

[課程-2]

## 審査の結果の要旨

氏名 嘉陽啓之

本研究は成人T細胞白血病リンパ腫(Adult T-cell Leukemia/Lymphoma:ATLL)における癌幹細胞の同定、およびATLL細胞の多剤耐性能とインターフェロン(IFN)作用について検討したものであり、下記の結果を得ている。

### 1. ATLL 細胞株における癌幹細胞の同定

ATLL 細胞株における SP 細胞解析の結果、HUT102、ATL-2、ATL-16T および ATL-43Tb の 4 種の細胞株において SP 細胞の存在が確認された。HUT102 では SP 細胞の割合がわずかであったため、ATL-2、ATL16T、ATL-43Tb を用いて 68 種類の細胞表面マーカー解析を行った。その結果、造血幹細胞(HSC)に関連したいくつかのマーカーにおいて発現が認められた。HSC 関連マーカーのうち、CD34、CD38、CD48、CD90 は ATLL 細胞において幹細胞特異的な性質をもつ細胞のマーカーになると考えられ、12 種すべての ATLL 細胞株における発現を確認した結果、CD34 と CD38 の発現は認められなかったが、CD48 は全ての細胞株で発現し、CD90 は 5 種の細胞株において発現を確認した。

また、SP 細胞分画と MP 細胞分画をそれぞれ培養し、SP 細胞解析した結果、両分画から SP 細胞と MP 細胞の出現が確認された。

### 2. SP 細胞に対する IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の影響

ATLL 細胞株 ATL-43Tb において IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の添加培養することにより、IFN- $\alpha$ によつてのみ SP 細胞の割合が減少し、また、T 細胞の終末分化と活性化を示す細胞表面マーカー CD25 陽性細胞の増加が認められた。さらに、シグナルの解析においては STAT1、STAT5 および Erk1/2 のリン酸化が増加した。また、これらの結果は IFN- $\alpha$ の持続作用によることが確認できた。

以上、本論文は ATLL 細胞株において典型的な癌幹細胞分画を同定するには至っていない。しかし、ATLL 細胞株において癌幹細胞を SP 細胞という表現型で分離し、これが指標となりうる可能性を提示している。また、IFN- $\alpha$ による SP 細胞の減少は、多剤耐性 ATLL 症例における IFN 治療効果を一部説明する新知見と考えられる。本研究は、ATLL のさらなる病態解明および治療展開に寄与するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。