

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	小 林 千 春
論文審査担当者	主 査	発生・分化生物学	須 田 年 生	
	先端医科学	佐 谷 秀 行	内科学	岡 本 真 一 郎
	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦		
学力確認担当者：			審査委員長：佐谷 秀行	
			試問日：平成26年 6月 4日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
<p>論文題名：The IL-2/CD25 Axis Maintains Distinct Subsets of Chronic Myeloid Leukemia-Initiating Cells (IL2/CD25 シグナルが慢性骨髄性白血病幹細胞の特定の細胞集団を維持する)</p> <p>慢性骨髄性白血病 (Chronic myeloid leukemia: CML) は tyrosine kinase inhibitors (TKIs) の開発により予後が劇的に改善したが、TKIsに抵抗性の白血病幹細胞 (Leukemia-initiating cells: LICs) が存在する場合、急性転化の経過を取ることが知られている。本研究ではCMLモデルマウスを用いて、CD25がCML LICsが存在するとされる Lin⁻Sca-1⁺c-Kit⁺ (LSK) 分画で高発現し、正常造血幹細胞では発現していないことを確認した。CMLのCD25陽性細胞はマスト細胞で高発現しているFcεR1αにより、CD25⁺FcεR1α⁺LSK (CD25⁺F⁺LSK) と CD25⁺FcεR1α⁻LSK (CD25⁺F⁻LSK) に分類された。CD25⁺F⁻LSKは連続移植実験の結果、高い白血病幹細胞活性を有していた。IL-2添加でCD25⁺F⁻LSKが増加することやCMLマウスへのIL-2投与でCMLが悪化すること、<i>Il2ra</i>^{-/-}LSK由来のCMLマウスはCML発症が遅れること、抗CD25抗体と抗IL-2抗体治療の結果からIL-2/CD25シグナルの重要性が示された。また未治療の初発CML患者の骨髄をFACS解析し、最も未分化な分画であるCD34⁺CD38⁻分画においてCD25が高発現していることを確認した。以上よりCMLにおいてIL-2/CD25シグナルが新たな治療標的になることが期待された。</p> <p>審査ではまず、BCR/ABL発現レトロウイルスをLSK細胞に感染させるとCD25の発現が誘導されるのか、あるいはCD25陽性細胞にBCR/ABL発現レトロウイルスが感染しやすいのかという質問がなされた。これに対し、正常のLSK細胞ではCD25の発現が認められないことから、前者の可能性が高いと回答された。これに関連してBCR/ABLがsignal transducer and activator of transcription (STAT) のシグナル経路を活性化すること、CD25がJanus kinase/STATシグナル経路を活性化することが知られているが、IL-2/CD25シグナルとBCR/ABLはどのように関連しているのかという質問がなされた。これに対し、STAT5阻害剤を加えて培養するとCD25⁺F⁻LSKの増殖が抑制される実験データを得ており、BCR/ABLがSTAT5を活性化しIL-2/CD25シグナルを活性化する経路が考えられると回答された。また、MPP^{lyp62}はinnate lymphoid cell (ILC) の一種で、各種のサイトカインを分泌し、寄生虫感染に対する防御に重要な役割を果たす細胞であるが、表面抗原は造血幹細胞と同様のLSKであり、CD25⁺F⁻LSKと同一の細胞ではないのかという質問がなされた。これに対し、表面マーカーの発現パターンの違いから両者は異なる細胞と考えられると回答された。次に、今回のCMLマウスモデルは様々なサイトカインの発現が高く、慢性期 (CP) よりもCPから移行期 (AP) に病勢が悪化しているモデルではないかという質問がなされた。これに対し、このCMLマウスモデルは当初はBCR/ABLの変異のみ有するのでCPであるが、ヒトCMLの解析で病期がAP、急性転化 (BC) と進行するにつれCD25の発現が上昇することや、細胞周期の解析からCD25⁺F⁻LSKが正常のLSK細胞と比較し増殖能が高いことと合わせ、IL-2/CD25シグナルがCMLの発症よりは病勢の悪化に寄与している可能性が高いと回答された。最後にBCR/ABLをLSK細胞に感染させてなぜCD25の発現が100%でないのかという質問がなされた。これに対しCD25⁺F⁻LSKとCD25⁺F⁺LSKは相互移行性があるためと考えられるがCD25の発現のオンオフのメカニズムは興味深い研究課題だと回答された。</p> <p>以上のように、本研究はCMLの病態解明、治療成績の向上の両面において新たな展開をもたらす可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				