บทความพิเศษ

การสร้างและการเจริญเติบโตของเม็ดโลหิต

ธรรมศักดิ์ ประสานพานิช*

Prasanphanij T. Hematopoiesis or hemopoiesis, Chula Med J 1985 Dec; 29(12) : 1267-1282

Hematopoiesis or hemopoiesis deals with the formation and development of blood cells. For many years this subject was enriched by the efforts of morphologic hematologists such as Maximow, Bloom, Sabin and others. They studied in detail hematopoiesis in the embryo, fetus, human bone marrow in health and disease, and searched for the interrelationship of these blood cells. Whether there are multiple stem cells or a simgle stem cell for hemopoiesis, is a question which continues to trouble hematologists up to the present time.

Recent data on the stem cell compartment are mainly derived from studies on hematopietic spleen colonies in the mouse, colonies of cell grown in vitro from marrow and blood of mouse and man, or in vivo in deffusion chambers. Moreover, studies have been carried out by induced chromosome chimerism in mice, and by chromosomal or other cell changes associated with human diseases. This article reviews our current understanding of the source of mature blood cells and defines a model for the stem cell compartment.

* ภาควิชาเวชศาสตร์ชันสูตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Hematopoiesis หรือ hemopoiesis ได้มาจากคำศัพท์ Hemato และ poiein Hemato หรือ hemo มาจากคำว่า haima หรือ haimatos ในภาษากรีกหมายถึง blood ส่วนคำ poiein เป็นภาษากรีกหมายถึง to make ดังนั้นคำว่า hematopoiesis หรือ hemopoiesis จึงหมายถึง the formation and development of blood cells คือการสร้าง และการเจริญเติบโตของเม็ดโลหิต

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าเม็ดโลหิตทุกชนิดคือ เม็ดโลหิตแดง เกร็ดเลือด นิวโตรฟิล ลิมโฟซัยท์ โมโนซัยท์ อีโอซิโนฟิล เบโซฟิล จะมีการสูญเสียออกไปจากร่างกายอยู่ตลอดเวลา เช่น สูญเสียไปกับปัสสาวะ น้ำลาย และอุจจาระ ฯลฯ หรืออาจจะถูกทำลายเมื่อเซลล์หมดอายุขัย ดังนั้นร่างกายจึงจำเป็นต้องรักษาดุลย์ (homeostasis) ให้มีจำนวนเซลล์อยู่ในระดับปกติอยู่ตลอดเวลา การรักษาดุลย์เพื่อให้มีจำนวนเซลล์อยู่ในระดับปกติร่างกายจำเป็นจะต้องมีการสร้างเม็ดโลหิตขึ้นมาใหม่เพื่อทดแทนกับจำนวนที่สูญเสียไป สัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมทุกชนิดจะมีระบบในการสร้างเซลล์ขึ้นใหม่โดยเซลล์จะมีการแบ่งตัว (division) ทำให้มีจำนวนเซลล์เพิ่มมากขึ้น (proliferation) เซลล์อ่อน (immature cells) เมื่อมีการแบ่งตัวแล้วจะเปลี่ยนไปเป็นเซลล์ที่มีรูปร่างลักษณะต่างจากเซลล์เดิมคือเจริญพัฒนา จึงเรียกว่า differentiation และขณะเดียวกันเซลล์ที่เกิดจากการแบ่งตัวจะมีอายุมากขึ้น (maturation) อีกด้วย ดังนั้นการสร้างและการเจริญเติบโตของเม็ดโลหิตจึงประกอบขึ้นด้วย proliferation, differentiation, maturation และการปล่อยเซลล์เข้าสู่กระแสโลหิต

การที่ร่างกายสามารถสร้างเซลล์แต่ละชนิดขึ้นมาใหม่เพื่อทดแทนเซลล์ที่สูญเสียไปแต่ละชนิดได้นั้นร่างกายจะต้องมี stem cell คือเซลล์ต้นตระกูลซึ่งเมื่อมีการแบ่งตัวแล้วจะกลายเป็นเซลล์ที่มีรูปร่างลักษณะและมีหน้าที่เหมือนกับเซลล์เดิมหรือเซลล์แม่ (mother cell) ทุกอย่าง นอกจากนี้ stem cell ยังสามารถที่จะเจริญเปลี่ยนแปลง (differentiation) เป็นเซลล์เจริญวัย (mature cell) แต่ละชนิดได้อีกด้วย ก่อนที่จะกล่าวถึง primitive stem cell ซึ่งทำหน้าที่สร้างเม็ดโลหิต (hemato poietic stem cell) จะขอกล่าวโดยสังเขป ถึงการศึกษาและค้นคว้าในสมัยเริ่มแรกซึ่งเป็นพื้นฐานที่ทำให้ค้นพบทฤษฎีใหม่ ๆ ขึ้นในปัจจุบันก่อนสักเล็กน้อย

การผลิตและการเจริญเติบโตของเม็ดโลหิตได้มีการศึกษาและค้นคว้ากันมานานแล้ว การศึกษาและค้นคว้าในสมัยแรก ส่วนใหญ่อาศัยรูปร่างและลักษณะของเซลล์เป็นพื้นฐาน จากการศึกษาและค้นคว้าโดยนักโลหิตวิทยาในสมัยแรกทำให้ทราบว่าเม็ดโลหิตมีแหล่งกำเนิดเริ่มมาจากเซลล์ตั้งเดิมคือ mesenchyme ซึ่งเจริญแทรกมาระหว่าง ectoderm กับ entoderm และก่อรูปขึ้นเป็นผนังของ yolk sac เมื่อเอมบริโอ (embryo) มีอายุประมาณ 2 อาทิตย์ หรือยาวประมาณ 2.25 มม. ที่ผนังของ yolk sac[1] จะมี blood islands เกิดขึ้นหลายหย่อมเรียกว่า area vasculosa เซลล์ (mesenchyme) ของ blood islands จะเจริญเปลี่ยนแปลง (differentiate) ออกไปสองทาง ทางด้านนอก (peripheral) จะกลายไปเป็น primitive endothelium เชื่อมต่อกันกลายเป็นผนังของหลอดเลือดชุดแรกที่สุดของเอมบริโอ ส่วนเซลล์ที่รวมตัวอยู่ตรงกลางจะกลายไปเป็น primitive blood cells[2] ซึ่งเป็นเซลล์ที่จะก่อกำเนิดเป็นเม็ดเลือด Primitive blood cells เป็นเซลล์ที่มีนิวเคลียสขนาดใหญ่โมรมาตินสานกันอย่างหลวม ๆ มีนิวคลีโอไล 1-2 อัน ซัยโตพลาสม์ติดสีเบโซฟิลิก จัด[2] เซลล์ดังกล่าวไม่มี mitochondria หรือมีน้อยและมีขนาดเล็ก ซึ่งแตกต่างจาก

ลิมโฟซัยท์ที่มี mitochondria เป็นแท่งและมีขนาดใหญ่ เซลล์ที่กล่าวมาแล้วนี้มีหลายชื่อสุดแต่ผู้ค้นคว้าจะตั้งขึ้น[3] เช่น primary wandering cell โดย Saxer หรือ large lymphocyte โดย Maximow หรือ hamatogone โดย Mollier หรือ hemocytoblast โดย Bloom Maximow, Jordan หรือ lympholidocyte โดย Pappenhein หรือ hemohistioblast โดย Ferrata, di Guglielmo หรือ mesameboid cell โดย Minot Primitive blood cells เป็นเซลล์ซึ่งมีความสามารถที่จะสร้าง erythroblasts, granulocytes และ megakaryocytes Primitive blood cells จึงเป็น stem cells ที่เจริญเติบโตมาจาก mesenchymal cells และเป็นเซลล์ที่มีความสามารถที่จะสร้างเซลล์ได้หลายชนิดจึงเรียกว่า multipotent stem cell

