

令和元年6月19日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04713

研究課題名(和文)モガムリズマブの免疫関連有害事象；制御性T細胞除去がヒト免疫機構に及ぼす影響解明

研究課題名(英文) Mogamulizumab induced immune related adverse events; the impact of Treg depletion

研究代表者

石田 高司 (ISHIDA, TAKASHI)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：80405183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、モガムリズマブによる皮膚障害を発症した患者血清中に、ケラチノサイト、メラノサイトに対する自己抗体を検出した。この自己抗体によるCDC活性は、皮膚障害の重症度と相関があった。また、皮膚障害局所において、CDC活性化を示唆する、自己抗体と補体成分C1qの共局在を認めた。また、NGS解析において、皮膚障害時、血液中に新たなB細胞クローンが出現を認め、B細胞レパトアの偏りを認めた。すなわち、モガムリズマブによるTreg除去は、末梢性免疫寛容破綻により、自己反応性B細胞の残存をもたらす。この自己反応性B細胞が産生する自己抗体は、モガムリズマブの免疫関連有害事象に重要な役割を果たす。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、モガムリズマブの制御性T細胞(Tregs)除去により、末梢性免疫寛容が破綻し、残存自己反応性B細胞が産生する自己抗体が、免疫関連有害事象の原因となることを明らかにした。現代の科学においても、B細胞の末梢性免疫寛容メカニズム、TregsがB細胞を制御するメカニズムは、明らかとなっていない。本研究成果は、ヒト免疫メカニズムの基盤的理解に貢献するものと考えられる。

さらには、本研究成果は、PD-1、CTLA-4に対する抗体治療で認める免疫関連有害事象のさらなる理解に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to determine the mechanisms by which mogamulizumab causes immune-related AEs in patients with ATL. As a result, autoantibodies recognizing human keratinocytes or melanocytes were found in the sera of patients suffering from mogamulizumab-induced erythema multiforme (EM). CDC mediated by autoantibodies against keratinocytes or melanocytes was proportionally related to the severity of the EM. Colocalization of autoantibodies and C1q, suggesting the activation of CDC, was observed in the biopsy specimens of mogamulizumab-induced EM. Consistent with these findings, NGS demonstrated that IgM germline genes had newly emerged and expanded, resulting in IgM repertoire skewing at the time of EM. In conclusion, mogamulizumab elicits autoantibodies playing an important role in skin-related AEs, possibly associated with Treg depletion. This is the first report demonstrating the presence of skin-directed autoantibodies after mogamulizumab treatment.

研究分野：血液内科学

キーワード：CCR4 制御性T細胞 免疫関連有害事象 自己抗体 成人T細胞白血病

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

低フコース型ヒト化 CCR4 抗体(モガムリズマブ)は、申請者等が中心となり基盤的前臨床研究から、開発臨床試験を実施した、日本発世界初の薬剤である。本剤は人類初の **“制御性 T 細胞 (Treg) 除去薬”** としての側面を有し、**Treg 除去が原因と考えられる、免疫関連有害事象を高頻度に認めた。Treg 除去がヒト免疫システムに及ぼす影響を解明し、本薬剤の最も安全かつ効果的な治療を確立し、世界に発信することは日本の医師、研究者に課せられた責務であると考え本研究を計画した。**

2. 研究の目的

モガムリズマブによる、免疫関連有害事象の発症機序、標的抗原を明らかにし、本剤の最も安全かつ効果的な治療を確立し、世界に発信すること。

3. 研究の方法

本研究は、主にモガムリズマブ治療を受けた患者由来の臨床サンプルを用いて実施する。モガムリズマブによる免疫関連有害事象発症時の、i) 血清中に存在する自己抗体の抗原結合反応、ii) 患者末梢血 PBMC 中の B 細胞および T 細胞受容体の NGS による sequencing data を統合解析し、免疫関連有害事象の標的抗原同定を試みる。

