

## 病理の現場から

成人T細胞性白血病／リンパ腫における抗 CCR4 抗体薬：  
CCR4 遺伝子変異の意義

坂本 祐真\* 稲垣 宏\*

## 内 容 紹 介

成人T細胞性白血病／リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATL) は我が国に多い、予後不良な末梢性T細胞性腫瘍である。モガムリズマブ (ポテリジオ®) は CCR4 蛋白を標的とする抗体治療薬であり、本邦において CCR4 陽性 ATL および末梢性T細胞性リンパ腫に広く使用されている。以前より、一部の ATL 患者がモガムリズマブに非常に高い感受性を示すことが知られていたが、そのバイオマーカーは不明であった。我々は、ATL 症例を対象に CCR4 遺伝子変異を検索し、その意義を後方視的に解析したところ、1) CCR4 変異は ATL 症例の33%において認められること、2) CCR4 変異を有する ATL 患者は、CCR4 変異を有さない患者に比較し、モガムリズマブの治療感受性が極めて良好 (5年生存率73% vs 26%) であることが明らかになった。

## はじめに

成人T細胞性白血病／リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATL) は HTLV-1 ウイルスによって起こされる、極めて予後不良の末梢性T細胞性腫瘍である。全世界では HTLV-1 キャリアは1,000~2,000万人ほど存在し、わが国では、九州・沖

縄地方に多い。HTLV-1 感染後、ATL 発症までには数十年という長期を要し、発症時の年齢は50-70歳である。また HTLV-1 キャリアの5~10%が ATL を発症する<sup>1-4)</sup>。HTLV-1 感染経路として母乳、輸血、性交などが知られているが、中でも重要な感染経路は母乳である。ATL はその臨床像から急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4つに病型分類される<sup>2-4)</sup>。急性型、リンパ腫型、予後不良因子 (LDH, アルブミン, BUN の1つ以上が異常値) を有する慢性型は、急速な経過をたどり、アグレッシブ ATL と呼ばれる。多剤併用化学療法や造血幹細胞移植、最近では抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブや免疫調整薬であるレナリドミドが治療に用いられているが、患者の5年全生存率はおよそ10%に留まる。一方、予後不良因子を有さない慢性型およびくすぶり型は比較的緩徐な経過をたどり、インドレント ATL と呼ばれる。インドレント ATL 患者の約半数は約19か月の経過でアグレッシブ ATL へと進行する<sup>3-9)</sup>。

## I. 抗 CCR4 抗体薬モガムリズマブ (ポテリジオ®)

ケモカイン受容体の一つである CCR4 (CC chemokine receptor 4) は、CD4 陽性タイプIIヘルパーT細胞に選択的に発現し、ATL 症例の90%以上に陽性が認められる<sup>10-12)</sup>。CCR4 蛋白を標的とする抗体薬であるモガムリズマブが名古屋市立大学を中心とした研究グループにより開発され、再発または難治性 CCR4 陽性 ATL を適応症として、2012年3月に承認され、優れた治療効果を上げている<sup>12-20)</sup>。

—Key words—

成人T細胞性白血病／リンパ腫, CCR4 遺伝子変異, モガムリズマブ, 治療効果予測

\* Yuma Sakamoto, Hiroshi Inagaki :

名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床病態病理学分野

## II. ATLにおける *CCR4* 遺伝子変異

近年、次世代シーケンスによるゲノム解析技術は飛躍的に進歩を遂げている。ATLも大規模コホートで網羅的に解析され、遺伝子変異やコピー数の異常をはじめとして、そのゲノム異常の全体像が徐々に解明されてきている<sup>21~23</sup>。近年、約1/3のATL患者が*CCR4* 遺伝子に体細胞変異陽性であることが明らかにされた。*CCR4* 変異の結果、CCR4 蛋白の脱感作および内在化に必要なC末端領域(細胞質領域)を欠いた変異型CCR4 蛋白が生じる。ATL細胞株を用いた解析により、リガンドにより誘導される変異型CCR4 蛋白の内在化が、野生型CCR4 と比較して低下していることが示された。変異型CCR4 を発現しているATL細胞株では、野生型CCR4 と比較してリガンドによる遊走亢進、PI3K/Aktの活性化、生存期間の延長が示された。またATL患者由来の腫瘍細胞を用いた解析により、*CCR4* 変異を有する患者群は*CCR4* 変異を有さない群と比較して、有意にCCR4 発現が増強していることが示された<sup>23~25</sup>。

