

主 論 文 要 旨

報告番号	㊦ 乙 第	号	氏 名	小林 千 春
<p>主 論 文 題 名</p> <p style="text-align: center;">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>(内 容 の 要 旨)</p> <p>慢性骨髄性白血病 (Chronic myeloid leukemia: CML) は染色体転座 t (9 ; 22) により生じたBCR-ABL融合遺伝子を原因として発症する。CMLはtyrosine kinase inhibitors (TKIs) の開発により予後が劇的に改善したが、未だ根治できていない。その原因としてTKIsに抵抗性の白血病幹細胞 (Leukemia-initiating cells: LICs) が存在することが挙げられる。本研究ではCMLモデルマウスを用いてCMLのLICsの純化とその維持機構の解析を行った。まずCMLモデルマウスの造血幹・前駆細胞分画に発現している細胞表面マーカーを探索し、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。CD25はIL-2受容体のα鎖で、β・γ鎖と共に高親和性受容体を形成する。CD25陽性LSKの特徴を調べるためマイクロアレイ解析を行ったところ、CMLのCD25陽性細胞はマスト細胞関連遺伝子が高発現していた。Fluorescence-activated cell sorting (FACS) 解析により、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陰性細胞はFCεR1α⁻であった。コロニーアッセイと単細胞培養で、CD25⁺F⁻LSKが多分化能を持ち、かつマスト細胞に分化しやすいことを確認した。次に白血病幹細胞活性を調べるため二次移植を行った結果、CD25⁺F⁻LSKとCD25⁺F⁺LSK共にCMLを発症したが、CD25⁺F⁺LSKの方が白血病幹細胞活性が高いことが分かった。移植マウスと培養細胞の解析から、CD25⁺F⁻LSKとCD25⁺F⁺LSKは相互移行し、階層性がないことも明らかになった。さらにCD25⁺F⁻LSKと共培養すると、CD25⁺F⁻LSKの未分化性が維持されることからCD25⁺F⁻LSKがニッチ細胞としても機能している可能性が示唆された。さらにCMLのCD25⁺LSKでTh2サイトカインが発現上昇し、CMLモデルマウスの血中でもこれらのサイトカインが上昇していることからCMLの病態への寄与が考えられた。IL-2はマウス血清中では上昇していなかったが、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、CMLマウスの骨髄切片でCD25⁺F⁻Lin⁻細胞がIL-2⁺Lin⁺細胞と近接していることから、微小環境由来のIL-2がニッチシグナルとして機能していると考えられた。IL-2/CD25シグナルの重要性を調べるため、<i>Il2ra</i>^{+/+}または<i>Il2ra</i>^{-/-}LSK由来のCMLマウスを作製したところ、CD25の発現を失うとCML発症が遅れることが明らかになった。抗CD25抗体と抗IL-2抗体治療の結果からもIL-2/CD25シグナルの重要性が示された。さらにTKIsのニロチニブを抗CD25抗体と併用するとニロチニブ単剤より有効であった。最後に、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。さらに公共のデータベースにおけるCML患者のCD25発現を解析したところ、病勢が悪化するにつれCD25の発現が高くなることが分かった。また、ヒトCMLとCD25陽性B細胞性急性リンパ性白血病 (約90%がBCR-ABL陽性例) のデータセットの解析から、CD25の発現がマスト細胞や好塩基球の発現と相関することが明らかになった。以上よりCMLにおいてCD25陽性LICsはさまざまなサイトカインを出すニッチ細胞でもあることが示唆され、IL2/CD25シグナルは新たな治療標的になることが期待される。</p>				