特集：分子標的治療からみた病態へのアプローチ

総 説

ケモカイン標的療法

義 江 修

Chemokine receptors as therapeutic targets

Osamu YOSHIE

Department of Microbiology, Kinki University Faculty of Medicine

(Accepted June 13, 2013)

summary

Chemokines are a group of structurally related secretory and transmembrane proteins whose major tasks are to coordinately recruit various leukocyte populations into target tissue sites via specific receptors. In humans, there are close to 50 chemokines, 18 signal transducing receptors and 5 decoy/scavenger receptors. Functionally, chemokines are grouped into two major categories. Inflammatory chemokines are those attracting and activating cells such as neutrophils, monocytes, and eosinophils, and thus play major roles in acute-type inflammatory conditions. They are characterized by high ligand redundancy and receptor promiscuity. This probably enables robust recruitment of inflammatory cells in acute conditions. On the other hand, immune chemokines are those mainly attracting lymphoid cells and dendritic cells, and are thus involved in immune responses and chronic inflammatory diseases. Furthermore, their ligand-receptor relationships are relatively monogamous. Chemokine receptors are all seven-transmembrane G protein-couple receptors, the class of receptors frequently targeted by many successful drugs. Thus, chemokine receptors are considered to be highly promising drug targets for inflammatory and immunological diseases, and for the last two decades, many pharmaceutical companies have been trying to develop drugs blocking specific chemokine receptors. However, there are only few instances that have reached the approval for clinical use. There are several possible reasons for the present stalemate. For example, the intrinsic functional redundancy in the chemokine system may have made blocking a single receptor useless. Furthermore, the unprecedented species differences even between humans and mice may have caused problems in determination of clinical application of each chemokine receptor blockade from animal studies and also in conducting preclinical studies of candidate drugs in animals. Thus, the potential of the chemokine system as drug targets may still remain underexplored. This review first overviews current potential clinical applications of individual chemokine receptors and then describes in detail the drugs now in clinical use: Maraviroc (CCR5 antagonist), Plerixafor (CXCR4 antagonist), and Mogamulizumab (anti-CCR4).

Key words—chemokines; chemokine receptors; CCR4; CCR5; CXCR4

抄 録

ケモカインは細胞遊走をおもな作用とするサイトカインの一群で、ヒトでは 50 種近くのリガンドが存在する。またレセプターはすべて 7 回膜貫通 G タンパク共役型レセプターであり、シグナル伝達型レセプターとして 18 種、デコイ/スカベンジャーレセプターとして 5 種が知られている。またケモカインは機能的に大きくおもに好中球、単球、好酸球などを遊走し、急性炎症に働く炎症性ケモカインとおもにリンパ球や樹状細胞に作用して免疫応答や慢性炎症に働く免疫系ケモカインに分けられる。そのため、ケモカイン系は各種の急性・慢性炎症や免疫疾患に対する有望な治療標的となりうると考えられ、過去 20 年間にわたり、ケモカインレセプターを標的とする薬剤開発が盛んに進められてきた。しかしながら、実際に臨床応用に達した例は極めて乏しい。そのおもな理由として、ケモカイン系の高度な作用的重複性とヒトとマウスの間でもみられる大きな種差があげられる。特に後者は、個々のケモカインレセプターの疾患適応性を動物実験から見極めることを困難にし、また候補薬物の前臨床試験を動物で行うことを困難にしている。そのため、ケモカインレセプターを標的とした薬剤開発の可能性はいまだ十分に見極められたとは言い難い。本稿では、それぞれのケモカインレセプターの疾患関連性を検討し、さらに実際に現在臨床応用に至っている CCR5 阻害薬 (Maraviroc)、CXCR4 阻害薬 (Plerixafor)、抗 CCR4 抗体 (Mogamulizumab) について紹介したい。

はじめに

ケモカインは細胞の遊走をおもな作用とするサイトカインの一群である。生体防御系の恒常性維持，炎症，免疫応答などで重要な役割をはたしている。また発生，血管新生，転移などでの役割も明らかにされている。ヒトでは 50 種近くのリガンドと 18 種のシグナル伝達型受容体が知られている（表 1）。さらに 5 種の非シグナル伝達型（デコイ）受容体が存在する^{1,2)}。ケモカインには共通して保存される 4 個のシステイン残基があり，1 番目と 3 番目，2 番目と 4 番目の間でジスルフィド結合を形成することにより安定な分子構造を形成する。そして N 末端側の 2 個のシステイン残基のモチーフから 4 つのサブファミリーに分かれる。CXC サブファミリーではひとつのアミノ酸が 2 つのシステイン残基の間に介在し，CC サブファミリーでは 2 つのシステイン

