

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005 ～ 2009

課題番号：17016065

研究課題名（和文） 抗体療法の科学的臨床研究

研究課題名（英文） The scientific clinical study of antibody therapy

研究代表者

上田 龍三 (UEDA RYUZO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20142169

研究成果の概要（和文）：ケモカインレセプターCCR4 が難治性 T 細胞性リンパ腫に特異的に発現していることを見出し、CCR4 に対する低フコース型治療抗体の抗腫瘍効果を *in vitro* 及び *in vivo* で示した。の開発研究を行った。さらに、これらの前臨床研究を基盤とし、CCR4 陽性末梢性 T 細胞性リンパ腫患者を対象としたフコース除去ヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) の第 I 相及び第 II 相臨床試験を欧米諸国に先駆け日本で実施、本薬剤の承認申請のための臨床データを得た。

研究成果の概要（英文）：CCR4 is a chemokine receptor selectively expressed on Treg and Th2 cells. Because we previously found that CCR4 is expressed on certain types of T-cell leukemia/lymphoma, we postulated that this molecule might represent a novel molecular target for immunotherapy against refractory T-cell leukemia/lymphoma. Accordingly, we have developed a next-generation anti-CCR4 mAb, the Fc region of which is defucosylated, resulting in highly enhanced ADCC. Based on our laboratory work on CCR4, and as an outcome of the success of this translational research, we have completed phase I & II clinical trials of anti-CCR4 mAb in patients with CCR4-positive T-cell leukemia/lymphoma in Japan, and are in the process of preparing an application to the regulatory authority for approval.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	41,900,000	0	41,900,000
2006 年度	41,800,000	0	41,800,000
2007 年度	50,820,000	0	50,820,000
2008 年度	41,800,000	0	41,800,000
2009 年度	41,800,000	0	41,800,000
総計	218,120,000	0	218,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：抗体療法、CCR4、ADCC、成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)

1. 研究開始当初の背景

新規抗体医薬の出現が従来の標準的治療の

変更をもたらし、複数の抗体医薬が開発研究の段階を終え、実際の臨床の現場で標準的治

療薬として位置づけられるようになっていた。代表的な抗体薬として、乳がんに対する HER2 を分子標的とした trastuzumab、大腸がん、肺がんに対する VEGF を分子標的とした bevacizumab、頭頸部扁平上皮癌に対する EGFR を分子標的とした cetuximab、などがあげられ、いずれの抗体治療薬も大規模第 III 相試験の結果、従来の標準治療への上乗せにより生存延長の効果が確認されていた。造血器腫瘍領域においては、CD20 に対する治療抗体 rituximab の登場は B 細胞性リンパ腫治療に劇的な進歩をもたらした。一方、成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)をはじめとする T 細胞性リンパ腫は、rituximab 登場以前から B 細胞性リンパ腫に比較し予後不良であることが知られていたが、加えてそれまでの十数年で治療に目立った進歩はなかった。B、T リンパ腫の両者は著しい対照をなしており、難治性 T 細胞性腫瘍に対する新規治療法の開発は緊急課題であった。

2. 研究の目的

研究者はケモカインレセプター CCR4 が大多数の ATL 及び T 細胞性リンパ腫(Peripheral T-cell lymphoma- not otherwise specified: PTCL-NOS) 予後不良群に発現していることを明らかにしており、これらに対する抗体療法の新規分子標的として CCR4 を位置づけた。新規抗体改変技術(フコース除去)により ADCC 誘導能を著しく増強させたキメラ型抗 CCR4 抗体(KM2760)、ヒト化抗 CCR4 抗体(KW-0761)を作製、難治性 T 細胞性リンパ腫に対する新規抗体療法開発を本研究の目的とした。

3. 研究の方法

前臨床研究として治療型フコース除去抗 CCR4

抗体の併用療法を含む治療実験を *in vitro* 及び各種マウスモデルで実施した。

さらに前臨床研究を基盤として、全国組織を構築、ATL などの再発末梢性 T 細胞性リンパ腫に対し、ヒト化抗 CCR4 抗体(KW-0761)の第 I 相臨床試験(治験)を推し進めた。

4. 研究成果

治療型フコース除去抗 CCR4 抗体が CCR4 陽性腫瘍細胞株、患者さん由来リンパ腫細胞に対し、*in vitro* で強い ADCC を誘導することを明らかにした。次いで、SCID マウスを用いた T 細胞性リンパ腫モデルで治療型フコース除去抗 CCR4 抗体の抗腫瘍効果を明らかにした。治療型フコース除去抗 CCR4 抗体の主たる作用機序は低フコース処理により著しく増強した ADCC であり、CDC 及び抗原抗体反応による直接的抗腫瘍効果は有していない。ヒト体内での ADCC はヒト免疫担当細胞をエフェクターとしておこるが、マウス体内においてはマウス免疫担当細胞をエフェクターとしておこる。故に、CCR4 抗体のマウス *in vivo* での抗腫瘍効果及びその作用機序はヒトとマウスでは大きく異なる現実に我々は直面した。また CCR4 抗体の Fc 部位はエフェクター細胞上のヒト Fc γ R とのアフィニティーを著しく増強させ、結果、ヒトのエフェクター細胞による強い ADCC を誘導しうるが、この concept はマウスのエフェクター細胞に当てはまらなかった。このヒトとマウスの間に横たわる壁を乗り越え、ヒト免疫剤の適切な前臨床試験、評価を行うために新たに考案したのがヒト免疫担当細胞移入 NOG マウスである。本モデルにより治療抗体のエフェクター(NK 細胞、マクロファージ、補体など)をヒト由来とし、ヒト免疫による抗腫瘍効果の評価が可能となり、治療型フコース除去抗 CCR4 抗体のヒト ADCC の適切な前臨床評価が可能

