

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25290058

研究課題名(和文)モガムリズマブを用いた成人T細胞白血病リンパ腫に対する革新的治療法の確立

研究課題名(英文)The development of novel treatment strategies for ATL patients by mogamulizumab

## 研究代表者

石田 高司 (ISHIDA, TAKASHI)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80405183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：ATLに対するモガムリズマブ治療中の免疫モニタリング (MIMOGA study, UMIN000008696)に、2016年4月までに78名が登録され、免疫動態と詳細な臨床情報が蓄積されている。中間解析(49例)で、grade 2以上の皮膚関連毒性を認めた患者群において全生存期間が延長する傾向を認め、また、腫瘍細胞が effector Treg phenotypeを示す患者群において、有意な生存期間の延長を認めた。IDOは、ATLの免疫抑制状態に寄与し、IDO活性高値は有意な予後不良因子である。モガムリズマブを用いたATL治療に際し、IDO阻害薬との併用が有望であることを示す知見を得た。

研究成果の概要(英文)：The multicenter prospective clinical observational study (MIMOGA study, UMIN000008696) is currently ongoing (as of April 2016). The interim analysis of 49 patients enrolled in this study demonstrated that skin-related AEs of grades 2-4 were observed in 7 patients (14.3%), but they had a trend towards prolonged OS (median OS, not reached vs 13.2 months), relative to patients with no or grade 1-2 skin-related AEs. The analysis also demonstrated that ATL cells of effector Treg phenotype (CD45RA-FOXP3high, n=17) had a prolonged OS compared to the others (n=27) (median OS, not reached vs 12.8 months). ATL cells and/or cells of the tumor microenvironment are likely to produce IDO, which would lead to a high Kyn/Trp ratio and a high Kyn level not only in the tumor microenvironment, but also in the blood. A high serum Kyn/Trp ratio was an independent significant detrimental prognostic factors in ATL patients. IDO is an attractive target for novel anti-ATL agents, combined with mogamulizumab.

研究分野：血液・腫瘍内科

キーワード：CCR4 制御性T細胞 成人T細胞白血病/リンパ腫 制御性T細胞 IDO mogamulizumab

### 1. 研究開始当初の背景

低ブコース型ヒト化 CCR4 抗体(モガムリズマブ)は、申請者等が中心となり日本で基盤的前臨床研究から、『The first in cancer patient』を含む臨床試験が実施された。結果、世界に先駆け日本で成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する承認を取得した薬剤である(2012年3月)。その後、世界各国で日本に追随し、臨床試験が進められた。ATL に対し劇的な効果を示す本薬剤は、人類初の”Treg(制御性 T 細胞)除去薬”としての側面を有する。発売後間もなく、皮疹など自己免疫疾患様の有害事象が時に致死的に重篤化することが明らかになった。

### 2. 研究の目的

世界初日本発の Treg 除去薬 モガムリズマブ の臨床導入にあたり、本剤の最も安全かつ効果的な治療(革新的治療)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。

### 3. 研究の方法

モガムリズマブ治療を受けた患者試料を用いた解析を実施する。多施設共同前方視的観察臨床研究”ATL に対するモガムリズマブ治療中の免疫モニタリング(MIMOGA study)”で得た臨床試料を含む。血清を用いて、プロテインアレイによる包括的液性免疫、網羅的サイトカイン/ケモカイン濃度、IDO 活性、HTLV-1 関連抗原および ATL 腫瘍抗原に対する特異的液性免疫反応を解析する。末梢血単核球を用いて HTLV-1 関連抗原および ATL 腫瘍抗原に対する特異的細胞性免疫反応を解析する。患者由来 DNA を用い、GWAS により遺伝子型とモガムリズマブの抗腫瘍効果および有害事象を規定する遺伝子型を探索する。NOG マウスをレシピエントとした ATL マウスで、新規治療の前臨床研究を実施する。