残基は連続している。CX3C サブファミリーでは 3 つのアミノ酸が介在し，一方，XC サブファミリーでは 1 番目と 3 番目のシステイン残基が存在しない。ケモカイン系は炎症，免疫応答，癌転移などに密接に関与しており，そのためケモカイン系を標的とする薬剤開発は大きな期待を集めている。特にケモカインレセプターはすべて 7 回細胞膜を貫通する 3 量体 G タンパク質共役型レセプターであり，このグループのレセプターに対してはすでに多くの薬剤が開発されている。そのためケモカインレセプターも有望な新薬開発の標的分子と見なされ，多くの製薬会社によって薬剤開発が試みられてきた。しかしながら実際に臨床応用に至った例はいまだ乏しい。それはひとつにはケモカイン系の機能的重複性が関係しているものと考えられる。本稿ではケモカイン系を標的とする薬剤開発の可能性と現状を概説したい。

表 1 ケモカインレセプター

レセプター	ケモカインリガンド	おもな発現細胞
CXC サブファミリー		
CXCR1	CXCL6, CXCL7, CXCL8	好中球，単球，CD16 ⁺ NK，肥満細胞，好塩基球，DC, CD8 ⁺ T
CXCR2	CXCL1, CXCL2, CXCL3 CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8	好中球，単球，CD16 ⁺ NK，肥満細胞，好塩基球，DC, CD8 ⁺ T
CXCR3	CXCL4 (CXCR3-B のみ), CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CCL21 (マウスのみ)	Th1, CD8 ⁺ T, 上皮間 T, CD56 ⁺ NK
CXCR4	CXCL12	B, T, 単球，血小板
CXCR5	CXCL13	B, Tfh
CXCR6	CXCL16	Th1, $\gamma\delta$ T, CD56 ⁺ NK, NKT
CCR サブファミリー		
CCR1	CCL3, CCL3L1, CCL5, CCL7, CCL8, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL23	単球，メモリー T, 好塩基球，DC
CCR2	CCL2, CCL7, CCL8, CCL13, CCL16	単球，メモリー T, 好塩基球，NK 細胞，未熟 DC
CCR3	CCL3L1, CCL5, CCL7, CCL11, CCL13 CCL14, CCL15, CCL24, CCL26, CCL28	好酸球，好塩基球，肥満細胞，未熟 DC
CCR4	CCL17, CCL22	Th2, 皮膚指向性 T, Treg, 血小板
CCR5	CCL3, CCL3L1, CCL4, CCL4L1, CCL5 CCL8, CCL11, CCL16	Th1, CD8 ⁺ T 単球，未熟 DC, CD56 ⁺ NK
CCR6	CCL20	B, 腸管指向性 T, Th17, 未熟 DC
CCR7	CCL19, CCL21	ナイーブ T, Tcm, B, 成熟 DC, CD56 ⁺ NK
CCR8	CCL1, CCL8 (マウスのみ)	単球，皮膚 T, 過分極 Th2
CCR9	CCL25	腸管指向性 T, 上皮間 T, IgA 産生 B
CCR10	CCL27, CCL28	皮膚指向性 T, IgA 産生 B, プラズマ細胞
XCR サブファミリー		
XCR1	XCL1, XCL2 (ヒトのみ)	CD141 ⁺ DC (ヒト), CD8 ⁺ DC (マウス)
CX3CR サブファミリー		
CX3CR1	CX3CL1, CCL26 (ヒトのみ)	単球，CD16 ⁺ NK, CD8 ⁺ T, 上皮間 T, 血小板

略語：NK, natural killer cells ; Tfh, follicular helper T cells ; NKT, natural killer T cells ; DC, dendritic cells ; Treg, regulatory T cells ; Tcm, central memory T cells.