となった。

これらの前臨床研究を基盤とし、CCR4 陽性末梢性 T 細胞性リンパ腫患者を対象としたフコース除去ヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) の第 I 相臨床試験を欧米諸国に先駆け日本で開始した。本臨床試験では、0.01 mg/kg という低用量の投与で血液学的寛解に到達した ATL 症例を経験した。この 0.01 mg/kg という投与量は、同じく IgG1 型抗体薬の rituximab の臨床使用量の約 1/1,000 に相当する。本ケースでは特記すべき有害事象は認めなかった。この CCR4 陽性 ATL 細胞特異的に、低濃度で強い抗腫瘍効果を示した臨床での事実は、まさしく研究段階でのフコース除去による ADCC 増強効果の概念の実証 (POC ; proof of concept) であった。2008 年 8 月に本第 I 相臨床試験の全患者登録が終了し、第 II 相臨床試験の推奨用量は 1.0 mg/kg に決定した。第 II 相試験は 2009 年 6 月より開始し 2010 年 3 月までに全患者登録が終了した。本第 II 相試験の結果をもって KW-0761 を難治性 T 細胞性腫瘍に対する新規薬剤として承認申請の予定である。本薬剤は難治性 T 細胞性腫瘍に対する新規治療薬として大いに期待されている。特記すべき事項は、抗 CCR4 抗体のトランスレーショナルリサーチは、基礎研究から臨床試験にいたるまで、日本の基礎研究者、臨床医そして企業(産)、学術機関(学)の共同研究によりなされていることである。がんに対する治療抗体の治験 (clinical trial) が欧米諸国に先んじて日本で開始されたのは、本薬剤が初であり、その後にも例がない。抗 CCR4 抗体の臨床開発の過程は、今後の日本におけるがん治療抗体など新規抗腫瘍薬剤の臨床開発のひとつのモデルケースになると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計 22 件)

- ①. Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, Imada K, Uchiyama T, Akinaga S, Shitara K, Ueda R. Defucosylated humanized anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 as a novel immunotherapeutic agent for adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). Clin Cancer Res. 2010;16:1520-1531. 査読有
- ②. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Ohshima K, Kiyoi H, Ishida T, Matsushima K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, Ueda R. Phase I Study of KW-0761, a Defucosylated Humanized Anti-CCR4 Antibody, in Relapsed Patients with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28:1591-8. 査読有
- ③. Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL Cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2Rgamma(null) mice in vivo. J Immunol. 2009;183: 4782-91. 査読有
- ④. Ding J, Komatsu H, Iida S, Yano H,

- Kusumoto S, Inagaki A, Mori F, Ri M, Ito A, Wakita A, Ishida T, Nitta M, Ueda R. The Asn505 mutation of c-MPL gene, which causes familial essential thrombocythemia, induces autonomous homodimerization of the c-Mpl protein due to strong amino acid polarity. *Blood*. 2009;114:3325-8. 査読有
- ⑤. Inagaki A, Ishida T, Yano H, Ishii T, Kusumoto S, Ito A, Ri M, Mori F, Ding J, Komatsu H, Iida S, Ueda R. Expression of the ULBP ligands for NKG2D by B-NHL cells plays an important role in determining their susceptibility to rituximab-induced ADCC. *Int J Cancer*. 2009;125:212-21. 査読有
- ⑥. Ri M, Iida S, Ishida T, Ito A, Yano H, Inagaki A, Ding J, Kusumoto S, Komatsu H, Utsunomiya A, Ueda R. Bortezomib-induced apoptosis in mature T-cell lymphoma cells partially depends on upregulation of Noxa and functional repression of Mcl-1. *Cancer Sci*. 2009;100:341-8. 査読有
- ⑦. Ito A, Ishida T, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Sato F, Takino H, Mori F, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL-2Rgamma(null) mouse model. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58: 1195-206. 査読有
- ⑧. Yano H, Kayukawa S, Iida S, Nakagawa C, Oguri T, Sanda T, Ding J, Mori F, Ito A, Ri M, Inagaki A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Inagaki H, Suzuki A, Ueda R. Overexpression of carboxylesterase-2 results in enhanced efficacy of topoisomerase I inhibitor, irinotecan (CPT-11), for multiple myeloma. *Cancer Sci*. 2008;99:2309-14. 査読有
- ⑨. Yano H, Ishida T, Imada K, Sakai T, Ishii T, Inagaki A, Iida S, Uchiyama T, Ueda R. Augmentation of antitumour activity of defucosylated chimeric anti-CCR4 monoclonal antibody in SCID mouse model of adult T-cell leukaemia/lymphoma using G-CSF. *Br J Haematol*. 2008;140:586-9. 査読有
- ⑩. Yano H, Ishida T, Inagaki A, Ishii T, Ding J, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody combined with immunomodulatory cytokines: a novel immunotherapy for aggressive/refractory mycosis fungoides and sezary syndrome. *Clin Cancer Res*. 2007;13:6494-500. 査読有
- ⑪. Yano H, Ishida T, Inagaki A, Ishii T, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Utsunomiya A, Ueda R. Regulatory T-cell Function of adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Int J Cancer*. 2007; 120:2052-7. 査読有
- ⑫. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, Ikeda S, Masuda M, Nagoshi H, Ueda R, Tamura K, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Hanada S, Tobinai K,

