トピックス ▶▶▶▶▶▶▶▶▶▶ VIII. HTLV-1 関連疾患に対する新規治療法の展望

HTLV-1 関連疾患に対する 新規治療法の展望

要 旨

ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (human T-cell leukemia virus type 1 : HTLV-1) は、数万年前に類人猿からヒトに伝播され、特徴的なT細胞腫瘍と炎症性疾患を人類にもたらしてきた。本ウイルスの病原性発見の契機となった成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) やHTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) は、未だに有効な治療法に乏しい難治性疾患であるが、近年の我が国における抗CCケモカイン受容体4 (CC-motif chemokine receptor 4 : CCR4) 抗体、Taxワクチン (Tax抗原を標的とする樹状細胞ワクチン) 等の開発は、HTLV-1 関連疾患の治療パラダイムを変革しつつある。今後はHTLV-1 感染T細胞の増殖を効果的に抑制するための新規免疫療法の開発に大きな期待が寄せられている。

[日内会誌 106 : 1417~1422, 2017]

Key words 抗CCR4抗体, レナリドミド, 同種造血幹細胞移植, 免疫療法

はじめに

1977年の内山卓、高月清らによる成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) の報告を端緒とするヒトT細胞白血病ウイルス1型 (human T-cell leukemia virus type 1 : HTLV-1) 及びその関連疾患の発見は、レトロウイルスが、感染宿主の一部に致死的な悪性腫瘍や重篤な炎症性疾患をもたらすという代償を払いながら、人類と双利的に共進化してきたことを明らかにした。周知のように、ヒトゲノムの数%は内在性レトロウイルスのDNA (deoxyribonucleic acid) 配列

によって占められており、近年では、レトロウイルスがヒトゲノムの進化に強い影響を与えてきたのみならず、可動性遺伝子となり、病原性を獲得したレトロウイルスを効率よく排除するために免疫系が進化してきたという仮説も提唱されている。HTLV-1はまさにその典型例であり、代表的なHTLV-1 関連疾患であるATLやHTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) は、それぞれHTLV-1 感染細胞に対する免疫応答の低下あるいは亢進に関連した疾患として理解することが可能である。従って、HTLV-1 関連疾患の制御のために最も有効な方

福島 伯泰

一戸 辰夫

広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍内科研究分野

Recent advances in diagnosis and treatment of HTLV-1-associated diseases. Topics : VIII. Emerging treatment of HTLV-1-associated diseases : future prospects.

Noriyasu Fukushima and Tatsuo Ichinohe : Department of Hematology and Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Japan.

図1 モガムリズマブによる抗ATL効果の発現機序

脱フコース化を施されたモガムリズマブは増強した抗体依存性細胞障害による直接的な抗ATL効果を示す。また、CCR4を有するエフェクター制御性T細胞の減少も来し、免疫抑制作用の減弱に導く。制御性T細胞の減少は、間接的抗腫瘍効果を発揮する反面、自己免疫性皮膚障害の関与も考えられている。

法は、HTLV-1感染細胞に対する宿主の免疫応答を「適正化」することとみなすこともできる。本稿では、本特集の最後にあたり、近年我が国で開発された抗CCケモカイン受容体4(CC-motif chemokine receptor 4: CCR4)抗体やTaxワクチン等に焦点を当てながら、HTLV-1関連疾患、特にATLに対する新規治療法開発の将来を展望してみたい。

1. 抗CCR4抗体

CCR4は、1995年にグラクソ分子生物学研究所のPowerらによってヒト好塩基球細胞株からクローニングされた7回膜貫通型のCCケモカイン受容体で、主にCD4+CD25+制御性T細胞(regulatory T cell: Treg)やTh2ヘルパー細胞、Th17ヘルパーT細胞、皮膚志向性のCD4陽性メモリーT細胞に発現している。我が国の上田、石田らにより、ほぼ90%のATL患者において腫

瘍化したT細胞にCCR4の発現が見られることが明らかにされ、それに引き続く一連の研究によって、CCR4を標的とするヒト化モノクローナル抗体医薬品であるモガムリズマブ(mogamulizumab)が開発された¹⁾。