เมื่อเอ็มบริโอเจริญเติบโตขึ้นจนถึงประมาณเดือนที่ 5 Multipotent stem cells ที่อยู่ในไขกระดูกจะทำหน้าที่สร้างเม็ดโลหิตทุกชนิดไปจนตลอดชีวิต และ multipotential cells ซึ่งมาจาก mesenchymal cells ดังกล่าวนี้นอกจากจะมีอยู่ในไขกระดูกแล้วยังมีอยู่ทั่วไปอีกหลายแห่ง เช่น เรียงรายแทรกอยู่ตามหลอดเลือดฝอยของตับเรียกว่า Kupffer cells เรียงแทรกอยู่ตาม venous sinuses ของม้าม ที่ sinuses ของต่อมน้ำเหลือง ผนังลำไส้ ตาม serous membranes ที่ต่อมหมวกไต และที่ยังลอยอยู่เป็น free macrophages Multipotential cells ซึ่งเรียงรายอยู่ตามที่ต่าง ๆ ดังกล่าวมาแล้วนี้ มีหลายชื่อขึ้นกับอวัยวะที่เซลล์เหล่านี้แทรกอยู่ เช่น resting wandering cells โดย Maximow, macrophages โดย Evans, clasmatocytes โดย Ranvier, hemohistioblasts โดย Ferrata ชื่อทั้งหมด ดังกล่าวมาแล้วได้ถูกเปลี่ยนโดย Aschoff และ Kiyono เรียกว่า reticuloendothelial system[3] ซึ่งเป็นเซลล์ที่ยังมีความสามารถในการสร้างเม็ดเลือด เมื่อไขกระดูกไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดได้เต็มที่ หรือร่างกายมีความต้องการเม็ดเลือดเป็นจำนวนมาก อวัยวะที่สามารถสร้างเม็ดเลือดแทนไขกระดูกคือม้าม รองลงมาคือตับ และอวัยวะอื่น ๆ การสร้างเม็ดเลือดตามอวัยวะที่ไม่ใช่ไขกระดูกเรียกว่าการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis)

Primitive blood cells ซึ่งมีหลายชื่อ เช่น hemocytoblast, hemohistioblast, lymphoidocyte ฯลฯ และเป็น multipotent stem cell ดังกล่าวมาแล้วนี้ในสมัยปัจจุบันมีชื่อเรียกขึ้นใหม่ว่า colony forming unit (CFU)[4]

การผลิตและการเจริญเติบโตของเม็ดโลหิตใน embryo และ fetus อาจจะแบ่งออกได้เป็น 3 ระยะ (รูปที่ 1) คือ

1. Mesoblastic period
2. Hepatic period
3. Myeloid period

Mesoblastic period ระยะนี้เป็นระยะที่เริ่มพบ primitive blood cell ในชั้น mesenchyme ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีความสามารถในการสร้างเซลล์ได้หลายชนิด (multipotent stem cell) และเข้าใจว่าเป็นเซลล์ที่เรียกกันในชื่อสมัยใหม่ว่า CFU (colony forming unit)[4] ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ระยะ mesoblastic period นอกจากจะพบ primitive blood cell ซึ่งมีชื่อหลายชื่อตามที่กล่าวมาแล้ว ยังพบเซลล์ที่มีลักษณะคล้ายเม็ดเลือดชนิดอื่น เซลล์ที่พบมากที่สุดคือ primitive erythroblast ส่วน leukocytes และ megakaryocytes พบได้น้อยมาก จึงเข้าใจว่าเซลล์ที่กล่าวมาแล้วทั้งหมดเป็นเซลล์ที่เจริญเติบโตเปลี่ยนแปลง (differentiate) มาจาก multipotent stem cell Primitive erythroblast เป็นเซลล์ที่พบมากที่สุดในระยะนี้

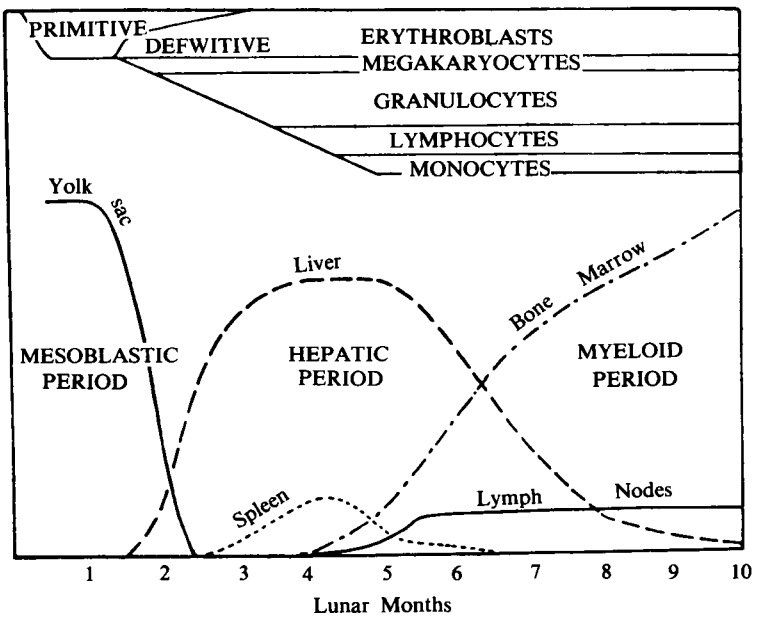

Figure 1 Stages of hematopoiesis in the embryo and fetus, indicating the comparative participation of the chief centers of hemopoiesis and the approximate times at which the different types of cells make their appearance[3]

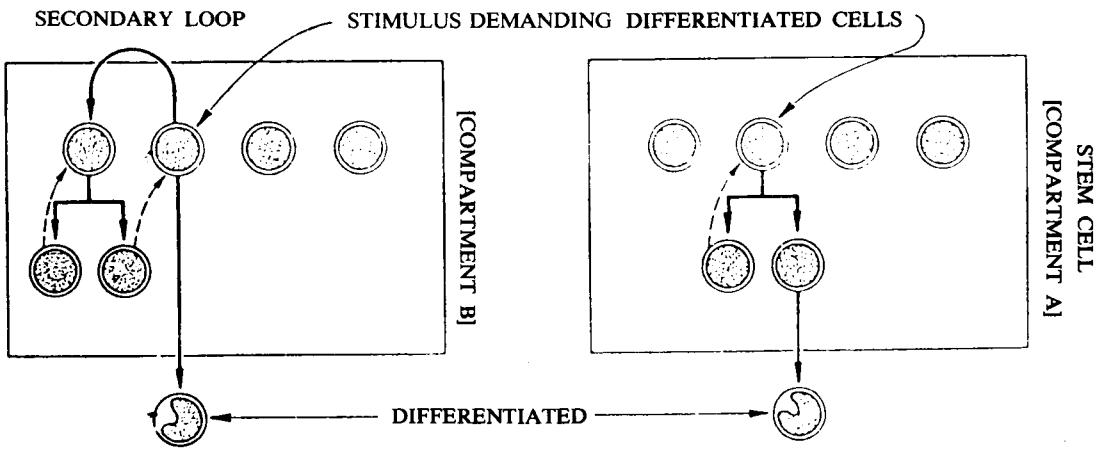

Figure 2 Models of stem cell replication, It has been suggested that division in stem cell compartments may be asymmetric (A) or symmetric (B). Compartment size is maintained in A by differentiating stimuli triggering cellual division in which one daughter matures and the other remains a stem cell. In B the differentiating stimulus depletes the compartment by inducing cellular differentiation, but a secondary "compartment depletion recognition loop" induces stem cell division to maintain compartment size.[3]

Ehrlich พบว่ามีรูปร่างเหมือนกับ megaloblast ที่พบในโรค pernicious anemia[5,6] Primitive erythroblast ที่อยู่ในระยะนี้จะไม่เจริญเติบโตไปเป็นเม็ดเลือดแดงเจริญวัยแต่จะสร้างฮีโมโกลบินซึ่งเข้าใจว่าเพื่อใช้ขนส่งออกซิเจนให้กับเอมบริโอ ต่อมาเซลล์นี้จะหายไปกลายเป็นเซลล์เม็ดเลือดแดงอ่อนแท้จริง (definitive normoblast) ซึ่งเป็นเม็ดเลือดแดงอ่อนที่พบได้ทั่ว ๆ ไป เหมือนคนปกติและสามารถเจริญเติบโตต่อไปจนกลายเป็นเม็ดเลือดแดงเจริญวัย

ระยะ mesoblastic period เริ่มปรากฏขึ้นเมื่อเอมบริโอมีอายุ 2 อาทิตย์ และจะสร้างน้อยลงเรื่อย ๆ จนกระทั่งเอมบริโอมีอายุ 9 อาทิตย์ (ซึ่งเป็นเอมบริโอที่มีขนาด 20 มม.) จะหมดหน้าที่ในการสร้างเม็ดโลหิต

