilirubin S. A は瀉血群と同程度の高値を示した。この成績は剔脾動物では脾における標識赤血球の崩壊が消失する事並びに末梢血に到達した後の赤血球崩壊を示すものである。更に Bilirubin S. A が瀉血群同様高値を維持する事は新生赤血球の崩壊が、脾以外の RES 臓器においても同様に行なわれている事を示すものである。

2) 標識赤血球に由来する Bilirubin 生成

瀉血ラットに直接 Glycine 2- ^{14}C を注入した場合、Shunt Bilirubin、髄内無効造血の影響を考慮に入れる必要があり、更に明確に末梢幼若赤血球の崩壊を示す為 *in vivo* で健常及び瀉血ラットに Glycine 2- ^{14}C 200 μC 投与、健常状態及び網赤血球増多時の新生赤血球を標識しそれぞれを他の胆管瘻ラットに輸血した。正常赤血球注入例では標識 Bilirubin は終始低値に留まったが、網赤血球増多血注入例では初期より標識 Bilirubin は高値を示し3~6日にかけて山を形成した。即ち幼若赤血球が循環血中において早期に崩壊する事を明らかにし得た。

〔総括〕

- 1) 瀉血反応時骨髓赤芽球核径計測及び DNA 量より算出した各分画の絶対量の経日的変動より異常造血経路及びそれぞれ由来する異常赤血球の存在が示唆された。
- 2) 瀉血条件を付与した胆管瘻形成ラットに Glycine 2- ^{14}C を投与すると対照に比し常に排泄標識 Bilirubin 量が高値を示す事より末梢血中での幼若赤血球崩壊が窺われた。

- 3) 剔脾胆管瘻形成ラットに瀉血条件を付与した場合 Bilirubin S. A は高値を示すが、総排泄標識 Bilirubin 量は増加しない事より脾以外の RES 臓器でも幼若赤血球を含めた赤血球崩壊が行なわれる事を示した。
- 4) 胆管瘻形成ラットに網赤血球増多時の標識新生赤血球を輸血すると早期に標識 Bilirubin の著増を認め末梢循環血中での幼若赤血球崩壊を証明した。即ち造血亢進時には一過性に末梢血中に短命な異常赤血球系列の出現する事を示した。

論文の結果審査の要旨

従来健常状態では赤血球生成は常に一定の赤芽球成熟階梯を経て進行し、最成熟階梯である正染性赤芽球の脱核により網赤血球が形成され、これが連続的に正赤血球となり一定の寿命を終えて崩壊して行くと考えられていた。然るに造血の刺激状態では網赤血球分利という極めて特異な現象が見られ、この際一部ではあるが、末梢赤血球数の増加に貢献する事なく消失して行く異常細胞系列の存在が最近推測されているが、未だにその確証はない。著者はこれ等の点を解明するために網赤血球の生成を赤芽球 compartment の推移から検討し、その崩壊を血色素由来の bilirubin の動態から実証しようとした。まず瀉血反応時における骨髓赤芽球各 compartment の絶対量を核経計測と DNA 量測定より概算し、その経日的推移を検討し、瀉血後初期反応として K_1 K_2 の著増、3～4日目の中期に $K_{1/2}$ 後期には $K_{1/4}$ $K_{1/8}$ が増加するという成績を得たが、成熟型である $K_{1/8}$ あるいは $K_{1/4}$ は初期より中期にかけて一過性に減少し、これら赤芽球の脱核游出を推測した。しかし網赤血球分利には $K_{1/4}$ $K_{1/8}$ の増加以前に、又赤芽球全成熟時間を充分経る事なく、既に見られる事から更に幼若赤芽球からも直接網赤血球が形成されることを推測した。この事は大型ないし幼若型網赤血球の出現が $K_1 \sim K_{1/2}$ の反応期と対応することからも支持される様である。かかる時期の赤血球の寿命を DF ^{32}P 標識法で測定、その減衰曲線より異なった寿命を示す2種類以上の細胞系列の存在を示し、又鉄利用率曲線の解析からも早期消失する細胞群を指摘した。しかし末梢血における標識赤血球の早期消失のみでは脾での貯溜か、崩壊かを決定出来ず、著者は更に赤血球崩壊を Hb 由来の bilirubin より検討した。即ち胆管瘻形成ラットに瀉血条件を賦与し glycine 2- ^{14}C を投与、胆汁中 bilirubin 比放射能 (S·A) 総標識 bilirubin count (total cpm) を測定し、正常に比し、瀉血群では S·A, total cpm 共に高値を示し、剔脾ラットでは S·A は瀉血条件のみの場合と同様高値であったが、total cpm は明らかに低下し、これは剔脾により、脾での赤血球崩壊のなくなった為であり、S·A が変化しないのは新生赤血球の崩壊が脾以外の RES で同様に行なわれていることを示した。更に健常及び網赤血球分利の新生赤血球を in vivo で glycine 2- ^{14}C を以って標識し、それぞれの標識赤血球を胆管瘻ラットに輸血した所、網赤血球増多血輸血例は対照と異なり、輸血後3～6日目に胆汁中に大量の count を認め新生後早期に崩壊する一連の赤血球群が存在することを実証した。要之、造血亢進時には幼若な赤芽球階梯から大網赤血球幼若網赤血球が形成され、これらの一部は新生後間もなく、RES の関与により特異的に崩壊することを示したものである。

この成績により従来信じられて来た網赤血球分利の意義は今後修正されるべきであると考えらる。