日本学士院賞受賞記念講演会

日時：2024 年 9 月 2 日（月曜日）16 時 30 分～17 時 30 分
会場：名大病院中央診療 A 棟講堂

成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する抗体医薬開発のトランスレーショナルリサーチからの学び

上 田 龍 三[*1]
演者紹介　　木 村　宏[*2]

上田龍三教授の紹介

木村　上田龍三先生は 1969 年に名古屋大学医学部を卒業され，その後医学部第一内科に入局された後に 1976 年からはスローン・ケタリングがんセンターの客員研究員として留学されました。帰国後は愛知県がんセンターの研究所の化学療法部に所属され，主任研究員，室長，部長をお務めになり 1995 年からは名古屋市立大学医学部第二内科教授に着任されました。その後，病院長を兼任され，退官前後は名古屋市病院局の局長や顧問など名古屋市の要職をお務めになりました。2012 年からは愛知医科大学医学部腫瘍免疫寄附講座の教授に，2018 年には名古屋大学大学院医学系研究科の特任教授となられ，現在に至っております。数々の賞を受賞されていますが，なかでも 2016 年の文部科学大臣表彰，2017 年の紫綬褒賞，2023 年の武田医学賞など著名な賞を受賞され，本年，日本学士院賞の受賞となりました。関連学会として，日本癌学会，日本内科学会，日本血液学会などの名誉会員を，また日本癌治療学会では功労会員，日本肺癌学会でも学会特別会員をお務めです。さまざまな研究をされていますが，ここに主要な業績として 3 つだけご紹介させていただきます。

まず，最初はモノクローナル抗体によるがん特異性の解析をメモリアル・スローン・ケタリングがんセンター（MSKCC）でお始めになり，愛知県がんセンターでこの研究を進め，がんの診断層別化研究用試薬の多くの有用な抗体を作製されました。2 つ目は今回の学士院賞の受賞のきっかけともなった，成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）のトランスレーショナルリサーチです。これもスローン・ケタリングの頃から研究が始まっていたとのことですが，主として名古屋市立大学で研究を進められ，ATLL の細胞表面にある CCR 4 分子が特異的マーカー分子，予後不良因子であることを見出し，同分子を標的とした抗体薬モガムリズマブを開発されました。3 つ目は制御性 T（Treg）細胞と CCR4 分子の解析ということで，Treg 除去がん免疫療法の開発を現在名古屋大学でもお続けになっております。

この ATLL は日本で発見された治療困難な血液がんです。さまざまな研究がなされたものの，治療法の開発はなかなか進んでいませんでしたが，上田先生は，ATLL の表面にある CCR 4 分子が ATLL の特異的マーカー分子であること，予後不良因子であることを見出し，この分子を標的とした抗体薬の開発に着手されました。その後自ら総括医師として治験を主導し，2012 年にはこの抗 CCR 4 抗体が薬事承認され，ATLL 患者の第一選択治療薬となりました。今回の受賞では，特に，抗体作成・前臨床試験・治験・薬事承認，コンパニオン診断薬などの取り組みを通

[*1] Ryuzo Ueda：名古屋大学医学系研究科 特任教授
[*2] Hroshi Kimura：名古屋大学医学系研究科 研究科長

じた，産学共同研究の新しい方向性を示したことが評価されたと伺っております。

日本学士院は「東京学士会院」を前身として1879年に設置された機関で，学術の振興を目的に設立されました。名古屋大学医学部でもこれまでに何人かの方々が受賞されています。恩賜賞は久野寧先生，高橋 信次先生が受賞されておりますし，日本学士院賞は勝沼精藏先生をはじめこれまで6名の方が受賞されており，上田先生は7人目ということになります。永井美之先生の受賞から 16 年ぶりの受賞となりますので，本学医学部にとって大変誇らしく名誉あることだと考えております。

最後になりますが，上田先生は私にとって偉大な先輩であり，また仰ぎ見るような医学研究者でもあります。私自身ががんウイルスであるEB ウイルスを研究してきたため，上田先生がヒト T 細胞白血病ウイルス I 型(HTLV-1)によって引き起こされる ATLL に対するトランスレーショナルリサーチを全うされたことは，私たちにとって大きな目標になると感じています。それでは上田先生，よろしくお願いします。

Ⅰ．私の研究のスタート

上田　ご丁寧に紹介いただき有難うございます。

私の研究の歩みは，期間によって大きく3期に分かれます。第1期は，1969年に名古屋大学を卒業し，名古屋大学で臨床を始め，1976年からニューヨークで腫瘍免疫学のトレーニングを受けた時期。第2期は，1980年に帰国した後，研究者として独り立ちすることになり，愛知県がんセンターから1995年には名古屋市立大学に移動して充実した研究を行った時期。第3期は，名古屋市立大学の後半から社会的活動にも参加すると共に，定年を前にして，やっと腫瘍免疫学が着実に臨床の現場に応用されることが実感され，もう少し現場で腫瘍免疫の進歩を自分の目で確認したく，愛知医科大学寄附講座で10年間ほど研究を継続し，現在，また名古屋大学に所属させて頂いている期間です。

振り返れば，『がんから学んでがんとともに歩んだ55年間』です。

上田龍三 教授

1976年にスローン・ケタリングがんセンター(MSKCC)に留学しました。研究所は，世界で初めて免疫不全患者の移植に成功した Robert A Good 博士が所長で，副所長が我々のボスである Lloyd J Old 先生です。先生はヒト腫瘍免疫学の創始者であり，研究所では臨床腫瘍免疫を牽引していた Herbert Oettgen 先生，マウスの免疫研究のリーダーだった Edward A Boyse 先生など免疫学の先駆者が揃っておられました。留学とは，このような世界に冠たる人たちと同じ場所で働けることであり，世界の最先端の研究は何をしているかということを肌で感じながら学べる点で，素晴らしい経験になりました。

留学の利点を3つあげるとすれば，一つは環境の良い研究所でトップレベルの研究に参画できること。2つ目は，世界中から集まった様々な若い研究者と切磋琢磨し，自分にはない新鮮な考え方や創造性が得られること。3つ目は，一日24時間を自分の時間としてオン，オフを明確にして研究に没頭できるという，日本の医学部から留学した者にとって，贅沢な夢のような時間がもてることです。私の場合は更に幸運なことに，同門の先輩である高橋利忠先生(S40卒)が Old 研をオーガナイズし，私の2年先輩の珠玖洋先生(S42卒)が Oettgen 先生の研究室を取り仕切っておられました。お二人にはニューヨークで初めてお会いしたのですが，同門のありがたさで，研究初日から非常に良く面倒を見てくださいました。素晴らしいメンター達に恵まれ，研究がスムーズに進んだと思います。MSKCC は，病院は最先端のがん治療病院として有名ですが，実際