### 4. 研究成果

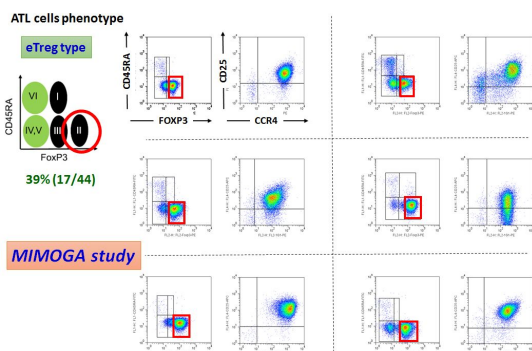
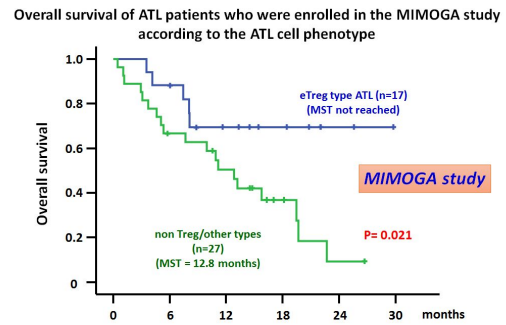


図1 ATL 細胞の phenotype

(1)MIMOGA study 中間解析の結果を示す(49例登録)。CD4 陽性 ATL 細胞は FOXP3 と CD45RA の発現強度により、その表現形質(phenotype)を a) effector Treg type, b) non-Treg type, c) others と分類可能である(図1)。モガムリズマブ治療に eTreg type の ATL 症例は感受性が良好であり、その他の type に比較し、生存期間の延長を認める(図2)。



Shida et al, The 74th Annual Meeting of the JCA, E-1229

図2 ATL phenotype 別 生存曲線

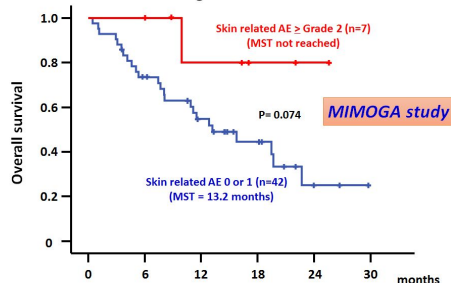
一方、本剤による Treg 除去は 致死的な免疫関連有害事象を発症せしめ、特に頻度の高い事象は皮膚障害である(図3)。



図3 モガムリズマブによる皮膚障害 (発表論文 22 より引用)

その一方で、モガムリズマブ治療を受けた ATL 患者において、グレード 2 以上の皮膚関連障害を発症した群で生存が延長する傾向を認めた(図4)。このことは本剤の抗腫瘍効

Overall survival of ATL patients who were enrolled in the MIMOGA study according to skin related AE



Ito et al, The 77<sup>th</sup> Annual Meeting of JSH, OS-2-164

図 4 モガムリズマブによる皮膚関連有害事象障害の程度別 生存曲線

果のメカニズムに、CCR4 発現 ATL 細胞に対する直接的な ADCC 活性に加え、Treg 除去による免疫賦活作用が重要な役割を果たすことを示す。すなわち 本剤の有する Treg 除去作用は、“強い抗腫瘍効果”と“致命的な免疫関連有害事象”の両刃の剣である事を雄弁に物語る。

(2) 免疫抑制性酵素 IDO は ATL で高活性状態にあり、ATL 患者で認める免疫不全及び、予後に寄与していることを明らかにした。IDO は ATL に対する免疫療法の標的としても有望である(発表論文 1)。

(3) モガムリズマブの Treg 除去作用に着眼し、広く難治性固形がん患者への適応拡大を視野に、医師主導治験を実施した。結果、固形がん患者への安全性と、Treg 除去の POC を得た(発表論文 2)。

(4) HBZ の抗原性を評価。HBZ は HTLV-1 抗原であるが、その性質は外来抗原よりも、むしろ内源性抗原に近いことを明らかにした。このことは モガムリズマブ治療で HBZ に対する免疫応答を惹起せしむ可能性を示唆する(発表論文 13)。