4. 研究成果

(1) モガムリズマブによる制御性 T 細胞除去は、自己反応性 B 細胞が適正に制御されず、残存する結果となる (末梢性免疫寛容破綻)。この自己反応性 B 細胞は、ヒトケラチノサイト、ヒトメラノサイトに反応する自己抗体を産生する (図 1)。

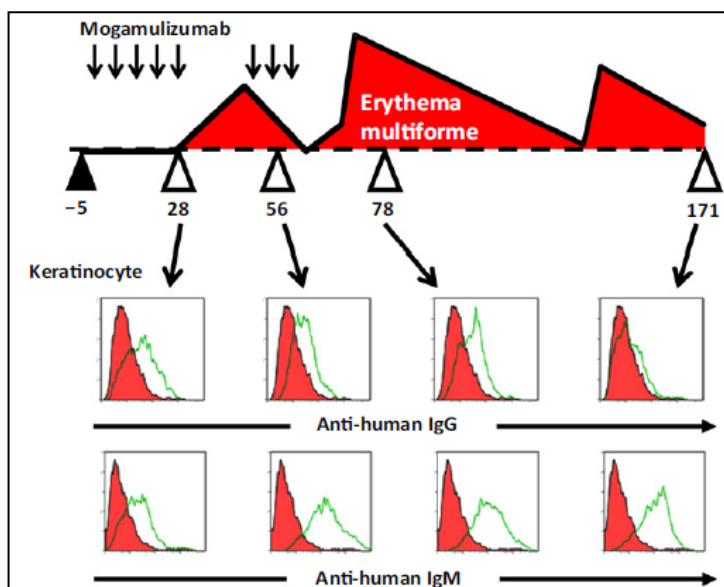


図 1 モガムリズマブ投与後、患者血清のケラチノサイトに対する反応 (発表論文 1 より引用)

患者血清中の自己抗体は CDC 活性を有しており、直接的に皮膚障害の原因になり得ると判断された。また、免疫グロブリンと補体 C1q の共局在が、モガムリズマブ投与後、皮膚障害局所で確認された(図 2)。

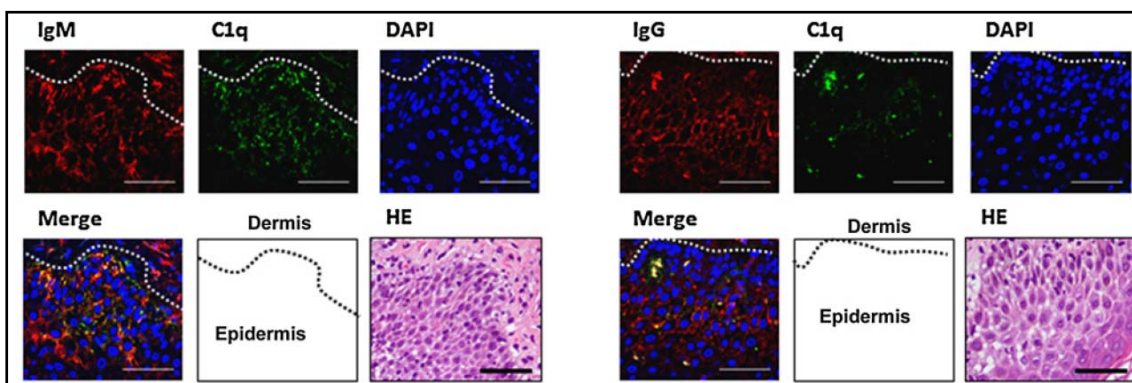
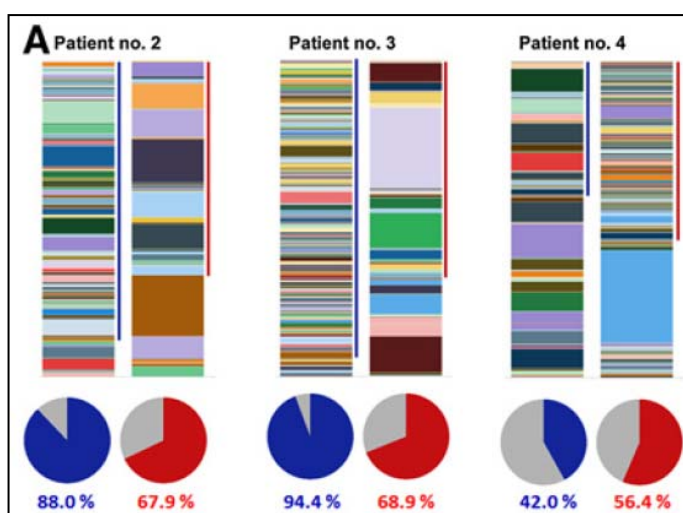
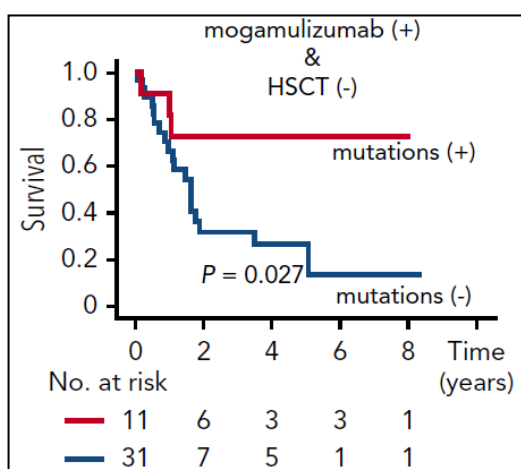


