

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2016～2019  
課題番号：16K09876  
研究課題名(和文)モガムリズマブ治療後のB型肝炎ウイルス再活性化メカニズムの解明  
  
研究課題名(英文)Elucidation of mechanism of HBV reactivation associated with mogamulizumab-containing chemotherapy  
  
研究代表者  
楠本 茂 (Kusumoto, Shigeru)  
  
名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授  
  
研究者番号：90423855  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：CCR4抗体モガムリズマブ(Moga)投与後の免疫モニタリングに関する多施設共同観察研究(UMINO00008696)登録例を対象とし、HBV既往感染歴を有するATLにおける、Moga投与後のHBV再活性化(HBVR)リスクを評価した。全102例の登録例のうち、39例(38%)がHBV既往感染と判断され、うち34例が少なくとも1回以上のHBV DNAモニタリングが実施された。HBVRは、HBV DNA量が1.3 log IU/mL以上と定義した。HBV DNAのフォローアップ中央値は475日(範囲：64-2034)で、HBVRを3例(8.8%)に認め、うち1例は臍帯血移植後の遅発発症であった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

CCR4抗体モガムリズマブは、難治性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)治療において高い有効性が報告されてきたが、末梢血中に存在する正常のCD4リンパ球の一部を除去することによる免疫不全がB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化と関連することが本研究によって示された。日本肝臓学会が提唱するガイドラインに従い、定期的なHBV DNAモニタリングにより早期にHBV再活性化を診断し、適切なタイミングで核酸アナログを投与することで、HBV既往感染歴を有するATL治療が安全に実施可能であることが示された。同種移植後の免疫再構築による遅発発症のHBV再活性化例への対策は今後の課題と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The risk of hepatitis B virus reactivation (HBV-R) in adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) patients with resolved HBV infection treated with mogamulizumab (MOGA) was analyzed in a post hoc analysis. Of 102 patients with ATL who were enrolled in a multicenter prospective observational study (MIMOGA study; UMINO00008696), 39 (38%) had resolved HBV infection based on the serological results at each institute. Of these 39 patients, 34 who underwent periodic HBV DNA monitoring at least once after enrollment were included in this study. HBV-R was defined as HBV DNA levels of 1.3 log IU/mL or more. With a median HBV DNA follow-up period of 467 days, HBV-R was observed in three patients, one of which developed HBV-related hepatitis. The incidence of resolved HBV infection was 38%, while HBV-R following MOGA administration, including one case with HBV-R that developed after umbilical cord blood transplantation, occurred in approximately 9% (3 of 34 patients) in the MIMOGA study.

研究分野：血液・腫瘍内科学

キーワード：モガムリズマブ HBV再活性化 免疫不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

全身化学療法後の B 型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化は、HBs 抗原陽性患者のみならず、HBV 既往感染(HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性)患者においても生じ、劇症肝炎の発症は致命的な合併症となる。最近になり、CCR4 モノクローナル抗体である、モガムリズマブ併用化学療法後の HBV 再活性化が報告されつつあるが、そのリスクについてはよくわかっていない。

## 2. 研究の目的

HBV 既往感染歴を有する ATL における、モガムリズマブ投与後の HBV 再活性化リスクを明らかにする。

## 3. 研究の方法

CCR4 抗体モガムリズマブ投与後の免疫モニタリングに関する多施設共同観察研究(MIMOGA 研究:UMIN000008696)登録例を対象とし、HBV 既往感染歴を有する ATL における、モガムリズマブ投与後の HBV 再活性化リスクを評価した。

## 4. 研究成果

全 102 例の登録例のうち、各施設の HBV 血清マーカーを用いた評価で、3 例(8.8%)が HBs 抗原陽性で、1 例が occult HBV(HBV DNA 検出)で、39 例(38%)が HBV 既往感染と判断された。HBV 既往感染 39 例中 34 例が少なくとも 1 回以上の HBV DNA モニタリングが実施された。HBV 再活性化は、モガムリズマブ投与後に HBV DNA 量

