

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1846 号

Oligoclonal expansion of CD57-positive cytotoxic Th1 cells in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib

(ダサチニブで治療された慢性骨髄性白血病患者における CD57 陽性細胞障害性 Th1 細胞のオリゴクローナルな増殖)

渡邊 直紀 (わたなべ なおき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

慢性骨髄性白血病 (CML) において、第二世代のチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるダサチニブでの治療中、約 30% の患者で大顆粒リンパ球 (LGLs) が増加することが知られている。LGL 増加症例では胸水や腸炎など免疫機序によるものと考えられる副作用が増加する一方、治療効果は高いとされており、その理由としてダサチニブの免疫賦活機序により細胞障害活性を持つリンパ球が増加するためであると考えられている。しかし、増加のメカニズムおよびリンパ球の機能は明らかになっておらず、我々はダサチニブにより増加した LGLs の機能解析を行った。これまでの報告では、LGL はナチュラルキラー細胞や細胞障害性 T リンパ球など、キラー細胞のみで構成されているとされていたが、自験例では健常者および LGLs 非増加例では希な CD57 陽性のヘルパー T 細胞 (CD57⁺ Th 細胞) も、同様に増加している事が明らかとなった。この細胞の機能解析の結果、CD57⁺ Th 細胞はパーフォリン経路による細胞障害活性を持ち、インターフェロン γ を産生する Th1 細胞であり、T 細胞受容体 (TCR) 解析の結果からオリゴクローナルな増殖をしていた。さらに、CD57 陽性 Th1 細胞の増加とダサチニブによる治療反応についての解析を行った結果、CD57 陽性 Th1 細胞増加症例では非増加症例と比較し、良好な治療反応が得られている事が明らかとなった。これらの結果から、CD57 を発現しパーフォリン経路による細胞障害活性を持つ Th1 細胞がダサチニブにより増加することが明らかとなり、さらにはこの CD57 陽性 Th1 細胞が、白血病細胞に対する細胞障害活性を持つ可能性が示唆された。