原 著 II

各種血液疾患における単球由来マクロ ファージのトランスフェリン受容体発現

宮崎 勢

秋田大学医学部第三内科

(平成5年12月17日受付)
(平成6年2月28日受理)

The Expression of Transferrin Receptor of Macrophages Derived from Monocytes of Peripheral Blood in Patients with Various Hematological Diseases

Sei Miyazaki

The Third Department of Internal Medicine, Akita University, School of Medicine

The Tf-r-positive rate with AML, both at onset and recurrence, was $25.5 \pm 17.2\%$ which was lower than that of normal. On remission, the positive rate was restored to the level of healthy subjects. The Tf-r-positive rate with CMMoL was $9.0 \pm 1.4\%$, considerably lower than the normal.

The results suggest that in AML at onset and recurrence, and in CMMoL, differentiation of monocytes to macrophages may be suppressed, or the monocytes belong to a sub-group with low appearance of Tf-r.

Key words: macrophage, transferrin receptor, differentiation, hematological disease

は じ め に

Transferrin receptor (以下, Tf-r) は赤芽球や骨髓幼若細胞のほか, 活性化リンパ球, 各種癌細胞および培養細胞株など一般に活発な増殖を営む細胞表面に認められる。このため Tf-r 発現は細胞が活発な増殖過程にあることの指標にもなっている¹⁾²⁾。

一方, Tf-r は腹腔 macrophage (M ϕ) や肺胞 M ϕ にも発現している³⁾⁴⁾が, これら M ϕ の前駆細胞の一

つとみなされる単球には通常認められないと報告されている⁵⁾⁶⁾。しかし, 末梢血単球を in vitro で培養すると形態学的に M ϕ 様細胞 (以下, M ϕ) へ変化するとともに Tf-r 陽性細胞が出現し⁵⁾⁷⁾, Tf-r 遺伝子の発現もみられる⁴⁾ようになることから, M ϕ に発現する Tf-r は, 単球が M ϕ へ分化した段階で出現すると考えられている⁴⁾⁵⁾。したがって, Tf-r 発現を単球が M ϕ へ分化したことの指標として利用できるならば, 各血液疾患における単球の M ϕ への分

化能を検討する上で有力な手段の一つとなり得ると考えられる。

本研究では末梢血単球を培養し、Tf-r 発現と M ϕ の分化との関係を基礎的に検討した。この結果、単球由来 M ϕ の分化の指標としての Tf-r の有用性を明らかにし、各血液疾患における M ϕ の Tf-r 発現を健常者と比較検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

基礎的検討、ならびに対照とした健常者は30人(男性20人, 女性10人, 年齢24~38歳)である。対象とした各血液疾患症例は、非腫瘍性疾患として iron deficiency anemia (IDA) 8例, pernicious anemia (PA) 2例, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) 5例で、腫瘍性疾患として acute myelogenous leukemia (AML) 19例, malignant lymphoma (ML) 10例, polycythemia vera (PV) 3例, essential thrombocythemia (ET) 3例, myelodysplastic syndrome (MDS)として sideroblastic anemia (SbA) 1例, chronic myelomonocytic leukemia (CMMoL) 3例である。症例の年齢, 性, 血液学的状態は表2, 3に示した。なお症例は未治療であることを原則としたが, PV, ET の各1例は化学療法が行なわれている。AML では同一症例の寛解時での検討も行なった。単球採取が十分でなかった, aplastic anemia, refractory anemia with excess of blasts (RAEB), RAEB in T, acute lymphocytic leukemia は今回の検討に含めなかった。

