

急性リンパ性白血病(ALL)細胞のG-CSF感受性の検討

-G-CSFのALL患児における安全な使用の指針のために-

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：中澤眞平

共同研究者：犬飼岳史、杉田完爾

要旨：小児ALLの化学療法後の顆粒球減少に対し、近年G-CSFが用いられているが、我々はG-CSF投与により、末梢血中の芽球が増加したALL症例を経験した。そこで、ALLにおけるG-CSFの安全な使用のために、臨床検体及び細胞株を用い、ALL細胞のG-CSF感受性とG-CSF receptorの発現を検討した。その結果、biphenotypicや未熟Bリンパ球の形質を有するALLでは、G-CSFにより増殖刺激を受けることが明らかになった。これらのALL患児におけるG-CSF投与に際しては、十分な注意が必要であろう。

見出し語：小児慢性特定疾患、悪性新生物、白血病、サイトカイン療法、G-CSF。

研究目的：小児ALLの化学療法後の顆粒球減少に対して、近年G-CSFが投与されるようになってきた。一方、G-CSFが顆粒球系のみならず幹細胞レベルの増殖・維持にも関与していることが報告されている。そこで我々は、幹細胞由来とされる白血病細胞を中心にG-CSF感受性とG-CSF receptor (G-CSFR)の発現を検討した。

研究方法：白血病患者の末梢血あるいは骨髓血から抽出した白血病細胞、あるいは白血病細胞株を用いた。G-CSFR発現は、biotin標識G-CSFを用いflow cytometryで検討した。G-CSF感受性は、生理的あるいはG-CSF療法時の血中濃度相当量の

G-CSFを添加し、液体培養下で³H-TdR法で検討した。

研究結果：(1)11q23転座型白血病での検討¹⁾。表面抗原でHLA-DRのみ陽性であった11q23転座型急性未分化型白血病の患児の強化療法後の顆粒球減少に対しG-CSFを投与したところ、末梢血中の芽球が増加し骨髓再発を確認した(図1)。この時の白血病細胞で、G-CSFRの発現とin vitroでのG-CSFによる増殖刺激が確認された(図2)。そこで11q23転座型白血病細胞株(8株)を検討したところ、単球系、biphenotypic、early pre-Bの各細胞株でG-CSFRの発現と、G-CSFによる増殖刺激

を高率に認めた。

(2)フィラデルフィア染色体陽性 (Ph1) 白血病における検討。CML-BCと Ph1-ALLの計10患者検体中6検体で、G-CSFによるin vitroでの増殖刺激を認めた。Ph1白血病細胞株(12株)の検討では、全細胞株でG-CSFRの発現を認めた。G-CSF感受性はBiphenotypic細胞株系で顕著であり、リンパ球系細胞株では認めなかった。骨髓球系細胞株では、抗G-CSF抗体添加での増殖抑制とG-CSF産生を確認し、これら細胞株の増殖でのG-CSFのautocrine機構の関与が明らかとなった。

(3)急性リンパ性白血病細胞株のG-CSF感受性。11q23転座型(7株)およびPh1白血病(8株)を含む急性リンパ性白血病由来細胞株計46株について検討した。このうちBiphenotypic系、未分化B細胞系の殆どの細胞株でG-CSFRが発現しているのに対し、殆どのB細胞系と全てのT細胞系の細胞株ではG-CSFRの発現は認めなかった(図3)。さらに、殆どのBiphenotypic系と、一部の未分化B細胞系細胞株においてG-CSFの添加により増殖刺激が観察された(図4)。

(4)正常Bリンパ球前駆細胞におけるG-CSFRの発現²⁾。化学療法後の骨髓回復期に、骨髓血中に出現するCD10陽性のBリンパ球前駆細胞が、高率にG-CSFRを発現していることを確認した(図5)。

考察：今回の検討で、血液幹細胞及びBリンパ球前駆細胞の形質を持つ白血病細胞でのG-CSFRの発現が明らかになった。これは白血化に伴う変化ではなく、白血病細胞が由来する正常Bリンパ球前駆細胞でのG-CSFRの発現を反映していることが示唆された。特に11q23転座及びPh1白血病のうち、Biphenotypic型の形質を有する白血病細胞が、生理的あるいはG-CSF療法時の血中濃度相当量のG-CSFにより、in vitroで増殖刺激を受けた。従って、これらの白血病患者では、G-CSF投与に際し注意が必要である。一方、これらの白血病は、通常の化学療法では難治の場合が多いが、本研究結果から、特に骨髓移植の前処置などにおいて、G-CSFを抗癌剤に先行し投与することで、これら難治性白血病細胞をcell cycleに入れ、抗癌剤感受性を高め得る可能性が示唆された。