モガムリズマブは抗体のFc部分にある糖鎖を脱フコース化するポテリジェント技術によって、従来の抗腫瘍性抗体医薬品より、抗体依存性細胞障害作用が増強されているという優れた特徴を有する(図1)。再発・難治性ATLに対して行われた単剤投与の臨床第Ⅱ相試験において、奏効率50%、無病生存期間中央値5.2カ月、全生存期間13.7カ月と非常に有望な結果が得られたため、ATL治療薬として、2012年に薬事承認を受けた。また、骨髓毒性がほぼ見られない特性を活用し、従来の化学療法との併用によってさらなる治療成績の向上が得られることが期待され、未治療のaggressive ATLを対象として、現在の標準的化学療法であるVCAP-AMP-VECP

(ビンクリスチン+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾロン-ドキシソルビシン+ラニムスチン+プレドニゾロン-フィルデシン+エトポシド+カルボプラチン+プレドニゾロン) 単独療法と、VCAP-AMP-VECPとモガムリズマブ併用療法との無作為ランダム化第II相試験が行われた²⁾。併用療法群ではVCAP-AMP-VECP単独療法群に比し、完全寛解率、全奏効率の改善が見られたが、血球減少や皮膚合併症、サイトメガロウイルス感染症等の治療毒性が増加する傾向が見られた。また、CCR4は免疫反応を抑制するCD4+CD25+Foxp3+の形質を有する制御性T細胞 (Treg) にも発現しており、特に強い免疫制御作用を有するエフェクターTregの枯渇をもたらすが、併用療法群では単独療法群と比べ、治療後の末梢血におけるCD4+CD25+CCR4+T細胞及びCD4+CD25+Foxp3+T細胞の有意な減少が認められた。これらの細胞群はATL細胞と制御性T細胞をあわせて含むものと考えられるが、ATL細胞はCD7の発現喪失や細胞接着分子CADM1の発現によって、正常なTregと区別される。モガムリズマブ使用時におけるこのようなCD4陽性T細胞亜分画の変化は、抗腫瘍効果の評価に有用であるとともに、免疫学的な機序による有害事象の発生の予測にも役立つ可能性があり、今後、さらに十分なデータを蓄積してその臨床的意義を確立する必要がある³⁾。

なお、本薬剤の保険適用は、当初は再発・難治例のみに限られていたが、2014年11月に、初発未治療のCCR4陽性ATLに対しても他の抗悪性腫瘍薬を併用することを条件として適応が拡大された。しかし、aggressive ATLに対するモガムリズマブの最適な使用法、使用時期については専門家の間でもまだ十分なコンセンサスが得られておらず、今後の大きな検討課題である。また、最近になって、モガムリズマブはHTLV-1感染T細胞を減少させることを通じて、HAMに対しても有力な根本的治療薬になり得る可能性が示唆されており、現在、その有効性

と安全性を検証するための医師主導試験が行われている。

2. レナリドミド

レナリドミドは、1999年に米国のMullerらによってサリドマイドの誘導体として開発された新しいクラスの抗腫瘍薬であり、骨髄腫及び5番染色体長腕の欠失を伴う骨髄異形成症候群(5q-症候群)に対する国際的標準治療薬として使用されている。直接的な抗腫瘍効果以外に、T細胞やNK細胞の機能の賦活化による間接的な抗腫瘍効果も発揮する特徴を有していることから、免疫調節薬 (immunomodulatory drugs: IMiDs) と呼ばれ、海外においては急性骨髄性白血病や悪性リンパ腫に対する治療薬としての開発も進められている。上記のようなレナリドミドの薬理作用は、2010年に半田、伊藤らによって発見されたセブレロン (cereblon: CRBL) という分子との結合によってもたらされることが明らかにされている⁴⁾。CRBLは、細胞内蛋白質のユビキチン化を行う酵素 (ユビキチンリガーゼ) であるcullin-ring ligase 4 (CRL4) 複合体の構成蛋白質であり、IMiDsが結合すると、この複合体によってユビキチン化を受けやすい蛋白質のレパートリーが変化する。レナリドミドとCRBLの結合は、転写因子Ikaros, Aiolosのユビキチン化とそれに続くプロテアソームでの分解を促進し、腫瘍細胞の増殖に重要な核内因子 κ B (nuclear factor κ B: NF- κ B) 経路の活性化を抑制する。また、T細胞においては、Ikaros, Aiolosの発現の低下がIL (interleukin)-2産生の亢進をもたらす、抗原刺激応答や抗体依存性抗腫瘍効果の増強に関与すると考えられている (図2)。特にATLではNF- κ B経路の制御にかかわる遺伝子異常の集積が高いため、その活性化抑制作用を有するIMiDsが病状進展の阻止に寄与することが期待され、再発・難治性ATLに対して、レナリドミド単剤を病勢の増悪まで投与する臨床