2. 方法

1) 末梢血単球の採取方法と培養

ヘパリン加末梢血より Ficoll-Conray (Pharmacia, 第一製薬, 東京)比重遠心法で分離した単核球を fetal calf serum (FCS; Flow Lab, North Ryde, Australia) でコートした plastic flask (Falcon 3013; Becton CA) に付着させ、非付着細胞除去後, flask を氷上で30分間冷却し、振盪して付着細胞を得た。かかる付着細胞を10% FCS, あるいは AB 型健常者より得た, 10% ヒト AB 型血清 (ABS; 含 transferrin 280mg/dl, RIA 測定) 加 RPMI 1640 (Gibco, Grand Island, NY) 中 $1 \sim 3 \times 10^6$ cells/5 ml に浮遊させ、培養液は2日ごとに50%交換し、plastic flask 上37°C, 5% CO₂湿空気下で4~14日間培養して氷上冷却操作で細胞を採取した。対象症例の培養期間は7日間とし、Tf-r 陽性細胞の比率を

健常者と比較した。培養液の FCS は同一 Lot を, ABS は一人の健常者より採取し、凍結保存した同一血清を使用した。培養細胞の生存率は trypan blue exclusion で検定した。

2) Tf-r 陽性細胞の算定

得られた細胞の塗抹標本をスライドガラスで作製し、かかる塗抹標本を冷 PLP 液 (periodate, lysine and paraformaldehyde) で固定し、0.3% 過酸化水素加メタノール液と10%ウサギ血清で処理後、順次40倍希釈 OKT9[®] (Ortho Diagnostic Systems, Raritan, NJ) と peroxidase 標識二次血清 (DAKO Patts, Glostrup, Denmark) を反応させ、AEC (3-amino-9-ethylcarbazole) で発色した。陽性細胞の算定は顕微鏡×400下で行ない、有核細胞300~500個中の陽性細胞を数え百分率で表わした。基礎検討では培養細胞の細胞化学的特徴と純度を検討するため、同様の方法で transferrin (EY Laboratories Inc, San Mateo, CA), CD3, CD4, CD8, CD11 (Ortho), CD16 (Becton Dickson Immunocytometry Systems, Mountain View, CA), CD20 (Coulter Immunology, Hialeath, FL), lysozyme (DAKO Patts) 陽性細胞も同時に算定した。抗体は全て抗ヒトモノクローナル抗体を使用した。

3) 培養細胞への放射線照射⁹⁾

培養細胞の増殖活性と Tf-r 発現との関係を検討するため、健常者より採取した単球を培養開始直後に1,500rad 放射線照射を行ない、Tf-r 陽性細胞の変動を非照射群と比較した。

結果の有意差検定は Student's t-test で行なった。

結 果

1. 健常者の成績

1) 培養細胞の細胞化学的特徴と純度 (表1a)

α -naphthyl butyrate esterase, acid phosphatase, lysozyme 陽性細胞は培養日数や血清の種類にかかわらずいずれも95%以上であった。しかし、peroxidase 陽性細胞は培養 Day0 では70~80%認められたが、培養経過後減少し、Day7には陰性となった。CD11 陽性細胞は Day0 では70~90%であったが、培養経過とともに陽性率は増加し、Day7では95%以上であった。CD3, CD4, CD8, CD11, CD16, CD20 陽性細胞の混入が数%あったが、Day7では3%以下の陽性率であった。14日間の培養期間では細胞の生存率は90%以上、viable cell count は Day7

表1 a: 培養細胞の細胞化学的特徴と各種表面抗原陽性細胞の比率
b: Transferrin receptor, Transferrin 陽性細胞の変動

a		(%)				n=20
培養日数	0	4		7		14
		FCS	ABS	FCS	ABS	FCS
α -naphthyl- butyrate acid phos- phatase lysozyme	>95	>95		>95		>95
peroxidase	70~80	0 ~ 5		0		0
CD3, 4, 8	0 ~ 3	0 ~ 1		0 ~ 1		
CD16	4 ~ 9	1 ~ 5		1 ~ 3		
CD20	0 ~ 2	0		0		
CD11	70~90	>90		>95		
b						
Tf-r	0	34.0±17.0		81.0±9.9		60.0±16.0
Tf	0	0	36.0±21.0	0	54.0±23.0	
viability	>95	>95		>90		>90