は病院よりも研究所の方がより尊敬され，重要視されているところが日本とは違うなという感じを受けました。

この 1970 年代の Old 研での私の研究テーマは，“がんはどうしてできるのか，ヒトは自分のがん細胞を異物として認識できるのか？”でした。我々はこのナイーブな疑問に対して正面から取り組みました。高橋先生は，愛知県がんセンターの研究所長（後に名誉総長）として，また珠玖先生は長崎大学や三重大学の教授として，日本の腫瘍免疫学を牽引してこられており，帰国後も公私ともに大変お世話になりました。このがん免疫領域が佳境になってきた現在，誰も免疫療法など信じてもらえなかった New York 時代を懐かしく思いだし，既にお二人が亡くなられたことが非常に残念で寂しさを感じております。

Ⅱ．がん特異抗原探索研究

Old 博士のグループが取り組んだのは，担がん患者が自分のがん細胞を異物として認識するか否かを解明することでした。体内には多くの自己抗体がありますが，がん細胞だけに反応して正常細胞や他の細胞には反応しない抗体があるのかという，単純ですが重要な問いなのです。これがファーストステップで，次のステップは特異性の解析です。「確かに自己の腫瘍細胞と反応したが，それは本物（がん特異抗体）なのか」という命題です。運が良いことに，1975 年 Köhler と Milstein 博士が抗体作成法を発表した直後だったので，我々も早速，がん細胞を使ってモノクローナル抗体を作り，その生化学的な検査も進めることが可能になったという時代背景があります。留学中の私の研究成果は，昨今よく話題にのぼるネオアンチゲンを腎臓がんで見つけたことでした。がん患者の自家血清タイピング法とがん細胞を免疫源として作製したモノクローナルの解析から，がんに特異的な分子を同定することにより，自分のがんを自分で認識できる事を実証できたので，将来にはがん免疫療法が成り立つことを確信して帰国しました。

Ⅲ．モノクローナル抗体療法と分子標的治療研究

モノクローナル抗体の作製と生物学的な解析への応用は，1975 年 Köhler と Milstein 博士らの発表後，瞬く間に全世界に流布していました。1980 年[1)]に帰国してみると日本の商社までが抗体を作っているという時代でした。しかしマウスの抗体ですから，ヒトでの治療では異種蛋白を投与するための副作用が強く失敗しましたが，遺伝子組み換え技術でキメラ抗体が作れるようになると，リツキシマブやトラスツズマブがそれぞれリンパ腫と乳がん治療に著効が示され，現在では種々のがんに対して工夫された抗体を作製することにより，多くのがんで抗体療法の有用性が実証されています。

帰国後は愛知県がんセンター研究所に奉職した私は，臨床応用として先ず，自家骨髄移植での移植細胞から混入がん細胞を取り除く（体外パージング）を目的とした治療を名古屋大学の森島泰雄先生（S46 年卒）らの血液移植グループの支援を受けて始め，臨床効果を認めました。しかし，直接がん治療に使える抗体を作りたい，そのためには抗体をもっと工夫しないといけない，と思うようになりました。現在，がん治療薬として，注目されている抗体薬物複合体（ADC：antibody-drug conjugate）がありますが，私はこれを抗 CD10 抗体とマイトマイシンの結合体を作製してモデル実験を実施しました。残念なことにその頃は時代が早すぎて，力価がよくなく，注入しても血中で乖離してしまい，抗がん剤単独の方がよく効く結果だったことを思い出します。固形がんの治療を狙って，がん細胞に高発現している KIT，EGFR，CD10，MUM1 分子に対する抗体も多くの研究員と一緒に作製しました。これらは現在，細胞療法の有力な標的なのですが，私達の抗体はその当時には，がんの病態研究には非常に有用でしたが，残念ながら治療用の抗体としては使えませんでした。名古屋市立大学の内科に赴任してから治療を目的とした CCR4 抗体の前臨床研究を進めることになりました。

▶病気の発見者；高月清（日本学会 1975，BLOOD1977）
▶ ATLL；HTLV-1 感染により発症する悪性の T 細胞腫
（母乳による母子垂直感染，輸血，精液）
▶ HTLV-1 キャリア；世界で 1～2000 万人（日本；100 万人）
▶ Endemicarea；日本西南部（九州，沖縄）
カリブ海沿岸，中南米，中央アフリカ，オーストラリア
▶ ATLL 発症者；HTLV-1 陽性者の約 5%（潜伏期 50～60 年）
▶新患発生頻度；約 1000-700 人 / 年（日本）
（年齢中央値 57 歳）
▶臨床症状；ATLL 細胞は全身職器に浸潤，高カルシウム血症，
重症な免疫不全状態（日和見感染症）
▶予後不良；標準療法がない

