

令和 5 年 5 月 12 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17368

研究課題名（和文）多発性骨髄腫におけるレナリドミドのNK細胞感受性を決定する要因の探索

研究課題名（英文）Exploring the factors influencing NK cell sensitivity to lenalidomide in multiple myeloma

研究代表者

小林 敬宏（Kobayashi, Takahiro）

秋田大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70814002

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：先行研究の結果から、多発性骨髄腫におけるレナリドミド・デキサメタゾン療法の治療効果とNK細胞の活性化に関連がみられた。本研究でレナリドミドによるNK細胞活性化の個体差の要因を探索したところ、KIR2DS2またはKIR2DS3の活性型KIR遺伝子を持つ患者群でLd療法後にNK細胞の活性化がみられ、2年のPFSが優位に良好であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

KIR2DS2またはKIR2DS3の活性型KIR遺伝子を持つ群ではレナリドミド治療後にNK細胞の活性化がみられ、良好な治療効果を示していた。骨髄腫細胞のHLAのLOHや患者ごとのHLA-KIRの組み合わせとレナリドミドの感受性の関連についても検討を重ねることで、多発性骨髄腫におけるNK細胞療法の意義の判断材料の一つとなり得る。

研究成果の概要（英文）：In a previous study, we showed an association between therapeutic efficacy of lenalidomide and dexamethasone combination therapy and NK cell activation in multiple myeloma. In this study, we explored the factors influencing NK cell sensitivity to lenalidomide in multiple myeloma. As a result, among the patients with the presence of KIR2DS2 or KIR2DS3, NK cells were activated after Ld therapy and the 2-year PFS was significantly better.

研究分野：造血器腫瘍

キーワード：レナリドミド KIR NK細胞 多発性骨髄腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫の予後は新規薬剤の登場により改善しているが、依然として治療は困難である。近年、多発性骨髄腫においても CAR-T 療法などの T 細胞に焦点を当てた治療法が開発されているがいずれ治療抵抗性を獲得するため、新たな治療法が開発が望まれる。

レナリドミドは多発性骨髄腫治療のキードラッグであり、骨髄腫細胞のアポトーシスを誘導し、*in vitro* においては T 細胞および NK 細胞の増殖・活性化を誘導し、制御性 T 細胞を抑制するなど免疫賦活化作用を有する。一方で、患者検体の解析ではレナリドミド投与後に制御性 T 細胞の増加がみられるなど *in vitro* とは異なる結果が報告されており、レナリドミドの *in vivo* における免疫調節作用は不明な点が多い。

NK 細胞は多様な活性型受容体と抑制性受容体を発現し、腫瘍細胞に発現するリガンドとの結合によるシグナルのバランスで細胞障害活性が決定され、その腫瘍細胞の殺傷メカニズムは T 細胞とは異なる。申請者らは先行研究から、多発性骨髄腫の Ld 療法の治療効果と NK 細胞の活性化に関連性を見出した。一方で、レナリドミドによる NK 細胞活性化の個体差の要因は不明であった。

2. 研究の目的

レナリドミドによる NK 細胞活性化の個体差の要因を明らかにし、骨髄腫治療における NK 細胞療法の意義を探索する

3 . 研究の方法

多発性骨髄腫患者の KIR ハプロタイプ、HLA のタイピングを行い、先行研究における Ld 療法前後の免疫細胞の活性化との関連性および Ld 療法の治療効果との関連性を評価する。

4 . 研究成果

KIR2DS2 または KIR2DS3 の活性型 KIR 遺伝子を持つ群では Ld 療法後に NK 細胞の活性化がみられることが明らかとなった。また、同患者群では 2 年の PFS が優位に良好であることも明らかとなった。

成果は日本血液学会学術集会で発表し、現在さらなる検討を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林敬宏
2. 発表標題 KIR genes and the activated NK cells are correlated with treatment response of Ld therapy in NDMM
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林敬宏
2. 発表標題 Correlation between NK cell activation and clinical response in NDMM treated with Ld therapy
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------