FCS: fetal calf serum, ABS: human AB group serum

Tf-r: transferrin receptor, Tf: transferrin

までは $1 \sim 2 \times 10^6$ cells/5ml, Day14 では $1 \sim 3 \times 10^5$ cells/5ml であった。

2) Tf-r, Tf 陽性細胞の変動 (表1 b)

Tf-r 陽性細胞は Day0 には認められなかったが、培養経過後は血清の種類にかかわらず漸次増加し、Day4 は34%, Day7 では81%の陽性率であった。しかし、以後も培養を続けると減少傾向を示し、14日目では60%となった。一方、Tf 陽性細胞は ABS 培養下では Tf-r 陽性細胞と同様に増加したが、FCS 培養下では7日間の培養期間内では陰性であった。

3) 放射線照射処理細胞の Tf-r 陽性率

照射群と非照射群の Tf-r 陽性率を Day4, Day7 で比較した。両群の培養期間における細胞の生存率はいずれも90%以上, viable cell count は $1 \sim 2 \times 10^6$ cells/5ml であった。放射線照射群の Tf-r 陽性率は Day4 51 ± 9 %, Day7 68 ± 5 % ($m \pm SD$, $n=3$), 非照射群は Day4 54 ± 7 %, Day7 70 ± 19 % ($m \pm SD$, $D=3$) であり、両群間の viable cell

count, 陽性率に差はなかった。

2. 各血液疾患患者の Tf-r 陽性率

表2, 3に Day7 の Tf-r 陽性率を示した。すなわち、非腫瘍性血液疾患患者の陽性率の平均値は IDA 72.9%, PA 72.5 %, MDS の SbA は76.0%に対して、ITP 71.6%, 腫瘍性血液疾患では PV 64.3%, ET 76.7%であり、これらの疾患では対照と差はなかった。MLにおいても65.3%で有意差はなかったが、臨床病期IV期では骨髓非浸潤例 (症例6, 8) と比較し、骨髓浸潤例 (症例4, 9) の NHL 2例では16%, 28%と低値であった。一方、AML 発症時、再発時例は平均25.5%であった。CMMoL は9%と著しく低値であった。AML 例の培養細胞の形態は健常者に比較し細胞質の伸展性は少なかった (図1 a, b)。これらの疾患では Day0 における採取単球の Tf-r 陽性率も検討したがいずれも陰性であった。しかし、AML では寛解後の再検例 (症例4 ~ 8, 11, 14, 15) や寛解維持例 (症例17, 18, 19)

表2 健康成人および非腫瘍性血液疾患症例の概要とM ϕ のTf-r陽性率

	症 例 数	年 齢	性	W.B.C / μ l	Mo (%)	Hb g/dl	PLT / μ l $\times 10^4$	合併症	Tf-r 陽性率(%)
Healthy volunteer (m $\pm$ SD)	30	27.6 $\pm$ 10.4	男18 女12						78.0 $\pm$ 12.7
I-D-A	1	36	女	7.8	2	9.6	30.2	子宮筋腫	69
	2	79	女	6.8	1	7.6	30.7		76
	3	19	女	4.5	1	8.9	28.1		72
	4	28	男	9.3	3	7.7	32.6	胃潰瘍	70
	5	45	男	5.4	2	8.0	27.5	十二指腸潰瘍	65
	6	53	女	4.9	3	8.7	18.6		80
	7	69	女	6.2	2	7.2	22.3	食道ヘルニア	78
	8	57	男	5.8	1	8.6	29.5	S状結腸癌	73
	m	48.3		6.3	1.9	8.3	27.4		72.9
	SD	19.0		1.5	0.8	0.7	4.4		4.6
P-A	1	68	男	3.9	3	9.1	11.9	胃切除後	79
	2	52	男	3.3	2	8.8	12.4	肝硬変	66
	m	60		3.6	2.5	9.0	12.2		72.5
Sb-A	1	62	男	4.4	1	8.5	18.7		76
I-T-P	1	71	女	6.9	3	12.1	1.7		65
	2	22	女	4.2	2	10.1	4.3		65
	3	43	女	9.4	1	10.5	1.8		89
	4	40	女	3.2	2	10.0	1.5		70
	5	29	女	4.3	2	11.1	1.9		69
	m	41		5.6	2	10.8	2.2		71.6
	SD	16.8		2.3	0.6	0.8	1.0		8.9