(5) ATL モデルマウスを用い、HTLV-1 Tax は免疫療法の標的分子として有望であることを示した(発表論文 25)。

##### 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 32 件)

1. Masaki A, Ishida T\*, Maeda Y, Suzuki S, Ito A, Takino H, Ogura H, Totani H, Yoshida T, Kinoshita S, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Inagaki A, Komatsu H, Niimi A, Ueda R, Utsunomiya A, Inagaki H, Iida S. Prognostic Significance of Tryptophan Catabolism in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Clin Cancer Res.*

2015;21:2830-9. (\*corresponding author). (査読あり)

2. Kurose K, Ohue Y, Wada H, Iida S, Ishida T, Kojima T, Doi T, Suzuki S, Isobe M, Funakoshi T, Kakimi K, Nishikawa H, Udono H, Oka M, Ueda R, Nakayama E. Phase Ia study of FoxP3+ CD4 Treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients. *Clin Cancer Res.*, 2015;21:4327-36. (査読あり)
3. Ishida T\*, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive ATL: a randomized phase II study. *Br J Haematol.* 2015;169:672-82. (\*corresponding author). (査読あり)
4. Ishitsuka K, Utsunomiya A, Katsuya H, Takeuchi S, Takatsuka Y, Hidaka M, Sakai T, Yoshimitsu M, Ishida T, Tamura K. A phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.* 2015;106:1219-23. (査読あり)
5. Narita T, Ri M, Masaki A, Mori F, Ito A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Iida S. Lower expression of activating transcription factors 3 and 4 correlates with shorter progression-free survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib plus dexamethasone therapy. *Blood Cancer J.* 2015;5:e373. doi: 10.1038/bcj.2015.98. (査読あり)
6. Okuyama T, Sugano K, Iida S, Ishida T, Kusumoto S, Akechi T. Screening Performance for Frailty Among Older Patients With Cancer: A Cross-Sectional Observational Study of Two Approaches. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13:1525-31. (査読あり)
7. Sugano K, Okuyama T, Iida S, Komatsu H, Ishida T, Kusumoto S, Uchida M, Nakaguchi T, Kubota Y, Ito Y, Takahashi K, Akechi T. Medical Decision-Making Incapacity among Newly Diagnosed

- Older Patients with Hematological Malignancy Receiving First Line Chemotherapy: A Cross-Sectional Study of Patients and Physicians. *PLoS One*. 2015;10:e0136163. doi: 10.1371/journal.pone.0136163. eCollection 2015. (査読あり)
8. Ifuku H, Kusumoto S, Tanaka Y, Totani H, **Ishida T**, Okada M, Murakami S, Mizokami M, **Ueda R**, Iida S. Fatal reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res*. 2015;101:398-404. (査読あり)
  9. Totani H, Kusumoto S, **Ishida T**, Masuda A, Yoshida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Murakami S, Mizokami M, **Ueda R**, Niimi A, Inagaki H, Tanaka Y, Iida S. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy. *Int J Hematol*. 2015;101:398-404. (査読あり)
  10. Suzuki T, Kusumoto S, Masaki A, **Ishida T**, Inagaki H, Iida S, Mori F. CD30-positive primary bone marrow lymphoma mimicking Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 2015;101:109-11. (査読あり)
  11. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, Fukushima N, Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, Nosaka K, Choi I, Sawa M, Okamoto R, Tsujimura H, Uchida T, Suzuki S, Okamoto M, Takahashi T, Sugiura I, Onishi Y, Kohri M, Yoshida S, Sakai R, Kojima M, Takahashi H, Tomita A, Maruyama D, Atsuta Y, Tanaka E, Suzuki T, Kinoshita T, Ogura M, Mizokami M, **Ueda R**. Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation in B-Cell Lymphoma: A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61:719-29. (査読あり)
  12. Ogura M\*, **Ishida T\***, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, **Ueda R**. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 10;32:1157-63. (\*equally contributed) (査読あり)
  13. Narita T, **Ishida T\***, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Masaki Ri, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, Iida S, **Ueda R**. HTLV-1 bZIP factor specific CD4 T cell responses in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. 2014;192:940-7. (\*corresponding author) (査読あり)
  14. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, **Ishida T**, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, **Ueda R**, Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res*. 2014;44:354-7. (査読あり)
  15. Mori F, **Ishida T\***, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, **Ueda R**, Inagaki H, Iida S. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. *Eur J Haematol*. 2014;92:219-28. (\*corresponding author) (査読あり)
  16. Xia H, Yamada S, Aoyama M, Sato F, Masaki A, Ge Y, Ri M, **Ishida T**, Ueda R, Utsunomiya A, Asai K, Inagaki H. Prognostic impact of miR-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hum Pathol*. 2014;45:1192-8. (査読あり)
  17. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, **Ueda R**. Strategy for preventing hepatitis B reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection after rituximab-containing chemotherapy. *Hepatology*. 2014;60:765-6. (査読あり)
  18. Nakao M, Chihara D, Niimi A, **Ueda R**, Tanaka H, Morishima Y, Matsuo K. Impact of being overweight on outcomes of

