

学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 田中寛希

学位論文名 成人 T 細胞白血病に対する mogamulizumab 療法の臨床的有効性を改善するキメラ型 CD16-CD3 ζ レセプターを発現させた遺伝子改変 T 細胞の開発

学位論文の要約

成人 T 細胞白血病 (adult T cell leukemia : ATL) は、human T-lymphotropic virus type -1 (HTLV-1) 感染が原因の高齢者に好発する難治性末梢性 T 細胞性腫瘍である。愛媛県を含む西日本が HTLV-1 の高浸潤地域である。ATL に対する治療法開発は、現在も不十分で、国内では mLSG15 と呼ばれる多剤併用抗がん剤治療が主として用いられているが、50%生存期間は 10 カ月程度に留まる。一方、同種造血幹細胞移植だけが数年に渡る無進行生存を達成しているが、高齢者に好発する ATL は移植適応患者が少なく、また、移植患者も移植後治療関連有害事象である移植片対宿主病などによる生活の質の低下が問題となっている。最近、ATL 腫瘍細胞が高頻度に発現するケモカイン受容体 4 (CCR4) に対するモノクローナル抗体 (mogamulizumab) が本邦で開発され、2012 年に承認された。しかし、臨床的使用経験症例が蓄積されるにつれて、mogamulizumab 無効例もしばしば遭遇される様になり、その克服は、ATL 診療に於いて重要な課題となっている。

Mogamulizumab はその治療機序として患者体内の Natural Killer (NK) 細胞による抗体依存性細胞障害活性 (antibody-dependent cellular cytotoxicity : ADCC) を介して抗腫瘍効果を発揮する。そこで我々は、mogamulizumab 治療抵抗 ATL 症例を検討した結果、強力な抗がん剤治療が mogamulizumab に対する NK 細胞を含めたエフェクター細胞を減らしてしまうことが抗腫瘍効果減弱の原因であると気が付いた。

我々は、これまで、がんに対するモノクローナル抗体の臨床効果が治療の進行と共に減弱することに対する解決の一つとして、NK 細胞に代わる輸注可能な ADCC エフェクター細胞の開発を行って来た。本研究では、mogamulizumab と人工 ADCC エフェクター細胞を併用した輸注療法が抗 ATL 治療効果を向上できるかにつき検討した。つまり、新たに開発した免疫グロブリン Fc 部分に対する結合能を高めた CD16 分子と CD3 ζ 分子を結合させたキメラ型受容体遺伝子 (cCD16-CD3 ζ) を、レンチウイルスベクターを用いて末梢血 T 細胞に導入しエフェクター細

胞 (cCD16 ζ -T 細胞) を作製し、mogamulizumab 併用の抗 ATL 活性を検討した。

遺伝子改変した cCD16 ζ -T 細胞は、その細胞表面に CD16 分子を高発現し、少量の IL-2 存在下に容易に拡大培養出来た。In vitro の検討では CCR4 陽性 ATL 細胞株と各種 CCR4 陰性コントロール細胞を使用した。細胞障害活性はフローサイトメトリーによる CD107a assay と 51Cr release assay で検討し、ELISA 法を用いて炎症性サイトカイン産生を測定した。健常人末梢血 T 細胞を遺伝子改変して得られた cCD16 ζ -T 細胞は、in vitro において mogamulizumab で オプソニン化された ATL 細胞株 (n=7) と患者由来の ATL 細胞 (n=4) 全てに対し強い ADCC 活性を示した。その細胞障害活性はエフェクター細胞数依存性に、また抗体濃度依存性に発揮された。cCD16 ζ -T 細胞による ADCC 活性は IL-2 による刺激で活性化された NK 細胞による程度とほぼ同等であり、NK 細胞に代替し得るものと考えられた。ATL 患者 (n=3) の CD8 陽性 T 細胞を遺伝子改変した cCD16 ζ -T 細胞は mogamulizumab 存在下に自己の ATL 細胞に対しても in vitro で細胞障害活性を認めた。また、luciferase 遺伝子で標識した ATN-1/luc 細胞を免疫不全マウスに皮下接種した髄外腫瘍モデルと、血行性播種させた白血病モデルを作成し mogamulizumab と併用した経静脈的細胞投与での in vivo 抗腫瘍効果を検討した。その結果、cCD16 ζ -T 細胞と mogamulizumab を併用した治療群では control 群に比較して明らかな腫瘍増殖抑制効果と生存期間の延長を認めた。

正常 NK 細胞は ADCC 活性を発揮した後はほとんど増殖しないが、CD4+T 細胞と CD8+T 細胞の混合である cCD16 ζ -T 細胞は ADCC 活性を発揮した後、主に cCD16 ζ -CD4+T 細胞から産生される I 型サイトカイン (INF- γ 、IL-2、TNF- α) によって増殖しうることから、本治療法は抗腫瘍効果の持続性も期待される。以上の結果から、本治療法は、年齢や合併症等により同種造血幹細胞移植の適応が無い大多数の ATL 患者に対して mogamulizumab の治療効果を大きく向上させる新たな細胞免疫療法となり得る可能性を示すものである。なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文 : Hiroki Tanaka, Hiroshi Fujiwara, Fumihiro Ochi, Kazushi Tanimoto, Nicholas Casey, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kiyotaka Kuzushima, Hiroshi Shiku, Takashi Sugiyama, A. John Barrett, Masaki Yasukawa : Development of engineered T cells expressing a chimeric CD16-CD3 ζ receptor to improve the clinical efficacy of mogamulizumab therapy against adult T cell leukemia. *Clinical Cancer Research* 22(17) : 4405-4416, 2016 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2714