

## (1)

氏名(生年月日)	タカ ナシ ミ ノ コ 高 梨 美 乃 子
本 籍	
学 位 の 種 類	医学博士
学位授与の番号	甲第159号
学位授与の日付	昭和61年4月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	急性骨髄性白血病における芽球コロニー形成に対する各種遺伝子組み換え型 インターフェロンの影響
論文審査委員	(主査) 教授 滝沢 敬夫 (副査) 教授 吉岡 守正, 教授 丸山 勝一

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 研究目的

インターフェロン(IFN)は抗ウイルス作用とともに抗腫瘍作用を有することが報告されて以来, 抗腫瘍剤として期待されるようになった。ごく最近になり,  $\alpha$ ,  $\beta$ および $\gamma$ 型の遺伝子組み換え型IFN (recombinant IFN: rIFN) が作製されるようになった。一方, 白血病芽球コロニー法によりヒト白血病性幹細胞の測定が可能となったため, 各種rIFNの白血病細胞の増殖能に与える影響を白血病芽球コロニー法を用いて明らかにすることを目的とした。

## 方法

1. 9例の急性骨髄性白血病患者の末梢血より白血病細胞を分離し, コロニー形成刺激因子とともにメチルセルロース中に埋め込み7日間培養し白血病性幹細胞(L-CFU)由来の白血病芽球コロニー形成を観察した(PE1)。この培養系に $\alpha$ ,  $\beta$ または $\gamma$ 型IFNを添加してその影響を検討した。7日目にコロニー構成細胞を洗浄後再培養し, そのコロニー形成(secondary plating efficiency, PE2)を白血病細胞の自己再生能の指標とした。

2. 正常志願者より骨髓液を採取し, 分離した単核細胞をL-CFUと同じ条件で培養し, 正常顆粒球系前駆細胞(CFU-C)由来のコロニー形成を調べた。各種rIFNのCFU-Cに対する影響を調べ, L-CFUに与える影響と比較検討した。

3. L-CFUの培養7日目の細胞について細胞表面形質および形態を観察し, rIFN添加群と無添加対照群

とを比較した。

## 結果

1. L-CFUに対する $\alpha$ ,  $\beta$ および $\gamma$ 型IFNの作用

(1) PE1:  $\alpha$ ,  $\beta$ および $\gamma$ 型rIFNはそれぞれL-CFUを濃度依存性に抑制した。3,000u/mlの濃度で $\gamma$ 型rIFNは, $\alpha$ ,  $\beta$ 型に比して抑制が有意に軽度であった。単クローン性抗 $\alpha$ 型rIFN抗体により $\alpha$ 型rIFNのコロニー形成抑制作用は完全に中和された。

(2) PE2: 白血病患者9例のうち3例でPE2を認めた。いずれもrIFNにより濃度依存性に抑制され, 各種rIFN間には有意差を認めなかった。

2. CFU-Cに対するrIFNの作用

3例にてCFU-Cを行った。いずれも各種rIFNにより濃度依存性に抑制されたが, $\gamma$ 型rIFNは, $\alpha$ ,  $\beta$ 型に比して有意に抑制が軽度であった。各種rIFNにより, CFU-CとL-CFUは同程度に抑制され, 有意差は認められなかった。

3. 細胞表面形質および形態

rIFN添加群と無添加群との間には大きな差異を認めなかった。

## 考察

$\alpha$ ,  $\beta$ および $\gamma$ 型rIFNは9例全例でL-CFUを濃度依存性に抑制した。このことはいずれのrIFNも抗白血病剤として用いることができる可能性を示した。各種rIFNの比較では $\alpha$ ,  $\beta$ も $\gamma$ 型との間には有意差を認め,  $\gamma$ 型rIFNは高濃度にしても抑制は軽度であった。これは, いくつかの細胞株でIFN receptorは $\alpha$ ,

$\beta$  共通のものとして  $\gamma$  型 rIFN のものの 2 者があると報告されており、L-CFU でも 2 種の特異的 receptor がある可能性がある。

L-CFU の PE2 もまた濃度依存性に抑制されたことより、rIFN は白血病細胞の自己再生能を抑制したと考えられる。他の抗腫瘍剤では不変またはむしろ増加することが報告されており、この IFN の PE2 抑制は IFN に特異的なことと思われる。PE2 が低値の例では寛解率が高く生存期間が長いことが報告されており、rIFN 添加で PE2 が低下してきたことは、化学療法に IFN を併用することで白血病患者の生存期間を延長させられる可能性も考えられ興味深い。

各種 rIFN は CFU-C を濃度依存性に抑制した。L-CFU と CFU-C との抑制率に有意差を認めなかつ

たことは rIFN を臨床的に用いる場合、骨髄抑制が起こりうることを示唆する。

#### 結語

1.  $\alpha$ ,  $\beta$  および  $\gamma$  型 rIFN は濃度依存性に L-CFU を抑制した。さらに白血病性幹細胞の自己再生能 (PE2) をも抑制した。したがって、急性骨髄性白血病の治療に極めて有効であると考えられる。

2.  $\gamma$  型 rIFN による L-CFU の抑制は他のそれに比し軽度であった。

3. rIFN は CFU-C を濃度依存性に抑制した。CFU-C と L-CFU とでは抑制率に有意差を認めなかったことから臨床的に rIFN を使用する際には、骨髄抑制のおこる可能性がある。

4. rIFN による分化誘導は認められなかった。

## 論文審査の要旨

本研究は  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  型の recombinant インターフェロン (rIFN) が白血病性幹細胞を濃度依存性に抑制し、さらに白血病幹細胞の自己再生能をも抑制することを明らかにしたものである。しかも  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  各型の作用効果についても比較検討を行っており、学術上価値ある論文と認める。

#### 主論文公表誌

急性骨髄性白血病における芽球コロニー形成に対する各種遺伝子組み換え型インターフェロンの影響  
東京女子医科大学雑誌 第56巻 第6号  
484~490頁 (昭和61年6月25日発行)

#### 副論文公表誌

- 1) Neoplastic angioendotheliosis with B lymphocyte markers on neoplastic cells: a case report (腫瘍細胞が B リンパ球形質をもつ neoplastic angioendotheliosis の 1 例)  
Jpn J Cancer Res (Gann) 76 (3) 208~212 (1985)

- 2) 糖尿病性ケトアシドーシスを呈したダウン症候群の 1 例  
糖尿病 28 (6) 769~774 (1985)
- 3) 血液系悪性腫瘍の治療経過中に発症したヘルペスウイルス群感染症に対するアシクロビル静注の治療効果の検討  
薬理と治療 11 (7) 2590~2592 (1983)