



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1670号
学位記番号	第1187号
氏名	坂本 祐真
授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位論文の題名	CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment (CCR4 遺伝子変異はモガムリズマブ (抗 CCR4 抗体) 治療における成人 T 細胞性白血病/リンパ腫の良好な予後と関連する) Blood 2018;132:758-761
論文審査担当者	主査： 山崎 小百合 副査： 高橋 智, 稲垣 宏

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma, ATL) はその臨床像からアグレッシブ ATL とインドレント ATL に分類される。ケモカインレセプターである *CCR4* は、ATL の 90%以上に発現しており、モガムリズマブ (抗 *CCR4* 抗体) の治療標的となっている。次世代シーケンス技術により、ATL 患者の約 1/3 の症例で、*CCR4* 遺伝子変異が同定されたが、その意義は十分に解明されていない。我々は、*CCR4* 変異の臨床病理学的意義を解析した。

【症例と方法】ATL 症例 (n=116) のパラフィン切片または末梢血単核細胞よりゲノム DNA を抽出した後、*CCR4* 遺伝子変異ホットスポットを含む DNA 断片を直接シーケンス法にて解析した。さらに、既報の *CCR4* ナンセンス変異 (C329*、Q330*、Y331*、Q336*および Y347*) を高感度な変異塩基解析法である SNaPshot 法を用いて検出した。

【結果】*CCR4* 変異は 38/116 例 (33%) において認められた。*CCR4* 変異と臨床的因子との関連を検討したが、年齢、性別、臨床病型、ECOG performance status、Ann Arbor stage、血清 sIL-2 レセプター、カルシウム、白血球数、ヘモグロビン、血小板数等いずれの臨床的因子とも有意な相関関係は見られなかった。*CCR4* 変異の予後への影響を検討したところ、全 ATL 症例 (n=116)、を用いた解析では全生存率に影響はなかった。また、移植治療 (-) かつモガムリズマブ治療 (-) グループ (n=43)、同種造血幹細胞移植を施行されたグループ (n=31) においても *CCR4* 変異による全生存率への影響は見られなかった。しかし、移植治療 (-) かつモガムリズマブ治療 (+) のグループ (n=42) において、*CCR4* 変異陽性の ATL 患者は変異陰性患者と比較して、モガムリズマブに対する感受性が非常に高いということが明らかになった (5 年生存率はそれぞれ 72.2%と 26.2%、 $P=0.027$)。

【考察】この知見は、おそらく *CCR4* 蛋白の内在化機序が *CCR4* 変異により阻害されることにより、リガンド存在下であっても細胞表面 *CCR4* 蛋白発現が保持されることによると考えられる。また我々の研究は、*CCR4* 変異を持つ患者の大部分は同種造血幹細胞移植を受けずとも、モガムリズマブ治療により長期間にわたって腫瘍を抑え込める可能性があることを示唆している。さらには、ATL 患者の治療戦略を組み立てる上で、*CCR4* 変異の有無が重要となるかもしれない。現在、モガムリズマブは日本において、ATL 以外の *CCR4* 陽性末梢性 T 細胞性リンパ腫にも承認されており、その適応はさらに広がると考えられる。今回の研究成果は、ATL 以外の様々な T 細胞性腫瘍に適用される可能性がある。

【結論】*CCR4* 変異はモガムリズマブ治療効果を予測するバイオマーカーである。今後、より大規模な患者コホートでの詳細な解析が望まれる。

1048 字

(注) 和文で 2, 0 0 0 字以内でまとめる

論文審査結果の要旨

【緒言】成人T細胞性白血病/リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma, ATL) は予後不良のT細胞性腫瘍である。ケモカインレセプターであるCCR4は、ATLの90%以上に発現しており、モガムリズマブ (抗CCR4抗体) の治療標的となっている。次世代シーケンス技術により、ATL患者の約1/3の症例で、CCR4遺伝子変異が同定されたが、その意義は十分に解明されていない。我々は、CCR4変異の臨床病理学的意義を解析した。

【症例と方法】ATL症例 (n=116) のパラフィン切片または末梢血単核細胞よりゲノムDNAを抽出した後、CCR4遺伝子変異ホットスポットを含むDNA断片を直接シーケンス法にて解析した。さらに、既報のCCR4ナンセンス変異 (C329*, Q330*, Y331*, Q336*およびY347*) を高感度な変異塩基解析法であるSNaPshot法を用いて検出した。

【結果】CCR4変異は38/116例 (33%) において認められた。CCR4変異と臨床的因子との関連を検討したが、年齢、性別、臨床病型、ECOG performance status、Ann Arbor stage、血清sIL-2レセプター、カルシウム、白血球数、ヘモグロビン、血小板数等いずれの臨床的因子とも有意な相関関係は見られなかった。CCR4変異の予後への影響を検討したところ、全ATL症例 (n=116) を用いた解析では全生存率に影響はなかった。また、移植治療 (-) かつモガムリズマブ治療 (-) グループ (n=43)、同種造血幹細胞移植を施行されたグループ (n=31) においてもCCR4変異による全生存率への影響は見られなかった。しかし、移植治療 (-) かつモガムリズマブ治療 (+) のグループ (n=42) において、CCR4変異陽性のATL患者は変異陰性患者と比較して、モガムリズマブに対する感受性が非常に高いということが明らかになった (5年生存率はそれぞれ72.2%と26.2%、 $P=0.027$)。

【考察】この知見は、CCR4蛋白の内在化機序がCCR4変異により阻害されることにより、リガンド存在下であっても細胞表面CCR4蛋白発現が保持されることによると考えられる。また我々の研究は、CCR4変異を持つ患者の大部分は同種造血幹細胞移植を受けずとも、モガムリズマブ治療により長期間にわたって腫瘍を抑え込める可能性があることを示唆している。さらには、ATL患者の治療戦略を組み立てる上で、CCR4変異の有無が重要となるかもしれない。現在、モガムリズマブは日本において、ATL以外のCCR4陽性末梢性T細胞性リンパ腫にも承認されており、その適応はさらに広がると考えられる。今回の研究成果は、ATL以外の様々なT細胞性腫瘍に適用される可能性がある。

【結論】CCR4変異はモガムリズマブ治療効果を予測するバイオマーカーである。今後、より大規模な患者コホートでの詳細な解析が望まれる。

【審査の内容】主査の山崎教授より、実験手技について、移植治療とモガムリズマブについて、CCR4変異と皮膚障害との関連など7項目、第一副査の高橋教授よりATL細胞の起源、免疫染色への応用、CCR4リン酸化部位についてなど7項目の質問がなされた。そして第二副査の稲垣教授からは、ATL発見の歴史、疫学、形態学など5項目の質問がなされた。これらの質問に対して十分な回答が得られ、申請者は学位論文の趣旨を理解し専門領域の知識も有しているものと判断した。本論文で申請者らは、CCR4変異を有するATL患者はモガムリズマブ治療に高い反応性を示すことを示した。これらの知見から、CCR4変異はモガムリズマブ治療において重要な治療奏功性予測因子であり、今後、ATL治療ガイドラインに影響を与えることが予想される。以上より、審査委員会は申請者に対して博士 (医学) の称号を与えるに相応しいと判断した。