

(61)

氏名(生年月日)	ミ 三	ウラ 浦	ケン 健	ジュ 寿
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1308号			
学位授与の日付	平成4年9月18日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	<b>Stimulatory effect of tumor necrosis factor-<math>\alpha</math> on the growth of CMK,  a human megakaryoblastic leukemia cell line</b> (腫瘍壊死因子によるヒト巨核芽球性白血病細胞株 CMK の増殖促進)			
論文審査委員	(主査) 教授 溝口 秀昭			
	(副査) 教授 高桑 雄一, 串田つゆ香			

### 論文内容の要旨

#### 目的

腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )は、多様な生物活性を有しており、ある種の造血細胞の分化増殖にも影響をおよぼすことが知られている。本研究では、ヒト巨核芽球性白血病細胞株 CMK(以下 CMK 細胞)に対する TNF- $\alpha$  の作用を明らかにすることを目的とした。

#### 方法

CMK 細胞の増殖する TNF- $\alpha$  の作用を、<sup>3</sup>H-チミジン取り込み法を用いて検討した。TNF- $\alpha$  に対する特異的レセプターの存在は<sup>125</sup>I 標識 TNF- $\alpha$  を用いた Scatchard 解析により、また、血小板糖タンパク GPIb および GPIIb/IIIa の発現と ploidy (DNA 量) の変化はフローサイトメーターにより検討した。

#### 結果

TNF- $\alpha$  は単独添加により CMK 細胞の増殖を濃度依存的に促進させ、最適濃度(1ng/ml)では非添加時の約3倍に増殖を刺激した。一方、他の骨髄性白血病細胞株 HL-60 と U937 に対しては、増殖作用を示さなかった。また、TNF- $\alpha$  の増殖促進作用は、CMK 細胞増殖因子として知られているインターロイキン3(IL-3)、顆粒球-マクローファージコロニー刺激因子(GM-CSF)あるいはインターロイキン6(IL-6)に対する中和抗体の添加では抑制されなかったが、抗 TNF- $\alpha$  抗体では完全に抑制された。さらに、<sup>125</sup>I 標識 TNF- $\alpha$  による Scatchard 解析により、特異的なレセプター

(3650/細胞, Kd 値: 737pM)が存在していることが確認された。なお、TNF- $\alpha$  添加により CMK 細胞は巨核球の分化成熟の指標である GPIb, GPIIb/IIIa の発現増強および ploidy の増加を示さなかった。

#### 考察ならびに結論

TNF- $\alpha$  は CMK 細胞の増殖を促進させることが明らかとなった。これにより TNF- $\alpha$  が骨髄性白血病細胞株の増殖を促進させることが初めて示された。その作用は特異的なレセプターを介しており、少なくとも IL-3, GM-CSF および IL-6 の誘導を介さない直接作用であることが示された。さらに、CMK 細胞が巨核球系の細胞株であることを考慮すると、TNF- $\alpha$  が巨核球産生における増殖因子の一つとして作用している可能性があると思われる。

## 論文審査の要旨

本論文は TNF- $\alpha$  がヒト巨核芽球性白血病細胞株 CMK の増殖を直接促すことを明らかにした研究である。TNF- $\alpha$  は多くの腫瘍細胞株の増殖に対して抑制的に働くことが報告されている。このように TNF- $\alpha$  が増殖促進に作用することは初めての報告であり、また正常の巨核球の増殖にも作用する可能性を示した学術上価値のある論文である。

### 主論文公表誌

Stimulatory effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  on the growth of CMK, a human megakaryoblastic leukemia cell line

(腫瘍壊死因子によるヒト巨核芽球性白血病細胞株 CMK の増殖促進)

Leukemia Research Vol. 16

281-285頁 (1992年3月発行)

### 副論文公表誌

- 1) 抗イディオタイプ抗体による抗腫瘍免疫. 日本臨床 46: 2778-2785 (1988) 三浦健寿
- 2) 巨核球, マスト細胞系にも存在する赤血球系特異的転写因子. 血液・腫瘍科 21: 464-471 (1990) 三浦健寿