発表論文：

- 1)T Inukai, K Sugita, S Nakazawa et al. Leukemic cells with 11q23 translocations express G-CSF receptor and their proliferation is stimulated with G-CSF. Leukemia 1998 (in press).
- 2)T Inukai, K Sugita, S Nakazawa et al. Expression of G-CSF receptor on CD10-positive human B-cell precursors. Br J Haematol 1995;89:623-626.

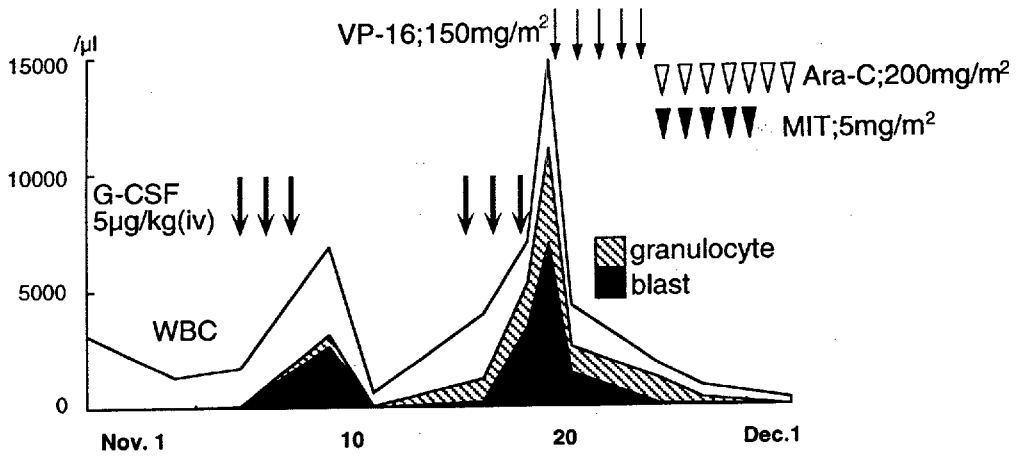


図 1 ; 経過表 (末梢血白血球数)

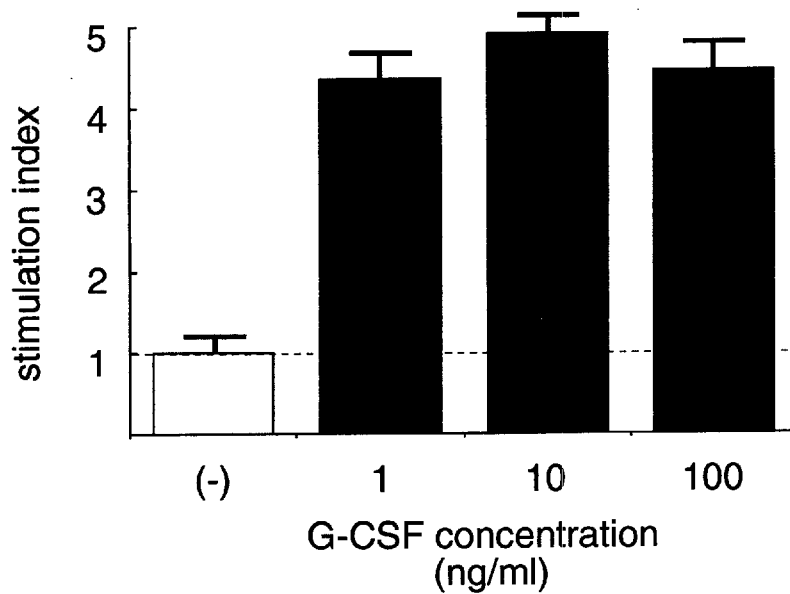
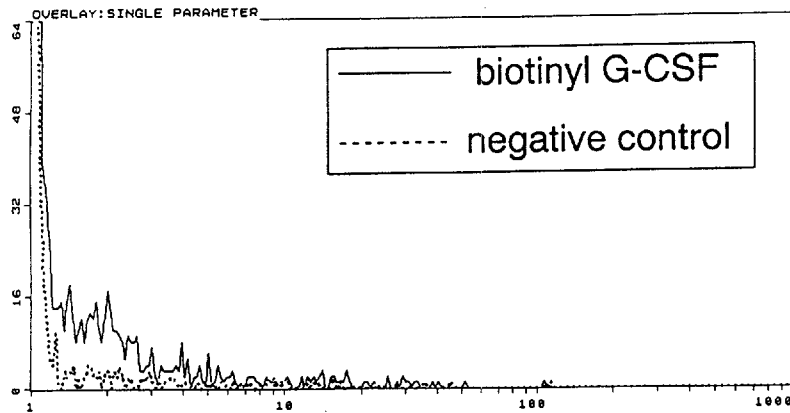