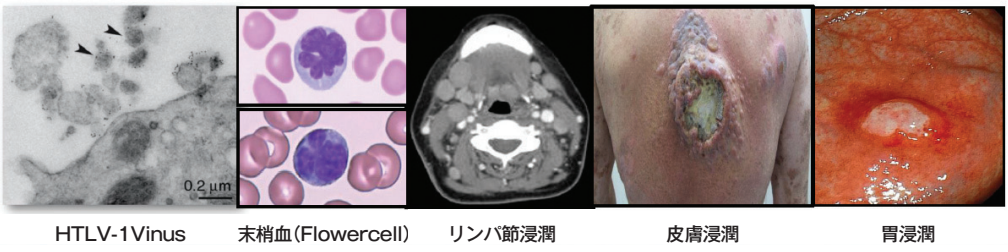


図 1　成人 T 細胞白血病 / リンパ腫（ATLL，ATL）

Ⅳ．成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATLL）について

ATLL は，京都大学血液内科グループの高月清先生と内山卓先生によって，1977 年に発見されました（**図 1**）[2]。私が留学してちょうど 1 年目でしたが，NY でも“日本では診断されたらすぐ死亡するという予後の非常に悪い新しい白血病が発見されたそうだ”と話題になりました。高月先生らによって，当時開発された細胞表面マーカーに対する抗体で解析すると，T 細胞の腫瘍だということがはっきりしました。さらに，興味あることには，この研究は京都大学で行われた臨床研究なので，患者さんは関西に在住の方がほとんどでしたが，患者さん自身か，そのご両親または祖父母には九州地方出身者がおられました。最初の 16 例の症例報告の中で，臨床病態から新しい白血病として ATL の疾患概念を提唱し，既に，ウイルスなど地域流行的なものが関係するということも示唆しています。高月先生方の洞察の鋭さは，まさに臨床家の鏡だと思います。私はこの時大変なショックを受けました。前年まで，名古屋大学と第一日赤という白血病の患者の多い施設の血液標本の診断をしていたので，当然私はこれらの患者を経験していたはずです。私共は，急性単球性白血病と考えられた標本で稀に単芽球に特徴的な核分葉のある細胞の多い白血病があり，発症すると急激な経過をたどり死亡する悪性度の高い白血病として経験的には亜分類していました。彼らの論文を読んだ時，臨床医が患者をしっかり診て疑問に持つか否かによって“臨床の科学的な気づき”が決まるということを学び，勉強になりました。

日本で高月先生が ATL を発見された後，1980 年に HIV の研究で有名な米国の Gallo 先生が原因ウイルス HTLV[3] を，翌年，京都大学の日沼頼夫先生が ATL 細胞から ATLV というウイルスを発見しました[4]。1982 年，癌研究会癌研究所にいた吉田光昭先生がそのウイルスの全遺伝子構造を解明したところ[5]，この独自に同定した 2 つのウイルスは全く同じであることがわかり，その後，国際的には ATLV ではなく HTLV-1 と統

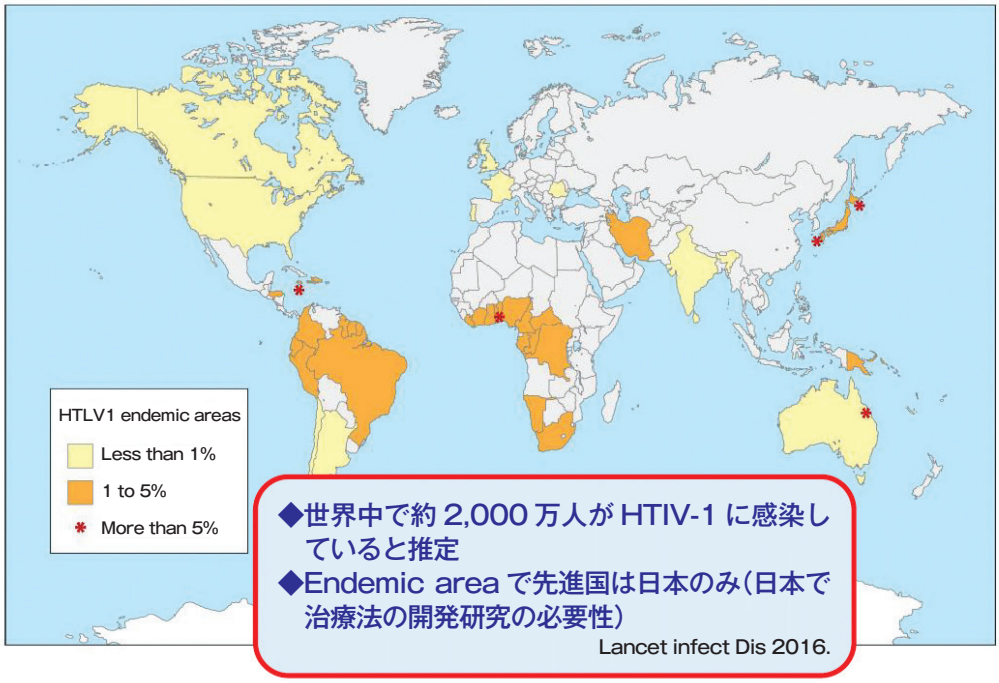


図2　HTLV-1 流行国の地理的分布

一されるようになったのです。後日談になりますが，HTLV-1 ウイルス感染による血液がんは臨床的には白血病型の他，リンパ腫型もあることから，高月先生らの ATL と言う呼称は，成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATLL）と命名されました。

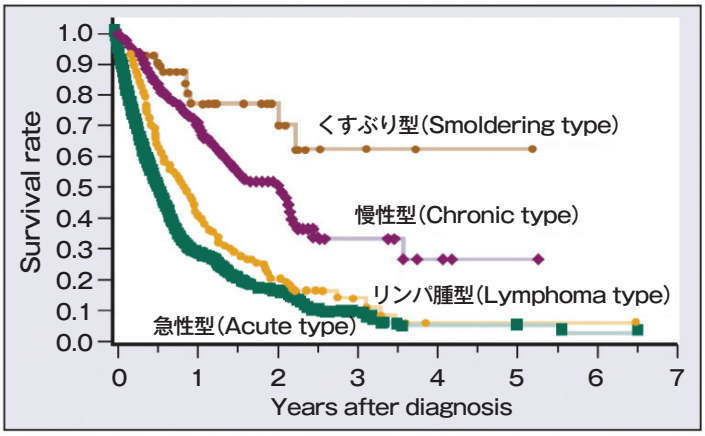
疫学の研究も盛んに進み，長崎大学や愛知県がんセンターのグループは，HTLV-1 ウイルスは，ウイルスキャリアの母親から母乳をとおして子どもにうつる母子感染（垂直感染：Vertical Transmission）が非常に多いこと，さらに輸血や性感染からも伝わることが判明しました。五島列島での介入疫学研究によると，確かに現地で育ったお子さんの HTLV-1 ウイルスキャリア率は高く，断乳に成功したお子さんではウイルスキャリアが減少することも明らかにされました。

HTLV-1 ウイルスのキャリアは日本で約 100 万人，世界ではカリブ海沿岸や南アフリカに，さらにはオーストラリアのアボリジニという原住民に陽性が多いことが知られており，世界全体を調べると，おおよそ 2,000 万人程キャリアがいると言われています[6]（**図2**）。

近年，予防が進み発症者はやや減少傾向ですが，日本では 1,000 人程の患者がいます。

潜伏期が非常に長く，発症年齢は 57 歳ぐらいと高齢発症です。全身の皮膚やリンパ節に浸潤し，T 細胞の腫瘍であるため，重症な感染症で亡くなられることが多い。問題点はなんら治療法がないということでした。世界の多発発症地域は開発途上国であり，日本だけが先進国です。日本で発見され，病因や病態も日本で明らかにされた疾患であり，ATLL に対する治療薬を開発することは，日本人研究者の使命と感じたものでした。