Hepatic period หลังจาก 9 อาทิตย์ แล้วจะไม่มีการสร้างเม็ดเลือดที่ mesenchyme ของ yolk sac อีกต่อไปและในขณะที่การสร้างเม็ดเลือดที่ mesenchyme ค่อย ๆ ลดน้อยลง ตับจะทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดแทนชั้น mesenchyme ของ yolk sac ระยะนี้เรียกว่า hepatic period ซึ่งเป็นระยะที่เริ่มมีการสร้างเม็ดเลือดในตับเมื่อเอมบริโอมีขนาด 5-7 มม. (ประมาณ $1\frac{1}{2}$ เดือน) การสร้างเม็ดเลือดในตับระยะนี้สร้างขึ้นจากเซลล์ mesenchyme ซึ่งกระจายอยู่ระหว่างเซลล์ที่อยู่ในตับ เซลล์ที่อยู่ในตับจะสร้าง definitive erythroblast เป็นกลุ่ม ๆ ขณะเดียวกัน (เดือนที่ 2) จะพบว่ามีการสร้าง granular leukocytes และ megakaryocytes ด้วย แต่ไม่พบว่ามีการสร้าง small lymphocytes และ monocytes[7, 8] จำนวน granulocytes จะเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่ง fetus อายุ 4 เดือน จะมีเป็นจำนวนมาก

ระยะ hepatic period จะมีมากที่สุดระหว่างเดือนที่ 3 หรือ 4 และจะค่อย ๆ ลดน้อยลงในเดือนที่ 5 ตับจะหมดหน้าที่ ในการสร้างเม็ดเลือดเมื่อ fetus มีอายุ 2-3 อาทิตย์ก่อนคลอด

ในระยะ hepatic period นี้นอกจากจะมีการสร้างเม็ดเลือดในตับแล้ว ยังมีการสร้างเม็ดเลือดในม้าม ต่อมธัยมัส และต่อมน้ำเหลืองอีกด้วย ในระยะแรกม้ามจะสร้างเม็ดเลือดแดงมากกว่าสร้างมัยอีโลซัยท์ และลิมโฟซัยท์ แต่เป็นไปเพียงระยะเวลาอันสั้นคือจะหมดหน้าที่ในการสร้างเม็ดเลือดแดงเมื่อ fetus มีอายุ 5 เดือน ม้ามจะทำหน้าที่สร้างลิมโฟซัยท์ครั้งแรกเมื่อ fetus มีอายุ 5 เดือน และจะทำหน้าที่สร้างลิมโฟซัยท์ไปจนตลอดชีวิต ต่อมน้ำเหลืองจะทำหน้าที่สร้างลิมโฟซัยท์ครั้งแรกเมื่อ fetus มีอายุ 4-5 เดือน และจะทำหน้าที่สร้างลิมโฟซัยท์ไปจนตลอดชีวิต ส่วนต่อมธัยมัสนอกจากจะสร้างลิมโฟซัยท์แล้วยังทำหน้าที่สร้าง myelocytes และ definitive erythroblasts อีกบ้างเล็กน้อย[9]

Myeloid or medullary period ระยะนี้เป็นระยะที่เริ่มมีการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก และจะเริ่มประมาณเดือนที่ 5 ซึ่งเป็นระยะที่ตับเริ่มมีการสร้างเม็ดเลือดลดน้อยลงเรื่อย ๆ และเป็นระยะที่เริ่มมีการไหลเวียนของกระแสโลหิตในรก[10] กระดูกอ่อน (cartilage) จะถูก mesenchymal cell ละลายและกลุ่มของ mesenchymal cells ที่เหลืออยู่ในกระดูกจะกลายไปเป็นไขกระดูกซึ่งสามารถที่จะสร้างเม็ดเลือดได้ทุกชนิด ในระยะแรก ๆ ของระยะนี้ ตับจะยังคงทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดแดง ส่วนไขกระดูกจะทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดขาว แต่ในระยะต่อมาไขกระดูกจะทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดทุกชนิด ส่วนตับจะหมดหน้าที่ไป จากการที่ระยะแรก ๆ ไขกระดูกทำหน้าที่สร้าง myeloid cells จึงทำให้ mesenchymal cells ลดน้อยลงเหลือเป็นเซลล์ที่สานกันเป็นตาข่ายอย่างหลวม[2]

และจะเป็นเซลล์ที่มีอยู่ในไขกระดูกจนตลอดชีวิต เซลล์ที่อยู่ในไขกระดูกดังกล่าวนี้จะยังคงมีความสามารถเหมือนเดิมคือสามารถที่จะสร้างเม็ดเลือดได้ทุกชนิด หลังคลอดแล้วถ้าร่างกายไม่มีความต้องการเม็ดเลือดมากกว่าปกติ จะไม่มีการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis) ยกเว้นลิมโฟซัยท์ซึ่งเป็นเซลล์ที่นอกจากจะมีการสร้างในไขกระดูกแล้วยังมีการสร้างขึ้นจากม้าม ต่อมน้ำเหลือง และต่อมธัยมัสอีกด้วย

เซลล์ต้นตระกูลที่สร้างเม็ดโลหิต (Hematopoietic stem cells)

จากที่กล่าวมาแล้วว่าเม็ดโลหิตแต่ละชนิดจะมีการสูญเสียอยู่ตลอดเวลา ในสภาพปกติจึงต้องมีการสร้างเม็ดโลหิตแต่ละชนิดมาแทนที่เม็ดโลหิตที่สูญเสียไป แสดงว่าในร่างกายจะต้องมีเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) ซึ่งเป็นเซลล์ที่นอกจากจะสามารถสร้างเซลล์ที่มีรูปร่างและมีหน้าที่ เหมือนตัวมันเองทุกอย่างแล้ว ยังสามารถที่จะสร้างเซลล์ลูก (daughter cells) ซึ่งเป็นเซลล์ที่ได้รับคำสั่ง (committed) ให้เจริญเติบโต (maturation) ไปเป็นเซลล์เจริญวัยได้อีกด้วย[11] ดังนั้นในร่างกายจึงจำเป็นที่จะต้องมีจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดคงที่เสมอ การที่เซลล์ต้นกำเนิดจะสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นจนกระทั่งเป็นเซลล์เจริญวัยจึงคงจะไม่เหมือนกับการแบ่งตัวของเซลล์ในระยะหลัง ๆ ตัวอย่างเช่น เมื่อร่างกายต้องการ segmented neutrophils เซลล์ต้นกำเนิด 1 เซลล์ แบ่งตัวออกเป็น 2 เซลล์ และทั้ง 2 เซลล์นี้เจริญเติบโตไปเป็น myeloblast ทั้งคู่และจาก myeloblast จะแบ่งตัวต่อไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งกลายเป็น segmented neutrophils ถ้าเป็นดังนี้ในที่สุดเซลล์ต้นกำเนิดจะสูญพันธ์ ดังนั้นการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิดจึงต้องมีลักษณะพิเศษ คือจะต้องมีเซลล์เหลืออยู่เป็นเซลล์ต้นกำเนิด 1 เซลล์เสมอ ส่วนเซลล์อีก 1 เซลล์จะกลายไปเป็นเซลล์เจริญวัยทั้งนี้เพื่อที่จะให้ร่างกายมีเซลล์ต้นกำเนิดคงเหลืออยู่ในจำนวนคงที่เสมอ[12,13] เกี่ยวกับการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิดนี้นักวิจัยมีความเห็นแตกต่างกันออกเป็น 2 ความเห็นคือ

1. **แบ่งตัวชนิดไม่เสมอกัน** (asymmetricle division) Osgood[14] (รูปที่ 2-A) ให้ความเห็นว่าส่วนที่เป็นเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell compartment) จะยังคงมีจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดอยู่เท่าเดิมเสมอทั้งนี้เพราะ เมื่อเซลล์ต้นกำเนิดถูกกระตุ้นให้แบ่งตัวเป็น 2 เซลล์ เซลล์ตัวหนึ่งจะเจริญเติบโตต่อไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งกลายเป็นเซลล์เจริญวัย ส่วนเซลล์อีกตัวหนึ่งจะยังคงรูปเป็นเซลล์ต้นกำเนิดอยู่เหมือนเดิม