IDA: iron deficiency anemia, PA: pernicious anemia

SbA: sideroblastic anemia

ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura

考 案

付着細胞として得た培養細胞の細胞化学的特徴は既報の単球やM ϕ の特徴¹⁰⁾と一致していた。さらに、表面マーカーによる検討でもCD11陽性細胞は

95%以上、リンパ球混入は0~3%であることから、単球採取方法と細胞純度については問題ないと考えられる。しかし、付着細胞として培養した細胞をM ϕ とすると、培養期間内におけるviable cell countは問題ないが、フローサイトメトリーで算定するには細胞数量が不十分であるため、陽性細胞の算定は通常の塗抹標本を作製し、光学顕微鏡下で行なった。

Andreesenら⁵⁾⁷⁾は付着単球をTeflon bagで培養

表3 腫瘍性血液疾患症例の概要とMφのTf-r陽性率

症 例	病 型	年 齡	性 別	W.B.C / ×10 ³	Mo (Mobl) %	Hb g/dl	PLT / ×10 ⁴	Blast(%)		Tfr陽性率(%) onset (relapse)
								PB	BM	
1	M6	30	男	1.2	3	6.5	14.6	0	6.4	21
2	M1	84	男	9.0	9	10.1	3.8	39	69.2	8
3	M1	67	男	5.5	1	9.4	3.0	22	57.4	21
4	M1	23	男	2.4	1	6.8	7.1	9	51.8	30
5	M2	33	男	2.8	4	8.8	10.0	11	20.4	16
6	M2	31	男	5.1	2	7.3	6.5	8	40.4	29
7	M2	25	女	9.1	1	10.2	1.3	60	86.8	72
8	M2	16	女	2.3	6	7.0	4.4	19	83.4	7
9	M5a	58	男	173	0.8 (65.2)	6.6	7.4	5	1.2	30
10	M2	67	女	11.8	3	6.8	8.8	40	84	18
11	M4	67	男	13	39	5.7	2.5	13	47	30
12	M4	77	男	60	16	5.8	9.7	71	79.2	2
13	M2	68	男	10.2	2	7.7	1.6	92	96	21
14	M4	33	女	45.9	(24)	4.1	2.6	55	40	18
15	M5b	45	女	8.2	42	11.3	18.3	0	0.8	58
16	M2	29	女	2.5	7	9.9	10.1	3	26.0	(27)
17	M2	23	女	(5.4	3	11.6	18.0	0	2.3)	76
18	M2	24	女	(4.8	2	11.5	21.3	0	0.4)	67
19	M2	15	女	(4.2	2	12.2	15.6	0	1.2)	70
m		42.9		22.6	14.1	7.8	7.0	27.9	49.4	25.5 72.8
SD		21.9		42.0	18.5	1.9	4.7	27.5	31.0	17.2 8.6
1		65	女	11.1	10	9.9	8.7	0	9.4	7
2		67	男	38.0	12	11.0	4.2	0	8.2	10
3		72	男	10.2	18	10.2	9.0	0	5.6	10
m		68		19.8	13.3	10.4	7.3	0	7.7	9
SD		2.9		12.9	3.4	0.5	2.2		1.6	1.4