レナリドミドはユビキチンリガーゼCRL4複合体のサブユニットであるセレブロン (CRBN) に直接結合し、その基質とのアフィニティを変化させることにより、転写因子IkarosとAilosのユビキチン化とプロテアソームにおける分解を促進する。その結果、ATL細胞内におけるNF- κ B経路の活性化が抑制され、直接的抗腫瘍効果が発揮されると推定される。また、レナリドミドはT細胞におけるIkalos, Ailosの発現量低下を介してIL-2産生の亢進をもたらし、ATL細胞に対する免疫応答を高めている可能性がある。

試験が行われた⁵⁾。登録された26例に対する全奏効割合は42%であり、無病生存期間の中央値は3.8カ月であったが、4例では完全寛解が達成された。注意すべき有害事象として、血小板減少症、白血球減少症、皮疹が観察されたが、多くは管理可能であった。着目すべきは皮膚有害事象の出現と治療効果の関連であり、中等症以上の皮膚・皮下組織有害事象を認めた患者の奏効割合が62%であったのに対して、軽症以下の患者においては23%にとどまったことである。レナリドミドによる皮膚関連有害事象の発症は、皮膚組織に対する自己免疫反応によるものと考えられており、奏効割合との関連性は、レナリドミドのATL細胞に対する抗腫瘍効果の一部が、HTLV-1 関連抗原やATLの腫瘍抗原に対する免疫応答の賦活化によってもたらされている可能性を示唆する。上記の臨床試験の結果に基づき、2017年3月に、再発又は難治性ATLに対

するレナリドミドの使用が保険適用となった。まだ十分な使用経験は得られていないが、再発・難治性ATLに対する治療戦略を拡大する薬剤であり、今後のエビデンスの集積が待たれる。

3. 同種造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植は、ATLに対して現存する唯一の根治療法であり、2001年に宇都宮らがその有効性を報告して以来、中高年患者に対する毒性緩和型移植前処置の登場とも相まって急速な勢いで普及している。日本造血細胞移植学会・日本造血細胞移植データセンターが行っている全国調査によれば、2015年末までに1,872例が実施されており、移植時の病状や選択する移植片の種類によって、その成績には相違があるが、HLA (human leukocyte antigen) 適合ドナーからの移植例では約40%程度の無病長期生存が期待可能である⁶⁾。ATLに対する同種造血幹細胞移植では、軽度～中等度の急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) の出現が予後に良好な影響を与えることが確認されており、GVHDに伴った移植片対白血病 (graft-versus-leukemia : GVL) 効果の存在が推測されている⁷⁾。しかし、ATL細胞に対するGVL効果の標的が、HTLV-1プロウイルス由来の抗原であるのか (“graft-versus-HTLV-1” 効果)、それ以外の腫瘍抗原であるのか (“graft-versus-ATL” 効果) については、さまざまな仮説が提示されているものの、詳細には不明な点が多い。HTLV-1プロウイルスが産生する蛋白質のうち、最も免疫原性の強いものはTaxと考えられており、ATLに対する同種造血幹細胞移植後の無再発生存者では、Tax特異的なT細胞応答が見られることが報告されている。しかし、急性型・リンパ腫型ATLの腫瘍細胞においては、*tax*遺伝子の変異や欠損によりTax蛋白質が発現していない場合も多いことから、ドナー由来リンパ球による抗Tax免疫応答の回復だけで、ATLに対する

GVL効果の全てを説明することはできない。ATL細胞には、固形腫瘍において免疫療法の標的抗原とされている「癌精巢抗原」として、NY-ESO1やMAGE-A3, MAGE-A4が発現していることが報告されている⁸⁾。ATLに対する同種造血幹細胞移植の有効性は、これら多様なATL細胞の免疫原性が基盤になっているものと推測されるが、その機序の解明には今後の検討が待たれる。なお、モガムリズマブを移植前に使用すると、難治性GVHDの発生頻度が高まることが報告されており、移植を前提とした患者に対する抗CCR4抗体の使用は慎重に検討する必要がある。