I. ケモカイン系の生物学的特徴

ケモカイン系の特徴としてリガンドとレセプターの複雑な対応関係がある (表 1)^{1,2)}。すなわち、ひとつのレセプターに幾つものリガンドが作用し (リガンドの重複性)、また異なるレセプターが幾つものリガンドを共有する (レセプターの交雑性)。このような高度の重複性と交雑性はおもに好中球、単球、好酸球といった炎症細胞を遊走するケモカイン (炎症性ケモカイン) にみられ、緊急の生体防御において強力な細胞動員を可能とする分子基盤であると考えられる。事実、これらのケモカインは炎症性サイトカインやその他の炎症性刺激によって強力に誘導され、特に急性炎症で重要な役割をはたしている。また進化的にはリガンドとレセプターの遺伝子の度重なる重複によって形成されたグループであり、遺伝子は染色体の特定の領域にクラスターを形成して存在する。一方、おもにリンパ球や樹状細胞を標的とするケモカインのグループ (免疫系ケモカイン) が存在する。免疫系ケモカインのリガンドとレセプターの関係はより特異的であり、若干のリガンドの重複性はみられるが、レセプター間でのリガンドの共有はほとんど存在しない。免疫系ケモカインはしばしば特定の組織で恒常的に発現しており、定常状態での免疫担当細胞の再循環やホーミングにも関与している。また各種のサイトカインで誘導され、免疫応答にも関与する。染色体上では遺伝子は単独あるいは小さなクラスターを形成して存在する。また免疫系ケモカインは炎症性ケモカインと比べて進化的にはより古いケモカインであり、種間でもよく保存されている^{1,2)}。

II. ケモカインを標的として薬剤開発の可能性

薬剤開発においては適応疾患の選択が重要である。そのためにはケモカインレセプターの発現細胞とその疾患関連性の理解が必須である。表 1 にはそれぞれのケモカインレセプターのリガンドとおもな発現細胞を示した。以下、それぞれのレセプターの発現細胞や疾患関連性からみた治療標的としての可能性を概説したい。

CXCR1 と CXCR2 は IL-8 (CXCL8) のレセプターとして最初に同定されたケモカインレセプターである。その発現はおもに好中球でみられる。CXCR1 と CXCR2 の役割の違いも示されており、ともに好中球の遊走を誘導するが、CXCR1 は好中

球の活性化を強く誘導する。CXCR1 と CXCR2 は他にも多くの細胞での発現が報告されている。好中球との関連からは敗血症や慢性閉塞性肺疾患などでの適応が期待される。

CXCR3 は Th1 型転写因子 T-bet により遺伝子発現が誘導され、Th1 細胞や細胞傷害性 CD8⁺T 細胞などで強く発現している。また CXCR3 は T 細胞の粘膜組織への移行にも重要である。CXCR3 阻害は Th1 型の慢性炎症や炎症性腸疾患に適応の可能性はある。

CXCR4 は血液系、非血液系を問わず、様々な細胞に広く発現している。また腫瘍細胞はしばしば CXCR4 を発現する。CXCR4 は種間で特によく保存されており、B 細胞の分化や心臓などの発生に必須である。さらに CXCR4 は T 細胞株指向型 (X4 型) の HIV-1 (human immunodeficiency virus type 1) のコレセプターとして機能し、CXCR4 の阻害は X4 型 HIV-1 の感染を阻止する。また CXCR4 は造血細胞や腫瘍細胞の骨髄ストローマとの相互作用に関与する。そのため CXCR4 の阻害は腫瘍細胞の骨髄転移を抑制する可能性がある。

CXCR5 は B 細胞に広く発現しており、B 細胞が 2 次リンパ組織の B 細胞領域へホーミングするのに必須である。また B 細胞の抗体産生を促進する濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh) も CXCR5 を発現して B 細胞領域に局在する。CXCR5 は自己免疫疾患での治療標的となる可能性がある。

CXCR6 は Th1 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、NKT 細胞などで発現している。T 細胞での CXCR6 の発現は CCR5 の発現とよく相関する。CXCR6 のリガンドである CXCL16 はまず膜貫通分子として産生され、限定分解により可溶性分子となる。CXCR6 はその発現パターンから慢性炎症や様々な固形癌での役割が示唆されているが、疾患関連性は十分確立していない。