2. **แบ่งตัวชนิดเสมอกัน** (symmetricle division) มีวิธีการรักษาดุลของเซลล์ต้นกำเนิดโดยมีการเจริญเติบโตกลายไป ((differentiation) เป็นเซลล์เจริญวัยโดยที่ไม่มีการเกี่ยวข้องกับเซลล์ต้นกำเนิดที่มีการแบ่งตัว[13,15] (รูปที่ 2-B) วิธีนี้เมื่อเซลล์ต้นกำเนิดเซลล์ใดเซลล์หนึ่งถูกกระตุ้นจะเจริญเติบโตจนกระทั่งกลายไปเป็นเซลล์เจริญวัยและทำให้มีเซลล์ต้นกำเนิดลดน้อยลง 1 เซลล์ เมื่อมีเซลล์ต้นกำเนิดลดน้อยลง 1 เซลล์ เซลล์ต้นกำเนิดอีกเซลล์หนึ่งจะถูกกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวออกเป็นเซลล์ต้นกำเนิด 2 เซลล์ จึงทำให้จำนวนเซลล์ต้นกำเนิดมีจำนวนคงที่อยู่ตลอดเวลา

จากที่กล่าวมาแล้วทั้งหมดจะเห็นว่ายังไม่สามารถที่จะทราบถึงปัญหาที่ว่าเม็ดโลหิตแต่ละชนิดมีกำเนิดมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเพียงชนิดเดียว (single stem cell) หรือมีเซลล์ต้นกำเนิดหลายชนิด (multiple stem cells) จึงทำให้ผู้ค้นคว้าสมัยก่อนซึ่งทำการค้นคว้าโดยอาศัยการตรวจดูรูปร่างและลักษณะของเซลล์ มีความเห็นแตกแยกออกเป็น 2 ทฤษฎี[3]

คือ monophyuletic theory และ polyphyletic theory

ก. **Monophyletic theory Maximow**[2] และคณะอื่น ๆ[1,16] มีความเห็นว่าเม็ดโลหิตทุกชนิดมีกำเนิดมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเดียวกัน (common stem cell) ดังนั้นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้จึงเป็นเซลล์ที่มีความสามารถสร้างเซลล์เม็ดโลหิตได้ทุกชนิด จึงเป็น totipotent stem cell ผู้ค้นคว้ากลุ่มนี้เชื่อว่า ลิมโฟซัยท์ เป็น primitive blood cell (hemocytoblast of Maximow) ดังนั้นลิมโฟซัยท์จึงเป็น totipotent stem cell

ข. **Polyphyletic theory Sabin** และคณะ[8] และผู้วิจัยคณะอื่น[17] ให้ความเห็นว่าเม็ดโลหิตแต่ละชนิดมีกำเนิดมาจากเซลล์ต้นกำเนิดแยกต่างหากจากกันคือมีเซลล์ต้นกำเนิดหลายชนิด ตัวอย่างเช่นเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงจะกลายไปเป็นเม็ดเลือดแดงโดยเฉพาะ เซลล์ต้นกำเนิดลิมโฟซัยท์จะให้กำเนิดเป็นลิมโฟซัยท์โดยเฉพาะ จะข้ามสายกันไม่ได้ เซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้จึงเป็น unipotent stem cell คือเป็นเซลล์ต้นกำเนิดซึ่งมีความสามารถสร้างเซลล์ได้เพียงชนิดเดียว ทฤษฎีนี้ยังแตกออกเป็นทฤษฎีย่อย อีกหลายทฤษฎี[3]

ปัจจุบันถึงแม้จะยังไม่ทราบถึงเซลล์ต้นตระกูลที่สร้างเม็ดโลหิตได้อย่างแน่นอนแต่จากหลักฐานซึ่งได้จากผู้ค้นคว้าดังกล่าวสนับสนุนว่าทั้งทฤษฎี monophyletic และ polyphyletic ถูกต้องทั้ง 2 ทฤษฎี และจากการศึกษาซึ่งเริ่มขึ้นในปี ค.ศ. 1961 โดย Till และ McCulloch[18] ถึงการเจริญเติบโตเม็ดโลหิตในหนู ทำให้ได้หลักฐานแจ่มชัดขึ้นถึงการค้นคว้าในสมัยก่อนซึ่งอาศัยการศึกษารูปร่างและลักษณะของเซลล์จากไขกระดูกของคนที่มีสุขภาพปกติและในสภาวะที่มีพยาธิสภาพเป็นส่วนใหญ่ เช่น Downey[19] ซึ่งมีความเห็นเช่นเดียวกับ Maximow[2] ได้ให้ความเห็นตรงกันที่ว่ามีเซลล์เพียงเซลล์เดียว (a single cell) ที่มีความสามารถเจริญเติบโตไปเป็นเม็ดโลหิตได้ทุกชนิด เซลล์ชนิดนี้จึงเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่มีศักยภาพสร้างเม็ดโลหิตได้ทุกชนิด (totipotential) และเป็นเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตอสงไขยศักยภาพ (totipotent hematopoietic stem cell, THSC) เซลล์นี้จะเจริญเติบโตต่อไปกลายเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่มีความสามารถจำกัดขึ้น 2 ชนิด คือชนิดหนึ่งจะเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ลิมโฟซัยท์ ส่วนอีกชนิดหนึ่งจะเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิด myeloid systems (รูปที่ 3) จะเห็นว่าเซลล์แต่ละชนิด มีความสามารถหรือมีศักยภาพ (potential) ในการเจริญพัฒนา (differentiation) ไปเป็นเซลล์ได้บางชนิดแต่ไม่สามารถจะเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ได้ทุกชนิด จึงเป็นเซลล์ต้นกำเนิดพหุศักยภาพ (pluripotent stem cell) เซลล์ต้นกำเนิดพหุศักยภาพสามารถจะเจริญเติบโตต่อไปกลายเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่มีความสามารถในการเจริญพัฒนาจำกัดยิ่งขึ้นคือสามารถที่จะเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ได้เพียงสายพันธ์เดียวเท่านั้น จึงเป็นเซลล์ต้นกำเนิดเอกศักยภาพ (unipotent stem cell) จะเห็นว่าความเห็นของ Downey ถูกต้อง ศัพท์สมัยใหม่เข้าใจว่าเซลล์ต้นกำเนิดพหุศักยภาพเป็นเซลล์ชนิดเดียวกับเซลล์ CFU-S (colony forming unit-spleen) เพราะเซลล์ชนิดนี้พบได้ทั้งในระยะที่มี yolk sac และยังพบได้ในตับของ fetus แต่ยังไม่สามารถที่จะขจัดข้อขัดแย้งที่เกี่ยวกับศักยภาพแท้ ๆ ของเซลล์ต้นตระกูลแรกสุดได้ เช่นยังมีเซลล์ที่เป็นเซลล์ต้นกำเนิดพิเศษที่สุด (unique stem cell) ที่เป็นตัวสร้างเอมบริโอ (embryogenesis) หรือไม่ หรือว่ามีแต่เพียงเซลล์ที่ได้กล่าวมาแล้วตั้งแต่ต้น

เท่านั้นเพราะเซลล์ดังกล่าวเป็นเซลล์ที่มีรูปร่างลักษณะเหมือนกับเซลล์ที่พบได้ในผู้ใหญ่ (adult) ทั้งในสภาพที่ปกติและในสภาวะที่มีพยาธิสภาพ เพื่อความเข้าใจถึงความรู้ในสมัยก่อนและความรู้ในปัจจุบันจึงจะขอกล่าวถึงความรู้ ที่ได้จากวารสารต่าง ๆ ซึ่งทำการค้นคว้าเกี่ยวกับส่วนที่เป็นเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell compartment) โดยศึกษาจากการทำให้มีการสร้างกลุ่มเม็ดโลหิตขึ้นในม้าม (hematopoietic spleen colonies)[18,20] ของหนู กลุ่มเซลล์ที่เกิดขึ้นจากการเพาะเซลล์นอกร่างกายโดยใช้ไขกระดูกและเลือดจากหนู[21]และคน[22,23] หรือการเพาะเซลล์ภายในร่างกายโดยใช้ diffusion chamber[24] หรือจากการทำให้หนูเกิดเป็น chromosome chimerism[25] และจากการศึกษาถึงโมรโมโซมหรือการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่เกิดขึ้นในคนที่เป็นโรค[26] ซึ่งพอจะรวบรวมได้ดังนี้

