

Title	生体イメージングによる骨髓腔内での抗白血病免疫機構の解明
Author(s)	山下, 英里華
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76627
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (山下 英里華)

論文題名

生体イメージングによる骨髄腔内での抗白血病免疫機構の解明
(Intravital imaging revealing immune responses against leukemia cells within bone marrow cavity *in situ*)

【背景・目的】

骨髄は造血・骨代謝・免疫など様々な生命現象に関わる重要な場所である。一方、骨髄は血液幹細胞が維持・分化される特殊な環境であるがゆえに、腫瘍細胞にとっても生き残るのに都合のよい場所となると考えられている。中でも、白血病細胞は骨髄微小環境にとどまることで、抗がん剤の殺効果や細胞傷害性T細胞(CTL)の攻撃から逃れることが示唆されている。しかしながら、生きた骨髄内で骨髄微小環境の影響下にある白血病細胞への免疫応答の実態については多くのことが明らかになっていない。

【目的・方法】

生体骨髄内で白血病細胞に対するCTLによる免疫応答の実態を明らかにすることを目的とした。そこで、抗原特異的なCTLの免疫応答を観察するためにOvalbumin/OT-I系とアポトーシス可視化プローブを導入した白血病細胞株を樹立した。二光子励起顕微鏡を用いた生体イメージング技術を開発させ、生きたマウス骨髄内での白血病細胞とCTLとの相互作用、および白血病細胞のアポトーシスの様子を観察した。また、*in vitro*にて白血病細胞の動態を制御し、CTLとの共培養系にてタイムラプスイメージングを行い、動的情報に着目した免疫応答の解析を行った。

【結果】

生体イメージングにより、骨髄中での白血病細胞に対するCTLによる免疫応答を可視化することに成功した。イメージング画像を解析すると、CTLによって誘導されたアポトーシスの過程に少なくとも2つの様式が存在することが明らかになった。それらは1つのCTLが、白血病細胞がアポトーシスを起こすまで、長時間接触し続ける様式(様式①)と1つの白血病細胞に対して複数のCTLが短い接触を繰り返す様式(様式②)であった。定量的な画像解析により、様式①より様式②でCTLと接触する前の白血病細胞の動きが遅いことが明らかとなった。これらの結果は標的となる白血病細胞の初期の動的状態に依存して、免疫応答の様式が変化し得ることを示唆した。また、共培養系でのタイムラプスイメージングの結果、CTLは動きのある白血病細胞の後縁に長時間結合し、最終的に白血病細胞にアポトーシス誘導を引き起こされる様子が観察された。さらに、免疫応答の違いが誘導される機構を詳細に明らかにするため、CTLが強固に接触する白血病細胞の後縁に着目して解析を進めた。その結果、白血病細胞の細胞膜分子の集積の有無によってCTLによる免疫応答の違いが見られた。

【考察】

これらの結果から、運動状態に依存して白血病細胞の膜分子の局在が変化することで、CTLによる認識と結合の様式が変化し、免疫応答の強弱が決定することが示唆された。このことから、細胞動態制御が白血病治療のターゲットとなりうると思われる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (山下 英里華)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	石井 優
	副 査	教授	仲野 徹
	副 査	教授	月田 早智子
	副 査	教授	長澤 丘司
論文審査の結果の要旨			
<p>山下英里華は生体での骨髄微小環境の影響下にある細胞傷害性T細胞(CTL)による抗白血病細胞免疫応答の実態を解明することを目的に研究をおこなった。最初に、生体骨髄イメージング技術を発展させ、マウス骨髄内での白血病細胞とCTLの細胞動態・免疫応答の様子を観察した。その結果、免疫応答の過程にCTLの接触時間や回数の異なる白血病細胞の動態依存的な2つの様式が存在することを発見した。さらにin vitroにて白血病細胞の運動を制御し、CTLとの共培養系にて免疫応答の詳細な解析を行ったところ、白血病細胞の運動状態に依存して膜分子の局在が変化することで、免疫応答様式が変化し、免疫応答の強弱が決定することが示唆された。</p> <p>本研究は免疫逃避機構において標的白血病細胞の動態が重要であることを世界で初めて提唱した意義のある研究であり、博士(理学)の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判断した。</p>			