が 1.3 log IU/mL 以上になった場合と定義された。HBV DNA のフォローアップ中央値は 475 日 (範囲: 64-2034) で、HBV 再活性化を 3 例 (8.8%) に認めた。HBV 再活性化 3 例のピーク HBVDNA 量はそれぞれ 2.5、5.1 および 8.2 LogIU/mL で、1 例に HBV 再活性化関連肝障害を認めた。肝障害を認めた 1 例は、臍帯血移植後 2.2 年と晩期に発症しており、同種移植後の免疫再構築による影響を示唆する経過であった。以上、2019 年 10 月の第 81 回日本血液学会学術総会にて口演発表した (OS2-8A-1)。現在、論文化に向けて保存検体による追加解析中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kusumoto Shigeru, Tanaka Yasuhito, Suzuki Ritsuro, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Ultra-high sensitivity HBsAg assay can diagnose HBV reactivation following rituximab-based therapy in patients with lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jhep.2020.03.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Izumida K, Kaneko A, Takahashi K, Kusumoto S, Narita T, Takami A, Iida S, Aoyagi K, Tanaka Y.	4. 巻 48
2. 論文標題 Clinical evaluation of a novel and highly sensitive immunoassay for anti-hepatitis B core antigen using a fully automated immunochemical analyzer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 1081-1091.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13229.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shinkai Noboru, Kusumoto Shigeru, Murakami Shuko, Ogawa Shintaro, Ri Masaki, Matsui Tekeshi, Tamori Akihiro, Toyoda Hidenori, Ishida Takashi, Iida Shinsuke, Tanaka Yasuhito	4. 巻 37
2. 論文標題 Novel monitoring of hepatitis B reactivation based on ultra-high sensitive hepatitis B surface antigen assay	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Liver International	6. 最初と最後の頁 1138-1147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/liv.13349	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shinkai N, Kusumoto S, Murakami S, Ogawa S, Ri M, Matsui T, Tamori A, Toyoda H, Ishida T, Iida S, Tanaka Y.	4. 巻 37
2. 論文標題 Novel monitoring of hepatitis B reactivation based on ultra-high sensitive hepatitis B surface antigen assay.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Liver Int.	6. 最初と最後の頁 1138-1147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/liv.13349	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mochida S, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, Mimura T, Harigai M, Kaneko H, Kobayashi H, Tsuchida T, Suzuki H, Ura N, Nakamura Y, Bessho M, Dan K, Kusumoto S, Sasaki Y, Fujii H, Suzuki F, Ikeda K, Yamamoto K, Takikawa H, Tsubouchi H, Mizokami M.	4. 巻 51
2. 論文標題 Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 999-1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-016-1168-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 戸谷治仁、楠本茂、米倉健太郎、中野伸亮、伊藤旭、崔日承、今泉芳孝、吉満誠、野坂生郷、日高道弘、城達郎、佐々木秀法、森内幸美、末廣陽子、上田龍三、宇都宮與、石田高司
2. 発表標題 B型肝炎ウイルス (HBV) 既往感染を有する成人T細胞白血病リンパ腫のモガムリズマブ投与後のHBV再活性化
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeru Kusumoto, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami.
2. 発表標題 Clinical significance of an ultra-high sensitive HBsAg assay to diagnosing HBV reactivation using stored samples of a prospective HBV DNA monitoring study (C-SHOT 0802)
3. 学会等名 JDDW2017, symposium 1: Liver S1-7
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeru Kusumoto, Yasuhito Tanaka, Ritsuro Suzuki, Takashi Watanabe, Dai Maruyama, Eiji Tanaka, Takayo Suzuki, Tomohiro Kinoshita, Michinori Ogura, Ryuzo Ueda, Masashi Mizokami.
2. 発表標題 Clinical significance of an ultra-high sensitive HBsAg assay to diagnosing HBV reactivation using stored samples of a prospective HBV DNA monitoring study in B-cell non-Hodgkin lymphoma patients.
3. 学会等名 AASLD 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahiro Nakashima, Shigeru Kusumoto, Hirokazu Sasaki, Yoshiaki Marumo, Chie Kato, Takashi Kanamori, Satsuki Murakami, Tomoko Narita, Asahi Ito, Masaki Ri, Takashi Ishida, Hirokazu Komatsu, Yasuhito Tanaka, Shinsuke Iida.
2. 発表標題 Acute liver failure in a HBsAg-positive ATL patient after mogamulizumab monotherapy
3. 学会等名 第78回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takahiro Nakashima, Shigeru Kusumoto, Hirokazu Sasaki, Yoshiaki Marumo, Chie Kato, Takashi Kanamori, Satsuki Murakami, Tomoko Narita, Asahi Ito, Masaki Ri, Takashi Ishida, Hirokazu Komatsu, Yasuhito Tanaka, Shinsuke Iida.
2. 発表標題 Acute liver failure in a HBsAg-positive ATL patient after mogamulizumab monotherapy
3. 学会等名 第18回国際ヒトレトロウイルスHTLV会議（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 楠本茂、石田高司	4. 発行年 2016年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 770-774
3. 書名 造血器腫瘍アトラス 第5版 第11章 抗CCR4抗体によるATLの治療 谷脇雅史, 横田昇平, 黒田純也 編	

〔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
研究協力者	田中 靖人  (Tanaka Yasuhito)		

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力 者	石田 高司  (Ishida Takashi)		