日本では患者数が多いことから，国立がんセンターの下山正徳先生（S36 卒）が 1990 年に全国調査を行いました。ATLL の病型は急性型，リンパ腫型，慢性型にくすぶり方の 4 型分類でき，全体の 8 割を予後の悪い急性型とリンパ腫型が占めることがわかりました。つまり ATLL のほとんどの患者は状態が悪いということです[7~8]（**図3**）。そ



ATLL は臨床的に 4 型に分類
Shimoyama, *Br J Haematol, 1991*
予後が極めて悪い
急性型，リンパ腫型が全体の 80%
生存期間中央値：4 か月～1 年以内

・20 年間治療効果は不変
・標準療法　無し

Disease Subtype	MST (mon)	Survival Rate (%)	
		2-year	4-year
Smoldering	–	77.7	62.8
Chronic	24.3	52.4	26.9
Lymphoma	10.2	21.3	5.7
Acute	6.2	16.7	5.0

図3　ATLL の病型と予後

して，下山先生の時代では 4 ヶ月から 1 年の生存期間しかなく，それから 10 年後に再び国立がんセンターでの調査でも，予後の改善は見られず，有効な治療法がないことに変りありませんでした（**図 3**）。国際的にも問題になり，2008 年に International T-cell Lymphoma Project（ITCLP）が発足し，多様性の強い T 細胞について世界の症例を全部集めて調べようということになりました。このプロジェクトには，前名古屋大学病理学教授の中村栄男先生（S54 卒）が多大な貢献をされました。このプロジェクトの総括でも ATLL はアジアに突出して多いので，日本で解決しなくてはならないということになりました。

この頃，世界で最初に米国の NIH で IL-8 遺伝子のクローニングに成功された松島綱治先生が東京大学教授として帰国され，（株）協和発酵とケモカインレセプターに対する抗体作製の共同研究を開始されましたが，なかなか成功せず，1 個だけ作製できたのが CCR4 に対する抗体でした。同社東京研究所の花井陳雄博士（後の社長）がこの抗体を臨床に使えないかと私に相談されました。私は T 細胞性悪性腫瘍の研究をする中で，多様な T リンパ腫の中には，ケモカインやリンフォカインを産生するものや，それらの受容体などを持つものなど，T 細胞の機能を有する T 細胞リンパ腫が必ずあるはずだと考えていたので，これは良い機会だと喜んで共同研究を開始しました。

V．ATLL における CCR4 分子の発現

私が赴任した名古屋市立大学大学院での一期生だった石田高司先生がマウス抗 CCR4 抗体の解析研究を始めたところ，早速，「CCR4 は T 細胞にでていますよ」という話となり，T 細胞の腫瘍を中心に調べてみたところ，T 細胞の中で特に ATLL では 90% に出現することがわかりました[9～10]（**図 4**）。もう一つ特徴的な末梢性 T 細胞

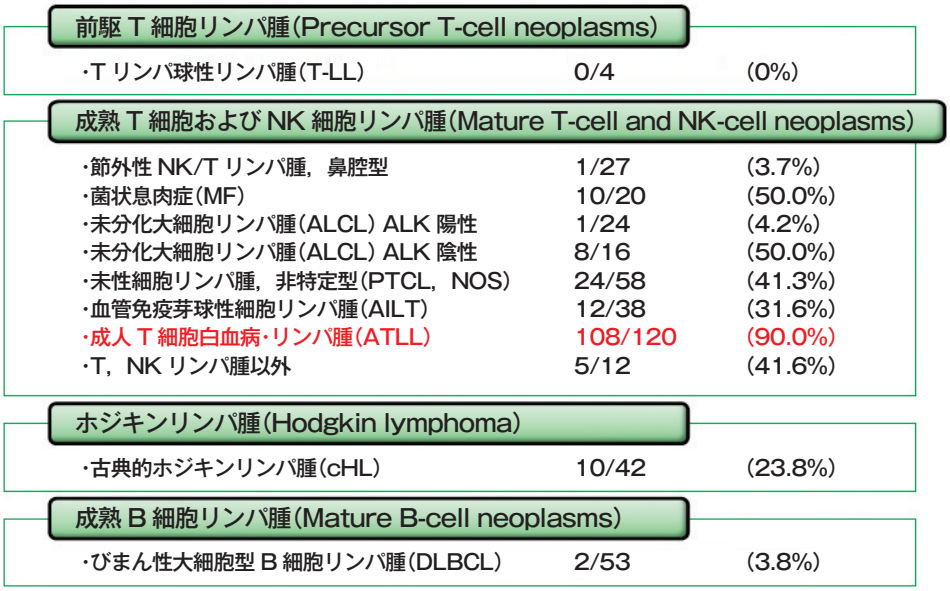


図 4　リンパ性腫瘍における抗 CCR4 抗体の反応

のリンパ腫，非特定型(PTCL-NOS)，未分化大細胞リンパ腫というのにも一部反応があり，これらの CCR4 陽性のリンパ腫疾患の臨床症状などが ATLL と似ており，我々は注目していました。さらに詳細に調べていくと，皮膚に ATLL 細胞の浸潤している ATLL 症例と浸潤のない症例での予後は差がありませんでしたが，CCR4 陽性の ATLL と陰性では有意差を持って予後は異なり，CCR4 陽性例の予後は非常に悪いということが分かりました。そして，先ほどの PTCL-NOS の予後と CCR4 発現を調べてみると，CCR4 陽性と陰性で明らかに予後が違う。CCR4 分子が末梢性 T 細胞性リンパ腫に強く発現することは，予後不良因子であることが明らかになりました。

Ⅵ. 抗 CCR4 抗体療法の前臨床研究

CCR4 の発現特異性から治療の標的として使えるかもしれないと考え，当時，リツキシマブのようにキメラ抗体を作れば治療が可能になるということから，マウスの抗体のキメラ化をお願いしました。この開発研究中に幸運にも協和発酵の東京研究所のグループによって，抗体の糖鎖を修飾すると ADCC（抗体依存性細胞傷害）の活性が違い，その原因がフコースであることを発見し，我々のヒト腫瘍細胞を用いた実験でも糖鎖からフコースを除去すると ADCC の効果が 100～1,000 倍にも増強するということも見出されました。“これは治療に使える”と我々は直感したものでした。

