

ID No.	2087
研究課題名	骨髄腫病態における NK 細胞の免疫チェックポイント分子の役割と新規 NK 細胞療法の開発
研究代表者	田村 秀人 (独協医科大学・教授)
研究組織	
受入教員	今井 陽一 (東京大学医科学研究所・准教授)
研究分担者	石橋 真理子 (日本医科大学・助教) 朝山 敏夫 (日本医科大学・助教) 砂川 美香 (日本医科大学・大学院生) 木下 量介 (独協医科大学・非常勤助教) 海渡 裕太 (東京大学医科学研究所・大学院生)
研究報告書	
多発性骨髄腫(MM)は貧血、骨病変、腎障害、高 Ca 血症を特徴とする形質細胞腫瘍で予後不良な疾患である。近年、プロテアソーム阻害薬、レナリドミドやポマリドミドなどの免疫調節薬 (IMiDs)、抗 CD38 モノクローナル抗体薬であるダラツムマブなどが使用可能となり、MM の予後は劇的に改善したが、現在もなお治癒不能である。MM の病勢進行には NK や T 細胞などの免疫細胞の異常が関与しており、病勢進行の抑制や長期予後の改善にはこれらの機能回復が極めて重要である。今回我々は、MM における NK 細胞の抑制機序を解明し、経路阻害薬などによる NK 細胞の回復・活性化による新規免疫治療の開発を目的とした。 1) MM 微小環境においては、病勢進行に関与して adenosine(ADO)濃度が高くなり、NK 細胞上の A_{2A} レセプター(A_{2A}R)に結合して NK 細胞の増殖を抑制した。同時に ADO が MM 細胞に及ぼす効果を検討するため、MM 細胞株 14 種での ADO レセプター発現を確認したところ、全ての細胞株で主に A_{2A}R を発現していた。次に、MM 細胞株に ADO を添加したところ、MM 細胞のアポトーシスを認めた。そこで、Public database を用いて、MM 細胞が A_{2A}R を強発現する群とそうでない弱発現群とに分類して解析したところ、A_{2A}R 強発現群で有意に生存期間が良好であった。 2) MM細胞においては、TIGITのリガンドであるNectin-2、PVRが高く発現、末梢血および腫瘍環境におけるNK細胞においては、TIGITを高く発現していた。現在、TIGITに関するシグナル解析と遺伝子発現について検討中である。	