

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第号448号 氏名 田辺 和

学位請求論文

題 名 Expansion of senescent megakaryocyte-lineage cells maintains CML cell leukemogenesis.

掲載雑誌名 Blood Advances 4 巻 12 号 6175 頁～6188 頁
令和 2 年 12 月掲載

がん遺伝子誘導性細胞老化はがん細胞の過剰増殖を抑制する一方で、senescence-associated secretory phenotype (SASP) によってがん細胞の増殖を促進する可能性がある。*BCR-ABL* は慢性骨髄性白血病 (CML) の病因がん遺伝子であり、細胞老化を引き起こす可能性が報告されている。本研究では、CML における *BCR-ABL* 誘導性細胞老化の役割について解析し、以下の結果を得た。

1) 野生型マウス由来 *BCR-ABL* 発現造血幹/前駆細胞の骨髄移植によって、CML が発症し、細胞老化マーカーを示す *BCR-ABL* 発現巨核球が増加した。細胞老化に必須の役割を果たしている p16 と p21 とを欠損しているマウス (以下 DKO マウスと略す) 造血幹/前駆細胞に *BCR-ABL* 遺伝子導入した細胞の骨髄移植では巨核球の増加は認められず、二次移植では CML の発症が起きなかった。

2) 野生型 CML 細胞によるコロニー形成アッセイ時に認められた、巨核球様白血病細胞の増加と、細胞老化マーカーおよび TGF- β を始めとする SASP の高い発現が、DKO マウス由来 CML 細胞によるコロニー形成アッセイ時には認められなかった。TGF- β 中和抗体は、野生型 CML 細胞によるコロニー形成アッセイでのコロニー再形成能を低下させた。さらに、一次移植時に TGF- β レセプター阻害剤を投与された野生型マウス由来 CML 細胞にて二次移植を行うと、生存期間が延長した。

3) コロニー形成アッセイ時に野生型 CML 細胞、なかでも巨核球様細胞で強く認められたオートファジーの亢進が、DKO 由来の CML 細胞では認められなかった。オートファジー阻害剤により巨核球様白血病細胞数が低下した。さらに、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) とオートファジー阻害剤の併用により野生型 CML 細胞移植マウスの生存期間の延長が認められた。

4) ヒト CML 骨髄中の巨核球で細胞老化マーカーの発現が認められた。また、TKI 抵抗性と診断時の骨髄中巨核球の割合との間で正の相関が認められた。

以上の結果は、細胞老化依存的なオートファジーを介して増加している巨核球様白血病細胞が TGF- β を産生し、CML 幹細胞の維持に必須な役割を果たしていること、さらにはオートファジー阻害剤が TKI 中断後の再発を抑制する新たな治療法となる可能性も示している。したがって、本研究は基礎腫瘍学ならびに血液学の進歩に大きく寄与するものであり、学位授与に値すると評価された。