次に前臨床実験の中で最も興奮したデータは，ATLL の患者さんの末梢血検体を用いて，CD3 陽性細胞分画中の CCR4 陽性細胞（ATL 細胞）と非 ATL 腫瘍分画細胞（NK 細胞を含む）を共生培養して抗 CCR4 抗体を添加するという，自家システムによる ADCC を実験したのです。すると，世界初ともいえる試験管内で担がん患者の自家 NK 効果が自分の腫瘍細胞を死滅させることに成功しました（**図 5**）[10, 11]。今となっては驚かない現象ですが，当時は非常にエキサイティングでした。この糖鎖修飾キメラ抗体は患者さんの体内でも ADCC 効果によって臨床に使えるということを力強く思いました。ヒト ATL 移植マウスによる治療実験でも明確な腫瘍縮小効果も示し，確信を持ち，ヒト化糖鎖除去抗 CCR4 抗体の作製を

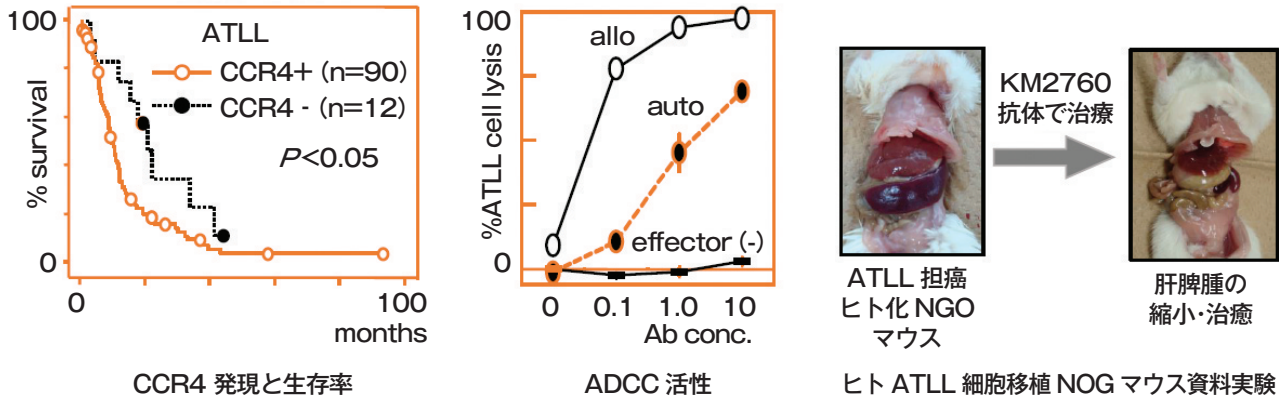


図5　抗 CCR4 抗体療法の前臨床研究

企業に依頼し，更に作製抗体の安全性や安定性の確認や大動物の実験をしていただきました。

Ⅶ. 抗 CCR4 モノクローナル抗体の臨床開発そして臨床研究へ

このようにベーシックリサーチから病態研究，マウスモデル，免疫研究を経て，いよいよ治療に応用(治験)を開始しました。治験の経過を紹介したいと思います。

第 1 相(Phase 1)治験において糖鎖を修飾した抗 CCR4 ヒト化抗体を世界で初めてヒトに投与するという文字通りの First in Human (FIH)の治療を開始しました。1 クールは 4 回抗体を点滴注入し，4 週間後に効果を判定するプロトコールです。初回投与量は通常の抗体投与量の 100 分の 1 から 1000 分の 1 の量である 0.01mg/kg から始めました。順次 3 例ずつ増やしていって治療効果を見ていきました。

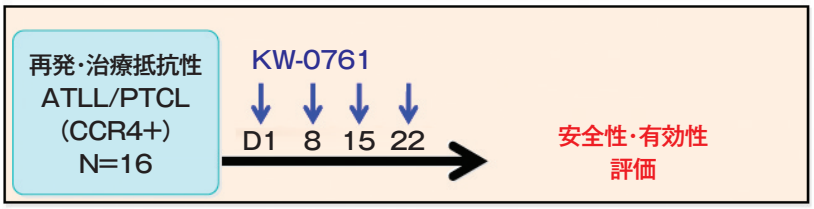
第 2 例目の症例では，急性型で ATL 細胞浸潤による皮疹が出ており，腰椎にも浸潤していました。4 回目投与後の 3 週間後の効果判定日には皮疹が小さく斑点状になり，腰椎の病変も不透明になっていました。我々臨床家としてはよく効いていると思うのですが，効果判定委員会では不変(SD；stable disease)との報告でした。本プロトコールでは SD の場合には病態が悪化するまではそのまま観察治療となっていました。患者は，無治療で観察していた 1 年後には，皮疹だけでなく腰椎病変もが完全に消えて，完全寛解(CR：complete response)になられました。この治験症例には 2 つの重要なポイントがあります。即ち，本抗体療法ではゆっくり治療効果が出ることがあること。抗体量は非常に少量でも効くことがあるという事実です。

3 例目の女性の患者さんは，典型的な急性型症例で，末梢血のリンパ球のほとんどが ATL 細胞でした。一回投与し，1 週間後の投与前の検査では末梢血からは ATL 細胞は消え，治療後判定時まで ATL 細胞は消失しており完全寛解(CR)となりました。

再発・難治の症例を登録した Phase 1 の症例でも完全寛解(CR)や部分寛解(PR：partial response)が出るなど非常に効いていました。注目したいのは，少量の場合で長期生存者が出ている，ということです。Phase1 の集計結果は，16 例が登録され，2 例の CR と 3 例の PR でした。16 例中 5 例に有効で奏効率 31% です[12]（**図6**）。第 2 相(Phase2)試験推奨容量としては 1.0 mg/kg に決定しました。

第 2 相(Phase2)治験では再発した ATLL の 26 症例が対象となりました。普通なら，4ヶ月から半年で亡くなる患者さんばかりです。その 26 例で CR が 8 例，PR が 5 例，SD が 2 例，増悪症例(PD：progressive disease)が 11 例，全体で 26 例中 13 例

多施設共同開発試験（2006 - 2008）



コホート	投与量 (mg/kg)	患者数 (ATLL)
1	0.01	3 (2)
2	0.1	4 (4)
3	0.5	3 (3)
4	1.0	3 (2)
拡大コホート	1.0	3 (2)