CCR1 と CCR2 は単球、メモリー T 細胞などに発現している。CCR1 はマウスでは好中球でも発現している。これらはおもに単球、マクロファージの関与する慢性炎症での適応が期待される。特にマウスの動脈硬化モデルで CCR2 の重要な役割が示されている。

CCR3 はおもに好酸球に発現しており、さらに好塩基球、肥満細胞、未熟樹状細胞などでも発現している。そのため、CCR3 は喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の治

療標的となる可能性が高い。興味深いことに CCR3 は最もリガンドの多いケモカインレセプターであり、これは進化的に好酸球の生体防御、特に寄生虫感染での重要性を裏付けるものと考えられる。

CCR4 は Th2 細胞, CLA⁺ 皮膚指向性メモリー T 細胞, 制御性 T 細胞 (Treg) などで選択的に発現している。CCR4 も CCR3 と同様に喘息, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の治療標的となる可能性が高い。また Treg との関連から, CCR4 阻害で免疫応答, 特に腫瘍免疫を促進する利用も考えられている。

CCR5 は Th1 細胞, CD8⁺T 細胞, 未熟樹状細胞, 単球などで発現している。慢性炎症性疾患での適応が考えられる。また, CCR5 はマクロファージ指向性 (R5 型) HIV-1 のコレセプターでもある。

CCR6 は B 細胞, エフェクター T 細胞, 未熟樹状細胞などで発現している。特に, 最近みいだされた Th17 細胞での CCR6 の高レベル発現から, CCR6 は慢性関節リウマチや多発性硬化症などでの治療標的の可能性もある。

CCR7 は B 細胞, ナイーブ T 細胞, セントラルメモリー T 細胞, 成熟樹状細胞などで強く発現しており, これらの細胞の 2 次リンパ組織の T 細胞ゾーンへのホーミングに必須である。そのため, CCR7 の阻害は広範な免疫抑制効果を示すと考えられる。また, CCR7 は腫瘍細胞のリンパ節転移に関与すると考えられており, 転移抑制の標的分子となる可能性もある。

CCR8 はおもに単球やマクロファージに発現している。さらにヒトの正常皮膚に局在する CD4⁺T 細胞, CD8⁺T 細胞, $\gamma\delta$ T 細胞などでも発現している。また過分極した Th2 細胞も CCR8 を発現する。そのため, CCR8 はアレルギー性疾患, 特にアトピー性皮膚炎の治療標的の可能性もある³⁾。

CCR9 は腸管にホーミングする T 細胞や腸管に局在する T 細胞に発現しており, クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の治療標的となる可能性がある。

CCR10 は CLA⁺ 皮膚指向性 T 細胞, IgA 産生 B 細胞, プラズマ細胞などで発現している。CCR10 はアトピー性皮膚炎や乾癬での適応の可能性もある。

CX3CR1 は単球と CD8⁺T 細胞や CD16⁺NK 細胞などのキラー細胞に発現している。さらに最近, 血小板での発現が報告された。CX3CR1 のリガンドである CX3CL1 は膜貫通型分子として産生さ

れ, 限定分解を受けて可溶性分子となる。そして膜結合型分子としては細胞接着分子として働き, 可溶性分子としては細胞遊走因子として作用する 2 機能分子である⁴⁾。CX3CR1 は免疫疾患や神経疾患で重要な役割をはたすと考えられるが, その疾患関連性はいまだ十分確立していない。最近, 筆者らは CCR3 の特異的リガンドであると考えられていた CCL26 (Eotaxin-3) が実は CX3CR1 の低親和性リガンドでもあることを明らかにした⁵⁾。この発見は, CX3CR1 の疾患関連性の幅を大きく広げる知見と考えられる。残念ながら, CCL26 はマウスでは偽遺伝子となっているため, マウスを用いた研究はできない。しかしながら, CCL26 は 3 種のエオタキシン (CCL11, CCL24, CCL26) のうち, その発現が最も喘息やアトピー性皮膚炎での病勢と相関しており, また好酸球性食道炎の原因遺伝子としても同定された重要なケモカインである。そこでアレルギー疾患では, CCL26 は CCR3 を介して好酸球を動員するとともに, CX3CR1 にも作用して単球やキラー細胞を動員している可能性がある。

