



Title	B細胞腫瘍におけるc-fgrの発現 : とくに hairy cell leukemia について
Author(s)	西森, 義高
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39677">https://hdl.handle.net/11094/39677</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">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	にし もり よし たか 西 森 義 高
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 5 8 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 8 年 3 月 25 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	B細胞腫瘍における c-fgr の発現：とくに hairy cell leukemia について
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木谷 照夫  (副査) 教 授 秋山 徹 教 授 青笹 克之

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

c-fgr 遺伝子は単球系の細胞に強く発現され、その分化や機能発現に関与することが示唆されているが、その本来の機能は未だ明らかでない。c-fgr 遺伝子は当初、単球系細胞で特異的に発現していると考えられていたが、E B 株化 B 細胞でも弱い発現がみられまた、E V ウイルス非感染の慢性リンパ性白血病 (C L L) 細胞でも発現が報告されている。特殊な慢性型のリンパ性白血病の 1 病型と考えられている Hairy cell leukemia (H C L) は、B 細胞性格を示すが、単球類似の細胞性格を合わせ持つことが知られており、また典型例、日本型、前リンパ球型の 3 亜型が知られている。本研究では、このような H C L をはじめ種々の B 細胞腫瘍において c-fgr 蛋白の発現を検索し、腫瘍病型ならびに B 細胞分化との関連において検討を行った。また単球、顆粒球系細胞の分化とともに c-fgr の発現が変化することが知られているが、H C L 細胞においても類似の現象が認められるか否かを種々の物質による刺激実験を行って検討した。

### 【方法ならびに成績】

症例は B 細胞腫瘍 27 例：H C L 10 例 (Japanese Variant (J V) 4 例, Typical 5 例, Prolymphocytic Variant (P L V) 1 例), C L L 5 例, Acute lymphocytic leukemia (A L L) 3 例, Mantle cell lymphoma (M C L) 3 例, Follicular lymphoma (F L) 2 例, E B V (-) Burkitt's lymphoma 2 例, Myeloma 2 例。なお急性単球性白血病および E B V-transformed lymphoblastoid cell line についても検討した。患者末梢血、胸水より細胞を採取した。混入する単球をほぼ完全に除去し、腫瘍細胞の割合が少ないものについては、FACStar (Becton Dickinson) を用い、sorting により腫瘍細胞を分画した。c-fgr の発現は、p58<sup>c-fgr</sup> 特異単クローン抗体と<sup>125</sup>I 標識 2 次抗体を用いてウェスタンブロット法により検討した。p58<sup>c-fgr</sup> を強制発現させた F 8 細胞を、陽性コントロールに用いその発現と各検体における発現を比較した。Typical H C L 5 例における p58<sup>c-fgr</sup> の発現は、対照に用いた c-fgr 発現が高いとされる急性単球性白血病 (A M o L) に近い発現を示した。Typical H C L 中の汎血球減少症を示した 3 例にのみ、抗 p58<sup>c-fgr</sup> 抗体により 58kd 以外に 50kd にもバンドが検出された。H C L-J V 4 例では発現のやや低い例を認めたが Typical H C L との間に有意な差は認められず、H C L-P L V 1 例における発現も J V と変わらなかった。C L L では 5 例全例に p58<sup>c-fgr</sup> の発現を認めたが、その発現の程度は H C L に比し有意に弱かった。その他の B 細胞性腫瘍における c-fgr の発現は、M C L 3 例において極わずかに発現が認められたほかには A L L,

Burkitt's lymphoma, FL, myeloma, では全く認められなかった。HCL細胞におけるc-fgr DNAのサザンブロット解析では再構成は見られず、ノーザンブロット解析ではc-fgr 特異的2.6kbのmRNAと3.5kbのprecursor mRNAが検出された。HCLとCLLの腫瘍細胞で12-o-tetradecanoyl-phorbol-13acetate (TPA) 刺激がp58<sup>c-fgr</sup>の発現に変化を及ぼすかどうかを検討した。HCLのp58<sup>c-fgr</sup>の発現の強さに変化は認められないが、CLLでは2例中1例で24時間後よりp58<sup>c-fgr</sup>が増強するという変化を認めた。

aggregati Ig, Staphylo-coccus aureus Cowon I (SAC), M-CSFによる刺激では全く変化が認められなかった。

#### 【総括】

単球的細胞性格を示すHCLは、c-fgrの発現においても高い発現がみられた。HCLは欧米型典型例(Typical), 日本型亜型(Japanese Variant), 前リンパ球亜型(Prolymphocytic Variant)の3つの亜型が区別される。この中でTypical例の細胞が最も単球的性格が強いが、3亜型間では発現の程度には差はみられなかった。しかし、B細胞腫瘍の中ではこれらのHCL群にその発現がもっとも高く、この成績はこれらが一連の疾患であることを支持する。最近、c-fgrはマウス脾臓のB細胞や、ヒトリンパ節のmantle zone B細胞にも発現することが報告され、これらの知見からB細胞腫瘍におけるc-fgrの発現は、その腫瘍化よりは細胞分化あるいは活性化に関連すると考えられる。p58<sup>c-fgr</sup>の発現は未分化B細胞とされるALLに全くみられず、B細胞の最終分化段階とされる形質細胞の腫瘍であるmyelomaも発現を欠いていた。FLはfollicular center cell (FCC)由来の腫瘍とされるが、myeloma同様c-fgrの発現はみられず、この成績は、形質細胞がFCCから分化するという最近の報告と矛盾しない。一方、多くの研究者はその免疫形質からHCLをB細胞分化の後期(pre-plasma cell stage)に位置づけている。しかし、この説からするとHCLにおけるc-fgrの強い発現を説明しにくい。HCLをTPAその他で刺激してもc-fgrの発現に変化は見られなかった。これらの成績およびHCLが他の成熟型B細胞白血病と異なってTPAの刺激で免疫グロブリン産生細胞に分化せず、fibroblast様の形態変化を示すという知見から、HCLは通常のIg産生細胞とは別の方向へ分化もしくは活性化された細胞であることが強く示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

c-fgr遺伝子は単球系の細胞に強く発現され、また近年B細胞慢性リンパ性白血病(CLL)細胞にも発現が報告されたが、その意義は未だ明らかでない。本研究は、単球性格も合わせ持つhairy cell leukemia(HCL)をはじめ種々のB細胞腫瘍におけるc-fgr蛋白の発現を検索し、腫瘍病型ならびにB細胞分化との関連を検討したものである。HCLは3亜型が区別されるが、そのいずれにも他のB細胞腫瘍に比し著しく高いc-fgrの発現が見いだされた。この成績はHCL細胞におけるc-fgrの強い発現をはじめて示すとともに、3亜型が一連の疾患であることを支持するものである。また、c-fgrは未分化B細胞に対応する急性リンパ性白血病に発現がみられず、より成熟したCLLやマントル細胞リンパ腫で比較的弱く発現し、B細胞の最終分化段階とされる形質細胞の腫瘍である骨髄腫では発現を欠いていたことから、c-fgrがB細胞分化に関連して発現することを示唆しているが、HCLの成績はこの分化の上に位置付けることが困難である。

以上の成績はB細胞におけるc-fgrの発現の意義を考える上で、また未だ不明であるHCLの細胞起源を考える上でも有意義なもので、学位に値する研究であると考えられる。