

P1-3.**低酸素環境における exosome を介した骨髄腫細胞—骨髄微小環境相互作用の解明**

(先端分子探索寄附講座)

○梅津 知宏

(東京薬科大学大学院薬学研究科)

田所 弘子

(内科学第一)

大屋敷一馬

(医学総合研究所 分子腫瘍)

大屋敷純子

【背景と目的】 多発性骨髄腫において、骨髄腫細胞と骨髄微小環境をターゲットとした治療が注目を集めており、骨髄腫細胞と周辺細胞との相互作用に関する研究が盛んに行われている。最近、細胞間相互作用の新しい機序として exosome を介したシグナル伝達機構が示されている。そこで、本研究では低酸素環境である骨髄内での細胞間相互作用における骨髄腫細胞由来 exosome の役割を明らかにするため、新規に樹立した低酸素耐性を有する骨髄腫由来細胞株を用いて解析を行った。

【方法】 低酸素状態の骨髄内微小環境モデル系を構築するため、4種の骨髄腫由来細胞株 (RPMI8226、U266、IM-9、KMS-11) を低酸素 (1% O₂) インキュベーター内で4ヶ月以上継代培養して低酸素耐性を有する亜株を樹立した。得られた低酸素耐性株の培養上清から exosome を抽出し、ナノ粒子トラッキング解析 (NTA)、exosomal miRNA のプロファイリングを行い、骨髄腫細胞由来 exosome の「量」「質」「機能」の解析を行った。

【結果・考察】 NTA の結果から、通常酸素 (20% O₂) 条件下で培養している骨髄腫細胞と比較して、低酸素耐性株は exosome の放出量が2倍以上に増加していた。また、4種の低酸素耐性株由来 exosome において miR-210 を含む数種類の miRNA が共通して発現上昇していた。さらに、低酸素耐性株由来 exosome をマトリゲル上の血管内皮細胞に添加すると tube formation が促進された。このことから、低酸素耐性株は血管新生能の亢進に関与する miR-210 を含有する exosome を大量に放出し、血管内皮細胞の血管新生能に影響を及ぼすことが示唆された。骨髄内微小環境において、低酸素耐性株が特

異的に発現する miRNA は、exosome を介して周辺細胞に影響を与えている可能性が考えられる。

P1-4.**Up-regulation of effector natural killer cells and effector memory CD8⁺ T cells in maintaining complete molecular response after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia**

(医学総合研究所 免疫制御研究部門)

○溝口 出、善本 隆之

(免疫学)

水口純一郎

(医学総合研究所 分子腫瘍研究部門)

○大屋敷純子

(内科学第一)

片桐誠一郎、田内 哲三、木村 之彦

大屋敷一馬

Recently, some chronic myeloid leukemia (CML) patients with a complete molecular response (CMR) of at least 2 years were considered to have a sustained CMR after imatinib discontinuation. However, even if CMR status is attained, CML stem cells may remain, possibly owing to immune surveillance. To more appropriately identify patients who can safely discontinue imatinib, we compared the immunophenotypic profiles of CML patients who received imatinib and had a CMR for more than 2 consecutive years (CMR group); those without a sustained CMR under imatinib but who maintained a major molecular response for more than 2 years (fluctuating CMR group); those with a sustained CMR for more than 6 months after imatinib discontinuation (STOP-IM group); and healthy controls. Among the peripheral blood mononuclear cells, the percentages of effector populations of natural killer (NK) cells, such as interferon (IFN)- γ ⁺CD3⁻CD56⁺ cells, were significantly higher in the STOP-IM and CMR groups than in the fluctuating CMR and control groups. Similarly, the percentages of effector memory populations of CD8⁺ T cells, such as IFN- γ ⁺CCR7⁻CD45RO⁺CD8⁺ cells, were significantly higher in the STOP-IM and control groups than in the CMR and fluctuating CMR groups. These results suggest that safe discontinuation of imatinib depends in part