XCR1 は長らくその正確な発現細胞が不明であったが, 近年, CD8⁺ 樹状細胞が発現細胞であることがようやく明らかにされた⁶⁾。CD8⁺ 樹状細胞はクロスプレゼンテーション能を持ち, 細胞内寄生体や腫瘍細胞の抗原を CD8⁺T 細胞に提示する。また XCR1 のリガンドは CD8⁺ 樹状細胞で活性化された CD8⁺T 細胞や NK 細胞が産生し, それによって CD8⁺ 樹状細胞をさらに抗原周囲に呼び寄せるといふポジティブフィードバックを形成すると考えられる⁶⁾。XCR1 の疾患関連性についてはいまだ不明であるが, 一方で CD8⁺T 細胞へのクロスプレゼンテーションのための抗原デリバリーに利用できる可能性がある。

以上のように, ケモカインレセプターの治療標的としての可能性は様々な疾患で考えられる。しかしながら, ケモカインレセプターに対する低分子化合物や抗体を用いた治療薬の開発は期待されたほどには進んでいない。そこにはケモカイン系の持つ高度な機能的重複性の問題とともに, ヒトとマウスの間での予想以上の種差が障害となっていると考えられる。そのためマウスでの実験結果からのみではヒトでの疾患関連性を特定するのがしばしば困難である。またヒトのケモカインレセプターを阻害する薬剤はマウスのケモカインレセプターには効かないことが多く, そのためマウスを用いた候補薬物の前臨

床試験ができない。これらの困難に打ち勝つための方策として、例えば、特異的な阻害薬ではなく、むしろ複数のケモカインレセプターを同時に阻害する薬剤の開発が考えられている。またヒトのレセプターをノックインしたマウスの作製も可能である。最後に現在、実際に臨床応用を達成した例を紹介したい。

IV. CCR5

CD4 が HIV-1 のレセプターであることは 1984 年に報告された。しかしながら、ヒトの CD4 を異種細胞に発現させてもウイルスは結合するが細胞内に侵入できないことから、HIV-1 の感染にはさらに他の因子（コレセプターあるいは細胞内侵入因子）が必要であることが明らかとなった。そしてその実体がようやく明かされ、*fusin* として報告されたのは 1996 年のことである⁷⁾。*fusin* は CXCR4 のものであった。ただし、この研究で使われた HIV-1 株は T-tropic と称するおもにエイズ末期に出現するタイプのウイルス株（現在は X4 型と呼ぶ）であった。一方、1995 年にケモカイン CCL3, CCL4, CCL5 が HIV-1 の感染を阻止するという報告がなされた⁸⁾。*fusin* の発見とこの報告から CCL3, CCL4, CCL5 の共通レセプターである CCR5 が感染早期に優勢な M-tropic 株（マクロファージにも感染するところからそう呼ばれる）の利

用するコレセプターであることが直ちに明らかにされた^{9,10)}。長らく不明であった HIV-1 の侵入因子とともにケモカインレセプターの CXCR4 と CCR5 であるという発見は、HIV-1 の示す感染早期と後期での細胞トロピズムの変化（M 株から T 株へ）の分子基盤を明らかにするとともに、細胞内侵入阻止という新しい HIV-1 治療薬の道を開いた⁷⁾。特に CCR5 は感染早期に重要な M トロピック株（現在は R5 型と呼ぶ）のコレセプターであり、また CCR5 分子を細胞膜上に発現できない遺伝子変異 CCR5Δ32 の保因者は HIV-1 感染に抵抗性であるうえに特に健康上の問題もみいだされない、ということから、CCR5 は HIV-1 の感染を阻止する標的分子として理想的であると注目されるようになった。そして最初に報告された CCR5 阻害薬は武田製薬の TAK-779 である（図 1）¹¹⁾。しかしながら TAK-779 は経口投与できないという欠点があった。そのためその後も多くの会社が CCR5 阻害薬の開発にしのぎを削ったが、現在のところ米国 FDA (Food and Drug Administration) の承認にまでこぎ着けたのは Pfizer 製薬の Maraviroc のみである（図 1）。

Maraviroc は単独あるいは他の薬剤と組み合わせで有意にウイルス量を低下させる¹²⁾。ただし、HIV-1 治療薬としての Maraviroc には幾つかの欠点がある。まず、1 日に 2 回の服用が必要である。