症 例	病 期	年 齡	性 別	W.B.C / ×10 ³	Mo %	Hb g/dl	PLT / ×10 ⁴	surface marker	Histology	Tfr陽性率(%) onset
1	III	54	女	9.9	3	12.0	24.8	T	Diff large	85
2	III	33	男	4.4	5	13.2	15.9	B	Diff large	85
3	III	65	男	5.3	9	11.7	21.8	B	Diff med	82
4	IV	47	男	3.4	3	12.5	19.6		Diff mix	16
5	II	68	女	5.7	2	11.0	19.6	T	Diff med	72
6	IV	56	男	6.1	1	13.2	22.6	T	Diff mix	65
7	III	50	男	8.4	1	15.3	30.1	B	Diff med	79
8	IV	68	女	4.3	2	11.0	12.0	B	Diff mix	60
9	IV	62	男	4.7	2	13.1	28.0	T	Diff large	28
10	IV	27	男	6.6	2	14.3	26.5		Mix cell	81
m		53		5.8	3.0	12.7	22.1			65.3
SD		13.4		2.0	2.3	1.3	5.3			23.2
前 治 療										
1		76	女	21.2	1	11.7	47.4	Busulfan ACNU		49
2		53	男	6.2	2	15.5	28.8	瀉 血		62
3		44	女	8.7	1	13.0	64.3	瀉 血		82
PV	m	57.7		12.0	1.3	13.4	46.8			64.3
SD		13.5		6.6	0.5	1.6	14.5			13.6
1		67	女	14.4	1	10.8	68.0	ACNU		60
2		66	男	7.4	2	11.2	81.2			75
3		58	男	12.1	1	13.7	181.6			95
ET	m	63.6		11.3	1.3	11.9	110.3			76.7
SD		4.0		2.9	0.5	1.3	50.7			14.3

CR : complete remission, AML : acute myeloid leukemia, CMMOL : chronic myelomonocytic leukemia, NHL : non Hodgikin lymphoma, HD : Hodgikin disease
PV : polycythemia vera, ET : essential thrombocythemia, ACNU : nimustine hydrochloride

図1 a(上): Day7の健常者単球由来M ϕ ($\times 400$)
b(下): Day7のAML(症例11)単球由来M ϕ ($\times 400$)

すると、8日以内に核の円形化や細胞質が伸展し、M ϕ へ変化するとともに Tf-r 陽性細胞が増加してくることを明らかにした。今回行なった培養法では Tf-r 陽性細胞の陽性率は Day7 が peak であったため、Tf-r 陽性率は Day7 で比較した。

培養液中の bovine transferrin はヒト Tf-r に対し low affinity である¹⁰⁾¹¹⁾が、培養液中の transferrin が Tf-r 発現に影響を与える可能性は否定できない。この影響を検討するため、単球を FCS、ある

いは high affinity transferrin を 1,400mg/5ml の濃度で含む ABS の血清下でそれぞれ培養して比較したが、affinity が異なる transferrin にかかわらず Tf-r 陽性細胞の比率はなかった。したがって、Tf-r 発現に対する transferrin の直接的影響は少ないものと考えられた。

一方、単球や M ϕ は Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF), Granulocyte-Macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) の存在下で

増殖することが知られている¹²⁾¹³⁾。したがって、M ϕ に発現する Tf-r も培養液中に含まれている、これら CSF により増殖活性を得たことによる可能性がある。しかし、培養細胞を放射線で増殖能を抑制しても Tf-r 陽性率は対照と差がなかった。このことは、Andreesen らが、末梢血単球由来 M ϕ の Tf-r は細胞増殖活性に伴って発現するのではなく、M ϕ への分化・成熟に関連して発現すると報告したことに矛盾しない知見と考えられる。

