

Title	Hairy Cells from Hairy Cell Leukemia Patients Presenting with Pronounced Polyclonal Hypergammaglobulinemia Secrete a Factor Enhancing IgG Synthesis
Author(s)	中村, 善尚
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38606">https://hdl.handle.net/11094/38606</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	なかむらよし 中村善尚
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 8 7 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 5 年 7 月 1 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	Hairy Cells from Hairy Cell Leukemia Patients Presenting with Pronounced Polyclonal Hypergammaglobulinemia Secrete a Factor Enhancing IgG Synthesis (著明なポリクロナール高 $\gamma$ グロブリン血症を伴う Hairy Cell Leukemia 患者の腫瘍細胞より分泌される IgG 産生増強因子)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木谷 照夫  (副査) 教 授 岸本 忠三 教 授 濱岡 利之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目 的]

慢性型 B 細胞性リンパ性白血病である Hairy Cell Leukemia (HCL) の中には、感染症や膠原病の合併を認めないにも関わらず血清 IgG 値が30g/l以上の著明なポリクロナール高 $\gamma$ グロブリン血症(「高 $\gamma$ 」)を示す患者が存在する。これら患者の血清 IgG は HCL の血液学的所見の悪化に伴い増加し、寛解により正常化する。そこで Hairy Cell (HC) の「高 $\gamma$ 」発現に関する役割を *in vitro* で検討した。

#### [方 法]

- 1) 対象：臨床所見、末梢血中の HC の存在、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ活性、細胞表面形質より HCL と診断した患者の中「高 $\gamma$ 」を伴う 2 例及び「高 $\gamma$ 」を伴わない 2 例について検討した。
- 2) HC 培養上清 (HCCM) の作製：HCL 患者末梢血より精製された HC ( $2 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ) を 10% FCS 加 RPMI1640 にて培養、2 日後上清を得た。
- 3) IgG 産生量の測定：正常人末梢血より分離された細胞 ( $1 - 2 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ) に HCCM を添加し 7-10 日間培養。培養上清中に分泌された IgG の濃度を不溶化抗 Ig 抗体 (MARCELLA 30, 大日本製薬) を用い酵素抗体法にて測定した。
- 4) B 細胞増殖因子 (BCGF) 活性と IL-1 及び IL-6 の濃度の測定：正常 B 細胞を抗 IgM 抗体の存在下に HCCM 添加もしくは無添加にて培養、 $^3\text{H}$ -Thymidine の摂取量で BCGF 活性を測定した。IL-1 $\alpha$  は MARCELLA 10 (大日本製薬)、IL-1 $\beta$  は IL-1 $\beta$  ELISA Kit (大塚製薬)、IL-6 は Quantikine Human IL-6 Immunoassay (R&D Systems) を用いて測定した。
- 5) HCCM の精製：TSK-Gel 3000SW カラム(東洋ソーダ)にて High pressure liquid chromatography(HPLC) を行った。

#### [成 績]

- 1) HCCM による IgG 産生増強作用：正常人末梢血単核球 (MNC) を HCCM 存在下或いは非存在下に培養すると、

培養上清中の IgG 濃度は「高 $\gamma$ 」を伴う患者よりの HCCM 添加群において濃度依存性に増加した。「高 $\gamma$ 」を伴わない患者よりの HCCM は IgG 産生に影響を与えなかった。

- 2) IgG 産生増強作用の T 細胞依存性：MNC より単球を除去しても HCCM の添加により IgG 産生は増加するが、T 細胞の除去ではその作用は消失した。正常人末梢血より精製された B 細胞と T 細胞を再構成した系と 0.4  $\mu$ m の孔を有する膜で分離した系を用いての HCCM の IgG 産生増強作用の検討では、再構成した系のみ上清中の IgG 濃度が増加した。MNC の Anti-CD3 単クローン抗体 (OKT3 mAb, Ortho Diagnostic Systems) 或いは Anti-HLA-DR mAb (clone L243, Becton Dickinson) 存在下の培養では HCCM の IgG 産生増強作用は消失した。
- 3) HCCM の BCGF 活性と IL-1 及び IL-6 の濃度：HCCM に BCGF 活性は認めなかった。HCCM 中の IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 濃度は検索された範囲内で全て測定感度以下であった。
- 4) IgG 産生増強因子の分子量：HCCM を HPLC にて分離後、各分画における IgG 産生増強作用を検討したところ分子量にして約 5 - 8 kDa の部位にのみその活性を認めた。

#### [総括]

「高 $\gamma$ 」を伴う HCL 患者の HC は IgG 産生を促進する分子量にして約 5 - 8 kDa の液性因子を分泌し、その作用は T 細胞依存性であることが示唆される。この T 細胞要求性は T 細胞よりの可溶性因子で置換不可能であり、B 細胞と T 細胞の接合が必要と考えられ、それには T 細胞受容体/CD3 複合体と MHC class II 抗原の関与が想定される。この因子は HCL における「高 $\gamma$ 」の発現に重要な役割を担っていると思われる。

### 論文審査の結果の要旨

Hairy cell leukemia の中には原因不明のポリクロナール高 $\gamma$ グロブリン血症を伴う患者が存在する。本論文は、これら患者より得られた腫瘍細胞の培養上清が正常単核球の IgG 産生を濃度依存性に促進することを示したものである。この培養上清による IgG 産生促進には T 細胞受容体/CD3 複合体と MHC class II 分子が関与すると思われる T 細胞と B 細胞の接合が必要であることも判明した。また、この活性は培養上清の分子量にして約 5 - 8 kDa の部位にのみにおいて認められ、腫瘍細胞より分泌される IgG 産生増強因子は IgG 合成に関与するとされる既知の cytokine と分子量において異なることを示唆した。以上の事実は、Hairy cell leukemia 患者におけるポリクロナール高 $\gamma$ グロブリン血症の成因の解明上及び、B 細胞の分化の解析上重要な知見であり、博士学位論文に値すると考える。