## III. ATLにおける *CCR4* 変異

上記の解析により*CCR4* 変異は機能獲得型変異であることが推察されているが、ATL患者における*CCR4* 変異の持つ意義はまだまだ十分に解明されていない。我々は、*CCR4* 変異とモガムリズマブ治療感受性との関連を検討するために、ATL症例を対象に*CCR4* 変異の有する臨床病理学的意義を後方視的に解析した<sup>26</sup>。

名古屋市立大学病院および共同研究施設より蒐集したATL症例(n=116)を対象とした。症例は、男性54名、女性62名(年齢範囲41~90歳、年齢中央値64歳)で、急性型73例、リンパ腫型20例、予後不良因子を有する慢性型7例、予後不良因子を有さない慢性型4例、くすぶり型12例であった。パラフィン包埋標本または末梢血単核細胞より腫瘍の総DNAを抽出し、CCR4 蛋白のC末端に相当する遺伝子領域をPCR法で増幅し、Sanger sequence法により変異解析を実施した。さらに、既報の*CCR4* ナンセンス変異(C329\*, Q330\*, Y331\*, Q336\* および Y347\*)については、高感度変異検出法であるSNaPshot®法(Applied Biosystems)を用いて解析した。その結果、*CCR4* 変異は38/116例(33%)において認められた(図1)。*CCR4* 変異と臨床的因子との関連を検討したところ、*CCR4* 変異と主要な臨床的因子との相関関係は見られなかった。

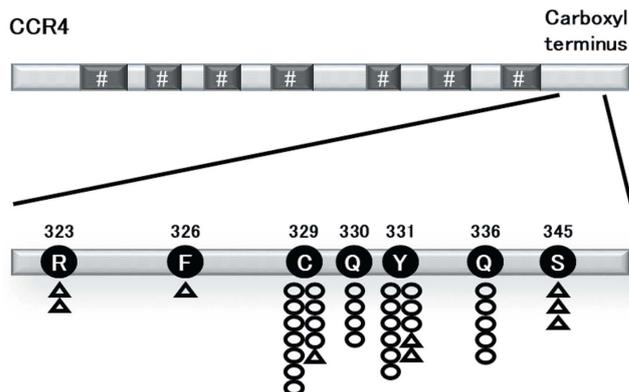


図1 Positions, types, and frequencies of *CCR4* somatic alterations in ATL patients.

A triangle indicates a frameshift mutation and an open circle indicates a non-sense mutation. #, transmembrane domains.

## IV. *CCR4* 変異がATL患者予後に及ぼす影響

本研究で解析された全ATL患者(116例)、インドレントATL(100例)、アグレッシブATL(16例)の5年全生存割合(overall survival, OS)はそれぞれ、46%, 94%, 38%であった。これらのコホートにおいて、*CCR4* 変異とOSとの関連は認めなかった。次に、治療による患者予後解析を実施するため、患者コホートを次の3群に分類した: 1) 同種造血幹細胞移植(allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, HSCT)が施行された31症例、2) HSCTは受けず、モガムリズマブを含まない治療が施行された43症例、3) HSCTは施行されず、モガムリズマブを含む治療を受けた42症例。*CCR4* 変異は前2者の予後への影響は認められなかったが、3)の患者コホートにおいて、*CCR4* 変異を有する群は、モガムリズマブに対して高い感受性を示した。すなわち、5年生存率は変異陽性群では72%であったが、*CCR4* 変異陰性群では26%であった(図2A)。さらに、アグレッシブATLに絞って解析すると、その結果はより顕著であった(図2B, 5年生存率80% vs 25%)。

## V. *CCR4* 変異はモガムリズマブ治療感受性を予測するバイオマーカーである

我々のデータは、*CCR4* 変異を有するATL患者はモガムリズマブに対する感受性が非常に高いことを示唆している。*CCR4* 変異を有するATL患者では、HSCT治療を受けずとも、モガムリズマブ治療により長期間にわたって生存できる(腫瘍を抑え込める)