แบบจำลองของส่วนที่เป็นเซลล์ต้นกำเนิด (A model of the stem cell compartment)

(รูปที่ 3) จากหลักฐานต่าง ๆ ในปัจจุบันมีเหตุผลทำให้เชื่อได้ว่ามีเซลล์ชนิดหนึ่งซึ่งมีความสามารถสร้างเม็ดโลหิตได้ทุกชนิด totipotent)[25,27,28,29] เรียกเซลล์ชนิดนี้ว่า เซลล์ต้นกำเนิดอสงไขศักยภาพ (totipotent hematopoietic stem cell, THSC) THSC จะเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ต้นกำเนิดอีก 2 ชนิด เซลล์ต้นกำเนิดทั้ง 2 ชนิดนี้จะมีความสามารถหรือศักยภาพจำกัดขึ้นคือเป็นเซลล์ต้นกำเนิดพหุศักยภาพ (pluripotent stem cells) เซลล์ต้นกำเนิดพหุศักยภาพทั้ง 2 ชนิดนี้ คือ

1. **Lymphoid stem call** คือเซลล์ต้นกำเนิดของลิมโฟซัยท์ เซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้จะเจริญพัฒนาไปเป็นลิมโฟซัยท์ได้ 2 ชนิดคือ ชนิดหนึ่งไปเป็น precursor T stem cell หรือ Pre T stem cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่จะเจริญเติบโตไปเป็น T-lymphocyte (T-cell) ส่วนอีกชนิดหนึ่งจะเจริญเติบโตต่อไปเป็น Pre B stem cell ซึ่งจะเจริญเติบโตไปเป็น B-lymphocyte (B-cell) หรือ plasma cell

2. **Pluripotent myeloid stem cell (PMSC)**หรือ calony forming unit-spleen (CFU-S) คำว่า CFU-S หมายถึงเซลล์ที่ทำให้เกิดกลุ่มเม็ดเลือด (colony) บนผิวของม้าม ในปี 1961 Till และ Mc Culloch[18] ทำการศึกษาเชื้อสายต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากเซลล์ไขกระดูกโดยนำเซลล์ไขกระดูกของหนูฉีดเข้าไปในหนู ซึ่งได้รับรังสีจนกระทั่งไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดได้อีก (lethally irradiated mice) หลังจากฉีดเซลล์ไขกระดูกแล้ว 10 วัน พบว่ามีกลุ่มเม็ดเลือดเกิดขึ้นบนผิวของม้าม และจากการนำกลุ่มเม็ดเลือดดังกล่าวนี้มาทำการศึกษาต่อมาพบว่ากลุ่มเม็ดเลือดที่พบเป็นเม็ดเลือดที่มีกำเนิดมาจากเซลล์เพียงเซลล์เดียว (clonal)[30,27] และยังพบว่ากลุ่มเม็ดเลือดเป็นกลุ่มเม็ดเลือดที่ประกอบขึ้นด้วยเม็ดเลือดแดง นิวโตรฟิล เมกาคาริโอซัยท์ และอีโอซิโนฟิล จึงเรียกเซลลี (อยู่ในไขกระดูก) ที่ให้กำเนิดกลุ่มเม็ดเลือดแต่ละหน่วยนี้ว่า colony forming unit (CFU) และเนื่องจากว่าเป็นเซลล์ที่ทำให้มีกลุ่มเม็ดเลือดเกิดขึ้นที่ผิวของม้ามจึงเรียกเซลล์ที่ให้กำเนิดกลุ่มเม็ดเลือดบนผิวของม้ามนี้ว่า CFU-S จากการทดลองนี้ยังแสดงว่า CFU-S เป็นเซลล์พหุศักยภาพ เพราะมีศักยภาพในการให้กำเนิดเม็ดเลือดได้หลายสายพันธ์คือ เม็ดเลือดแดง นิวโตรฟิล เมกาคาริโอซัยท์ และอีโอซิโนฟิล แต่จากการฉีดไขกระดูก ฯลฯ เข้าหนูไม่สามารถพิจสูจน์ได้ว่า CFU-S สามารถที่จะให้กำเนิดลิมโฟซัยท์ได้ เนื่องจาก CFU-S เป็นเซลล์พหุศักยภาพที่สามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ myeloid system จึงเรียกได้อีกชื่อหนึ่งว่า pluripotent myeloid stem cell (PMSC)

อีกเหตุผลหนึ่งที่แสดงว่า CFU-S (PMSC) เป็น clonal cell คือเป็นเซลล์ ๆ เดียว (a single cell) ซึ่งสามารถที่จะสร้างเซลล์ที่เป็นเซลล์ชนิด myeloid system ได้จากการศึกษาคนที่เป็น leukemia, aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, cyclic hematopoiesis พบว่าโรคดังกล่าวเป็นโรคที่เกิดขึ้นเนื่องมาจากผลกระทบที่เกิดขึ้นกับ PMSC (CFU-S)[31]

PMSC (CFU-S) จึงเป็นเซลล์ที่สามารถที่จะเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ได้อย่างน้อย 4 สายพันธ์ คือ

ก. สายพันธุ์นิวโตรฟิล-โมโนซัยท์ (neutrophilic-monocytic cell lines) เป็นสายที่จะเจริญพัฒนาไปเป็นนิวโตรฟิลและโมโนซัยท์ นอกจากนี้โมโนซัยท์ยังสามารถเจริญพัฒนาไปเป็น macrophages รวมทั้ง macrophages ที่อยู่ตามเนื้อเยื่อจัดเป็น fixed macrophages ซึ่งมีชื่อหลายชื่อ เช่น Kupffer cells,[32] epitheloid cell[33] ฯลฯ ทั้งโมโนซัยท์ และนิวโตรฟิลจึงเป็นเซลล์ที่เจริญพัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดเดียวกัน (common stem cell)

ข. สายพันธุ์อีโอซิโนฟิล (eosinophilic cell line) เป็นสายที่จะเจริญพัฒนาไปเป็นเม็ดซิโนฟิล

ค. สายพันธุ์เม็ดโลหิตแดง (erythrocytic cell line) เป็นสายที่จะเจริญพัฒนาไปเป็นเม็ดเลือดแดงเจริญวัย

ง. สายพันธุ์เมกาคาริโอซัยท์ (megakaryocytic cell line) เป็นสายพันธุ์ที่จะเจริญพัฒนาไปจนกระทั่งมีเกร็ดเลือดเกิดขึ้น

นอกจาก 4 สายพันธุ์ดังกล่าวแล้วยังเข้าใจว่า PMSC ยังอาจจะเจริญพัฒนาไปเป็นสายพันธุ์ที่ 5 คือ สายพันธุ์เบโซฟิล[34] และสายพันธุ์ที่ 6 คือ สายพันธุ์ mast cell[31]

เซลล์ที่เจริญพัฒนาอยู่ในแต่ละสายพันธุ์ดังกล่าวมาแล้วทั้งหมดในระยะต้น ๆ จะยังเป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติเป็นเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) คือเป็นเซลล์ที่นอกจากจะยังมีความสามารถในการให้กำเนิดเซลล์จำลองเหมือนตัวเอง (self replication) แล้วยังสามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์เจริญวัยได้อีกด้วย ส่วนเซลล์ในระยะหลัง ๆ คือเริ่มตั้งแต่เซลล์แรกสุดที่สามารถจะแยกได้จากรูปร่างและลักษณะ เช่น myeloblast หรือ proerythroblast จะไม่มีคุณสมบัติเป็นเซลล์ต้นกำเนิดทั้งนี้เพราะเป็นเซลล์ที่ไม่สามารถให้กำเนิดเซลล์จำลองเหมือนตัวเองได้ ดังนั้นเซลล์แรกสุดที่เริ่มแยกได้จากรูปร่างและลักษณะ (blast) จึงเป็นเซลล์ที่เมื่อเกิดขึ้นแล้วจะต้องมีการแบ่งตัวและเจริญพัฒนาติดต่อกันไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งกลายเป็นเซลล์เจริญวัย และจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงย้อนกลับไปเป็นเซลล์ที่อ่อนกว่าเช่น promyelocyte จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงย้อนกลับเป็น myelobast เป็นต้นส่วน CFU-S (PMSC) เป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติเป็นเซลล์ต้นกำเนิด แต่ในสภาพปกติจะไม่มีการสร้างเซลล์ (inactive) คือเป็นเซลล์สำรองฉุกเฉิน (emergency reserve) แต่เมื่อร่างกายมีความต้องการเม็ดเลือดมากขึ้น CFU-S จะสามารถสร้างเซลล์ได้