	患者数			全奏効率 (%)
	総計	完全緩解 (CR)	部分緩解 (CR)	
ATLL/PTCL	16	2	3	31
ATLL	13	2	2	31

臨床第 2 相試験推奨容量：1.0 mg/kg

図6　再発 ATLL/PTCL に対する臨床第 1 相治験の結果

に有効で，奏効率 50%であることが示されました。完全に治癒したわけではありませんが，非常に有効性が高いことははっきりしました。抗 CCR4 モノクローナル抗体（モガムリズマブ）は，2012 年に日本で開発されたがんに対する初めての抗体医薬として認可されました。この時に感じたことは，企業の協力が非常に重要だということです。これだけ希少ながんに対して，会社としては必ずしも開発研究に前向きではなかったようです。当初は自社での開発は無理と言われましたが，基礎研究や治験のデータを揃えて患者のために開発をして頂くよう何度も依頼したものでした。最後に当時の松田譲社長が，“自社で開発した抗体が患者さんのために役に立つならば”という会社の収支を度外視した決断をしてくださり，初めて可能になったのです。会社にとってもアカデミアとのコラボレーションは非常に大事です。それもなるべく早期から共同開発を進めることが重要です。また，基礎研究者と臨床研究者が密に連携して研究を進めることによって非常に早く進む。我々の臨床研究は，文部科学省，厚生労働省など，政府機関のサポートを受け，さらに，内閣府にも国家的に対応すべき重要な疾患ということで支援して頂きました。

しかしそれだけでは十分ではなく，社会の理解とサポートがないと，希少疾病に対する薬剤の開発はなかなかスムーズには進まない事を実感しました。我々の Phase1 のデータが開示されたときに，“白血病の会”とか“ATL をなくす会”などの患者さんの会が，当時の厚生大臣にこの抗体薬を早く承認して欲しいと要請されました。このような社会の理解と応援が開発研究を大きく前進させると思います。内閣府に ATLL 研究特命チームができて総合対策を行うと決める会議で，我々のデータを説明させていただきました。これらの総和として，初めて日本発の抗体医薬と同時にこの抗体医薬を使用する際の適応を決定できるコンパニオン診断薬も承認していただきました。この頃には日本でも疾患の遺伝子研

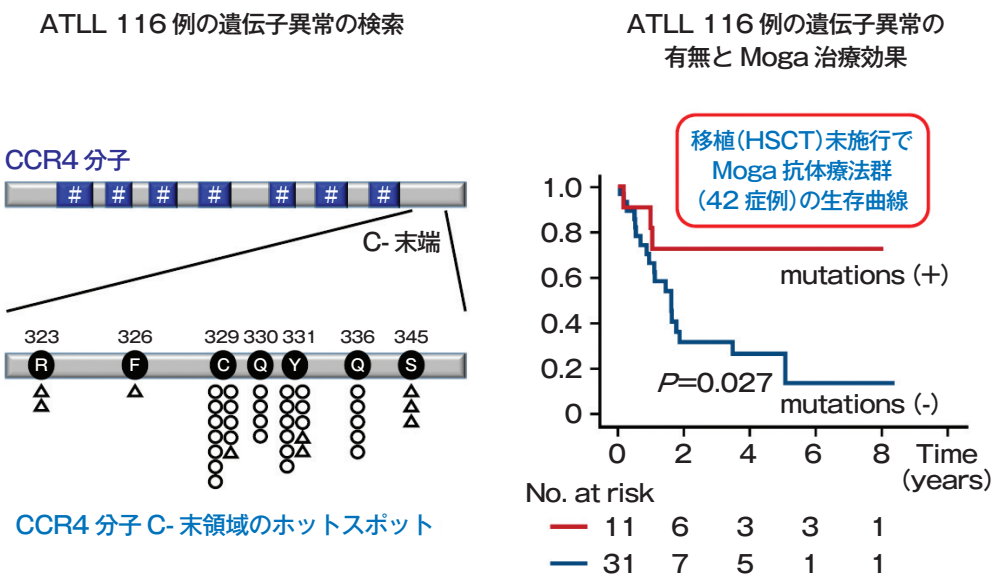


図 7　ATLL 症例の CCR4 分子異常における抗 CCR4 抗体(Moga)治療

究の臨床応用として分子標的治療薬剤の開発研究が盛んになり，“分子標的治療薬の承認には一緒にコンパニオン診療薬も開発することが望ましい”という指針がモガムリズマブの承認を機に出されました。

モガムリズマブは希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)として認められはしましたが，残念ながら会社は，本当に患者さんに最適な使用方法かどうかの育薬研究を，経済的理由から行っていないのが現状です。

モガムリズマブの育薬研究として，2 つほど我々の取り組みを紹介します。1 つは保険承認後から抗体療法が行われた ATLL 患者さん 100 症例を前向きに登録して，その臨床経過を丁寧に医師主導研究として追跡調査しました。その際に患者さんの同意のもと経過のみならず免疫反応や遺伝子変化などを検討する付随研究をさせて頂きました。研究開始以来すでに 10 年以上経過した現在，名古屋市立大学や長崎大学などの共同研究施設からデータの蓄積を解析した興味深い報告がなされ始めています。二つ目の興味あるデータとしては，ATLL 患者の CCR4 遺伝子の C 末に変異のホットスポットがあるということが分かりました(**図 7**)。名古屋市立大学の病理の坂本祐真先生，稲垣宏教授らが同種移植を行わずモガムリズマブだけで治療を行った ATLL42 症例における，CCR4 遺伝子 C 末端の変異の有無と予後の関係を解析しました[13]。その結果，変異のある患者の予後は非常に良い結果が得られました。変異のある症例は，他の治療を選択するよりもモガムリズマブ治療だけで良く，ATLL で造血器幹細胞移植の適応症例でも必ずしも急いで移植をする必要はないと思われました。

Ⅷ. CCR4 分子と制御性 T (Treg)細胞

モガムリズマブと Treg の関係についても進展がありました。Treg に関してはご存知の通り，坂口志文先生が 1995 年に発表されたのですが，Treg 細胞と ATLL 細胞の細胞表面抗原(表現型)

が非常に似ているのです。ATLL の発生母細胞（ノーマル・カウンターパート）が制御性 T（Treg）細胞とする見方，すなわち正常な Treg の細胞が腫瘍化したものが ATLL と考えることもできます。興味あることに，抗 CCR4 抗体療法が効いていない ATLL 症例では副作用も少なくて，有効な患者には副作用が強いという臨床結果が得られています。すなわち抗体投与患者では正常な Treg 細胞も削除され副作用も出るが，この抗体治療が ATLL 細胞にも良く効いている，ということがわかったのです。