図 2 モガムリズマブ投与後、皮膚障害部における、免疫グロブリンと補体 C1q の共局在 (発表論文 1 より引用)



モガムリズマブ投与後、免疫関連有害事象発症時、末梢血単核球の IgM レパトアは、モガムリズマブ投与前に比較し、skew しており、(図 3) 自己抗体産生を反映していると考えられた。

図 3 モガムリズマブ投与前後、末梢血単核球中 IgM レパトア解析 (発表論文 1 より引用)



すなわち、モガムリズマブによる制御性 T 細胞除去は、末梢性免疫寛容破綻により、自己反応性 B 細胞の残存をもたらす。この自己反応性 B 細胞が産生する自己抗体は、モガムリズマブの免疫関連有害事象に重要な役割を果たす。この事実は、モガムリズマブの安全かつ効果的な治療法確立のみならず、ヒト自己免疫疾患の、普遍的かつ基盤的発症機序の解明に寄与すると判断される。

図 4 モガムリズマブ投与患者、CCR4 GOF mutation の有無による予後 (発表論文 7 より引用)

(2) モガムリズマブの抗腫瘍効果を規定する因子として、腫瘍細胞 CCR4 遺伝子 C 末端の gain of function 変異を同定した(図 4)。すなわち、本変異を有する ATL 患者は、一般的に、根治的治療と考えられている、同種造血細胞移植療法を実施しなくとも、モガムリズマブ治療で良好な予後をたどることが明らかになった。この成果は、本変異の有無を基盤とする T 細胞腫瘍に対するプレジジョンメディスンの確立を提案するものである。

(3) ATL のスーパーエンサー プロファイルを H3K27Ac 抗体による ChIP-seq で明らかにした。ATL において CCR4 遺伝子はスーパーエンハンサーの制御下にあり、治療標的としての妥当性が明らかになった。さらには抗スーパーエンサー薬としての側面を有する CDK9 阻害剤の有効性を、ATL、及び NK 細胞腫瘍に対する前臨床モデルで明らかにした。CDK9 阻害剤は、ATL、NK 細胞腫瘍に対し有望な新規薬剤である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 33 件)すべて査読あり