การเจริญพัฒนาของเซลล์แต่ละสายพันธุ์จะมีหลายระยะดังต่อไปนี้คือ

สายพันธุ์นิวโตรฟิล-โมโนซัยท์ (รูปที่ 3) ระยะระหว่าง PMSC และเซลล์อ่อนที่สุดที่สามารถแยกได้จากการตรวจดูรูปร่างลักษณะของเซลล์ (myeloblast และ promonocyte) จะมีเซลล์อีกอย่างน้อย 3 ระยะด้วยกันคือ CFU_D (colory forming unit in diffusion chambers) CFU_{NM} (cell forming colonies in semisolid media) และ a cell forming clusters in semisolid media

CFU_D เป็นเซลล์จากไขกระดูกหรือเม็ดโลหิตในเลือดจากคนและสัตว์ซึ่งเมื่อเจริญเติบโตใน diffusion chambers ที่อยู่ในช่องท้อง (peritoneal cavity) แล้วจะให้กำเนิด granulocytes และ macrophages[35] CFU_D มีคุณสมบัติต่างจาก CFU_{NM} แต่ยังไม่สามารถที่จะทราบได้ว่า CFU_D เป็นชนิดเดียวกับ CFU-S หรือไม่

CFU_{NM} มีอีกชื่อหนึ่งว่า CFU-C (colony forming units in culture) CFU-C เป็นเซลล์ที่อยู่ในไขกระดูกของหนูและคน ซึ่งเมื่อนำมาเพาะ (culture) ใน semisolid media แล้วจะให้กำเนิดกลุ่มเซลล์เม็ดเลือดซึ่งประกอบขึ้นด้วยนิวโตรฟิลและโมโนซัยท์ และหลังจากนี้อาจจะกลายไปเป็น macrophages[36,37] CFU-C จึงเป็นเซลล์ที่ให้กำเนิดนิวโตรฟิล โมโนซัยท์ และ macrophoges แต่เป็นการให้กำเนิดที่ได้จากการทดลองภายนอกร่างกาย ปัจจุบันนิยมเรียกว่า CFU_{NM} CFU_{NM} จึงเป็นเซลล์ที่มีศักยภาพที่จะเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ได้ 2 ชนิด (bipotent)

สายพันธุ์อีโอซิโนฟิล จากการเพาะไขกระดูกภายนอกร่างกายโดยใช้ semisolid media ตามที่กล่าวมาแล้วพบว่านอกจากจะมีการเจริญเติบโตไปเป็นนิวโตรฟิลและโมโนซัยท์แล้วยังพบว่ามักจะพบมีกลุ่มของเซลล์อีโอซิโนฟิลร่วมอยู่ด้วยเสมอ และเซลล์ที่ให้กำเนิดอีโอซิโนฟิล ($CFU\text{-}C_{EOS}$) มีความแตกต่างจาก CFU-C ซึ่งเป็นเซลล์ที่ให้กำเนิดนิวโตรฟิลและโมโนซัยท์ แสดงว่าอีโอซิโนฟิลมีกำเนิดมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเดียวกับนิวโตรฟิลและโมโนซัยท์ (PMSC) นอกจากนี้ยังแสดงว่าอีโอซิโนฟิลมีเซลล์ต้นกำเนิดต่างหากจากเซลล์ต้นกำเนิดนิวโตรฟิล และโมโนซัยท์ (CFU-C หรือ CFU_{NM}) อีกด้วย ส่วนนิวโตรฟิลและโมโนซัยท์เจริญเติบโตมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเดียวกัน (CFU-C หรือ CFU_{NM})

สายพันธุ์เม็ดโลหิตแดง เซลล์ที่อยู่ในระยะระหว่าง PMSC และ proerythroblast มีอย่างน้อย 2 ระยะ คือ เซลล์ที่ได้รับคำสั่ง (committed) ให้เจริญเติบโตไปเป็นเม็ดเลือดแดง เซลล์แรกเรียกว่า BFU-E (burst forming unit-erythoid) ซึ่งต่อมาจะเจริญพัฒนาไปเป็น CFU-E (colony forming unit-erythroid) เซลล์ทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นเซลล์ที่มีศักยภาพในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ชนิดเดียวจึงเป็นเซลล์ชนิดเอกศักยภาพ (unipotent) และเนื่องจากเซลล์ทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นเซลล์ที่เมื่อถูกกระตุ้นด้วย erythropoietine จะมีการเจริญพัฒนาจึงอาจจะเรียกเซลล์ทั้ง 2 ชนิดนี้ว่าเป็นส่วนของเซลล์ที่ตอบสนองต่อ erythropoietine (ERC, erythropoietin-responsive cell compartment)[38]

BFU-E เป็นเซลล์ที่ได้จากการเพาะ พบว่า BFU-E เป็นเซลล์ที่แก่กว่า PMSC แต่อ่อนกว่า CFU-E เซลล์ที่ให้กำเนิด BFU-E คือ PMSC เป็นเซลล์ที่ไม่ได้อาศัย erythropoietin ในการเจริญพัฒนาไปเป็น BFU-E แต่เมื่อ BFU-E ได้รับการกระตุ้นจาก erythropoietin ด้วยขนาดสูงจะสามารถเจริญพัฒนาไปเป็น CFU-E[39,40,41,42] ซึ่งต่อไปจะเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ที่สามารถสร้างฮีโมโกลบิน[39,41] และจะเจริญพัฒนาไปเป็นเม็ดเลือดแดงเจริญวัยและในที่สุดเม็ดเลือดแดงเจริญวัยจะสลายตัวไป[43]

สายพันธุ์เมกาคาริโอซัยท์ จากการเพาะเซลล์จากหนูพบว่า CFU_{MEG} สร้าง megakaryoetes[44]

จากที่กล่าวมาแล้วทั้งหมดมีหลักฐานที่จะเชื่อได้ว่า CFU-S เป็นเซลล์ที่อยู่ในระยะสงบ (resting state, Go)[45,46] คือเป็นระยะที่เมื่อร่างกายอยู่

ในสภาวะปกติจะไม่มีการสร้างเม็ดเลือด (inactive state) แต่การสร้างเม็ดเลือดในสภาวะปกติเพื่อให้เกิดดุลย์ในร่างกาย สร้างขึ้นจากเซลล์ต้นกำเนิดที่แก่กว่า CFU-S ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีการสร้างเม็ดเลือดขึ้นตลอดเวลา (active state) เพื่อทดแทนเม็ดเลือดที่สูญเสียไปจากร่างกายจึงพอที่จะสรุปถึงส่วนที่เป็นเซลล์ต้นกำเนิดได้ดังต่อไปนี้คือ

1. เมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะปกติเซลล์ต้นกำเนิดที่พัฒนาแล้ว (differentiated stem cell compartment) เช่น CFU-C และ BFU-E เป็นเซลล์ที่สร้างเม็ดโลหิตเพื่อชดเชยเม็ดโลหิตที่สูญเสียไปจากร่างกาย

2. เมื่อเซลล์ต้นกำเนิดที่พัฒนาแล้วถูกทำลาย[45,46] หรือในสภาวะที่ร่างกายมีความจำเป็นในการต้องการเซลล์เจริญวัย[47] ส่วนของเซลล์ต้นกำเนิดที่อยู่ในระยะสงบคือ CFU-S จะมีการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) และเจริญพัฒนา (differentiation) ไปเป็นเซลล์ต้นกำเนิด เม็ดเลือดแดง เมกาคาริโอซัยท์ นิวโตรฟิล และโมโนซัยท์ เพื่อที่จะไปสร้างเซลล์ต่าง ๆ ดังกล่าวไปทดแทนเซลล์ที่ร่างกายขาดแคลน

3. เมื่อมีการทำลายเซลล์ที่มีการสร้างเม็ดเลือดเพิ่มมากขึ้น เซลล์ที่เป็นต้นกำเนิดอสงไขยศักยภาพ (totipotent stem cell) จะถูกกระตุ้นให้เจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ต้นกำเนิด เพื่อทดแทนเซลล์ต้นกำเนิดพัฒนาที่ถูกทำลายไป[27,29]

