

氏名(本籍)	かも 鴨	した 下	まさ 昌	はる 晴	(群馬県)
学位の種類	博士(医学)				
学位記番号	博甲第2677号				
学位授与年月日	平成13年3月23日				
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当				
審査研究科	医学研究科				
学位論文題目	免疫性巨核球減少症の成因と病態				
主査	筑波大学教授	医学博士	小山	哲夫	
副査	筑波大学教授	医学博士	山根	一秀	
副査	筑波大学助教授	博士(医学)	澁谷	彰	
副査	筑波大学助教授	医学博士	本間	敏明	

論文の内容の要旨

(目的)

巨核球造血が単独で低下する無巨核球性血小板減少症 (amegakaryocytic thrombocytopenia ; AMT) あるいは低巨核球性血小板減少症 (hypomegakaryocytic thrombocytopenia ; HMT) において, 再生不良性貧血, 赤芽球癆などにみられる免疫性機序による造血抑制が存在するか否かを flow cytometry で純化した造血幹細胞, 巨核球系前駆細胞を用いて検討した。

(対象)

1992年から1999年まで筑波大学血液内科で扱った巨核球減少性血小板減少症28例のうち, 免疫性巨核球減少症と診断した6例を対象とした。正常対照として20例の悪性リンパ腫(病期I, II)の病期決定時の骨髄穿刺液, 骨髄 clot section を用いた。

(方法)

巨核球数の定量的観察には血小板糖蛋白(GP II b/III a) (CD41) を一次抗体とした免疫組織染色法で clot section を染色し, 単位面積(細胞髄)あたりのGP II b/III a陽性細胞を算定した。

免疫性巨核球減少症の回復期および正常対照の造血幹細胞, 巨核球系前駆細胞を flow cytometry で純化し, 治療前の免疫性巨核球減少症症例および正常対照からのT細胞, 血清IgGとの混合培養を施行した。

(結果)

- 1) 免疫性巨核球減少症と診断した6症例とも光学顕微鏡による骨髄塗抹標本では巨核球数は0であったが, 免疫組織染色法では clot section でリンパ球サイズの小型GP II b/III a陽性細胞が少数みられる症例と全く認められない症例とがあった。
- 2) flow cytometry による造血幹細胞数の算定では免疫性巨核球減少症症例と正常対照との間に有意差はみられなかったが, 巨核球系前駆細胞は免疫性巨核球減少症において欠如している症例と存在する症例に大別された。
- 3) 巨核球コロニー assay を行うと, 免疫性巨核球減少症の治療前骨髄単核球からの巨核球コロニーは正常対照に

比べ減少していたが、骨髓単核球から幹細胞を分離してコロニー assay を行うと正常対照に匹敵する巨核球を含む混合コロニーの形成がみられた。

4) 免疫性巨核球減少症の回復期の造血幹細胞、巨核球系前駆細胞と治療前の不細胞、血清 IgG との混合培養を施行すると、4 例では T 細胞による幹細胞から巨核球系前駆細胞への分化抑制、SLE を合併した 2 例では巨核球系前駆細胞の増殖抑制が観察された。

(考察)

免疫機序が関与した巨核球減少症はまとまった症例数を検討した報告はみられていない。免疫性巨核球減少症の治療前の骨髓単核球をそのまま標的細胞として、巨核球コロニー assay を行うと巨核球コロニーはほとんど形成されないため、この疾患では巨核球系前駆細胞が欠如したためと解釈されていたが、本研究では造血幹細胞は正常数存在し、巨核球系前駆細胞は欠如する症例、減少する症例、正常数存在する症例とさまざまであることが判明した。

(結論)

免疫性巨核球減少症の成因は heterogenous であり、T 細胞による造血幹細胞から巨核球系前駆細胞への分化抑制と、液性抗体による巨核球系前駆細胞から巨核球コロニーの形成抑制との 2 つの異なった成因が認められた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

免疫機序で発症する巨核球減少症は希な疾患で、その成因については不明な点が多い。本研究では、巨核球減少症の回復期および正常対照の造血幹細胞、巨核球系前駆細胞を flow cytometry で純化し、治療前の免疫性巨核球減少症症例および正常対照からの T 細胞、血清 IgG との混合培養系を用いた巨核球コロニー assay を用いて検討した。その成因には T 細胞による造血幹細胞から巨核球系前駆細胞への分化抑制と、液性抗体による巨核球系前駆細胞から巨核球コロニーの形成抑制と、少なくとも 2 つの異なった機序の有ることを明らかにした点は新知見であり、高く評価できる。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。