1. Suzuki Y, Saito M, Ishii T, Urakawa I, Matsumoto A, Masaki A, **Ito A**, Kusumoto S, Suzuki S, Hiura M, Takahashi T, Morita A, Inagaki H, Iida S, **Ishida T***. Mogamulizumab Treatment Elicits Autoantibodies Attacking the Skin in Patients with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2019 Apr 24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2575. [Epub ahead of print] (*corresponding author**)
2. **Ishida T***, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Suehiro Y, Choi I, Yoshimitsu M, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Kobayashi Y, Yamamoto K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Imada K, Kato K, Moriuchi Y, Yoshimura K, Takahashi T, Tobinai K, **Ueda R**. Follow-up of a randomised phase II study of chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: Impact on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2019;184:479-483. (*corresponding author**)
3. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, Horwitz S, Fields P, Tanase A, Bumbea H, Cwynarski K, Taylor G, Waldmann TA, Bittencourt A, Marcais A, Suarez F, Sibon D, Phillips A, Lunning M, Farid R, Imaizumi Y, Choi I, **Ishida T**, Ishitsuka K, Fukushima T, Uchimaru K, Takaori-Kondo A, Tokura Y, Utsunomiya A, Matsuoka M, Tsukasaki K, Watanabe T. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol*. 2019;37(8):677-687.
4. Yoshida T, Ri M, Fujinami H, Oshima Y, Tachita T, Marumo Y, Sasaki H, Kinoshita S, Totani H, Narita T, Masaki A, **Ito A**, Kusumoto S, **Ishida T**, Komatsu H, Iida S. Impact of chromosomal abnormalities on the efficacy of lenalidomide plus dexamethasone treatment in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2019 May 22. doi: 10.1007/s12185-019-02669-z. [Epub ahead of print]
5. Yoshida T, Tachida T, Fujinami H, Oshima Y, Sasaki H, Marumo Y, Narita T, **Ito A**, Ri M, Kusumoto S, **Ishida T**, Komatsu H, Iida S. A case of *Exophiala dermatitidis* fungemia diagnosed using time-of-flight mass spectrometry during chemotherapy for malignant lymphoma and successful treatment with voriconazole. *Intern Med*. 2019 Apr 17. doi: 10.2169/internalmedicine.2082-18. [Epub ahead of print]
6. Sasaki H, Mitani S, Kusumoto S, Marumo Y, Asano A, Yoshida T, Narita T, **Ito A**, Yano H, Ri M, **Ishida T**, Komatsu H, Iida S. Pre- and post-transplant ponatinib for a patient with acute megakaryoblastic blastic-phase chronic myelogenous leukemia with T315I mutation who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2019 Mar 16. doi: 10.1007/s12185-019-02628-8. [Epub ahead of print]
7. Sakamoto Y*, **Ishida T***, Masaki A, Murase T, Yonekura K, Tashiro Y, Tokunaga M, Utsunomiya A, **Ito A**, Kusumoto S, Iida S, **Ueda R**, and Inagaki H. CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. *Blood*, 2018;132(7):758-761. (**equally contributed*).