図 2 ; 芽球のG-CSFRの発現と in vitroでのG-CSF感受性

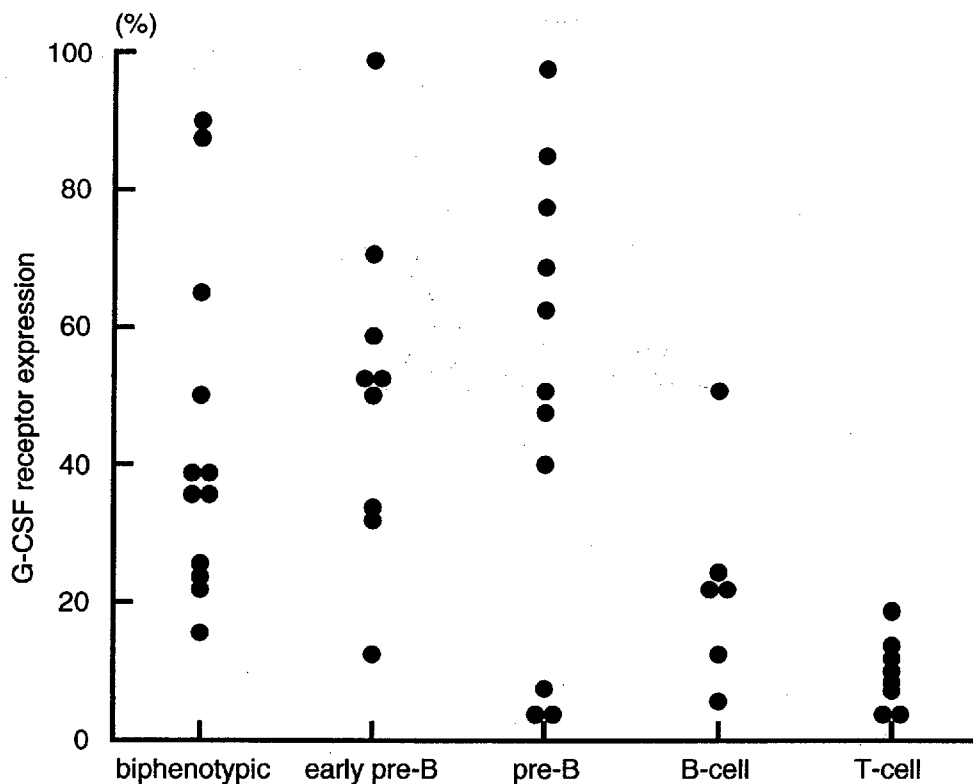


図3 ; 急性リンパ性白血病細胞株における G-CSFRの発現

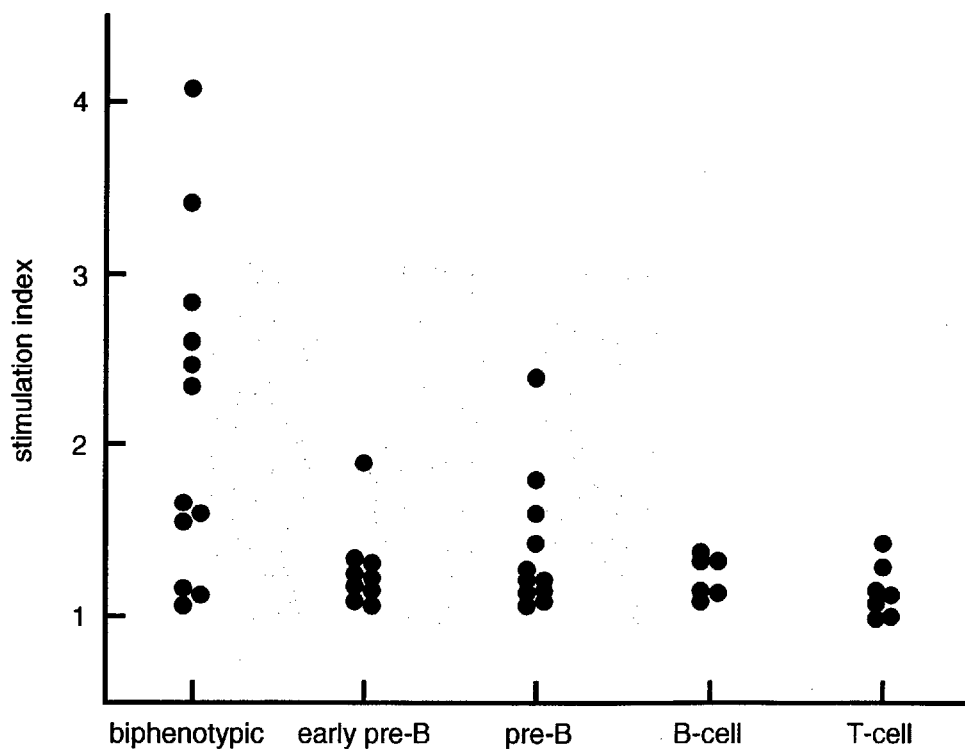
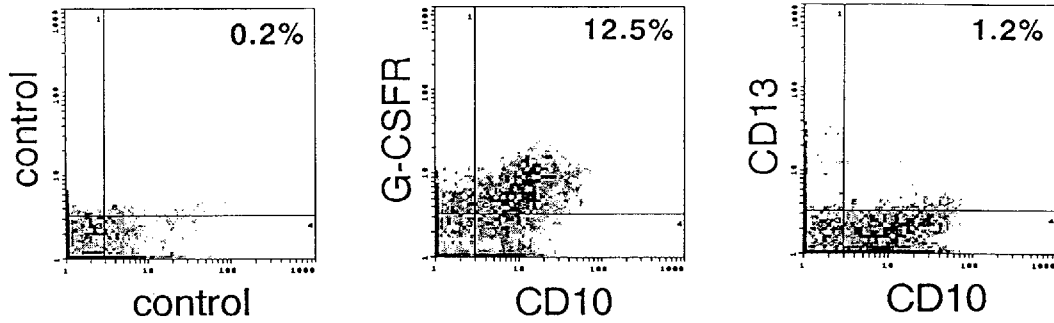


図4 ; 急性リンパ性白血病細胞株における in vitroでのG-CSF感受性

急性リンパ性白血病患者
強化療法後の骨髄有核細胞



鉄欠乏性貧血患者の
骨髄有核細胞

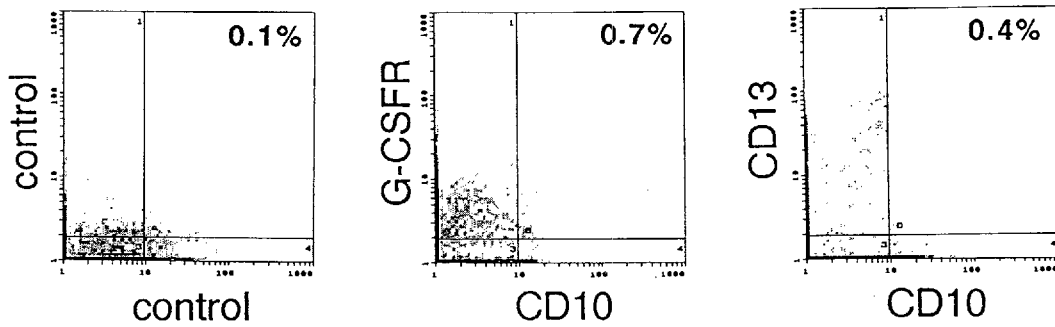


図5；骨髄有核細胞CD10陽性細胞におけるG-CSFRの発現



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨:小児 ALL の化学療法後の顆粒球減少に対し、近年 G-CSF が用いられているが、我々は G-CSF 投与により、末梢血中の芽球が増加した ALL 症例を経験した。そこで、ALL における G-CSF の安全な使用のために、臨床検体及び細胞株を用い、ALL 細胞の G-CSF 感受性と G-CSF receptor の発現を検討した。その結果、biphenotypic や未熟 B リンパ球の形質を有する ALL では、G-CSF により増殖刺激を受けることが明らかになった。これらの ALL 患児における G-CSF 投与に際しては、十分な注意が必要であろう。