



TITLE:

KIR3DL1 Allotype-Dependent Modulation of
NK Cell Immunity against Chronic Myeloid
Leukemia(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Izumi, Kiyotaka

CITATION:

Izumi, Kiyotaka. KIR3DL1 Allotype-Dependent Modulation of NK Cell Immunity against
Chronic Myeloid Leukemia. 京都大学, 2022, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2022-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k23775>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏 名	和泉 清隆
論文題目	KIR3DL1 Allotype-Dependent Modulation of NK Cell Immunity against Chronic Myeloid Leukemia (慢性骨髄性白血病に対する NK 細胞免疫の KIR3DL1 アロタイプに基づく調節)		
(論文内容の要旨) 【背景】 チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の投与を受けた慢性骨髄性白血病 (CML) 患者のうち NK 細胞の増加を伴う症例は良好な予後を示す (Lancet Hematol 2015; 2: e528, Leukemia 2017; 35: 298)。NK 細胞の機能は細胞表面に発現する種々の受容体により調節されるが、中でも killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) は、複数のサブタイプと豊富なアレル多型を有している。その一つ KIR3DL1 は NK 細胞を抑制する受容体で、HLA-B を主なりガンドとする。KIR3DL1 と HLA-B の会合親和性は両アレルの組み合わせで強・弱・なしの 3 段階に分類され、親和性が高いほど NK 細胞を強く抑制する。KIR3DL1 アレル多型が CML における TKI の効果と相関するとされ (Cancer Immunol Res 2018; 6: 745)、CML における KIR3DL1 の重要性が示唆された。そこで本研究では CML に対する NK 細胞免疫が KIR3DL1 アレル多型によりどう調節されるかを解析した。 【方法】 CML 由来細胞株 K562 をヒト NK 細胞と共培養し、NK 細胞の CD107a 脱顆粒と細胞傷害活性をフローサイトメトリーで測定した。標的として K562 に加えて複数の HLA アレルを導入した K562、TKI 耐性遺伝子 T315I 変異を導入した K562 (T315I 株) および HLA 導入 T315I 株を使用した。NK 細胞として健常人と CML 患者末梢血由来の単核球、さらに NK 細胞株 NK-92 と KIR3DL1 導入 NK-92 を用いた。 【結果】 末梢血 NK 細胞における KIR3DL1 蛋白の発現レベルは KIR3DL1 アレルで規定され、低発現(3DL1-low: *007)と高発現(3DL1-high: *01502、*001)とに分類された。KIR3DL1 陽性 NK 細胞の CD107a 脱顆粒は KIR3DL1 発現レベルと HLA-B の組み合わせに基づいて調節された。すなわち 3DL1-low NK 細胞の CD107a 脱顆粒は B*44:03 導入株との共培養で K562 親株と同等の活性を示したが、B*52:01 導入株との共培養では抑制された。一方 3DL1-high NK 細胞の活性は両者でともに抑制された。また抗 KIR3DL1 抗体 Z27 の添加でこれらの抑制はいずれも解除された。TKI の 1 つ dasatinib に NK 細胞を暴露すると、KIR3DL1 と HLA-B の会合親和性が弱いもしくはない場合に、NK 細胞活性が増強した。T315I 変異を有する K562 株に対しても dasatinib は NK 細胞の細胞傷害性を増強した。NK-92 細胞に KIR3DL1*01502 アレルを導入すると細胞表面に KIR3DL1 蛋白が発現し、その細胞傷害活性は標的細胞に発現する HLA-B に依存して抑制された。ここでも Z27 の添加で、HLA-B による NK-92 への抑制が解除された。さらに CML 患者の NK 細胞でも、健常人由来 NK 細胞と同様に KIR3DL1 の発現レベルによって HLA-B による抑制度合いが規定された。 【結論】 KIR3DL1 と HLA-B アレルの組み合わせが dasatinib による NK 細胞活性化を調節することが示された。本研究は CML に対する NK 細胞免疫において KIR3DL1 が重要な役割を担うことを裏付けるとともに、アレル多型に基づいた KIR3DL1 シグナルの阻害が、CML に対する新規免疫チェックポイント阻害療法となる可能性を示すものである。			

(論文審査の結果の要旨)

慢性骨髄性白血病 (CML) はチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) により予後が大きく改善したが、その効果に NK 細胞免疫が重要な役割を果たしていると考えられている。NK 細胞の活性は種々の受容体で調節されるが、その一つに HLA をリガンドとする Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) があり、豊富なアレル多型を有する。KIR の一つである KIR3DL1 のアレル多型が TKI で治療された CML 患者の予後と相関する可能性が示されている。そこで申請者は CML に対する NK 細胞免疫が KIR3DL1 アレル多型によりどう調節されるか検証を行った。

申請者は KIR3DL1 とそのリガンド HLA-B の会合親和性によって、TKI の一つ dasatinib による NK 細胞免疫の賦活効果が異なることを示した。さらに dasatinib による NK 細胞活性の増強は T315I 変異 BCR/ABL を有する dasatinib 耐性 K562 細胞株に対しても有効であること、抗 KIR3DL1 抗体を添加することで NK 細胞活性が増加することを示した。最後に申請者は CML 患者の末梢血中の NK 細胞活性も KIR3DL1 タンパクの発現レベルによって、異なる調節をうけることを確認した。

この結果は CML に対し、KIR3DL1 アレル多型に基づく NK 活性調節の予後改善への寄与と新規治療戦略の可能性を示すものである。

以上の研究は CML における NK 細胞免疫の役割の解明に貢献し CML 患者に対する新たな免疫チェックポイント阻害療法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 1 月 31 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降