

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37720">https://hdl.handle.net/11094/37720</a>
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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>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	原 純 一
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 9 9 6 3 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<sup>+</sup>)、Group II (CD19<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>)、Group III (CD19<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>) 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 2 color 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〕

1. 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。
2. 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、Facsanにて 2 color 解析を行った。骨髓系抗原 (CD 33, 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い場合で培養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）における骨髄系抗原の発現頻度、in vitro における誘導能並びに骨髄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髄系抗原の発現を検討しているが、他の骨髄系抗原とは異なり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の発現は骨髄性白血病では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。