4. 新たな免疫療法の開発

同種造血幹細胞移植により一部のATLに長期寛解がもたらされる事実は、ATL細胞に対する特異的・非特異的な免疫応答を高めることが、今後の有力な治療選択肢の1つになり得る可能性を示している。神奈木、末廣らは、最も免疫原性の高いTax由来のペプチドを添加した樹状細胞ワクチンを開発し、ATL患者に対する安全性の確認を目的とする臨床試験を行った⁹⁾。このペプチドは日本列島で頻度の高いHLA-A*24:02, A*02:01, A*11:01に提示されるため、国内の約6割の患者に使用することが可能である。多剤併用化学療法やモガムリズマブの使用歴を有する急性型ATLの患者3例に対して、このTaxペプチド提示樹状細胞を2週間毎に、リンパ節近傍の皮下への接種が3回実施されたが、主要評価項目である安全性については重篤な毒性の出現を認めず、プロトコール治療が完遂されている。本試験に参加した3例のうち2例では部分寛解が達成され、以後も、3年以上に亘ってキャリアレベルのHTLV-1プロウイルス量を維持し、無病生存中であることは特筆される。現在、このTax提示樹状細胞ワクチンによる治療効果の増強を目指し、ATLに対する抗CCR4抗体と樹状細胞の投与を併用した免疫療法の第

Ia/Ib相臨床試験が進行中である。

また、ATLの腫瘍性の維持に重要なHTLV-1 bZIP因子 (HBZ) を標的とするワクチン療法の可能性についても研究がなされている。HBZトランスジェニックマウスやHTLV-1感染アカゲザルにHBZやTaxを発現したワクシニアウイルスを接種し、これらの抗原の免疫原性を検討したところ、HBZ蛋白質に対するワクチンはHBZ特異的な細胞傷害性T細胞を誘導し、HBZを発現するリンパ腫細胞株の増殖を抑制することが確認された¹⁰⁾。さらにHBZ蛋白質由来の候補ペプチドを添加したヒト樹状細胞は、HBZ特異的なCD8陽性細胞傷害性T細胞を誘導することができた。Taxと異なり、HBZは全てのHTLV-1感染細胞において恒常的な発現を認めることから、HBZを標的としたワクチン療法はHAMやATLの発症予防や病勢制御にも有益である可能性がある。

おわりに

このように、従来、最も予後不良な造血器腫瘍と考えられてきたATLの治療パラダイムは新規医薬品や細胞移植治療の導入によって大きく変化しつつある。HTLV-1関連蛋白質以外にATLで高発現が見られる分子を標的とする養子細胞免疫療法や、PD-1 (programmed cell death 1)/PD-L1 (programmed cell death 1 ligand 1) 等の免疫チェックポイント経路阻害の有効性の検討も開始されている。また、エフェクター機能を増強した遺伝子導入T細胞によって抗CCR4抗体の有効性を高める試み等も報告されており、今後は、我が国における臨床医と研究者の一層の連携と努力によって、患者の病態に応じたワクチン療法・抗体療法・化学療法・細胞療法のハイブリッド治療が開発され、本邦で発見されたHTLV-1関連疾患の克服が遠くない未来に実現することを強く祈念する。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：一戸辰夫；講演料（協和発酵キリン，セルジーン，ブリストル・マイヤーズ スクイブ），寄附金（小野薬品工業，協和発酵キリン，グラクソ・スミスクライン，全薬工業，武田薬品工業，中外製薬，富山化学工業，日本新薬，ファイザー）

文献

- 1) Ishida T, et al : Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody(KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma : a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 30 : 837-842, 2012.
- 2) Ishida T, et al : Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma : a randomized phase II study. *Br J Haematol* 169 : 672-682, 2015.
- 3) Ureshino H, et al : Effector regulatory T cells reflect the equilibrium between antitumor immunity and autoimmunity in adult T-cell leukemia. *Cancer Immunol Res* 4 : 644-649, 2016.
- 4) Ito T, et al : Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 327 : 1345-1350, 2010.
- 5) Ishida T, et al : Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia/lymphoma : ATLL-002. *J Clin Oncol* 34 : 4086-4093, 2016.
- 6) Hishizawa M, et al : Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia : a nationwide retrospective study. *Blood* 116 : 1369-1376, 2010.
- 7) Kanda J, et al : Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia : a retrospective cohort study. *Blood* 119 : 2141-2148, 2012.
- 8) Nishikawa H, et al : Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 119 : 3097-3104, 2012.
- 9) 末廣陽子 : HTLV-1 を標的とする免疫療法. *臨床血液* 57 : 2250-2258, 2016.
- 10) Sugata K, et al : Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. *Blood* 126 : 1095-1105, 2015.