

## 論文の内容の要旨

論文題目

インターフェロンシグナル制御による白血病癌幹細胞を標的とした慢性骨髄性白血病治療

の検討

氏名 池田 麻穂子

慢性骨髄性白血病(CML)は造血幹細胞の染色体異常に起因する、いわゆる「幹細胞病」である。

この染色体異常によって発現する *Bcr-Abl* 融合遺伝子の蛋白は、常時活性化型チロシンキナーゼとして機能する。これにより、CML 幹細胞は正常造血幹細胞と同じ多分化能と自己再生能を有しながら前駆細胞以下の下流の細胞を過剰に産生する。臨床的には末梢血中の白血球増加、髄外造血による脾腫などが起きる。

CML の自然経過は、数年の慢性期から移行期を経て、急性転化期へと進展する。現行の慢性期 CML の治療では、BCR-ABL のチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブが第一選択薬であり、過去の治療と比較し予後を改善させた。しかし、イマチニブ治療では寛解まで導くことができても、CML 幹細胞を排除できないことが実験的に示されている。また、2 年以上イマチニブ治療を継続し、寛解を維持した慢性期 CML 患者を対象としたイマチニブ中断臨床試験でも、

12ヶ月以内に61%がCMLを再発することが報告されている。よって、CML根治を目指した治療戦略として、「CML幹細胞の減少もしくは機能低下」を狙った治療法の創出が求められる。

本研究では、過去にCML治療で用いられて一定の効果を上げていたインターフェロン(IFN)に着目した。近年、IFNは正常造血幹細胞に直接作用し、同シグナルの制御不全が正常造血幹細胞の減少をもたらすことが明らかにされていることから、正常造血幹細胞と同様の性質を有するCML幹細胞においても、その減少をもたらす可能性があると考えた。また、臨床試験においても、イマチニブとペグ化IFN併用治療がCML慢性期患者を対象に行われ、イマチニブ単独治療やイマチニブとシタラビンの併用治療にくらべ、有意に高い分子遺伝学的寛解率をもたらしたことが報告されている。

以上の背景より、CMLマウスモデルを用いてIFNとイマチニブの併用治療が、CML幹細胞の数や機能に及ぼす影響について検討した。その結果、イマチニブとIFNの併用治療はイマチニブ単独治療に比べ、レシピエントマウスの治療後白血球数上昇を抑制し、生存率を延長させた。また、併用治療を受けたレシピエントマウスは脾腫が軽度となり、脾臓中のCML幹細胞数も減少した。また、同併用治療を施したマウスのCML幹細胞では、CMLが再発する前であってもコロニー形成能が低下していることを同時に確認した。これは、IFNがCML幹細胞の数的減少のみならず、質（幹細胞性）の低下を引き起こしたことを反映するものと考えられる。さらに、

このような CML 幹細胞の幹細胞性低下の要因を検討する中で、IFN 併用治療は同細胞への DNA 損傷を与えていないことを見いだした。以上より、CML マウスへのイマチニブおよび IFN の併用治療実験において、IFN 治療はイマチニブ単独治療に比べ、レシピエントマウスの CML 再発を抑制し、これは CML 幹細胞の数や機能が低下したことに依ることを示した。

正常造血幹細胞においては、IFN は直接同細胞に作用し、幹細胞性の低下をもたらすことが過去に示されている。IRF2 はこの IFN シグナルを負に制御する因子として知られ、*Irf2*<sup>-/-</sup>マウスでは著明な造血幹細胞数の減少が認められる。このような知見を踏まえ、CML 幹細胞の機能維持にも IRF2 が必要であるかを、*Irf2*<sup>-/-</sup>マウスを用いた CML 誘導実験において検証した。その結果、*Irf2*<sup>-/-</sup>骨髄細胞をドナーとした場合はレシピエントマウスに CML が誘導されないことが判明した。骨髄および脾臓中の CML 幹細胞の割合や数も、コントロール(*Irf2*<sup>+/-</sup>)群に比べ、減少していることが示された。また、マウス骨髄ストローマ細胞との共培養においては、コントロール(*Irf2*<sup>+/-</sup>)骨髄細胞では緩やかな増殖を伴いながら白血病細胞数が保たれるが、*Irf2*<sup>-/-</sup>骨髄細胞では、この数が著しく減少することが分かった。さらに、共培養後の骨髄未熟細胞のコロニー形成能を比較しても、*Irf2*<sup>-/-</sup>骨髄細胞ではコロニー形成能は低下していた。以上の結果は、IRF2 を分子標的とすることで CML 幹細胞の幹細胞性を低下させうる可能性を示唆しているといえる。

以上の研究より、IFN シグナルは CML 幹細胞においても重要な役割を果たしていることが明

らかとなり、CML 根治を目指した治療戦略において IFN 治療は有望と思われた。この経路に関わる IRF2 阻害が CML 幹細胞を減少させることも判明し、今後、IRF2 阻害剤を探索し、イマチニブや IFN と併用することで、より強力な CML 治療を行えることが予想され、CML 幹細胞を駆逐するうえで有望と考えられた。