

氏名(本籍)	花田 尚 (福岡県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第221号
学位授与年月日	昭和59年10月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Dual effect of monocyte-conditioned medium on in vitro hematopoiesis (In vitro 造血に対する単球培養上清の二元的影響)
主査	筑波大学教授 医学博士 小嶋 瑞
副査	筑波大学教授 医学博士 杉田 良樹
副査	筑波大学教授 医学博士 田村 昇
副査	筑波大学教授 医学博士 長谷川 鎮雄
副査	筑波大学助教授 医学博士 柏木 平八郎

## 論 文 の 要 旨

単球は in vitro で造血幹細胞に対し調節的に作用することが知られており、生体内でも造血に対して重要な役割りを演じているものと推測されている。したがって、造血機能異常の病態を考察する際には、単球による造血幹細胞の調節機序を明やかにすることが必要と考えられる。しかし、これに関しては末梢血単球の in vitro における造血幹細胞に対する抑制作用が報告されているだけで、造血幹細胞に対する単球の作用が細胞相互の接触によるのか、単球の産生する物質を介するのかは明らかにされていない。この点を解明するため、ヒト末梢血単球および単球培養上清が造血幹細胞にどのような影響をおよぼすかを造血幹細胞培養法を用いて観察し、それらの抑制機序を追究するとともに、単球培養上清中のプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の関与について検討した。

### (1) 対象および方法

ヒト末梢および骨髓細胞を用いた。末梢血単球は plastic dish に粘着させ xylocaine で浮遊させる Rinehart らの方法に準じて分離した。単球培養上清は種々の数の単球を15%牛胎児血清を含む RPMI 1640培地で7日間培養して作成した。顆粒球系前駆細胞 (CFU-C) は軟寒天重層法を、赤芽球系前駆細胞 (CFU-E) は血漿凝塊法を用いて測定した。造血幹細胞に対する単球および単球培養上清の影響は一定数の骨髓細胞に種々の数の単球および種々の量の上清を添加培養することにより観察した。造血幹細胞に対する PG の影響を検討するため、培養系にインドメタシン (IM) および PGE<sub>2</sub> の添加を行った。単球培養上清中の PGE<sub>2</sub> は radioimmunoassay 法により測定した。

## (2) 結果

- 1) 造血幹細胞に対し、単球の少量添加では軽度の増強作用が、大量添加では抑制作用が認められた。
- 2) 同様に単球培養上清の少量添加では軽度の増強作用が、大量添加では抑制作用が認められた。
- 3) 単球の大量添加による抑制作用は、同時に IM を加えることにより部分的に消失した。
- 4) 単球培養上清の大量添加による抑制作用は、IM を添加した培養上清では認められなかった。
- 5) 単球培養上清中の PGE<sub>2</sub> 量と培養単球数は正の相関を示した。また IM 添加による PGE<sub>2</sub> の産生は阻止された。
- 6) 単球培養上清中の PGE<sub>2</sub> と同程度の濃度に PGE<sub>2</sub> を培養系に添加したところ、幹細胞に対する抑制作用が認められた。

## (3) 考察

単球添加による造血幹細胞は IM 添加により部分的に、単球培養上清による抑制は IM 添加により完全に消失した。このことから、単球およびその培養上清による抑制には PG が関与しているものと考えられた。また、単球による抑制作用が IM により完全には消失しなかったことは、単球による抑制には PG 以外の機序が存在するものと考えられた。単球および培養上清による増強作用には、CFU-C 刺激因子である colony stimulating factor 以外に、赤芽球細胞刺激因子あるいはその産生を促す物質が関与している可能性が考えられた。

## 審 査 の 要 旨

単球が生体内での造血に重要な役割を演じていることは諸学者の指摘するところである。本論文では、in vitro 造血幹細胞培養法を用いて単球および単球培養上清の影響を検討した結果、その少量添加は増強的に大量添加は抑制的に作用し、特に単球による抑制には PG による機序とそれ以外の機序があることを明らかにしている。これらの事実は生体内の造血に対しても単球は二元的な影響をおよぼしている可能性を示唆するものであり、造血異常疾患における単球の病態への関与を検討するうえで重要な知見と考えられる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものとみとめる。