

60	造血幹細胞移植におけるKIRアレル多型の機能解析	進藤 岳郎
----	--------------------------	-------

**【目的】** 同種造血幹細胞移植の成功と患者の QOL 維持には、ドナーリンパ球によるレシピエントの組織傷害 (Graft-versus-Host Disease : GVHD) と抗腫瘍免疫 (Graft-versus-Tumor Effects : GVT 効果) の適正化が求められる。両者にはドナー由来 T 細胞に加えて NK 細胞が関与するが、NK 細胞の機能発現には不明な点が多い (下図)。

Killer immunoglobulin-like receptor (KIR) は NK 細胞が発現する受容体蛋白質で、標的細胞上の特定の human leukocyte antigen (HLA) と会合することで NK 細胞に活性化ないし抑制性シグナルを伝える。KIR と HLA の両者とも多くのサブタイプがあり、それぞれが豊富な多型性を持つ。そして両者の会合親和性および伝達されるシグナル強度は両多型の組み合わせで決定される。よって KIR と HLA 多型に注目してドナー選定法を最適化すれば、GVHD と GVT 効果の調節により移植成績を向上できる可能性がある。しかし既報では KIR の意義は一定せず、移植免疫における KIR、特に近年明らかとなった KIR アレルの意義はなお不明である。今回同多型のタイピングで GVHD の低減と GVT 効果の最大化を可能にする治療戦略の確立を目指した。

**【方法】** 1. 難治性の慢性骨髄性白血病症例 (Chronic Myeloid Leukemia : CML) に同種造血幹細胞移植を行った症例で、KIR3DL1 陽性 NK 細胞の多寡と NK 細胞活性、CML の病勢との相関性解析を行った。2. 複数の HLA アレルを導入した CML 細胞株とヒト NK 細胞の共培養系で KIR アレルの機能解析を行った。3. 多数の移植症例での臨床研究により、GVHD 発症の予測に有用なバイオマーカーの検索を行った。4. 免疫不全マウスにヒトリンパ球を輸注して作製した異種移植 GVHD モデルで、免疫再構築の評価を行った。5. 本邦で集積された同種移植症例の保存検体を用いた KIR アレルタイピングの臨床研究の準備を進めた。

**【結果】** 1. KIR3DL1 陽性 NK 細胞が生着したことに伴って NK 細胞活性が低下し、CML の再発に至った。すなわち KIR3DL1 陽性細胞の増加が NK 細胞による抗腫瘍免疫の弱体化を来す可能性が示唆された。2. 異なる KIR アレルと HLA との会合で NK 細胞活性が調節される可能性が示唆された。3. 移植患者の CD4T 細胞内 ERK1/2 のリン酸化がヒト急性 GVHD のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。4. GVHD マウスでは T 細胞の多様性が失われるが、MEK 阻害剤の投与でその多様性が保持された。5. 上記研究につき、日本造血細胞移植データセンターおよび本学の倫理承認を得た。

造血幹細胞移植における免疫動態 : GVHD と GVT 効果

