

氏名	服部俊夫 はつとりとしお
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第576号
学位授与の日付	昭和56年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	ヒト免疫担当細胞系腫瘍細胞の表面マーカーおよび機能的解析に関する研究

論文調査委員 教授 花岡正男 教授 内野治人 教授 日沼頼夫

論文内容の要旨

マウスにおいてはそのT細胞の種々のサブセットあるいはそれらより産生される種々の可溶性因子が、Ia 亜領域や免疫グロブリンの重鎖の可変部 (V_H) を含みまたその標的細胞が、 V_H に対する抗イデオタイプ抗体を有しているらしいことが明らかにされてきた。

ヒトにおいてもリンパ球上の種々なマーカーがその機能との関連で報告されてきた。私はヒトリンパ球の機能を解析する上で、ある種のサブセットのモノクローナルな細胞増殖と考えられるリンパ性白血病細胞が有用と考え、その表面マーカーおよび正常リンパ球のポークウィードマイトゲン(PWM) 刺激によるB細胞分化能におよぼす影響を観察した。

ヒトの HLA-DR 領域はマウスの Ia 領域と相同と考えられ、初期にはこの領域に存在する抗原は経産婦血清により検出され、様々なハプロタイプの存在が示唆されたが、これらの共通抗原が異種血清を用いて認識されるようになり、Human B lymphocyte antigens (HLA) あるいは Ia 様抗原と名付けられた。この抗原はB細胞、単球のみならず正常あるいは活性化T細胞上にも検出されその機能との関係が注目された。一方ヒトT細胞上に IgG の Fc 部分に対するリセプター (Fc γ) を有するT細胞 (Tr) と IgM のそれに対するリセプター (Fc μ) を有するT細胞 (T_μ) が存在し T_γ は PWM による抗体産生系に抑制的に働き、 T_μ は同じ系に補助能を発揮することが認められていた。そこで私は以前より PWN による正常B細胞分化能に抑制的に働くことが知られている成人T細胞性白血病 (ATL) 細胞の表面マーカーとその機能との相関を検討した症例は9例 (男5女4) でありうち5例が九州出身者であった。皮疹は4例肝腫は6例脾腫は1例リンパ腫は全例に認められた。 T_γ 、 T_μ 例は各一例存在した。HLA を有した例は4例であった。 T_γ 、 T_μ 例はともに HLA を有していた。機能的検討では、正常人末梢血リンパ球に ATL 細胞を種々の比で加え PWM とともに7日間培養し胞体内に免疫グロブリン(Ig) を有する細胞数を直接蛍光抗体法で算定した。別々に培養した時に生ずる胞体内 Ig 保有細胞数の和を予想値とし、混合培養した時に生ずる胞体内 Ig 保有細胞数を観察値とし、予想値に対する観察値の割合でその機能を論じた。

HBLA 陽性群は全例が PWM 刺激による正常 B 細胞分化能を抑制し HBLA の存在と ATL 細胞の抑制能の強い相関が示唆された。しかしながら HBLA が陰性でも抑制能をもつ ATL 細胞が 2 例存在した。HBLA 陽性 ATL 細胞と陰性で抑制をもつ ATL 細胞はその抑制能の程度に明らかな差は認められなかった。ATL 細胞が抗原性からは末梢血 T 細胞由来と考えられるのにも拘らず Fc リセプターを大部分が有せず、半数に HBLA が認められることにより、末梢血 T 細胞が腫瘍化の過程で何らかの原因により活性化され、Fc リセプターを消失し HBLA を表現すると思われた。一方種々の成熟段階におけるヒトの B 細胞系腫瘍細胞のマーカーを検討した。ヒト B 細胞型慢性白血病細胞は、正常 B 細胞では検出が困難な Fc μ リセプターが容易に検出され Fc γ リセプター、HBLA、表面 Ig とともに形質細胞に成熟する過程で消失していく事実を報告した。

このようにヒト免疫担当細胞由来の白血病細胞の解析は腫瘍細胞であるという限界を持ちながらも ATL 細胞はヒト DR 亜領域の解明の手がかりを与え、B 細胞系腫瘍細胞はその分化成熟の抑制機構を解明する上で重要な臨床材料となりうることを示唆した。

論文審査の結果の要旨

ヒトリンパ球の表面マーカーと機能との関連性を明らかにするため、リンパ球サブセットの単クローン性増殖と考えられるリンパ性白血病細胞を用い、腫瘍細胞の性格およびその起原を検索した。すなわち、抑制性 T 細胞の性格を有する成人 T 細胞性白血病 adult T-cell Leukemia (ATL) 細胞および種々の分化段階から由来する B 細胞系白血病細胞のマーカーとその機能を検討した。ATL 細胞の大部分は Fcr, Fc μ リセプターを欠き、その半数が Human B lymphocyte antigen (HBLA) を有し、本抗原保有 ATL 細胞の全例が Pokeweed mitogen 刺激による正常 B 細胞分化能を抑制することをみいだした。これらの事実は HBLA 陽性ヒト T 細胞が抑制能をもつこと、および、ATL 細胞は、何らかの原因により活性化された T リンパ球が Fcr, Fc μ リセプターを失い、HBLA を表現し、腫瘍化にいたることを推測させた。また B 細胞系腫瘍細胞は、より成熟したものは種々のマーカーを保有せず分化、成熟にこれらのマーカーが必要であることを示唆した。

以上の研究は免疫血液学の解明に貢献し、造血臓器腫瘍の診療に寄与するところが多い。

したがって本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。