- hematopoietic SCT: a meta-analysis. **Bone Marrow Transplant.** 2014;49:66-72. (査読あり)
19. Sugimoto Y, Hirota M, Yoshikawa K, Sumitomo M, Nakamura K, **Ueda R**, Niwa R, Suzawa T, Yamasaki M, Shitara K, Kato T, Nakamura K. The therapeutic potential of a novel PSMA antibody and its IL-2 conjugate in prostate cancer. **Anticancer Res.** 2014;34:89-97. (査読あり)
  20. Zwick C, Held G, Auth M, Bernal-Mizrachi L, Roback JD, Sunay S, Iida S, Kuroda Y, Sakai A, Ziepert M, **Ueda R**, Pfreundschuh M, Preuss KD. Over one-third of African-American MGUS and multiple myeloma patients are carriers of hyperphosphorylated paratarg-7, an autosomal dominantly inherited risk factor for MGUS/MM. **Int J Cancer.** 2014;135:934-8. (査読あり)
  21. Nishiwaki S, Nakayama T, Murata M, Nishida T, Terakura S, Saito S, Kato T, Mizuno H, Imahashi N, Seto A, Ozawa Y, Miyamura K, Ito M, Takeshita K, Kato H, Toyokuni S, Nagao K, **Ueda R**, Naoe T. Dexamethasone palmitate ameliorates macrophages-rich graft-versus-host disease by inhibiting macrophage functions. **PLoS One.** 2014;9:e96252. doi: 10.1371/journal.pone.0096252. eCollection 2014. (査読あり)
  22. **Ishida T\***, Ito A, Sato F, Kusumoto S, Iida S, Inagaki H, Morita A, Akinaga S, **Ueda R**. Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma. **Cancer Sci.** 2013;104:647-50. (\*corresponding author) (査読あり)
  23. **Ishida T\***, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A, et al. Impact of GVHD on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study Biology of Blood and Marrow Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2013;19:1731-9. (\*corresponding author) (査読あり)
  24. Suzuki T, Kusumoto S, Yoshida T, Mori F, Ito A, Ri M, **Ishida T**, Komatsu H, Niimi A, Iida S. Successful salvage therapy using lenalidomide in a patient with relapsed multiple myeloma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Int J Hematol.** 2013;97:540-3. (査読あり)
  25. Masaki A, **Ishida T\***, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, **Ueda R**. Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOD/Shi-scid, IL-2R $\gamma$ <sup>null</sup> mouse model. **J Immunol.** 2013;191:135-44. (\*corresponding author) (査読あり)
  26. Sato F, **Ishida T\***, Ito A, Mori F, Masaki A, Takino H, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Suzuki S, Komatsu H, Niimi A, **Ueda R**, Inagaki H, Iida S. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. **Leuk Res.** 2013;37:21-7. (\*corresponding author) (査読あり)
  27. Inagaki A, Tajima E, Uranishi M, Totani H, Asao Y, Ogura H, Masaki A, Yoshida T, Mori F, Ito A, Yano H, Ri M, Kayukawa S, Kataoka T, Kusumoto S, **Ishida T**, Hayami Y, Hanamura I, Komatsu H, Inagaki H, Matsuda Y, **Ueda R**, Iida S. Global real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction detecting proto-oncogenes associated with 14q32 chromosomal translocation as a valuable marker for predicting survival in multiple myeloma. **Leuk Res.** 2013;37:1648-55. (査読あり)
  28. Miyazaki Y, Fujiwara H, Asai H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, **Ishida T**, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Development of a novel redirected T cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia. **Blood.** 2013;121:4894-901. (査読あり)
  29. Kato H, Saito C, Ito E, Furuhashi T, Nishida E, **Ishida T**, Ueda R, Inagaki H, Morita A. Bath-PUVA Therapy Decreases Infiltrating CCR4-Expressing Tumor Cells and Regulatory T Cells in Patients With Mycosis Fungoides. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk.** 2013;13:273-80. (査読あり)

