

| | |
|--------------|---|
| Title | The effect of 12 - 0 - tetradecanoylphorbol - 13 - acetate (TPA) on leukemic cells from chronic B cell leukemia |
| Author(s) | 徳嶺, 進洋 |
| Citation | |
| Issue Date | |
| Text Version | none |
| URL | http://hdl.handle.net/11094/36890 |
| DOI | |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

| | | | | |
|---------|--|---------|---------|---------|
| 氏名・(本籍) | とく 徳 | みね 嶺 | ゆき 進 | ひろ 洋 |
| 学位の種類 | 医 | 学 | 博 | 士 |
| 学位記番号 | 第 | 8887 | 号 | |
| 学位授与の日付 | 平成元年11月9日 | | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 | | | |
| 学位論文題目 | The effect of 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) on leukemic cells from chronic B cell leukemia (12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) の慢性型B細胞性白血病細胞に対する効果) | | | |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 木谷 照夫 | | | |
| | (副査) 教授 濱岡 利之 教授 北村 幸彦 | | | |

論文内容の要旨

〔目的〕

B細胞分化からみると各種慢性型B細胞性白血病細胞は表面形質等の研究により B-chronic lymphocytic leukemia (CLL), CLLの経過中 prolymphocytoid cell の出現をみる CLL in prolymphocytoid transformation (CLL-PLT), B-prolymphocytic leukemia (PLL), 特異な毛髪状細胞突起を有する白血病細胞からなる hairy cell leukemia (HCL), plasma cell leukemia という順に分化度を位置付ける考えが一般的である。本研究はこれらの白血病細胞に分化誘導物質12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) を添加し、その分化誘導の態度から、このような位置付けが妥当なものであるか否かを検討したものである。

〔方法〕

材料: CLL 9例, CLL-PLT 3例, PLL 4例, HCL 11例, lymphosarcoma cell leukemia (LSCL) 4例, Waldenström macroglobulinemia 1例, plasma cell leukemia (PCL) 1例, および健康人6例より末梢血単核球分画 (PBMC) を分離した。また、健康人2例で非貧食性、T細胞除去末梢血単核球の検討を行った。

TPAによる分化誘導: PBMCを15%FCS加RPMI 1640液に浮遊しTPA100ng/mlを添加して4日間培養し形態変化、培養dishへの付着、細胞質内免疫グロブリン (cIg)の検出、細胞化学的検索を行った。即ち、付着細胞の比率 (% adherence), 細長い突起を伸ばす独特の形態変化を示す細胞の比率 (% spreading) を算出し、付着細胞、非付着細胞の標本はそれぞれ May-Grünwald-Giemsa 染色で形態を観察した。組織化学は peroxidase, naphthol-ASD-chloroacetate esterase, α -naphthyl

butyrate esterase, PAS, acid phosphatase (AP), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) を検索した。cIg は蛍光抗体直接法を用い、免疫組織化学によるB細胞の同定は avidin-biotin peroxidase complex 法によりモノクローナル抗体B 1 (CD20) の染色を行った。

〔成績〕

CLLでは大多数の例(8/9例)において、白血病細胞がTPA添加により活性化リンパ球ないし形質細胞様の形態変化を生じた。一方、HCL例は11例全例で白血病細胞はガラス面に付着し細長い突起を伸ばす独特の形態変化(spreading)を示した。このspreadingはTPA添加後短時間で始まり、2-3日後にその比率がpeakに達した。HCL以外にCLL 1/9例、CLL-PLT 2/3例でspreadingがみられた。

cIgはCLL 2例で培養前より陽性、他はTPA添加で陽性化をみた。一方、HCLでは全例cIgは陽性化しなかった。spreadしたCLL-PLT 2例中1例は培養前よりcIg陽性、1例はcIgが陽性化しなかった。spreadしなかったCLL-PLTはcIgの陽性化をみた。PLLは1例で培養前より陽性、2例で陽性化した。LSCLは1例で培養前より陽性、1例が陽性化した。

細胞化学ではAPおよびTRAP活性が検索したCLL、CLL-PLT、PLL、HCLのいずれの例においてもTPA添加後著明に増強をみた。これは白血病細胞の種類に関係のないTPAによる非特異的な反応と考えられる。

正常B細胞中にもTPA添加でspreadingの形態変化をするものがあるか否かについて検討した。健康人2例の非貧血性、T細胞除去末梢血単核球のTPA添加で付着細胞中にspreading cellが各々6.0%、13.6%みられた。spreading cellがB細胞であることを確認するためB 1抗原またはcIgを検索した。spreading cell中のB 1陽性細胞は、それぞれ13.3%、38.2%であり、一方cIg陽性細胞は17.9%、7.4%であった。

〔総括〕

慢性型B細胞性白血病細胞にTPAを添加したところ、症例により細長い細胞突起を伸ばす独特の形態変化(spreading)とcIgの陽性化という全く異なる反応を示した。この2つの指標により白血病細胞はspread+cIg- (CLL-PLT 1例, HCL), spread+cIg+ (CLL 1例, CLL-PLT 1例), spread-cIg+ (大部分のCLL, CLL-PLT 1例, PLL) の3群に分かれた。B細胞分化の従来の概念のようにこれらの慢性型B細胞性白血病細胞が1系列の分化をすれば未熟なCLL細胞はTPA添加によりHCL細胞の段階を経て形質細胞へと分化しなければならない。しかしCLL細胞ではHCL細胞類似の毛髪様突起の出現はなく、かつHCL細胞のTPA添加でみられるspreadingの形態変化も形質細胞への分化の途中には認められない。一方CLLとは対照的にHCL細胞のTPA添加では活発なIg産生をおこなう形質細胞への分化を認めない。これらの現象を細胞分化と白血病病型という立場で合理的に説明するためには、慢性型B細胞性白血病群を1系列のB細胞分化経路に位置付けることは困難である。以上の成績を説明するため、私はこれらの白血病がspreadingとcIgからみた上記3群で示される複数のB細胞分化系列上にあるという仮説を提唱した。

正常末梢血B細胞分画のTPA刺激でspreading cellの出現がみられるので、この形態変化は腫瘍化

によるものではない。

論文の審査結果の要旨

本研究は各種の慢性型B細胞性白血病細胞に、分化誘導物質T P Aを添加し、その分化誘導の態度から、これらの白血病細胞のB細胞分化段階における位置付けを検討したものである。白血病細胞は症例により細長い突起を伸ばす独特の形態変化 (spreading) と細胞質内免疫グロブリンの陽性化という点で異なる反応を示し、この2つの指標により3系に分かれることを明かにした。spreading は正常B細胞分画をT P Aで刺激すると出現するので、この形態変化は腫瘍化によるものではない。以上の成績をB細胞分化と白血病病型との関連という観点で合理的に説明するため、慢性型B細胞性白血病が上記3系で示される複数のB細胞分化系列上にあるという仮説を提唱した。本研究は血液腫瘍学のみならず、B細胞分化を考える上で示唆に富む成績であり、学位に値する論文と考える。