

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏 名 正田絵里子

本研究は慢性骨髄単球性白血病 (CMML) 由来の細胞の分化能や機能について調べることにより、正常の血球分化モデルとの差異を解析する試みとして行われたもので、下記の結果を得ている。

1. CMML 患者より分離した単球 (Mo) は Fc γ レセプター III がほとんど発現していない。またコロニー刺激因子 (M-CSF) で誘導したマクロファージ (M Φ) も Fc γ レセプター III の発現は認められないことがわかった。また CMML-Mo はコロニー刺激因子による M Φ および多核巨細胞への成熟は、正常 Mo と比べて完全ではなかった。しかし樹状細胞への分化は正常とほぼ同じことが示された。
2. CMML-M Φ は Fc γ レセプターが不完全にもかかわらず、この Fc γ レセプターを介する貪食は正常と変わりなかった。これは Fc γ レセプターの相互の役割を示唆するものと考えられた。また CMML-Mo/M Φ においては感染防御に対して重要なエフェクター分子の活性酸素 (O_2^-) の産生は、PMA や zymosan 刺激では正常 Mo/M Φ より低下していた。これが CMML の易感染性の原因のひとつであることが示された。しかし O_2^- 産生にかかわる NADPH oxidase を構成する細胞内蛋白 p47phox、p67phox は正常および CMML の Mo/M Φ で検出され、 O_2^- 産生障害は他の分子の欠損や活性化シグナルの異常が考えられた。

3. 正常 Mo はその約 3 分の 1 が CD2⁺で樹状細胞に分化することが知られているが、CMML-Mo はそのほとんどが CD2⁺で樹状細胞の前駆細胞ととらえることができた。
4. CMML を 4 検体調べたが、上記 1.2.3 については同様の結果が得られた。
5. CMML から白血病化した白血病細胞は CD34⁺で、正常 CD34⁺細胞と同様の方法つまり GM-CSF と TNF α を添加することにより樹状細胞へ誘導された。誘導された樹状細胞は正常 CD34⁺細胞から誘導した樹状細胞と表面抗原や T 細胞刺激活性化能は同じだった。
6. 用いた白血病細胞をストローマ細胞と共培養することで、細胞株を樹立した。樹立した細胞株は、もとの白血病細胞と表面抗原は少し違うが同様の方法で樹状細胞へ誘導された。得られた樹状細胞はその表面抗原や T 細胞刺激活性化能は、もとの白血病細胞と同じだった。この細胞株は、CD34⁺樹状細胞前駆細胞の細胞株として最初の報告になる

以上、本論文は慢性骨髄単球性白血病の単球・マクロファージ系の分化や機能について正常との差異を明らかにした。また CD34⁺白血病細胞から細胞株を樹立し、これは CD34⁺樹状細胞前駆細胞の細胞株として世界で初めての報告になる。本研究は血球分化とくにマクロファージ・樹状細胞分化の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。