- Shimoyama M, Hotta T, Tomonaga M; Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007;25:5458-64. 査読有
- ⑬. Li C, Takino H, Eimoto T, Ishida T, Inagaki A, Ueda R, Suzuki R, Yoshino T, Nakagawa A, Nakamura S, Inagaki H. Prognostic Significance of NPM-ALK Fusion Transcript Overexpression in ALK-positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Mod Pathol*. 2007;20: 648-55. 査読有
- ⑭. Utsunomiya A, Ishida T, Inagaki A, Ishii T, Yano H, Komatsu H, Iida S, Yonekura K, Takeuchi S, Takatsuka Y, Ueda R. Clinical Significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma: a blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor. *Leuk Res*. 2007;31:915-20. 査読有
- ⑮. Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Kusumoto S, Ri M, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. The CCR4 as a novel specific molecular target for immunotherapy in Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2006; 20: 2162-8. 査読有
- ⑯. Ishida T, Ueda R. CCR4 as a novel molecular target for immunotherapy of cancer. *Cancer Sci*. 2006;97:1139-46. 査読有
- ⑰. Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Specific recruitment of CC chemokine receptor 4-positive regulatory T cells in Hodgkin lymphoma fosters immune privilege. *Cancer Res*. 2006;66:5716-22. 査読有
- ⑱. Inagaki A, Ishida T, Ishii T, Komatsu H, Iida S, Ding J, Yonekura K, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Ueda R. Clinical significance of serum Th1-, Th2- and regulatory T cells-associated cytokines in adult T-cell leukemia/lymphoma: high interleukin-5 and -10 levels are significant unfavorable prognostic factors. *Int J Cancer*. 2006;118:3054-61. 査読有
- ⑲. Sanda T, Asamitsu K, Ogura H, Iida S, Utsunomiya A, Ueda R., Okamoto, T. Introduction of cell death in adult T-cell leukemia cells by a novel IkappaB kinase inhibitor. *Leukemia*. 2006;20: 590-8. 査読有
- ⑳. Niwa R, Sakurada M, Kobayashi Y, Uehara A, Matsushima K, Ueda R, Nakamura K, Shitara K. Enhanced natural killer cell binding and activation by low-fucose IgG1 antibody results in potent antibody-dependent cellular cytotoxicity induction at lower antigen density. *Clin Cancer Res*. 2005;11:2327-36. 査読有
- ㉑. Aixinjueluo W, Furukawa K, Zhang Q, Hamamura K, Tokuda N, Yoshida S, Ueda R. and Furukawa K. : Mechanisms for the apoptosis of small cell lung cancer cells induced by anti-GD2 monoclonal antibodies: Roles of anoikis. *J Biol Chem*. 2005;280: 29828-36. 査読有
- ㉒. Muramatsu H, Yoshikawa K, Hayashi T,

Takasu S, Kawada Y, Uchida K, Sato S,
Takahashi T, Saga S, Ueda R.
Production and characterization of an
active single-chain variable fragment
antibody recognizing CD25. Cancer
Lett. 2005;225:225-36. 査読有

石田 高司 (ISHIDA TAKASHI)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号 : 80405183

[学会発表] (計 2 件)

- ①. Ueda R. CCR4 as a novel specific
molecular target for immunotherapy in
ATLL. 8th AACR/JCB Conference. 5-9
February, 2010: Waikoloa, Hawaii.
- ②. Yamamoto K, Tobinai K, Utsunomiya A,
Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K,
Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K,
Akinaga S, Ueda R. Phase I study of
KW-0761, a Defucosylated
Patients (Pts) with Adult T-Cell
Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral
T-Cell Lymphoma (PTCL): Updated
Results. The 50th Annual Meeting of
American Society of Hematology. Dec.,
2008, San Francisco, CA, USA.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田 龍三 (UEDA RYUZO)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号 : 20142169

(2) 研究分担者

佐藤 滋樹 (SATO SHIGEKI)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号 : 80254283
小松 弘和 (KOMATSU HIROKAZU)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号 : 60336675