8. Kinoshita S, **Ishida T***, **Ito A**, Narita T, Masaki A, Suzuki S, Yoshida T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Shimizu N, Inagaki H, Kuroda T, Scholz A, **Ueda R**, Sanda T, Iida S. Cyclin-dependent kinase 9 as a potential specific molecular target in NK cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*. 2018;103(12):2059-2068. **(corresponding author*)**.
9. Masaki A, **Ishida T***, Maeda Y, **Ito A**, Suzuki S, Narita T, Kinoshita S, Takino H, Yoshida T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Inagaki H, **Ueda R**, Choi I, Suehiro Y, Iida S. Clinical significance of tryptophan catabolism in Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci*. 2018;109:74-83. **(corresponding author*)**
10. Masaki A, **Ishida T***, Suzuki S, **Ito A**, Narita T, Kinoshita S, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Inagaki H, **Ueda R**, Iida S. HTLV-1 Tax-specific T cell exhaustion in HTLV-1-infected individuals. *Cancer Sci*. 2018;109:2383-2390. **(corresponding author*)**
11. Ishitsuka K, Utsunomiya A, **Ishida T**. PD-1 Inhibitor Therapy in Adult T-Cell Leukemia–Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(7):695.
12. Wong RWJ, **Ishida T**, Sanda T. Targeting general transcriptional machinery as a therapeutic strategy for adult T-cell leukemia. *Molecules*. 2018, May 2;23(5).
13. Yoshida T, Ri M, Kanamori T, Aoki S, Ashour R, Kinoshita S, Narita T, Totani H, Masaki A, **Ito A**, Kusumoto S, **Ishida T**, Komatsu H, Kitahata S, Chiba T, Ichikawa S, Iida S. Potent anti-tumor activity of a syringolin analog in multiple myeloma: a dual inhibitor of proteasome activity targeting $\beta 2$ and $\beta 5$ subunits. *Oncotarget*. 2018 Jan 11;9(11):9975-9991.
14. Yoshida T, Ri M, Kinoshita S, Narita T, Totani H, Ashour R, **Ito A**, Kusumoto S, **Ishida T**, Komatsu H, Iida S. Low expression of neural cell adhesion molecule, CD56, is associated with low efficacy of bortezomib plus dexamethasone therapy in multiple myeloma. *PLoS One*. 2018 May 8;13(5):e0196780.
15. Fuji S, Kato K, Nakano N, **Ishida T**, Ishitsuka K, Choi I, Matsuoka KI, Utsunomiya A. Pre- and posttransplant use of mogamulizumab in patients with aggressive adult T-cell leukemia lymphoma: A statement from key opinion leaders in Japan. *Adv Cell Gene Ther*. 2018;1:e5.
16. Kinoshita S, Ri M, Kanamori T, Aoki S, Yoshida T, Narita T, Totani H, **Ito A**, Kusumoto S, **Ishida T**, Komatsu H, Iida S. Potent antitumor effect of combination therapy with sub-optimal doses of Akt inhibitors and pomalidomide plus dexamethasone in multiple myeloma. *Oncol Lett*. 2018 Jun;15(6):9450-9456.
17. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, **Ishida T**, Choi I, Takatsuka Y, Fukuda T, Eto T, Hidaka M, Uchida N, Miyamoto T, Nakashima Y, Moriuchi Y, Nagafuji K, Miyazaki Y, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Utsunomiya A; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Risk Assessment in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):832-839.
18. Aiki S, Okuyama T, Sugano K, Kubota Y, Imai F, Nishioka M, Ito Y, Iida S, Komatsu H, **Ishida T**, Kusumoto S, Akechi T. Cognitive dysfunction among newly diagnosed older patients with hematological malignancy: frequency, clinical indicators and predictors. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(1):61-67.
19. Narita T, **Ishida T***, **Ito A**, Masaki A, Kinoshita S, Suzuki S, Takino H, Yoshida T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Imada K, Tanaka Y, Takaori-Kondo A, Inagaki H, Scholz A, Lienau P, Kuroda T, **Ueda R**, Iida S. Cyclin-dependent kinase 9 is a novel specific molecular target in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2017;130(9):1114-1124 **(corresponding author*)**
20. **Ishida T***, Utsunomiya A, Jo T, Yamamoto K, Kato K, Yoshida S, Takemoto S, Suzushima H, Kobayashi Y, Imaizumi Y, Yoshimura K, Kawamura K, Takahashi T, Tobinai K, **Ueda R**. Mogamulizumab for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: Updated Follow-up Analysis of Phase I and II Studies. *Cancer Sci*. 2017;108(10):2022-2029. **(corresponding author*)**
21. Wong RWJ, Ngoc PCT, Leong WZ, Yam AWY, Zhang T, Asamitsu K, Iida S, Okamoto T, **Ueda R**, Gray NS, **Ishida T**, Sanda T. Enhancer profiling identifies critical cancer genes and characterizes cell identity in adult T-cell leukemia. *Blood* 2017;130(21):2326-2338.
22. Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, Amano M, **Ishida T**, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) in Japan, 2010-2011: a nationwide survey. *Cancer Sci*. 2017;108:2478-2486.
23. Shinkai N, Kusumoto S, Murakami S, Ogawa S, Ri M, Matsui T, Tamori A, Toyoda H, **Ishida T**, Iida S, Tanaka Y. Novel monitoring of hepatitis B reactivation based on ultra-high sensitive hepatitis B surface antigen assay. *Liver Int*. 2017 Aug;37(8):1138-1147.

