



Title	In vivo and in vitro expression of myeloid antigens on B-lineage acute lymphoblastic leukemia cells
Author(s)	原, 純一
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37720
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、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	はら 原 純一
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 9963 号
学位授与年月日	平成3年12月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	In vivo and in vitro expression of myeloid antigens on B-lineage acute lymphoblastic leukemia cells (in vivo 及び in vitro におけるB細胞系急性白血病細胞の骨髓系抗原の発現)
論文審査委員	(主査) 教授 岡田伸太郎 (副査) 教授 木谷 照夫 教授 濱岡 利三

論文内容の要旨

〔目的〕

小児急性リンパ性白血病(ALL)は、T細胞、B細胞とB前駆細胞由来に分類される。そのうちB前駆細胞ALL(B-precursor ALL)は表面抗原の発現形式に基づき、分化段階の早期に属するものから順にGroup I(CD19⁺)、Group II(CD19⁺、CD10⁺)、Group III(CD19⁺、CD10⁺、CD20⁺)の3群に分けられる。しかし、近年CD13を主とした骨髓系抗原がB-precursor ALLの一部の症例で表出されていることが明らかとなり、成人例ではこのような症例の予後が不良であることが報告されている。我々は本研究において小児B細胞系ALLでの骨髓系抗原の表出の頻度、並びに骨髓系抗原の誘導能とその機序をあきらかにするためにフローサイトメトリー(Facs)による2color解析を用いて43例の小児B細胞系ALLにおける骨髓系抗原の表出を検索し、うち29例において短期培養を行い骨髓系抗原の誘導を試みた。

〔方法〕

- 対象症例：1988年9月より1989年11月の間に当科にてphenotypeの解析を行った初発例及び再発例43例を対象とした。うちわけはB-precursor ALL 38例、B-ALL 5例であった。同様に対照として9例の急性非リンパ性白血病(ANLL)例も用いた。
- 表面抗原の解析：骨髓または末梢血より比重遠心法により単核球を分離し、FITCまたはPEで標識されたモノクローナル抗体で染色後、Facscanにて2color解析を行った。骨髓系抗原(CD33, CD13, CD14)の発現は、混入正常細胞の影響を除くため、すべてのB細胞系ALLに表出さ

れている CD19 陽性細胞についてのみ検討し、20%以上の腫瘍細胞に発現されている場合に陽性と判定した。

3. 細胞培養：10% 牛胎児血清（FCS）添加 RPMI1640 培養液中で $2 \times 10^6 / \text{ml}$ の細胞密度で 2～3 日間の短期培養を行い、骨髓系抗原の誘導を検討した。

〔成 績〕

1. 骨髓系抗原の表出：CD33, CD13, CD14 はそれぞれ、21%, 15%, 17%の症例で発現されていたが、CD33 は未分化な B 細胞系 ALL (Group I ALL) で、CD14 は分化した B 細胞系 ALL (Group III ALL, B-ALL) でより高頻度に表出されていた。
2. 短期培養による骨髓系抗原の誘導：CD33 陽性であった 6 例では培養により陽性率は低下し、CD33 の誘導は 1 例でのみ認めた。CD13 は陰性であった 29 例中 21 例で誘導がみられ、培養前より陽性であった 4 例中 3 例で培養により CD13 の陽性率は上昇した。CD14 は 25 例中 3 例で誘導されたのみであった。
3. TPA の骨髓系抗原誘導への影響： $1.6 \times 10^{-8} \text{ M}$ の TPA 添加培養を行ったが 9 例中 3 例で CD33 の誘導の増強がみられた。TPA 無添加で CD13 の誘導のみられた 10 例中 8 例で TPA 添加により CD13 の誘導は抑制された。対照的に AML の 9 例全例では CD13 の誘導は TPA 添加により増強された。CD14 は検討した 11 例中 1 例で TPA 添加により誘導された。
4. CD13 誘導の機序：CD13 が誘導された 3 例で 4 日間の培養を行い、CD13 の発現を経時的に検討した。培養開始 24 時間後には CD13 の誘導がすでに観察され、2～4 日後にプラトードに達した。また 3 例において培養液中に 10% FCS を添加した場合としなかった場合で培養 2 日後に検討したが、FCS の有無は CD13 の誘導に影響を与えるなかった。CD13 の誘導における新たな蛋白の産生の関与をあきらかにするために、4 例でサイクロヘキシミド ($15 \mu\text{g} / \text{ml}$) 添加の CD13 の誘導におよぼす影響を検討したが、1 例では CD13 の誘導は完全に抑制され、3 例では部分的に抑制された。

〔総 括〕

1. 43 例の B 細胞系 ALL における骨髓系抗原の発現は、CD33 が未分化型、CD14 が分化型に、より高頻度に発現されていた。
2. 2～3 日間の短期培養で 29 例中 21 例で CD13 の誘導を認めた。
3. ANLL では TPA により CD13 の発現の増強がみられたのに対し、B 細胞系 ALL では TPA は CD13 の誘導を抑制し、これら 2 群の白血病細胞での CD13 の発現機構が異なることが示唆された。
4. CD13 の誘導には 2～3 日間を要し、蛋白合成阻害剤であるサイクロヘキシミドによりその発現が抑制されたことにより、CD13 の細胞表面上での誘導には細胞内 CD13 蛋白の表面への移動だけではなく、新たな蛋白の合成が必要であることが示唆された。また、CD13 の誘導は FCS の刺激によるものではなかった。

論文審査の結果の要旨

本論文は、B細胞及びB前駆細胞由来の小児急性リンパ性白血病（それぞれB-ALLとB-precursor ALL）における骨髓系抗原の発現頻度、in vitroにおける誘導能並びに骨髓系抗原の一種であるCD13の誘導の機序についてフローサイトメトリーによる2カラー解析を用いて検討したものである。43例の小児B細胞系ALL（B-precursor ALL 38例、B-ALL 5例）を対象として検討し、CD33、CD13、CD14はそれぞれ21%，15%，17%の症例で発現され、そのうちCD33は最も未分化なB細胞系ALLで、CD14は分化したALLでそれぞれ高頻度に発現されていることを示している。またこれら43例のうち29例で短期培養後の骨髓系抗原の発現を検討しているが、他の骨髓系抗原とは異なり72%もの症例でCD13が誘導されることを明らかにしており、これらの知見は従来の報告にはないものである。さらにCD13の発現は骨髓性白血病ではTPAで増強されるのに対し、B細胞系白血病では逆に抑制され、これら2群の白血病細胞でのCD13抗原の発現機構が異なること、CD13の誘導には2～3日間を要し新たな蛋白合成が必要なことなどを詳細な検討のうえに述べている。以上のように本論文には独自性及び新たな知見が含まれており、学位論文の価値があるものと考えられる。