図 1 低分子ケモカインレセプター阻害薬の分子構造。

TAK-779 は武田の開発した CCR5 阻害薬、Maraviroc は Pfizer の開発した CCR5 阻害薬、AMD3100 (Plerixafor) は AnorMED (現在、Genzyme) の開発した CXCR4 阻害薬。

また、服用前に患者のウイルスが R5 型であることの確認が必要である。さらに、Maraviroc の HIV-1 に対する感染阻止作用は CCR5 に対するアロステリック効果によるものであり、HIV-1 の CCR5 への結合に対する競合阻害ではない。そのため Maraviroc の服用により薬剤が結合した CCR5 でも利用できる耐性ウイルスが出現する。またすでに存在している X4 型ウイルスの出現が促進されるという問題点もある。そのため HIV-1 の感染阻止療法には CCR5 と CXCR4 を同時阻害が望ましいと考えられる。

Maraviroc は CCR5 へのケモカインの結合は抑制するため、CCR5 が病態形成に関わる炎症性疾患への適用が期待されている。しかし慢性関節リウマチ (RA) を対象にした第 2 相試験では有効性は認められなかった¹³⁾。この原因が他のケモカイン系の作用重複によるものか、それとも CCR5 の阻害は RA にはそもそも適応でなかったのか、それではどのような疾患が CCR5 阻害薬の適応となるのか、等の疑問は今後の研究課題である。

V. CXCR4

CXCR4 は造血系細胞を中心に広く発現しており、発生時の B 細胞の形成や心臓・血管系・神経系などの正常な発達に必須の役割をはたしている。また成体でも造血系細胞やその他の組織細胞の恒常性維持に重要な役割をはたしている。さらに、CXCR4 は造血系、非造血系を問わず多くの腫瘍細胞で強く発現されており、骨髄転移への関与などが示唆されている。CXCR4 は X4 型 HIV-1 のコレセプターでもある⁷⁾。AMD3100 は低分子の CXCR4 阻害薬として最初に報告され、また臨床応用にまで至った例である (図 1)。CXCR4 は造血幹細胞の骨髄内保持に関与しており、そのため CXCR4 を阻止すると幹細胞は末梢血へ放出されて来る。そこで 2008 年、米国 FDA は非ホジキンリンパ腫や多発性骨髄腫の患者の自家移植に用いる造血幹細胞の採取目的で AMD3100 (Plerixafor) を承認した¹⁴⁾。また、WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis) 症候群は CXCR4 が C 末端部分欠損のため機能亢進を示す遺伝病であり、骨髄からの成熟好中球の放出が阻害されるため細菌やウイルスに対して易感染性を示す。AMD3100 は WHIM 症候群での骨髄からの白血球動員にも効果を示すことが報告されている¹⁵⁾。ただし、

AMD3100 は経口投与に不向きなため HIV-1 感染阻止での臨床応用はなされていない。

VI. CCR4

CCR4 の発現はおもに T 細胞であり、さらに Th2 細胞、CLA⁺ 皮膚指向性 T 細胞、Treg などの特定の T 細胞サブセットに選択的に発現している (表 1)。Th2 細胞や CLA⁺ T 細胞での発現から、CCR4 は気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患に密接に関与すると考えられ、これらの疾患の治療標的と考えられる。また Treg での発現から、CCR4 阻止で癌免疫を促進する効果なども期待されている。そのため盛んに低分子 CCR4 阻害薬の開発が進められているが、いまだ臨床応用に至った例は報告されていない。一方、CCR4 のリガンドである TARC (thymus and regulation-activated chemokine)/CCL17 と MDC (macrophage-derived chemokine)/CCL22 の血漿あるいは血清での値はアトピー性皮膚炎の病勢と極めてよく相関することが我々の研究も含めて多くの研究者によって報告され^{16~18)}、AD の病勢診断のための血清 CCL17 測定キット (アラポート TARC) の保険適用が 2008 年に認可されている。

