

Title	Clinical significance of CD7-positive stem-cell leukemia : a distinct subtype of mixed lineage leukemia
Author(s)	八木, 啓子
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37770
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、 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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	八木啓子
博士の専攻分野 の名称	博士（医学）
学位記番号	第 9965 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	Clinical significance of CD7-positive stem-cell leukemia: a distinct subtype of mixed lineage leukemia (CD7 陽性 stem cell leukemia)
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〕

細胞分化のある段階で凍結した細胞の clonal expansion と考えられていた白血病の中に、最近 2 つ以上の lineage 関連形質を有するものの存在が明らかになってきた。このような白血病は報告者によりその定義と名称に混乱がみられる。我々は 2 つ以上の lineage 関連形質を有する白血病を広義の mixed lineage leukemia (MLL) と定義し、その細胞分化面を中心に分類、整理を試みた。我々の分類によると MLL の大部分は特定の lineage へと分化し、かつ他の lineage 関連抗原を発現している (Type I MLL)。しかし phenotype, genotype の検索ではその細胞起源の同定が困難な群 (Type II MLL) が存在する。この群は共通の臨床的特徴を有しており、極めて予後不良である。従って Type II MLL の特徴を詳細に検討することは临床上重要な意味を持つと考え以下の検討を行った。

〔方法〕

対象は広義 MLL と診断した 43 例中 Type II MLL と診断した 10 例である。この 10 例の臨床的特徴、白血病細胞の細胞化学、染色体および電顕血小板ペルオキシダーゼ (PPO) を検討した。またこれらの症例の骨髄および末梢血より単核球を分離し、以下の方法で検討を行った。

- 1) 表面形質：直接蛍光染色による 2 カラー分析および単一モノクローナル抗体による間接蛍光染色を行った。分析は全てフローサイトメトリー (FACScan) によった。
- 2) 遺伝形質：高分子 DNA を抽出後 JH, C β , J γ , TCR δ (MH6, cDNA, H5) probes を使用して Southern blot 法で免疫グロブリン (Ig) H 鎖, T 細胞抗原受容体 (TCR) β , γ , δ 鎖の再構成を

検討した。また細胞質内RNAを抽出後、CD3-*r* probe を用いて Northern blot 法でその転写の有無を検討した。

- 3) 細胞培養：腫瘍細胞を 10^6 /mlの濃度で 1.6×10^{-8} M TPA添加あるいは無添加のRPMI 1640培養液中で48時間培養後、表面形質の変化を上記の方法で検討した。

〔結果〕

- 1) 臨床像：年齢は3例が2歳以下、6例が10歳以上と、幼児あるいは年長児が多かった。初診時白血球数は $3 \times 10^3 \sim 294 \times 10^3 / \mu\text{l}$ で、うち6例は $30 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 以上であった。3例で縦隔腫瘤、9例で肝脾腫あるいはリンパ節腫大を認めた。治療に対する反応は、寛解導入療法を施行した9例中5例に寛解が得られたがうち3例は1年以内に再発をきたした。初期治療で寛解の得られなかった4例中2例は早期に死亡し、他の2例はその後の治療で寛解が得られた。2年以上の長期寛解を維持しているのはわずか1例、生存例はわずか4例である。
- 2) 細胞化学、PPO、染色体：2例でミエロペルオキシダーゼ（MPO）染色が陽性だったが、陽性率は25%以下と低率であった。PPOは検索した3例中1例で20%の細胞に陽性であった。染色体は8例で多彩な異常がみられた。3例で11番、4例で7番染色体の異常があり、うち2例は7 monosomyであった。21 trisomyが2例でみられた。
- 3) 表面形質：CD7は全例で陽性、HLA-DRは9例、CD34は8例中5例で陽性だった。CD2あるいはCD5は7例、CD13あるいはCD33は7例で、CD19は4例で発現していた。即ちT系と骨髄系関連抗原を同時に発現している例は4例、T系とB系関連抗原の同時発現は3例でみられた。CD41は3例で、CD56は1例で陽性であった。
- 4) 遺伝形質：7例ではIg、TCR遺伝子は全て胎児型であった。2例ではTCR δ 鎖のみ、1例はTCR γ 、 δ 鎖の再構成がみられた。CD3-*r*の転写は検索した8例中5例でみられた。
- 5) 細胞培養：MPO染色陽性、T系と骨髄系抗原の発現、CD3-*r*の転写を有し同一細胞起源をもつと考えられる2例で、TPA添加培養後の形質の変化は対照的だった。1例では培養後CD7の発現が低下し、CD13の発現が誘導された。この変化はCD7陽性のAMLの症例でみられた変化と同様であった。一方他の1例ではCD7の発現は低下せず、CD13の発現も誘導されなかった。これは骨髄系マーカーを発現しているT-ALLでみられた変化と同様であった。T、B両者のマーカーを発現していた1例では、培養後CD19の発現は変化がなかったが、CD5の発現が誘導された。CD41の発現がみられた2例ではTPA無添加培養後CD41の発現率が増加し、この2例中1例でPPOが陽性であることを考え合わせると、巨核芽球系への分化能を有すると考えられた。

〔総括〕

Type II MLL 白血病細胞は細胞分化面からは多彩で、幹細胞に近い未熟な細胞と考えられる。しかし臨床的には共通の所見をもち、極めて予後不良であることから、1つの疾患群として取り扱い、骨髄移植を含めた強力な治療が必要である。

論文審査の結果の要旨

2つ以上の lineage 関連形質を有する白血病は、その名称、臨床的意義に混乱がみられる。そこで本研究では、まず mixed lineage leukemia (MLL) を細胞分化面、臨床的特徴から分類、整理を試みた。その結果、特殊な染色体異常を有する群、2個以上のクローンを有する群を除くと小児MLLは特定の lineage に分化した細胞由来と非常に未分化な細胞由来に分かれた。分化した細胞由来の MLL についてはその発生頻度も高く、臨床上的意義は今後の検討が必要である。未分化な細胞由来の症例において今回細胞の表面形質、遺伝形質、in vitro での分化能、臨床所見等多彩な検討を加えた結果、従来より小児リンパ性白血病での予後不良因子と言われている臨床的特徴を有し、治療に対する反応は極めて不良であった。またその細胞は表面形質、遺伝形質から細胞分化の初期段階の特徴をもち、in vitro では多彩な分化能を有することから非常に未熟な細胞であり、stem cell に近い細胞と考えられた。小児白血病の治療を行う上で従来の分類に当てはまらないこのような疾患群の存在を知ることは重要であり、その特徴を明らかにしたことは正確な診断を行う上で意味をもつと考えられる。