ปัจจุบันถึงแม้ว่าจะยังไม่สามารถที่จะบอกได้อย่างแน่ชัดถึง pluripotent stem cell ว่าเป็นเซลล์ชนิดใดแน่ก็ตามจากหลักฐานต่าง ๆ ซึ่งรวบรวมได้โดยย้อนกลับไปถึงสมัย Maximow ซึ่งเชื่อกันว่า small lymphocyte เมื่อถูกกระตุ้นโดยสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมจะสามารถสร้างเม็ดเลือดชนิดอื่นได้เช่นสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว หรือโมโนซัยท์ แต่ Yoffey และคณะเชื่อว่า pluripotent stem cell คือลิมโฟซัยท์ที่มีขนาดปานกลาง (intermediate size lymphocyte, the transitional cell)[48] และปัจจุบันยังพบว่าเมื่อนำลิมโฟซัยท์จากต่อมน้ำเหลือง[49] จากต่อมธัยมัสหรือ thoracic duct[20] มาเพาะโอกาสที่จะเกิดกลุ่มเซลล์สร้างเม็ดโลหิตในม้าม (hematopoietic spleen colonies) มีน้อยมาก แต่อย่างไรก็ตามพบว่าลิมโฟซัยท์ซึ่งทำหน้าที่ขจัดการปลูกเนื้อเยื่อ (graft versus host disease) เป็นเซลล์คนละชนิดกับ hematopoietic stem cells และจากการศึกษาอื่น ๆ[50,51,52] พบว่า small lymphocyte แตกต่างจาก colony forming cells ดังนั้นลิมโฟซัยท์ซึ่งพบตามธรรมดา จึงไม่ควรจะใช่ pluripotent stem cell

จากการใช้เทคนิคพิเศษในการแยกเซลล์แต่ละชนิดพบว่า CFU-S cells และเซลล์ที่เป็นกลุ่มเม็ดเลือด (cells forming colonies) มีรูปร่างลักษณะคล้ายลิมโฟซัยท์คือมีขนาดปานกลาง (ประมาณ 15 ไมครอน) รูปร่างกลม เมื่อย้อมด้วยสี Romanowsky พบว่าซัยโตพลาสม์ติดสีน้ำเงินค่อนข้างจัด นิวเคลียสอยู่กลางเซลล์มีโฆรมาตินละเอียดและอาจจะมีนิวคลิโอไล[53] จากรูปร่างและลักษณะซึ่งเห็นในกล้องจุลทรรศน์ธรรมดาดังกล่าวมาแล้ว เซลล์ชนิดนี้จึงเป็นเซลล์ที่มีลักษณะคล้าย transitional lymphocytes ซึ่งพบโดย Yoffey[48] ถึงแม้ว่าเซลล์ต้นกำเนิดที่กล่าวมาแล้วนี้จะมีรูปร่างลักษณะเพียงบางอย่างคล้ายลิมโฟซัยท์ แต่จากรูปร่างลักษณะดังกล่าวยังไม่สามารถที่จะลงความเห็นได้ว่าเซลล์ชนิดนี้เป็นเซลล์ชนิดเดียวกับลิมโฟซัยท์จนกว่าจะมีหลักฐานพิสูจน์ได้แน่ชัดยิ่งกว่านี้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รศ.นพ. พินัย มะโนทัย หัวหน้าภาควิชาเวชศาสตร์ชันสูตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่อนุญาตให้เรียบเรียงเรื่องนี้ขึ้น และ รศ.พญ. สมพงษ์ จินายน ที่ช่วยตรวจทานต้นฉบับ เจ้าหน้าที่ห้องสมุด คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุกท่าน โดยเฉพาะ นางวงศ์วรรณ วงศ์สุภา และ นายชอบ มีนาภา ที่ช่วยให้ความสะดวกในเรื่องตำรา และวารสาร ลำดับสุดท้ายขอขอบคุณเป็นพิเศษต่อ น.ส. นภาพร แสงจุรี ที่ช่วยพิมพ์ต้นฉบับ

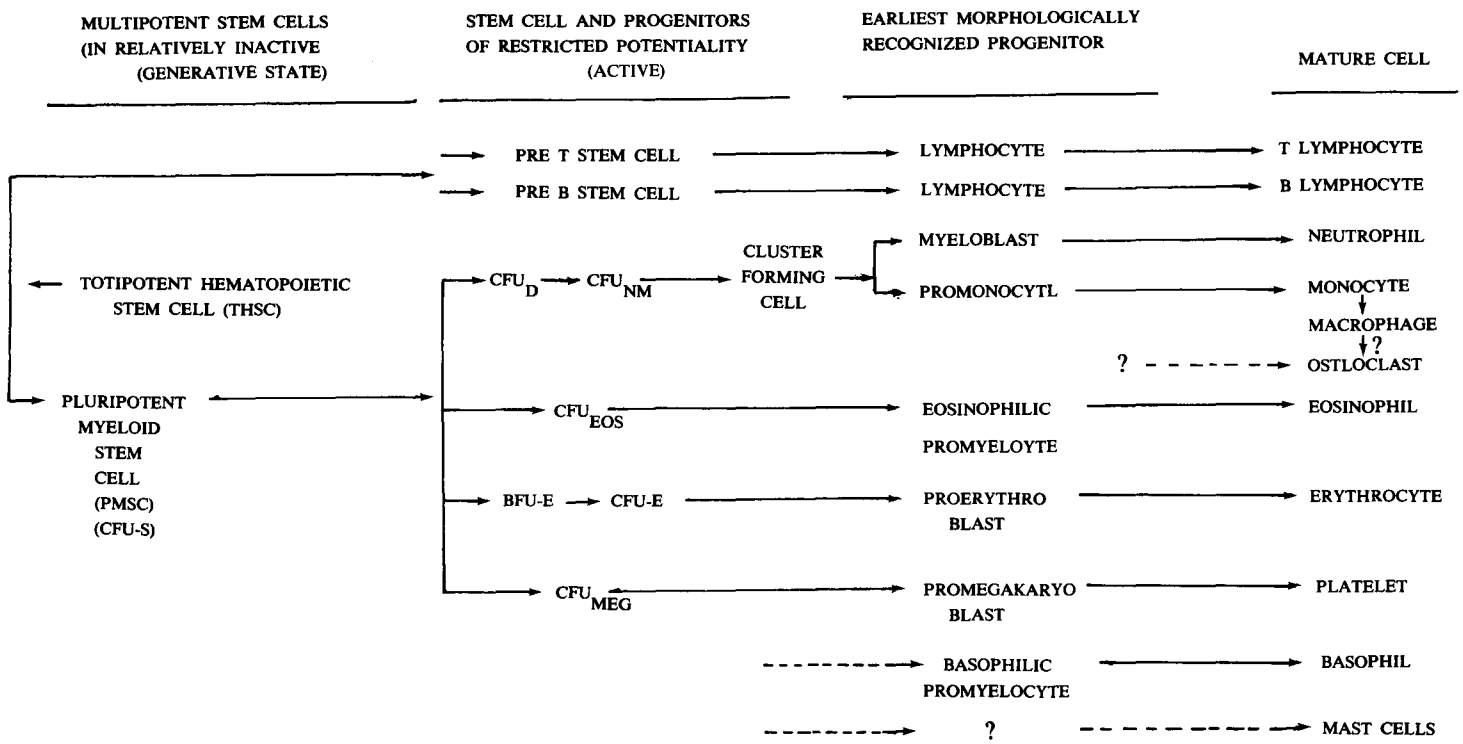

Figure 3 Hierarehy of the hematopoietic stem cell and progenitor systems BFU, burst-forming unit; CFU, colony-forming unit; D, diffusion chamber; E, erythroid; EOS, eosinophil; MEG, megakaryocyte; NM, neutrophil-monocyte; S, spleen