以上から、Tf-r 発現を単球が M ϕ へ分化したことの指標として利用可能と考え、各血液疾患における陽性率を健常者と比較した。すなわち、非腫瘍性疾患および腫瘍性血液疾患の中では ET の Tf-r 陽性率は健常成人と差なく、ML と PV では低い傾向がみられたが有意ではなかった。しかし、NHL 骨髄浸潤例と AML では初発例、再発例とも有意に低く、CMMoL 例は著しく低値を示し、他疾患とは明らかに異なっていた。この成績についてはこれら症例における培養細胞の純度と生存率が問題となるが、CD11 陽性率、および 7 日間の培養期間内での生存率はいずれも 90% 以上、viable cell count $1 \sim 5 \times 10^5$ cells/ml であり、培養細胞の純度や生細胞の低下で Tf-r 陽性率が低下したのではないと考えられた。

単球由来 M ϕ の Tf-r 発現はサイトカインで変動することが知られている。すなわち、その発現は Interferon で抑制され¹⁴⁾、GM-CSF で誘導される¹⁵⁾が、培養液の FCS は同一であり、かかるサイトカインの影響はないと考えられる。一方、担癌患者では単球の貪食能、走性や腫瘍細胞障害作用などの機能が低下している^{16)~19)}と報告されており、AML、CMMoL の単球でも同様のことが推測される。しかし、Van Furth ら²⁰⁾は CMMoL、AMoL の単球の機能低下は僅かであるとしており、本研究では Tf-r 陽性 M ϕ と貪食能、NBT 還元能等、M ϕ 機能との関係は検討しなかったため、Tf-r 陽性率の低下と単球機能との関連性は不明である。

単球は均一な集団ではなく細胞化学的、機能的に異なった細胞亜集団からなっている²¹⁾ことが報告されている。大本ら²²⁾は急性白血病では白血病の病期

によって末梢血単球は量的に、また esterase 染色性も変化することを指摘している。さらに、遺伝性ヘモクロマトーシス患者では健常者と異なり Tf-r 陽性単球が増加している⁹⁾ことも報告されており、末梢血単球は病態によりその細胞亜集団が変化すると考えられる。しかし、NHL 骨髄浸潤例や AML における M ϕ の Tf-r 陽性率は平均 20% 前後であったが、CMMoL のそれは 10% 以下と著しく低値であった。したがって、これら疾患における陽性率減少の機序は異なっていると推測される。AML では寛解時には健常者と同レベルまでの陽性率になったが、これは M ϕ の前駆細胞である単球亜集団が白血病や NHL の病期により変化した結果と考えるならば、大本らの指摘とも一致し興味深い成績である。一方、CMMoL の単球は異常クローン由来である²³⁾ことから、異常クローン由来の細胞は分化誘導剤なしで M ϕ へ分化し難いと考えられる。したがって、CMMoL における Tf-r 陽性率の低下は単球の M ϕ への分化能が抑制されているためと解釈され、急性白血病や NHL のそれとは相違しているかもしれない。

以上、末梢血単球由来 M ϕ の Tf-r の発現を基礎的、臨床的に検討し、かかる細胞の分化の指標としての有用性を論じた。Tf-r を分化の指標の一つに加えた知見を集積し、今後は各病態と M ϕ の分化、機能との関連を同時に検討するとともに、陽性細胞の算定に、より客観的な方法を開発したい。

本稿の要旨は第 28 回日本網内系学会総会（千葉）で発表した。

謝 辞

本研究の御指導、御校閲を下さりました秋田大学第三内科教授三浦亮先生に心より感謝いたします。投稿にあたり、多くの御教示、御指導を頂きました、北海道大学第三内科教授宮崎保先生にお礼いたします。研究にあたり多くの協力を頂いた、教室の中山豊先生（現市立秋田病院第四内科）、岩本恵子、小嶋知子技官のほか研究室の皆様にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Sutherland R, Delia D, Schneider C, et al: Ubiquitous cell surface glycoprotein on tumor cells is proliferation associated receptor for transferin. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:4515~4519 1981
- 2) Trowbridge IS, Omary MB: Human cell surface