ホジキンリンパ腫においてもホジキン細胞の周りに Treg がたくさん集族している症例があることを 2006 年に発表しましたが，CCR4 陽性で FoxP3 の陽性の Treg 細胞が CCR4 分子のリガンドである CCR17 とか CCL22 などを産生するホジキン細胞の周りに集まっている症例ということです。このようなホジキン病では Treg を除去すればリンパ腫は治るかもしれない。また，ホジキン病に弱い免疫抑制剤で Treg 細胞の機能を押さえると有効であるという報告があります。

坂口研究室では，Treg は 3 つの分画に分かれ，本来の Treg 機能を持つ細胞は第 2 分画に有り，この分画の Treg 細胞だと細胞分裂を抑えるし，IFN γ の産生も抑えるなど Treg としての機能が証明されました。また，故 中山睿一先生（Dr. Old 研究室に北大から同時期に留学）は，帰国後，マウスモデルで Treg を除去する目的で抗 CD25 抗体を投与すると腫瘍が縮小するということを 1999 年に報告されています[14]。我々のグループでは愛知医科大学の鈴木進先生が CCR4 分子は機能性 Treg（第 2 分画）細胞に特異的に発現していることを明らかにしましたし，肺がん組織において，いわゆる Treg の細胞が肺がん細胞の周囲に密集して存在しているという症例も見いだし，抗 CCR4 抗体が Treg 細胞の除去に使えるということを示唆しました[15]。

もう一点，がんの免疫療法の研究では，腫瘍抗原を認識した免疫細胞が活性化され，その活性化免疫細胞（CTL）が腫瘍を殺すということが王道であるから，この活性化免疫細胞をより強力にすれば，がん細胞の撲滅に繋がるとがん免疫研究者は信じておりました。しかし，ノーベル賞を受賞された本庶佑先生と James Allison 先生の仕事は，活性化へのポジティブなシグナルをどんどん刺激すると必ずブレーキがかかり，抗腫瘍免疫はかえって抑えられる。だから腫瘍治療に単純なワクチン療法だけでは効かない，PD-1 抗体や PD-L1 の抗体を使うことによってブレーキを外すと，免疫細胞を活性化させれば抗腫瘍効果がでることを示してくれました。それならこの腫瘍局所にある Treg を除くことを併用すると非常に有効な治療になるのではないか，というのが我々の発想です。

そこで，先ず，固形がんに対する抗 CCR4 抗体（モガムリズマブ）単独投与による Treg の除去療法を医師主導で Phase1 治験を開始しました。我々が Phase1a の結果を報告したときに AACR（米国癌学会）がプレスリリースをしてくれました。我々は，これは世界で初めてヒトにおいて癌患者に Treg の除去を施行した治験であり，モガムリズマブは非常に安全に Treg 細胞除去が行えたが，臨床的に有効性を得るにはもう一工夫いるだろうというコメントをしました。

がん臨床における，免疫療法と化学療法の考え方の違いは，化学療法は最大耐用量（MTD：maximal tolerated dose）で治療する。しかし，免疫療法では最小有効量（MED：minimum effective dose）を探すことが大事なのです。臨床医はその違いを念頭に置いて免疫療法の場合は注意深く治療して欲しいと思います。

次いで，投与量の多少による有効性を観察する Phase1 b 治験を固形がんの 39 例に行いました。この治験の解析に関して大阪大学消化器外科の西塔拓郎先生にまとめて頂いたのですが[16]，この臨床結果はやはりあまり効いてないですね。また抗体の投与量が，高投与量（1.0mg/kg）と少量投与（0.1mg/kg）による比較では，あまり効果に関係ないという結果でした。この治験データを国立がんセンター研究所の前田優香先生に抗体投与前後の検体をフローサイトメトリーと CyTOF（mass cytometer）を駆使して多数の免疫関連分子の発現

を同時に詳細に比較検討していただきました。抗体治療によりTregは確かに除去されているが，効かなかったのはCTL細胞（CD8+T細胞）も同時に除去したからではないか，という解析結果でした。我々は落胆しましたが，基礎の解析データから，メモリーT細胞を残存させながらTregを除去する抗体濃度を検討してみてはなど，貴重な解決策を示唆してくれました。将来，実臨床でより有効な治療法として展開できる期待が出てきました。

Ⅸ．ATLL治療研究の最終目標

我々ががん免疫療法で本当に知りたいことは，がん免疫療法を行うことにより，がん局所では免疫学的にどういうことが起こっているのかということです。それを知るには免疫治療の前後での組織の免疫関連細胞の動態を解析する事です。外科治療が予定されている患者さんに手術直前にニボルマブ（抗PD-1抗体）とモガムリズマブの併用免疫療法を行って，術前に行った診断用の生検組織と手術時に摘出された組織の免疫反応を比較検討することです。現在この治験も終了し解析を進めています。本当に免疫療法により，がん病巣でどのような免疫応答が起こっているかが初めてわかってくることになると思います。

さらに，現在注目しているのは，難治性のATLL治療としてCCR4-CAR-T細胞療法を試みてはどうか，ということです。これに関してペンシルバニア大学のCarl June教授の研究室が初めてCD19-CAR-T療法に成功したときにフェローとして参画していた渡邊慶介先生（名大・血液腫瘍内科H17卒）が国立がん研究センター研究所に帰ってこられて，CCR4を標的にしたCAR-T細胞の作製に成功しており，マウスモデルでは既にモガムリズマブが効かなくなった時期にCAR-T細胞療法を行うと，実際に腫瘍の退縮が得られております。渡邊先生らは臨床導入を目指して，国立がん研究センター発のベンチャー企業を立ちあげて進めています。

現在，全世界で免疫チェックポイント阻害剤（ICI：immune checkpoint inhibitor）の治療効果を予知できるバイオマーカーの探索が重要視されています。ICIが効く患者さんと効かない患者さんを識別できないと，有効症例が20～30%では医療的には多くの無効症例に使用していることになり，また医療経済的にも問題です。2019年から5年間の大型プロジェクトで，免疫療法を受けた患者さんの免疫反応を末梢血からと病巣局所から解析をすると共にAIを使って重要な治療関連因子を抽出していき，更には，期待される成果を企業に導出するというプロジェクトを多くの研究者と企業との共同研究を進めてきました。臨床に応用できるいくつかの成果が得られ現在検証中です。