30. Ogura M, Itoh K, Ishizawa K, Kobayashi Y, Tobinai K, Kinoshita T, Hirano M, **Ueda R**, Shibata T, Nakamura S, Tsukasaki K, Hotta T, Shimoyama M, Morishima Y. Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). **Leuk Lymphoma**. 2013;54:46-52. (査読あり)
31. Saito K, Takigawa N, Ohtani N, Iioka H, Tomita Y, **Ueda R**, Fukuoka J, Kuwahara K, Ichihara E, Kiura K, Kondo E. Antitumor impact of p14ARF on gefitinib-resistant non-small cell lung cancers. **Mol Cancer Ther**. 2013;12:1616-28. (査読あり)
32. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, **Ueda R**. Is antiviral prophylaxis necessary to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with HBV-resolved infection receiving rituximab-containing chemotherapy? **J Clin Oncol**. 2013;31:4480. (査読あり)

〔学会発表〕(計 4 件)  
国際学会のみ

1. Fujiwara H, **Ishida T**, 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 Patients with Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (oral) ASH 57<sup>th</sup> Annual Meeting & Exposition December 5-8, 2015, Orlando FL, USA
2. Jo T, **Ishida T**, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Tomonaga M, **Ueda R**. Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 2013 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8506) Chicago, IL, USA.
3. **Ueda R**, Ogura M, **Ishida T**, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M. The Efficacy and Safety of Mogamulizumab

(KW-0761) in Multicenter Phase II Study for Patients with Relapsed Peripheral or Cutaneous T-Cell Lymphoma (oral) (abs 041) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.

4. Takemoto S, **Ishida T**, Jo T, Uozumi K, Suzushima H, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Tsukasaki K, Tomonaga M, **Ueda R**. Combination of Mogamulizumab (KW-0761) with VCAP-AMP-VECP (mLSG15) is Well Tolerated and Effective as an Initial Therapy for Aggressive Adult T-Cell Leukaemia-Lymphoma (ATL) (oral) (abs 154) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.

〔図書〕(計 1 件)

石田 高司, 伊藤 旭, 戸倉 新樹, 田中 淳司, 鶴池 直邦, 飛内 賢正, 塚崎 邦弘 血液内科医・皮膚科医のための統合 ATL 診療ガイドライン解説書 2014 日本皮膚科学会雑誌 Vol. 124 (2014) No. 12 p. 2275-2279

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 件)

該当なし

取得状況 (計 件)

該当なし

〔その他〕  
ホームページ等

該当なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

石田 高司 (ISHIDA Takashi)  
名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授  
研究者番号 : 80405183

(2) 研究分担者

上田 龍三 (UEDA Ryuzo)  
愛知医科大学医学部 教授  
研究者番号 : 20142169

(3) 連携研究者

なし