

厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・臨床
試験に関する研究

担当責任者 石田 高司 名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨：ATL 患者において、血清キヌレニン/トリプトファン比高値群は低値群に比べ、有意に生存期間が短い。また、血清キヌレニン/トリプトファン比高値はATL 患者において独立した有意な予後不良因子である。血清キヌレニン/トリプトファン比高値は aggressive ATL 患者においても、独立した有意な予後不良因子である。ATL 患者における血清キヌレニン/トリプトファン比高値は、ATL 細胞におけるIDO 産生を反映していると考えられ、IDO はATL に対する新規治療の標的分子になりうると考えられた。

A. 研究目的

2012 年、ATL に対する治療薬としてCCR4 抗体(モガムリズマブ)が日本で承認された。モガムリズマブは再発ATL 患者に対し、約 50%の奏効率を示すが、残り 50%の患者には効果不十分であり、ATL の予後は依然として不良である。従って新規治療薬開発は緊急課題である。近年、多くの悪性腫瘍において抗腫瘍免疫を利用した治療戦略が注目されている。一方で悪性腫瘍は様々なメカニズムにより抗腫瘍免疫を回避する。その免疫回避機構の一つとして、トリプトファン代謝が注目されている。Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) はトリプトファンをキヌレニンに分解する経路の律速酵素で、代謝産物の蓄積もしくは局所でのトリプトファンの枯渇がT細胞の増殖抑制やアポトーシスの誘導を引き起こす結果、免疫を抑制すると考えられている。IDO の高発現は種々の悪性腫瘍で予後不良と関連することが報告されており、腫瘍の免疫機構からの逃避に關与していることが示唆される。本研究ではATL で認める免疫不全と、トリプトファン代謝の関係を詳細に解析し、現在さまざまながん種に対し臨床開発が進んでいるIDO 阻害薬の、ATL に対する可能性を検討する。

B. 研究方法

ATL患者 96名、HTLV-1無症候性キャリア 38名、健常人40名の血清中トリプトファン、キヌレニン濃度を高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析器(HPLC/MS)を用いて測定した。ATL患者、HTLV-1無症候性キャリア、健常人における血清トリプトファン、キヌレニン濃度、キヌレニン/トリプトファン比を比較解析し、ATL患者においては、それぞれの値と各種臨床的パラメーターを比較解析した。IDOはトリプトファンをキヌレニンに分解する経路の律速酵素であることから、キヌレニン/トリプトファン比を、IDO活性のサロゲートマーカーとし、解析を進めた。

(倫理面への配慮)

ヒト由来の検体を用いた研究については、名古屋市立大学大学院医学研究科ヒト遺伝子倫理審査委員会の承認を得た上で実施している。

C. 研究結果

血清キヌレニン/トリプトファン比は健常人、HTLV-1 無症候性キャリア、ATL 患者において、それぞれ 6.0, 5.7, 3.6-9.7 (mean, median, range); 9.3, 8.4, 4.5-18.7; 17.8, 12.7, 3.7-75.5; であった。血清キヌレニン/トリプトファ

ン比は、健常人は HTLV-1 無症候性キャリアに比較し、有意に高く、ATL 患者は HTLV-1 無症候性キャリアに比較し、有意に高かった。また ATL 患者 96 名中、血清キヌレニン/トリプトファン比高値群 (n=38) の生存期間中央値は 7.3 月、低値群 (n=58) は 24.8 月であり、高値群で有意に短かった (P<0.001)。ECOG PS (0,1 vs 2-4)、age (<70 vs >70)、血清アルブミン値 (≥ 3.5 vs <3.5)、血清 sIL2R 値 ($\leq 20,000$ vs $> 20,000$)、臨床病型 (indolent vs aggressive)、を共変量因子とした多変量解析の結果血清キヌレニン/トリプトファン比高値は有意な予後不良因子である事が明らかになった (Hazard Ratio 1.905, 95% CI 1.082-3.352)。次に急性型、リンパ腫型 (aggressive variant) ATL 79 例で同様の解析を行った。血清キヌレニン/トリプトファン比高値群 (n= 37) の生存期間中央値は 7.3 月、低値群 (n= 42) は 18.1 月であり、高値群で有意に短かった (P=0.001)。さらに ECOG PS、age、血清アルブミン値、血清 sIL2R 値、を共変量因子とした多変量解析の結果、血清キヌレニン/トリプトファン比高値は有意な予後不良因子である事が明らかになった (Hazard Ratio 2.010, 95% CI 1.127-3.582)。

ATL 病変生検組織の検討で、主に ATL 細胞が IDO を産生していることが示された。

D. 考察

HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞は IDO を産生することにより、宿主の抗腫瘍免疫から回避している。同時に ATL 細胞の IDO 産生は、ATL 患者で認める免疫不全に関与している。

E. 結論

ATL 患者において、血清キヌレニン、トリプトファン濃度は、予後予測に有用である。また、IDO は ATL に対する新規治療の標的分子になりうる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive ATL: a randomized phase II study. *Br J Haematol*. In press,

Totani H, Kusumoto S, Ishida T, Masuda A, Yoshida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Murakami S, Mizokami M, Ueda R, Niimi A, Inagaki H, Tanaka Y, Iida S. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy. *Int J Hematol*. 2015 Jan 30. [Epub ahead of print]

Suzuki T, Kusumoto S, Masaki A, Ishida T, Inagaki H, Iida S, Mori F. CD30-positive primary bone marrow lymphoma mimicking Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 2015 Feb;101(2):109-11.

Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 10;32(11):1157-63.

Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Masaki Ri, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, Iida S, Ueda R. HTLV-1 bZIP factor specific CD4 T cell responses in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. 2014 Feb 1;192:940-7.

Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res*. 2014 Mar;44(3):354-7.

Mori F, Ishida T, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. *Eur J Haematol*. 2014 Mar;92(3):219-28.

Xia H, Yamada S, Aoyama M, Sato F, Masaki A, Ge Y, Ri M, Ishida T, Ueda

R, Utsunomiya A, Asai K, Inagaki H. Prognostic impact of miR-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/ lymphoma. *Hum Pathol*. 2014 Jun;45(6):1192-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし