

- 5) 青木定夫, 他: モノクローナル抗体で検索される CALLA 陽性白血病の多枝性. 日血会誌, 48: 413, 1985.
- 6) Reinherz, E.L. and Schlossman, S.F.: The differentiation and function of human T lymphocytes. Cell, 19: 821~827, 1980.
- 7) Herrmann, F., et al.: p. 69, 71 antigen complex detected by monoclonal antibody Leu 1 in the identification of particular stages of malignant B-cell differentiation. Scand J Haematol, 32: 215~222, 1984.
- 8) Champlin, R.E. and Golde, D.W.: Chronic myelogenous leukemia: recent advances. Blood, 65: 1039~1047, 1985.
- 9) Tsudo, M.T., et al.: Failure of regulation of Tac antigen/TCGF receptor on adult T cell leukemia cells by anti-Tac monoclonal antibody. Blood, 61: 1014~1016, 1983.
- 10) Yodoi, J., et al.: Rat lymphoid cell lines producing human T cell leukemia virus II. constitutive expression of rat interleukin 2 receptor. J. Exp. Med., 161: 924~934, 1985.
- 11) 高橋浩造: 私信.
- 12) 青木定夫, 他: フローサイトメトリーによる白血病細胞患者末梢血のサイトグラムパターン, 医学のあゆみ, 132: 803~804, 1985.
- 13) Foon, K.A., et al.: Surface markers on leukemia and lymphoma cells: recent advances. Blood, 60: 1~19, 1982.
- 14) 柴田 昭, 青木定夫: リンパ性白血病, 日本臨床, 42: 711~718, 1984.

司会 有難うございました。それでは早速只今の演題の追加として、第二病理の本間先生、お願いいたします。病理組織への応用—ヒト血小板グライコプロテイン II b III a complex と第 VIII 因子関連抗原に対するモノクローナル抗体の応用例というテーマです。

指 定 発 言

7) 病 理 組 織 へ の 応 用

新潟大学医学部第二病理 本間 慶一・大西 義久

最近、モノクローナル抗体は病理学の分野でも頻繁に用いられるようになり、生検材料の日常検索にもしばしば用いられている。

一方、血球に対する各種のモノクローナル抗体は、血球の分化、成熟のマーカーとなり得るため、血液細胞の発生を研究する上で、有効な手段となることが期待される。当教室でも、胎生期造血の新たな検索手段として、これらの抗体を用いた免疫組織化学的手技が導入されつつある¹⁾。実際の反応方法としては PAP 法や ABC 法などもあるが、手技としては間接酵素抗体法が単純である。血球に対するモノクローナル抗体は細胞膜抗原に対するものが多いため、著者らは、主として PLP 固定後の凍結切片上で、間接酵素抗体法を施し、光顕的、電顕的に検索している。手技は省略するが、著者らの別紙¹⁾、または成書²⁾を参照されたい。今回は、病理組織へのモノクローナル抗体応用の一例として、ヒト血小板 GP II b/III a complex と第 VIII 因子関連抗原に対する抗体を巨核球系細胞のマーカーとして用いて検討した剖検例を紹介する。

症例は79才女性で、昭和58年6月頃から食思不振となり、検血では汎血球減少を認めた。昭和59年7月から、再び食思不振となり、白血球数が1万を越え3%の芽球も認めたため入院。骨髓穿刺では、有核細胞数18.9万で、芽球は30%、小型の巨核球も目立った。一方、骨髓針生検所見は過形成を示し、芽球の増殖も高度であったが、多数の巨核球、赤芽球も混在し、通常の急性白血病とは像をやや異にしていた。さらに好銀線維も軽度増加していた。その後、白血球数が3万を越え、芽球も増加したため、急性巨核芽球性白血病を疑って治療したが、十分な効果をあげることなく死亡された。

剖検時の骨髓は、いずれも生検時とほぼ同所見であった。左大腿骨骨髓の PLP 固定後の凍結切片では、GP II b/III a complex と第 VIII 因子関連抗原のそれぞれに陽性の単核~多核の細胞が多数みられた(写真1)。これらの陽性細胞の密度は Naphthol ASD Chloroacetate esterase 陽性のもよりむしろ高かった。組織学的に、肝、脾でも中等度の白血病性細胞浸潤があり、これらの臓器でも、単核の芽球様細胞の他に、多核のやや

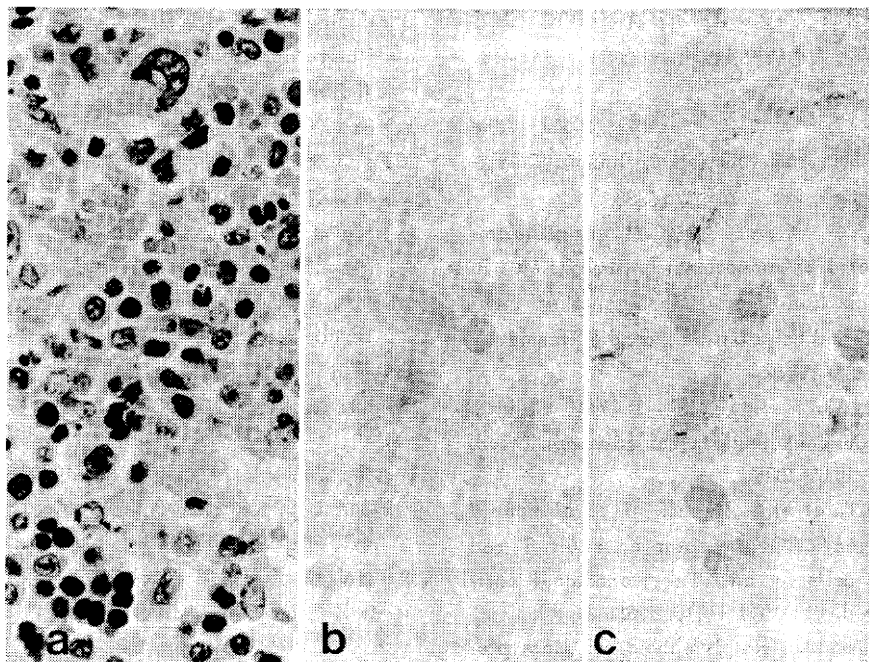


写真1 剖検時左大腿骨髄光顕像
 ×640 HE染色(a)と、Gp IIb/IIIa complex (b),
 第Ⅷ因子関連抗原(c)の陽性像 b, c は凍結切片

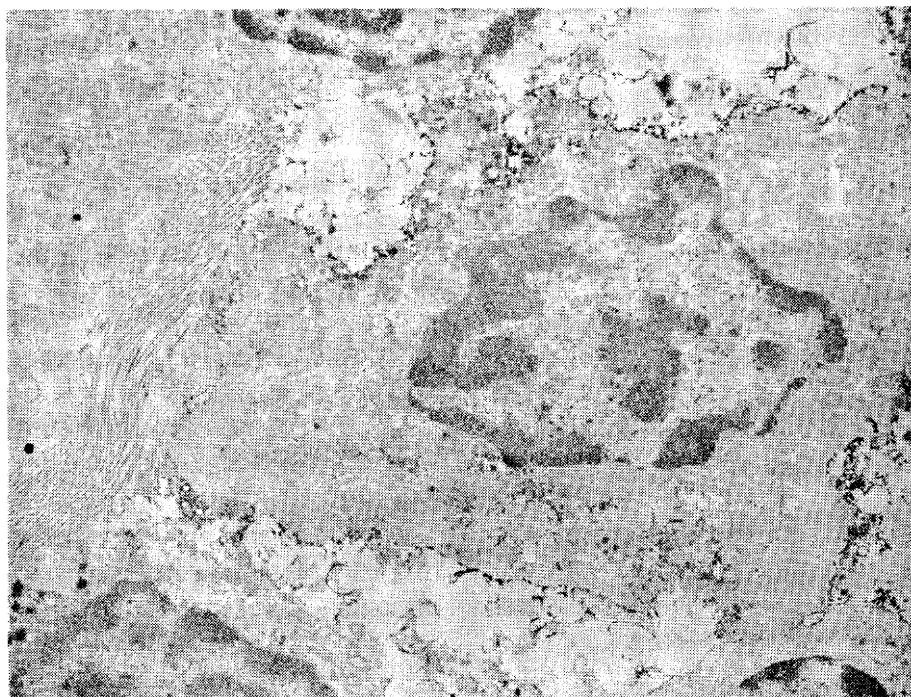


写真2 剖検時左大腿骨髄免疫電顕像
 ×9,000 GP IIb/IIIa complex 陽性を示す巨核球系細胞

大型の細胞が混在していた。一方、トリプシン処理後の肝パラフィン切片においても、第Ⅷ因子陽性の単核ないし多核の細胞が多数認められた。また電顕的には、大腿骨骨髓で、細胞膜に一致して黒く顆粒状に観察されるGP Ⅱb/Ⅲa complex 陽性の細胞が多数みられた(写真2)。

本症例は FAB 分類³⁾の M₁~M₆ のいずれにも該当せず、定型的な白血病とは言えない。既述の如く、巨核球細胞の増殖、浸潤も事実であるが、他の系統の細胞の増殖も伴う点から、巨核芽球性白血病とも規定できない、非定型的な白血病である。根本の分類⁴⁾では骨髓過形成群、骨髓増殖症型のうちの汎骨髓症型に相当する症例であろうし、MDS の概念では RAEB in transformation⁵⁾と考へざるを得ない。

このように、モノクローナル抗体を切片上で用いると、これまでは所属の不明であった細胞の帰属を知りうると共に、胎児を用いた血液細胞の発生、分化過程の研究と比較出来れば、如何なる分化段階の細胞に相当するかを推定しうる利点がある。

参 考 文 献

- 1) 本間慶一: ヒト胎生期肝における巨核球系造血に関する形態学的研究, 一免疫組織化学的アプローチ, 日血会誌, 48: 1557~1570, 1985.
- 2) 渡辺慶一, 中根一穂(編): 改訂版. 酵素抗体法, 学際企画, 東京, 1985.
- 3) Bennett, J.M., Catovsky, D., et al.: Proposals for the Classification of the Acute Leukemias Brit J. Haematol, 33: 451~459, 1976.
- 4) 根本啓一: 非定型的な白血病的臨床病理学的研究, 新潟医学会誌, 92: 399~416, 1978.
- 5) Bennett, J.M., Catovsky, D., et al.: Proposals for the Classification of the Myelodysplastic Syndromes Brit J. Haematol, 51: 189~199, 1982.

司会 有難うございました。それでは早速ご討議をお願いします。先程の演者も申しましたように、モノクローナル抗体の臨床応用という面では、血液学の領域は最も応用範囲の広い領域でありまして、今では、モノクローナル抗体を使わないと一寸物が言えなくなって来ているという時代に入って来ております。どなたかご発言ありますか。はい、どうぞ。

追手 腎研免疫の追手ですけれども、青木先生に一寸

教えていただきたい事が二つあります。一つは十年程前に B-CLL とマクログロブリン血症の末梢血をとりまして、細胞表面の Fc レセプター、C3 レセプター、細胞表面免疫グロブリン、それから細胞内の免疫グロブリンを観たことがあったのです。リンパ球の分化と共にそういう膜抗原ないし、中の免疫グロブリンが変化していく事は、もう言われているらしいのですけれども、先生がお示しになった B-CLL のモノクローナル抗体で検出した細胞と、分化抗原的なものに相関があったのでしょうか、なかったのでしょうか。

青木 BCLL は、疾患概念自体も一寸ヘトロジェナスで、人によって CLL と言っている物が違うのではないかと思うのですが、そういう事を含めても症例が少ないので、自験例だけでは一寸そこまで細かい事は、分化の対比などはできませんけれども、文献的なものを入れますと、Macroglobulinemia が、おそらく plasma cell に最も近い所にあると思いますし、例えば IgM が表面に出ているような B cell というのは、比較的幼弱なものだと思います。少なくとも大きな流れでモノクローナル抗体を一つ一つ対比させてみても、例えば C3d レセプターを認識する B₂ は別にすれば、何がどれに入ってどれに入らないかという事は、一定な傾向はないようなのです。ただ、今日お示ししなかった他にも、B cell 系を認識するモノクローナル抗体には非常に多くのものがありまして、そういうものを組み合わせていくと、ある程度モノクローナル抗体だけでも更に細かい分化段階が、例えば IgM が出ている様なのはこうで、IgG が出ている様なのはこうだというような事はある程度わかるようですけれども、まだ一対一対応できません。

追手 それからもう一つの方は TAC antigen の事に関してなのですが、最近のプロナスなんか読んでみると、adult T cell leukemia の細胞がオートクラインという概念でしょうか、自分で IL2 を産生して、かつ IL2 のレセプターを持っている。そしてその相互作用で増殖するという考え方が出ているみたいですが、先生のおっしゃる TAC 陽性の症例は二例ありましたですね。あの実際の細胞というのは IL2 を産生しているのですか。

青木 IL2 産生能は観ておりませんが、今先生がおっしゃったプロナスのは、恐らくギャロラののだと思います。既にその考え方は、京都の通堂先生とか内山先生らの一派が、違うんじゃないかと言っているというのは、ATL cell は IL2 レセプターを出すのだけれども、

down-regulation を起こさないと、ただ単に IL2 レセプターが出ているばかりで、一寸基礎的な細かいデータは分からないのですけれども、leukemic cell の増殖自体に IL2 は何ら関係を持っていないと、従って IL2 receptor が出ている、それは IL2 によって細胞が増えているわけではなく、オートクリンでも決してなくてですね。もちろんパラクリンとかそういう物でもない訳ですけれども、それとちょっと違う機序で増えているだろうと考えられています。更に ATL の細胞を持って来て、IL2 で剖養して樹立した cell line というのはことごとく leukemic cell ではなくて、残存している T cell から establish した株にすぎないという事まで彼らは言うております。私達の例でも細胞はとってありますので是非 IL2 産生能とかいうのは観たいと思っておりますけれども、今回その諸検討は行っておりません。

追手 どうも有難うございました。

司会 他にありませんか。はい、どうぞ。

永井 第二内科の永井ですが、自家骨髄移植のデータを非常に興味深く見せていただいたのですが、あそこで用いたモノクローナル抗体は、患者さんの病的細胞とほとんど100%反応したでしょうか。

青木 骨髄移植のデータを一寸お示しましたのですけれども、あまり蛍光抗体で見るとは、今回はそれ程反応していません。ただ以前に、例えば何回目かの Relapse の時とか、そういう時にはかなり出ていた細胞で、実際にこの治療をやっているグループのプロトコルにはあわないわけです。本来は、最低でも60%以上の陽性率がある事が基準となっています。ただカクテルにする意味は、minor population に表現されている抗原をもっている細胞をもたきたいという事ですので、例えば全例が BA 1, 2, 3 の全てが陽性に出る訳ではありませんけれども、そうであっても、例え数%しかないものであっても一緒にたたいてしまおうという意味がありますので、必ずしも僕らは陽性率がどうこうという事にこだわらなくてもいいんじゃないかと思っております。

永井 それから HLA-DR が98%位、確か陽性だったと思うのですが、それに関連して思い出しますのはモルモットの B cell leukemia だったと思えますけれども、その腫瘍細胞は DR 抗原が陽性で、特異的な腫瘍免疫、細胞免疫を誘導できるのですが、しばらく培養しているうちに DR 抗原がマイナスになってしまい腫瘍免疫が誘導できなくなったという事から、DR 抗原は

specific でないにしても tumor transplantation antigen の一つと考えられるのではないかというレポートを読んだ事があるのですが、例えば non-specific にしても、DR があれだけ陽性率が高い場合に、抗 DR 抗体で処理するというような考えはないのでしょうか。

青木 DR については、ありていに言うと抗体が必ずしも十分に手に入らないと、コマーシャルベースで買うには一寸莫大なお金になってしまいますので手に入らないという事もあるのですが、当教室の高橋先生がシアトルから帰って来られて、お話を伺うと、向こうでも DR を使うか使わないかについては二つの考え方があって、先生がおっしゃったような深い考察は一寸わからないのですけれども、いいという人と、悪いという人があるという事で、必ずしもまだ臨床応用でも一定の傾向はない様に聞いております。

永井 そうですか。もう一つ教えて下さい。先生の使われたモノクローナル抗体というのは言ってみれば public な抗体の訳で、患者さんの白血病細胞に本当に specific ではないと思うのですが、それにしても造血器腫瘍というのは、それが応用できるという点で非常に approach がしやすく、固形癌程の難しさはないのかも知れませんが、そういった場合、例えば leukemia であれば、患者の末梢血中に出ている細胞でマウスに免疫しておいて、時間はかかりますけれどもモノクローナル抗体、あるいはアンチデオタイプを作ってそれで処理をするという方法は、スタンフォードのやり方なのでしょうけれども、やられているのでしょうか。

青木 アンチデオタイプのスタンフォードでは、follicular lymphoma の末期で一例だけアンチデオタイプを使って既に一年以上少なくとも disease free で、no therapy でいるという話は聞いておりますけれども、我々は人手が足りないのか僕らの熱意が足りないのか知れませんが、個々の症例で免疫して抗体を作るという事は、一寸流れから言って非常に難しいものですから現在やっております。将来的にはそういう方向に持っていけないと、結局自家骨髄移植と先程申し上げましたが、基本的にはごくごく強い強化療法にすぎないのではないかという気もいたしますので、治療を目指すのであれば、やはり腫瘍特異抗原を追って therapy に結びつけていかなければならないということは常々私達も考えておる事です。

司会 他にありませんか。大分時間も大幅に超過いたしましたので、この辺で終わらせていただきます。今日のシンポジウムではほぼモノクローナル抗体をめぐる問題

点、可能性と限界というような問題が浮き彫りにされた
と思います。また今後解決しなければならない問題が、
かなり色々出て来たと思いますけれども、これを機会に
新潟大学医学部でもお互いに連絡を取り合って、この問

題について解決していく、そういう契機になればという
事を希望して、このシンポジウムを終わらせていただき
ます。長時間、どうも有難うございました。