私がATLL研究の最終目的をどこに置いているかというと，現在日進月歩の基礎研究の成果や臨床研究を通して，病態や発症原因のはっきりしているATLLに対する精密医療（Precision Medicine）を確立して，たとえATLLに罹患してもATLLでは命を落とすことなく天寿を全うできるように発病予防を含めた治療法を熟成することです（**図8**）。これがATLLで可能になると，治療困難な固形がんも初めて治癒を目指した治療ができてくると思っています。

Ⅹ．医学研究における Physician Scientist（研究医）の重要性

日本では「がん」は毎年100万人が発症し，約40万人が亡くなられております。私もコロナ禍の時期に2度ほど大きな手術を受けました。患者になると”もっと有効で侵襲性が少なく，より安全で安価な治療“を誰しも望むことを実感しました。そのための現状を打破するようなイノベーティブな診断・治療の開発には，病因とか病態に対する革新的な発見や解明が必要であり，加えて，その革新的な基礎研究の成果を創薬や臨床に導入するTranslational Research（TR）が必須です。医療分野でこのTR研究の担い手として期待されているのがPhysician Scientist（研究医）です。現在の医学教育の中で，Physician Scientist（研究医）を育成することが現在の臨床医には時間的に非

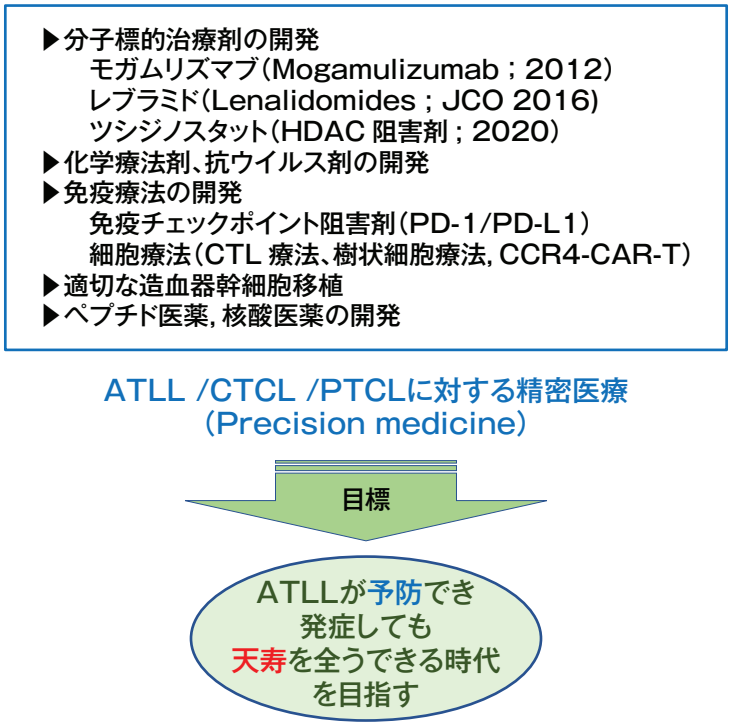


図8　ATLL の治療今後の展望

常に困難な事態になりつつありますが，大学では彼らが研究を続けられる環境を組織として支援してあげて欲しいと強く思っております。また，医学部には多くの Ph.D. の研究者がおられると思いますが，医学部で基盤研究をしている利点として，医療に真剣に取り組んでおられる素晴らしい臨床医と接する機会があると思います。時には，自分の研究成果と医学・医療との接点を考えるに良い研究環境だと思います。

医学部の大学院生や研究員は，基盤研究を進めると共に次世代の医学・医療を創造する架け橋となるよう頑張って頂きたいと思います。大いに期待しております。

本日はご清聴ありがとうございました。

謝辞

私は 1969 年に医学部を卒業して以来研究生活を大過なく継続する事ができ，無事今年に傘寿を迎えることができました。それには，常に素晴らしい研究環境を与えてくださった名古屋大学医学部，スローン・ケタリングがんセンター，愛知県がんセンター研究所，名古屋市立大学，愛知医科大学，名古屋大学大学院，それに家族の理解の賜物と感謝しております。

各々の研究の場でこれまでご指導を頂いた先生方，並びに共同研究者の皆様に心より御礼を申し上げると共に皆様と一緒に研究ができたことを誇りに思っております。臨床研究に関しましては，治験に参加していただいた患者さんやご家族の皆様のご協力に感謝すると共に臨床研究医として大きな励ましを頂きました事，嬉しく思っております。

最後に，本日の受賞記念講演会を企画して頂きました名古屋大学大学院医学研究科の木村宏研究科長を始め大学関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

利 益 相 反

筆者は ARC Therapies 株式会社に利益相反を有している。

文 献

1) Kohler G, milstein C：Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975；256(5517)：495-497.
2) Uchiyama T, Takatsuki K, et al：Adult T-cell leukemia：Clinical and hematologic features of 16 cases. Blood 1977；50(3)：481-492.
3) Poiesz BJ, et al：Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 1980；77：7415-7419.
4) Hinuma Y , et al：Adult T-cell leukemia：antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci USA 1981；78(10)：6476-6480.
5) Seiki M, et al：Human adult T-cell leukemia virus：complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. Proc Natl Acad Sci USA 1983；80：3618-3622.
6) Gonçalves DU, et al ：Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. Clin Microbiol Rev 2010；23(3)：577-589.
7) Shimoyama M：Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol 1991；79(3)：428-437.
8) Tobinai K, et al：Abeloff' s Clinical Oncology 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone/Elsevier, 2008；2425-2441.
9) 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 2003；9(10 Pt 1)：3625-3634.
10) Ishida T, et al：The CC chemokine receptor 4 as a novel specific molecular target for immunotherapy in adult T-Cell leukemia/lymphoma. Clin Cancer Res 2004；10(22)：7529-7539.
11) Masaki A, et al：Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary adult T cell leukemia/lymphoma cell-bearing NOD/Shi-scid, IL-2R γ null mouse model. J Immunol 2013；191(1)：135-144.
12) 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 2010；28(9)：1591-1598.
13) Sakamoto Y, et al：CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. Blood 2018；132：758-761.
14) Onizuka S, et al：Tumor rejection by in vivo administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody. Cancer Res. 1999；59(13)：3128-3133.
15) Suzuki S, et al：Current status of immunotherapy. Japanese Journal of Clinical Oncology 2016；46(3)：191-203.
16) Saito T, et al：Phase Ib study on the humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in advanced solid tumors. Nagoya J Med Sci 2021；83(4)：827-840.