- glycoprotein related to cell proliferation is the receptor for transferrin. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:3039-3043 1981
- 3) Hamilton TA, Weiel JE, Adams DO: Expression of the transferrin receptor in murine peritoneal macrophages modulated in the different stages of activation. *J Immunol* 132:2285-2290 1984
 - 4) Hirata T, Bitterman PB, Mornex JF, et al: Expression of the transferrin receptor gene during the process of mononuclear phagocyte maturation. *J Immunol* 136:1339-1345 1986
 - 5) Andreesen R, et al: Expression of transferrin receptors and intracellular ferritin during terminal differentiation of human monocytes. *Blut* 49:195-202 1984
 - 6) Bjorn-Rasmussen E, Hageman J, Van den Dungen P, et al: Transferrin receptors on circulating monocytes in hereditary haemochromatosis. *Scand J Haematol* 34:308-311 1985
 - 7) Andreesen R, Bross KJ, Osterhorz J, et al: Human macrophage maturation and heterogeneity: Analysis with a newly generated set of monoclonal antibodies to differentiation antigens. *Blood* 67:1257-1264 1986
 - 8) Goding JW, Burns GF: Monoclonal antibody OKT-9 recognizes the receptor for transferrin on human acute lymphocytic leukemia cells. *J Immunol* 127:1256-1258 1981
 - 9) Beller DI and Ho K: Regulation of macrophage populations. V. Evaluation of the control of macrophage Ia expression in vitro. *J Immunol* 129:971-976 1982
 - 10) Galbraith GMP, Goust JM, Mercurio SM, et al: Transferrin binding by mitogen-activated human peripheral blood lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 16:387-395 1980
 - 11) Nishimura J, Muta K, Yamamoto M, et al: Expression and human leukemic cells (HL60) during cellular proliferation and differentiation. *Acta Haematol JPN* 49:43-53 1986
 - 12) Akagawa KS, Kamoshita K and Tokunaga T. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and colony-stimulating factor-1 on the proliferation and differentiation of murine alveolar macrophages. *J Immunol* 141:3383-3390 1988
 - 13) Chen BDM, Clark CR and Chou T. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor stimulates monocyte and tissue macrophage proliferation and enhances their responsiveness to macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 71:997-1002 1988
 - 14) 宮崎 勢, 三浦 亮: ヒト末梢血由来マクロファージのトランスフェリン・レセプターの発現に対するインターフェロンの抑制効果. *臨床免疫* 20:494-498 1988
 - 15) 赤川清子, 慶長直人: ヒト単球のマクロファージの分化とコロニー刺激因子. *日本細菌学雑誌* 46:309 1991
 - 16) Snyderman R, Meadows L, Holder W, et al: Abnormal monocyte chemotaxis in patients with breast cancer: Evidence for a tumor mediated effect. *J Natl Cancer Inst* 60:737-740 1978
 - 17) Krishnan EC, Menon CD, Krishnan L, et al. Deficiency in maturation process of macrophages in human cancer. *J Natl Cancer Inst* 65:273-276 1980
 - 18) Katz DR. Macrophages in non-Hodgkin lymphomas and hairy cell leukemia. *J Pathol* 134:117-132 1981
 - 19) 中田安成, 片岡幹男, 山下二郎, 他: 悪性リンパ腫患者における単球機能の検討. *臨床血液* 23:1689-1695, 1982
 - 20) Van Furth R, Van Zwet TL: Cytochemical, functional, and proliferative characteristics of promonocytes and monocytes from patients with monocytic leukemia. *Blood* 62:298-304 1983
 - 21) Arenson E, Epstein MB and Seeger RC: Volumetric and functional heterogeneity of human monocytes. *J Clin Invest* 65:613-618 1980
 - 22) 大本英次郎, 高橋 功, 厚井文一, 他: 急性白血病における単球動態の検討—末梢単球数とEsterase染色性の変化—. *臨床血液* 25:1796-1802 1984
 - 23) Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique: Cytogenetics of chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 21:11-30 1986