

## KIR-リガンド欠失血球における NK 細胞抵抗性機構の解明

石山 謙

金沢大学附属病院 血液内科

### 【研究の背景】

HLA ハプロタイプのヘテロ接合性喪失 (LOH) により、宿主の細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が認識する白血病細胞抗原を提示できなくなるか、不適合 HLA を欠失した白血病細胞は、CTL からの攻撃を免れる。一方、第 6 染色体短腕 (6p) の HLA 領域の片親性二倍体 (UPD) による遺伝子コピー数異常を伴わない 6pLOH によって失われる HLA クラス I が抑制性キラー免疫グロブリン様受容体リガンド (KIR-L) であった細胞は、NK 細胞による攻撃を受けて排除されると考えられている。しかし実際には、このような 6pLOH により KIR-L を欠失しているにも関わらず、NK 細胞の攻撃を逃れて発症する急性白血病が発症する。このような 6pLOH は、白血病細胞だけではなく正常な造血幹細胞でも起こっている。我々は造血幹細胞が自己 T 細胞によって傷害される再生不良性貧血において、6pLOH (+) 造血幹細胞に由来する白血球が患者全体の 13% に検出されることをこれまでに明らかにした (Katagiri, *Blood* 2011)。この 6pLOH を有する再生不良性貧血症例のうち、60% では KIR-L が消失しているにも関わらず、免疫抑制療法後の寛解期には血球数が正常化し、白血球と NK 細胞が「共存」していた。これは、6pLOH によって造血幹細胞やその子孫が KIR-L を欠失しても、これらの細胞が NK 細胞からの攻撃を免れる何らかの防御機構を持つことを示唆している。しかし、このような KIR-L 欠失血球・白血病細胞が NK 細胞の攻撃を免れる機序は全く不明である。

### 【目的】

HLA 領域染色体の片親性二倍体により造血幹細胞に LOH を来たした再生不良性貧血症例において、KIR-L 欠失細胞が NK 細胞抵抗性となるメカニズムを明らかにする。

### 【方法】

再生不良性貧血患者を対象として、6pLOH の頻度を明らかにする。また、6pLOH によって KIR-L が欠失している再生不良性貧血患者を対象として、NK 細胞レセプターの遺伝子型を決定した。抑制型 KIR である 2DL1、2DL3、3DL1、活性型 KIR である 2DL4、抑制と活性の両方の作用が報告されている 3DL2 については、これまでに陽性率がほぼ 100% と報告されているため、今回は検索を行わなかった。

### 【結果】

222 名の再生不良性貧血患者中 144 名が HLA-A 座がヘテロ接合体でありフローサイトメトリー法にて解析可能であった。このうち、未治療患者 71 名中 18 名 (25.4%)、既治療患者 73 名中 25 名 (34.2%) において 6pLOH が検出された。このうち 8 例では、6pLOH による KIR-L 消失がみられた。欠失を認めた KIR-L は、Bw4/Bw6 ヘテロ接合体における Bw4 が 5 人、C1/C2 ヘテロ接合体における C1 欠失 (C2/C2) が 2 人、C2 欠失 (C1/C1) が 1 人であった。KIR 遺伝子レハピアを決定したところ、抑制型 KIR である 2DL2 は全例で陰性であった。一方、活性型 KIR は、2DS4 は全例が保有していたのに対して、患者が保有する KIR-L に対応すると考えられる活性型 KIR を持っていたのは、3 例のみであった。

## 【考 察】

最近米国から、HLA-C1 に対応する KIR の 2DL2、2DL3、2DS2 を持たない患者は、これらを持つ患者と比べ再発率が高く、生存率が低いこと、また HLA-C1 を持つ患者が、HLA-C1 を持つ臍帯血移植を受けた場合は、HLA-C1 を持たない臍帯血を移植された場合に比べて再発率が低く、生存率も高いことが報告された(Sekine, *Blood* 2016)。この報告から、NK 細胞による同種免疫反応が血液腫瘍の再発制御において重要であることが再確認された。今回の検討により、① 6pLOH により KIR-L を消失した再生不良性貧血患者の一部では、KIR-L に対応する活性型 KIR 遺伝子を保有していないこと、②ただし、対応する活性化 KIR を有しながら、正常造血を維持している(KIR-L 消失造血前駆細胞が NK 細胞によって攻撃されていない)例も存在すること、が明らかになった。後者の NK 細胞は、何らかの機序により、KIR-L 欠失細胞に対して寛容状態になっていると考えられる。現在、患者の特定の NK 細胞サブセットが、自己の造血前駆細胞に対して低反応性になっているかの確認と、この反応性を回復させるための方法を検討している。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の成果を応用することにより、KIR-L を消失した白血病細胞の NK 細胞感受性を回復させる方法を見出せる可能性がある。

## 【参考・引用文献】

- 1: Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, et al. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2011;118(25):6601-9.
- 2: Maruyama H, Katagiri T, Kashiwase K, et al. Clinical significance and origin of leukocytes that lack HLA-A allele expression in patients with acquired aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2016;44(10):931-939.
- 3: Sekine T, Marin D, Cao K, et al. Specific combinations of donor and recipient KIR-HLA genotypes predict for large differences in outcome after cord blood transplantation. *Blood*. 2016;128(2):297-312.