อ้างอิง

1. Bloom W, Bartelmez GW. Hematopoiesis in young human embryoes. Am J Anat 1940 Jul; 67(1) : 21-53
2. Maximow AA. Relation of blood cells to connective tissues and endothelium. Physiol Rev 1924; 4 : 533
3. Wintrobe MM. Clinical Hematology. 6 ed. Philadelphia : Lea $ Febiger, 1967. 1
4. Miale JB. Laboratory Medicine, Haematology. 5 ed. St. Louis : CV Mosby, 1977. 6
5. Wintrobe MM, Shumacker HB Jr. Comparision of hematopoiesis in the fetus and during recovery from pernicious anemia togather with consideration of the relationship to fetal hematopoiesis to macrocytic anemia of pregnancy and anemia in infants. J Clin Invest 1935 Nov; 14 : 837
6. Wintrobe MM, Shumacker HB Jr. Erythrocvte studies in the mammalian fetus and new born. Am J Anat 1936 Mar; 58(3) : 313-328
7. Dona CA. Current views on the origin and maturation of the cells of the blood. J Lab Clin Med 1932 Jun; 17 : 887-898
8. Sabin FR, Miller FR, Smithburn KC, Thomas RM, Hummel LL. Changes in the bone marrow and blood cells of developing rabbits. J Exp Med 1936 Jul; 64(1) : 97-120
9. Gilmour JR. Normal hematopoiesis in intrauterine and neonatal life. J Pathol Bacterol 1941 Jan; 52(1) : 25
10. Michels NA. Erythropoiesis, Hematologica 1931; 45 : 75
11. Cline JJ, Golde DW. Controlline the production of blood cells. Blood 1979 Jan ; 53(1) : 157-165
12. Post J, Hoffman J. Cell renewal patterns. N Engl J Med 1968 Aug 1; 279(5) : 248-257
13. Winkelstein A, Boggs DR. White Cell Manual. Seattle : University of Washington Press, 1971.
14. Osgood EE. The etiology of leukemias, lymphomas and cancers. Geriatrics 1964 Mar; 19(3) : 208-221
15. Lajtha LG, Oliver R, Gurney CW. Kinetic model of a bone marrow stem cell population. Br J Haematol 1962 Oct; 8 : 442-460
16. Jordan HE. The significance of the lymphoid nodule. Am J Anat 1935 Jan; 57(1) : 1-10
17. Knoll W. Die Blutbildung bein Embryo in Handbuch Hund Hittmair A, Berlin, Urban & Schwarzenberg,1 (1st half) 1932, 553; Acta haemat 1949; 2 : 369
18. Till JE, McCulloch FA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. Rediat Res 1961 Feb; 14(2) : 213-222
19. Downey H. Handbook of Hematology. New York : PB Hoeber, 1938.
20. Boggs DR, Chervenick PA. Hematopoietic Stem cells in Formation and Destraction of Blood Cells. Philadelphia : JB Lippincott, 1970. 240
21. Bradley TR. Aspects of stimulation of bone marrow colony growth in vitro. Aust J Exp Biol Med Sci 1968; 46 : 335
22. Chervenick PA Boggs DR. In vitro growth of granulocytic and mononuclear cell colonies from blood of normal individuals. Blood 1971 Feb; 37(2) : 131-135
23. Pike B, Robinson WA. Human bone marrow culture in agar gel. J Cell Physiol 1970; 76 : 77
24. Boyum A, Borgstram R. The con-

centration of granulocytic stem cells in mouse bone marrow determined with diffusion chamber technique. Scand J Haematol 1970; 7 : 294

25. Abramson S, Miller RG, Phillips RA. The identification in adult bone marrow of pluripotent and restricted stem cells of the myeloid and lymphoid systems. J Exp Med 1977 Jun; 145(6) : 1567-1579
26. Sandberg AA, Hossfeld DK. Chromosomal abnormalities in human neoplasia. Ann Rev Med 1970; 21 : 379-408
27. Nowell PC, Cole LJ. Clonal repopulation in reticular tissues of x-irradiated mice : effect of dose and limb-shiclding. J Cell Physiol 1967 Aug; 70(1) : 37-44
28. Trentin J Wolf N, Cheng V, Fablberg W. Antibody production by mice repopulated with limited numbers of clones of lymphoid cell precursors. J Immunol 1967; Jun 98(6) : 1326-1337
29. Wu AM. Cytological evidence for a relationship between normal hematopoietic colony-forming cells and cells of the lymphoid system. J Exp Med 1968 Mar; 127(3) : 455
30. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. Nature 1963 Feb 2; 197 (4866) : 452-459
31. Wintrobe MM. Clinical Hematology, 8 ed, Philadelphia : Lea & Febiger, 1981. 41
32. Crofton RW, Martinal MC, Dulk D, Furth RV. The origin, kinetics. and charecteristics of the Kupffer cells in the normal steady state. J Exp Med 1978 Jul; 148(1) : 1-17
33. Sutton JS, Weiss L. Transformation of monocytes in tissue culture into meacrophages, epitheloid cells, and multinucleated giant cells. J Cell Biol 1966 Feb; 28(2) : : 303-332
34. Dao C, Metcalf D, Zittoun R. Normal human bone marrow cultures in vitro : cellular composition and maturation of the granulocytic colnies. Br J Haematol 1977 Sep; 37(1) : 127-136
35. Jacobson BM, Russel HK. Sternal punctare in diagnosis of malaria. US Naval Med Bull 1945 Sep; 45 : 429-432
36. Bradley TR, Metcalf D. The growth of mouse bone marrow cells in vitro. Aust J Exp Biol Med Sci 1966 Jun; 44 : 287-299
37. Pluznik DH, Sachs L. The cloning of normal "mast" cells in tissue cultare. J Cell Physiol 1965 Dec; 66 : 319-324
38. Kushner JA. Hematopoietic stom cell proliferation. Lab Med 1981; 12 : 279
39. Eaves CJ, Eaves AC. Erythropoietin (Ep) dose-response curves for three classes of erythroid progenitors in normal humbone marrow and in patients with poly cythemia vera. Blood 1978 Dec; 52(6) : 1196-1210
40. Gregory CJ, Eaves AC. Three stages of erythropoietic progenitor cell differentiation distinguished by a number of physical and biologic properties. Blood 1978 Mar; 51(3) : : 527-538
41. Iscove NN. The role of erythropoietin in regulation of population size and cell cycling of early and rate erythroid precursors in mouse bone marrow. Cell Tissue Kinet 1977; 10 : 323
42. Ogawa M, Grush OC, O'Dell RF, Hara H. Circulating erythropoietic precursors assessed in culture : characterization in normal men and patients with hemoglobino-

pathies. Blood 1977 Dec; 50(6) : 1081-1092

43. Arelrad AA. Properties of cells that produce erythrocytic colonies in vitro. In : Robinson WA. ed. Hematopoiesis in Culture. Washington DC : US GPO, 1974. 226
44. Mc. Leod DL, Shreeve MM,, Axelard AA. Introduction of megakaryocyte colonies with platelet formation in vitro. Nature 1976 Jun 10; 261 (5560) : 492-494
45. Bruce WR, Meeker BE. Comparison of the sensitivity of normal hematopoietic and transplanted lymphoma colony-forming cells to tritiated thymidine. J Natl Cancer Inst 1965; 34 : 849-856
46. Rencricca NS, Rizzoli V, Howard D, Duffy P. Stem cell migration and prolifaration during severe anemia. Blood 1970 Dec; 36(6) : 764-771
47. Boggs DR. Factors influencing spleen colony formation in viradiation mice. V.J Cell Physiol 1968; 71 : 227
48. Moffalt DJ, Rosse C, Yoffey JM. Identity of the hematopoictic stem cell. Lancet 1967 Sep 9; 2(7515) : 547-548
49. Mac Vittie TJ, Weatherly TL. Characteristics of the in vitro monocyte-macrophage colony-forming cells detected within mouse thymus and lymph nodes. In : Baum SJ Lcdney GD, eds. Experimental Hematology Today. New York : Springer-Verlag, 1978. 147
50. Haskill JS, Density distribution analysis of in vitro colony forming cells in bone marrow. J Cell Physiol 1970 Apr; 75 : 167-179
51. Moore MAS, McHeill TA, Haskill JS. Density distribution analysis of in vivo and in vitro coloney forming cells in fetal liver, J Cell Physiol 1970 Apr; 75 : 181-192
52. Wells JR, Opels G, Cline MJ. Characterization of functionally distince lymphoid and myeloid cells from human blood and bone marrow. II. Separation by velocity sedimentation. J Immunol Methods 1977; 18(1-2): 79-93
53. Richman CM, Chess L, Yankee RA. Purification and characterization of granulocytic progenitor cells (CFU-C) from human peripheral blood using immunologic surface markers. Blood 1979 Jan; 51(1) : 1-8

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 10 เดือนเมษายน พ.ศ. 2528