

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 池田 麻穂子

本研究は慢性骨髄性白血病(CML)の原因である CML 幹細胞に作用する経路を明らかにするため、*Bcr-Abl* 遺伝子をレトロウイルスベクターにてマウス骨髄細胞に導入し移植するマウスモデルを用い、レシピエントマウスに CML を誘導し、過去に CML の治療として一定の効果をあげていたインターフェロン(IFN)の CML 幹細胞に及ぼす影響を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. CML マウスモデルを用いた治療実験では、イマチニブ単独治療群と比較し、イマチニブおよび IFN 併用治療群では、治療中止後の CML 再発が抑えられ、生存期間が有意に延長した。
2. 同上的実験において、イマチニブ単独治療群に比べ、イマチニブおよび IFN 併用治療群では、脾腫が軽減され、末梢血中の白血病細胞の割合も減少した。また、髄外臓器(肺・肝臓)への細胞浸潤も減少した。
3. 同上的実験において、イマチニブ単独治療群に比べ、イマチニブおよび IFN 併用治療群では、脾臓の CML 幹細胞の割合は Lineage marker Sca-1^c-kit⁺細胞分画の中で有意に減少し、脾臓中の総 CML 幹細胞数も有意に減少した。また、治療中止直後の CML 幹細胞のコロニー形成能においても、イマチニブおよび IFN 併用治療群では、コロニー形成能の低下が見られた。これより、イマチニブおよび IFN 併用治療は CML 幹細胞の数および質(コロニー形成能)を共に低下させることが明らかとなった。
4. IFN シグナルを負に制御する転写調節因子である IRF2 を欠損する骨髄細胞に *Bcr-Abl* 遺伝子を導入し、野生型レシピエントマウスに移植を行った場合は、コントロール群と比較し、*Bcr-Abl* 遺伝子の導入効率は同等であったが、CML を誘導できないことが判明した。
5. 上記の CML 誘導実験では、IRF2 欠損骨髄細胞を用いた群は末梢血中の白血病細胞および、脾臓の総 CML 幹細胞数がコントロール群に比較し、有意に減少していた。
6. IRF2 欠損骨髄細胞に *Bcr-Abl* 遺伝子を導入し、*in vitro* で骨髄間質細胞と共培養

した場合も、コントロール群と比較し、細胞数の増加は緩やかであった。

以上、本論文はマウス CML モデルを用い、IFN およびイマチニブの治療実験の検討から、IFN が CML 幹細胞の数および質を低下させることを明らかにした。また、IFN シグナルを負に制御する転写調節因子 IRF2 を欠損する骨髄細胞は CML を誘導できないことを見いだした。本研究はこれまで不明であった、インターフェロンが CML 幹細胞に及ぼす直接的な効果を明らかにし、IRF2 が CML 幹細胞において重要である可能性を示唆した。よって、今後の CML 根治治療の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。