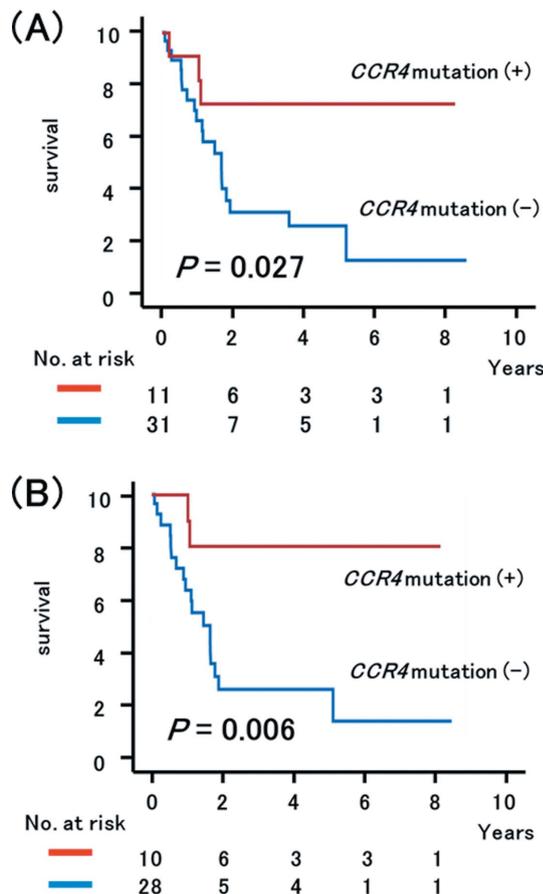


図2 Overall survival of ATL patients according to *CCR4* mutations.

Patients received mogamulizumab-containing treatment, but no allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. (A) ATL patients of both aggressive and indolent variants and (B) ATL patients of aggressive variant.

可能性がある。詳細は不明であるが、以下の機序が考えられる：1) *CCR4* 蛋白の内在化が *CCR4* 変異により阻害される、2) リガンド存在下であっても腫瘍細胞表面 *CCR4* 蛋白発現が保持される、3) 保持された表面 *CCR4* 蛋白に対して、モガムリズマブが強い抗体依存性細胞傷害活性を發揮する<sup>23,24)</sup>。

## おわりに

我々の研究は、*CCR4* 変異の有無が ATL 患者の治療選択に今後、重要になることを示唆しているが、今回解析した患者コホートは残念ながら十分大きなものではない。現在、より大きなコホートを用いて、*CCR4* 変異とモガムリズマブ治療感受性との関連を詳細に解析しているところである。またモガムリズマブは、ATL 以外の *CCR4* 陽性 T 細胞リンパ腫に対しても有望な分子標的薬である。われわれは現在、ATL

以外の T 細胞リンパ腫においても *CCR4* 変異がモガムリズマブ治療感受性を予測するバイオマーカーであるか解析を進めている。

## 文 献

- 1) Matsuoka M, et al: Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 270–280.
- 2) Swerdlow SH, et al: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Classification 2017.
- 3) Ishitsuka K, et al: Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e517–526.
- 4) Bazarbachi A, et al: How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011; 118: 1736–1745.
- 5) Katsuya H, et al: Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 2015; 126: 2570–2577.
- 6) Takasaki Y, et al: Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 2010; 115: 4337–4343.
- 7) Tsukasaki K, et al: VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5458–5464.
- 8) Ishida T, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 2012; 120: 1734–1741.
- 9) Ishida T, et al: Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4086–4093.
- 10) Bonecchi R, et al: Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* 1998; 187: 129–134.
- 11) 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* 2002; 99: 1505–1511.
- 12) 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: 3625–3634.
- 13) Ishida T, et al: CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5494–5500.
- 14) Ito A, et al: Defucosylated anti-*CCR4* monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL

- cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2R gamma (null) mice in vivo. *J Immunol* 2009 ; **183** : 4782 – 4791.
- 15) Ishii T, et al : Defucosylated humanized anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 as a novel immunotherapeutic agent for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2010 ; **16** : 1520 – 1531.
- 16) 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** : 1591 – 1598.
- 17) 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* 2012 ; **30** : 837 – 842.
- 18) Ogura M, et al : Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014 ; **32** : 1157 – 1163.
- 19) 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* 2015 ; **169** : 672 – 682.
- 20) Ishida T, et al : Mogamulizumab for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma : Updated follow-up analysis of phase I and II studies. *Cancer Sci* 2017 ; **108** : 2022 – 2029.
- 21) Kogure Y, et al : Genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2017 ; **108** : 1719 – 1725.
- 22) Watanabe T. Adult T-cell leukemia : molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood* 2017 ; **129** : 1071 – 1081.
- 23) Kataoka K, et al : Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 2015 ; **47** : 1304 – 1315.
- 24) Nakagawa M, et al : Gain-of-function CCR4 mutations in adult T cell leukemia/lymphoma. *J Exp Med* 2014 ; **211** : 2497 – 2505.
- 25) Yoshida N, et al : CCR4 frameshift mutation identifies a distinct group of adult T cell leukaemia/lymphoma with poor prognosis. *J Pathol* 2016 ; **238** : 621 – 626.
- 26) Sakamoto Y, et al : CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. *Blood* 2018 ; **132** : 758 – 761.