24. Maruyama D, Tobinai K, Ogura M, Uchida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tsukasaki K, **Ishida T**, Kobayashi N, Ishizawa K, Tatsumi Y, Kato K, Kiguchi T, Ikezoe T, Laille E, Ro T, Tamakoshi H, Sakurai S, Ohtsu T. Romidepsin in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a phase I/II and pharmacokinetics study. *Int J Hematol*. 2017;106:655-665.
25. Akechi T, Aiki S, Sugano K, Uchida M, Yamada A, Komatsu H, **Ishida T**, Kusumoto S, Iida S, Okuyama T. Does cognitive decline decrease health utility value in older adult patients with cancer? *Psychogeriatrics*. 2017 May;17(3):149-154.
26. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Hamadani M, Reimer P, Gisselbrecht C, d'Amore F, Jantunen E, **Ishida T**, Bazarbachi A, Foss F, Advani R, Fenske TS, Lazarus HM, Friedberg JW, Aljurf M, Sokol L, Tobinai K, Tse E, Burns LJ, Chavez JC, Reddy NM, Suzuki R, Ahmed S, Nademanee A, Mohty M, Gopal AK, Fanale MA, Pro B, Moskowitz AJ, Sureda A, Perales MA, Carpenter PA, Savani BN. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T-Cell and NK/T-Cell Lymphomas: an International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1826-1838.
27. **Ishida T***, Fujiwara H, Nosaka K, Taira N, Abe Y, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Jo T, Ishizawa K, Tobinai K, Tsukasaki K, Ito S, Yoshimitsu M, Otsuka M, Ogura M, Midorikawa S, Ruiz W, Ohtsu T. Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol*. 2016;34:4086-4093. (*corresponding author**).
28. Suzuki S, **Ishida T**, Yoshikawa K, **Ueda R**. Current status of immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Mar;46(3):191-203.
29. Kato J, Masaki A, Fujii K, Takino H, Murase T, Yonekura K, Utsunomiya A, **Ishida T**, Iida S, Inagaki H. Quantitative PCR for HTLV-1 Provirus in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma Using Paraffin Tumor Sections. *Pathol Int*. 2016;66(11):618-621.
30. Ogura M, **Ishida T**, Tsukasaki K, Takahashi T, Utsunomiya A. Effects of first-line chemotherapy on natural killer cells in adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Jul;78(1):199-207.
31. Totani H, Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki N, Hagiwara S, Kinoshita S, Iio E, **Ito A**, Ri M, **Ishida T**, Komatsu H, Iida S. The value of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker for hepatitis C virus-related complications after systemic chemotherapy. *Int J Hematol*. 2016 Sep;104(3):384-391
32. Totani H, Ri M, Kato C, Nakashima T, Suzuki N, Hagiwara S, Kanamori T, Murakami S, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, Narita T, **Ito A**, Kusumoto S, **Ishida T**, Komatsu H, Iida S. Phase I study of once weekly treatment with bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2016 Mar;103(3):316-321.
33. Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, Takami-Mori F, Takino H, **Ito A**, Ri M, **Ishida T**, Komatsu H, Ueda M, Ando Y, Inagaki H, Iida S. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2016;95(2):279-285.

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 上田 龍三
 ローマ字氏名: UEDA Ryuzo
 所属研究機関名: 愛知医科大学
 部署名: 医学部
 職名: 教授
 研究者番号(8桁): 20142169

研究分担者氏名: 伊藤 旭
 ローマ字氏名: ITO Asahi
 所属研究機関名: 名古屋市立大学
 部署名: 大学院医学研究科
 職名: 助教
 研究者番号(8桁): 00571762

(2) 研究協力者 該当なし