

(114)

氏名(生年月日)	テラ 寺	ムラ 村	マサ 正	ナオ 尚
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1460号			
学位授与の日付	平成6年3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>Interleukin-11 enhances human megakaryocytopoiesis in vitro</b> (インターロイキン-11は <i>in vitro</i> でヒト巨核球産生を刺激する)			
論文審査委員	(主査) 教授 溝口 秀昭 (副査) 教授 細田 瑛一, 小柳 仁			

### 論文内容の要旨

#### 目的

インターロイキン11 (IL-11) のヒト巨核球産生に与える影響を明らかにすることを目的とした。

#### 方法

1) 細胞の分離: 正常志願者から骨髓液を採取し比重遠心法により単核細胞を分離した。さらにEロゼット法およびプラスチック皿への付着によりT細胞と付着細胞を除去した。またCD34陽性の造血幹細胞およびCD41陽性の巨核球系細胞をイムノビーズ法を用いて分離した。

#### 2) 培養法

① 巨核球コロニー培養法: 我々が開発した無血清軟寒天培養法を用いた。

T細胞除去非付着性単核細胞あるいはCD34陽性の造血幹細胞に各種サイトカインを加えて14日間培養した。培養後、アルカリホスファターゼ、アンチアルカリホスファターゼ染色でCD41陽性細胞を染色し、同染色陽性細胞を巨核球とし、3個以上の巨核球の集塊を巨核球コロニーとして算定した。

② 液体培養法: CD41陽性の巨核球系細胞を各種サイトカインあるいはその抗体と共に5~7日間培養した。

③ 巨核球のploidyの測定法: 巨核球系細胞にDAPI染色を施し、顕微蛍光測光装置でそのploidyを測定した。

#### 結果

1) 骨髓のT細胞除去非付着性単核細胞にIL-11を

単独で添加しても巨核球コロニーは形成されなかった。しかしIL-11をIL-3と共に添加するとIL-3単独添加の場合と比べて巨核球コロニー数、コロニーサイズ、ploidyの増大を認めた。CD34陽性の造血幹細胞の培養でも同様の結果であった。

2) 骨髓CD41陽性の巨核球系細胞にIL-11を加えて培養するとploidyは増加し、その増加は抗IL-6抗体を添加しても消失しなかった。

#### 考察

IL-11は、IL-3の存在下で巨核球コロニー数、コロニーサイズを増加させる作用があり、また巨核球系細胞のploidyを増大させる作用もあることから、ヒトの造血幹細胞から巨核球系細胞への分化、巨核球系細胞の成熟に関与していると考えられた。この作用は同様の作用が認められているIL-6を介するものではないと考えられる。

#### 結論

IL-11はヒト巨核球産生の調節に関与するサイトカインの一つであると考えられる。

## 論文審査の要旨

本論文は申請者の開発した無血清ヒト巨核球コロニー培養法および巨核球培養法を用い、インターロイキン-11はインターロイキン-3と協力して、造血幹細胞から巨核球系細胞への分化を誘導し、さらに巨核球系細胞の成熟を促すことを示した。つまり、インターロイキン-11がヒト巨核球産生に関与するサイトカインの一つであることを明らかにした学術上価値のある論文である。

## 主論文公表誌

Interleukin-11 enhances human megakaryocytopoiesis in vitro (インターロイキン-11は in vitro でヒト巨核球産生を刺激する)

Blood Vol. 79 No. 2 327-331頁 (1992年1月発行) 寺村正尚

## 副論文公表誌

- 1) Clonal growth of human megakaryocyte progenitors in serum-free cultures: Effect of recombinant human interleukin 3 (無血清培養下におけるヒト巨核球前駆細胞のクローナルな増殖: 遺伝子組み替え型ヒトインターロイキン3の影響). *Exp Hematol* 16: 843-848 (1988) Teramura M, Katahira J, Hoshino S, Motoji T, Oshimi K, Mizoguchi H
- 2) Effect of recombinant hemopoietic growth factors on human megakaryocyte colony formation in serum-free cultures (無血清培養下における遺伝子組み替え型造血因子のヒト巨核球コロニー形成に与える影響). *Exp Hematol* 17: 1011-1016 (1989) Teramura M, Katahira J, Hoshino S, Motoji T, Oshimi K, Mizoguchi H
- 3) 各種造血因子の巨核球産生に対する影響—無血清ヒト巨核球コロニー培養による検討。「血小板1989—血小板産生—」pp68-81, 科学評論社, 東京 (1989) 寺村正尚, 溝口秀昭
- 4) 血小板減少症とシクロスポリン. *医のあゆみ* 151 (8): 417-420 (1989) 寺村正尚, 溝口秀昭
- 5) The effect of cytokines on the ploidy of megakaryocytes (巨核球の ploidy に対するサイトカインの影響). *Int J Cell Cloning* 8: 245-252 (1990) Teramura M, Mizoguchi H
- 6) IL-11とその作用. *医のあゆみ* 156 (9): 621-624 (1991) 寺村正尚
- 7) 各種サイトカインのヒト巨核球コロニー形成に与える影響. *臨血* 33 (5): 613-618 (1992) 寺村正尚, 溝口秀昭
- 8) 巨核球血小板産生の調節因子. 「Annual Review 血液1993」pp19-28, 中外医学社, 東京 (1993) 寺村正尚
- 9) 再生不良性貧血の免疫抑制療法とそのメカニズム. *臨血* 34 (3): 273-276 (1993) 寺村正尚, 斎藤 博, 小林祥子, 星野 茂, 押味和夫, 溝口秀昭