ATL (adult T-cell leukemia-lymphoma/lymphoma) は HTLV-1 (human T-lymphotropic virus type 1) の感染を起因として中高年に発症する成熟 T 細胞腫瘍の一種で、通常化学療法に抵抗性のため極めて予後不良である。腫瘍細胞は、通常 CD4⁺ CD25⁺ の活性化ヘルパー T 細胞の表面形質を示し、ゲノムには単クローン性の HTLV-1 の組込みが確認される。我々はほとんどの症例で末梢血中の ATL 細胞は CCR4 陽性であることを初めて報告した¹⁹⁾。そのため ATL は Th2 細胞、皮膚指向性 T 細胞、Treg などの CCR4 発現 T 細胞サブセットに由来すると考えられる。また患者でしばしばみられる皮膚浸潤は ATL 細胞での CCR4 発現によって説明される。ATL での CCR4 高頻度発現は石田らによって ATL 患者の組織検体でも確認された²⁰⁾。さらに我々は ATL での CCR4 発現の転写制御機構の解析から、ATL では AP-1 ファミリーの転写因子のひとつ FRA-2 が構成的に発現しており (正常の末梢血 T 細胞では FRA-2 はほとんど発現されない)、FRA-2 は JUND とヘテロダイマーを形成して CCR4 遺伝子のほか、c-MYB, MDM2, SOX4 などの発癌遺伝子の発現を誘導していることを明らかに

した^{21,22)}。そのため、ATLでのCCR4発現は起源となる細胞の形質というだけでなく、腫瘍化の過程でその発現がさらに増強されていると考えられる。

CCR4に対する単クローン抗体は当時の協和発酵によりいち早く作製され、我々はそれを用いてCCR4がTh2細胞に極めて選択的に発現することを示した²³⁾。その後、このCCR4抗体は完全にヒト化され、さらにFc部分を脱フコシル化するポテリジェント技術によって強力なADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) 活性が付与された(KW-0761)。そしてKW-0761を用いたATLやその他の末梢性T細胞腫瘍に対する第1相試験と第2相試験が行われ、大変良好な成績が得られるに至った^{24,25)}。特に、末梢血でのATL細胞の消滅はほとんど全例で得られている。この結果を踏まえて、厚生労働省は早々にKW-0761 (Mogamulizumab) の再発あるいは治療抵抗性ATLに対する適応を2012年2月に認可した。ただし、Mogamulizumab投与中のおもな副作用としてしばしば皮疹が出現し、皮疹の程度と治療効果はよく相関することが第2相試験で気づかれていた²⁵⁾。そして、2012年3月29日から9月28日の間の販売後の中間報告では9例の重症皮疹の発生が報告された。特に4例は重篤なSteven-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症を呈し、そのうちの1例は死亡するに至っている²⁶⁾。また1例の症例報告であるが、MogamulizumabでSteven-Johnson症候群を発症した患者では末梢血中のTregの頻度が低下し、また皮疹部ではCD8⁺T細胞を主体とした細胞浸潤がみられるが、FOXP3⁺T細胞の存在は検出されないことが示されている²⁶⁾。ただし、Mogamulizumab投与による激しい皮疹の出現がおもにTregの減少によるものであるのかどうかについてはさらに研究を重ねる必要がある。また、MogamulizumabはCCR4陰性の固形癌でも試験が進められているが、こちらはむしろTregの減少による抗腫瘍免疫の増強を期待しているのである²⁶⁾。

Mogamulizumabは喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患での臨床応用も期待されている。ただし、この抗体はCCR4とリガンドとの結合は阻害しない抗体であり、その代わりに強力なADCC活性でCCR4⁺T細胞を物理的に減少させてしまう。そこで、アレルギー疾患の治療の場合はむしろCCR4へのリガンドの結合をブロックする中和型抗体の方が好ましいのではないかと考えられる。

VII. おわりに

ケモカイン系は哺乳類の進化の過程でリガンドとレセプターがそれぞれ遺伝子重複により急速に数を増加させてきた。そのためヒトとマウスの間でもケモカインの数や種類にはかなりの違いが生じている。幸いケモカインレセプターの方はヒトとマウスの間でも比較的よく保存されているが、それでも生体内での役割はかなり変化している可能性がある。そのためマウスでの研究結果をそのままヒトにあてはめられない例が少なくない。またヒトのレセプターで有効な阻害薬がマウスのレセプターでは効かない、ということもしばしばあり、これらの事実が阻害薬開発のための前臨床試験を困難にしている。さらに個々のケモカインレセプターの阻害が臨床試験では期待したほどの効果を示さない。それはひとつのレセプターを阻害しても他のレセプターがその作用を補ってしまうためと考えられる。さらに加えるにケモカイン系はサイトカイン系の下流に位置し、そのため反応の起点となる上流のサイトカイン系の阻害と比べて下流の生物学的増幅を経たケモカイン系の阻害は物理的に不利であるということも考えられる。それが例えばTNF- α やIL-6に対する抗体療法と比べてケモカイン系の抗体療法がこれまで成功していない原因であるかもしれない。しかしながら、今後は複数のケモカインレセプターを同時に阻害する薬剤の開発、あるいはより明確な適応疾患の解明、などを通じてケモカイン系を標的とする薬剤や抗体の臨床応用も徐々に進むと期待される。

文 献

- 1) Yoshie, O., et al. : Chemokines in immunity. *Adv Immunol* **78** : 57-110, 2001.
- 2) Zlotnik, A., Yoshie, O. : The chemokine superfamily revisited. *Immunity* **36** : 705-716, 2012.
- 3) McCully, M.L., Moser, B. : The human cutaneous chemokine system. *Front Immunol* **2** : 1-15, 2011.
- 4) Imai, T., et al. : Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* **91** : 521-530, 1997.
- 5) Nakayama, T., et al. : Eotaxin-3/CC chemokine ligand 26 is a functional ligand for CX3CR1. *J Immunol* **185** : 6472-6479, 2010.

- 6) Kroczeck, R.A., Henn, V. : The role of XCR1 and its ligand XCL1 in antigen cross-presentation by murine and human dendritic cells. *Front Immunol* **3** : 1–5, 2012.
- 7) Burger, E.A., et al. : Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors : roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol* **17** : 657–700, 1999.
- 8) Cocchi, F., et al. : Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the major HIV-suppressivve factors produced by CD8⁺ T cells. *Science* **270** : 1811–1815, 1995.
- 9) Alkhatib, B., et al. : CC CKR5 : a RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* **272** : 1955–1958, 1996.
- 10) Doranz, B.J., et al. : A dual-tropic HIV-1 isolate that uses fusin and the b-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* **85** : 1149–1158, 1996.
- 11) Baba, M., et al. : A small-molecule, nonpeptide CCR5 antagonist with highly potent and selective anti-HIV-1 activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **96** : 5698–5703, 1999.
- 12) Maeda, K., et al. : CCR5 inhibitors : emergence, success, and challenges. *Expert Opin Emerging Drugs* **17** : 135–145, 2012.
- 13) Fleishaker, D.L., et al. : Maraviroc, a chemokine receptor-5 antagonist, fails to demonstrate efficacy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Res & Therapy* **14** : R11, 2012.
- 14) Peled, A., et al. : Development of novel CXCR4-based therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs* **21** : 341–353, 2012.
- 15) McDermott, D.H., et al. : The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood* **118** : 4957–4962, 2011.
- 16) Fujisawa, T., et al. : Presence of high contents of thymus and activation-regulated chemokine in platelets and elevated plasma levels of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* **110** : 139–146, 2002.
- 17) Horikawa, T., et al. : IFN- γ -inducible expression of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 and macrophage-derived chemokine/CCL22 in epidermal keratinocytes and their roles in atopic dermatitis. *Int Immunol* **14** : 767–773, 2002.
- 18) Saeki, H., Tamaki, K. : Thymus and activation-regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases. *J Dermatol Sci* **43** : 75–84, 2006.
- 19) Yoshie, O., et al. : Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. *Blood* **99** : 1501–1511, 2002.
- 20) Ishida, T., et al. : Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma : its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res* **9** : 3625–3634, 2003.
- 21) Nakayama, T., et al. : Aberrant expression of Fra-2 promotes CCR4 expression and cell proliferation in adult T-cell leukemia. *Oncogene* **27** : 3221–3232, 2008.
- 22) Higuchi, T., et al. : SOX4 is a direct target gene of FRA-2 and induces expression of HDAC8 in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* **121** : 3640–3649, 2013.
- 23) Imai, T., et al. : Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. *Int Immunol* **11** : 81–88, 1999.
- 24) Yamamoto, K., et al. : 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* **28** : 1591–1598, 2010.
- 25) Ishida, T., et al. : Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma, a : a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* **30** : 837–842, 2012.
- 26) Ishida, T., et al. : Stevens-Johnson syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* **104** : 647–650, 2013.